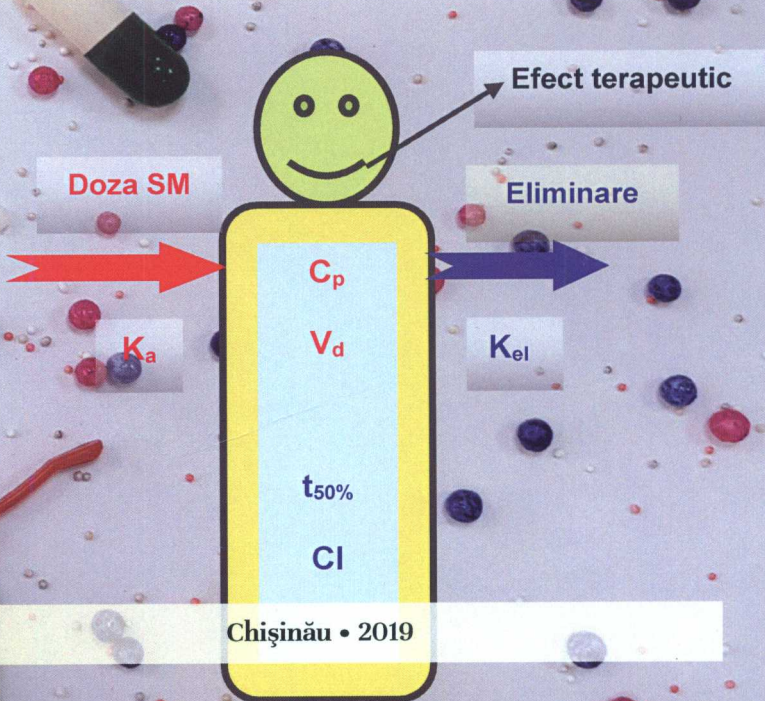


615  
853

EUGEN DIUG  
DIANA GURANDA  
CRISTINA CIOBANU

# BIOFARMACIE ȘI FARMACOCINETICĂ

COMPENDIU  
(ediția a II-a completată)



Chișinău • 2019

673  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ  
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

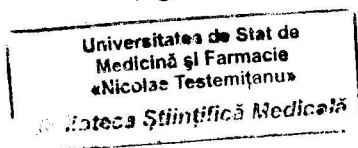
FACULTATEA DE FARMACIE  
CATEDRA DE TEHNOLOGIE A MEDICAMENTELOR

EUGEN DIUG  
DIANA GURANDA  
CRISTINA CIOBANU

# BIOFARMACIE ȘI FARMACOCINETICĂ

COMPENDIU  
(ediția a II-a completată)

756686



SL3

Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2019



Aprobat la ședința Consiliului de Management al Calității a USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr.3 din 06.03.2019)

**Autori:**

- Eugen Diug,** doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar;  
**Diana Guranda,** doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar;  
**Cristina Ciobanu,** doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar

**Recenzenți:**

- Vladimir Valica,** dr. hab. șt. farm., prof. univ., șef al Catedrei de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”;  
**Corina Scutari,** dr șt. med., conf. univ., Catedra de farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”.

În compendiu sunt expuse principiile de bază ale Biofarmaciei și Farmacocineticii clasice în conformitate cu curriculumul și planul de studii la Biofarmacie și Farmacocinetică. Lucrarea este destinată studenților-farmaciești și farmaciștilor practicieni.

Redactor: *Lidia Serghienko-Ciobanu*

---

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

**Diug, Eugen.**

Biofarmacie și farmacocinetică: Compendiu / Eugen Diug, Diana Guranda, Cristina Ciobanu; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Fac. de Farmacie, Catedra de Tehnologie a Medicamentelor. – (ed. a 2-a compl.). – Chișinău: Medicina, 2019 (Tipogr. „Print-Caro”). – 204 p.: fig., tab.

Referințe bibliogr.: p. 199-204. – 150 ex.

ISBN 978-9975-82-152-0.

615.015:661.12(075.8)

D 53

---

© CEP Medicina, 2019

© E.Diug, D.Guranda, C. Ciobanu, 2019

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b> .....	6
<b>ASPECTE TEORETICE</b> .....	9
1. Etapele biotransformării medicamentelor.....	10
1.1. Aspectul biofarmaceutic al comprimatelor .....	16
1.2. Aspectul biofarmaceutic al capsulelor .....	18
1.3. Aspectul biofarmaceutic al supozitoarelor.....	22
2. Ionizarea substanțelor medicamentoase.....	23
3. Absorbția medicamentelor .....	33
3.1. Absorbția medicamentelor în tractul gastrointestinal .....	33
3.1.1. Absorbția la nivelul mucoasei bucofaringiene.....	35
3.1.2. Absorbția la nivelul mucoasei gastrice .....	37
3.1.3. Absorbția la nivelul mucoasei intestinului subțire.....	41
3.1.4. Absorbția la nivelul mucoasei intestinului gros.....	44
3.1.5. Absorbția rectală .....	46
3.2. Absorbția parenterală .....	47
3.2.1. Absorbția vasculară.....	48
3.2.2. Absorbția intramusculară și subcutană .....	49
3.2.3. Absorbția percutanată .....	49
3.2.4. Absorbția din implanturi.....	54
3.2.5. Absorbția vaginală și uterină .....	55
4. Sistemul de clasificare biofarmaceutic al substanțelor medicamentoase.....	58
5. Biodisponibilitatea medicamentelor .....	66
6. Bioechivalența medicamentelor.....	81
7. Farmacocinetica clasică .....	88
7.1. Model monocompartimental.....	90
7.1.1. Administrarea intravenoasă .....	90
7.1.2. Administrarea extravasculară .....	93
7.2. Model bicompartimental.....	100
8. Farmacocinetica formelor și sistemelor farmaceutice cu eliberare modificată .....	101

8.1. Forme farmaceutice cu eliberare rapidă în cavitatea bucală.....	105
8.1.1. Procedee de preparare.....	106
8.1.2. Tehnologii patentate folosite la fabricarea comprimatelor orodispersabile.....	107
8.2. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită și susținută .....	111
8.2.1. Eliberare de ordinul zero .....	111
8.2.2. Eliberare binară.....	112
8.2.3. Eliberare bifazică.....	113
8.2.4. Eliberare poziționată.....	115
8.2.5. Eliberare accelerată.....	116
8.2.6. Eliberare circadiană (crono-eliberare).....	116
8.2.7. Eliberare întârziată.....	117
8.2.8. Eliberare multiplă-pulsatilă .....	118
9. Farmacocinetica sistemelor farmaceutice cu eliberare controlată ....	118
9.1. Sisteme cu eliberare pre-programată .....	120
9.2. Sisteme terapeutice cu activarea cedării .....	123
9.3. Sisteme cu eliberare autoreglabilă sau feedback .....	125
9.4. Sisteme iontoforetice .....	127
10. Farmacocinetica sistemelor cu eliberare la țintă a substanțelor medicamentoase.....	128
10.1. Sisteme cu eliberare la țintă bazate pe transportori medica- men-țoși coloidali .....	130
10.1.1. Microparticule (microsfere și microcapsule).....	130
10.1.2. Nanoparticule (dendrimeri, nanotuburi de carbon, nanoparticule mezoporoase silicaticе, puncte cuantice, nanoparticule de aur, nanoparticule lipidice solide, micle polimerice, lipozomi) .....	133
10.2. Anticorpi monoclonali (generația a 3-a de transportori).....	145
10.2.1. Date istorice despre descoperirea și dezvoltarea anticorpilor monoclonali .....	146
10.2.2. Avantaje și dezavantaje ale preparatelor pe bază de anticorpi monoclonali .....	148
10.2.3. Clasificarea anticorpilor monoclonali.....	149
10.2.4. Producerea anticorpilor monoclonali.....	151



<b>II. LUCRĂRI PRACTICE DE LABORATOR</b> .....	153
Lucrarea Nr. 1. <i>Descrierea modelului farmacocinetic monocompartmental in vitro. Construirea graficului de etalonare a salicilatului de sodiu</i> .....	153
Lucrarea Nr. 2. <i>Farmacocinetica dozei unice. Administrarea intravenoasă rapidă</i> .....	155
Lucrarea Nr. 3. <i>Farmacocinetica dozei unice. Administrarea extravasculară</i> .....	157
Lucrarea Nr. 4. <i>Farmacocinetica dozelor repetate. Administrarea intravenoasă</i> .....	160
Lucrarea Nr. 5. <i>Perfuzarea intravenoasă</i> .....	162
Lucrarea Nr. 6. <i>Totalizare</i> .....	164
Lucrarea Nr. 7-8. <i>Evaluarea parametrilor biofarmaceutici ai salicilatului de sodiu din diferite forme farmaceutice solide și diverse formulări</i> .....	165
Lucrarea Nr. 9-10. <i>Disponibilitatea farmaceutică a substanțelor medicamentoase din comprimate și capsule</i> .....	167
Lucrarea Nr. 11-12. <i>Disponibilitatea farmaceutică a substanțelor medicamentoase din forme semisolide</i> .....	172
Lucrarea Nr. 13. <i>Totalizare</i> .....	175
Lucrarea Nr. 14. <i>Rezolvarea problemelor de farmacocinetică. Evaluarea deprinderilor practice</i> .....	175
 <b>III. MODELE DE PROBLEME DE BIODISPONIBILITATE ȘI FARMACOCINETICĂ</b> .....	176
 <b>IV. LUCRUL INDIVIDUAL AL STUDENȚILOR</b> .....	185
Bibliografie recomandată (obligatorie, suplimentară).....	199
Surse de informare folosite la alcătuirea compendiului (publicații în domeniul dat, surse internet).....	200

## INTRODUCERE

Progresele din domeniul *Farmacologiei*, în special cele din *Farmacocinetică și Farmacodinamie*, au contribuit la apariția și dezvoltarea unei noi științe farmaceutice – **Biofarmacia**, care, la rândul ei, a determinat evoluția *Tehnologiei farmaceutice* și sporirea exigențelor ce se impun în realizarea calității unui medicament, prin introducerea unui nou parametru, cum ar fi **biodisponibilitatea** substanței medicamentoase din forma sau din sistemul farmaceutic în care a fost încorporată.

Astfel, obiectivele majore ale formulării în Tehnologia farmaceutică sunt asigurarea unui profil optim al eliberării substanței medicamentoase și transportul acesteia, *nemodificată*, la locul acțiunii sale farmacologice.

Eficacitatea terapeutică a unui medicament este demonstrată prin interacțiunea substanței medicamentoase cu receptorii biologici specifici, evaluată prin screening farmacologic, clinic și prin testul biologic de control – determinarea biodisponibilității.

Biofarmacia se ocupă de stabilirea relațiilor dintre proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și cele ale formelor sau sistemelor farmaceutice, pe de o parte, și efectele observate, pe de altă parte, cât și de studiul factorilor fiziologici susceptibili de a modifica efectul terapeutic.

Indiferent de calea de administrare, momentul administrării medicamentului și cel al acțiunii efectului terapeutic, substanța medicamentoasă trebuie să străbată o serie de etape, grupate în **trei faze** distincte: **farmaceutică; farmacocinetică și farmacodinamică**, desemnate clasic sub numele *biotransformare* – un proces dinamic, care conduce la efectul terapeutic.

Principiile de bază ale biofarmaciei și farmacocineticii cunosc o răspândire largă în cercetarea farmaceutică legată de formularea medicamentului pe principii biofarmaceutice, precum și medicale, în vederea utilizării raționale a medicamentului.

### Sugestii metodologice de predare-învățare

Disciplina *Biofarmacie și farmacocinetică* este predată în mod clasic: prelegeri, lucrări de laborator, lucrul individual. Cursul este ținut în semestrul IX de către titularul de curs. Studenții pot accesa prelegerile în format PDF pe site-ul catedrei și actualul compendiu din bibliotecă. Un sprijin

concret în înțelegerea farmacocineticii îl poate constitui **experimentul în laborator**. Această formă de activitate le oferă studenților o bază eficientă pentru o mai bună prezentare a conceptelor expuse la cursuri, precum și posibilitatea de a aplica cunoștințele teoretice în practică.

Datorită faptului că este dificil de a efectua real un studiu farmacocinetic pe animale de experiență sau pe voluntari în instruirea practică a studenților-farmacisti, deseori se recurge la folosirea diferitor **modele farmacocinetice in vitro (virtuale)**. Aceste modele permit de a simula procesele de dizolvare, absorbție, distribuire și eliminare a substanței medicamentoase.

Ca model de bază în efectuarea experiențelor de laborator a fost luat modelul farmacocinetic monocompartmental deschis *in vitro*. Acesta a fost adaptat sub aspectul aparaturii existente și a modului de lucru pentru a-l face util studenților în laboratorul de Biofarmacie și Farmacocinetică.

Modelul servește la determinarea parametrilor farmacocinetici, ajută la înțelegerea semnificației lor sau la evaluarea proprietăților biofarmaceutice ale medicamentelor. Pentru o mai bună însușire a materiei de studii, au fost propuse un șir de probleme de farmacocinetică experimentală și clinică, precum și de biofarmacie, probleme care sugerează domenii de aplicare practică în alcătuirea schemelor de administrare a medicamentului în situații clinice, precum și în formularea medicamentelor pe principii biofarmaceutice.

În procesul de instruire sunt folosite diferite mijloace tehnice: aparatul de dizolvare Erweka DT-6 (metodă farmaceutică de testare); spectrofotometru; reactivi. La finele orelor practice fiecare student prezintă lucrul efectuat, sub formă de grafice și calcule ale parametrilor farmacocinetici, cu concluziile respective. Lucrul individual include **instruirea virtuală** cu ajutorul CD-lor și filmelor de biofarmacie și farmacocinetică (20 de ore), efectuarea lucrărilor de curs, conform repartizării individuale a câte o substanță medicamentoasă pentru fiecare student, din lista medicamentelor înregistrate în Republica Moldova (35 de ore) conform unui algoritm și aprofundarea cunoștințelor prin studierea literaturii suplimentare (25 de ore). Pentru evaluarea cunoștințelor și deprinderilor practice, către finele semestrului IX, fiecare student prezintă **lucrarea de curs** pe suport de hârtie. În urma discuțiilor lucrarea este evaluată cu notă, aceasta fiind parte componentă a notei medii anuale.

Catedra este dotată cu 13 calculatoare (*computer Workstation PC 1330 Navigator și 12 PC Mini Nettop Seli 3Q core, și monitor BENQ*). Calculatoarele sunt conectate la internet prin sistemul *Wireless N (Router model WR941ND)*.



Compendiul este constituit din noțiuni teoretice privind conceptul de bază al Biofarmaciei și Farmacocineticii, urmate de descrierea unor teme de lucrări practice și a lucrului individual.

Lucrările sunt programate pentru 3 ore. Fiecare lucrare este însoțită de descrierea scopului, materialelor utilizate, modului de lucru și de prelucrare a rezultatelor experimentale. Materialul a fost verificat timp de mai mulți ani la orele de lucrări practice de Biofarmacie și Farmacocinetică în cadrul catedrei. Ediția a II-a a acestei lucrări a fost completată cu informații actualizate la cerințele de instruire a specialiștilor farmaciști în domeniul medicamentului sub aspect biofarmaceutic și farmacocinetic. Compendiul a fost completat cu noi teme de farmacocinetică a formelor și sistemelor farmaceutice cu eliberare modificată, controlată și de transport la țintă. Au fost incluse noi probleme de biofarmacie și farmacocinetică clinică, cât și compartimentul referitor la lucrul individual al studentului.

Pentru îmbunătățirea conținutului acestei lucrări sunt bine-venite sugestiile și propunerile cadrelor didactice și ale studenților.

# I. ASPECTE TEORETICE

## DEFINIȚII

### **Biofarmacie**

„Studiul factorilor care influențează biodisponibilitatea medicamentului la om sau animale și utilizarea acestei informații pentru optimizarea acțiunii farmacologice sau efectului terapeutic în aplicații clinice.” (J Pk Bioph 1:3, 1973)

### **Alte definiții:**

„Studiul relațiilor dintre proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase, formelor lor farmaceutice și efectele observate după administrarea lor.”

„Studiul efectelor interacțiunii dintre medicament ca sistem fizico-chimic și organism ca sistem biologic.”

### **Farmacocinetică**

„Studiul cineticii absorbției, distribuției, metabolizării și eliminării medicamentelor (metaboliților) în funcție de doză și timp și corespunderea acesteia răspunsului farmacologic, terapeutic ori toxic la animale sau om.” (J Pk Bioph 1:3, 1973)

### **Biodisponibilitate**

„Cantitatea medie de substanță medicamentoasă absorbită din forma farmaceutică care devine disponibilă în compartimentul organismului pentru acțiunea sa.” (Code of federal Regulation, USA)

### **Alte definiții:**

„Proporția din cantitatea medicamentului administrat care ajunge **nemodificată** în circuitul sistemic și viteza cu care are loc acest proces.”

## 1. ETAPELE BIOTRANSFORMĂRII MEDICAMENTELOR

Indiferent de calea de administrare a substanței medicamentoase într-o formă farmaceutică sau alta, în doze unice sau repetate, se așteaptă un răspuns biologic din partea organismului, exprimat prin efect terapeutic, intensitatea căruia depinde în mare măsură de concentrația substanței active la locul de acțiune.

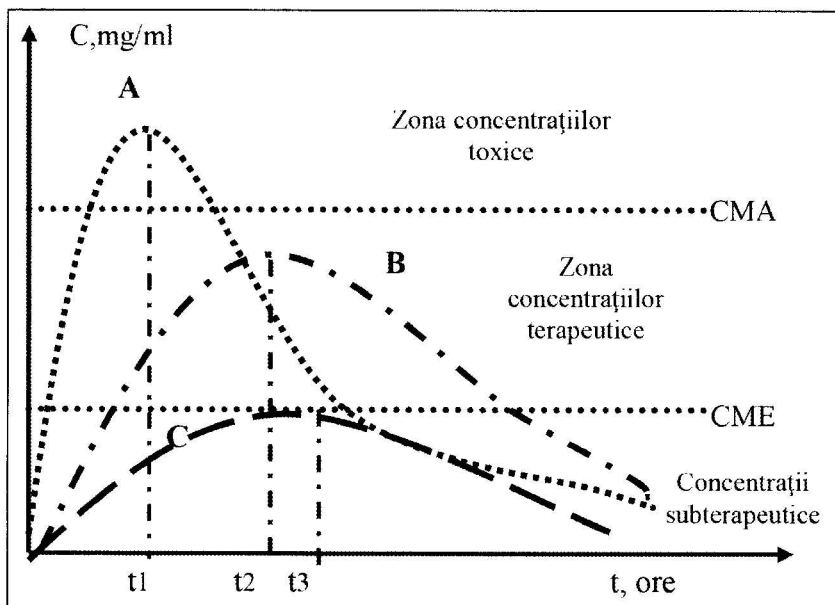


Fig. 1. Curbele concentrațiilor plasmatice ale substanței medicamentoase administrată extravascular în 3 forme farmaceutice cu cedare diferită (A, B, C)

Selectarea formei farmaceutice, a căii de administrare, dozei și a intervalului de dozare se efectuează astfel, ca nivelul concentrației plasmatice a substanței medicamentoase să se afle în **intervalul concentrațiilor terapeutice**. Limita inferioară a intervalului terapeutic constituie **concentrația minimală eficientă** (CME), iar limita superioară – **concentrația maximală admisibilă** (CMA). Concentrațiile care se află sub intervalul terapeutic nu antrenează efecte, iar cele de deasupra provoacă apariția efectelor secundare (fig.1).

În figura 2 sunt prezentate schematic etapele dintre administrarea medicamentului și obținerea efectului terapeutic, numit modelul **E.A.D.M.E.R.**



(eliberare, absorbție, distribuție, metabolizare, eliminare și răspuns biologic).

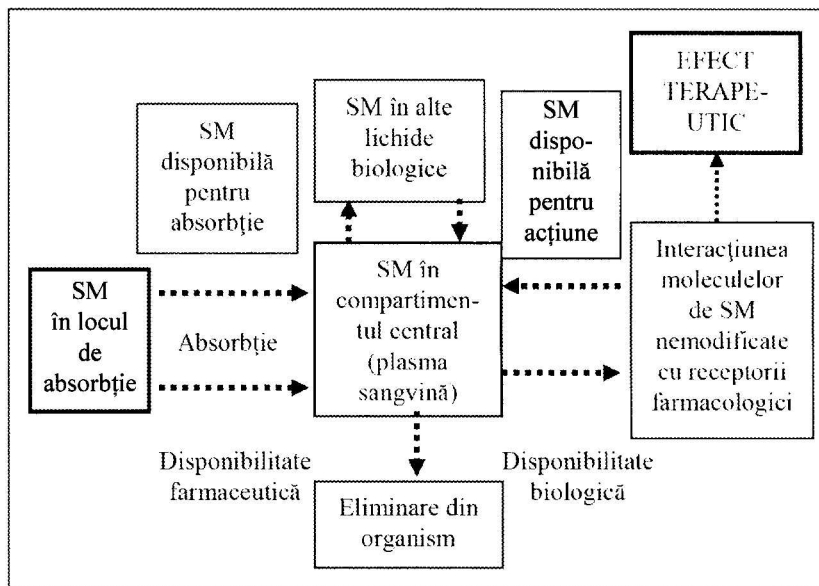


Fig. 2. Reprezentarea schematică a etapelor de acționare a unui medicament în organism și a răspunsului farmacologic (modelul simplificat E.A.D.M.E.R.)

Astfel, se observă 3 etape distincte: farmaceutică; farmacocinetică și farmacodinamică (fig. 3).

**Faza farmaceutică** (sau **biofarmaceutică**) (gr. *bios* — viață + farmacie) cuprinde procesele de eliberare (cedare) și dizolvare a substanței medicamentoase la locul de administrare.

**Faza farmacocinetică** (gr. *pharmakon* = medicament + *kinesis* = mișcare) include procesele evolutive ale medicamentului (sub aspect cantitativ în funcție de timp), cum ar fi absorbția, transportul, distribuția, biotransformarea și eliminarea sa.

**Faza farmacodinamică** (gr. *pharmakon* = medicament + *dynamis* = forță) este caracterizată prin intensitatea răspunsului biologic ca rezultat al interacțiunii moleculelor nemodificate ale substanței medicamentoase cu receptorii farmacologici.

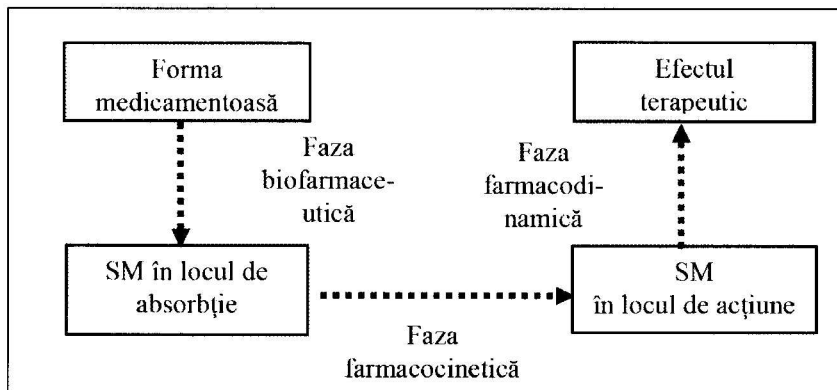


Fig. 3. Fenomenele care urmează administrării unui medicament

### ***Faza biofarmaceutică***

Dacă luăm drept exemplu comprimatele (sau capsulele), cea mai dificilă formă farmaceutică din punct de vedere biofarmaceutic, de altfel, și cu cele mai mari probleme de biodisponibilitate, atunci faza biofarmaceutică este compusă din câteva etape (fig. 4): dezagregarea comprimatului (capsulei), eliberarea substanței medicamentoase și dizolvarea ei. După trecerea substanței medicamentoase în soluție, datorită proceselor de difuzie are loc transferul produselor de ionizare a substanței prin mucoasa peretelui tractului gastrointestinal. Gradul de ionizare depinde în mare măsură de constanta de ionizare ( $pK_a$  – valoare intrinsecă, caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte) a SM și de valoarea pH-ului la locul de absorbție.

De regulă, ***forma neionizată*** a substanței este ***liposolubilă și absorabilă***. Astfel, scopul biofarmaciei constă în argumentarea formulării unui medicament capabil să pună la dispoziția organismului o cantitate cât mai mare de substanță medicamentoasă nemodificată din doza declarată pe unitatea farmaceutică (comprimat, capsulă, supozitor etc.) disponibilă pentru absorbție.

Există un șir de factori care ar putea influența viteza de dizolvare și concentrația substanței medicamentoase la locul de absorbție.

***Factorii farmaceutici***, numiți și ***biofarmaceutici***, sunt clasificați în 5 grupe:

1. **Starea chimică a substanței medicamentoase.**
2. **Starea fizică a substanței medicamentoase.**

3. Originea și cantitatea substanțelor auxiliare.
4. Tipul formei farmaceutice și modul de administrare.
5. Procedeele tehnologice aplicate.

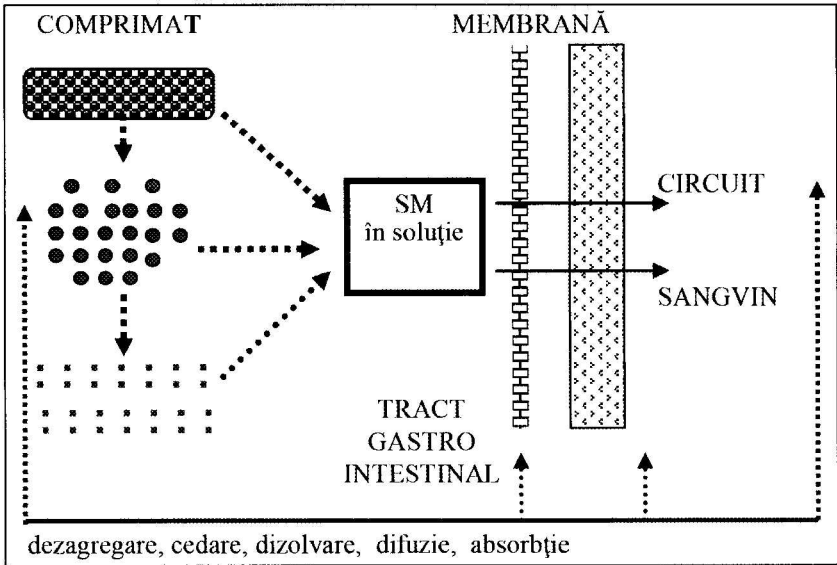


Fig. 4. Etapele fazei biofarmaceutice

**1. Starea chimică a substanței medicamentoase.** O varietate de manipulări chimice pot fi utilizate pentru a îmbunătăți stabilitatea și biodisponibilitatea medicamentelor. *Esterii* pot fi obținuți din acizi și baze pentru a produce derivați mai stabili, care, odată absorbiți, hidrolizează în molecula activă. De exemplu, în tractul gastrointestinal se absoarbe doar 40-60% de ampicilină, folosirea esterilor de ampicilină cu un grad mai mare de lipofilie (pivampicilină) duce la o absorbție mai mare (concentrația plasmatică pentru pivampicilină este de 6,8  $\mu\text{g/ml}$ , comparativ cu cea a ampicilinei de 1,96  $\mu\text{g/ml}$ ). Stabilitatea și solubilitatea atât a acizilor, cât și a bazelor tinde să crească atunci când sunt sub *formă de săruri* (administrarea sării solubile a penicilinei conduce la creșterea concentrațiilor plasmatice, comparativ cu administrarea formei acide libere).

**2. Starea fizică a substanței medicamentoase.** *Solubilitatea și viteza de dizolvare* – etapele determinante ale ratei de absorbție a medicamentelor administrate oral – sunt: rata de dizolvare și rata de permeabilitate a medicamentului prin membrană. *Dimensiunea particulei și suprafața*



*efectivă* – reducerea dimensiunii particulelor – au fost utilizate pentru a crește absorbția unui număr mare de substanțe medicamentoase greu solubile, cum ar fi digoxina, griseofulvinul, nitrofurantoina și tolbutamida. Cu toate acestea, există medicamente cum ar fi nitrofurantoina, în cazul în care reducerea particulelor conduce la iritații gastrice datorită concentrației gastrointestinale crescute a medicamentului. Datorită *polimorfismului*, atunci când substanța există în mai multe forme cristaline, adică în formă polimorfă, mulți compuși formează cristale cu diverse structuri moleculare ce pot avea proprietăți fizice diferite, cum ar fi viteza de dizolvare și solubilitatea. De exemplu, riboflavina se prezintă sub trei forme polimorfe cristaline diferite, care au puncte diferite de topire și solubilitate. *Solvați/ hidrați* – sunt determinate diferențe semnificative în rata de dizolvare a hidraților, fiind mai mare la formele anhidre de ampicilină, cafeină, teofilină, glutetimidă și mercaptopurină. *Starea de ionizare* – molecula traversează prin difuzie pasivă membrana celulară în starea neionizată, astfel reprezentând forma absorbabilă a substanței. *Coefficientul de repartiție lipide/apă* reprezintă o măsură a lipofiliei sau hidrofiliei unei substanțe active.

**3. Originea și cantitatea substanțelor auxiliare.** *Diluanții* hidrofilici formează un strat hidrofil în jurul particulelor de medicament hidrofobe, adică promovează dizolvarea și absorbția medicamentului hidrofob. *Lianții* (alginat de sodiu, amidon, gelatină, PVP) conferă proprietăților hidrofile suprafeței granulelor o mai bună dizolvare a medicamentului. *Lubrificanții* hidrofobi (talc, stearat de Mg, Ca, acid stearic) inhibă penetrarea apei în comprimate și astfel micșorează dezintegrarea acestora, cei hidrofilici (lauril-sulfat de sodiu, benzoat de sodiu, PEG 400, 600, 8000) favorizează dizolvarea substanței active. *Dezagreganții* contribuie la scăderea cantității de dezintegranți – scade semnificativ absorbția medicamentului. *Agenții de viscozitate* acționează ca o barieră mecanică la difuzarea medicamentului din forma sa de dozare și întârzie tranzitul digestiv. *Agenții tensioactivi* pot spori sau întârzi absorbția medicamentului. Surfactanții anionici și neionici sunt cei mai utilizați excipienți în industria farmaceutică, fiind utilizați pe scară largă ca agenți de solubilizare în formulări orale, injectabile și nazale, de exemplu eterul de polioxietilenă favorizează absorbția gastrică sau rectală a cefalosporinelor, clindamicinei, penicilinei și fosfomicinei trometamol, însă îngreunează absorbția insulinei. *Agenții de suspendare* stabilizează particulele de medicament solide și astfel afectează absorbția medicamentului (derivați de celuloză, gelatină, gumă tragacant, algi-nați, bentonite, carboxipolimetilen și iodură de polivinilpirolidonă). Agenții de

suspendare se selectează în fabricarea suspensiilor în funcție de lipsa interacțiunii cu substanța activă (amfetamina și CMC Na formează un complex greu solubil), pH-ul formei (hidroxipropil celuloza se utilizează începând cu pH-ul 6, comparativ cu hidroxietil celuloza care este stabilă și la pH-ul 2) și sarcina ionică. *Coloranții*, chiar și la o concentrație scăzută de colorant solubil în apă, pot avea un efect inhibitor asupra vitezei de dizolvare a mai multor medicamente cristaline. Moleculele de colorant se adsorb pe suprafața cristalină și inhibă dizolvarea medicamentului, de exemplu albastrul de brilliant împiedică dizolvarea sulfatazolului.

**4. Tipul formei farmaceutice și modul de administrare.** Se observă că unul dintre principalii factori care influențează rata de absorbție a medicamentului este calea de administrare. Absorbția aceleiași molecule, luată în aceeași doză, de către același pacient, dar sub o cale de administrare diferită sau o formă de dozare diferită (de exemplu, o capsulă sau un supozitor) nu va avea aceleași cinetici de absorbție și nici aceeași biodisponibilitate. Eficacitatea terapeutică poate fi obținută numai după absorbția medicamentului activ. În administrarea rectală, în general, durează de obicei 5-30 de minute pentru ca medicamentul să fie absorbit din rect, în timp ce capsulele trebuie mai întâi să se dizolve pentru a elibera conținutul. Efectul medicamentelor administrate oral este în mare măsură dependent de viteza de absorbție din tractul gastrointestinal.

Ca regulă generală, biodisponibilitatea unui medicament din diferite forme de dozare scade în următoarea ordine: Soluții> Emulsii> Suspensii> Capsule> Comprimate> Comprimate acoperite> Produse cu eliberare prelungită sau susținută.

**5. Procedeele tehnologice aplicate.** Granularea umedă produce un comprimat care se dizolvă mai repede decât cele obținute prin alte metode de granulare. Însă, granularea umedă are mai multe limitări, cum ar fi formarea podului de cristal sau degradarea chimică. O altă metodă superioară recunoscută, numită comprimare directă, necesită o selectare riguroasă a excipienților în vederea asigurării unei compresibilități optime, unei rezistențe mecanice suficiente și a unui grad înalt de dezagregare.

O forță de compresie mai mare produce un comprimat cu duritate mai mare și o capacitate de umectare redusă și, prin urmare, are o durată mai lungă a timpului de dizolvare. Deci, efectul forței de compresie trebuie studiat cu atenție pe fiecare formulă individual.

Biofarmacia examinează și alți factori care ar putea influența cedarea substanței medicamentoase, absorbția și distribuția care rezultă, eliminarea și răspunsul farmacodinamic.

De exemplu:

- *Fiziologia membranelor și procesele de transport* – biodisponibilitatea medicamentelor este dependentă atât de numărul, cât și de tipul de membrane traversate (membrană celulară, a organelor intracelulare, a endoteliilor capilarelor, a epiteliiilor mucoaselor, a epidermului pielii); de procesele de transport (activ, pasiv, specializat); de suprafața membranei și timpul de contact.
- *Motilitatea gastrointestinală* – absorbția medicamentelor este influențată de rata de golire gastrică, pH, tranzitul intestinal, suprafața și fluxul sangvin.
- *Vârsta* – poate fi cauza unor modificări ale efectelor datorită unor particularități farmacocinetice, mai ales la vârstele înaintate. Modificările farmacocinetice includ reducerea clearance-ului renal și hepatic, creșterea volumului de distribuție a medicamentelor solubile în lipide cum ar fi anticoagulatele, medicamentele cardiovasculare și psihotrope. *La vârstnici* (peste 65 de ani) dozele terapeutice trebuie reduse cu cca 25% față de adult.
- *Factorii patologici* – influențează absorbția medicamentelor prin modificarea irigației sangvine, a distribuției, biotransformării și eliminării medicamentelor.
- *Cronofarmacocinetica* – în urma cercetărilor s-au evidențiat la om variații fiziologice legate de bioritm, și anume: activitatea enzimatică este maximă la ora 8; viteza de golire a stomacului crește cu peste 50% la ora 8, comparativ cu ora 20 etc. Bioritmul influențează biodisponibilitatea prin influența transportului transmembranar, al biotransformărilor și al efectului primului pasaj hepatic.

### 1.1. Aspectul biofarmaceutic al comprimatelor

În urma comprimării, sub influența forțelor de coeziune granulele sunt aglomerate, acumulând o anumită energie, care este restituită în timpul dezagregării, datorită penetrației apei prin capilarități, reprezentând un fenomen fizic primordial. Această etapă este favorizată de agenții de dezagregare de natură hidrofilă care facilitează dispersarea particulelor din comprimate.

Ingerarea comprimatelor cu ajutorul apei permite pătrunderea acestora în comprimat. Tensiunea superficială a mediului gastric, inferioară celei a apei, creează un reflux slab al sărurilor biliare care facilitează dezagre-

garea. Administrat înaintea mesei, comprimatul trece foarte repede în mediul intestinal. Diversele procedee tehnologice folosite la comprimare permit modularea ritmului de eliberare a substanței active, programând astfel intensitatea și durata efectului terapeutic.

În funcție de modul și viteza de eliberare, deosebim comprimate: cu dizolvare rapidă în cavitatea bucală (orodispersabile), cedare prelungită, susținută, gastrosolubile, enterosolubile, cu eliberare localizată în colon etc.

**Dezagregarea și dizolvarea** sunt două fenomene paralele, iar cel care este mai lent *va controla absorbția*. Se consideră că, dacă viteza de dizolvare este de 20 de ori mai lentă decât viteza de dezagregare, dizolvarea controlează total procesul de absorbție. Dizolvarea nu începe cu dezagregarea ultimelor fragmente, ci paralel cu primele agregate eliberate, iar dacă dezagregarea este prelungită – se realizează prin difuziune de la suprafață, în special pentru substanțele foarte solubile în mediul gastric. Se deosebesc 3 categorii de dezagregare care pot influența biodisponibilitatea:

- a) **dezagregarea macrogranulară**, care contribuie la formarea de fragmente mari. Cu toate că timpul de dezagregare este rapid, atunci când nu este urmată de dezagregarea secundară, rapidă a fragmentelor mari, dizolvarea principiului activ poate să fie lentă. Acest tip de dezagregare se produce când pulberea este granulată în condiții neconforme cu cerințele tehnologice sau când forțele de compresiune sunt inegal distribuite în masa comprimatului, formând astfel zone mai dure;
- b) **dezagregarea microgranulară**, care contribuie la formarea aglomeratelor relativ mici ce se dispersează foarte ușor față de macrogranule, conducând la o dizolvare rapidă. Este tipul clasic de dezagregare urmărit în tehnologia comprimării când se dorește o dizolvare imediată;
- c) **dezagregarea cu „aspect coloidal”**. După dezagregarea de acest tip, în urma dispersiei comprimatului în particule foarte fine identice cu granulometria originală a substanței active, mediul capătă un aspect lăptos.

**Factorii tehnologici** care influențează eliberarea și dizolvarea principiului activ:

- forțele de compresiune și porozitatea amestecului de comprimat;
- tipul mașinii de comprimat;
- tehnologia de comprimare (granulare umedă, brichetare, comprimare directă etc.).

**Factorii de formulare** care influențează biodisponibilitatea:

- natura excipientului diluant;

756686

Universitatea de Științe de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicină

- natura excipientului aglutinant;
- agenții de dezagregare (concentrația, natura chimică, modul de repartiție în timpul preparării);
- natura lubrifianților și a agenților de curgere;
- tipul de comprimat (gastrosolubil, enterosolubil);
- forma comprimatului (rotundă, pătrată, hexagonală, inelară etc.).

## 1.2. Aspectul biofarmaceutic al capsulelor

Formularea unui produs în capsule operculate pune două probleme distincte și anume:

- condiționarea pulberii în capsule;
- cedarea ingredientelor în tractul gastrointestinal când are loc dezagregarea peretelui capsulei sau deschiderea corpului capsulei.

Deși acești factori sunt corelați, în continuare vor fi discutați doar factorii care intervin în formularea produselor ce urmează să fie introduse în capsule operculate și care afectează cedarea lor.

### *Dezagregarea și dizolvarea*

Prima fază la cedarea unei substanțe active dintr-o capsulă este reprezentată de dezagregarea peretelui ei.

Când capsulele sunt introduse într-un lichid adecvat la temperatura corpului, gelatina începe să se dizolve în curs de un minut, peretele începe să crape, de regulă la capete, iar în cazul unui produs în mod adecvat conținutul începe să se golească chiar înainte de dizolvarea gelatinei.

Viteza de cedare a substanței active poate varia de la rapid la prelungită cu ajutorul excipienților care au diferite puncte de topire și valori ale BHL. Cu cât baza este mai hidrofobă, cu atât mai lentă va fi viteza de cedare.

### *Factorii de formulare care influențează cedarea substanței medicamentoase din capsule operculate*

Masa de pulbere din capsulă, în majoritatea cazurilor un simplu amestec pulverulent din ingrediente active și excipienți, trebuie să fie formulată astfel, încât să nu interfereze cu dizolvarea peretelui de gelatină.

Pentru realizarea unei cedări corespunzătoare a substanței medicamentoase este necesar ca umectarea conținutului capsulei să se facă cu ușurință, după care acesta să fie dispersat de lichidele biologice.

Factorii caracteristici formulării care controlează cedarea substanței active din capsule sunt reprezentați de:

- natura substanței active;

- natura adjuvanților.

**Substanța activă.** O formulare corespunzătoare pornește de la cunoașterea proprietăților fizico-chimice ale substanței active (punctul de topire, solubilitatea, forma cristalină etc.).

Multe dintre proprietățile ingredientului activ nu sunt sub controlul celui care face formularea, cu excepția mărimii particulelor care poate fi modificată.

S-a demonstrat că, pentru numeroase substanțe medicamentoase introduse în capsule, viteza de absorbție este dirijată de mărimea particulelor.

De regulă, viteza de dizolvare este direct proporțională cu mărimea particulelor substanței active. Cu cât particula este mai mică, cu atât mărimea relativă a suprafeței este mai mare.

### **Substanțe auxiliare**

**Diluanți.** Deși diluanții au fost definiți ca substanțe inerte, acest lucru nu este totuși valabil totdeauna.

Diluantul folosit la formulare va trebui ales în raport cu solubilitatea și proporția de substanță activă.

Se recomandă ca substanțele active insolubile să se amestece cu diluanți solubili (lactoză), pentru a face amestecul mai hidrofilic, iar substanțele solubile să fie amestecate cu diluanți insolubili (celuloză microcristalină, amidon etc.), pentru a se evita fenomenul de competiție în procesul de dizolvare.

**Agenți de glisare și lubrifianți.** Și acești excipienți pot influența cedarea substanței active. Cel mai atent trebuie considerate materialele care au tendința să imprime hidrofobie masei ori se știe că lubrifianțul cel mai utilizat în industria farmaceutică, stearatul de magneziu, are un caracter hidrofob.

**Agenți de umectare.** Dacă, pentru a favoriza condițiile de funcționare a mașinii de umplut, în formule urmează să fie incluși agenți hidrofobi, atunci efectul lor negativ asupra ingredientului activ poate fi combătut cu agenți de umectare, respectiv, agenți tensioactivi în concentrații de 0,1-0,5%.

O altă soluție ar fi folosirea lubrifianților solubili, de exemplu stearil fumaratul de sodiu.

**Umectarea.** Proprietățile excipienților pot influența tehnologia materialului de umplere în capsulă. Dintre acestea, cele mai importante sunt unele derivate din proprietățile masei de umplere, din proprietățile particulelor:

- tendința de agregare;
- caracteristicile de împachetare;

- de curgere;
- de compresibilitate.

În timpul stocării excipienților în saci, butoaie, lăzi, ei suferă influența umidității relative.

Capacitatea de a absorbi umiditate este importantă în cazul unor *excipienți* și aceasta determină fenomene de agregare sau chiar cimentare ca urmare a formării, în ultimul caz, a unor legături între particulele solide. Fenomenul respectiv poate influența dezagregarea și cedarea substanței active.

De aceea este necesară cunoașterea solubilității și proprietăților de absorbție a umidității excipienților utilizați pentru a evita folosirea celor a căror influență poate fi necorespunzătoare în materialul de umplere al capsulelor.

**Porozitatea masei de pulbere.** Tipul de mașină de umplere folosit poate influența cedarea substanței active. Efectul tasării pulberii în capsulă este important pentru unele substanțe active și nesemnificativ pentru altele.

Prin urmare, tipul de mașină de umplut poate avea un efect indirect asupra vitezei de dizolvare. Formularea capsulelor trebuie să fie concepută astfel, încât să ofere mașinii posibilitatea să atingă performanțe apreciabile și în același timp să conducă la o bună cedare a substanței active.

**Astfel, factorii de formulare care pot influența biodisponibilitatea medicamentelor din capsule operculate sunt:**

- mărimea și suprafața totală a particulelor substanței medicamentoase;
- utilizarea preferențială a sărurilor substanțelor medicamentoase față de bazele sau acizii lor;
- forma cristalină a medicamentelor;
- stabilitatea chimică a substanțelor în forma dozată și în lichidul gastrointestinal;
- natura și cantitatea diluantului, lubrifiantului și agentului de umectare;
- interacțiunea medicament-excipient (adsorbție, complexare);
- tipul și condițiile procesului de umplere;
- densitatea de compactare a conținutului capsulei;
- compoziția și proprietățile peretelui capsulei (inclusiv capsulele enterosolubile);
- interacțiunea dintre conținutul și peretele capsulei.

La modul general, biodisponibilitatea medicamentelor din capsulele gelatinoase formulate corect este mai bună sau egală pentru aceleași medicamente din comprimate.

Particulele mici de substanță medicamentoasă din capsule nu sunt supuse compresiunii și posibilei fuziuni, care la rândul său reduce efectiv suprafața totală a substanței. Reieșind din aceste premise, după o dizolvare rapidă a peretelui capsulei în lichidul gastrointestinal, masa încapsulată este dispersată rapid. Având relativ eficient o suprafață mai mare a particulelor, este expusă lichidului gastrointestinal, astfel facilitând dizolvarea substanței. Viteza totală de dizolvare a substanțelor medicamentoase din capsule operculate reprezintă o funcție complexă a diferitor procese:

- viteza de dizolvare a peretelui (gelatină, HPMC, MC, PVA) capsulei operculate;
- viteza de penetrare a lichidului gastrointestinal în conținutul capsulei;
- viteza de dezagregare a conținutului în lichidul gastrointestinal;
- viteza de dizolvare a particulelor de substanță medicamentoasă dispersate.

Includerea în formula conținutului capsulei operculate a excipienților (diluwanți, lubrifianți și tensioactivi) poate influența semnificativ dizolvarea substanțelor medicamentoase, în special a celor greu solubile sau hidrofobe.

Capsulele de bună calitate se dizolvă practic complet în apă, în suc gastric artificial și în condițiile fiziologice ale tractului gastrointestinal. Eliberarea conținutului în apă sau suc gastric artificial la 37°C are loc între 30 de secunde și 2 minute. În unele cazuri poate exista o perioadă de latență de circa 10-20 de minute până la apariția unor concentrații plasmatice măsurabile. Timpul de latență depinde de gradul de împachetare a particulelor pulberii sau a granulelor la tipul de mașini de umplut capsule dotate cu dispozitive de precomprimare a pulberii, sau de natura și cantitatea excipienților.

Conform prevederilor farmaceutice, capsulele gelatinoase gastro-solubile trebuie să se dezagregheze în apă în cel mult 30 de minute, dacă nu se prevede altfel.

Capsulele gelatinoase enterosolubile nu trebuie să se dezagregheze în pepsină soluție (R) în 120 de minute, dacă nu se prevede altfel, dar trebuie să se dezagregheze în pancreatină soluție alcalină (R) în 60 de minute.



### 1.3. Aspectul biofarmaceutic al supozitoarelor

Ca formă farmaceutică supozitoarele sunt utilizate pe calea rectală pentru acțiune sistemică sau locală.

Cavitatea rectală este ușor accesibilă și permite absorbția unui mare număr de substanțe medicamentoase. Condițiile fiziologice la nivelul mucoasei rectale, create de pH, cantitatea de lichid intrarectal, suprafața mucoasei, diferă considerabil de cele ale tractului gastrointestinal.

În majoritatea cazurilor, calea rectală permite o absorbție rapidă a substanțelor medicamentoase și o înaltă biodisponibilitate. Absorbția prin mucoasa rectală are la bază teoria repartiției după pH.

Sub aspect biofarmaceutic, supozitoarele sunt forme farmaceutice care, fiind administrate pe cale rectală, cedează substanțele medicamentoase pe care le conțin fie prin fuziune (topire) la temperatura corpului, fie prin dizolvare în lichidul rectal.

#### *Factorii care influențează cinetica eliberării substanței medicamentoase din supozitoare*

Ca orice altă formă farmaceutică, supozitorul trebuie să elibereze substanța medicamentoasă, pentru ca apoi să-și exercite acțiunea terapeutică. În special, cinetica de eliberare cuprinde următoarele etape:

- dezintegrarea (distrugerea) supozitorului;
- transferul substanței medicamentoase din filmul de excipient dizolvat sau topit, etalat pe mucoasa rectală în lichidul rectal;
- dizolvarea substanței medicamentoase în lichidul rectal;
- difuzia substanței medicamentoase către membrana rectală;
- absorbția substanței medicamentoase dizolvate prin membrana rectală și trecerea în circuitul sangvin sistemic.

Dezintegrarea supozitorului este un proces fizic și depinde integral de excipienții care constituie baza de supozitoare. În cazul excipienților hidrofilii (amestec de PEG-uri; masa de gelatină/glicerină) supozitorul se dizolvă în lichidul rectal, totodată mărindu-i și volumul. Excipienții lipofili (untul de cacao, gliceridele semisintetice etc.) se topesc la temperatura rectală care la subiectul normal este de circa +37 °C. Astfel, punctul de fuziune al acestor excipienți trebuie să fie cuprins între 32,6-37,6 °C.

Inițial, excipienții suferă o înmuiere, apoi se fluidifică, ceea ce permite ca masa de supozitoare să se etaleze pe suprafața ampulei rectale, în circa 10 minute de la inserția supozitorului, formând un film.

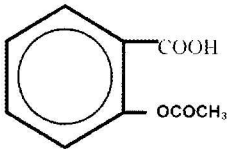
Din acest film, substanța medicamentoasă va fi transferată spre mediul rectal lichid, unde se va dizolva.

Transferul substanței medicamentoase din filmul de excipient topit sau dizolvat și etalat pe mucoasa rectală și dizolvarea, apoi difuzia substanței medicamentoase spre membrana rectală, depind de:

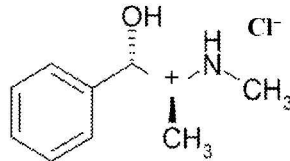
- **starea de agregare fizică a substanței medicamentoase**, care se poate afla în masa de supozitor dizolvată, suspendată sau emulsionată. De regulă, substanța suspendată este eliberată mai rapid decât cea dizolvată în bază excipient.
- **solubilitatea substanței medicamentoase**. O substanță medicamentoasă hidrosolubilă și hidrofilă va trebui să fie dispersată ca suspensie într-o bază de supozitoare lipofilă și invers.
- **coeficientul de repartiție** a substanței medicamentoase între baza lipofilă de supozitor și lichidul rectal care este hidrofil.
- **mărimea particulelor de substanță medicamentoasă**. Pentru o dizolvare mai rapidă și o absorbție mai bună se cere ca substanțele medicamentoase să posede un grad de dispersie cât mai avansat.

## 2. IONIZAREA SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

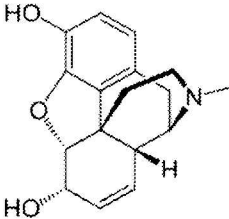
Majoritatea substanțelor medicamentoase reprezintă acizi slabi sau baze slabe.



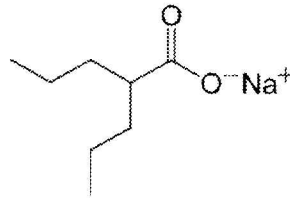
Acid acetilsalicilic  
(acid molecular)



Pseudoefedrină clorhidrat  
(acid cationic)



Morfină (bază liberă)

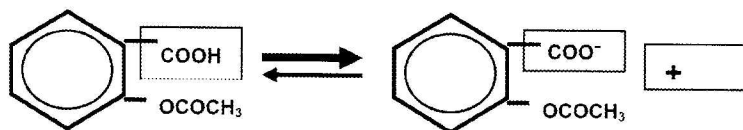


Valproat de sodiu (bază anionică)

Fig. 5. Exemple de medicamente cu sarcină, acizi și baze moleculare

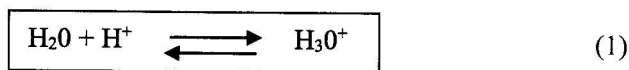
Atât acizii cât și bazele pot poseda sarcină pozitivă (*cationic*), sarcină negativă (*anionic*) sau pot fi fără sarcină (*neionizat*). Termenul neionizat (*unionized*) poate fi substituit cu alți termeni sinonimi: fără sarcină (*uncharged*), molecular (*molecular*) sau liber (*free*). Termenul „neutru” nu se folosește, deoarece prevede lipsa de caracter acid-bază (fig. 5).

Conform *teoriei Lowry-Bronsted a acizilor și bazelor*, un acid este o substanță capabilă să doneze un proton, iar baza – o substanță capabilă să accepte un proton. În baza acestor definiții, echilibrul care se stabilește la ionizarea, de exemplu a unui acid slab, conduce la formarea unei *perechi conjugate acid-bază*. Astfel, în echilibrul care se stabilește la ionizarea *acidului acetilsalicilic*:

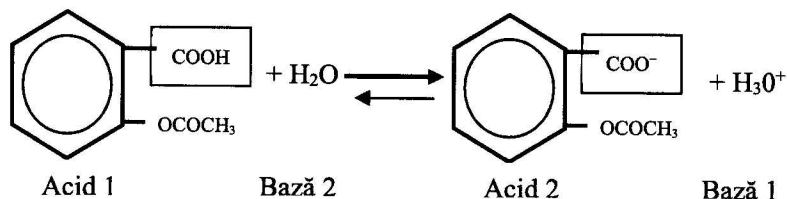


Radicalul COOH acționează ca un acid, deoarece în procesul de la stânga la dreapta cedează un proton. În același timp, ionul COO<sup>-</sup> acționează în procesul de la dreapta la stânga ca o bază, deoarece acceptă un proton pentru a forma un acid.

Echilibrul reprezentat nu este unul real, deoarece protonii sunt mult prea reactivi pentru a exista în mod independent. Protonii rezultați din ionizarea acidului acetilsalicilic sunt preluați de solventul care funcționează ca o bază și, la rândul său, produsul format de solvent cu protonul funcționează ca un acid. Acest al doilea echilibru acid-bază poate fi reprezentat prin:



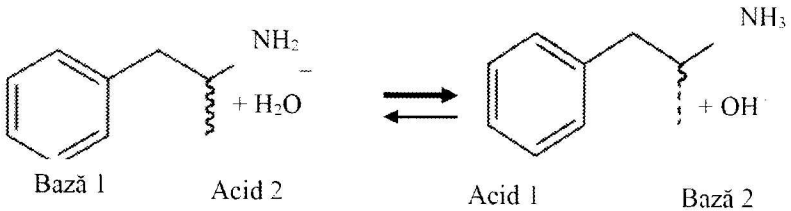
Însumând ambele ecuații, poate fi redat ca:



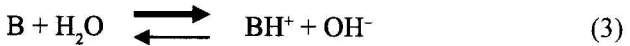
În general, pentru asemenea procese se poate scrie:



Ionizarea unei baze slabe poate fi examinată în mod similar. De exemplu, în cazul *amfetaminei* în apă, echilibrul de ionizare poate fi reprezentat prin:



Sau în general,



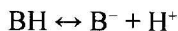
Din aceste ecuații observăm că apa poate acționa fie ca acid, fie ca bază. Solvenții, *inclusiv sucurile tractului gastrointestinal*, care pot avea acest dublu rol, au fost numiți *solvenți amfiprotici*.

#### ***Influența pH-ului asupra ionizării substanțelor medicamentoase cu caracter de acid slab sau bază slabă***

Gradul de ionizare a substanțelor medicamentoase este în funcție de valoarea pH-ului la locul de absorbție (*fig. 6*).

La valori scăzute ale pH-ului, pentru substanțele medicamentoase cu caracter acid echilibrul se deplasează în direcția creșterii cantității formei neionizate, liposolubile și absorbabile (acid-H). La creșterea valorilor pH-ului, echilibrul se deplasează spre majorarea concentrației formei ionizate (acid<sup>-</sup>), care se absoarbe mai puțin din cauza barierei lipidice membranaire. La substanțele medicamentoase cu caracter bazic, acest proces este invers. La valorile ridicate ale pH-ului la locul de absorbție se vor afla cantități mai mari de forme neionizate (bază), disponibile pentru traversarea membranei celulare.

Echilibrul reacției de disociere a sărurilor se poate deplasa, în funcție de valoarea pH-ului, în diferite zone ale tractului gastrointestinal (*fig. 7*).



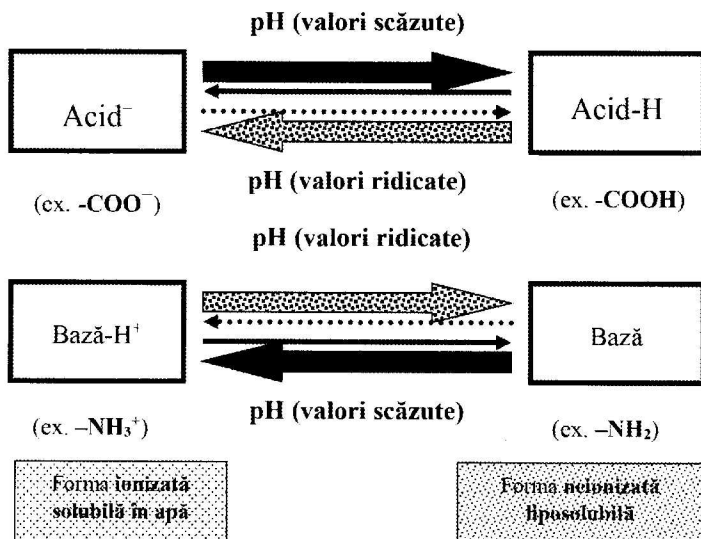


Fig. 6. Efectul pH-ului asupra ionizării medicamentelor

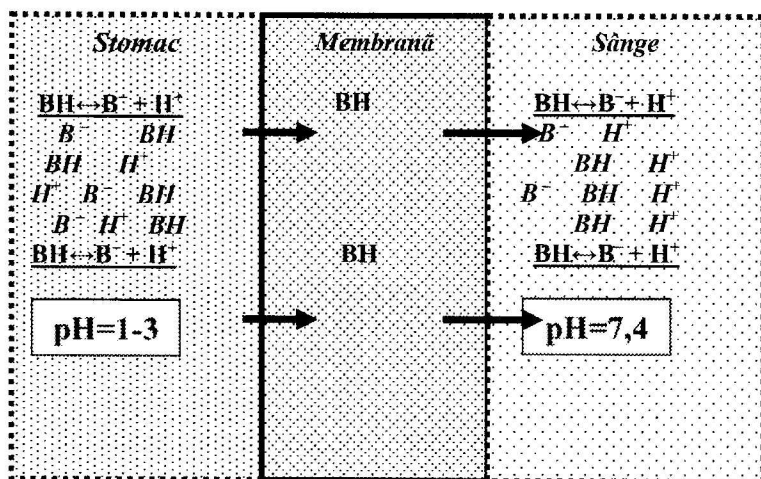


Fig. 7. Permeabilitatea produselor de ionizare prin membrane biologice

Forma neionizată BH, fiind liposolubilă, va trece ușor în membrană, ceea ce va conduce la deplasarea echilibrului în reacție spre stânga, conducând, deci, la formarea unei noi cantități de compus neionizat care va intra

în membrană și așa mai departe. Apoi, o parte din forma BH trece în interiorul celulelor unde disociază în ioni.

Acest proces va decurge până la momentul în care raportul concentrațiilor atinge valoarea coeficientului de partiție între fazele ce vin în contact.

În funcție de valorile pK<sub>a</sub> ale substanțelor medicamentoase cu caracter acid sau bazic procentul de molecule neionizate va fi diferit.

În soluții diluate procesul de echilibru de ionizare pentru substanțe medicamentoase cu caracter de acid slab poate fi prezentat prin ecuația raporturilor concentrațiilor molare ale constantei de ionizare:

$$K_a = \frac{[H_3O^+] \cdot [A^-]}{[AH]} \quad (4)$$

Pentru acidul slab constanta de ionizare K<sub>a</sub> mai este numită și **constantă de aciditate**. Logaritmul cu semn schimbat al acestei constante este cunoscut sub denumirea prescurtată de pK<sub>a</sub>, la fel cum pH-ul reprezintă logaritmul cu semn schimbat al concentrației molare a ionilor de hidrogen (pH = -log H<sup>+</sup>).

$$\text{Astfel, } pK_a = -\log K_a$$

Similar, este și pentru substanțele medicamentoase cu caracter de bază slabă:

$$K_b = \frac{[OH^-] \cdot [BH^+]}{[B]} \quad (5)$$

În acest caz, constanta de ionizare K<sub>b</sub> se mai numește și **constantă de bazicitate**.

$$\text{Astfel, } pK_b = -\log K_b$$

Valorile pK<sub>a</sub> și pK<sub>b</sub> sunt constante caracteristice substanțelor cu caracter acid sau bazic: cu cât aceste constante au **valori mai mici**, cu atât **caracterul acid sau bazic este mai pronunțat**.

În *tabelul 1* sunt prezentate valorile constantelor de ionizare pentru unele substanțe medicamentoase cu caracter de acid slab sau bază slabă. Între valorile pK<sub>a</sub> și pK<sub>b</sub> ale **perechilor conjugate acid-bază** există relația:

$$pK_a + pK_b = pK_w$$

Suma valorilor acestor constante este egală cu 14,0 ( $pK_w$  – **produsul ionic al apei**).

Pentru evaluarea capacității de absorbție a substanțelor medicamentoase în tractul gastrointestinal în funcție de valoarea pH-ului la locul de absorbție și a constantelor de ionizare ale lor se folosește **ecuația Henderson-Hasselbach**, deoarece sistemul conjugat acid/bază este un amestec tampon.

**Aspecte asupra ionizării unei substanțe medicamentoase slab acide în soluție apoasă la o valoare de pH apropiată de cea a  $pK_a$**

Luând logaritmul cu semn schimbat al ecuației constantei de echilibru de ionizare a unui acid slab (ecuația 4) se obține:

$$-\log K_a = -\log [H^+] - \log \frac{[A^-]}{[AH]} \quad (6)$$

Tabelul 1

Valorile constantelor de ionizare pentru unele substanțe medicamentoase

A	Substanțe medicamentoase cu caracter de acid slab	$K_a$	$K_b$	$pK_a$	$pK_b$
	$AH + H_2O \rightleftharpoons A^- + H_3O^+$				
1	Ampicilină	$6,3 \times 10^{-3}$	$3,2 \times 10^{-12}$	2,5	11,5
2	Acid acetilsalicilic	$3,3 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-11}$	3,5	10,5
3	Furosemid	$1,3 \times 10^{-4}$	$7,9 \times 10^{-11}$	3,9	10,1
4	Ibuprofen	$4,0 \times 10^{-5}$	$2,5 \times 10^{-10}$	4,4	9,6
5	Frenobarbital	$3,9 \times 10^{-8}$	$2,6 \times 10^{-7}$	7,4	6,6
6	Fenitoin	$7,9 \times 10^{-9}$	$1,3 \times 10^{-6}$	8,1	5,9
7	Sulfapiridină	$1,0 \times 10^{-9}$	$1,0 \times 10^{-5}$	9,0	5,0
8	Zidovudin	$2,0 \times 10^{-10}$	$5,0 \times 10^{-5}$	9,7	4,3
B	Substanțe medicamentoase cu caracter de bază slabă				
	$B + H_2O \rightleftharpoons BH^+ + OH^-$				
1	Cafeină	$2,5 \times 10^{-4}$	$4,0 \times 10^{-11}$	3,6	10,4
2	Teofilină	$3,4 \times 10^{-6}$	$1,6 \times 10^{-9}$	5,2	8,8
3	Scopolamină	$7,9 \times 10^{-9}$	$1,3 \times 10^{-6}$	8,1	5,9
4	Codeină	$6,3 \times 10^{-9}$	$1,6 \times 10^{-6}$	8,2	5,8
5	Eritromicină	$2,0 \times 10^{-9}$	$6,3 \times 10^{-6}$	8,8	5,2
6	Amfetamină	$1,6 \times 10^{-10}$	$6,3 \times 10^{-5}$	9,8	4,2
$pK_a + pK_b = pK_w = 14,0$					

După rescrierea termenilor, se obține (ecuația Henderson-Hasselbach pentru acizi slabi):

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]} \quad (7) \quad \text{sau} \quad \text{pH} = \text{pK}_a - \log \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} \quad (8)$$

$$\log \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} = \text{pK}_a - \text{pH} \quad (9) \quad \text{sau} \quad \frac{[\text{AH}]}{[\text{A}^-]} = \text{antilog}(\text{pK}_a - \text{pH}) \quad (10)$$

Ecuația 8 arată că la o modificare a pH-ului soluției în care se află substanța medicamentoasă, astfel încât aceasta să obțină o valoare apropiată de valoarea  $\text{pK}_a$ -ului substanței, are loc o modificare semnificativă a ionizării acelei substanțe (*tabelul 2*).

Tabelul 2

**Influența valorii pH de la locul de absorbție asupra gradului de ionizare a substanțelor medicamentoase cu caracter slab acid sau slab bazic**

pKa – pH	% de molecule neionizate	
	Acizi slabi	Baze slabe
– 3,0	0,10	99,90
– 1,0	9,09	90,91
– 0,5	24,00	76,00
<b>0</b>	<b>50,0</b>	<b>50,0</b>
+ 0,5	76,00	24,00
+ 1,0	90,91	9,09
+ 3,0	99,90	0,10
<b>Forma neionizată este liposolubilă și absorbabilă</b>		

Din acest tabel se observă că atunci când  $\text{pK}_a$  și pH-ul au aceleași valori, la locul de absorbție, în soluție, vor fi prezente cantități egale de forme ionizate și neionizate ale substanțelor medicamentoase.

Rearanjarea termenilor ecuației 10 conduce la expresia:

$$[\text{AH}] = [\text{A}^-] \text{antilog}(\text{pK}_a - \text{pH}) \quad (11)$$

Ecuația 11 permite evaluarea în continuare a *procentului molar de ionizare pentru acizi slabi*:



$$\% \text{ ionizare} = \frac{[A^-]}{[AH] + [A^-]} \times 100 = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - pH)} \quad (12)$$

Pentru o substanță care se manifestă în soluție apoasă ca o bază slabă, deducerea relației ce permite evaluarea procentului molar de ionizare urmează o cale similară. Astfel, luând logaritmul cu semnul schimbat al ecuației constantei de ionizare a unei baze slabe (ecuația 5), se obține:

$$-\log K_b = -\log [OH^-] - \log \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (13)$$

Reieșind din ecuația 13, poate fi calculat *procentul molar de ionizare pentru baze slabe*:

$$pOH = pK_b + \log \frac{[BH^+]}{[B]} \quad (14)$$

$$pOH = pK_b - \log \frac{[B]}{[BH^+]} \quad (15)$$

$$\frac{[B]}{[BH^+]} = \text{antilog}(pK_b - pOH) = \text{antilog}(pK_b + pH - pK_w) \quad (16)$$

$$[B] = [BH^+] \text{antilog}(pK_b + pH - pK_w) \quad (17)$$

$$\% \text{ ionizare} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_b + pH - 14)} \quad (18)$$

Exemple de calcul:

**1. Substanță medicamentoasă cu caracter acid:**

**a. Acidul acetilsalicilic**

**pKa = 3,5**

**pH-ul gastric = 1,5 (valoarea medie)**

$$\begin{aligned} \% \text{ ionizare} &= \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - \text{pH})} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(3,5 - 1,5)} = \\ &= \frac{100}{1 + 10^2} = \frac{100}{101} = 0,99\% \end{aligned}$$

**% forme neionizate = 100 - 0,99 = 99,01%**

În stomac va predomină forma neionizată, care este liposolubilă și absorbabilă, deci, și **cea mai bună absorbție**.

**b. Acidul acetilsalicilic**

**pKa = 3,5**

**pH-ul intestinal = 6,5 (valoarea medie)**

$$\begin{aligned} \% \text{ ionizare} &= \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - \text{pH})} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(3,5 - 6,5)} = \\ &= \frac{100}{1 + 1/10^3} = \frac{100}{1,001} = 99,9\% \end{aligned}$$

**% forme neionizate = 100 - 99,9 = 0,1%**

În intestin va **predomina forma ionizată**, care este hidrosolubilă și puțin absorbabilă.

## 2. Substanță medicamentoasă cu caracter bazic:

### a. Amfetamina

$$pK_b = 4,2$$

$$pH\text{-ul gastric} = 1,5 \text{ (valoarea medie)}$$

$$100$$

$$\% \text{ ionizare} = \frac{\quad}{\quad} =$$

$$1 + \text{antilog}(pK_b + pH - 14)$$

$$100$$

$$100$$

$$= \frac{\quad}{\quad} = \frac{\quad}{\quad} =$$

$$1 + \text{antilog}(4,2 + 1,5 - 14,0) \quad 1 + \text{antilog}(-8,3)$$

$$100$$

$$100$$

$$100$$

$$= \frac{\quad}{\quad} = \frac{\quad}{\quad} = \frac{\quad}{\quad} = 99,999\%$$

$$1 + 10^{-8,3}$$

$$1 + 1/10^{8,3}$$

$$1 + 5,0 \times 10^{-9}$$

$$\% \text{ formei neionizate} = 100 - 99,999 = 0,001\%$$

În stomac va predomină forma ionizată, care este hidrosolubilă. Astfel, *amfetamina* se va absorbi foarte puțin în stomac.

### b. Amfetamina

$$pK_b = 4,2$$

$$pH\text{-ul intestinal} = 6,5 \text{ (valoarea medie)}$$

$$100$$

$$\% \text{ ionizare} = \frac{\quad}{\quad} =$$

$$1 + \text{antilog}(pK_b + pH - 14)$$

$$100$$

$$100$$

$$= \frac{\quad}{\quad} = \frac{\quad}{\quad} =$$

$$1 + \text{antilog}(4,2 + 6,5 - 14,0) \quad 1 + \text{antilog}(-3,3)$$

$$100$$

$$100$$

$$100$$

$$= \frac{\quad}{\quad} = \frac{\quad}{\quad} = \frac{\quad}{\quad} = 99,95\%$$

$$1 + 1/10^{3,3}$$

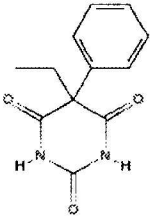
$$1 + 5 \times 10^{-4}$$

$$1,0005$$

$$\% \text{ formei neionizate} = 100 - 99,95 = 0,05\%$$

În intestin % *formei neionizate* va fi mai mare decât în stomac.

Folosind ecuațiile respective, au fost efectuate calculele modificărilor raportului formelor ionizate și neionizate ale *fenobarbitalului* în diferite segmente ale tractului gastrointestinal (tabelul 3).

**Informație:****Denumirea IUPAC:**

- 5-ethyl-5-phenyl-1,3-diazinane-2,4,6-trione;

-  $pK_a = 7,4$ ;  $T_{50\%} = 53-118$  ore (79 de ore).

**- Solubilitate:**

- foarte greu solubil în apă;

- efectul apare peste 1 oră și se menține circa 8 ore;

- posedă o **lipofilie mai mare** decât alți barbiturați.

Tabelul 3

**Procentul formei neionizate a fenobarbitalului în diferite segmente ale TGI**

Segmentul TGI/ pH	Stomac (pH = 2,0)	Duoden (pH = 6,0)	Intestinul subțire (pH = 7,5)	Sânge (pH = 7,4)
Forma neionizată	99,999	96,2	44,2	50,0
Forma ionizată	$4 \times 10^{-4}$	3,8	55,8	50,0

Atât în stomac, cât și în duoden (96,2%) se află un procent destul de mare din forma neionizată a fenobarbitalului disponibil pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care traversează ușor membrana lipidică. În intestin acest procent este mai mic (44,2%), dar suficient pentru o absorbție eficientă și rapidă. În sânge raportul acestor forme este de 1:1. Prezența a 50% din forma neionizată în sânge permite și o trecere eficientă prin bariera hematoencefalică.

### 3. ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

#### 3.1. Absorbția medicamentelor în tractul gastrointestinal

Un rol foarte important în absorbția medicamentelor pe cale orală îl are prezența lor în stare dizolvată (solut) la nivelul mucoasei tractului gastrointestinal. Pentru dizolvarea substanței medicamentoase este necesară o cantitate suficientă de lichide biologice (sucuri gastrice, duodenale, intestinale). Intrările și ieșirile cantităților cotidiene de fluide sunt reprezentate în figura 8. Intrările constituie circa 2700 ml (1200 ml apă + 1500 ml salivă); secreția gastrică – circa 2000 ml, cea intestinală – 1500 ml, secreția de bilă – 500 ml și cea pancreatică – 1500 ml. Reabsorbția e de circa 8500 ml. Ieșirile sunt estimate la 350-500 ml.

Este necesar de reținut că:

- majoritatea proceselor au tendința de a se menține în echilibru, însă sub acțiunea anumitor factori, cum ar fi modificările de concentrații și temperatură, acest echilibru poate fi dereglat pe un timp scurt, după care își revine;
- este foarte puțin probabil de a dispărea în apă pură echilibrul concentrațiilor  $\text{H}_3\text{O}^+$  și  $\text{OH}^-$ ;
- medicamentele cu caracter slab acid sau slab bazic disociază pe măsură; pH-ul soluțiilor substanțelor medicamentoase depinde de valoarea pKa;
- datorită sistemelor tampon pH-ul se menține stabil la anumite valori;
- cantitatea de molecule neionizate din sistem va depinde de valoarea pH-ului în locul de absorbție și pKa al substanței medicamentoase.

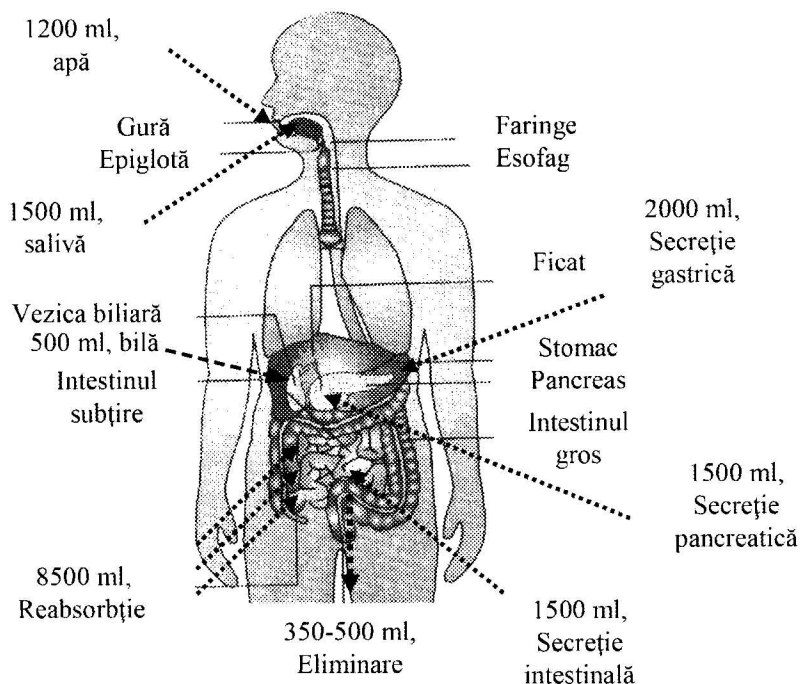


Fig. 8. Intrările și ieșirile cotidiene ale fluidelor în și din organismul uman

pH-ul secrețiilor tractului gastrointestinal se modifică pe parcursul acestuia și nu este la fel în diferite zone. pH-ul salivei se află în limitele valorilor de la 5,5 până la 7,0 în funcție de viteza secreției. În stomac pH-ul

are cele mai mici valori (1,0-3,0), iar în intestinul subțire variază de la 5,0 la 8,0. În intestinul gros, în diferite zone pH-ul variază de la 5,5 la 7,0. Cele mai ridicate valori ale pH-ului se regăsesc în rect (6,4-8,0) (fig. 9).

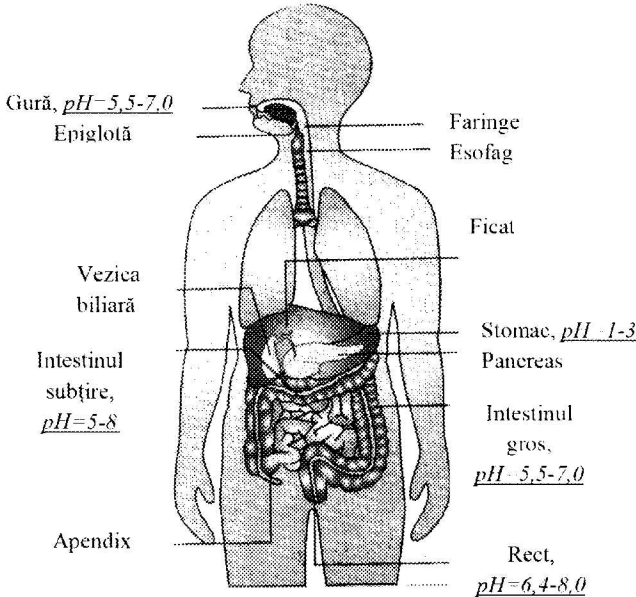


Fig. 9. Valorile pH-ului secrețiilor tractului gastrointestinal

### 3.1.1. Absorbția la nivelul mucoasei bucofaringiene

Mucoasa cavității bucale este constituită din 3 straturi distincte: epiteliul cu strat bazal, lamina proprie și stratul submucozal (fig. 10). După permeabilitate, epiteliul mucoasei cavității bucale se regăsește între epiderm și mucoasa intestinală. În funcție de grosimea și gradul de cheratinizare, diferite zone ale mucoasei cavității bucale au permeabilitate diferită. Cea mai bună este la zona sublinguală (mai subțire și necheratinizată), apoi urmează cea bucală și palatină. Administrarea medicamentelor în cavitatea bucală urmărește atât o acțiune locală, cât și sistemică. Pentru acțiunea sistemică prioritate are mucoasa bucală, care permite o absorbție constantă, mai ales a SM cu permeabilitate scăzută, inclusiv a peptidelor.

Pe mucoasă pot fi aplicate comprimate sublinguale, comprimate mucoadezive, comprimate de mestecat, precum și comprimate orodisper-

sabile cu absorbție rapidă pentru uz sistemic. O particularitate a absorbției bucale este prezența salivei care joacă rolul unui lichid protector pentru toată mucoasa. Saliva este o soluție cu un conținut de 1% de componente organice și neorganice. pH-ul salivei variază în funcție de viteza de secreție și se află în limitele de la 5,5 la 7,0. La secreții mai rapide se mărește concentrația bicarbonaților care conduce la sporirea pH. Secreția cotidiană a salivei de glandele salivare constituie de la 0,5 la 2,0 l. Această cantitate de lichid poate influența absorbția bucală.

Preponderent, transportul substanțelor medicamentoase prin mucoasa bucală are loc datorită difuziei pasive prin căile extracelulare și transecelulare. Spațiul extracelular și citoplasma poartă caracter hidrofил, de aceea în acest mediu substanțele lipofile vor avea o solubilitate scăzută. Pentru aceste substanțe calea principală va fi cea transecelulară, având un caracter preponderent lipofil. Calea de transport în mare măsură depinde de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase: solubilitatea în apă, mărimea moleculelor, pKa, concentrația moleculelor neionizate (liposolubile) etc.

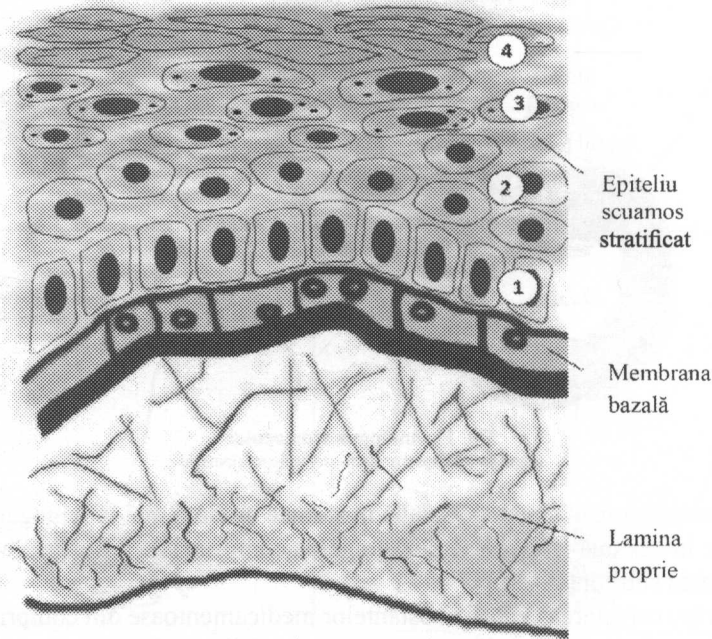
Un interes deosebit pentru absorbția la nivelul mucoasei bucofaringiene îl prezintă comprimatele orodispersabile (Orodispersible tablets; Ph. Eur.).

În ultimii ani, aceste comprimate cu dezagregare și dizolvare rapidă în cavitatea bucală au fost pe larg apreciate de către pacienți și marii producători de medicamente, care în mod accelerat au dezvoltat forma respectivă, folosind cele mai noi tehnologii patentate, cum ar fi: *Zydis* (R.P. Scherer, Inc.); *WOWTAB* (Yamanouchi Pharma Technologies, Inc.); *OraSolv* și *DuraSolv* (Cima Labs, Inc.); *FlashDose* (Fuisz Technologies, LTD); *Flashtab* (Prographarm Group) etc.

Comprimatele orodispersabile sunt dezintegrate rapid și/sau dizolvate în salivă **fără a folosi apă**. Fiind aplicat pe limbă, comprimatul se desface instantaneu și cedează imediat substanța medicamentoasă. Unele medicamente sunt absorbite prin mucoasa cavității bucale, a faringelui și esofagului. Timpul de dispersare sau dizolvare în salivă este de la câteva secunde până la un minut. În unele cazuri, biodisponibilitatea substanțelor medicamentoase este mai semnificativă decât la administrarea comprimatelor tradiționale.

Până în prezent au fost elaborate și implementate în practica medicală circa 150 de denumiri de comprimate orodispersabile destinate acțiunii sistemice. Din acest număr, circa 40% constituie medicamentele pentru tratamentul maladiilor sistemului nervos central (depresii, migrene,

insomnii, boala Alzheimer ș. a.), 34% – cele pentru tratamentul dereglărilor tractului gastrointestinal, circa 10% – pentru tratamentul în oncologie și 7% – pentru tratamentul diabetului zaharat.



**Fig. 10. Structura mucoasei orale: lamina proprie; membrana bazală; epitelium scuamos multistratificat:**

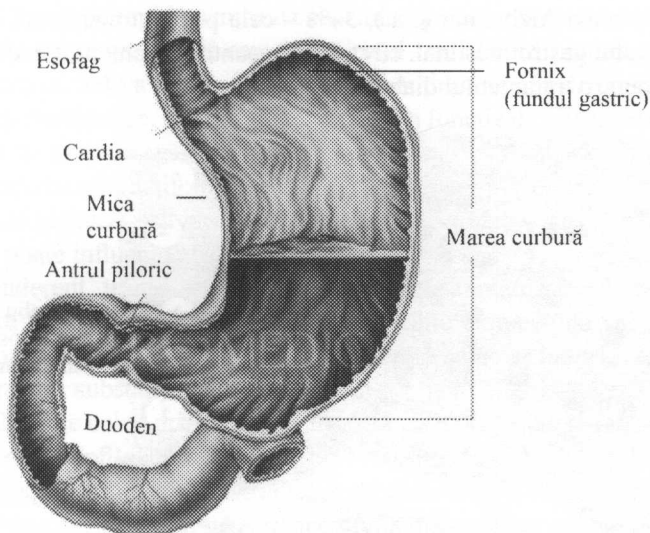
1 – stratum basale; 2 – stratum spinosum; 3 – stratum granulosum; 4 – stratum corneum.  
([https://en.wikipedia.org/wiki/Oral\\_mucosa](https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_mucosa))

### 3.1.2. Absorbția la nivelul mucoasei gastrice

Stomacul are o capacitate de 0,5-1l. Conținutul stomacului reprezintă: acidul clorhidric, pepsinogenul și mucusul (fig. 11).

Aciditatea mărită din stomac are ca funcție nimicirea microorganismelor, dintre care foarte puține rezistă acesteia, și activizarea pepsinogenului, ferment ce inițiază digestia și scindarea proteinelor. Mucusul reprezintă o parte componentă importantă a stomacului care protejează peretele de acțiunea nocivă a acidului clorhidric. pH-ul sucului gastric se modifică în anumite condiții și poate varia de la 1,0 la 3,0.





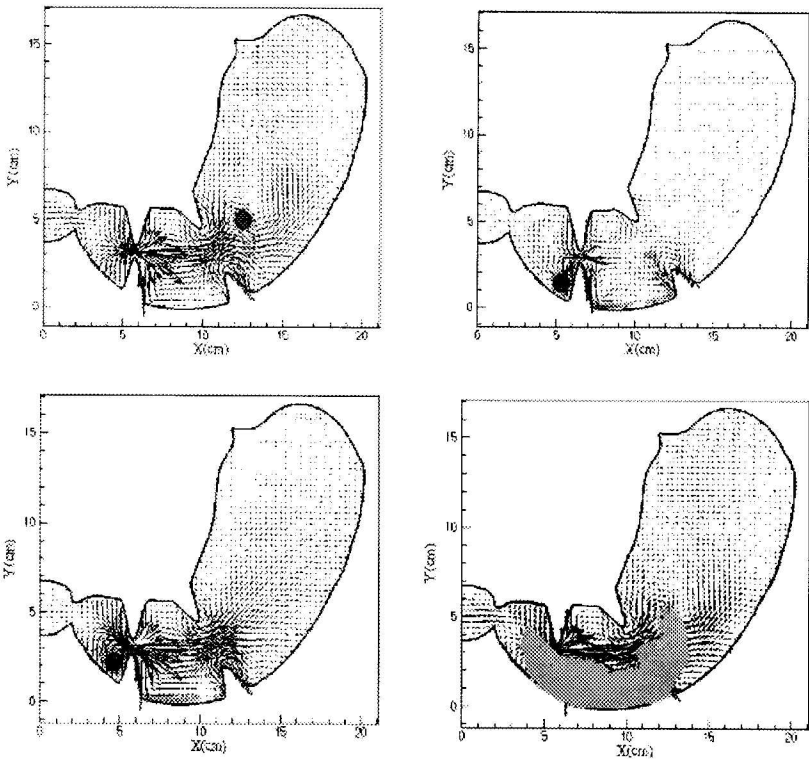
**Fig. 11. Anatomia stomacului**

(Popa Sorin) <https://anatomie.romedic.ro/stomacul>

Deoarece medicamentele se află în stomac un timp mai îndelungat, aici are loc în cea mai mare parte dezagregarea comprimatelor și capsulelor și eliberarea substanței active.

Pentru cercetarea cedării substanțelor medicamentoase din comprimate (fig. 12), de către grupul de cercetare a mecanicii gastrice sub conducerea lui James Brasseur, profesor de mecanică și bioinginerie de la Universitatea Penn State, a fost elaborat un model computerizat virtual al stomacului uman (fig. 12). Cu ajutorul acestui model poate fi simulată acțiunea forțelor care acționează asupra comprimatului, viteza de dizolvare și posibilitatea studiului întregului proces de cedare până la duoden. În colaborare cu cercetătorii de la *Astra-Zeneca Pharmaceuticals (Suedia)*, Brasseur și Pal au folosit acest model pentru studiul dezagregării detaliate a comprimatelor cu cedare prelungită și factorii care influențează dizolvarea substanțelor active.

Atât cedarea cât și absorbția sunt legate în primul rând de influența pH-ului acid din stomac. Acesta facilitează cedarea substanțelor insolubile care se transformă în mediul acid în săruri mai solubile. Dacă ne referim la absorbția propriu-zisă, din cauza barierei lipidice constituite din membranele celulare, sărurile se absorb mai puțin decât substanțele liposolubile.



**Fig. 12. Etapele evolutive de dezagregare și dizolvare a comprimatelor în stomac**  
(www.rps.psu.edu., Model Stomach)

Sub influența ionilor de  $H^+$  poate avea loc catalizarea unui șir de reacții, care la rândul lor conduc la activarea medicamentului sau, din contra, la inactivarea lui.

Să urmărim gradul de ionizare a unor substanțe medicamentoase cu caracter de acid slab (acidul acetilsalicilic) și bază slabă (amfetamina). Echilibrul de ionizare pentru acidul acetilsalicilic în mediul acid al stomacului ( $pH=1,5$ ) este deplasat în direcția formării de molecule **neionizate (99,01%)**, deci cel mai bine vor traversa aceste molecule liposolubile bariera membranei biologice și se vor absorbi în sânge (*fig.13*).

În plasma sanguină echilibrul se va deplasa în direcția formării de forme **ionizate ale aspirinei (99,98%)** datorită mediului alcalin ( $pH=7,4$ ).

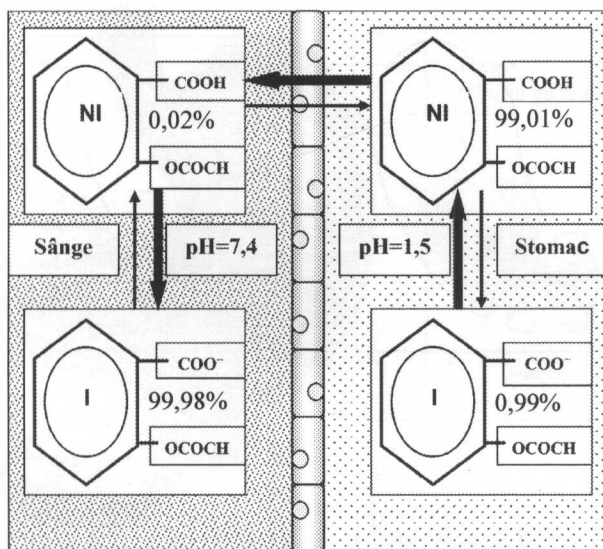


Fig. 13. Deplasarea echilibrului formelor ionizate (I) și neionizate (NI) ale acidului acetilsalicilic (caracter acid;  $pK_a=3,5$ ) în stomac și sânge și traversarea membranei biologice

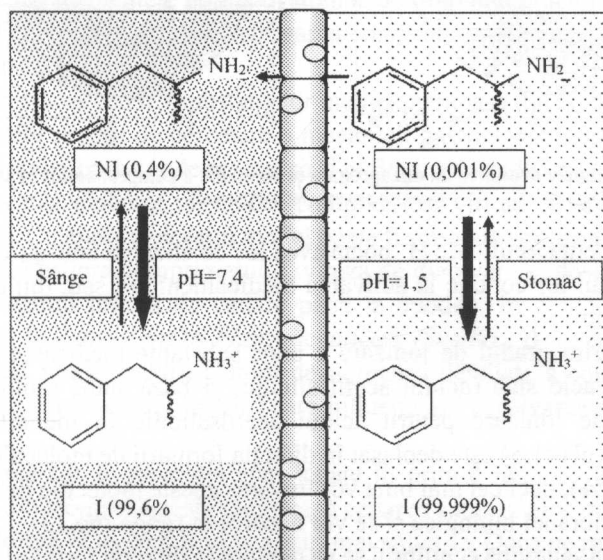


Fig. 14. Deplasarea echilibrului formelor ionizate și neionizate ale amfetaminei (caracter bazic;  $pK_b=4,2$ ) în stomac și sânge și traversarea membranei biologice

Un alt comportament în stomac îl va avea amfetamina (fig. 14).

În mediul acid al stomacului va predomina forma ionizată a amfetaminei care este hidrosolubilă, iar cantități mici vor trece prin membrană, deci absorbția gastrică va fi redusă. Moleculele neionizate disponibile pentru absorbție vor constitui doar 0,001%. În plasma sanguină acest procent va fi ceva mai mare – de 0,4%.

Gradul de absorbție depinde mult și de interacțiunea cu alimentele care pot provoca creșterea secreției gastrice sau, dimpotrivă, tamponarea unei părți din aciditatea conținutului gastric.

### 3.1.3. Absorbția la nivelul mucoasei intestinului subțire

Absorbția majorității medicamentelor are loc în intestinul subțire, segment al tractului gastrointestinal care este caracterizat prin următoarele:

- **timpul** de staționare al medicamentelor este de câteva ore (5-6);
- datorită structurii anatomice specifice (fig. 15), **suprafața** totală a intestinului subțire este foarte mare și constituie circa **400 m<sup>2</sup>**;
- **pH-ul** este neutru spre alcalin, contribuind la o absorbție mai bună pentru substanțele medicamentoase lipofile sau pentru cele care pot trece în condițiile date în forma de „bază”;
- **vascularizația** foarte bogată permite o preluare rapidă a substanțelor active (prin intestinul subțire sângele circulă cu o viteză de circa **500 ml/min**);

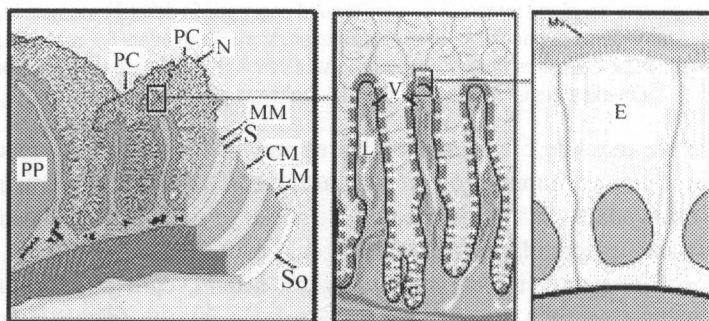


Fig. 15. Structura anatomică a intestinului subțire (mucoasă, vilozități, celule absorbante) (Young, B. et al. 2006)

- un rol important îl au și **enzimele** localizate în acest segment, care pot avea efect de creștere a absorbției unor medicamente;

- în majoritatea cazurilor, substanțele active sunt deja **cedate din forma farmaceutică** și disponibile pentru dizolvare și absorbție.

Referitor la absorbția din intestinul subțire, este important că medicamentele absorbite sunt transportate de sânge în ficat, unde au loc majoritatea proceselor de metabolizare, numai după aceasta trecând în circulația sistemică (fig.16). În procesul de metabolizare în ficat este implicat sistemul citocrom P-450. Grupuri de enzime recunosc și scindează substanțele chimice străine organismului. Exemple: CYP1A2 – scindează cafeina; CYP2D6 – fluoxetina (fig. 17); CYP2E1 – etanolul; CYP3A4 – ciclosporina, eritromicina, terfenadina, sucul de grepfrut etc.

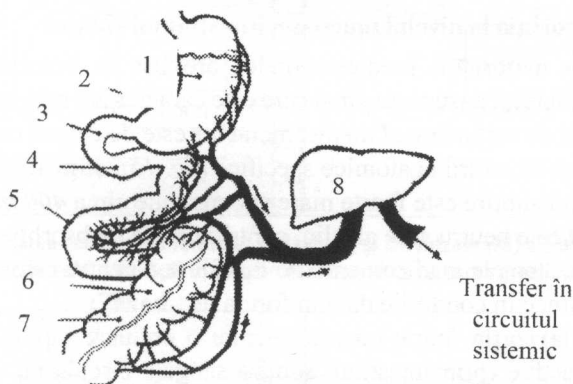


Fig. 16. Biotransformarea medicamentelor în tractul gastrointestinal:

- 1 – degradare acidă în stomac; 2 – metabolismul enzimatic în peretele stomacului;
- 3 – degradare în sucul duodenal; 4 – metabolismul enzimatic în duoden; 5 – metabolismul enzimatic în peretele intestinal; 6 – metabolizarea de către flora bacteriană în colon;
- 7 – medicamentul neabsorbit; 8 – metabolismul enzimatic hepatic.

Deoarece în multe cazuri metabolizarea conduce la inactivarea medicamentelor, fenomen numit „*efectul primului pasaj hepatic*”, administrarea pe cale orală poate avea un dezavantaj, de aceea se selectează și alte căi de administrare (injectabilă, rectală, sublinguală etc.).

Datorită prezenței în intestin a **acizilor biliari**, care joacă rolul de substanțe tensioactive, aceștia formează miclele cu substanțele medicamentoase, ceea ce este destul de important pentru absorbția substanțelor foarte puțin solubile sau unor substanțe hidrofile, contribuind astfel la un „transport facilitat”.

Intestinul subțire, lung de 5-6 m, la rândul său este alcătuit din câteva segmente: **duoden, jejun și ileon**. Duodenul este prima parte a intestinului

subțire și se întinde de la pilor până la flexura duodenojejunală, având o lungime de 20-30 cm. Jejunul are o lungime de 2,5 m, iar ileonul de 3,5 m. Între aceste regiuni există unele diferențe în capacitatea de absorbție și de secreție. În duoden pH-ul se află între valorile de 6,0 și 6,5. Valoarea pH-ului în lumenul jejunului proximal este între 5,0 și 6,5 și crește ușor de-a lungul intestinului, ajungând la valori între 7,0 și 8,0.

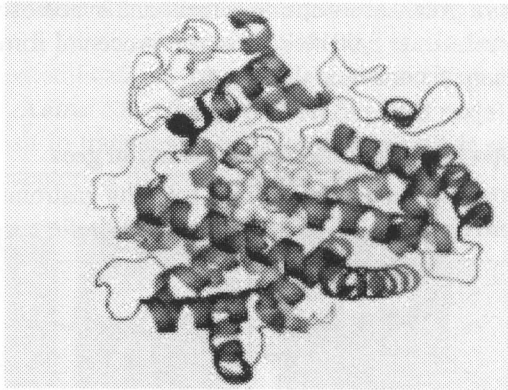


Fig. 17. Structura enzimei CYP2D6  
(<https://pt.wikipedia.org/wiki/CYP2D6>)

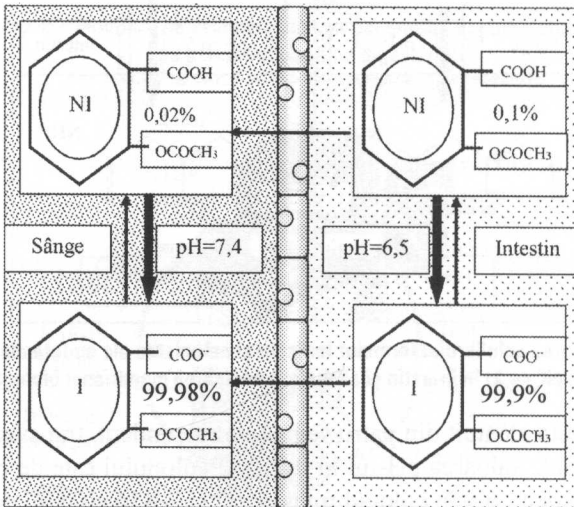


Fig. 18. Deplasarea echilibrului formelor ionizate (I) și neionizate (NI) ale acidului acetilsalicilic (caracter acid;  $pK_a=3,5$ ) în intestin și sânge și traversarea membranei biologice

Ionizarea substanțelor medicamentoase sus-numite în intestinul subțire va decurge diferit față de stomac. În mediul alcalin ( $\text{pH}=6,5$ ) al intestinului subțire echilibrul se va deplasa în direcția realizării formei ionizate a acidului acetilsalicilic care este hidrosolubilă și va traversa mai dificil membrana celulară. Astfel, absorbția acidului acetilsalicilic din intestinul subțire va fi mai mică (fig. 18).

Amfetamina va avea o absorbție ceva mai bună în acest segment față de stomac (forme neionizate 0,001%), deoarece procentul formei neionizate este puțin mai mare și constituie 0,05% (fig. 19).

### 3.1.4 Absorbția la nivelul mucoasei intestinului gros

Intestinul gros constituie ultima parte a tractului gastrointestinal, având o lungime de aproximativ 1,25–1,70 m. Este alcătuit din cec, colon și rect.

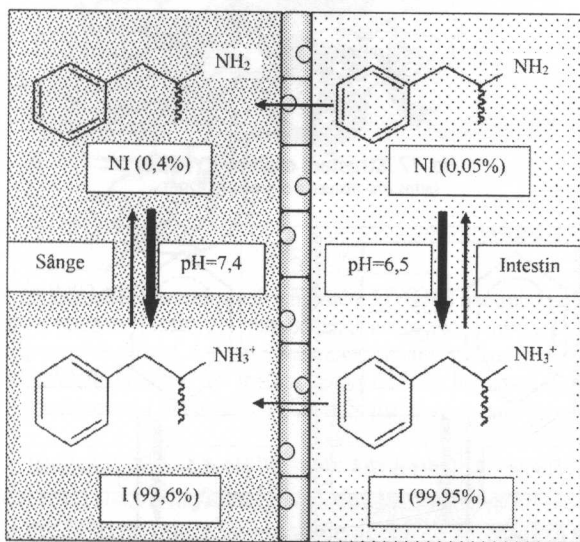


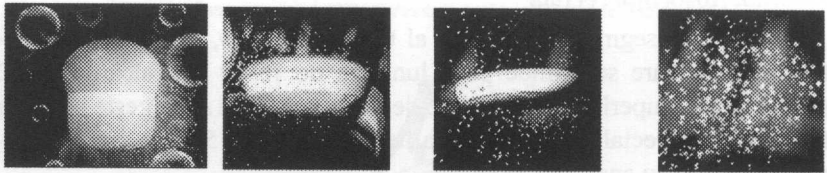
Fig. 19. Deplasarea echilibrului formelor ionizate și neionizate ale amfetaminei (caracter bazic;  $\text{pK}_b=4,2$ ) în intestin și sânge și traversarea membranei biologice

Colonul este alcătuit din patru segmente: ascendent, transvers, descendent și sigmoid. Valoarea pH-ului în lumenul colonului este de circa 5,4 în colonul ascendent, 6,6 în colonul transversal și 7-8 în colonul descendent.

Alimentația și starea de boală pot influența valorile pH-ului. La rândul lor, aceste modificări pot schimba biodisponibilitatea medicamentelor

destinate tratamentului colonului proximal, pentru care se folosesc forme enterosolubile.

La nivelul colonului există o floră aerobă și anaerobă cu circa 400 de specii diferite. Aceste microorganisme posedă lipaze, ce pot hidroliza trigliceride sau enzime care metabolizează acizii grași. Procesele în cauză pot afecta și substanțele medicamentoase eliberate în colon fie prin activarea sau inactivarea lor. Datorită ultimelor realizări, substanța medicamentoasă poate fi localizată pentru acțiunea sa la nivelul colonului, fiind transportată nemodificată de către noile sisteme terapeutice, cum ar fi comprimatele „*Xatral SR, 10 mg*” (Sanofi Aventis, Franța), cu conținut de *Alfuzosin*, folosit în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată, datorită blocării alfa-receptorilor din *prostată* (fig. 20).

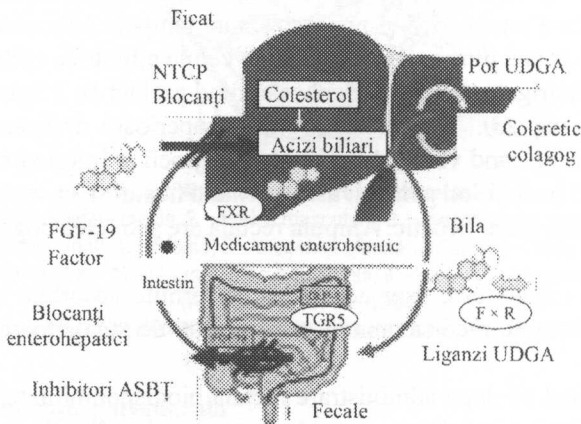


Comprimatul în stomac

Comprimatul la diferite etape în intestin

**Fig. 20. Modificările evolutive ale componentelor comprimatului pe parcursul tractului digestiv**

(www.skyepharma.com, după informația companiei Sanofi-Aventis)



**Fig. 21. Circulația enterohepatică a medicamentelor**  
(Michael Trauner et al., 2017)



Dat fiind faptul că cea mai mare parte din substanțele active au fost absorbite înainte de a ajunge la intestinul gros, absorbția la acest nivel este mai redusă. Însă unele substanțe care sub influența acizilor biliari au format diferiți conjugați și au ajuns în intestinul gros se pot hidroliza cu eliberarea substanței active, care se **reabsoarbe**. Fenomenul numit „**circulație enterohepatică**” (fig. 21) este semnificativ, de exemplu, în cazul piroxicamului, când în curba concentrației plasmatice apare un al doilea maxim.

În particular, timpul foarte mare de înjumătățire biologică pentru piroxicam ( $t_{1/2} = 30-86$  de ore) este datorat acestui fenomen. Ca urmare, apare avantajul deosebit de important pentru acest medicament, în vederea administrării o singură dată pe zi sau și mai rar.

### 3.1.5. Absorbția rectală

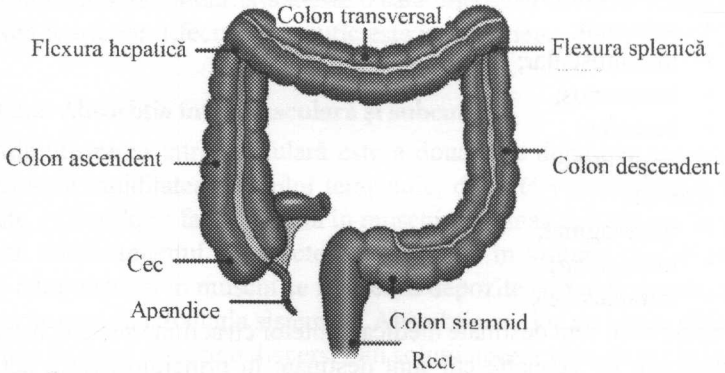
Rectul este segmentul terminal al tubului digestiv, respectiv al intestinului gros, care se întinde pe o lungime de 15-19 cm, alcătuit din 2 segmente, cel superior cu o lungime de 12-14 cm, care se lărgeste pentru a forma ampula rectală, și cel terminal, cu lungimea de 5-6 cm, numit inferior, perineal sau anal (fig. 22).

Mucoasa ampulei rectale are o suprafață de cca 0,05 m<sup>2</sup> (de 10 000 de ori mai mică decât a intestinului subțire) și este lipsită de vilozități. Pe lângă aceasta, lichidul care acoperă mucoasa rectală are un volum mic de 1-3 ml și conține o cantitate minimă de mucine. pH-ul mucusului este relativ constant – de 7,2-7,4, dar se poate modifica de la 6,4 la 8,0. Lichidul rectal nu are activitate enzimatică și nici capacitate tampon. Mucoasa ampulei rectale este formată dintr-un singur strat de celule cilindrice epiteliale.

Rectul este irigat puternic, sângele său fiind preluat de 3 tipuri de vene hemoroidale (fig. 23). Venele hemoroidale superioare drenează sângele direct în ficat, pe când venele hemoroidale mijlocii și inferioare drenează sângele direct în circuitul general, astfel evitând ficatul și, ca urmare, scade efectul primului pasaj hepatic. Ampula rectală are și o rețea bogată de vase limfatice.

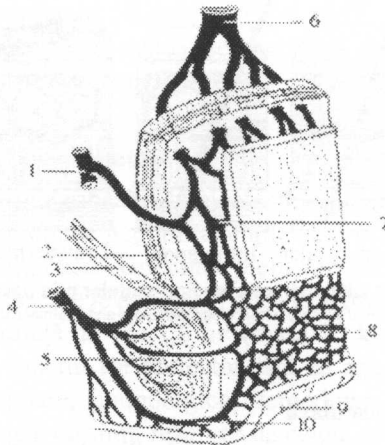
Cavitatea rectală este ușor accesibilă și permite absorbția unui mare număr de substanțe medicamentoase sub formă de supozitoare, rectiole, clisme etc.

Se consideră că după administrare rectală biodisponibilitatea este mai bună decât după administrarea orală, deoarece absorbția începe practic imediat și efectul se instalează mai rapid.



**Fig. 22. Anatomia intestinului gros**

<http://www.france-rwanda.info/2016/07/sante-la-mort-commence-dans-le-colon.html>



**Fig. 23. Anastomoza dintre venele rectului:**

- 1 - vena hemoroidală medie; 2 - tunica musculară; 3 - mușchii elevator al anusului;  
 4 - vena hemoroidală superioară; 5 - mușchii sfincterului anal; 6 - vena hemoroidală  
 superioară; 7-8 - plexul venos de submucoasă; 9 - piele; 10 - vena marginală  
 (A.G. De Boer et al., 1984).

<https://www.pharmacologicalsciences.us/aqueous-solution/info-dis.html>

### 3.2. Absorbția parenterală

Noțiunea de absorbție parenterală include toate celelalte locuri de administrare, în afară de tractul gastrointestinal. Acestea sunt:

## 1. Căile de administrare prin traversarea pielii (fig. 24).

- subcutan;
- intramuscular;
- intravenos;
- percutan;
- implantare.

## 2. Alte căi:

- intravaginal;
- intraocular;
- intranasal etc.

Primele 5 căi sunt destinate medicamentelor cu acțiune sistemică asupra organismului, iar celelalte căi sunt destinate în principiu pentru acțiune locală.

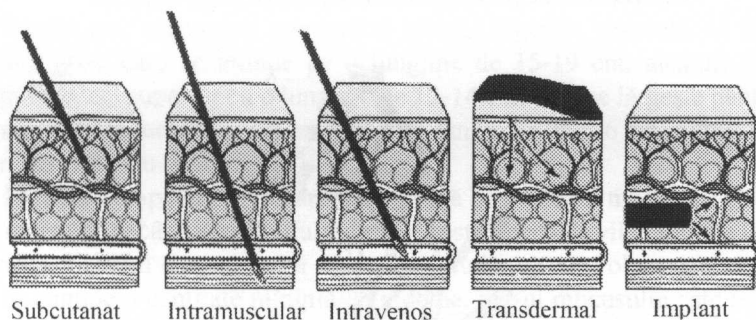


Fig. 24. Căile de administrare a medicamentelor prin traversarea pielii

(<https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/drug-action>)

### 3.2.1. Absorbția vasculară

Administrarea unei soluții injectabile direct în sânge pe cale intravenoasă este urmată de procesele de distribuție, metabolizare și eliminare. În acest caz lipsește procesul de absorbție. Nivelul concentrațiilor plasmatice depinde de mărimea dozei și de viteza de injectare. În cazul unei administrări rapide (bolus) concentrația maximă apare imediat după terminarea injectării. În continuare concentrația plasmatică scade progresiv datorită distribuției și eliminării pe cale renală (cale principală). Pentru a menține concentrațiile plasmatice medicamentoase la un anumit nivel pe o durată mai mare de timp este necesară administrarea unei doze repetate sau efectuarea perfuzării intravenoase cu viteză constantă.

Administrarea intraarterială este o cale directă în circuitul sistemic, dar folosită foarte rar. Efectul terapeutic este instantaneu.

### 3.2.2. Absorbția intramusculară și subcutană

Administrarea intramusculară este a doua cale după cea vasculară în ce privește rapiditatea efectului terapeutic, datorită vascularizației foarte bogate. Injecțiile se fac de regulă în mușchiul gluteal, deltoid sau în vastul lateral. Medicamentul se injectează de obicei în volume de 1-5 ml. La locul administrării în mușchi se formează depozite de medicament care se absoarbe apoi în circulația sistemică. Absorbția are loc cu viteze diferite și depinde de tipul de sistem dispers. Din soluții apoase absorbția are loc mai rapid, iar din suspensii sau soluții uleioase – mai lent. De obicei, concentrația maximă apare la 1-2 ore după injectare.

Administrarea subcutană se face la nivelul țesutului subcutan, unde se găsește plexul subpapilar și cel subdermic al pielii, care conduc sângele direct din capilare în sistemul venos. Se injectează cantități mici de soluție medicamentoasă de până la 1 ml.

### 3.2.3. Absorbția percutanată

Veritabil înveliș impermeabil, pielea este un organ complex, constituind o barieră ce se opune acțiunii agenților din exterior. De asemenea, ea pastrează apa în organism. Grosimea pielii variază de la 1,5 la 4 mm, în funcție de regiunile pe care le acoperă. Pielea este organul cel mai eterogen care acoperă o suprafață de cca 1,8 m<sup>2</sup> (masa 70 kg) a corpului și îndeplinește mai multe funcții: rol protector față de agenții fizici, chimici și microbieni; termoreglare; imunologică; hemodinamică; secreție sudoripară; metabolice, organ de simț, rezervor de celule embrionare etc.

Pielea externă (*cutis*) are 3 straturi principale: epiderm, derm și hipoderm (*fig. 25*).

**Epidermul** este un strat epitelial pluristratificat, cornos, avascular, străbătut de fire de păr, canale excretoare ale glandelor sudoripare și de terminații nervoase libere. Are o grosime între 0,03-0,05 mm, cu 5 straturi de celule aplatizate prevăzute cu pori.

**Dermul** este constituit din țesut conjunctiv, bogat în capilare care asigură irigarea cu sânge a pielii, glande sudoripare și sebacee, foliculi piloși (rădăcinile firelor de păr), iar pentru reglarea temperaturii are mușchi netezi și vase de sânge.

**Hipodermul** alcătuiește forma de trecere de la piele la straturile musculare, nervi și vase de sânge, având în structura sa țesut conjunctiv, adipos, celule nervoase senzitive (la presiune), vase de sânge și nervi.

Bariera protectoare pe care o reprezintă pielea nu este „absolută”, deoarece este permeabilă pentru un număr mare de substanțe medicamentoase. Gradul de permeabilitate depinde de: starea fiziologică și proprietățile fizico-chimice ale compușilor pielii, proprietățile fizico-chimice ale substanțelor active și de natura vehiculului, formei sau sistemului farmaceutic.

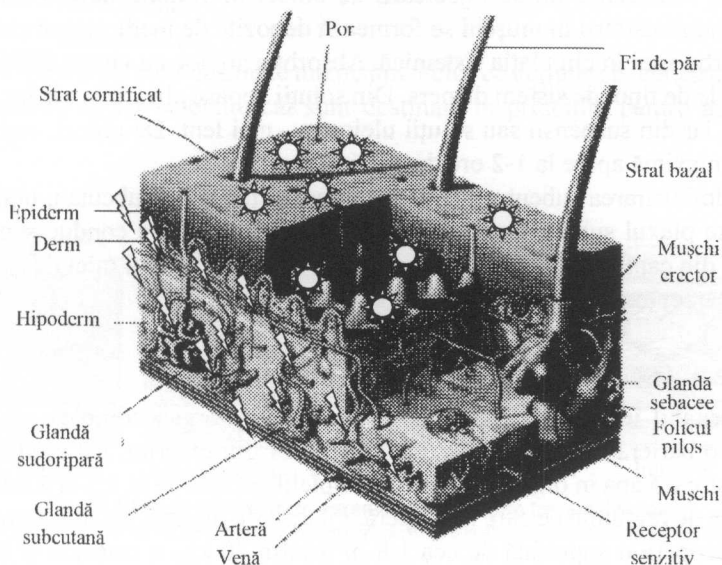


Fig. 25. Structura pielii:

⚡ - acțiune topică a medicamentelor; ☀ - absorbție transcutană pentru acțiunea sistemică a medicamentelor.  
(sursa: www.old.ournet.md)

Medicamentele aplicate pe piele pot avea:

### I. Acțiune topică (locală) la diferite nivele:

- efect la suprafața pielii:** substanțe care acționează asupra stratului cornos: cheratolitice; antifungice; antiseptice; antibiotice etc.;
- efect de profunzime:** substanțele pătrund sub locul de aplicare la nivel de epiderm viu și derm (antiacneice, cicatrizante, corticosteroizi; anestezice locale etc.);

c) **efect regional:** mușchi și articulații (antiinflamatoare; analgezice, miorelaxante etc.). Acest efect este intermediar între acțiunea topică și sistemică.

## II. Acțiune sistemică

Realizările din ultimii ani au permis formularea de noi sisteme terapeutice transdermice destinate aplicării pe suprafața pielii în diferite zone ale organismului pentru absorbție și acțiune sistemică generală. Substanțele medicamentoase din aceste sisteme traversează bariera cutanată până în zona dermului și hipodermului, de unde sunt preluate de rețeaua capilară și trecute în circulația sangvină sistemică.

Absorbția percutanată cuprinde 3 etape:

- **penetrație:** difuzia pasivă a moleculelor de substanță medicamentoasă prin stratul cornos;
- **permeabilitate:** migrarea moleculelor de substanțe medicamentoase prin epiderm și derm până la rețeaua de vase sangvine;
- **resorbție (absorbție):** captarea moleculelor de substanțe medicamentoase de către vasele sangvine capilare și vasele limfatice ale dermului și hipodermului.

Mecanismele principale ale absorbției percutane sunt: transportul pasiv; difuzia; osmoza și transportul activ. Trecerea unei substanțe active prin aceste etape depinde de coeficientul de repartiție între fazele adiacente.

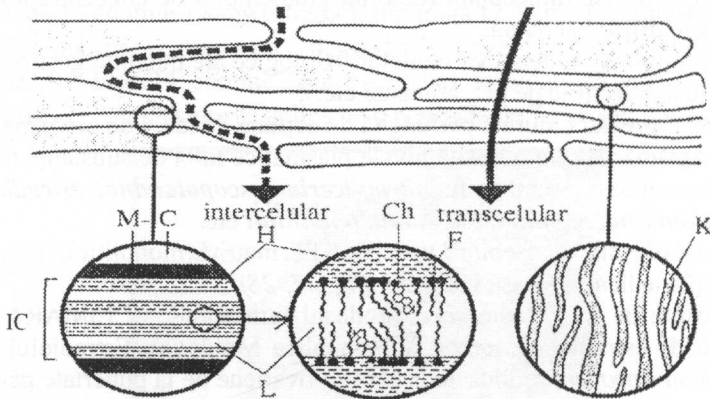


Fig. 26. Căile de penetrație transcelulară și intercelulară. Modelul de organizare în bistraturi lipidice:

IC – intercelular; C – citoplasmă; M – membrană celulară; H – hidrofil; L – lipofil; Ch – colesterol; F – acizi grași, ceramide, trigliceride; K – cheratină (Elias P.M., 1988).

Căile potențiale de pasaj prin piele sunt (fig. 26):

**1. Căile transcutane (transport principal):**

- transcelulară;
- intercelulară.

**2. Pasajul prin anexele pielii (calea secundară, ne semnificativă):**

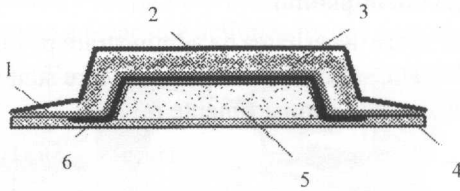
- peretele foliculilor piloși;
- peretele glandelor sebacee;
- peretele glandelor sudoripare.

Particularitățile principale ale administrării percutane sunt:

- doza de substanță medicamentoasă se află în afara organismului (contactează);
- absența „primului pasaj hepatic”;
- în sisteme terapeutice transdermice (STT) pot fi formulate doar substanțe medicamentoase care manifestă acțiune farmacologică în doze mici, de ordinul zecilor de mg (concentrația terapeutică sanguină de ordinul ng/ml), bine tolerate de piele, pe care trebuie să o traverseze ușor;
- administrarea transdermică nu permite o preluare rapidă a substanței medicamentoase;
- eliberarea substanței medicamentoase are loc după o viteză programată, cu nivele sangvine constante;
- viteza de eliberare a substanței medicamentoase este controlată fie prin difuzie moleculară (datorită gradientului de concentrație) sau prin difuzie activată;
- se elimină influența variabilelor fiziologice ale tractului gastrointestinal (variațiile de pH, alimente etc.);
- STT prevăd o durată prelungită de acțiune de la 24 de ore până la o săptămână, care necesită nivele plasmatice mici de substanțe medicamentoase, cum ar fi: **nitroglicerina, scopolamina, estradiolul, clonidina, nicotina, lidocaina, fentanilul** etc.

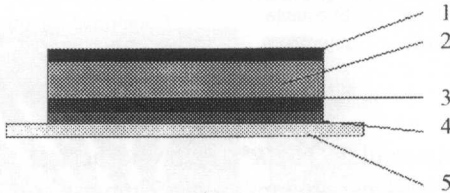
În mod obișnuit, deosebim 3 tipuri de STT: matriță (monolitic); rezervor; substanță medicamentoasă în adeziv (fig. 27; 28).

Exemplu de STT poate servi produsul farmaceutic „CLIMARA” cu conținut de estradiol (autorizat în Republica Moldova). Estradiolul este un *hormon estrogen*, produs de foliculele ovariene de la pubertate până la menopauză. În perioada menopauzală funcția ovariană scade considerabil și se pierde secreția estradiolului care conduce la afecțiuni vasomotorii și termoreglatoare: tulburări ale somnului, instabilitate psihică, atrofie urogenitală treptată. Insuficiența acestui hormon poate conduce la osteoporoză. Conform ultimelor estimări, în lume sunt afectate circa 40 mln de femei.



**Fig. 27. Sistem terapeutic transcutan monolitic:**

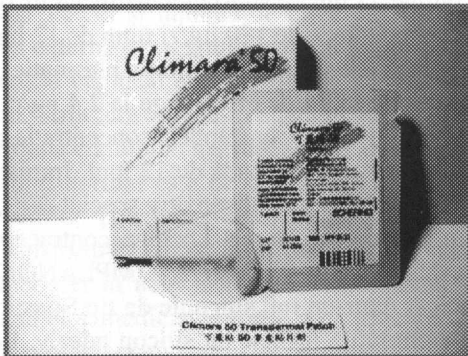
1 – folie adezivă; 2 – folie ocluzivă; 3 – strat adsorbant; 4 – folie protectoare;  
5 – matrită monolitică cu substanță medicamentoasă; 6 – folie de aluminiu.



**Fig. 28. Sistem terapeutic transcutan de tip rezervor:**

1 – folie ocluzivă; 2 – rezervorul cu medicament (lichid sau gel); 3 – membrana ce controlează cedarea SM; 4 – stratul adeziv; 5 – folie protectoare.

Acest produs este recomandat în profilaxia osteoporozei menopauzale și este comercializat sub două forme: **CLIMARA 50** (Schering AG Germania) – conține 3,8 mg estradiol, suprafața **12,5 cm<sup>2</sup>**. Conține 4 plasturi (12). Un plastru se aplică pe o perioadă de 7 zile. Eliberează 50 μg pe zi. **CLIMARA FORTE** conține 7,8 mg estradiol, suprafața **25 cm<sup>2</sup>**. Conține 4 plasturi (12). Un plastru se aplică pe o perioadă de 7 zile (fig. 29).

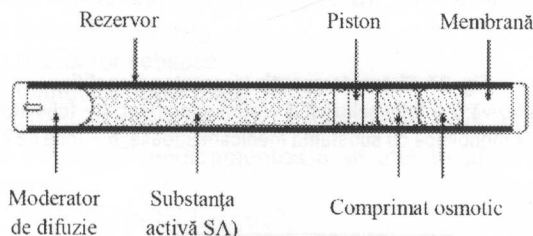


**Fig. 29. STT „CLIMARA 50”**



### 3.2.4. Absorbția din implanturi

În cazurile când apare necesitatea de administrare pe lungă durată, de la câteva luni la câțiva ani, se folosesc implanturi, care sunt sisteme terapeutice alcătuite din mai multe compartimente (*fig. 30*).



**Fig. 30. Implant VIADUR®**  
(sursa: [www.rxlist.com/viadur-drug.htm](http://www.rxlist.com/viadur-drug.htm))

De exemplu, sistemul **VIADUR®** (leuprolid acetat) reprezintă un tub steril nonbiodegradabil cu lungimea de 45 mm și diametrul de 4 mm, confecționat din titan cu o membrană care controlează cedarea din poliuretanic, piston elastomeric și moderator de difuzare din polietilenă. În corpul implantului sunt montate și comprimate osmotice (clorură de sodiu, carboximetilceluloză sodică, povidonă, stearat de magneziu și apă sterilă pentru injecții). Spațiul liber este umplut cu polietilenglicol. Masa tubului este de 1,1 g.

Substanța activă este leuprolidul acetat, un analog sintetic nonpeptidic al gonadotropinei naturale (GnRh sau Lh-RH) care, potențial, este mai activ decât cel natural utilizat în tratamentul paliativ al cancerului de prostată. Rezervorul conține 72 mg de substanță dizolvată în 104 mg de dimeilsulfoxid. Este cedat cu viteza de 120  $\mu\text{g}/\text{zi}$  timp de 12 luni.

După aplicare, în primele 4 ore concentrația plasmatică a leuprolidului este de 16,9 ng/ml, iar peste 24 de ore ajunge la 2,4 ng/ml. În continuare leuprolidul este cedat cu o viteză constantă și concentrația se menține la un nivel mediu de 0,9 ng/ml pe o perioadă de 12 luni. Implantul este aplicat sub piele pe cale chirurgicală cu un dispozitiv special (*fig. 31*).

Un alt exemplu ține de implantul subcutan contraceptiv cu levonorgestrel (**NORPLANT-6**; **NORPLANT-2**; **IMPLANON**; **JADELLE**). Implantul este fabricat dintr-un tub siliconic de tip Silastic (sub formă de capsulă), având extremitățile închise cu silicon adeziv. Levonorgestrelul este dispersat sub forma unei dispersii solide în matrița elastomerului.

Doza zilnică subcutan – 30  $\mu\text{g}$  pe o durată de 5 ani. O capsulă conține 36  $\mu\text{g}$ . După implantarea a 6 capsule acțiunea începe peste 24 de ore (fig. 32).

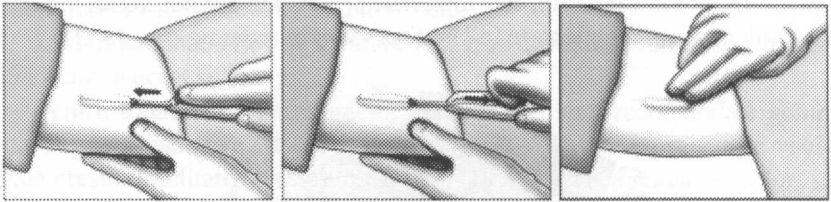


Fig. 31. Aplicarea transplantului VIADUR®  
(sursa: [www.rxlist.com/viadur-drug.htm](http://www.rxlist.com/viadur-drug.htm))

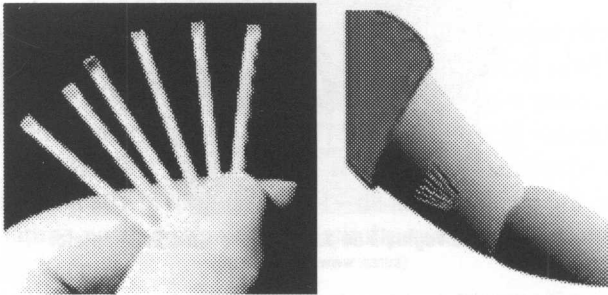


Fig. 32. Implantul subcutan NORPLANT și locul de implantare  
(sursa: <https://www.ginecoveb.com/implante-anticonceptivo-opciones-ventajas-y-desventajas/>)

### 3.2.5. Absorbția vaginală și uterină

**Vaginul** este o cavitate flexibilă, turtită anteroposterior, cu o lungime cuprinsă între 8 și 12 cm și lățimea de circa 2,5 cm, care face legătura între uter și partea externă a organului genital feminin (vulva) (fig. 33). În structura sa mucoasa vaginală are un țesut de acoperire foarte sensibil la hormonii ovarieni. Structura mucoasei aflată în interiorul vaginului variază în funcție de perioada ciclului menstrual și de vârstă.

Valoarea pH-ului normal este de 4-5. Acest mediu acid este creat de prezența lactobacililor (*Lactobacillus vaginalis*, ce se găsește numai în vagin) care transformă carbohidrații din celulele mature ale stratului superficial al mucoasei în acid lactic. Permeabilitatea vaginală depinde de lipofilia substanțelor medicamentoase. O permeabilitate mai mare are forma neionizată, pe când coeficientul de permeabilitate a compușilor ionizabili depinde de pH.

*Absorbția la mod general se aseamănă cu cea rectală*, datorită vascularizării bogate a vaginului. Substanțele medicamentoase, absorbite de sistemul venos al vaginului, sunt antrenate prin plexul perineu venos în vena cavă inferioară și mai departe în circuitul sangvin sistemic (fig. 34, 35).

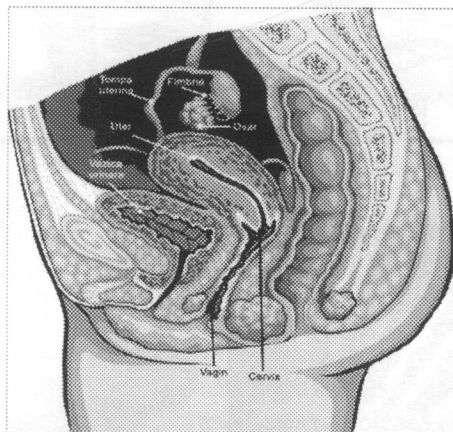


Fig. 33. Calea vaginală de administrare a medicamentelor  
(sursa: www.medipedia.ro)

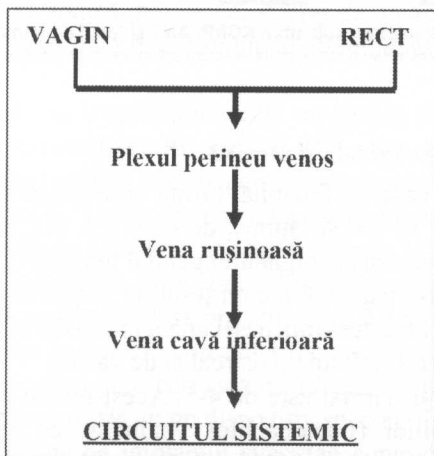


Fig. 34. Calea de antrenare a substanțelor medicamentoase absorbite din vagin în circuitul sistemic

Tratamentele la nivelul vaginului urmăresc în special *acțiunea locală*, folosind creme, comprimate, spume, geluri, supozitoare, bureți, filme ce

conțin antiseptice (clorchinaldol, clorhexidină), antifungice (econazol, butoconazol, miconazol, clotrimazol, nistatin etc.), anestezice (lidocaină) spermicizi (9-nonoxinol și octoxinol) etc.

Însă tratamentele de lungă durată sunt greu de realizat din cauza absorbției bune în acest segment.

Pentru tratamentul simptomelor menopauzei sunt recomandate geluri sau forme bioadezive cu estrogeni. După aplicarea lor pe mucoasa vaginală crește umiditatea, volumul de fluid vaginal, elasticitatea pereților, se reduce pH-ul la valoarea din perioada premenopauzală. Gelurile vaginale cu acid lactic care au un pH scăzut sunt utile pentru tratamentul vaginitelor bacteriene.

**Uterul** – organ musculos în care ajunge ovulul în timpul ovulației și în care se dezvoltă fătul în timpul sarcinii (fig. 35). Aspectul cavității uterine este triunghiular și are o mișcare liberă căptușită cu o mucoasă numită endometru. Endometrul este bogat în vase sangvine și structuri glandulare, rolul lui fiind de a găzdui ovulul fecundat. Dimensiunile uterului se modifică semnificativ în timpul sarcinii – de la o medie de 6-8 cm lungime și 3-4 cm lățime poate ajunge spre sfârșitul perioadei gestaționale până la aproximativ 30 cm.

Cavitatea uterină poate fi folosită pentru amplasarea sistemelor terapeutice intrauterine contraceptive. Ultima realizare în acest domeniu este sistemul contraceptiv „Mirena” cu conținut de levonorgestrel care este eliberat cu o viteză de 20 μg/zi.

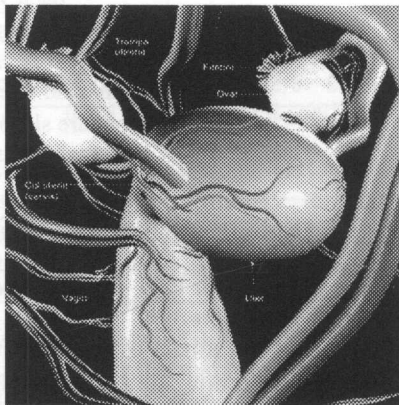


Fig. 35. Vascularizarea vaginului și uterului  
(sursa: www.medipedia.ro)

#### 4. SISTEMUL DE CLASIFICARE BIOFARMACEUTIC (SCBF) AL SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Sistemul de clasificare biofarmaceutic (Biopharmaceutical Classification System, *Amidon G.L.*) exprimă relația dintre solubilitatea substanței medicamentoase și permeabilitatea membranelor tractului gastrointestinal, concomitent stabilind relațiile posibile ale datelor *in vitro/in vivo* (CIVIV).

**CLASA I.** Substanța medicamentoasă se absoarbe bine. Etapa limitantă de viteză este dizolvarea SM sau evacuarea gastrică, dacă dizolvarea este rapidă.

Exigența principală cere ca substanța medicamentoasă să se dizolve 85% în nu mai puțin de 15 minute.

Exemple: *verapamil, teofilină, metoprolol, L-DOPA etc.*

**CLASA II.** Dizolvarea *in vivo* constituie etapa limitantă de viteză și absorbția este mai mică decât la substanțele din clasa I. Este important mediul de dizolvare (pH).

Exemple: *grizeofulvină, ciclosporină, naproxen, carbamazepină, cimetidină, ranitidină etc.*

Tabelul 4

Clasele de substanțe medicamentoase conform SCBF

Clasa	Solubilitate	Permeabilitate	Corelări <i>in vitro/in vivo</i> (CIVIV)
I	Mare	Înaltă	Corelare de așteptat dacă $VD < VEG$
II	Mică	Înaltă	Corelare de așteptat dacă $VD \text{ in vitro} = VD \text{ in vivo}$ (cu excepția cazului când doza este foarte mică)
III	Mare	Joasă	Corelare slabă sau lipsa acesteia (permeabilitatea este determinată de viteza de absorbție)
IV	Mică	Joasă	Corelarea așteptată este limitată sau lipsește

*VD – viteza de dizolvare (solubilizare); VEG – viteza de evacuare gastrică*

(Amidon et al. 1995)

**CLASA III.** Permeabilitatea intestinală este etapa limitantă de viteză a absorbției. Viteza și mărimea absorbției sunt date de variabilitatea tranzitului intestinal, conținutul luminal și permeabilitatea membranei intestinale.

Exemple: *captopril, atenolol, enalaprilat etc.*

**CLASA IV.** Prezintă probleme însemnate la administrarea orală.

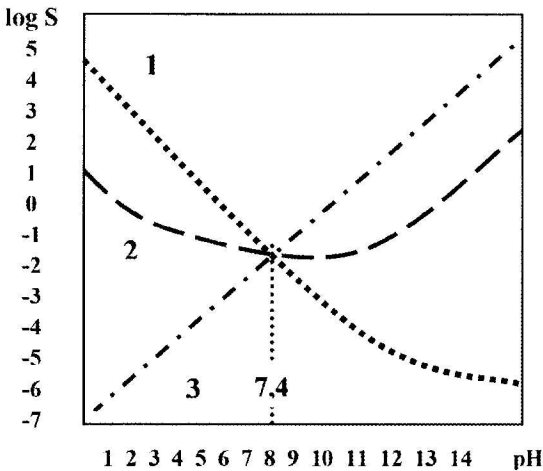
Exemple: *mebendazol, neomicină, furosemid, hidroclortiazidă etc.*

Evaluarea **solubilității** în cadrul SCBF este prezentată în *tabelul 5*.

Tabelul 5

**Clasificarea substanțelor medicamentoase conform gradului de solubilitate**

Solubilitatea	Valorile pH = 1-8	Volumul de soluție
Mare	Toate valorile pH	< 250 ml
Medie	Oricare valoare de pH	< 250 ml
Mică	Nicio valoare de pH	>250 ml



**Fig. 36. Dependența solubilității SM cu diferite molecule chimice în funcție de pH:**

1 – SM cu caracter bazic; 2 – SM amfotere; 3 – SM cu caracter acid.

(după Cimpan G., Box K., 2001)

Unele substanțe medicamentoase, a căror solubilitate depinde de valoarea pH-ului, se pot regăsi la limita acestor clase (ketoconazol, piroxicam etc.). De obicei, clasa intermediară este reprezentată de compuși cu valori ale pKa în intervalul de variație a pH-ului fiziologic al tractului gastrointestinal (pH = 1,0-8,0).

De regulă, moleculele de SM cu valori ridicate ale Log P sunt greu solubile în apă, însă condiția principală pentru absorbție este ca SM să fie dizolvată la locul de absorbție. Moleculele de SM cu diferit caracter: acid, bazic sau amfoter au aceeași solubilitate la valoarea pH = 7,4 (fig. 36), pe când la diverse valori ale pH-ului au profiluri diferite de solubilitate.

**Permeabilitatea** unei substanțe medicamentoase prin membranele gastrointestinale, în majoritatea cazurilor, este direct dependentă de LogP, adică de coeficientul de partiție apă/lipide. Mecanismul principal de absorbție este reprezentat de difuzia pasivă datorită caracterului preponderent lipidic al membranelor celulare. Coeficientul de partiție apă/1-octanol reprezintă o măsură termodinamică a balanței hidrofil/lipofile și poate fi determinat experimental. Distribuția unei substanțe medicamentoase în n-octanol simulează eficient difuzia pasivă prin membranele celulare (partea lipidică). Coeficientul de partiție apă/lipide se determină experimental, la o valoare a pH-ului soluției apoase în care substanța medicamentoasă se află în stare neionizată și se notează ClogP (partiție). În cercetările experimentale calculul atomilor lipofilici și hidrofilici poate varia pentru fiecare din ei până la 73%, necesitând aplicarea **corecției Moriguchi**, iar valoarea obținută se notează cu MlogP. Coeficienții respectivi constituie măsura lipofiliei substanțelor medicamentoase. Acest factor structural major determină biodisponibilitatea substanței active, farmacocinetica și intensitatea răspunsului biologic la acțiunea ei. La unele grupări lipofile, LogP scade în ordinea: **naftil>fenil>propil>etil>metil>H**. În cazul moleculelor polare mici și relativ insolubile, procesul de absorbție presupune traversarea porilor membranari.

Pentru o biodisponibilitate bună se cer anumite valori limită pentru principalele date structurale moleculare:

- aria suprafeței polare  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ ;
- numărul total al donatorilor și acceptorilor de protoni (H) **maxim 12**;
- numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitate moleculară) **maxim 10**.

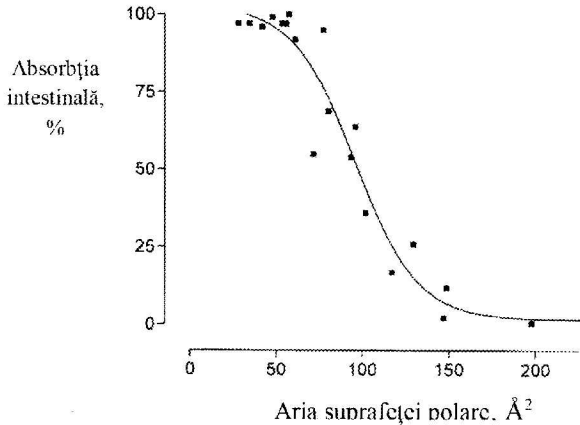
(*Veber D.F. et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J. Med. Chem., 2002, vol.45, Nr. 12, p. 2615 – 2623*)

Creșterea numărului total al legăturilor de rotație peste valoarea 10 poate influența negativ permeabilitatea (absorbția se micșorează).

Micșorarea ariei suprafeței polare a moleculei (N, O; H atașat la N sau O) conduce la creșterea permeabilității și are o corelare mai bună decât lipofilia (*fig. 37*).

În cercetarea biofarmaceutică un rol important are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. În acest domeniu drept călăuză poate servi **regula lui LIPINSKI** sau „**regula celor 5**”. Pentru prima dată această regulă a fost formulată de către Christopher A. Lipinski în 1997 (Explo-

ratory Medicinal Sciences Department at the Pfizer Global Research and Development Groton Laboratories, Connecticut USA). *Lipinski, C.A. et al. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. Adv. Drug Deliv. Rev.1997, 23, 3-25.*



**Fig. 37. Dependența absorbției intestinale de aria suprafeței polare a moleculei** (Palm, K. et al. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans. *Pharm. Res.*, 1997, 14, p. 568-571)

Pentru o bună biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) a substanțelor medicamentoase datele structurale moleculare trebuie să se încadreze în următoarele limite:

1. **nu mai mult de 5 donori de hidrogen (atomi de N sau O cu unu sau mai mulți atomi de H);**
2. **nu mai mult de 10 acceptori de hidrogen (atomi de N sau O);**
3. **masa moleculară sub 500 Da;**
4. **ClogP < 5 sau MlogP < 4,15 (Moriguchi).**

O măsură a capacității de traversare a celulelor membranare de către SM este **coeficientul de partiție octanol/apă**. Această măsură se caracterizează prin două valori: **LogP** – capacitatea de partiție a formelor neionizate și **LogD** – capacitatea de partiție la diferite valori ale pH, atunci când faza apoasă reprezintă o soluție tampon cu un anumit pH (forme ionizate + forme neionizate).

Pentru o traversare benefică a barierelor membranare valoarea LogD trebuie să fie mare (de la 1,5 la 3,5). La administrarea pe cale orală (pH =



6,5), pKa pentru SM cu caracter acid trebuie să fie < 4,5, iar pentru SM cu caracter bazic > 8,5 (fig. 38).

Tabelul 6

**Gradul de absorbție și permeabilitate a SM conform regulii lui Lipinski**

Scorul = numărul de parametri (în afară de 4) care satisfac „regula celor 5” (LIPINSKI)	Precizarea proprietăților de absorbție și permeabilitate
4	bună
3	nedeterminat
2	nedeterminat
1	nedeterminat
0	slabă

Potențialul de absorbție (PA) pentru o SM poate fi calculat conform relației (Sanghvi et al., 2001):

$$PA = \log \left[ P \times F_{\text{neion.}} \times \frac{S \times V_L}{D_0} \right], \text{ în care:}$$

**P** – coeficientul de partiție octanol/apă;  
**F<sub>neion.</sub>** – fracția neionizată a SM la pH = 6,5;  
**S** – solubilitatea la pH = 6,5;  
**V<sub>L</sub>** – volumul luminal (≈ 250 ml);  
**D<sub>0</sub>** – doza administrată

(19)

Conceptul de absorbție maximă a dozei SM administrată pe cale orală poate fi exprimat prin relația (Curatolo W. et al., 1998):

$$DMA = S \times K_a \times VAIS \times TTIS, \text{ în care:}$$

**DMA** – doza maximă absorbabilă;  
**S** – solubilitatea (termodinamică sau de echilibru),  
 mg · ml<sup>-1</sup> la pH = 6,5;  
**VAIS** – volumul de apă al intestinului subțire (≈ 250 ml);  
**TTIS** – timpul de tranzit al intestinului subțire ≈ 270 mi

(20)

Tabelul 7

Lista unor medicamente referitoare la absorbție și permeabilitate gastrointestinală conform „regulii celor” 5 (LIPINSKI C. A.)

Denumirea medicamentului	Masa moleculară (Da)	MLogP	Suma donatorilor de protoni H (OH + NH)	Suma acceptorilor de protoni H (N + O)	Atenționare
Acid valproic	144,22	2,06	1	2	0
Aciclovir	225,21	-0,09	4	8	0
Aspirină	180,16	1,70	1	4	0
Atenolol	266,34	0,92	4	5	0
<b>Azitromicină</b>	<b>749,00</b>	<b>0,14</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>1</b>
Captopril	217,29	0,64	1	4	0
Carbamazepină	236,28	3,53	2	3	0
Cloramfenicol	323,14	1,23	3	7	0
<b>Ciclosporină</b>	<b>1202,64</b>	<b>-0,32</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>1</b>
Cimetidină	252,34	0,82	3	6	0
Clonidină	230,10	3,47	2	3	0
Diazepam	284,75	3,36	0	3	0
Diclofenac	296,15	3,99	2	3	0
Diltiazem HCl	414,53	2,67	0	6	0
<b>Doxorubicină</b>	<b>543,53</b>	<b>-1,33</b>	<b>7</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
Enalapril maleat	376,46	1,64	2	7	0
<b>Eritromicină</b>	<b>733,95</b>	<b>-0,14</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>1</b>
Famotidină	337,45	-0,18	8	9	0
Furosemid	330,75	0,95	4	7	0
Hidroclortiazid	297,74	-1,08	4	7	0
Ibuprofen	206,29	3,23	1	2	0
<b>Itraconazol</b>	<b>705,65</b>	<b>5,53</b>	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>1</b>
Ketaconazol	380,92	4,45	0	1	0
Ketoprofen	254,29	3,37	1	3	0
Lisinopril	405,50	1,11	5	8	0
<b>Metotrexat</b>	<b>454,45</b>	<b>1,60</b>	<b>7</b>	<b>13</b>	<b>1</b>
Metoprolol tartrat	267,37	1,65	2	4	0
Naloxon	327,38	1,53	2	5	0
Omeprazol	267,25	-4,38	2	9	0
Piroxicam	331,35	0,00	2	7	0
Propranolol HCl	259,35	2,53	2	3	0
Ranitidină HCl	314,41	0,66	2	7	0

Testosteron	288,43	3,70	1	2	0
Scopolamină	303,36	1,42	1	5	0
<b>Vinblastin</b>	<b>811,00</b>	<b>2,96</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>1</b>

Atenționări conform regulii lui Lipinski: 0 – fără probleme detectate; 1 – posibilă absorbție sau permeabilitate slabă

Pentru o formulare cu o permeabilitate medie și doză de la 1 la 10 mg/kg solubilitatea trebuie să fie de la 52 la 520  $\mu\text{g/ml}$  la o valoare a pH-ului = 6,5.

Este necesar de a accentua că circa 60-70% dintre moleculele de substanțe medicamentoase conțin grupe ionizabile, ca rezultat solubilitatea, lipofilitatea și permeabilitatea acestor molecule fiind pH dependente.

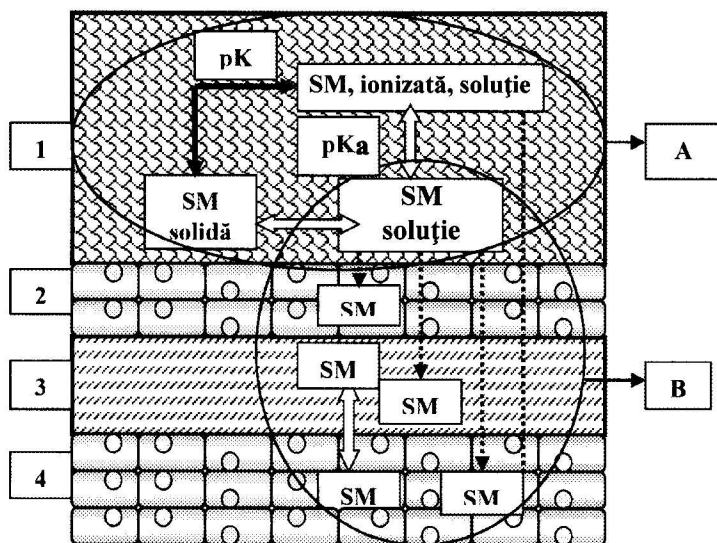


Fig. 38. Controlul absorbției și difuziei prin membranele fiziologice de către parametri

SM: solubilitate, pKa și coeficientul de distribuție (LogD):

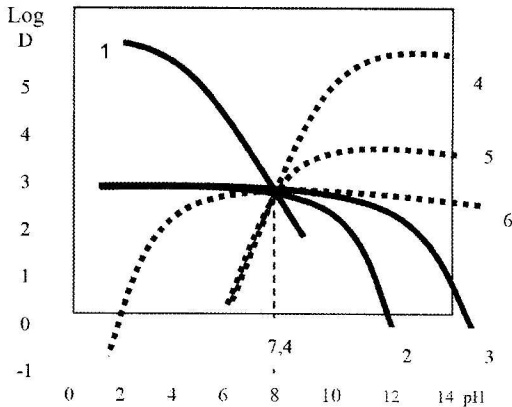
1 – TGI; 2 – stratul celular al TGI; 3 – circulația sangvină; 4 – celule-tintă (farmacoreceptorii): A – dependent de solubilitatea SM; B – dependent de Log D a SM.

(adaptat după Anand Sistla, 2003)

Din figura 39 se observă că lipofilitatea, exprimată prin valoarea Log D la  $\text{pH}=7,4$ , este aceeași atât pentru SM cu caracter acid, cât și pentru cele cu caracter bazic, pe când apare foarte diferită la mai multe valori ale pH-ului. Acest moment este foarte important în evaluarea biodisponibilității SM, deoarece moleculele lipofile (valori mari ale LogP) traversează mai ușor membranele biologice.

În *tabelul 8* sunt prezentate formulele structurale (2D și 3D) ale unor substanțe medicamentoase și datele structurale moleculare, elemente folosite în stabilirea numărului lui Lipinski.

Dintre SM examinate pot apărea probleme de biodisponibilitate la metotrexat, care este practic insolubil în apă, iar numărul de donori și acceptori de protoni depășește limitele, respectiv 5 și 10.



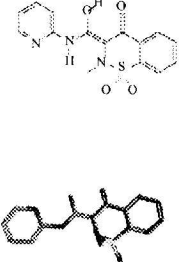
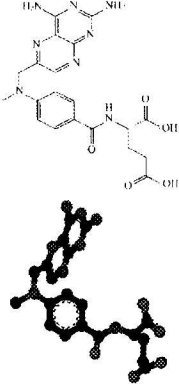
**Fig. 39. Dependenta lipofilității (logD) de pH pentru unele SM cu caracter acid:**

1 - Diclofenac (pKa=3,99); 2 - Fenobarbital (pKa=7,43); 3 - Nifuroxim (pKa= 10,56); cu caracter bazic: 4 - Dezipramin (pKa=10,14); 5 - Difenhidramin (pKa=8,26); 6 - Triamteren (pKa=3,92) (după Cimpan G., Box K., 2001)

*Tabelul 8*

### Stabilirea numărului lui Lipinski

Denumirea SM	Formula structurală 2D și 3D	Masa moleculară (Da)	pKa	Nr. Acceptori de protoni	Nr. Donori de protoni	Nr. Lipinski
Omeprazol (bază)		267,25	4,13	9	2	4
Solubilitatea în apă 0,5 mg/ml						

<p><b>Piroxicam</b> <i>(f. puțin solubil în apă – 19,7 mg/l)</i> <i>(forma enolică – 80 mg/l; forma carbonilică – 22,8 mg/l)</i></p>		331,35	1,86 și 5,46  (6,3)	7	2  <i>(1 – forma carbonilică)</i>	4
<p><b>Metotrexat</b> <i>Practic insolubil în apă</i></p>		454,45	4,8 și 5,5	13	7	2

## 5. BIODISPONIBILITATEA MEDICAMENTELOR

Noțiunea de biodisponibilitate a fost introdusă datorită observațiilor referitoare la apariția unor efecte terapeutice neechivalente sau toxice, ce urmau după administrarea a două sortimente de medicamente identice ca doză și cu aceeași compoziție.

Norme de calitate existente pentru formele farmaceutice nu puteau explica aceste neconformități. S-a dovedit că eliberarea substanței active din forma farmaceutică, precum și absorbția sa consecutivă pot fi foarte diferite concomitent la același subiect cât și la mai mulți subiecți.

Astfel a apărut necesitatea de a studia factorii care intervin în absorbția substanței medicamentoase și efectul farmacoterapeutic.

Biodisponibilitatea unei substanțe medicamentoase din forma farmaceutică este definită ca viteză și cantitate în care este absorbită în circuitul sistemic și durata de existență la locul de acțiune.

Astfel, biodisponibilitatea este specificată prin doi parametri variabili:

- *cantitatea relativă de SM absorbită în circuitul sangvin;*
- *viteza cu care are loc procesul.*

Acești parametri pot fi determinați în baza curbelor concentrațiilor plasmatice în funcție de timp.

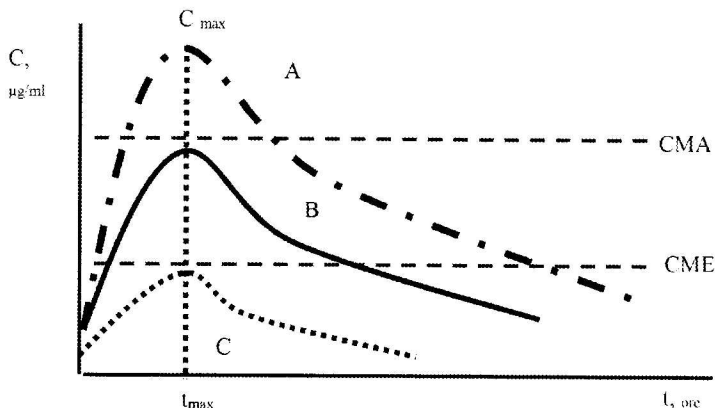


Fig. 40. Aspectul cantitativ al biodisponibilității (după Aiache J.M., 1995)

În figura 40 este prezentată biodisponibilitatea unui medicament din 3 formulări diferite. Viteza de absorbție este asemănătoare, însă diferă cantitatea absorbită. Timpul la care se atinge concentrația maximă este același. Doar forma farmaceutică B asigură o concentrație plasmatică în zona concentrațiilor terapeutice. Forma A atinge concentrații toxice, iar forma C nu asigură nici concentrația minimă eficientă.

În figura 41 mărimea absorbției din cele 3 formulări echivalente chimic este asemănătoare, dar diferă viteza absorbției. Concentrațiile maxime sunt atinse la diferite intervale de timp. În cazul formei C, viteza prea mică de absorbție nu asigură realizarea nivelului terapeutic scontat și medicamentul este neeficient. Viteza prea mare de absorbție, după administrarea formei A, va depăși CMA și concentrația SM va fi în zona celor toxice soldate cu apariția reacțiilor secundare nedorite. Efectul terapeutic va fi asigurat pe o anumită perioadă de timp, doar formularea B realizează concentrații în domeniul terapeutic.

Pe baza curbei *concentrației plasmatice/timp* se pot stabili parametrii importanți pentru biodisponibilitate (fig. 42):

- concentrația minimă eficientă (CME) din plasmă;
- concentrația maximă admisibilă (CMA);
- vârful de concentrație ( $C_{max}$ );

- timpul la care se atinge concentrația maximă ( $t_{max}$ );
- intensitatea efectului terapeutic;
- debutul și durata efectului terapeutic;
- Aria de sub curbă (ASC).

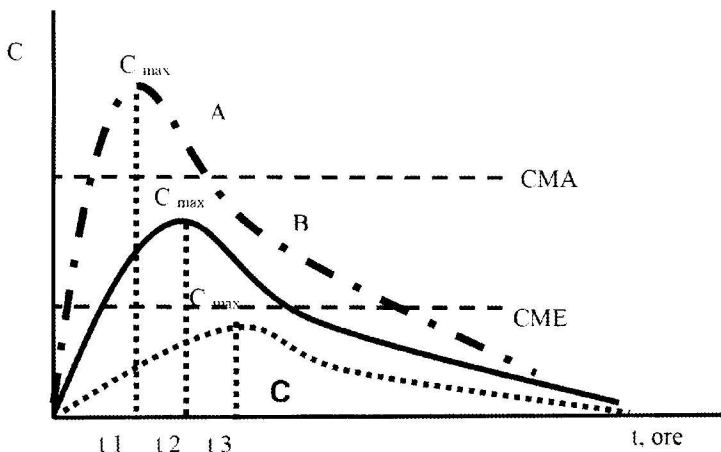


Fig. 41. Aspectul calitativ (cinetic) al biodisponibilității (după Aiache J.M.,1995)

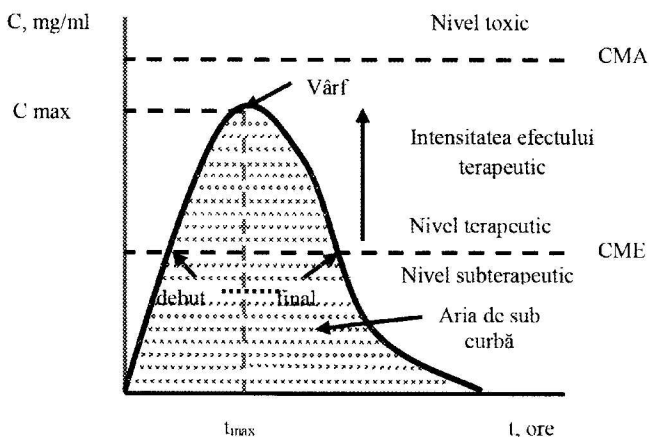


Fig. 42. Corelații posibile între datele farmacocinetice și farmacologice după administrarea extravasculară a unui medicament în doză unică

Metode de determinare a biodisponibilității:

- Farmacologice
- Clinice

- Farmacocinetice
- Teste *in vitro* de determinare a vitezei de dizolvare

Metoda **farmacologică** este utilă și neinvazivă, însă poate fi folosită doar la medicamentele la care efectul farmacologic poate fi măsurat cantitativ (modificarea presiunii sanguine, diureza, diametrul pupilar etc.).

Metoda **clinică** necesită un număr mare de pacienți și este imprecisă pentru a compara două sortimente ale unei substanțe medicamentoase. În afară de acesta rezultatele pot fi influențate și de factorii patologici.

Metoda **farmacocinetică** este una precisă și utilizată cel mai frecvent. O vom descrie mai detaliat.

Determinarea este bazată pe concentrațiile plasmatiche medicamentoase în funcție de timp după administrarea de doze unice sau repetate în starea de echilibru staționar (platou). Administrarea dozelor se face la un lot de voluntari tineri, sănătoși, cel puțin 12 subiecți, de la care se prelevează 12-15 probe de sânge. Dozarea SM sau a metaboliților activi se efectuează cu metode sensibile și specifice (HPLC, spectrofluorimetrică etc.).

#### Determinarea ariei de sub curbă (ASC)

Cantitatea de SM absorbită este evaluată prin măsurarea ariei cuprinse sub curba concentrațiilor plasmatiche după o administrare de doză unică sau de doze repetate în starea de echilibru staționar ( $C_{ss}$ ) și de timp (fig. 43).

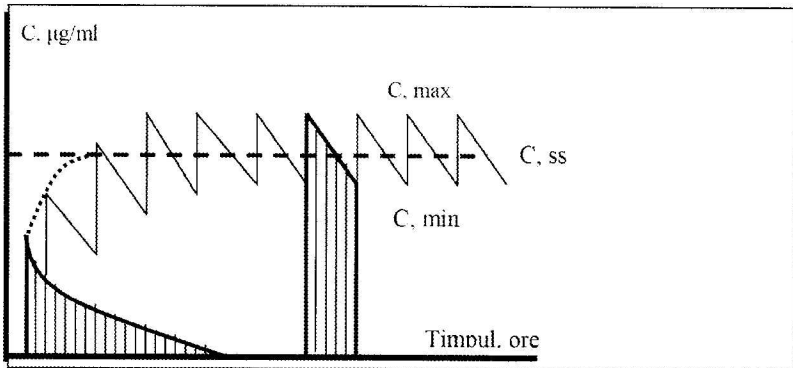


Fig. 43. Măsurarea ariei de sub curbă după administrarea intravenoasă a SM în doză unică sau în doze repetate

Determinarea ariei de sub curbă se face printr-o metodă de integrare numerică, cum ar fi descompunerea în trapeze (metoda trapezelor). Se calculează aria fiecărui trapez și triunghi care se formează la extremitățile curbei.



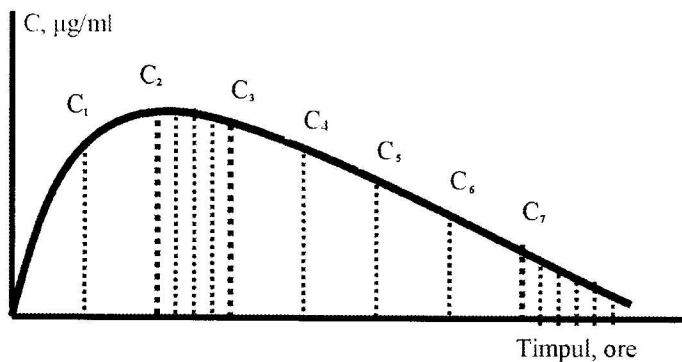


Fig. 44. Măsurarea ariei de sub curbă după administrarea extravasculară a SM în doză unică

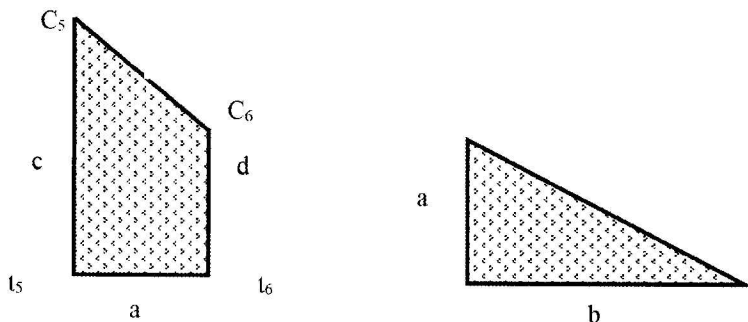


Fig. 45. Elementele constituente ale ASC descompuse: a - trapez; b - triunghi

Ariile elementelor ASC pot fi calculate conform următoarelor relații:

$$A = \frac{1}{2} (c + d) \cdot a \text{ (trapez)} \quad (21)$$

$$A = \frac{1}{2} (a \cdot b) \text{ (triunghi)} \quad (22)$$

ASC totală este alcătuită din suma ariilor elementelor respective.

ASC poate fi calculată mai exact folosind valorile concentrațiilor plasmatice măsurate la timpul respectiv de prelevare conform relației:

$$ASC_{5-6} = \frac{1}{2} (C_5 + C_6) (t_6 - t_5) \quad (23)$$

În așa mod se calculează pentru fiecare din trapezele care alcătuiesc aria de sub curbă și apoi se calculează aria totală.

*Calculul  $ASC_0^{12}$  în cazul administrării unei singure doze, extravascular (0-12 ore).*

Concentrațiile plasmatice ( $C_p$ ) în funcție de timp ( $t_{ore}$ ) sunt prezentate în *tabelul 9* și *figura 46*. Probele de sânge au fost prelevate la intervale egale de timp (1 oră).

Tabelul 9

**Concentrațiile plasmatice după administrarea extravasculară prelevate la intervale egale de timp**

Timpul, ore	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
$C_p$ , mg/l	5,5	9,6	11,8	12,5	12,0	11,0	9,2	7,5	5,8	4,3	2,6	0,5

$ASC_0^{12} = \text{area 1} + \text{area 2} + \text{area 3} + \dots + \text{area 11} + \text{area 12} = \frac{1}{2} (C_0 + C_1) (t_1 - t_0) + \frac{1}{2} (C_1 + C_2) (t_2 - t_1) + \frac{1}{2} (C_2 + C_3) (t_3 - t_2) + \dots + \frac{1}{2} (C_{10} + C_{11}) (t_{11} - t_{10}) + \frac{1}{2} (C_{11} + C_{12}) (t_{12} - t_{11})$ .

$ASC_0^{12} = \frac{1}{2} (0 + 5,5)(1 - 0) + \frac{1}{2} (5,5 + 9,6) (2 - 1) + \frac{1}{2} (9,6 + 11,8) (3 - 2) + \frac{1}{2} (11,8 + 12,5) (4 - 3) + \frac{1}{2} (12,5 + 12,0) (5 - 4) + \frac{1}{2} (12 + 11) (6 - 5) + \frac{1}{2} (11,0 + 9,2) (7 - 6) + \frac{1}{2} (9,2 + 7,5) (8 - 7) + \frac{1}{2} (7,5 + 5,8) (9 - 8) + \frac{1}{2} (5,8 + 4,3) (10 - 9) + \frac{1}{2} (4,3 + 2,6) (11 - 10) + \frac{1}{2} (2,6 + 0,5) (12 - 11) = 2,75 + 7,55 + 10,7 + 12,15 + 12,25 + 11,15 + 10,1 + 8,35 + 6,65 + 5,05 + 3,45 + 1,55 = 91,7 \text{ mg/l oră}$ .

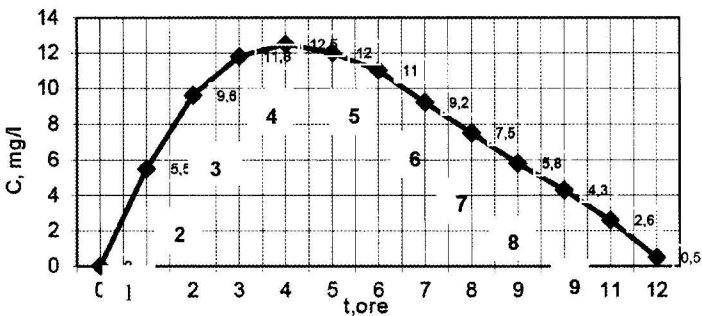


Fig. 46. Curba concentrațiilor plasmatice după administrarea extravasculară a dozei unice

În alte cazuri prelevările de sânge pot fi efectuate la diferite intervale de timp. Exemplu:

Tabelul 10

**Concentrațiile plasmatice după administrarea extravasculară prelevate la diferite intervale de timp**

Timpul, ore	1	2	3	5	8	16	24
$C_p$ , mg/l	7,5	11,6	13,8	10,5	7,0	3,8	1,2

$$ASC_0^{24} = \frac{1}{2} (0 + 7,5)(1 - 0) + \frac{1}{2} (7,5 + 11,6) (2 - 1) + \frac{1}{2} (11,6 + 13,8) (3 - 2) + \frac{1}{2} (13,8 + 10,5) (5 - 3) + \frac{1}{2} (10,5 + 7,0) (8 - 5) + \frac{1}{2} (7,0 + 3,8) (16 - 8) + \frac{1}{2} (3,8 + 1,2) (24 - 16);$$

$$ASC_0^{24} = 3,75 + 9,55 + 12,7 + 24,3 + 26,25 + 43,20 + 20,00 = \mathbf{139,75 \text{ mg/l oră.}}$$

ASC poate fi calculată și în baza parametrilor farmacocinetici ai SM:  $V_d$  – volumul de distribuție;  $K_{el}$  – constanta de viteză a eliminării; sau  $Cl$  – clearance. Este necesar să se cunoască și  $D$  – doza administrată.

$$ASC = D/V_d \times K_{el} \text{ sau } ASC = D/Cl \quad (24)$$

Există 2 tipuri de biodisponibilitate:

- absolută;
- relativă.

De exemplu, pentru evaluarea biodisponibilității unei substanțe medicamentoase din forme farmaceutice solide dozate (capsule, comprimate) administrate în doză unică se compară ASC în raport cu ASC a unui *produs de referință*.

În cazul când drept produs de referință servește soluția administrată intravenos a unei doze identice se determină **biodisponibilitatea absolută**. Este studiată pe parcursul cercetărilor clinice. Dacă nu dispunem de un produs injectabil, în calitate de produs de referință se ia altă formă administrată extravascular, în aceeași doză, considerată ca având o disponibilitate mai mare decât capsulele sau comprimatele (soluții apoase, suspensii micronizate, emulsii etc.). În acest caz se determină **biodisponibilitatea relativă (comparativă)**.

Biodisponibilitatea unui medicament în raport cu cea a unui produs de referință se exprimă în procente.

Poate fi calculată în baza datelor obținute în urma dozării în lichide biologice (plasmă sangvină, urină) după administrarea de doze unice sau repetate.

### *Date sangvine.*

#### ◆ Doze unice.

$$BD (\%)_{abs.} = ASC_{ev} / ASC_{iv} \times 100; \quad (25)$$

$$BD (\%)_{rel.} = ASC_{test} / ASC_{ref.} \times 100. \quad (26)$$

#### ◆ Doze repetate

$$BD (\%) = ASC_{nt}^{(n+1)\tau} / ASC_{nt, ref.}^{(n+1)\tau} \times 100, \quad (27)$$

în care  $\tau$  = intervalul dintre 2 doze succesive.

**Date urinare.**♦ **Doze unice.**

$$\text{BD (\%)}_{\text{abs.}} = Q_{\text{ev}}/Q_{\text{iv}} \times 100, \text{ în care } Q = \text{cantitatea de SM nemodificată eliminată în urină;} \quad (28)$$

$$\text{BD (\%)}_{\text{rel.}} = Q_{\text{test}}/Q_{\text{ref.}} \times 100. \quad (29)$$

♦ **Doze repetate**

$$\text{BD (\%)}_{\text{rel.}} = Q_{\Delta t \text{ test}}/Q_{\Delta t \text{ ref.}} \times 100. \quad (30)$$

**Obiectivele unui studiu de biodisponibilitate:**1. ***Stabilirea echivalenței între:***

- formulări galenice;
- loturi ale aceluiași produs farmaceutic;
- produse comerciale ale aceleiași forme farmaceutice.

2. ***Stabilirea posologiei:***

- alegerea căii de administrare;
- importanța dozei și formei farmaceutice;
- considerații farmacocinetice.

3. ***Studiul interacțiunilor:***

- cu alte medicamente;
- tratamentul intoxicațiilor prin supradozaj.

4. ***Studiul corelațiilor in vitro-in vivo***5. ***Studiul corelațiilor in vivo între animale de experiență și om***6. ***Corelații biodisponibilitate-acțiune farmacologică***

Din punct de vedere biofarmaceutic pot prezenta probleme:

- formele destinate absorbției prin mucoasa orală, nazală sau pulmonară;
- formele solide de uz oral cu substanțe greu solubile;
- formele rectale;
- formele enterosolubile;
- suspensiile orale și parenterale;
- formele retard, inclusiv sistemele terapeutice.

Dacă e să ne referim la formele farmaceutice solide dozate, cele mai des utilizate, administrate pe cale orală (comprimate, capsule etc.), biodisponibilitatea lor poate fi influențată de un șir de factori:

1. ***Originea și proprietățile SM***1.1. ***factori fizici:***

- starea fizică (cristalină sau amorfă, hidratată sau anhidră, polimorfism);

- mărimea particulelor SM insolubile;
- solubilitatea.

### **1.2. factori chimici:**

- structura chimică (sare, complex, ester);
- masa moleculară;
- ionizarea;
- pKa sau pKb (constanta de ionizare pentru SM cu caracter slab acid sau slab bazic);
- lipofilia formei neionizate a SM;
- coeficientul de partiție lipid/apă.

### **2. Factori de formulare**

- tipul formei farmaceutice;
- natura și cantitatea substanțelor auxiliare;
- variabile tehnologice;
- condițiile de stocare.

### **3. Factori fiziologici**

- pH-ul la locul de absorbție;
- viteza evacuării conținutului stomacal;
- viteza tranzitului gastrointestinal;
- vârsta;
- masa corporală;
- sarcina;
- metabolizarea (*efectul primului pasaj hepatic*).

### **4. Interacțiunea cu alte medicamente și alimente.**

#### ***Teste in vitro de determinare a vitezei de dizolvare***

Metodele de evaluare a dizolvării pot fi clasificate în funcție de diferiți factori:

#### **1. caracterul vitezei de dizolvare:**

- viteză intrinsecă de dizolvare (cantitatea de substanță dizolvată/unitatea de suprafață a substanței medicamentoase pure/unitatea de timp);
- viteză aparentă de dizolvare (cantitatea de substanță dizolvată/unitatea de timp).

#### **2. caracteristica mișcării lichidului în jurul particulei care se dizolvă:**

- convecție naturală;
- convecție forțată turbulentă;
- convecție forțată laminară.

#### **3. modificarea concentrației în mediul de dizolvare:**

- condiție „non-sink” (creșterea gradată a concentrației în mediul de dizolvare);
- condiție „sink” (menținerea concentrației la o valoare mai joasă decât cea de saturare).

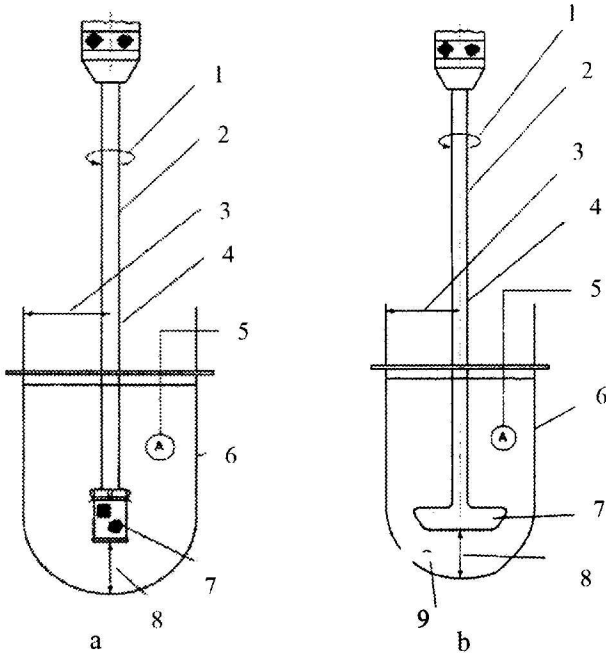


Fig. 47. Diagrama stației de testare a dizolvării cu coș rotativ (a) și cu paletă (b):

1-viteza (specificare în monografia 25-150 rpm ( $\pm 4\%$  USP/NF,  $\pm 5\%$  BP)); 2 - tijă (USP/NF - 6-10,5 mm în diametru, BP - circa 6 mm în diametru); 3 - centrarea ( $\pm 2\%$  de la toate punctele); 4 - excentricitatea (nu este semnificativă); 5 - loc de prelevare (USP/NF - jumătatea distanței dintre suprafața mediului de dizolvare și baza coșulețului sau paletei la cel puțin 10 mm de peretele vasului); 6 - vas cilindric din sticlă cu fund emisferic, 16-17,5 cm înălțime și 10 -10,5 cm diametru interior, capacitatea 1000 ml); 7 - coșuleț sau paletă; 8 - poziția coșului sau paletei (USP/NF -2,5  $\pm$ 0,2 cm, BP - 2,0  $\pm$ 0,2 cm); 9 - oțel sau sticlă helix, atașată de forma farmaceutică care flotează.

(după Banakar U.V. Pharmaceutical Dissolution Testing, Marcel Dekker, Inc., New York, 1992)

În funcție de metodele folosite au fost construite și dispozitivele corespunzătoare:

1. **Dispozitive bazate pe convecția naturală în condiții „non-sink”**, în care comprimatul este fixat astfel ca mediul de dizolvare adiacent să fie schimbat continuu prin unul proaspăt (diferențe de densitate):

- metoda discului static (Levy);
- metoda paletei suspendate (Nelson);
- metoda solvometrului (Klein).

## 2. Dispozitive bazate pe convecție forțată în condiții „non-sink”.

Convecția mediului de dializă este obținută prin agitare, rotație sau oscilație:

- Metoda paharului (Levy);
- Metoda tubului oscilator (Broadbent);
- Metoda rostogolirii (Wruble, Souder, Higuchi);
- Metoda discului rotitor (Levy, Sahli);
- Metoda coșului magnetic;
- Metoda filtrului rotativ;
- Metoda cu palete etc.

Dintre metodele descrise au fost oficializate două metode: *metoda coșului rotativ (a)*, aparatul Nr.1 și *metoda cu palete (b)*, aparatul Nr.2 USP, Eur. Pharm., B. Ph., F.R. X, (fig. 47). În baza acestora au fost construite un șir de aparate, unele dintre ele sunt prezentate în figurile 48 și 49.

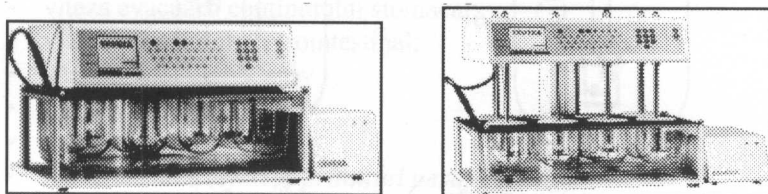


Fig. 48. Dispozitivele de testare a dizolvării „ERWEKA”:  
model DT 800 LH (a) și model DT 800 HH (b)  
(sursa – www.erweka.com)

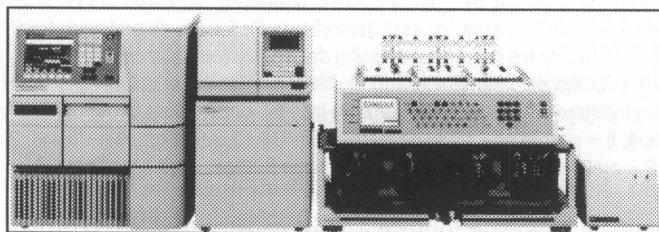


Fig. 49. Sistemul off-/online de dizolvare conectată la HPLC  
(sursa – www.erweka.com)

Condițiile generale de efectuare a testului de dizolvare sunt prezentate în monografia generală din Ph. Eur. 2.9.3. „Dissolution test for solid

*dosage forms*” sau în monografia respectivă din USP 26 <711> „*Dissolution*”. Pentru formele cu eliberare modificată este prevăzută o monografie aparte în USP 26 <724> „*Drug release*”. În USP sunt standardizate 7 aparate de dizolvare, iar 6 dintre ele sunt descrise în Ph.Eur. 4 și BP 2002. Diferențele esențiale constau în gradul de expunere a formei farmaceutice la mediul de dizolvare.

Aparatele Nr.1 și Nr.2 și metodele de lucru sunt descrise și în FR. ed.X, în monografia „IX.E.2. *Dizolvare*”, p. 1063-1071.

Un test de dizolvare *in vitro* poate fi util pentru prognozarea biodisponibilității doar în cazurile când s-a demonstrat corelația dintre parametrii disponibilității farmaceutice (*in vitro*) și cei ai biodisponibilității (*in vivo*).

Parametrii *in vitro*:

- *timpul de dizolvare a 50%, 75% sau 100%;*
- *eficiența dizolvării (aria de sub curbă până la un anumit timp).*

Parametrii *in vivo*:

- *Viteza absorbției;*
- *Mărimea absorbției.*

Variabile critice de fabricație (Critical manufacturing variables) care pot influența semnificativ profilul de dizolvare și, ca urmare, biodisponibilitatea SM se consideră:

- formularea;
- materiile prime;
- echipamentele de producere;
- procesul de fabricație.

Aceste variabile devin critice în cazul când modifică semnificativ dizolvarea *in vitro* a SM. Este important de a lua în considerare parametrii în cauză pe parcursul monitorizării calității produselor fabricate pentru a asigura o echivalență între serii, în vederea îndeplinirii condițiilor testului de dizolvare și a bioechivalenței.

În acest caz prezintă interes SM din clasa 2, conform SCBF, caracterizate prin solubilitate mică și permeabilitate înaltă, la care se poate realiza o corelație *in vitro/in vivo*. Procentul de SM dizolvată poate prezice biodisponibilitatea acesteia. În studiu se iau 2 serii de produs cu aceeași compoziție, dar se variază parametrii critici ce nu țin de formulare. Pentru validarea sistemului de dizolvare *in vitro* produsele sunt testate și *in vivo*. Dacă ambele produse prezintă performanțe diferite, sistemul *in vitro* poate fi considerat validat. Rezultatele similare *in vivo* conduc la faptul că este necesar de a modifica condițiile testului de dizolvare.



Compararea profilelor de dizolvare a două produse se poate efectua folosind metode independente sau dependente de model. Metoda independentă folosește doi factori: *de diferență* ( $f_1$ ) și *de similaritate* ( $f_2$ ).

Factorul de diferență exprimă diferența procentuală dintre 2 curbe la fiecare punct și este expresia erorii relative dintre cele două curbe. Se poate calcula după relația:

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n [\chi_r - \chi_t]}{\sum_{i=1}^n \chi_r} \times 100, \quad (31)$$

în care:

$n$  – numărul de puncte ale profilului;

$\chi_r$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul de referință;

$\chi_t$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul testat.

Factorul de similaritate reprezintă o transformare logaritmică a reciprocei radicalului sumei erorilor pătratice și exprimă similaritatea, în procente, între 2 curbe:

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (\chi_r - \chi_t)^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\}, \quad (32)$$

în care:

$n$  – numărul de puncte ale profilului;

$\chi_r$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul de referință;

$\chi_t$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul testat.

Exemplu de calcul:

Doă produse farmaceutice sub formă de comprimate conțin aceeași substanță activă, în aceeași cantitate, dând următoarele rezultate ale profilurilor de dizolvare (fig. 50):

Timp (min)	Cantitatea dizolvată (%)	
	$\chi_t$	$\chi_r$
0	0	0
10	10	15
20	25	20
30	45	40
45	70	60
60	85	90

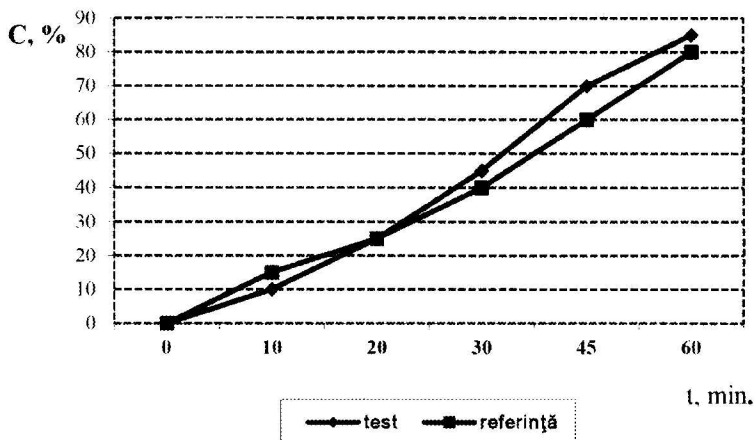


Fig. 50. Profilurile de dizolvare din 2 sortimente de comprimate

Rezolvare:

$\chi_t$	$\chi_r$	$\chi_r - \chi_t$	$(\chi_r - \chi_t)^2$
0	0	0	0
10	15	5	25
25	20	5	25
45	40	5	25
70	60	10	100
85	90	5	25

Factorul  $f_1$

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n [\chi_r - \chi_t]}{\sum_{i=1}^n \chi_r} \times 100$$

$$f_1 = \frac{0 + 5 + 5 + 5 + 10 + 5}{0 + 15 + 20 + 40 + 60 + 90} \times 100 = \frac{30}{225} \approx 0,133 \times 100 = 13,3\%$$

Factorul  $f_2$ 

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \sum (\chi_i - \bar{\chi})^2 (1/n)}} = \frac{100}{\sqrt{1+0+25+25+25+100+25} (1/5)} =$$

$$= 50 \log \frac{100}{\sqrt{1+200} (1/5)} = 50 \log \frac{100}{\sqrt{41}} = 50 \log \frac{100}{6.4} = 50 \times 1,19 = \underline{59,5 \%}$$

Autoritățile de reglementare (FDA USA) recomandă ca aceste valori să fie cuprinse pentru:  $f_1 = 0 - 15\%$  și  $f_2 = 50 - 100\%$ .

Din exemplul dat putem concluziona că valorile factorilor calculați se află în limitele reglementate  $f_1 = 13,3\%$  și  $f_2 = 59,5\%$ . Deci, există similitudine între curbe.

Se admite similitudine între curbele de dizolvare și în cazul în care  $f_2 < 50\%$ , cu condiția ca ambele produse să elibereze peste **85%** din substanța activă până la **15 min.**

În figura 51 este prezentat un exemplu de corelare *in vitro/in vivo*.

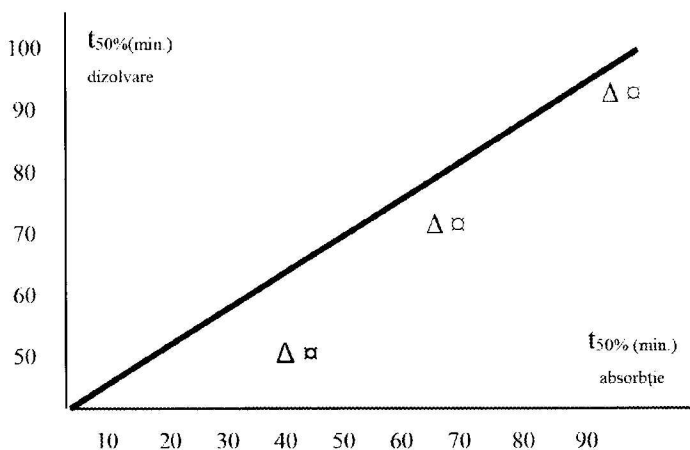


Fig. 51. Corelare între viteza de dizolvare și viteza de absorbție pentru 3 formulări de comprimate cu acid acetilsalicilic

## 6. BIOECHIVALENȚA MEDICAMENTELOR

### Definiții

„Dacă două produse farmaceutice conțin doze echivalente de substanță medicamentoasă, iar parametrul cinetic, cât și cel cantitativ al biodisponibilității lor au practic aceleași valori, ele sunt **bioechivalente**”.

„Dacă ambele medicamente produc același efect terapeutic la un pacient sau la un grup de pacienți, ele pot fi considerate **echivalente sub aspect terapeutic**”.

„Dacă două produse farmaceutice echivalente sub aspect chimic și galenic nu sunt bioechivalente, este posibil ca ele să **nu fie echivalente sub aspect terapeutic**”.

**Bioechivalența** a două produse farmaceutice poate fi confirmată prin studiul parametrilor farmacocinetici calculați după administrarea medicamentelor la un grup de subiecți (voluntari tineri, sănătoși). Efectuarea studiului trebuie să fie avizată de Comitetul de Etică al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. Numărul de subiecți este în funcție de mărimea diferenței medii a valorilor ASC și  $C_{max}$  și coeficientului de variație al ASC și  $C_{max}$  între produsul de testat și cel de referință. Este necesar ca valoarea coeficientului de variație să fie sub 20%. Numărul minim de subiecți trebuie să fie de 12.

Se calculează următorii parametri farmacocinetici:

- $ASC_t$ , determinată prin regula trapezelor;
- $ASC_i$ , calculată cu ajutorul valorii  $K_{el}$ ;
- $C_{max}$ ;
- $t_{max}$ ;
- $K_{el}$ .

Analiza statistică ANOVA se va efectua asupra datelor  $ASC_t$ ,  $C_{max}$  și  $t_{max}$ .

Metodele de calcul al parametrilor farmacocinetici sunt descrise la compartimentul „farmacocinetică”.

Procedurile de efectuare a testului de bioechivalență și calculele respective sunt descrise detaliat în sursa: Sarfaraz K. Niazi, *Handbook of Bioequivalence Testing*, 2007, 550 pp.

Exemple de evaluare a bioechivalenței a două produse sunt descrise în lucrarea: Constantin Mircioiu și a. *Elemente de Biofarmacie și Farmacocinetică, vol. II., Evaluări comparative și corelări*, Ed. UMF „Carol Davila”, București, 2008, 136 p.

**Exemplu de calcul:**

În studiu au fost luate două produse farmaceutice: Captopril comprimate 50 mg, produs de *referință (producător A)* și Captopril comprimate 50 mg, produs *testat (producător B)*.

Studiile s-au efectuat conform Reglementărilor Europene și Ghidului de bună practică în studiul clinic. Au participat 18 voluntari de sex masculin, sănătoși, cu vârsta cuprinsă între 20 și 35 de ani (vârsta medie 25 de ani) și masa corporală între 50 și 90 kg (masa medie 70 kg). Acești subiecți corespund criteriilor de selectare.

Comprimatele s-au administrat dimineața, după un post de 8 ore cu 200ml apă. Probele de sânge au fost recoltate înainte de administrarea medicamentului, apoi la 0,5; 1,0; 1,5; 1,75; 2,0; 2,25; 2,5; 3; 4; 6; 8; 10 și 12 ore de la administrare. Probele de plasmă au fost analizate folosind metoda HPLC.

Tabelul 11

Concentrațiile medii (ng/ml) la 18 subiecți

Timpu de prelevare, ore	Produsul de referință	Produsul testat
0	0	0
0,5	87,5	69,4
1,0	454,6	429,6
1,5	725,1	708,6
1,75	763,9	742,1
2,0	732,4	725,6
2,25	690,3	685,2
2,5	641,9	585,5
3,0	468,6	500,7
4,0	344,0	310,1
6,0	132,8	123,5
8,0	55,5	51,2
10,0	30,5	22,9
12,0	16,7	11,6
<b>ASC<sub>(0-12)</sub> ng/ml x ore</b>	<b>2788,54</b>	<b>2683,46</b>
<b>ASC<sub>(0-∞)</sub> ng/ml x ore</b>	<b>2825,45</b>	<b>2709,37</b>

Rezultatele se prezintă în grafic numeric (fig. 52).

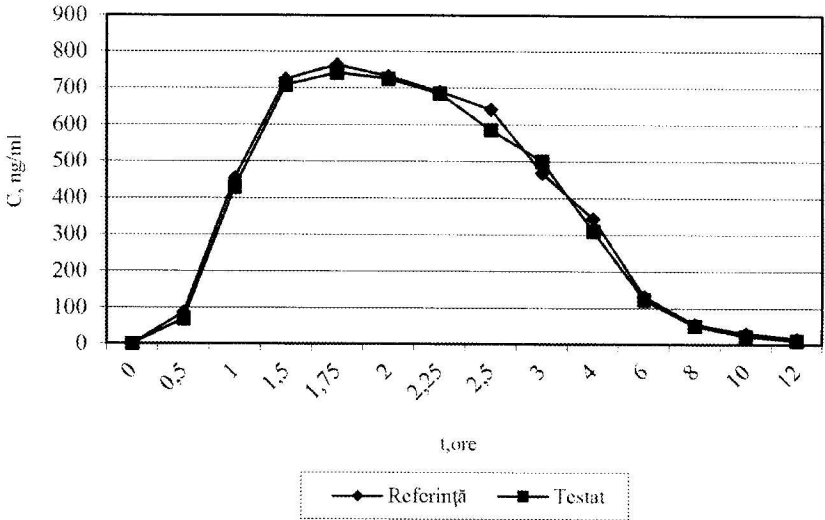


Fig. 52. Concentrațiile plasmatice în funcție de timp a două produse farmaceutice A și B

#### Analiza farmacocinetică:

Din datele analitice ale probelor de plasmă se calculează următorii parametri farmacocinetici:

$C_{\max}$  – picul concentrațiilor plasmatice (cea mai mare concentrație după administrarea produsului);

$t_{\max}$  – timpul la care se atinge picul concentrației;

$C_u$  – ultima concentrație plasmatică posibil măsurată;

$ASC_{0-t}$  – aria de sub curbă, concentrație-timp între momentul 0 și momentul de timp al ultimei concentrații măsurată;

$K_{el}$  – constanta de viteză a eliminării;

$t_{1/2}$  – calculat din valoarea  $K_{el}$ ;

$ASC_{total}$  ( $ASC_{(0-\infty)}$ ) – aria de sub curbă, concentrație-timp, extrapolate la infinit. Se calculează după ecuația:

$$ASC_{(0-\infty)} = ASC_{0-t} + C_u / K_{el} \quad (33)$$

Valorile parametrilor respectivi se includ în tabele:

Tabelul 12

Valorile  $t_{max}$  (ore) și  $C_{max}$  (ng/ml) ale Captoprilului în plasma sangvină după administrarea produsului de referință și a produsului testat la 18 voluntari

Cod subiect	$t_{max}$ (ore)		$C_{max}$ (ng/ml)	
	Produsul de referință	Produsul testat	Produsul de referință	Produsul testat
01	2	2	878,8	874,7
02	1,5	2	871,7	868,4
03	2	2,25	886,4	739,1
04	2	1,75	748,6	887,3
05	2,25	1,5	916,0	865,3
06	2	1,75	898,7	743,0
07	1,5	1,5	784,3	868,1
08	1,5	2	821,1	845,8
09	1,75	1,75	829,0	899,4
10	2	1,75	791,4	777,2
11	1,75	1,5	819,2	876,1
12	1,75	1,75	802,4	775,5
13	2	1,75	896,2	631,6
14	1,5	1,75	844,7	854,4
15	2	2	762,6	858,4
16	1,75	1,5	905,5	863,7
17	1,5	1,5	850,0	864,6
18	1,75	1,75	847,8	802,6
<b>Medie</b>	<b>1,81</b>	<b>1,76</b>	<b>841,90</b>	<b>827,5</b>
SD	0,22	0,24	50,6	69,4
SE	0,11	0,11	24,5	33,6
GM	1,75	1,79	840,4	824,5
Mediana	1,75	1,75	846,3	861,0
<b>Min</b>	<b>1,5</b>	<b>1,5</b>	<b>748,6</b>	<b>739,1</b>
<b>Max</b>	<b>2,25</b>	<b>2,25</b>	<b>916,0</b>	<b>899,4</b>

Tabelul 13

Valorile  $t_{1/2}$  (ore) și  $K_{el}$  (ore<sup>-1</sup>) ale Captoprilului în plasma sanguină după administrarea produsului de referință și a produsului testat la 18 voluntari

Cod subiect	$t_{1/2}$ (ore)		$K_{el}$ (ore <sup>-1</sup> )	
	Produsul de referință	Produsul testat	Produsul de referință	Produsul testat
01	1,65	1,41	0,420	0,491
02	1,58	1,61	0,438	0,430
03	1,54	1,54	0,450	0,450
04	1,65	1,52	0,420	0,455
05	1,72	1,52	0,403	0,455
06	1,49	1,50	0,465	0,462
07	1,60	1,58	0,433	0,438
08	1,68	1,54	0,413	0,450
09	1,58	1,41	0,438	0,491
10	1,66	1,55	0,417	0,447
11	1,55	1,40	0,447	0,495
12	1,63	1,50	0,425	0,462
13	1,52	1,72	0,455	0,403
14	1,61	1,70	0,430	0,407
15	1,46	1,54	0,474	0,450
16	1,45	1,48	0,477	0,468
17	1,51	1,55	0,459	0,447
18	1,50	1,56	0,462	0,444
<b>Medie</b>	<b>1,58</b>	<b>1,54</b>	<b>0,438</b>	<b>0,450</b>
SD	0,078	0,087	0,016	0,012
SE	0,040	0,040	0,017	0,013
GM	1,58	1,53	0,437	0,450
Mediana	1,59	1,54	0,439	0,451
<b>Min</b>	<b>1,45</b>	<b>1,40</b>	<b>0,403</b>	<b>0,403</b>
<b>Max</b>	<b>1,72</b>	<b>1,61</b>	<b>0,477</b>	<b>0,495</b>



Tabelul 14

**Valorile  $ASC_{0-12}$  și  $ASC_{(0-\infty)}$  ale Captoprilului în plasma sanguină după administrarea produsului de referință și a produsului testat la 18 voluntari**

Cod subiect	$ASC_{0-12}$ (ng/ml x ore)		$ASC_{(0-\infty)}$ (ng/ml x ore)	
	Produsul de referință	Produsul testat	Produsul de referință	Produsul testat
01	2687,85	2806,32	2724,76	2832,23
02	2539,02	2486,43	2575,92	2512,34
03	2667,70	2620,53	2704,61	2646,44
04	2841,66	2623,73	2878,56	2649,64
05	2462,12	2654,22	2499,02	2680,13
06	2583,66	2566,21	2620,56	2592,12
07	2750,32	2589,06	2787,23	2614,97
08	2692,41	2825,17	2729,32	2851,08
09	2570,90	2582,73	2607,81	2608,64
10	2636,45	2866,97	2673,36	2892,88
11	2553,80	2653,80	2590,71	2679,71
12	2742,53	2310,06	2779,44	2335,97
13	2600,37	2325,68	2637,28	2351,59
14	2799,80	2570,25	2836,71	2596,16
15	2645,12	2653,77	2682,03	2679,68
16	2884,52	2555,60	2921,43	2581,51
17	2930,41	2548,35	2967,32	2574,26
18	2824,56	2329,77	2861,47	2355,68
<b>Medie</b>	<b>2788,54</b>	<b>2683,46</b>	<b>2825,45</b>	<b>2709,37</b>
SD	131,83	141,67	135,52	141,36
SE	63,56	69,43	63,92	69,72
GM	2785,80	2579,68	2812,38	2598,25
Mediana	2777,85	2566,49	2798,67	2587,13

Exemplu:  $ASC_{(0-\infty)} = ASC_{0-12} + C_u / K_{el} = 2687,85 + 16,7/0,438 = 2687,85 + 36,91 = 2724,76 \text{ ng/ml x ore}$

Valorile medii ale parametrilor farmacocinetici sunt incluse în tabelul 15.

Tabelul 15

## Parametrii farmacocinetici (valorile medii)

Parametrii	Produsul de referință	Produsul testat
$C_{max}$ (ng/ml)	841,90±50,6	827,5±69,4
$t_{max}$ (ore)	1,81±0,22	1,76±0,24
$t_{1/2}$ (ore)	1,58±0,078	1,54±0,087
$K_{el}$ (ore <sup>-1</sup> )	0,438±0,016	0,450±0,012
$K_{abs}$ (ore <sup>-1</sup> )	0,745±0,17	0,685±0,16
ASC <sub>(0-12)</sub> (ng/ml x ore)	2788,54±131,83	2683,46±141,67
ASC <sub>(0-∞)</sub> (ng/ml x ore)	2825,45±135,52	2709,37±141,36

Farmacocinetica Captoprilului este descrisă de ecuația specifică modelului farmacocinetetic monocompartmental deschis cu proces de absorbție:

$$C(t) = B (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_{abs} \cdot t})$$

Farmacocinetica Captoprilului pentru ambele produse adecvat este descrisă de acest model:

Produsul de referință,

$$C(t) = 530,46 (e^{-0,438 \cdot t} - e^{-0,745 \cdot t})$$

Produsul testat,

$$C(t) = 567,67 (e^{-0,450 \cdot t} - e^{-0,685 \cdot t})$$

Coeficienții calculați din aceste ecuații corespund condiției,  $p < 0,05$ .

Tabelul 16

## Biodisponibilitatea produsului testat

Produsul farmaceutic	ASC <sub>(0-∞)</sub> (ng/ml x ore)	BD, %
Produs de referință	2825,45±135,52	100,0
Produs testat	2709,37±141,36	95,89

Evaluarea intervalelor de încredere pentru raportul mediilor:

- $C_{max}$  – intervalul de încredere este 0,98-1,02, indicând faptul că referitor la  $C_{max}$  produsele sunt bioechivalente;
- $T_{max}$  – intervalul de încredere este 0,97-1,02;
- BD (%) – intervalul de încredere este 0,95-1,04.

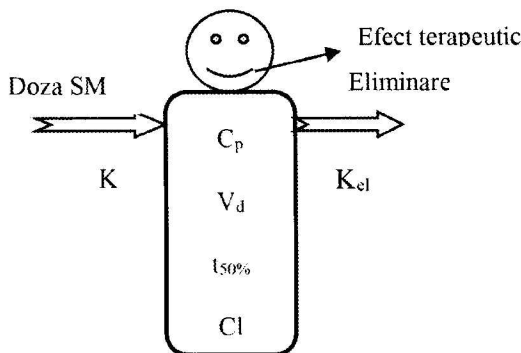
*În baza datelor obținute putem concluziona că ambele produse sunt bioechivalente.*

## 7. FARMACOCINETICA CLASICĂ

**Farmacocinetica** studiază procesele cinetice ale absorbției, distribuției, metabolizării (biotransformării) și eliminării substanței medicamentoase (metaboliților) în funcție de doză și de timp.

Analiza farmacocinetică prezintă modelarea matematică a modificării concentrației SM în diferite compartimente ale organismului.

Sub compartiment se subînțelege volumul virtual (posibil) al organismului în care SM este distribuită instantaneu și omogen (*fig. 53*).



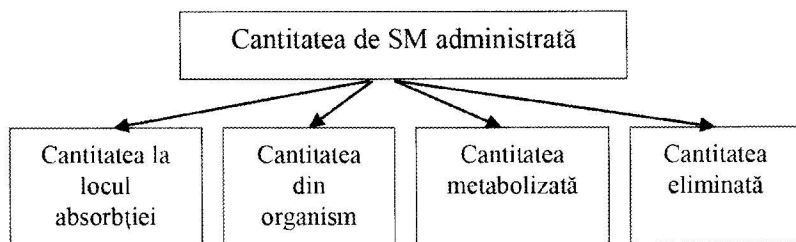
**Fig. 53. Parametrii farmacocinetici caracteristici unei SM administrate în organism:**

$K_a$  - constanta de viteză a absorbției;  $K_{el}$  - constanta de viteză a eliminării;

$C_p$  - concentrația plasmatică;  $V_d$  - volumul aparent de distribuție;

$t_{50\%}$  - timpul de înjumătățire biologică;  $Cl$  - clearance-ul.

Echilibrul de masă al SM administrate poate fi descris astfel:



Viteza de modificare a concentrației SM în aceste compartimente va fi:

**Viteza de modificare a concentrației SM în organism = viteza absorbției – viteza eliminării.**

În *figura 54* este prezentată schema evoluției concentrațiilor SM și a metabolitului său în organism.

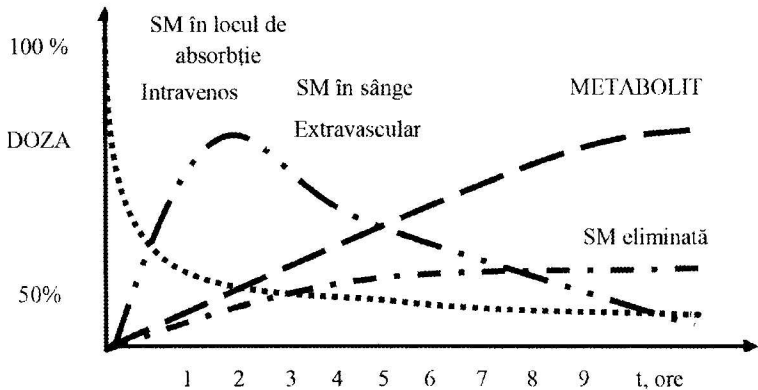


Fig. 54. Modificările concentrațiilor SM și a metabolitului său în procesele de absorbție, distribuție, metabolism și eliminare

Evaluarea farmacocineticii unei SM se bazează pe utilizarea unor modele care descriu simplist realitatea. Modelele sunt formule matematice ale căror constante sau parametri reprezintă factori care sunt importanți pentru descrierea evoluției SM în organism. Farmacocinetica unei SM poate fi descrisă conform modelelor farmacocinetice compartimentale, non-compartimentale sau Flip-Flop. Mai frecvent sunt folosite **modelele compartimentale** bazate pe măsurarea concentrației plasmatice a SM în funcție de timp, după administrare, fără a necesita informații referitor la structura anatomică sau fiziologică implicată.

**Farmacocinetica clasică** presupune existența mai multor compartimente în care are loc distribuția substanței medicamentoase după absorbție. Modelele farmacocinetice compartimentale sunt constituite dintr-un **compartiment central** reprezentat de sânge, plasmă, lichid extracelular, organe și țesuturi cu vascularizare bogată, cum ar fi ficatul, rinichii ș. a. În acest compartiment are loc distribuția uniformă și rapidă a SM, stabilindu-se un echilibru la anumite intervale de timp. Compartimentul central este interconectat cu alte compartimente numite **periferice**, constituind organe și țesuturi cu irigare săracă, cum ar fi mușchii, țesutul adipos etc., în care echilibrarea are loc mai lent. SM absorbită în compartimentul central este distribuită în compartimentele periferice. Eliminarea se realizează din compartimentul central cu o cinetică de ordinul întâi, ceea ce înseamnă că viteza de eliminare a SM din organism, în orice timp, este proporțională cu cantitatea de SM care mai rămâne în organism.

## 7.1. Model monocompartmental

Analiza farmacocinetică conform acestui model presupune administrarea prin injecție rapidă (*bolus*) a soluției apoase de SM și măsurarea concentrației plasmatice (*compartment central*) la anumite intervale de timp.

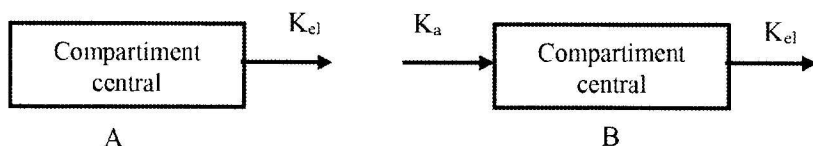


Fig. 55. Reprezentarea schematică a modelului monocompartmental:

A - administrare intravenoasă, B - administrare extravasculară (absorbție de ordinul întâi).

### 7.1.1. Administrarea intravenoasă

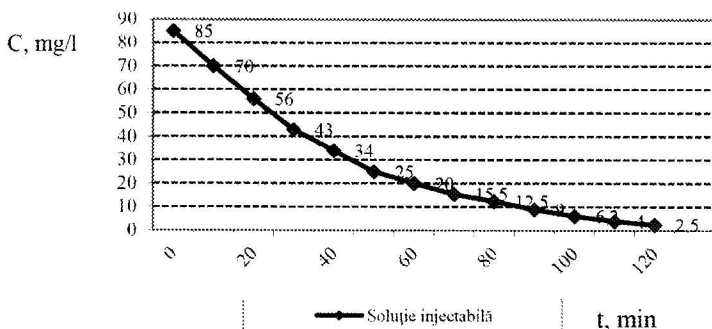


Fig. 56. Modificarea concentrației SM, administrate intravenos rapid, în funcție de timp, conform modelului farmacocinetic monocompartmental (grafic cartezian)

Viteza procesului scade odată cu micșorarea concentrației SM, la început scăzând cu viteză mai mare, apoi viteza tinde spre zero.

Viteza scăderii cantității SM din organism este dată de relația:

$$\frac{dQ}{dt} = -K_{el} \times Q, \quad (34)$$

în care  $Q$  este cantitatea de SM în organism la timpul  $t$  după injecție, iar  $K_{el}$  - *constanta de viteză a eliminării* de ordinul întâi. Semnul negativ indică micșorarea cantității de SM din organism.

După integrarea ecuației 34 (folosind transformata Laplace) în baza logaritmilor naturali se obține:

$$\ln Q = \ln Q_0 - K_{el} \times t \quad (35)$$

În organism există o corelație constantă între concentrația SM în plasmă și cantitatea sa din organism:

$$Q = C \times V_d \quad (36)$$

în care  $V_d$  este o constantă de proporționalitate, numită *volumul de distribuție*. În baza acestei relații se poate descrie relația dintre concentrația SM în organism în funcție de timp:

$$\ln C = C_0 - K_{el} \times t, \quad (37)$$

în care  $C_0$  este concentrația plasmatică a SM imediat după injectarea intravenoasă.

Tabelul 17

**Valorile numerice și logaritmice ale concentrației SM în funcție de timp după administrarea intravenoasă**

Timpul, min	Concentrația, mg/l	lnC
0	85,0	4,44
10	70,0	4,25
20	56,0	4,02
30	43,0	3,76
40	34,0	3,52
<b>50</b>	<b>25,0</b>	<b>3,22</b>
60	20,0	2,99
70	15,5	2,74
<b>80</b>	<b>12,5</b>	<b>2,52</b>
90	9,0	2,19
100	6,2	1,82
110	4,0	1,38
120	2,5	0,91

Pentru a calcula  $K_{el}$  este necesar de a construi graficul modificării concentrației plasmatică în funcție de timp în sistem semilogaritmice. Astfel, calculăm valorile logaritmilor naturali ai concentrației.

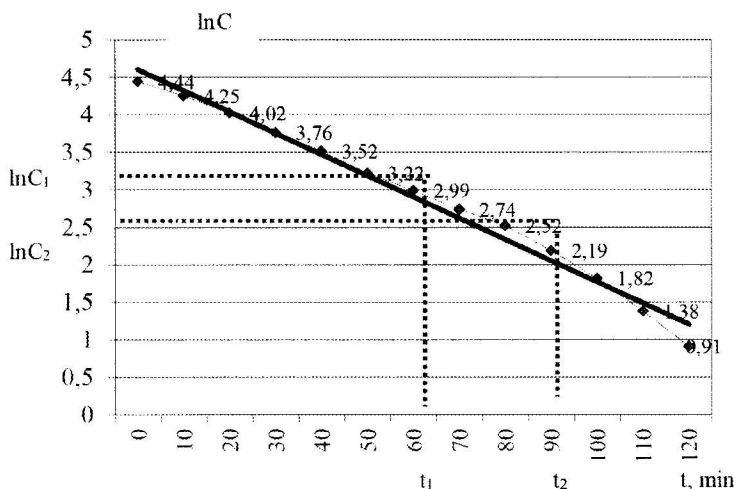


Fig. 57 Modificarea concentrației SM, administrate intravenos rapid, în funcție de timp conform modelului farmacocinetic monocompartmental (grafic semilogaritm)

Panta dreptei aproximată permite calcularea  $K_{el}$  conform relației:

$$\text{panta} = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 = -K_{el} = \text{tg} \alpha \quad (38)$$

Exemplu:  $3,22 - 2,52 / 80 - 50 = 0,7/30 = 0,0233 \text{ min}^{-1}$ . ( $K_{el}$ )

Valorile  $K_{el}$  variază între 0,01 (eliminare foarte lentă sau nulă) și 3,0 (eliminare foarte rapidă).

**Timpul de înjumătățire biologică** ( $t_{1/2}$ ) este un alt parametru farmacocinetic important care reprezintă perioada de timp în care concentrația plasmatică a SM (cantitatea) scade la jumătate datorită eliminării din organism.

Calculul  $t_{1/2}$  se face în baza formei linearizate a ecuației de ordinul întâi:

$$\ln C = \ln C_0 - K_{el} \times t \quad (39)$$

Dacă considerăm că  $C = C_0/2$  și  $t_{1/2} = t_2 - t_1$ , atunci:

$$\ln C_0/2 = \ln C_0 - K_{el} \times t_{1/2} \quad (40)$$

După ordonarea ecuației obținem:

$$K_{el} \times t_{1/2} = \ln 2 \times C_0/C_0 \quad (41)$$

Iar după simplificare obținem valoarea  $t_{1/2}$ :

$$t_{1/2} = \ln 2 / K_{el}, \text{ sau } t_{1/2} = 0,693 / K_{el} \quad (42)$$

Reieșind din această ecuație, putem concluziona că respectivii doi parametri farmacocinetici sunt strâns corelați. Cu cât valoarea  $K_{el}$  este mai mare, cu atât valoarea  $t_{1/2}$  este mai mică și invers. La o eliminare lentă din organism SM se caracterizează prin valori mari ale  $t_{1/2}$ .

Valoarea  $t_{1/2}$  poate fi influențată de un șir de factori:

- doza administrată;
- proprietățile fizico-chimice ale SM;
- vârsta;
- stările patologice;
- procesele metabolice (legarea cu proteinele plasmatice sau tisulare).

#### **Exemplu de calcul:**

Valoarea  $t_{1/2}$  poate fi calculată în baza valorii  $K_{el}$ , luând în calcul valoarea unei concentrații care se micșorează la jumătate și valorile timpilor respectivi, conform relației 42. Luăm valoarea  $K_{el} = 0,0233 \text{ min}^{-1}$ , calculată conform datelor din *tabelul 12*, în care  $C_1 = 25 \text{ mg/l}$  măsurată la timpul prelevării egal cu 50 min( $t_1$ ) și  $C_2 = 12,5 \text{ mg/l}$ , măsurată la timpul de 80 min( $t_2$ ). Concentrația se micșorează exact la jumătate.

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} = 0,693 / 0,0233 \text{ min}^{-1} = 29,7 \text{ min.}$$

### **7.1.2. Administrarea extravasculară**

În urma administrării extravasculare profilul curbei plasmatice a SM este caracterizat de 2 faze: **absorbție și eliminare**. Pe curbă mai apare picul concentrației sau concentrația maximă,  $C_{max}$  (*fig. 58*). Valoarea  $C_{max} = 45,0 \text{ mg/l}$  și se atinge peste **40 de minute**.

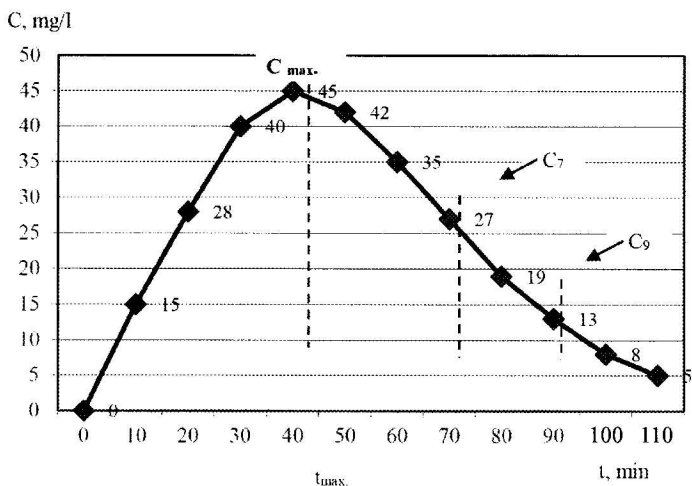
După administrarea extravasculară, valoarea  $K_{el}$  poate fi calculată doar pe **panta de eliminare** din graficul semilogaritmic, care după atingerea  $C_{max}$  reprezintă o dreaptă (*fig. 60*).

Valoarea  $t_{1/2}$  poate fi calculată în baza datelor din graficul semilogaritmic, pe panta de eliminare, luând valorile unei concentrații care se micșorează cu aproximație la jumătate. La început aceste valori se folosesc la calculul  $K_{el}$ .



**Valorile numerice și logaritmice ale concentrației SM în funcție de timp după administrarea extravasculară**

Timpul, min	Concentrația, mg/l	lnC
0	0 ( $C_0$ )	0
10	15 ( $C_1$ )	2,71
20	28 ( $C_2$ )	3,33
30	40 ( $C_3$ )	3,69
<b>40 (<math>t_{max}</math>)</b>	<b>45 (<math>C_{max}</math>)</b>	<b>3,80</b>
50	42 ( $C_5$ )	3,74
60	35 ( $C_6$ )	3,55
<b>70 (<math>t_7</math>)</b>	<b>27 (<math>C_7</math>)</b>	<b>3,30</b>
80	19 ( $C_8$ )	2,94
<b>90 (<math>t_9</math>)</b>	<b>13 (<math>C_9</math>)</b>	<b>2,56</b>
100	8 ( $C_{10}$ )	2,08
110	5 ( $C_{11}$ )	1,61



**Fig. 58. Modificarea concentrației SM, administrate extravascular, în funcție de timp, conform modelului farmacocinetic monocompartimental (grafic cartezian)**

**Exemplu de calcule:**

$$K_{el} = \ln C_7 - \ln C_9 / t_9 - t_7 = 3,30 - 2,56 / 90 - 70 \text{ min} = 0,74 / 20 \text{ min} = \mathbf{0,037 \text{ min}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} = 0,693 / 0,037 \text{ min}^{-1} = \mathbf{18,7 \text{ min.}}$$

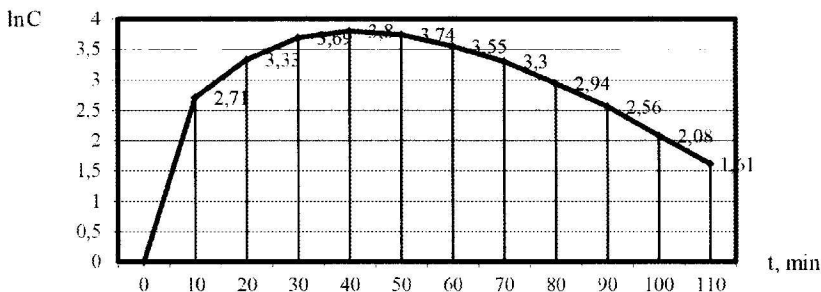


Fig. 59. Modificarea concentrației SM, administrate extravascular, în funcție de timp, conform modelului farmacocinetic monocompartmental (grafic semilogaritmic)

Valoarea  $t_{1/2}$  este folosită pe larg la stabilirea regimului de administrare a dozelor repetate. Pentru a menține concentrația SM în domeniul concentrațiilor terapeutice (*concentrații de echilibru staționar, CES*) este necesar ca dozele să fie administrate la intervale de timp egale cu  $t_{1/2}$ . În cazul administrării dozelor la intervale de timp mai mari decât  $t_{1/2}$ , se vor obține concentrații subterapeutice cu fluctuații mari (fig. 60).

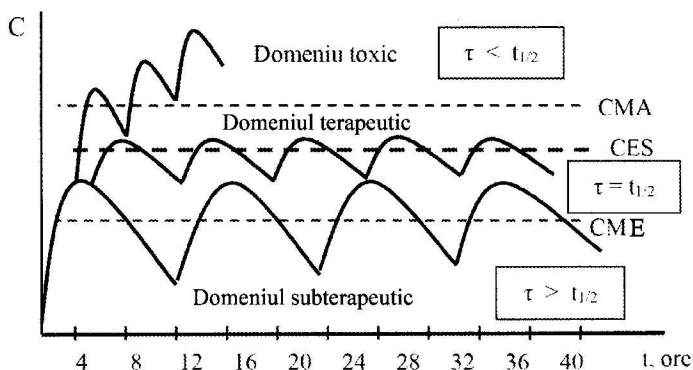


Fig. 60. Obiectivele unui tratament optimal în funcție de valorile  $t_{1/2}$  a SM

Administrarea dozelor la intervale mai mici decât  $t_{1/2}$  conduce la acumulări de SM în organism, iar concentrațiile vor atinge valori peste CMA și ca urmare apar efecte toxice.

Pentru a crea concentrații de echilibru staționar, în vederea asigurării unui tratament optimal, fără fluctuații terapeutice, formele farmaceutice tradiționale dozate trebuie administrate repetat, la anumite intervale de timp, în funcție de  $t_{1/2}$ . Concentrația de echilibru staționar poate fi calculată în baza parametrilor farmacocinetici ai SM:  $V_d$  și  $K_d$ , conform relației:

$$\hat{C} = D/V_d \times K_{el} \times \tau$$

în care:  $\hat{C}$  – concentrația de echilibru staționară;  $D$  – doza administrată;  $V_d$  – volumul de distribuție;  $K_{el}$  – constanta de viteză a eliminării;  $\tau$  – intervalul de dozare între două doze succesive.

(43)

**Exemplu de calcul:**

$$D = 500 \text{ mg};$$

$$V_d = 18 \text{ l};$$

$$K_{el} = 0,168 \text{ ore}^{-1};$$

$$T = 4 \text{ ore};$$

$$\hat{C} = 500 \text{ mg}/18 \text{ l} \times 0,056 \text{ ore}^{-1} \times 4 \text{ ore} = \mathbf{41,3 \text{ mg/l}}.$$

Astfel, pentru a menține concentrația de echilibru staționară la nivelul de **41,3 mg/l** (concentrația terapeutică), este necesar ca SM să fie administrată în doza de 500 mg la intervale de **4 ore**. Cu aproximație, acest interval de timp ar trebui să fie egal cu  $t_{1/2}$ . Putem verifica calculând  $t_{1/2}$  din valoarea  $K_{el}$ .

$$t_{1/2} = 0,693/K_{el} = 0,693/0,168 \text{ ore}^{-1} = \mathbf{4,12 \text{ ore}}.$$

**Volumul aparent de distribuție**

Volumul aparent (nereal) de distribuție reprezintă un spațiu (volum) virtual, în care SM este distribuită omogen și instantaneu după stabilirea unui echilibru staționară al concentrației plasmatice. Unitățile de măsură: **l** sau **l** pe **kg** masă corporală. Se notează prin  $V_d$ .

Volumul de distribuție este o constantă de proporționalitate între cantitatea de SM ( $Q$ ) din organism și concentrația sa ( $C_t$ ) la un anumit timp ( $t$ ).

$$V_d = Q/C_t$$

(44)

$V_d$  poate fi calculat experimental după injectarea intravenoasă a soluției de SM cu concentrație cunoscută (doză) și prelevarea ulterioară a probelor de sânge la diferite perioade de timp. După extrapolarea valorilor logaritmice ale concentrațiilor măsurate la ordonată se obține valoarea  $C_0$ .

$$V_d = \text{Doza}_{i.v.}/C_0$$

(45)

Valorile  $V_d$  sunt influențate puternic de caracteristicile de distribuție (intravascular, interstițial, intracelular), coeficientul de partiție lipid-apă, procentul de legare proteică a SM și uneori pot fi foarte diferite:

- $V_d \approx 3 \text{ l}$  – distribuția are loc în lichidul vascular (volumul de apă al plasmelor circulante, circa 4% din masa corporală);
- $V_d \approx 12 \text{ l}$  – (17% din masa corporală) – distribuția extracelulară;

- $V_d \approx 41 \text{ l}$  – (58% din masa corporală) – distribuția are loc în tot lichidul biologic disponibil.

Deseori valorile mari ale  $V_d$  corespund unei epurări lente.

**Exemplu de calcul:**

Dacă se administrează o doză de 0,25 g, iar  $C_0 = 12 \text{ mg/l}$ , atunci  $V_d = 250 \text{ mg}/12 \text{ mg/l} = 20,8 \text{ l}$ .

Pentru unele SM cu o fixare tisulară sporită  $V_d$  poate depăși chiar întregul volum al apei din organism. Drept exemplu poate servi digoxina,  $V_d = 550 \text{ l}$ .

În general, SM cu caracter slab acid au valori ale  $V_d$  mic (10–20 l), pe când cele cu caracter slab bazic – mare (vezi tabelul 19).

Tabelul 19

Valorile  $V_d$  și  $t_{1/2}$  pentru unele SM

Denumirea SM	$V_d$ (l)	$t_{1/2}$ (ore)
Propranolol	301,0	3,90
Metoprolol	294,0	3,20
Ketoprofen	10,5	1,80
Atenolol	66,5	6,10
Diltiazem	217,0	3,70
Metildopa	32,2	1,80
Levodopa	119,0	1,40
Ranitidină	91,0	2,10
Enalapril	119,0	11,0
Verapamil	350,0	4,0
Carbamazepină	98,0	15,0

De asemenea, valoarea  $V_d$  poate fi calculată folosind valorile  $K_{el}$  și  $ASC_0^\infty$ :

$$V_d = \text{Doza}_{i.v.}/K_{el} \times ASC_0^\infty \quad (46)$$

Produsul  $K_{el} \times ASC_0^\infty$  reprezintă concentrația SM în lichidul biologic.

**Clearance**

Clearance-ul este un parametru farmacocinetic foarte important, deoarece descrie viteza de eliminare a SM din organism. Clearance-ul total (sistemic) este definit ca volumul de lichid biologic din care SM a fost epurată, în unitate de timp. Este exprimat în *volum/timp* (ml/min; l/oră) sau *volum/timp/masa corporală* (l/oră/kg).

$$Cl_t = Cl_r + Cl_h + Cl_i + Cl_p \dots \quad (47)$$

$Cl_t$  – clearance-ul total;  
 $Cl_r$  – clearance-ul renal;  
 $Cl_h$  – clearance-ul hepatic;  
 $Cl_i$  – clearance-ul intestinal;  
 $Cl_p$  – clearance-ul pulmonar.

$Cl_t$  poate exprima suma clearance-ului unui organ epurator principal, cum ar fi rinichii, deci  $Cl_r$  – **clearance-ul renal** sau **plasmatic**, ca volum de plasmă din care SM a fost epurată în unitate de timp (calea principală de eliminare a lichidelor din organism).

Clearance-ul total sau clearance-ul organismului reprezintă cantitatea de SM epurată prin eliminare și metabolizare din volumul de distribuție a organismului în unitate de timp (**l/oră**):

$$Cl_{tot.} = V_d \times K_{el} \quad (48)$$

Viteza de eliminare a unei SM din organism se află în strânsă corelație cu parametrii farmacocinetici examinați. Pentru o valoare dată a  $Cl_{tot.}$ , cu cât  $V_d$  va avea valori mai mari, cu atât va avea valori mai mari și  $t_{1/2}$ , iar  $K_{el}$  – valori mici.

$$t_{1/2} = 0,693/K_{el} = 0,693 \times V_d/Cl_{tot.} \quad (49)$$

### **Exemplu de calcul:**

La administrarea intravenoasă a unei SM în doză de 200 mg la un adult s-au calculat:  $K_{el} = 0,25 \text{ ore}^{-1}$ ;  $C_0 = 6 \text{ mg/l}$ , cantitatea nemodificată eliminată în urină fiind de 55 mg.

Se calculează  $t_{1/2} = 0,693/K_{el} = 0,693/0,25 \text{ ore}^{-1} = 2,77 \text{ ore}$ ,

apoi  $V_d = \text{Doza}/C_0 = 200 \text{ mg}/6 \text{ mg/l} = 33,3 \text{ l}$ .

$Cl_{tot.} = V_d \times K_{el} = 33,3 \text{ l} \times 0,25 \text{ ore}^{-1} = \mathbf{8,3 \text{ l/oră}}$ .

$$Cl_{tot.} = Cl_h + Cl_r.$$

În urină s-au depistat 55 mg (0,275, fracțiunea din doza administrată) de SM nemodificată, deci s-au metabolizat 145 mg (0,725).

$Cl_h = 0,725 \times Cl_{tot.} = 0,725 \times 8,3 \text{ l/oră} = \mathbf{6,02 \text{ l/oră}}$ ;

$Cl_r = 0,275 \times Cl_{tot.} = 0,275 \times 8,3 \text{ l/oră} = \mathbf{2,28 \text{ l/oră}}$ .

### Constanta de viteză a absorbției ( $K_{abs.}$ )

După **administrarea extravasculară** a medicamentelor (orală, rectală, vaginală, intramusculară, subcutană etc.) apare **procesul de absorbție** a SM de la locul administrării în circuitul sistemic.

Farmacocinetica SM administrate extravascular poate fi descrisă conform modelului farmacocinetic monocompartmental deschis cu o cinetică de ordinul întâi a absorbției și eliminării.

Scopul oricărui tratament este ca SM să realizeze concentrații terapeutice pe o anumită perioadă de timp, cu condiția că la administrarea extravasculară viteza absorbției să fie mai mare decât viteza de eliminare ( $K_{abs.} > K_{el.}$ ).

Pentru o terapie optimală  $K_{abs.}/K_{el.} > 5$ . Viteza de absorbție depinde în primul rând de viteza de dizolvare a SM la locul administrării.

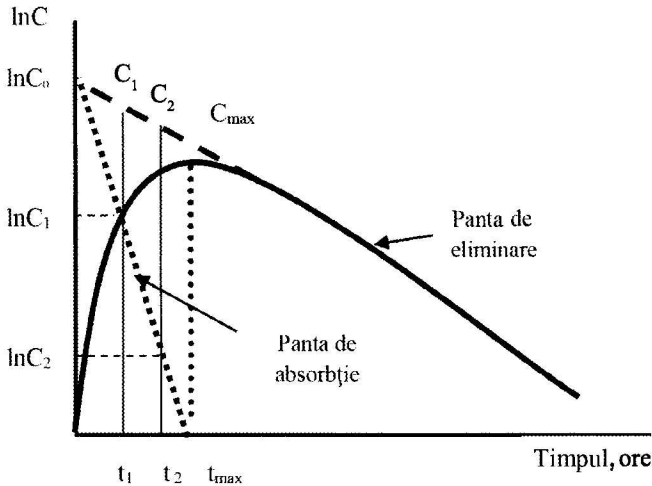


Fig. 61. Profilul concentrației SM administrate extravascular (grafic semilogaritm)

Astfel, toți factorii care vor influența solubilitatea SM vor afecta și absorbția. Disponibilă pentru absorbție este doar SM dizolvată, în stare moleculară.

Una dintre metodele de calcul al constantei de viteză a absorbției este metoda rezidualelor. Se construiește **graficul semilogaritm** al valorilor concentrațiilor plasmatice după administrarea orală a unei doze unice (fig. 61). Până la timpul când se atinge concentrația maximă (picul concentrației) predomină **procesul de absorbție**. Porțiunea terminală a graficului

este o dreaptă care permite calcularea  $K_{el}$  (panta dreptei) și valorii  $C_0$ , prin extrapolarea acestei drepte la ordonată. Dreapta dusă din punctul  $C_0$  la valoarea  $t_{max}$  va prezenta panta absorbției, valoarea căreia va fi  $K_{abs}$ . Metoda rezidualelor exprimă cantitatea de SM rămasă la locul de absorbție. Semnul minus indică, că la locul de absorbție cantitatea de SM se micșorează. Valoarea  $K_{abs}$  poate fi calculată prin timpul de înjumătățire a absorbției:  $t_{1/2} = 0,693/K_{abs}$ . Calculul se face în mod asemănător ca și pentru  $K_{el}$ , conform ecuației:

$$-K_{abs} = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 \quad (50)$$

Viteza de absorbție ( $V_a$ ) poate fi evaluată și în baza valorii timpului la care se realizează  $C_{max}$ .

În momentul atingerii valorii maxime  $V_a = V_{el}$ . ( $dC/dt = 0$ ).

$$\ln K_{abs} - \ln K_{abs} \cdot x t = \ln K_{el} - \ln K_{el} \cdot x t \quad (51)$$

$$\ln K_{abs} = (K_a - K_{el}) t \quad (52)$$

$$t_{max} = \ln K_{abs} / \ln K_{el} / (K_{el} - K_a) \quad (53)$$

Valoarea  $t_{max}$  poate fi majorată prin creșterea valorii  $K_{abs}$ , asigurată de o cedare rapidă a SM. În cazul prelungirii duratei de acțiune a SM se va recurge la o formulare cu eliberare lentă.  $C_{max}$  va depinde de  $t_{max}$ , fiind direct proporțională cu doza administrată.

## 7.2. Model bicompartimental

Conform modelului farmacocinetic bicompartimental deschis, organismul este constituit din compartimentul central și unul periferic (tisular). Distribuția SM între cele două compartimente se face cu viteze diferite caracterizate prin *constante de viteză de distribuție* (fig. 62).

Față de cel din modelul monocompartmental, în acest grafic apare o fază numită de distribuție cu panta respectivă. În acest model constanta de viteză a eliminării este notată prin  $\beta$  și este calculată în mod asemănător ca și în modelul monocompartmental (fig. 63).

$$\text{panta} = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 = -\beta = t g \alpha \quad (54)$$

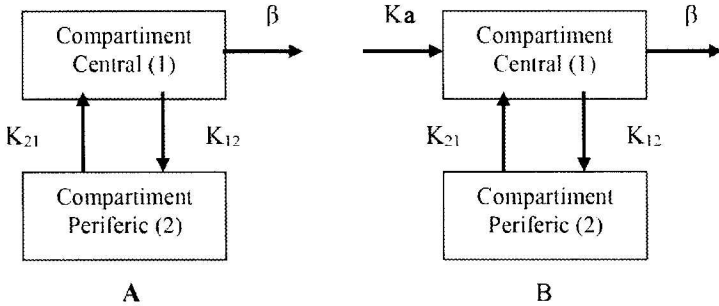


Fig. 62. Reprezentarea schematică a modelului bicompartmental:

A - administrare intravenoasă; B - administrare extravasculară (absorbție de ordinul întâi).

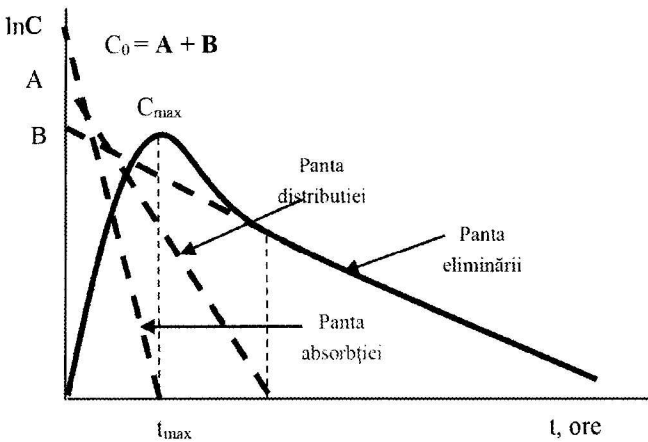


Fig. 63. Evoluția concentrațiilor SM în modelul farmacocinetic bicompartmental după administrare extravasculară (grafic semilogaritm)

## 8. FARMACOCINETICA FORMELOR ȘI SISTEMELOR FARMACEUTICE CU ELIBERARE MODIFICATĂ

Pentru a crea concentrații de echilibru staționar, în vederea asigurării unui tratament optimal, fără fluctuații terapeutice, formele farmaceutice tradiționale dozate trebuie administrate repetat, la anumite intervale de timp (fig 64, 65).



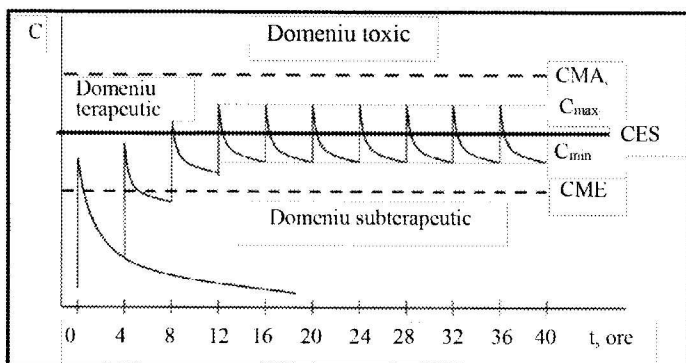


Fig. 64. Administrarea intravenoasă:

CMA – concentrația maximă admisibilă; CME – concentrația minima eficientă;  
CES – concentrația de echilibru staționar.

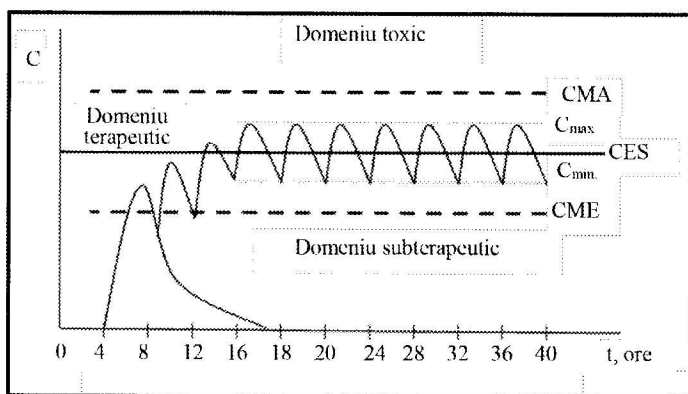


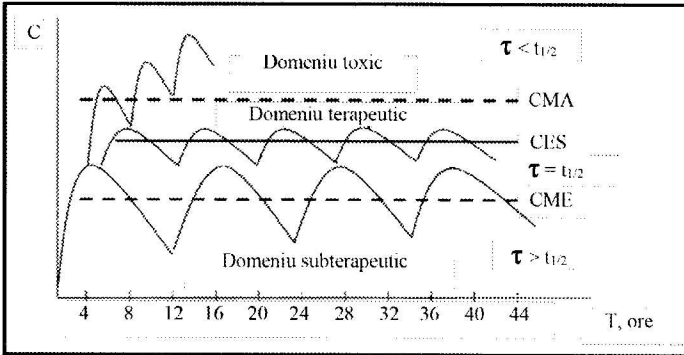
Fig. 65. Administrarea extravasculară:

CMA – concentrația maximă admisibilă; CME – concentrația minima eficientă;  
CES – concentrația de echilibru staționar.

Monitorizarea tratamentului cu forme tradiționale necesită cunoașterea valorilor parametrilor farmacocinetici și în mod special al *timpii de înjumătățire biologică* ( $t_{1/2}$ ), care corelează cu un alt parametru, *constanta de viteză a eliminării* ( $K_{el}$ ). În regimul de doze repetate, important este ca să se realizeze o Concentrație de Echilibru Staționar plasată în interiorul diapazonului terapeutic, așa-numita concentrație medie în starea staționară  $\hat{C}$ .

$$\hat{C} = \frac{D}{V_d \cdot K_{el} \cdot \tau} \quad \text{în care:}$$

- D – doza administrată;  
 Vd – volumul de distribuție;  
 Kel – constanta de viteză a eliminării;  
 $\tau$  – intervalul de dozare între două doze succesive.



**Fig. 66. Adminstrarea de doze repetate extravascular în funcție de valoarea timpului de înjumătățire biologică și intervalul de dozare:**

CMA – concentrația maximă admisibilă; CME – concentrația minimă eficientă;  
 CES – concentrația de echilibru staționar.

Formulările cu eliberare modificată a substanței active permit de a monitoriza tratamentul prin eliberare rapidă în cavitatea bucală sau prin eliberare în timp pe tot parcursul tractului gastrointestinal (TGI), cu sau fără localizarea absorbției. Formele cu eliberare modificată contribuie la optimizarea biodisponibilității substanțelor medicamentoase și la crearea unor profiluri ale concentrației plasmatice în funcție de timp, acceptabile pentru un tratament scontat.

*Clasificare. Forme farmaceutice cu eliberare:*

- rapidă (fast release);
- prelungită (prolonged release);
- susținută (sustained release);
- repetată (repeat release);
- întârziată (delayed release);
- controlată (controlled release).

**1. Formele farmaceutice cu eliberare rapidă**, în mod obișnuit, sunt comprimate cu dezagregare și dizolvare rapidă (până la 1 minut) în cavitatea bucală (*Fast-dissolving/disintegrating tablets (FDDTs) sau Orodispersible tablets*). Sunt caracterizate prin biodisponibilitate sporită, micșorează efectul primului pasaj hepatic datorită absorbției preponderente în

regiunea pregastrică și sunt accesibile pentru administrare la pacienții din pediatrie, geriatrie și psihiatrie.

**2. Formele farmaceutice cu eliberare prelungită** eliberează treptat doza de substanță activă, în cantitate necesară, pentru realizarea unor concentrații terapeutice pe o perioadă cât mai îndelungată de timp.

**3. Formele farmaceutice cu eliberare susținută** conțin o doză terapeutică de substanță activă care este eliberată imediat și o doză eliberată progresiv pe o perioadă lungă de timp. Deseori această doză este eliberată cu o viteză de ordinul zero, care nu depinde de cantitatea de substanță în forma farmaceutică. În alte cazuri eliberarea substanței cu viteza de ordinul zero poate trece în eliberarea cu viteza de ordinul întâi care în continuare va depinde de cantitatea de substanță aflată în forma farmaceutică.

**4. Formele farmaceutice cu eliberare repetată** sunt o alternativă a formelor cu eliberare susținută, care conțin multiple doze de substanță activă și sunt eliberate eșalonat în timp pe tot parcursul TGI.

**5. Formele farmaceutice cu eliberare întârziată** conțin două fracțiuni ale dozei unitare, una cu dizolvare rapidă în stomac și alta cu acoperire gastrorezistentă, enterosolubilă, cu eliberare și absorbție în intestin, sau o doză unitară cu eliberare pulsatilă, localizată în colon.

**6. Formele farmaceutice cu eliberare controlată** prevăd o eliberare a substanței active din formă cu o viteză controlată în unitate de timp, realizând astfel o concentrație terapeutică stabilă pe o durată de timp bine definită.

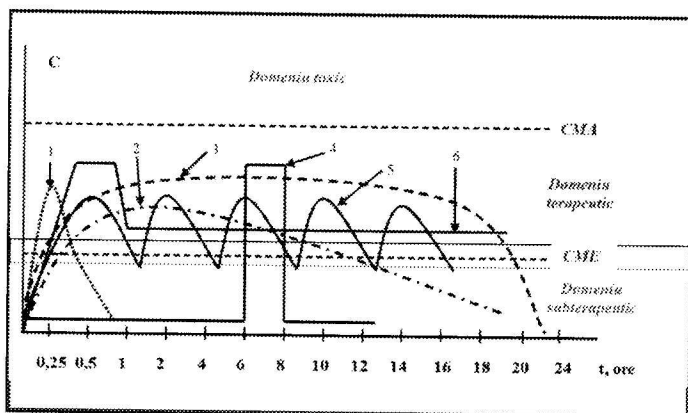


Fig. 67. Concentrațiile plasmatice ipotetice ale substanțelor medicamentoase după administrarea formelor farmaceutice cu eliberare modificată:

- 1 - rapidă; 2 - prelungită; 3 - susținută; 4 - întârziată pulsatilă cu localizare în colon;  
5 - repetată; 6 - pulsatilă și controlată de ordinul zero.

### 8.1. Forme farmaceutice cu eliberare rapidă în cavitatea bucală

Pentru unele categorii de pacienți, estimați la circa 25%, comprimatele sau capsulele obișnuite sunt dificil de înghițit, și de aceea deseori medicamentele prescrise nu le folosesc. În mod particular, aceasta se referă la tratamentul în pediatrie, geriatrie și psihiatrie. Acest inconvenient este înlăturat datorită ultimelor realizări din domeniul tehnologiei farmaceutice, exprimat prin elaborarea de Sisteme cu Dezagregare și Dizolvare Rapidă (SDDR) în cavitatea bucală. În literatura de specialitate acestea se întâlnesc sub diferite denumiri: *Fast-dissolving/disintegrating tablets (FDDTs)*; *Fast Dissolving Tablets (FDTs)*; *Mouth dissolving tablets*; *Rapide-dissolve tablets*; *Rapimelt*; *Fast melts tablets*, *Porous tablets etc.* În *European Pharmacopoeia* aceste comprimate sunt oficializate sub denumirea de **Orodispersible tablets**. Diagrama conceptuală a acestui tip de comprimate este prezentată în figura 68. Componentele acestor comprimate sunt: substanța medicamentoasă (ușor solubilă în apă); granule cu dizolvare rapidă și un agent de dezintegrare (superdezagregant). Apa din salivă pătrunde ușor în structura poroasă a comprimatului, superdezagregantul gonflează formând canale și desface rapid comprimatul.

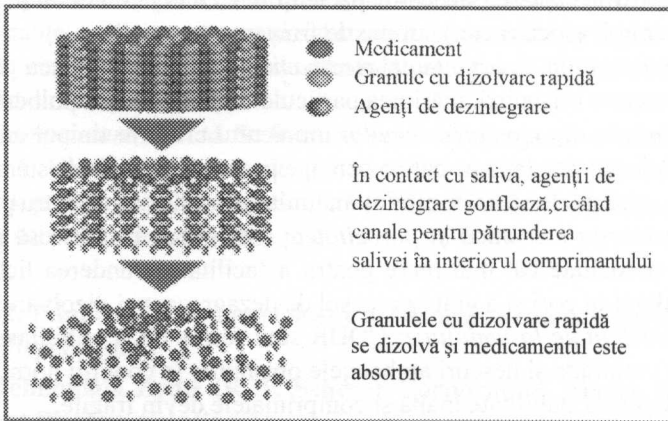


Fig. 68. Diagrama conceptuală a comprimatului cu dezagregare rapidă (substanța medicamentoasă, granule cu dizolvare rapidă, superdezagregant)

(sursa: Ch. Jyothi et al., 2018)

#### Avantajele comprimatelor orodispersabile:

- sunt ușor administrate de către pacienți;
- nu este necesitate de apă sau alte lichide pentru ingerare (condiții extreme);

- dezagregare, dispersare, cedare, dizolvare imediată și biodisponibilitate sporită;
- este micșorat efectul primului pasaj hepatic datorită absorbției preponderente în regiunea pregastrică;
- sunt accesibile pentru administrare la pacienții din pediatrie, geriatrie și psihiatrie;
- dozare exactă, stabilitate chimică înaltă și ambalaje mici față de formele farmaceutice lichide orale;
- sunt reținute timp scurt în cavitatea bucală, având, totodată, și un gust agreabil;
- fabricarea acestor forme este ușor adaptată la utilajele și fluxurile tehnologice existente pentru comprimate și capsule.

#### ***Particularitățile comprimatelor orodispersabile:***

- confort în administrare;
- sunt preferate de către pacienți, datorită dezintegrării rapide în cavitatea bucală, fără a folosi apă sau alte lichide, în doar 1-2 ml de salivă;
- *gustul medicamentului*: gustul plăcut în cavitatea bucală este decisiv pentru acceptarea de către pacienți a CDDR, edulcoranți (zahăr, manitol, asocieri etc.), arome de fructe;
- *proprietățile substanțelor medicamentoase*: solubilitatea în apă, structura cristalină, mărimea particulelor și densitatea pulberii;
- *senzația din cavitatea bucală*: momentul critic în timpul administrării este senzația pe care o percepe pacientul, de aceea este necesar ca particulele să fie de mărimi în limite slab palpabile pentru pacient;
- *rezistența mecanică și porozitatea*: este necesar ca ele să posedă o porozitate cât mai mare pentru a facilita pătrunderea lichidului salivar în pori și a grăbi procesul de dezagregare și dizolvare;
- *sensibilitate la umiditate*: CDDR sunt forme cu sensibilitate înaltă la umiditate și deseori ambalajele obișnuite, în condiții normale, nu asigură o stabilitate înaltă și comprimatele devin fragile.

### **8.1.1. Procedee de preparare**

**1. Uscarea prin congelare (liofilizare).** Substanța medicamentoasă se încorporează în matriță solubilă în apă și se supune unui proces de uscare prin congelare. Ca rezultat se obține o masă foarte poroasă. La matrița obținută, pentru a reda proprietăți caracteristice materialului de comprimat

și produsului finit se mai adaugă și alți excipienți, cum ar fi: agenți de suspendare; agenți de umectare; conservanți; antioxidanți; coloranți și edulcoranți.

**2. Modelare.** Prezintă sisteme disperse. Matrița dispersă, în majoritatea cazurilor, este constituită din hidrați de carbon ușor solubili în apă. Tehnologia este asemănătoare cu cea a comprimatelor triturate. Amestecul de pulberi se umectează cu solvent hidroalcoolic și se presează în tipare pentru comprimate la o presiune mai joasă decât pentru comprimatele obișnuite. Solventul este înlăturat prin uscare la aer.

**3. Uscarea prin pulverizare.** Acest procedeu permite de a obține pulberi foarte fine cu o porozitate înaltă. Formulările pentru această metodă conțin: gelatină hidrolizată în calitate de matriță; manitol ca umplutor, glicolat de amidon sodic sau croscarmeloză sodică, ca agenți de dezintegrare. Pentru a spori utilizarea, dezintegrarea și dizolvarea, se mai adaugă un acid (acid citric) și o bază (bicarbonat de sodiu).

**4. Sublimare.** În ultimii ani, pe larg se folosesc substanțele volatile care generează matrițe poroase în urma sublimării, așa cum ar fi: bicarbonatul de amoniu, carbonatul de amoniu, camforul, acidul benzoic, tetramina, hexametoniu, naftalenul, anhidrida ftalică, ureea, uretanul etc. Amestecul de substanțe medicamentoase și substanțele sus-numite se supun comprimării, apoi componentele volatile sunt înlăturate prin sublimare, ca rezultat formând o matriță poroasă.

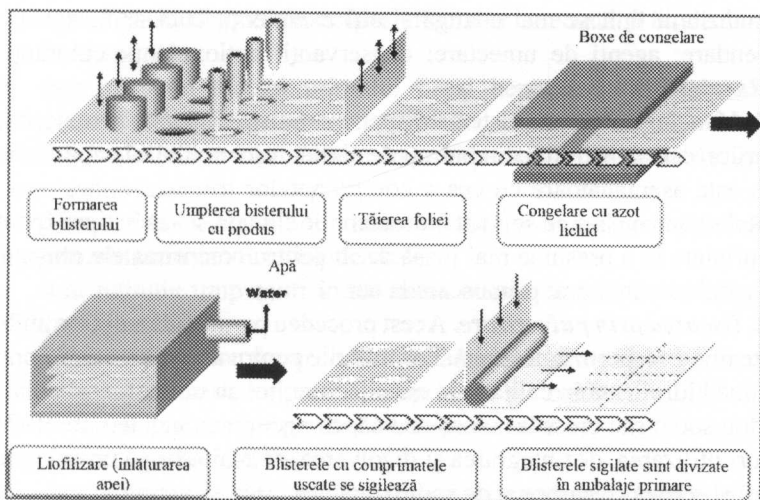
**5. Comprimare directă.** Se folosesc superdezagreganți: celuloză microcristalină (CMC), carboximetilceluloză sodică reticulată (Croscarmellose sodium), polivinilpirolidonă reticulată (Cros повідone), hidroxipropilceluloză cu substituție joasă (HPC) ș. a.

### 8.1.2. Tehnologii patentate folosite la fabricarea comprimatelor orodispersabile

#### 1. Tehnologia Zydis (R. P. Scherer Corporation, Marea Britanie, Catalent Pharma Solutions).

Suspensia apoasă a substanței medicamentoase este condiționată direct în blistere, alveolele cărora au forma unui comprimat, acestea ulterior fiind congelate și uscate (fig. 69).

**Caracteristica unor produse ZYDIS** (denumirea comercială; DCI-ul substanței active, doze; grupa farmacoterapeutică, producător, anul autorizării):



**Fig. 69. Fluxul tehnologic de fabricare a CDDR conform tehnologiei ZYDIS**

(sursa: Patrick Kearney, 2003)

Temesta (Lorazepam) – 1 sau 2 mg, anxiolitic, Wyeth (1986)

Seresta (Oxazepam) – 10 mg, anxiolitic, sedativ, hypnotic, Wyeth (1986)

Feldene Melt (Piroxicam) – 10 sau 20 mg, antiinflamator, antireumatic, Pfizer (1992)

Pepcid RPT (Famotidină) – 20 sau 40 mg, antiulceros, Merck (1993)

Imodium (Loperamid) – 2 mg, antipropulsiv, Janssen (1993)

Claritin Reditab (Loratadină) – 10 mg, antihistaminic, Schering Plough (1997)

Innovace (Enalapril) – 5, 10 sau 20 mg, inhibitor al enzimei de conversie, Merck (1998)

Maxalt MLT (Rizatriptan) – 5 sau 10 mg, antimigrenic, Merck (1998)

Zelapar (Selegilină) – 5 sau 10 mg, antiparkinsonian, Elan (1998)

Motilium (Domperidon) – 10 mg, propulsiv, antiemetic, Janssen (1999)

Zofran ODT (Ondansetron) – 4 sau 8 mg, antiemetic, Glaxo Wellcome (1999)

Semper QT (Scopolamină/Chlorpheniramină) 0,5mg/4mg, M-colino-blocant /antihistaminic, Taisho Pharmaceuticals (2000)

Zyprexa Zydys (Olanzapin) – 5, 10, 15 sau 20 mg, antipsihotic, Eli Lilly (2000)

## 2. Tehnologiile OraSolv și DuraSolv (CIMA Labs. Inc., S.U.A.)

Comprimatele *OraSolv* (prima generație) venind în contact cu saliva devin moi și rapid sunt dezintegrate în gură. În consecință componentele parțial se dizolvă și ușor sunt înghițite cu saliva.

Comprimatele *DuraSolv* (generația a doua) se dizolvă rapid cu o dezintegrare pronunțată. Aceasta se datorează prezenței în formulă a excipienților cu dizolvare imediată sub formă de particule foarte fine.

### Produse ORASOLV:

#### Remeron Soltab (episoade de depresie majoră)

*Mirtazepine* (15, 30, sau 45 mg), aspartame, citric acid, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose, polymethacrylate, povidone, sodium bicarbonate, starch, sucrose, orange flavor

**Tempra FirstTabs. Acetaminophen** (80 or 160 mg), inactive ingredients including mannitol

### Produse DURASOLV:

**NuLev (sindrom intestin iritat). Hyoscyamine sulfate** (0,125 mg), aspartame, colloidal silicon dioxide, crospovidone, mint flavoring, magnesium stearate, mannitol, microcrystalline cellulose

**Zomig ZMT (tratamentul migrenei). Zolmitriptan** (2,5 mg), mannitol, microcrystalline cellulose, crospovidone, aspartame, sodium bicarbonate, citric acid anhydrous, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, orange flavor

**Tehnologia Lyoc TM.** Spre deosebire de tehnologiile OraSolv și DuraSolv, tehnologia Lyoc prevede obținerea unei forme liofilizate cu o viteză mare de dezintegrare în cavitatea bucală de la 2 la 20 de secunde. Exemple: Spasfon lyoc® (floroglucinol hidrat, 80 mg); Paralyoc® (paracetamol, 250 mg); Proxalyoc® (piroxicam, 20 mg); Loperamide lyoc® (loperamid, 2 mg).

**Tehnologia Flash Dose.** Tehnologia dată folosește un mecanism asemănător procedurii de toarcere a firului de mătase pentru a produce sisteme cu structură cristalină (bomboană). Shearform. Comprimatele sunt niște matrițe numite „pufulețe”. Matrițele Shearform se obțin în urma unei încălziri foarte rapide (fulger, *flash*) și pot fi de două tipuri: matrice unice și duble.

**Tehnologia Wowtab.** „With Out Water”, fără apă. Procesul de obținere prevede folosirea a două tipuri de zaharine, cu maleabilitate joasă (dizolvare rapidă) și maleabilitate înaltă (proprietăți bune de legătură). Asocierea



acestor două tipuri de zaharine permite de a obține comprimate cu rezistență mecanică adecvată și dizolvare rapidă. Această caracteristică oferă posibilitatea de a condiționa comprimatele și în alte ambalaje, cum ar fi flacoane. Comprimatele Wowtab se dizolvă în timp, ce nu depășește 15 secunde. Produse *Wowtab*: Benadryl-D Allergy & Sinus FASTMELT (pentru adulți) și Benadryl Allergy & Could FASTMELT (pentru copii) . Produsele conțin difenhidramină (antihistaminic) și pseudoefedrină (decongestant).

**Tehnologia Flashtab.** Tehnologia a fost patentată de Prographarm Group Laboratories, care prevede o dezintegrare rapidă a comprimatelor constituite din microcristale ale substanțelor medicamentoase. Microgranulele sunt obținute folosind tehnicile convenționale, cum ar fi: coacervarea, extruderea și sferonizarea, acoperirea particulelor de substanță activă cu filme și microincapsularea. Comprimatele au o rezistență mecanică acceptabilă și se dezagregă în mai puțin de 60 de secunde. Firma Ranbaxy Labor. Ltd. (India) a comercializat produsul Tramadol 50 mg Flashtab (analgic) sub denumirea de „Trambax”, fabricat în colaborare cu Ethypharm S.A.

**Tehnologia OraQuik (KV Pharmaceuticals).** Tehnologia dată este bazată pe tehnica de mascare a gustului microsferelor de substanță medicamentoasă. „MicroMask”, fiind una dintre cele mai performante metode care nu folosește solvenți și temperaturi ridicate. Firma KV Pharmaceuticals elaborează un șir de produse cu conținut de analgezice, psihotrope, antiinfecțioase.

**Tehnologia Quik–Dis™ (Lavipharm Labor. Inc.).** La baza acestei tehnologii este pus procedeele de obținere a unui film pe suprafața particulelor de substanțe active, destul de subțire, flexibil și foarte rapid solubil. În primele 5-10 secunde filmul (grosimea circa 2 mm) se desface și până la 30 de secunde cedează 50% de substanță, iar timp de 60 de secunde – 95%. Produsele pot fi condiționate atât în ambalaje uni-doze (pungi), cât și în ambalaje multi-doze (blistere).

**Tehnologia „NanoCrystal®”.** Firma „Elan” a însușit o nouă metodă de mărunțire coloidală a particulelor de substanță folosind tehnica umedă, numită tehnologia „NanoCrystal”. Această tehnologie se folosește pentru substanțe insolubile sau greu solubile, care contribuie la micșorarea diametrului particulelor sub 1 nm sporind astfel solubilitatea. Pentru a preveni aglomerarea nanoparticulelor se utilizează stabilizatori de suprafață care se adsorb pe particule, GRAS (General Regarded As Safe), rezultând o dispersie coloidală (fig. 70).

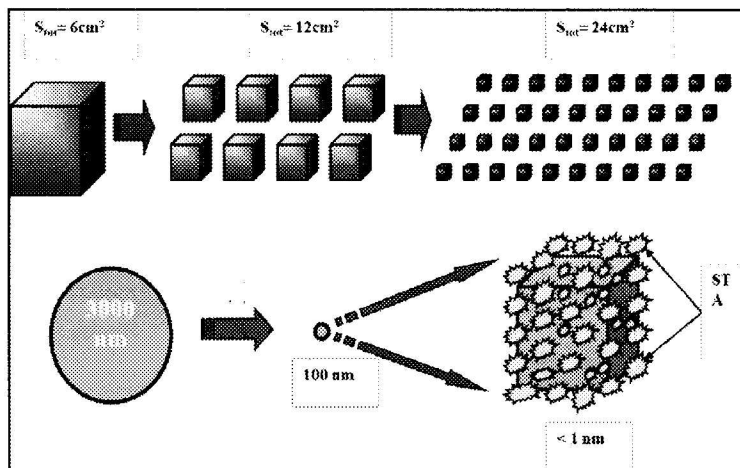


Fig. 70. Principiile nanotehnologiei „NanoCrystal®”

Primul produs obținut în baza tehnologiei „NanoCrystal®” au fost comprimatele Rapamune® (sirolimus, sau rapamycin) imunosupresante, în transplant de ficat), înregistrate și produse în SUA (2000). Sirolimus este un macrolid descoperit de savanții brazilieni, fiind un produs din *Streptomyces hygroscopicus* care se regăsește pe Easter Island, cu numele de Rapa Nui aprobat de FDA USA în septembrie 1999, produs sub numele comercial de Rapamune de Pfizer (formerly by Wyeth).

## 8.2. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită și susținută

### 8.2.1. Eliberare de ordinul zero (Zero Order Release system)

Acest tip de cedare prevede o viteză constantă de eliberare a substanței active pe o perioadă bine definită de timp (fig. 71). Tehnologia dată este folosită în primul rând pentru medicamentele cu timp de înjumătățire biologică scurt (4 ore) pentru a menține concentrația plasmatică în zona concentrațiilor terapeutice pe o perioadă cât mai îndelungată.

Au fost aprobate 3 formulări de comprimate cu eliberare de ordinul zero: Paxil CR®, Dilacor XR® oral și Requip XL 24-Hour®, elaborate de firma SkyePharma PLC (Marea Britanie).

**Paxil CR®** – paroxetin c/h – antidepresant; (psihotrop) comprimate acoperite cu film și eliberare controlată. 12,5 mg (galben); 25 mg (roz); 37,5 mg (albastru), (prod. GlaxoSmithKline).

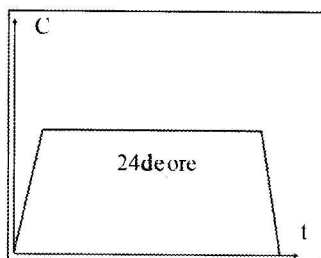


Fig. 71. Concentrația plasmatică este menținută constant pe o perioadă de 24 de ore

**Dilacor XR®** – diltiazem – blocant al canalelor ionilor de  $Ca^{++}$  – antihipertensiv/angina pectorală; capsule cu conținut de microcomprimate cu eliberare prelungită pe durata a 24 de ore: 60 mg; 120 mg; 180 mg și 240 mg (prod. Watson Labor. Inc., USA).

**Requip XL 24 Hour®** – ropinirol c/h – tratamentul maladiei Parkinson; comprimate fimate cu eliberare prelungită; 2 mg; 4 mg; 8 mg (prod. SmithKline Beechame, UK).

### 8.2.2. Eliberare binară (Binary Release System)

Sistemul prevede o eliberare controlată a două diferite substanțe medicamentoase dintr-o singură formulare (fig. 72, 73). La dorință, substanțele pot fi eliberate în timp, cu diferită viteză.

Prima formulare de acest tip a fost realizată și aprobată în 1997 (Madopar-DR, firma „Roche” Elveția; Levodopa 200 mg + Benserazid 50 mg; tratamentul parkinsonismului).

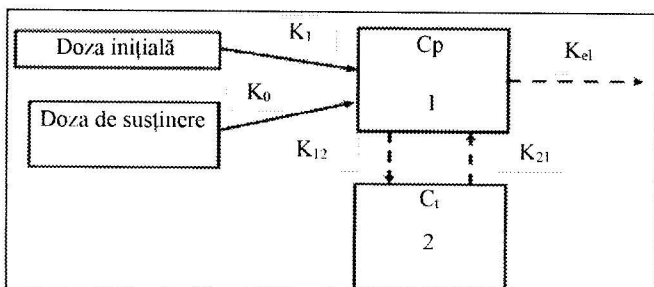


Fig. 72. Model pentru teoria eliberării susținute:

$K_1$  – constanta de viteză a eliberării de ordinul întâi;  $K_0$  – constanta de viteză a eliberării de ordinul zero;  $C_p$  – concentrația plasmatică;  $C_t$  – concentrația tisulară;  $K_{12}$ ,  $K_{21}$  – constante ale vitezei de distribuție;  $K_{el}$  – constanta de viteză a eliminării.

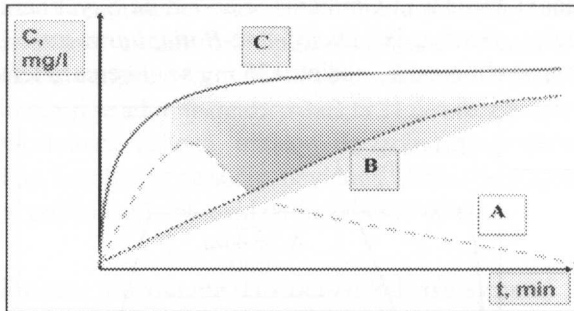


Fig. 73. Concentrațiile plasmatice ale SM:  
A - doza inițială; B - doza de susținere; C - doza A + doza B.

### 8.2.3. Eliberare bifazică (Bi-phasic release of drugs)

**1. Eliberare rapid-lentă (Quick Slow Release System).** Această formulare prevede inițial o eliberare rapidă, imediată a substanței active, urmată apoi de o viteză constantă de eliberare pe o perioadă anumită de timp (fig. 74).

Calculul debitului medicamentos din forma cu eliberare susținută:

$$K_0 = \hat{C} \times V_d \times K_{el}$$

$K_0$  – debitul medicamentos

$$\hat{C} - 0,4 \text{ mg}\% (4 \text{ mg/l})$$

$$V_d - 50 \text{ l}$$

$$t_{1/2} - 4 \text{ ore } (K_{el} = 0,693 / t_{1/2})$$

$$K_0 = 4 \text{ mg/l} \times 50 \times 0,693 / 4 = 34,6 \text{ mg/oră}$$

$$\text{pentru 24 de ore } (24 \times 34,6) = 415 \text{ mg}$$

$$A - \text{doza inițială} = 200 \text{ mg}$$

$$B - \text{doza de susținere} = 415 \text{ mg}$$

$$C = A + B = 200 + 415 = 615 \text{ mg}$$

Această tehnologie este utilizată în primul rând pentru medicamentele folosite în tratamentul artritelor, care necesită asigurarea la prima etapă a unei concentrații maxime înalte plasmatice în timp scurt și apoi menținerea acestei concentrații pe un timp mai îndelungat. Un prim produs de acest tip

a fost formulat și aprobat în Germania, elaborat de SkyePharma cu folosirea tehnologiei „Geomatrix” *Diclofenac-Ratiopharm-uno*. Doza totală 150 mg: 25 mg se eliberează imediat; 125 mg se eliberează lent.

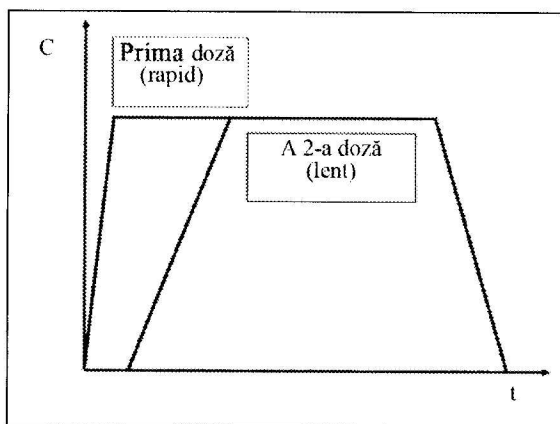


Fig. 74. La anumite intervale de timp se eliberează fiecare din doze

**2. Eliberare lentă-rapid (Slow-Quick Release System).** Acest tip de formulare prevede inițial o viteză constantă de eliberare a substanței medicamentoase urmată de o eliberare rapidă, imediată, la un anumit interval de timp (fig. 75).

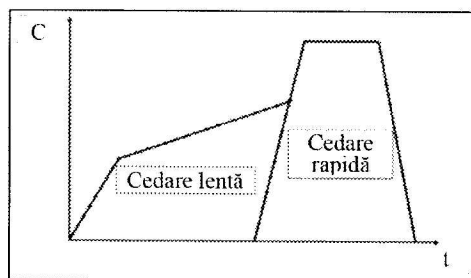


Fig. 75. La anumite intervale de timp se eliberează fiecare din doze

Un astfel de profil de eliberare este necesar, spre exemplu, în tratarea anginei pectorale, atunci când pacientul este adormit, și de regulă cele mai frecvente incidente de atac de cord au loc pe perioada nopții. Firma SkyePharma PLC, folosind tehnologia Geomatrix, a elaborat produsul „Sular ER” (Extended Release) 10, 20, 30 și 40 mg comprimate cu eliberare prelungită – nisoldipin – blocant al canalelor ionilor de calciu, folosit ca

antihipertensiv. Comprimatele sunt constituite din înveliș extern și nucleu. Ambele constituente conțin nisoldipin. Învelișul eliberează lent substanța activă, iar nucleul conține o formulare cu eliberare rapidă. Dozele sunt de 10, 20, 30 sau 40 mg și se administrează o dată la 24 de ore. Excipienți: **nucleul:** hidroxipropilceluloză, lactoză, amidon de grâu, crospovidonă, celuloză microcristalină, laurilsulfat de sodiu, povidonă, stearat de magneziu. **Filmul:** hipromeloză, polietilenglicol, oxid de fier, dioxid de titan.

#### 8.2.4. Eliberare poziționată (Positioned Release System)

Formularea în aceste cazuri presupune localizarea comprimatului într-o anumită porțiune a tractului digestiv (colon) și apoi eliberarea substanței active din sistem (fig. 76, 77).

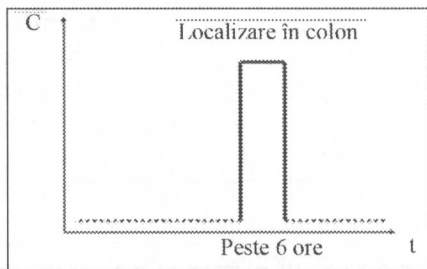


Fig. 76. Substanța activă este eliberată din sistem la un anumit timp bine determinat într-o anumită zonă a intestinului

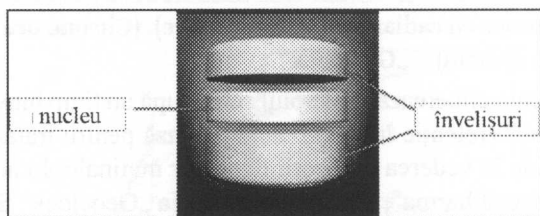


Fig. 77. Designul comprimatelor cu cedare controlată conform tehnologiei GEOMATRIX® (www.skyepharma.com).

Exemplu: **XATRAL SR, 10 mg** comprimate cu eliberare prelungită și localizată în colon. Substanța activă – Alfuzosin – antagonist al receptorilor alfa<sub>1</sub> adrenergici. Blochează alfa-receptorii din mușchii prostatei. Se utilizează în tratamentul hipertrofiei benigne de prostată. Producător firma Sanofi Aventis (Franța).

### 8.2.5. Eliberare accelerată (Accelerated Release System)

Sistemul prevede o eliberare constantă accelerată a câtorva doze de substanță activă (fig. 78). Acest tip de comprimate sunt formulate în mod special pentru medicamentele care de preferință se absorb în partea inferioară a tractului digestiv.

Exemplu: capsule cu conținut de Indometacin sub formă de pelete obținute prin extrudare și sferonizare. Peletele sunt acoperite cu membrane microporoase care controlează eliberarea SM.

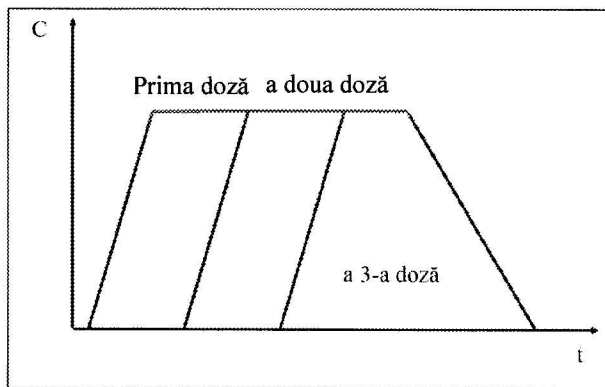


Fig. 78. Doza totală de substanță medicamentoasă este repartizată în 3 doze sub formă de microparticule cu eliberare diferită la anumite intervale de timp

### 8.2.6. Eliberare circadiană (crono-eliberare). (Chrono oral Drug Absorption system) – „Geoclock”

Crono-sistemele eliberează principiul activ după un timp bine determinat, numit „lag time” (retenție în timp). Se utilizează pentru tratamentul artritelor reumatoide în vederea reducerii durerilor matinale. În acest scop, de către firma „Nitec Pharma”, folosind tehnologia „Geoclock” SkyePharma, a fost elaborat sistemul cu conținut de prednison „Lodotra” (fig. 79). SM este eliberată rapid din nucleul comprimatului peste 4 ore după ingestie. Eliberarea modificată la un anumit interval de timp optimizează calendarul de eliberare a prednisonului din comprimate pentru a micșora creșterea nocturnă a mediatorilor inflamatori. Reduce secreția nocturnă a cortizolului endogen micșorând astfel efectul inflamator (dureri matinale).

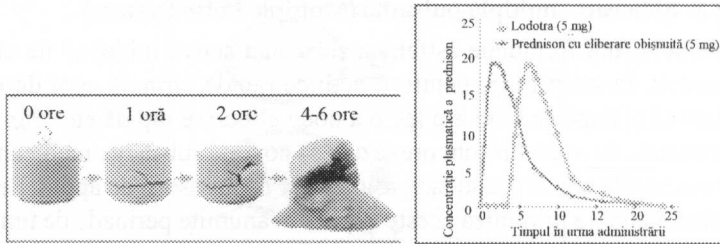


Fig. 79. Etapele de eliberare a prednisonului din comprimate: (a) Conținutul comprimatelor la diferite momente de timp și (b) Graficul concentrației plasmatice a prednisonului din comprimate cu eliberare obișnuită și cu eliberare programată (b) (J.M. Packiaraj, et. al. 2013)

### 8.2.7. Eliberare întârziată (Delayed Release System)

Exemplu: **Mesalamine DR** (Delayed Release) capsule (ASACOL®) (fig. 80). Fiecare capsulă cu eliberare întârziată pentru administrare orală conține 400 mg de mesalamină, un aminosalicilat. Conținutul capsulei este formulat pe bază de rășină acrilică, Eudragit S (metacrilat copolimer de acid de tip B, NF), care se dizolvă la **pH 7** sau la valori mai mari cu eliberarea mesalaminei în ileonul terminal și până în colon cu acțiune antiinflamatoare locală. Excipienți: fiecare capsulă conține dioxid de siliciu coloidal, sebacat de dibutil, oxid roșu de fier, oxid feric galben, lactoză monohidrat, stearat de magneziu, acid metacrilic copolimer de tip B (Eudragit S), polietilenglicol, povidonă, amidon glicolat de sodiu, talc și hidroxipropil metilceluloză.

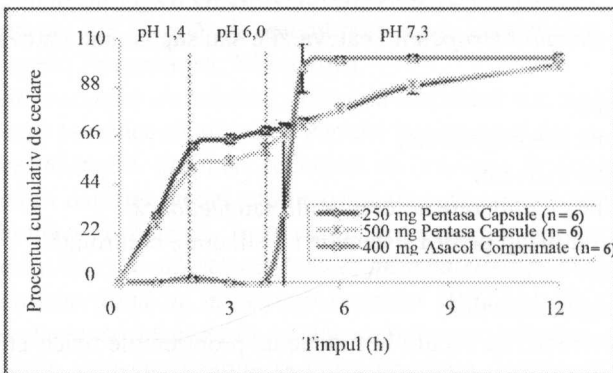


Fig. 80. Cinetica eliberării mesalaminei din capsule cu cedare întârziată în funcție de pH (Asacol) și capsule cu eliberare obișnuită (Pentaza)

([https://www.researchgate.net/figure/Mesalamine-dissolution-profiles-in-simulated-fasted-state-using-the-proposed-nine\\_fig3\\_242131435](https://www.researchgate.net/figure/Mesalamine-dissolution-profiles-in-simulated-fasted-state-using-the-proposed-nine_fig3_242131435))



### 8.2.8. Eliberare multiplă-pulsatilă (Multiple Pulse System)

Sistemele sunt formulate astfel, ca substanța activă inițial să fie eliberată imediat, în scurt timp, pentru o acțiune rapidă, urmată apoi de perioada latentă și după aceasta are loc o a doua eliberare rapidă etc. (fig. 81). Comprimatele de acest tip sunt prevăzute să conțină substanțe medicamentoase cu anumite efecte secundare, așa cum ar fi supresorii de apetit, Fendimetrazina, pentru a minimiza aceste acțiuni în anumite perioade de timp pe parcursul zilei, mai ales în timpul meselor.

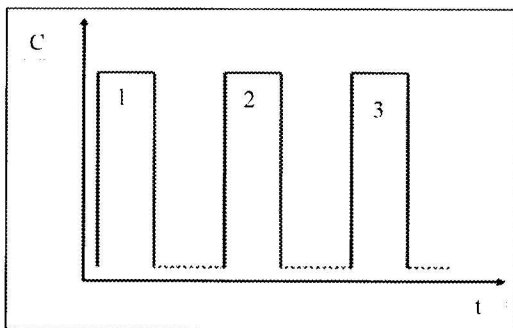


Fig. 81. Eliberarea rapidă a diferitor doze de SM după anumite perioade de latență

## 9. FARMACOCINETICA SISTEMELOR FARMACEUTICE CU ELIBERARE CONTROLATĂ

*Durata efectului terapeutic:* câteva zile sau săptămâni, câteva luni sau câțiva ani.

*Clasificare:*

- sisteme preprogramate;
- sisteme activate;
- sisteme cu eliberare autoreglabilă sau *feedback*.

Polimerii utilizați pentru sistemele cu eliberare controlată.

*Exigențe:*

- de origine sintetică;
- caracteristici de cedare în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și farmacocinetică;
- rezistență mecanică suficientă;
- compatibili cu mucoasele și țesuturile în care se aplică.

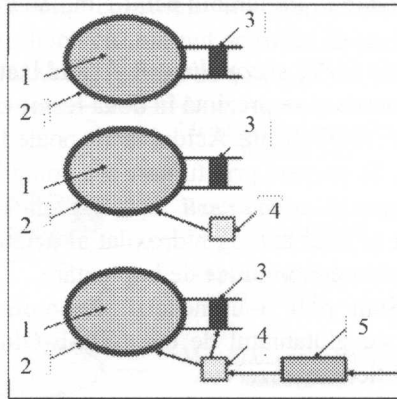


Fig. 82. Structura sistemelor farmaceutice cu eliberare controlată:

1 - rezervor cu SM; 2 - sursa de energie (gradientul de concentrație); 3 - element de control al cedării (membrana); 4 - element de control al sursei de energie; 5 - senzor.

Clasificare:

1. **Polimeri hidrofobi** (lipsa de umectare, încorporarea substanțelor medicamentoase liposolubile).
  - a. *Polidimetilsiloxan (PDMS; Silastic)* grad de polimerizare 100-5000; sub formă de ulei de silicon, elastomer sau rășini siliconice: fabricarea sistemelor rezervor, matriță sau hibride, administrate prin implantare.
  - b. *Copolimerul de etilen și acetat de vinil (EVAc)* folosit la sisteme rezervor sub formă de membrană care controlează eliberarea (Ocusert; Progestasert, Nitroderm).
  - c. *Acetat secundar de celuloză*, folosit la fabricarea sistemelor osmotice (pompe osmotice elementare). Permite trecerea apei dar nu și a ionilor.
2. **Polimeri hidrofili**. Polimeri reticulați cu îmbibare limitată, formează hidrogeluri datorită rețelei tridimensionale care controlează eliberarea (membrană sau matriță), (*reticulare: procedeu de legătură multiplă intermoleculară covalentă sau ionică, între catenele polimerice*).
  - a. *Polimetacrilatul de hidroxietil reticulat (PHEMA; POLI HEMA)*: reticularea se efectuează cu un comonomer (diester metacrilic). Gelurile sunt sterilizabile și biocompatibile (lentile de contact și implanturi protetice „HYGRON”).
  - b. *Alcool polivinilic reticulat*. Reticularea se efectuează cu glutaralaldehidă sau prin iradiere gama.

3. **Polimeri biodegradabili.** Preferabili pentru implanturi și sisteme parenterale.
- Acidul polilactic (APL) și copolimerii.* Acidul lactic conține un atom de carbon asimetric și se prezintă în două forme optice active. Forma dextrogiră este metabolizată. Acidul lactic poate forma prin condensare poliesteri. Se prepară prin turnare sau comprimare.
  - Policaprolactona și copolimerii.*  $\epsilon$  – caprolactona este un ester intramolecular al unui analog hidroxilat al acidului lactic, se folosește pentru sisteme monolitice de implantare.
  - Polipeptide.* Sunt poli  $\alpha$ -aminoacizi. Exemplu: acidul glutamic copolimerizat cu glutamatul de etil (Glu-E-Glu) se utilizează în sisteme monolitice sau rezervor.
  - Poliortoesterii.* Se obțin prin transesterificare între un orto-ester și un polioli. Matrițele au o durată de acțiune de la 10 zile la 20 de săptămâni („Alzamer”).
  - Poli ( $\alpha$ -cianoacrilatii de alchil).* Polimeri biodegradabili folosiți sub formă de micro- și nanoparticule.

### 9.1. Sisteme cu eliberare pre-programată

Sunt alcătuite din:

- rezervor cu substanță medicamentoasă;
- sursa de energie (transferul de masă este generat de existența unui gradient de concentrație în urma difuziei moleculare);
- element care controlează eliberarea SM din rezervor.

Clasificare:

- cu acțiune locală
- cu acțiune sistemică

#### **Sisteme terapeutice cu acțiune locală**

##### 1. Utilizare oftalmologică

Sunt constituite din membrane neporoase.

Exemplu: Sistemul terapeutic „Ocuser” (fig. 83).

Este prezentat sub 2 formulări: Pilo-20 și Pilo-40. Controlul eliberării este efectuat prin membrana EVAc. Pilocarpina-bază este dispersată în gel de alginat de sodiu și conține 5 mg și, respectiv, 11 mg. Debitul medicamentos constituie 20 și 40  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . Durata de acțiune – 7 zile.

##### 2. Pentru uz ginecologic

Sistemul contraceptiv „Progestasert” (prima generație) este sub forma

literei „T”. Corpul este constituit din membrana EVAc. Progesteron dispersat în ulei de silicon cu conținut de sulfat de bariu. Durata de acțiune: 1 an (3 ani). Eliberează cu o viteză de 65  $\mu\text{g}/\text{zi}$ .

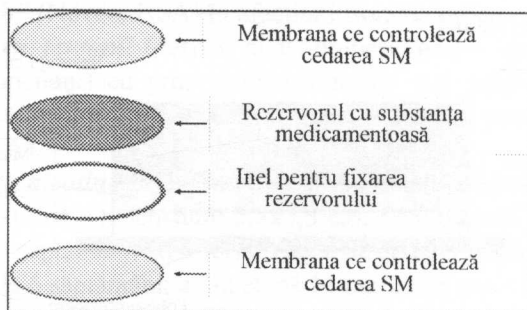


Fig. 83. Structura sistemului „Ocuser”

Sistemul intrauterin contraceptiv „Mirena”. Conține levonorgestrel (generația a doua). Eliberează cu o viteză de 20  $\mu\text{g}/\text{zi}$ . Durata de acțiune – 5 ani (fig. 84).

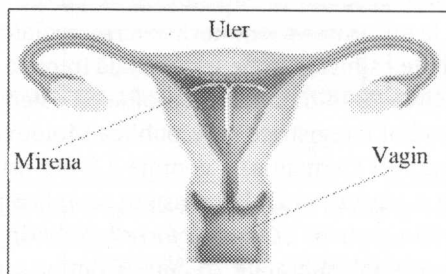


Fig. 84. Designul sistemului contraceptiv terapeutic (https://www.mirena-us.com/mirena-up-close/)

Mecanisme de acțiune: prevenirea sarcinii (micșorarea activității spermatozoizilor); stoparea pătrunderii spermatozoizilor (mărirea viscozității mucusului uterin); imposibilitatea implantării ovulului fecundat în endometru.

### Sisteme terapeutice cu acțiune sistemică

Sistem terapeutic transdermic (STT) de tip rezervor (fig.85)

Exemple de STT de tip rezervor:

1. **STT cu conținut de nitroglicerină**. Prevenirea atacurilor de angină pectorală mai ales pe timpul nopții. STT „Transderm-Nitro”; „Nitroderm” au o suprafață de 10 și 20  $\text{cm}^2$ . Rezervorul este constituit din gel de silicon

în care este dispersată nitroglicerina (25 mg), într-o zi se eliberează 5 mg. Excesul de nitroglicerina în rezervor este sursa energetică termodinamică. Membrana este constituită din EVAc (etilen-vinil-acetat copolimer).

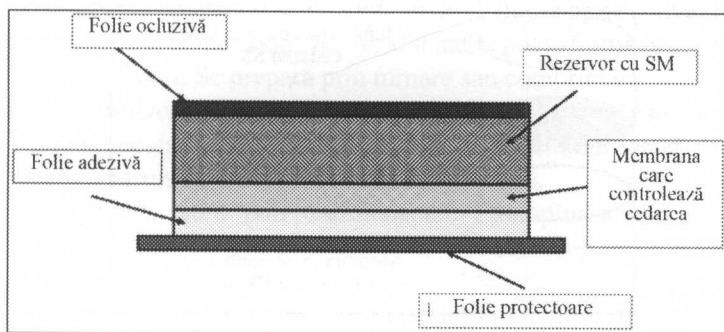


Fig. 85. Structura sistemului terapeutic de tip rezervor

2. **STT cu conținut de estradiol** – hormon estrogen, produs de foli-culele ovariene de la pubertate și până la menopauză. În perioada meno-pauzală funcția ovariană scade considerabil și se pierde secreția estradio-lului care conduce la afecțiuni vasomotorii și termoreglatoare: tulburări ale somnului, instabilitate psihică, atrofie urogenitală treptată, osteoporoză, de care sunt afectate circa 40 mln de femei (profilaxia osteoporozei menopa-uzale). STT cu estradiol înregistrate în Republica Moldova: „*Climara 50*” – (7-day), (Schering AG Germania) – conține 3,8 mg estradiol, suprafața 12,5 cm<sup>2</sup>. Conține 4 plasturi (12). Un platur se aplică pe o perioadă de 7 zile. Eliberează 50 μg pe zi. „*Climara forte*” (Schering AG Germania) – conține 7,8 mg estradiol, suprafața 25 cm<sup>2</sup>. Conține 4 plasturi (12). Un platur se aplică pe o perioadă de 7 zile.

3. **STT cu testosteron** – hormon androgen, este indicat în cazul hipo-funcției glandelor sexuale masculine, climacteriul masculin, impotență. STT „*Androderm*” (Noven, USA).

4. **STT cu clonidină** – „*Catapres – TTS*” (Boehringer Ingelheim Phar-maceuticals, Germania) – în tratamentul hipertensiunii arteriale asigură necesarul medicamentos pe o perioadă de 7 zile, cu un debit de cedare de 0,1 mg/zi, 0,2 mg/zi și 0,3 mg/zi.

5. **STT cu scopolamină** – alcaloid extras din *Hyoscyamus niger* L. (Măselăriță). Exerciță acțiune colinolitică centrală și periferică. Se folosește la prevenirea răului de mișcare. STT – „*Scopoderm – TTS*” conține 1,5 mg scopolamină și cedează 0,5 mg pe zi. Durata de acțiune 3 zile.

6. **STT cu lidocaină** – anestezie local de suprafață, se folosește și în cardiologie ca antiaritmie. Deosebim două produse: ST transdermic – „*Lidoderm*” (conține lidocaină 5%) (Noven, USA) și ST transmucozal „*DentiPatch*” (Noven, USA) în afecțiuni stomatologice.

7. **STT cu fentanil** (derivat al fenilpiperidinei) – analgezic opiaceu sintetic (stupefiant) cu proprietăți analgezice mai accentuate decât ale morfinei, este mai toxic. Anestezie generală, în dureri postoperatorii. STT (Noven, USA).

8. **STT cu nicotină** „*Nicoderm*” CQ – în tratamentul abinenței fumătorilor la nicotină. Dimensiuni: 3,5x3,5 cm. Se utilizează în 3 etape pe o durată de 10 săptămâni, cu diferite viteze de cedare: etapa 1: 21 mg/24 de ore – primele 6 săptămâni; a 2-a etapă 14 mg/24 de ore – săptămâna a 7-a și a 8-a; a 3-a etapă – a 7 mg/24 de ore – săptămâna a 9 și a 10-a.

*Sistem terapeutic transdermic de tip matriță sau monolitic (fig. 86)*

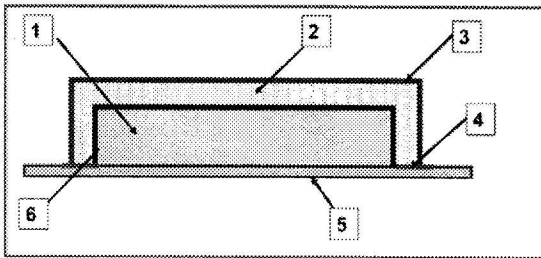


Fig. 86. Sistem terapeutic transdermic de tip matriță sau monolitic:

- 1 – matrița cu SM; 2 – stratul adsorbant; 3 – folia ocluzivă; 4 – stratul adeziv;  
5 – folia protectoare; 6 – stratul separare.

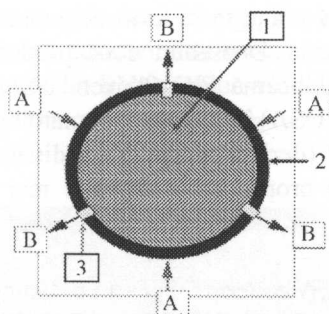
Controlul vitezei de cedare a SM este asigurat de matrița polimerului reticulat care este fie lipofilă, fie hidrofilă.

*Exemple: STT Nitro-Dur.* Matrița este alcătuită din alcool polivinilic, lactoză, polivinilpirolidonă, citrat de sodiu. Gradientul de concentrație permite eliberarea a 0,5 mg/cm<sup>2</sup> în 24 de ore. *STT Deponit.* Nitroglicerina este adsorbită pe lactoză și dispersată în polimer (poliizobutilenă). Suprafața 16 cm<sup>2</sup>. Viteza de cedare este de 5 mg/24 de ore.

## 9.2. Sisteme terapeutice cu activarea cedării

*Sisteme activate prin presiunea osmotică (fig. 87)*

În calitate de agenți osmotici sunt folosiți: clorură de sodiu; manitol; sorbitol etc.

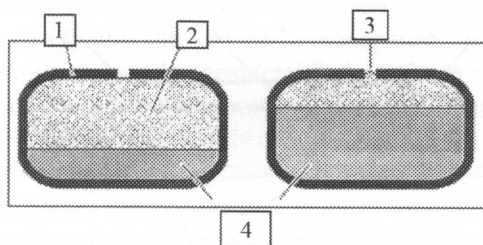


**Fig. 87. Comprimat osmotic monocompartimental:**

1 - nucleul osmotic; 2 - membrana semipermeabilă; 3 - orificiile de evacuare a SM.

A - pătrunderea apei în nucleul osmotic; B - evacuarea soluției de SM.

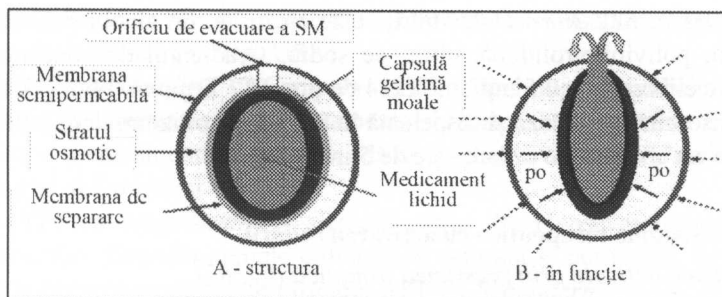
Exemplu: Comprimat osmotic bicompartimental „OROS” Push-Pul (fig. 88).



**Fig. 88. Structura comprimatului osmotic bicompartimental:**

1 - membrana semipermeabilă; 2 - stratul de medicament; 3 - orificiul de evacuare; 4 - stratul osmotic.

Sistemul osmotic „L-OROS Softcap”. Sistemele sunt elaborate pentru formularea medicamentelor lichide (fig. 89).



**Fig. 89. Structura sistemului osmotic „Softcap”**

Exemple de medicamente elaborate în sisteme osmotice orale:

**Carbatrol** (carbamazepină) „Shire US”. Capsule orale (anticonvulsivant în epilepsii);

**Glucotrol XL** (glipizid) „Pfizer”. Comprimate orale (hiperglicemie);

**Adderall XR** (amfetamin + dextrometorfan) „Shire US”. Capsule orale (psihostimulant în deficit de atenție);

**Procardia XL** (nifedipin) „Pfizer”. Comprimate orale în angină pectoral-/hipertensiune.

**Pompa osmotică „ALZET”** (SUA). Pompe care sunt complet implantate sub pielea pacientului și nu necesită cateter percutan (2,5X1,5 cm). Sunt folosite eficient pentru terapia: durerii, hormonală, antitumorală, chimioterapie: *Morfină, Metadon, Fentanil, Pentazocin etc.* (fig. 90).



Fig. 90. Pompa osmotică implantabilă „Alzet” (SUA)

### 9.3. Sisteme cu eliberare autoreglabilă sau feedback

#### *Pompe implantabile cu insulină*

Sistemele de infuzare a insulinei sunt clasificate în cicluri deschis sau închis: periferic intravenos și intraperitoneal (se plantează subclavicular sau în cavitatea peritoneală). Traseul intraperitoneal are avantajul că insulina este absorbită direct în portalul hepatic. Sistemul cu pompă de insulină reacționează la nivelul glucozei în sânge și sunt activate trei componente: senzorul nivelului glucozei, pompa de eliberare a insulinei și un microprocesor care reglează insulina eliberată în funcție de glicemia măsurată. Sistemele cu ciclu deschis constau din pompa implantabilă, cateter pentru eliberarea insulinei și comunicator pacient-pompă.



Sistemele sunt programabile, iar bateriile servesc până la 3 ani în funcție de timpurile de administrare. Cateterul, în funcție de model, are mărimea de 9-15 cm și se deschide în cavitatea abdominală după ce pompa a fost implantată sub piele. Rezervorul cu insulină (capacitate până la 6000 unități de insulină UI-400) trebuie alimentat la fiecare 4-12 săptămâni în funcție de necesarul de insulină administrat (fig. 91).

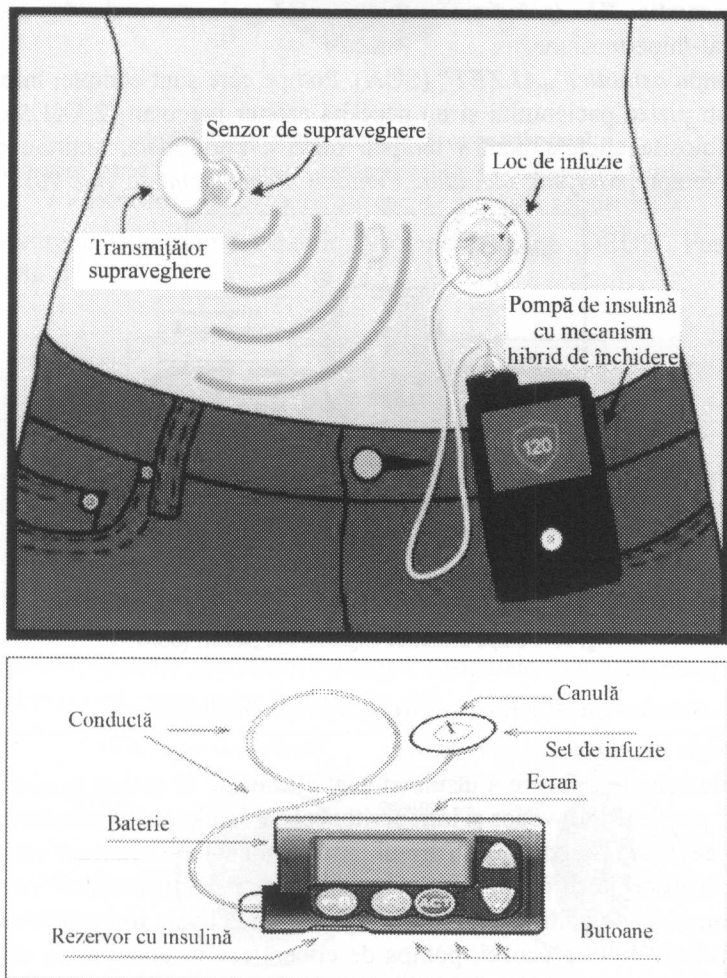


Fig. 91. Pompă de insulină cu senzor

<https://www.mddionline.com/medtronic-puts-insulin-needle-out-sight-out-mind> <https://ehealthromania.com/pompa-de-insulina-cu-senzor/>

#### 9.4. Sisteme iontoforetice

Se utilizează în intensificarea fluxului medicamentos, sub influența unui câmp electric, pentru activarea transportului moleculelor unei substanțe medicamentoase ionizabile printr-o membrană biologică (pielea). Curentul electric trece prin soluția care conține medicamente ionizate. Numărul de electroni care trece prin circuitul exterior este o reflectare directă a numărului de ioni care traversează pielea. Concentrația soluției și intensitatea curentului sunt 2 factori decisivi care controlează fluxul iontoforetic (fig.92).

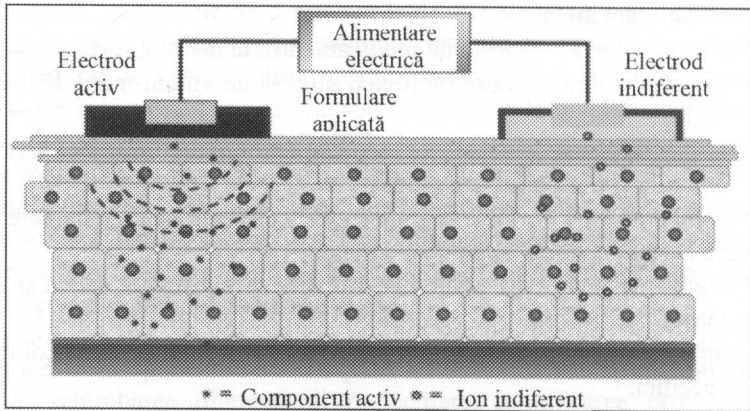


Fig. 92. Reprezentarea schematică a principiului iontoforezei

<http://www.electrotherapy.org/modality/iontophoresis>

Selectarea ionilor se face în funcție de scopul utilizării:

1. *inflamații*: dexametazon (-); hidrocortizon (-); salicilați (-);
2. *spasme*: calciu (+); magneziu (+);
3. *analgezie*: lidocaină (+); magneziu (+);
4. *edeme*: hialuronidază (+); salicilați (-); mecolil (+);
5. *leziuni deschise ale dermei*: zinc (+);
6. *cicatrice*: cloruri (-); ioduri (-); salicilați (-).

## 10. FARMACOCINETICA SISTEMELOR CU ELIBERARE LA ȚINTĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Sistemele cu eliberare la țintă (*engl. Targeted Delivery Systems*) sunt destinate să determine eliberarea directă a substanței medicamentoase într-o anumită țintă care poate fi un organ sau țesut bolnav, fie un anumit receptor medicamentos aflat într-un organ sau țesut.

Vectorizarea substanței medicamentoase către locul său de absorbție sau acțiune este preferabilă din următoarele considerente:

- *farmaceutic* – substanța medicamentoasă este instabilă sau are o solubilitate mică;
- *farmacocinetic* – substanța medicamentoasă are o absorbție redusă, un timp de înjumătățire biologică scurt și un volum mare de distribuție;
- *farmacodinamic* – substanța medicamentoasă are un indice terapeutic mic și o specificitate redusă.

În comparație cu formele farmaceutice convenționale, sistemele de eliberare la țintă prezintă anumite avantaje:

- realizarea activității potențiale maxime a substanței medicamentoase;
- optimizarea disponibilității în vecinătatea receptorilor farmacologici specifici;
- protejarea deopotrivă a substanței medicamentoase și a organismului.

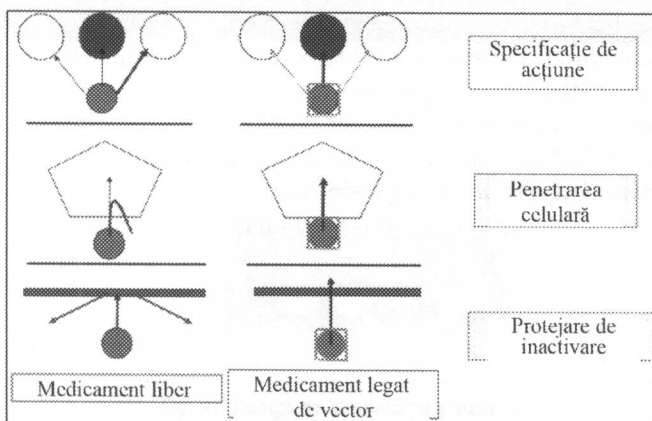


Fig. 93. Traseul unui medicament legat de vector față de medicamentul liber

Țintirea se poate obține pe diverse căi:

- prin utilizarea de transportori medicamentoși coloidalii;
- prin vectorizarea mediată de liganzi capabili să elibereze selectiv substanța medicamentoasă;
- prin utilizarea proprietăților bioadezive ale unor polimeri;
- prin folosirea de precursori medicamentoși (prodroguri).

Eliberarea la țintă prin intermediul acestor sisteme poate fi pasivă, activă sau fizică.

Țintirea pasivă se bazează pe modelul distribuției naturale a sistemului transportor – substanță medicamentoasă. De exemplu, la administrarea parenterală, particulele de 5 nm sau mai mici sunt rapid îndepărtate din sânge de către macrofagele sistemului reticulo-endotelial. Acest mecanism natural de apărare oferă posibilitatea eliberării substanței medicamentoase încorporată într-un transportor adecvat la nivelul macrofagelor. De aceea, sistemele de vectorizare pasivă se pot folosi pentru tratamentul unor maladii ale macrofagelor (leichmanioza, histoplasmoza, histocitoza, maladia Gaucher). De asemenea, țintirea pasivă este utilizată și pentru transportul substanței active direct la regiuni greu accesibile din organism (de exemplu: diferite regiuni ale tractului gastrointestinal, ochi, nas, articulațiile genunchiului, plămâni sau altele).

Țintirea activă implică utilizarea unui transportor modificat care recunoaște și interacționează cu locul-țintă. Modificările sistemului transportor includ schimbarea dimensiunii moleculare, modificarea proprietăților superficiale (hidrofobie, hidrofilie, încărcătură electrică etc.), încorporarea de anticorpi cu specificitate pentru antigeni sau atașarea unor liganzi specifici pentru anumiți receptori celulari.

Țintirea fizică a substanței active se întâlnește la sistemele capabile să elibereze substanța activă ca răspuns la mediul ambiental (o schimbare de pH sau de temperatură) sau la folosirea unui câmp magnetic extern (*Hârjău V., ș. a., în Popovici Iuliana, Lupuleasa Dumitru, Tehnologie farmaceutică, Polirom, Iași, 2017, ed a. II-a., vol.3, p. 682-686*).

Cerințe față de transportori:

- selectarea se face în funcție de capacitatea lor de a realiza o legătură suficient de stabilă cu SM (evitarea eliberării premature), dar totodată și reversibilă la nivelul locului de acțiune (eliberarea SM);
- specificitate pentru organul-țintă (recunoașterea țintei);
- biocompatibili și biodegradabili;
- mărimea particulelor transportoare trebuie să fie de ordinul  $1 \times 10^{-6}$  și  $1 \times 10^{-9}$ ;

- transportorii macromoleculari trebuie să posede selectivitate pentru țintă (transport tisular, celular și intracelular).

Tabelul 20

## Clasificarea transportorilor de medicamente (Leucuța S., 1996)

Generația	I	II		III
Ținta	țesut	țesut		celule
Diametrul	> 1μm	< 1μm		< 1μm
Exemple	Microsfere Microcapsule pentru chemo- embolie	<i>Transport pasiv</i> Lipozomi Nanosfere Nanocapsule	<i>Transport activ</i> Lipozomi, Nanosfere, Nanocapsule magnetice sau termosensibile	Anticorpi mono- clonali Lipozomi, Nanocapsule, Nanosfere pilo- tate de anticorpi monoclonali
Principiu	Emboli- zare	Afinitate pen- tru macrofage- le sistemului reticulo-endo- telial	Ghidaj din exterior	Recunoaște- rea țintei

### 10.1. Sisteme cu eliberare la țintă bazate pe transportori medicamentoși coloidal

Din această clasă fac parte micro- și nanoparticulele, lipo-proteinele, lipozomii și lizozomii.

#### 10.1.1. Microparticule (microsfere și microcapsule)

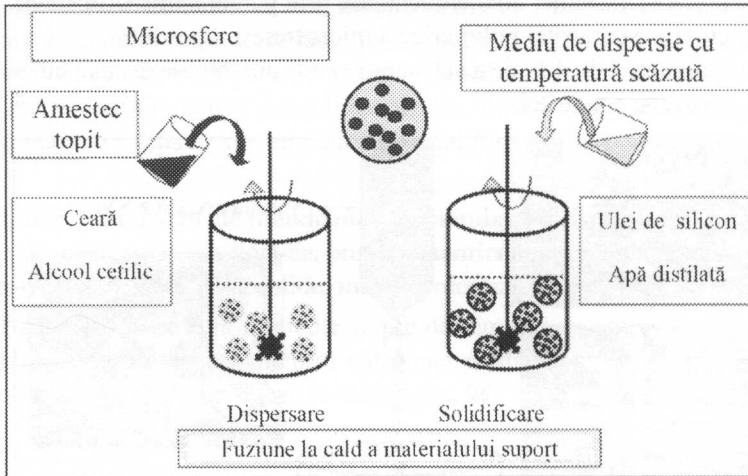
Microparticulele sunt considerate transportori de prima generație. Ele sunt destinate administrării pe cale intravasculară, în special intraarterială, cât mai aproape de țesutul dorit.

Microsferele administrate sub formă de suspensii apoase acționează ca emboluri artificiale care, înfundând vase ce irigă un teritoriu lezat, provoacă ablația leziunii.

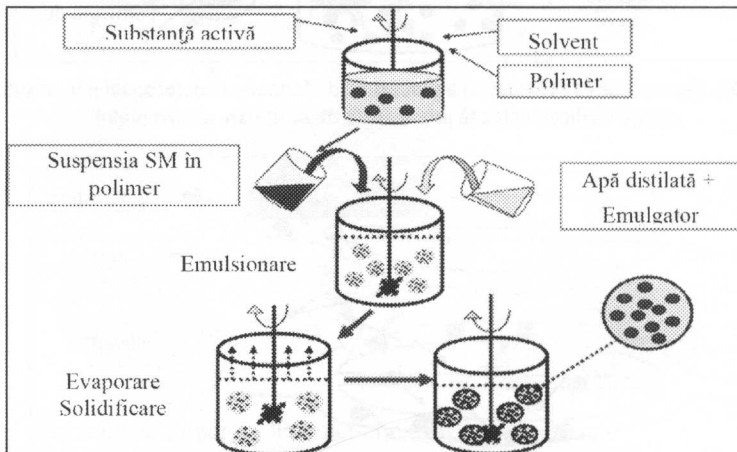
Au fost investigate microsfere biodegradabile de acid d, 1-polilactic, conținând 5-fluorouracil, progesteron, hidrocortizon, metronidazol, adriamicină și microsfere de albumină umană, ca vehicule transportoare pentru substanțe radiofarmaceutice.

Încorporarea substanțelor medicamentoase în microsfere și microcap-

sule poate fi efectuată prin mai multe metode, cum ar fi: fuziunea la cald a materialului suport (*fig. 94*); evaporarea solventului (*fig. 95, 96*) și altele.



**Fig. 94. Reprezentarea schematică a procesului de formare a microsferelor cu substanță medicamentoasă prin metoda de fuziune la cald a materialului suport**



**Fig. 95. Reprezentarea schematică a procesului de formare a microsferelor cu substanță medicamentoasă prin metoda de evaporare a solventului**

Principalele procese care influențează eliberarea substanțelor medicamentoase din microparticule sunt următoarele:

- desorbția substanței medicamentoase de pe suprafața particulei;

- difuzia substanței medicamentoase prin matrița materialului microsferii;
- difuzia substanței medicamentoase prin peretele microcapsulei;
- eroziunea matriței polimerice a microsferii;
- fenomenul de difuzie a substanței medicamentoase asociat cu cel de eroziune a matriței.

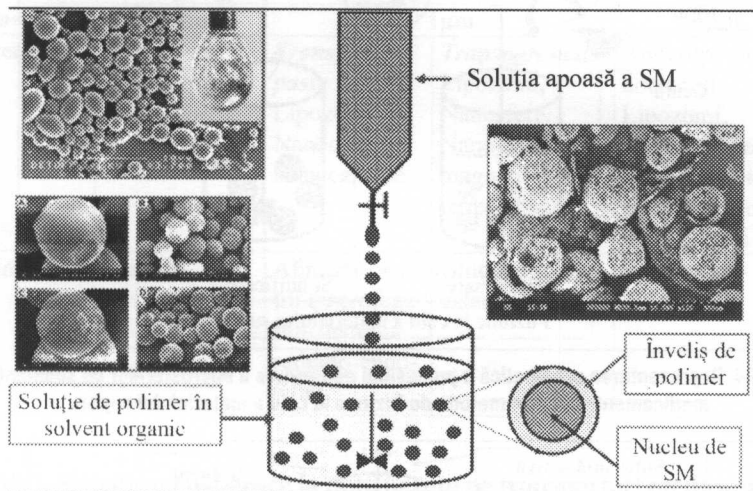


Fig. 96. Reprezentarea schematică a procesului de formare a microcapsulelor cu substanță medicamentoasă prin metoda de evaporare a solventului

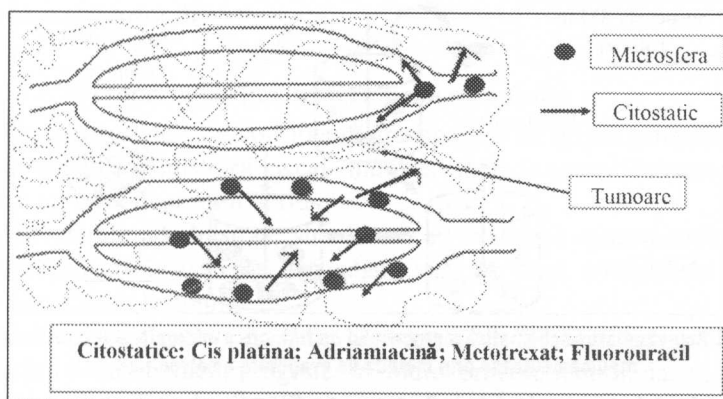


Fig. 97. Schema chemoembolizării cu microsferi biodegradabile încărcate cu citostatic, administrate intraarterial (artera hepatică)

Sistemele microparticulate tip rezervor (microcapsule) asigură o *cine-tică de eliberare de ordinul zero*. În așa caz concentrația plasmatică a substanței medicamentoase este independentă de timp, pe cea mai mare durată a timpului total de cedare, și concentrația astfel este menținută în domeniul terapeutic. Viteza de eliberare a substanțelor medicamentoase din microsferă tip matrice monolitice are loc după o *cine-tică de ordinul I*, prezentând o scădere exponențială cu timpul (fig. 97).

### 10.1.2. Nanoparticule (dendrimeri, nanotuburi de carbon, nanoparticule mezoporoase silicice, puncte cuantice, nanoparticule de aur, nanoparticule lipidice solide, micle polimerice, lipozomi)

Nanoparticulele sunt particule solide de dimensiuni coloidale care pot fi folosite ca transportori pentru substanțe medicamentoase încapsulate, dizolvate, adsorbite sau legate covalent (fig. 98).

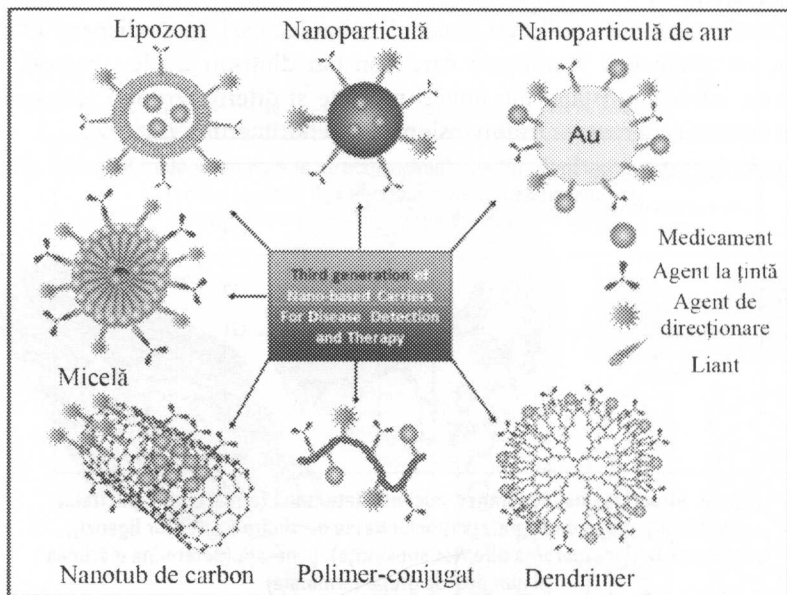


Fig. 98. Exemple de nanoparticule folosite în calitate de transportori ai substanțelor medicamentoase la țintă (dendrimeri, micle, emulsii a/u, nanoparticule, nanotuburi de carbon, nanoparticule de aur, lipozomi)

(Holler E. et al. 2014)



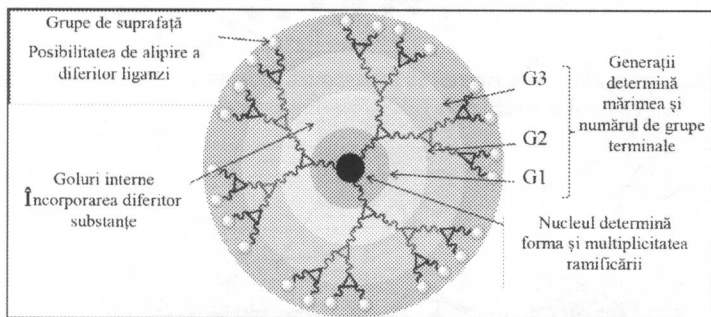
Dimensiunile reduse ale acestora permit administrarea pe cale intravenoasă și pasajul prin capilare, fără riscul producerii emboliei. În mod obișnuit, după administrarea intravenoasă, sunt preluate de ficat, splină, plămâni și sistemul reticulo-endotelial, unde substanțele active sunt eliberate.

Nanoparticulele se prepară din emulsii, miclele, prin polimerizare interfacială, coacervare, folosind materiale naturale (albumină, cazeină, gelatină, sau de sinteză ori semisinteză (etilceluloză, poliesteri, polianhidride și polialchilciano-acriilați). Aceste materiale trebuie să fie netoxice, biodegradabile și să poată fi sterilizate, pentru a fi utilizate în formularea unor sisteme nanoparticulate de uz parenteral.

Dintre substanțele experimentate în nanoparticule, se pot cita: antigeni, anticorpi și toxine, dactinomycină, vincristină, vinblastină, metotrexat, doxorubicină, insulină ș. a.

## Dendrimeri

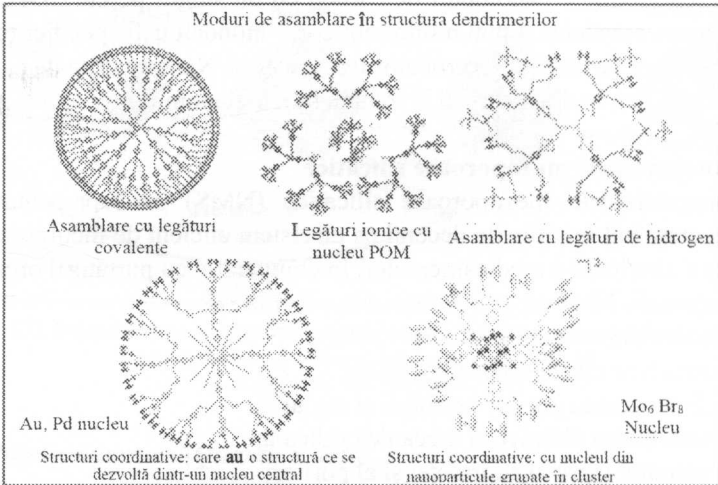
Dendrimerii sunt polimeri sintetici unimoleculari, monodispersi (<15 nm), cu arhitecturi stratificate care constau dintr-un nucleu central, o regiune internă constând din unități repetate și diferite grupuri terminale care determină structura tridimensională a dendrimerului (fig. 99).



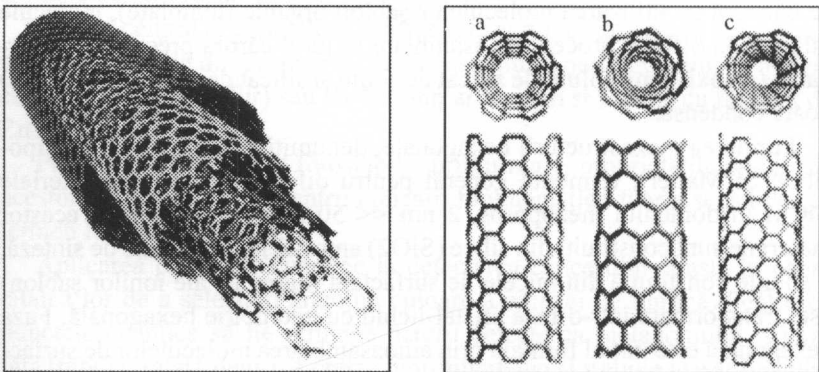
**Fig. 99. Structura unui dendrimer: nucleul (determină forma și multiplicitatea ramificării); grupe de suprafață (posibilitatea de alipire a diferitor liganzi); goluri interne (încorporarea diferitor substanțe); generații (determină mărimea și numărul de grupe terminale)**  
(Anjali Sharma and Ashok Kakkar, 2015)

Dendrimerii pot fi preparați pentru eliberarea medicamentelor cu caracter hidrofob și hidrofil, a acizilor nucleici și a agenților de imagistică (fig.100). Dendrimerii pot lega liganzi pentru a induce direcționarea și distrugerea specifică a tumorilor. Dendrimerii au fost utilizați cu succes

pentru terapie, imunoterapie și radio-imunoterapie a diferitor tipuri de tumori, incluzând melanomul și carcinomul cutanat scuamos. Au fost obținuți dendrimeri cu conținut de: doxorubicină; paclitaxel; cisplatină; trastuzumab (anticorp monoclonal) etc. (H. Yang, 2016).



**Fig. 100. Moduri de asamblare în structura dendrimerilor (legături covalente; legături ionice; legături de hidrogen; structuri coordinative)**  
<https://www.ism.u-bordeaux.fr/spip.php?article401&lang=fr>



**Fig. 101. Designul nanotuburilor de carbon**  
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/plugins/nanotube/> (Naderi N. et al., 2013)

**Nanotuburile de carbon.** Aparțin familiei fullerenelor și sunt formate din foi coaxiale de grafit (<100 nm) laminate în cilindri. Aceste structuri

pot fi obținute fie ca niște nanotuburi unice (una din foile de grafit), fie ca mai multe nanotuburi (mai multe foi concentrice de grafit).

Ele prezintă proprietăți excelente fizice, fotochimice și electrochimice (*fig.101*).

Au fost obținute nanotuburi de carbon cu un singur perete (SWCNT) prin atașare covalentă a mai multor anticorpi monoclonali specifici tumorilor, a ionilor de radiație și probelor fluorescente. Nanotuburile de carbon au fost utilizate în diagnosticul și tratamentul melanomului.

### **Nanoparticule mezoporoase silicaticice**

Nanoparticulele mezoporoase silicaticice (NMS) au reprezentat un interes crescând în ultimele decenii ca un sistem eficient de încorporare și eliberare ulterioară a medicamentelor. În comparație cu purtătorii organici convenționali, NMS au proprietăți unice, incluzând:

- dimensiunea și morfologia tunelului;
- structura mezoporoasă adaptată;
- dimensiunea porilor uniformi și reglabili;
- stabilitatea chimică și mecanică ridicată;
- volumul mare al suprafeței și al porilor;
- capacitatea mare de încărcare a medicamentului și funcționalitatea superficială a suprafeței.

Metodele utilizate pentru sinteza matricilor mezoporoase silicioase se bazează pe utilizarea moleculelor șablon organic (template), molecule utilizate în diferite procese de asamblare în jurul cărora precursorul anorganic (alcoxisilani, soluții de silicat de sodiu și silicat de tetrametilamoniu) poate condensa.

Formarea mezostructurii hexagonale, denumită MCM (Mobil Composition of Matter), termenul general pentru diferitele tipuri de materiale MCM în domeniul mezoporos,  $2 \text{ nm} \ll 50 \text{ nm}$ . Pereții porilor acestor materiale sunt constituiți din silice ( $\text{SiO}_2$ ) amorfă. În prima cale de sinteză, o soluție constituită din miclele de surfactant (agregate ale ionilor șablon) este transformată într-o fază cristal-lichid cu geometrie hexagonală. Faza hexagonală este inițial formată prin autoasamblarea moleculelor de surfactant. Pentru a produce această fază cristal-lichidă este necesară o concentrație micelară critică (*fig. 102*).

Pentru a îmbunătăți efectul de suprafață a nanotransportorilor silicatici, sub aspectul capacității de încărcare cu agenți antineoplazici, suprafața

porilor nanotransporturilor este funcționalizată, prin grefarea unor grupări terminale de tip amină în urma reacției cu 3-aminopropilsiloxan. (Slowing I. et al., 2007, Ochiuz L. et al., 2016)

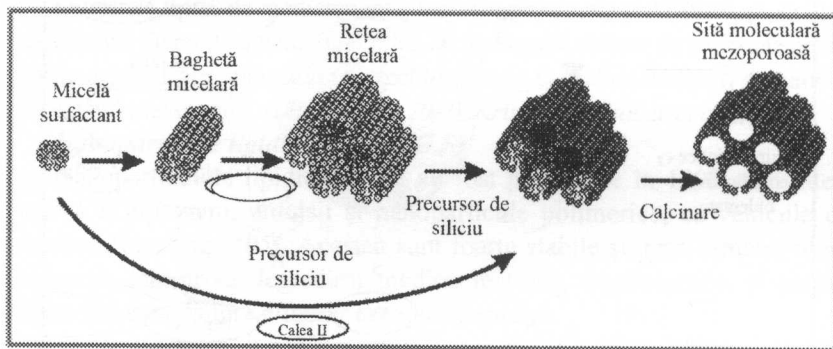


Fig. 102. Reprezentarea schematică a mecanismului de șablonare cristal-lichid propus pentru formarea materialului mezoporos MCM-41

(J. S. Beck et al., 1992, Irina Ursachi., 2011)

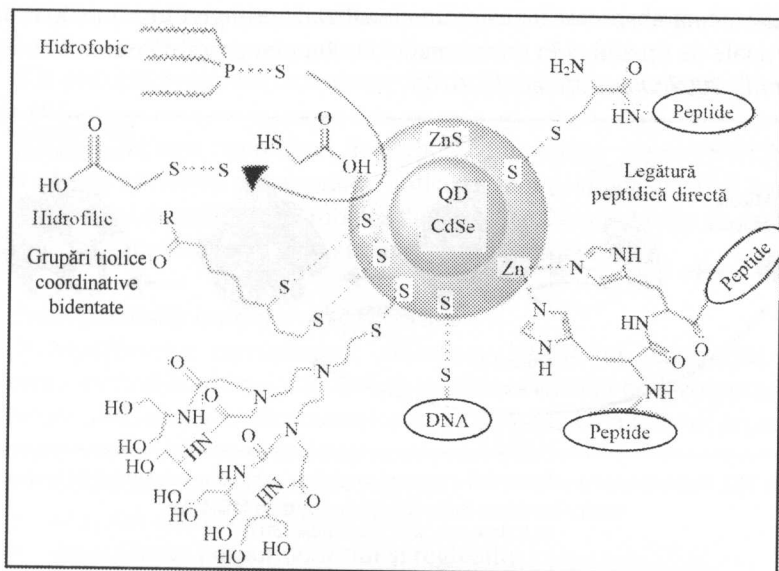
### Puncte cuantice (*Quantum dots*)

Punctele cuantice sunt nanocristale semiconductoare fluorescente coloidale (2-10 nm). Acestea posedă o bandă largă de absorbție și o bandă de emisie simetrică, îngustă, de obicei, în domeniul spectral vizibil până aproape de infraroșu.

Miezul central al punctelor cuantice este compus, de obicei, din combinații de elemente din grupele II-VI ale sistemului periodic (cum ar fi zinc, cadmiu, seleniu și telur) sau III-V (cum ar fi arsen și fosfor) cu un strat de ZnS (fig. 103).

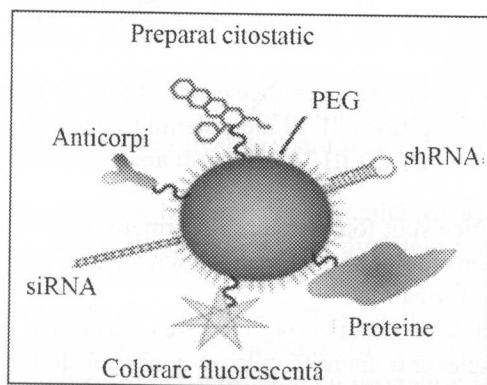
Punctele cuantice sunt fotostabile; prin urmare, proprietățile optice ale acestora le fac potrivite pentru aplicații bioimagingistice foarte sensibile, pe termen lung și vectorizat.

Aplicarea punctelor cuantice la detectarea cancerului constă în capacitatea lor de a selecta o anumită culoare a emisiei de lumină. Pentru ca punctele cuantice să fie utilizate pentru detectarea melanomului, suprafața trebuie tratată pentru a crește hidrofilicitatea și trebuie atașat ligandul dorit de țintire a tumorii. Liganzii posibili includ anticorpi, ADN, peptide și medicamente (citostatice). (S. Ghaderi, et al., 2011, W. R. Algar et al., 2010)



**Fig. 103. Reprezentarea schematică a structurii unui punct cuantic**  
 (<https://sites.lafayette.edu/es101-03-fa13/2013/12/05/bottom-up-nanofabrication/>)

## Nanoparticule de aur (NPAu)



**Fig. 104. Reprezentarea schematică a structurii nanoparticulelor de Au**

([https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-potential-applications-of-gold-nanoparticles-in-biology-and\\_fig1\\_286931813](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-potential-applications-of-gold-nanoparticles-in-biology-and_fig1_286931813))

Nanoparticulele de aur (NPAu) sunt nanoparticule metalice. Alte exemple includ Ag, Ni, TiO<sub>2</sub> ș. a. Nanoparticulele de aur (1-150 nm) pot fi preparate cu geometrii diferite, cum ar fi nanosfere, nanoscoici, nanotije sau nanocolivii. Aceste particule prezintă o combinație de proprietăți fizice,

chimice, optice și electronice diferite de alte nanotehnologii biomedicale și oferă o platformă extrem de multifuncțională pentru aplicațiile biochimice cu folosirea de gene, agenți de imagistică și medicamente (fig. 104).

Diferitele tipuri de medicamente, inclusiv proteinele și ADN-ul, precum și moleculele de medicamente mai mici, au fost legate chimic de suprafața nanoparticulelor de aur, inducând un efect terapeutic în mai multe tipuri de tumori, incluzând melanomul. (Lu W. et al., 2010., Kristjan Orthaber et al. 2017)

### Nanoparticule lipidice solide (NLS)

Nanoparticulele lipidice solide au fost prezentate în 1990 ca o alternativă la lipozomi, emulsii și nanoparticule polimerice, ca vehicule de medicamente (fig. 105). Acestea sunt foarte stabile și, prin urmare, oferă protecție împotriva degradării medicamentului, de asemenea, și permit controlul ușor asupra eliberării medicamentului.

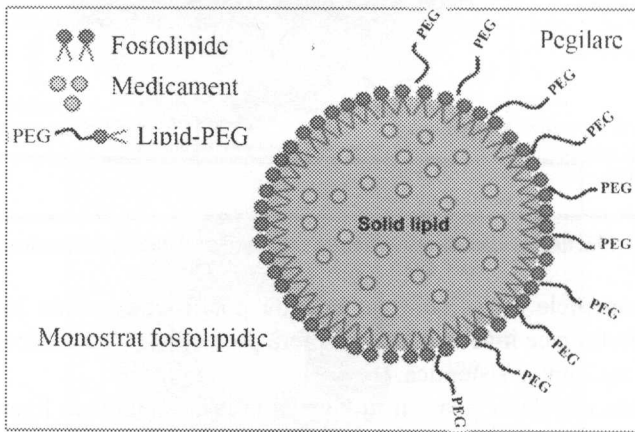


Fig. 105. Reprezentarea schematică a structurii nanoparticulelor lipidice solide  
<http://pharmrev.aspetjournals.org/content/68/3/701/tab-figures-data>

Ele sunt biodegradabile, biocompatibile și puțin toxice. În plus, este posibilă sterilizarea lor. S-a demonstrat că, prin utilizarea acestor nanoparticule, a crescut eficacitatea *in vitro* și *in vivo* a medicamentului *doce-taxel* în cancerul colorectal și melanomul malign. (Geetha T. et al., 2015., Dinzani C. et al., 2014., Phatsapong Yingchoncharoen et al., 2016)

### Micele polimerice

Micelele polimerice sunt structuri care constau din două sau mai multe lanțuri polimerice cu grade diferite de hidrofobicitate (fig. 106). Micela se convertește spontan într-o structură caracteristică (miceliană), care

constă dintr-un centru și o carcasă cu proprietăți diferite. Părțile hidrofobe formează centrul, în timp ce părțile hidrofile formează învelișul care rămâne în contact cu mediul apos, stabilizând astfel centrul.

Dimensiunea uzuală a miclei utile din punct de vedere farmaceutic este de 10-80 nm. Deoarece au dimensiuni mai mici decât lipozomii, au un timp de circulație mai scurt și au capacități mai mari de penetrare în tumori.

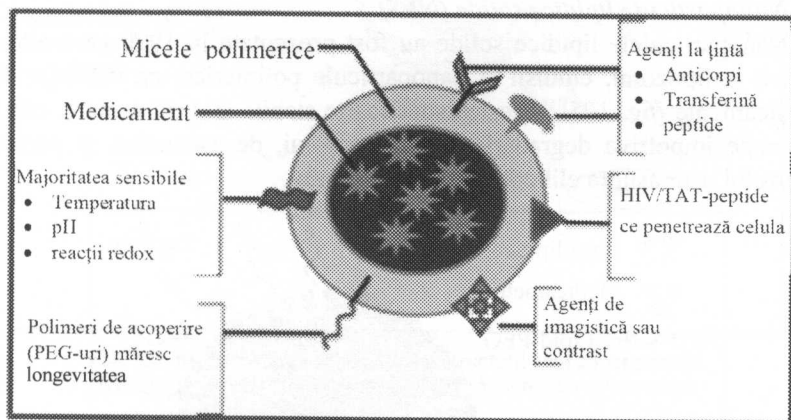


Fig. 106. Reprezentarea schematică a structurii unei micle polimerice.

(Swati Biswas et al., 2016, Xu Y. et al., 2012)

Medicamentele cu solubilitate scăzută pot fi transportate în centrul hidrofob, în timp ce învelișul hidofil oferă protecția sterică a miclei, ceea ce reduce toxicitatea sistemică.

Utilitatea micelilor poate fi îmbunătățită prin includerea liganzilor în înveliș (de exemplu, anticorpi, peptide, acizi nucleici, carbohidrați și alte molecule).

### Lipozomi

Lipozomii sunt particule veziculare fosfolipidice care variază în mărime de la 50 la 100 nm (500 nm). Membrana lor este dublu stratificată, destul de asemănătoare cu cele biologice, cu o fază apoasă internă. Lipozomii pot fi împărțiți în funcție de numărul de straturi în multilamelari și unilamelari (fig. 107).

Clasificare:

- ◆ unilamelari mici (diametrul 25-50 nm);
- ◆ unilamelari mari (diametrul 0,2-1 μm);

◆ multilamelari (diametrul 100-150 nm).

Materiile prime (de bază) utilizate la prepararea lipozomilor:

1. fosfolipide: fosfatidilcoline de origine naturală (lecitine de gălbenuș de ou sau soia) sau sintetice (dipalmitoil fosfatidilcolină) fosfatidilserine (conferă sarcină negativă);
2. stearylamină (conferă sarcină pozitivă);
3. colesterol (reduce permeabilitatea lipozomilor).

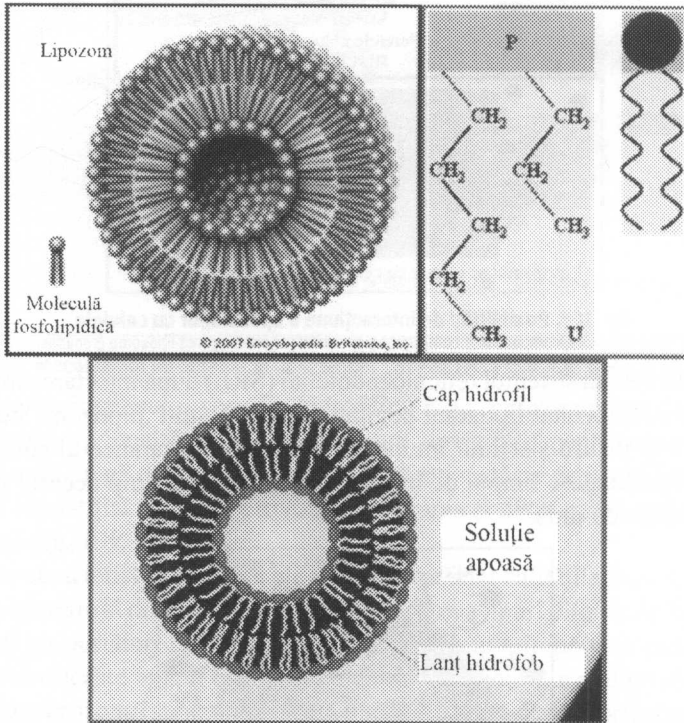


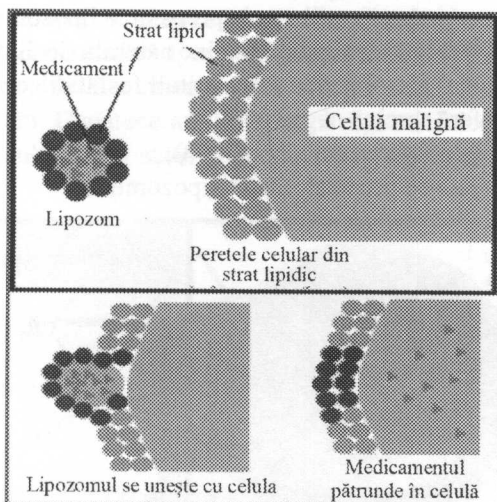
Fig. 107. **Reprezentarea schematică a structurii unui lipozom unilamelar**  
<https://www.britannica.com/science/lipid/Waxes> <https://en.wikipedia.org/wiki/Liposome>

Nucleul hidrofil poate fi utilizat pentru încapsularea medicamentelor solubile în apă, în timp ce membrana lipidică poate acționa ca un purtător pentru compuși hidrofobi și amfifili.

- Posibilități de interacțiune a lipozomilor cu celulele:
- adsorbție stabilă: specifică, nespecifică;
  - endocitoză;
  - fuziune;



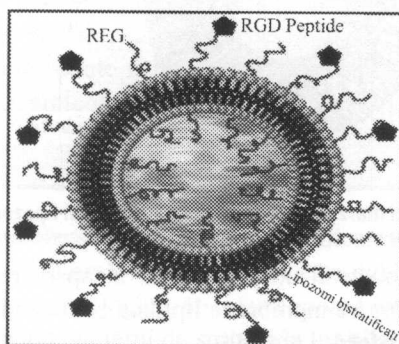
- transfer lipidic (fig. 108).



**Fig. 108. Posibilități de interacțiune a lipozomilor cu celulele**

<https://www.keycompounding.com/fighting-cancer-with-heat-triggered-liposome-grenades/>

Pentru a evita sistemul reticuloendotelial (SRE) după injectarea intravenoasă, s-au dezvoltat lipozomi pegilați (uneori numiți „lipozomi stealth”, invizibili și pentru sistemul imunitar), care reduc clearance-ul substanței active și prelungesc timpul de înjumătățire biologică, timp necesar pentru interacțiunea cu ținta.



**Fig. 109. Structura unui lipozom pegilat: RDG peptide – acid arginin-glicin-aspartic – peptide-matrițe extracelulare; PEG – polietilenglicol**

[\(https://www.hindawi.com/journals/jdd/2011/939851/fig3/\)](https://www.hindawi.com/journals/jdd/2011/939851/fig3/)

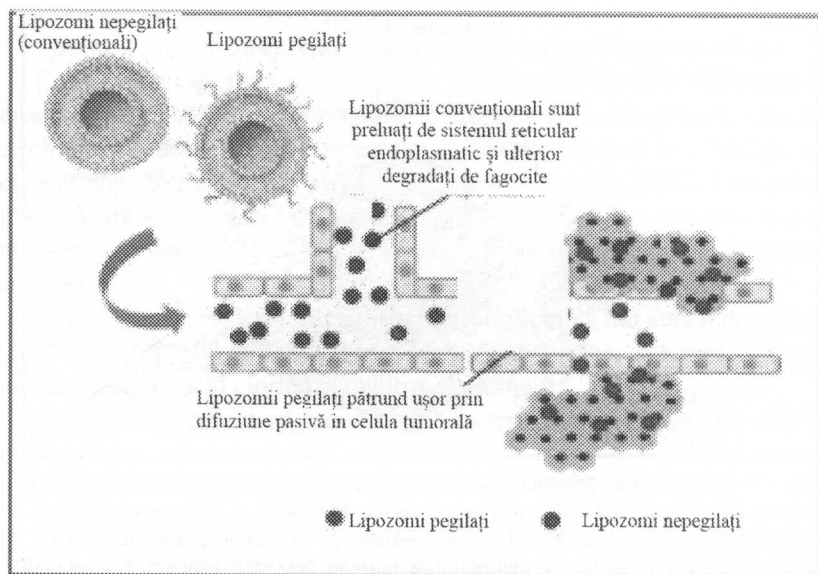
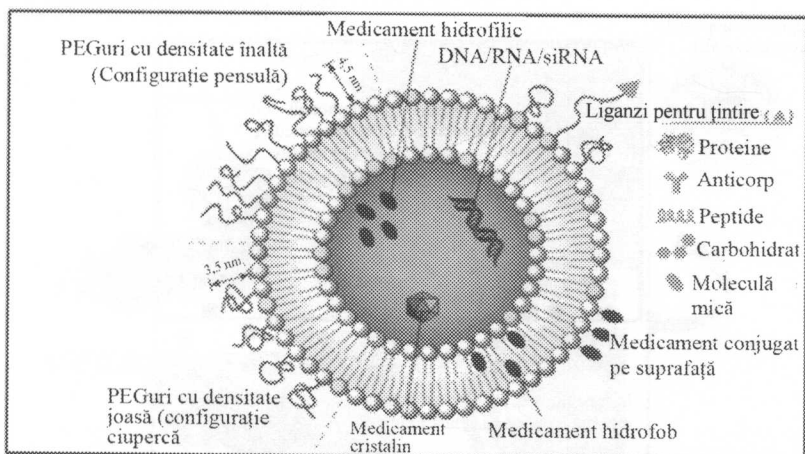


Fig. 110. Mecanismul de acțiune al lipozomilor „STEALTH” (Jani R.K, Gohil K.M., 2018)

Datorită învelișului specific hidroflic (PEG, poloxameri, poloxamine etc.) lipozomii Stealth (doxorubicină) sunt „invizibili” pentru macrofagi și au o durată lungă de circulație sangvină, timp necesar pentru difuziune în spațiul interstițial tumoral, provocând alterarea și distrugerea endoteliului tumoral (fig. 109, 110).

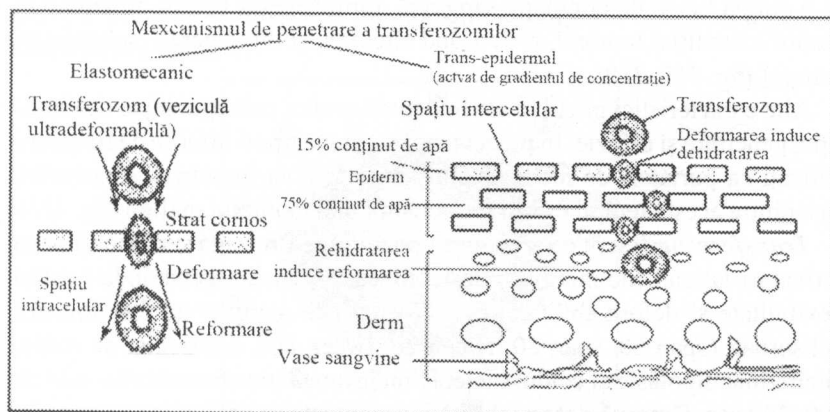
Alte caracteristici pozitive ale lipozomilor sunt calitățile bune de circulație, penetrare și difuzie. În prezent există câteva tipuri diferite de lipozomi utilizați ca purtători de medicament pentru terapia împotriva cancerului. Una dintre aceste terapii este și tratamentul melanomului malign (fig. 111).

**Transferozomii** sunt o varietate a lipozomilor. Prezența surfactanților ca activatori laterali (de margine) destabilizează vezicula generându-i astfel flexibilitate și deformabilitate. Ca activatori de margine au fost folosiți: polisorbati (span 60, span 80, tween 20, tween 80), deoxicolat de sodiu, glicirizinat dipotasic și acidul oleic. Dimensiunea transferozomilor este de 200–300 nm. Datorită deformabilității accentuate se presupune că transferozomii pătrund prin porii cutanați (20–30 nm) și astfel ajung în straturile cele mai profunde ale pielii (fig. 112).



**Fig. 111. Reprezentarea schematică de încorporare a diferitor componente în structura unui lipozom (în centrul apos: substanțe hidrofili; ADN, ARN, și ARN; nanocristale de substanțe; în peretele lipidic: substanțe hidrofobe; pe suprafața lipozomului: PEG cu densitate joasă și înaltă, liganzi pentru țintire: proteine specifice, anticorpi monoclonali, peptide, carbohidrați, molecule mici de substanțe)**

([https://www.researchgate.net/figure/Structural-features-of-liposomal-drug-delivery-systems-with-entrapped-molecule-Liposome\\_fig1\\_322288399](https://www.researchgate.net/figure/Structural-features-of-liposomal-drug-delivery-systems-with-entrapped-molecule-Liposome_fig1_322288399)). <https://www.intechopen.com/books/application-of-nanotechnology-in-drug-delivery/liposomes-as-potential-drug-carrier-systems-for-drug-delivery> (Melis Çağdaş, et al. 2014; Rajdoula Rafe, Zebunnesa Ahmed., 2017; Dorrani M. et al., 2016)



**Fig. 112. Mecanismul de penetrare a epidermii și dermii de către transferozomi (Kumar A., et al., 2012, N Kaur, 2014)**

Exemple de preparate lipozomale:

**Caelyx 2 mg/ml** concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Compoziția calitativă și cantitativă: 1 ml Caelyx conține clorhidrat de doxorubicină 2 mg într-o formulare lipozomală polietilenglicată. Conține clorhidrat de doxorubicină încapsulat în lipozomi legați la suprafața lor cu metoxipolietilenglicol (MPEG). Acest proces este cunoscut ca polietilen-glicare și protejează detectarea lipozomilor de către sistemul monocuclear fagocitar (SMF), crescând astfel timpul de circulație sistemică al acestora.

Excipienți: metoxipolietilenglicol, fosfatidilcolină din soia hidrogenată (HSPC); colesterol; sulfat de amoniu; zahăr; histidină; apă pentru preparate injectabile; acid clorhidric; hidroxid de sodiu.

Caelyx este indicat ca monoterapie în tratamentul cancerului mamar metastatic.

## 10.2. Anticorpi monoclonali (generația a 3-a de transportori)

*Antigen* (din greacă: *anti* ≈ contra și *geano* ≈ a naște, a genera) – este termenul care definește orice substanță de origine endogenă sau exogenă, care, odată ajunsă în organism, nu este recunoscută ca proprie și determină apariția unui răspuns imun, ce vizează neutralizarea și eliminarea ei. Odată pătrunși în organism antigenii pot determina: sinteza de molecule de anticorpi, care îi recunosc specific; instalarea memoriei imunologice („amintirea” organismului despre întâlnirile anterioare avute cu același antigen); apariția eventuală a unor reacții imune aberante: reacții alergice, autoimune etc.

*Anticorp* – proteină a serului sanguin secretată de către plasmocite, provenite din limfocite de tip B (globule albe care intervin în imunitatea celulară) ca reacție la introducerea în organism a unei substanțe străine (antigen). Sinonime: imunoglobulină; gamaglobulină.

*Clon(ă)* – ansamblu de indivizi (bacterii, celule, virusuri etc.) care provin dintr-un individ unic.

*Anticorpii policlonali* sunt anticorpi secretați de linii de celule B în organism (în timp ce anticorpii monoclonali provin dintr-o singură serie de celule).

*Anticorpii monoclonali* sunt anticorpi care recunosc un singur tip de epitop al unui antigen dat. Acești anticorpi sunt prin definiție cu aceeași structură, identici și sunt produși de o singură clonă de plasmocite.

### 10.2.1. Date istorice despre descoperirea și dezvoltarea anticorpilor monoclonali

**Prima etapă** – în anul 1890 savantul german Emil Behring împreună cu cercetătorul japonez Sibasaburo Kitasato au descoperit că animalele neimunizate pot fi protejate de toxina bacteriană a difteriei prin injectarea antitoxinei (ser antitoxic) animalelor imunizate. În 1901, Emil Behring a primit Premiul Nobel pentru munca sa în domeniul terapiei cu ser.

**A doua etapă** – descifrarea și descrierea structurii AC (anii '30-'70, sec. XX). În anii '30 a apărut ultra-centrifugarea ce a permis separarea anticorpilor după mărime și formă. În anii '40 oamenii de știință au perceput să repartizeze anticorpii după sarcina electrică și dimensiuni. Doar în 1962, Porter Rodney a descris detaliat structura de bază a anticorpilor (a arătat că AC este alcătuit din lanțul ușor și cel greu, din porțiunea variabilă și cea constantă) (fig. 113).

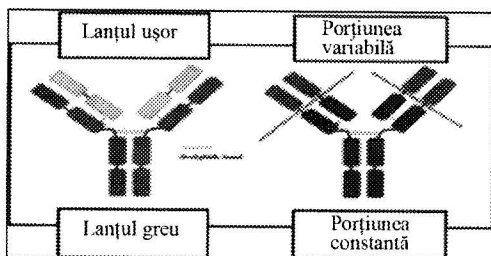


Fig. 113. Structura unui anticorp, pentru care savanții Rodney Porter și Gerald Edelman, în anul 1972, au primit Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină

**A treia etapă** – dezvoltarea primei tehnologii de sinteză a anticorpilor monoclonali (anii '70-'80 ai secolului XX). Obținerea producerii rapide ACM în condiții de laborator a fost reușită numai în anul 1975, de către savanții Georges Kohler și Cesar Milstein.

Tehnologia cuprindea mai multe etape: 1. Imunizarea animalelor de laborator (producerea imunității la șoarece față de un antigen cunoscut). 2. Preluarea celulelor producătoare de anticorpi din splina șoarecelui (limfocite tip B). 3. Legarea (unirea) limfocitelor B cu celulele mielom prin tehnologie specială cu obținerea hibridomului, care poate sintetiza în mod continuu AC împotriva antigenului cunoscut și specific în cantități foarte mari. AC structural identici sunt numiți și monoclonali (produși de la o singură celulă-mamă). Cu timpul, metoda lui Kohler și Milstein a fost perfecționată și în anul 1984 acest savant, împreună cu Neils Jerne, a primit Premiul Nobel pentru rolul său în crearea anticorpilor monoclonali.

**A patra etapă** – utilizarea anticorpilor monoclonali sintetizați în tratamentul bolilor (anii '80, sec. XX).

În anul 1979, pentru prima dată, Philip Stashenko și Lee Nadler au aplicat anticorpii monoclonali, sintetizați artificial din celule de șoareci, împotriva antigenilor de pe suprafața celulelor cancerigene. Au apărut dificultăți prin faptul că anticorpii murini se legau într-un grad minor cu antigenii tumorali și erau percepuți de organismul uman ca celule străine. În anul 1986, pe piața farmaceutică a fost lansat preparatul „Ortoklon OKT 3” (muromonab) de către firma Janssen. Medicamentul era capabil să oprească reacția de respingere a transplantului de rinichi, oferind un efect imunosupresor selectiv. Ortoklon avea origine complet murină, adică era sintetizat prin fuziunea limfocitelor B și mielomului de șoarece. În curând, după comercializarea preparatului s-a descoperit faptul că la utilizarea îndelungată a anticorpilor monoclonali murini eficacitatea lor scade considerabil. Acest lucru poate fi explicat prin aceea că proteinele murine reprezintă imunogenitate pentru organismul uman și sunt percepute ca substanțe străine. În acest sens la pacienții care administrau muromonab foarte repede se produceau anticorpi umani antimurini (human antimurine antibody- HAMA). HAMA = *human anti-mouse antibodies*; după 10-14 zile; erupție cutanată (urticarie); bronhospasm; hipotensiune; șoc anafilactic.

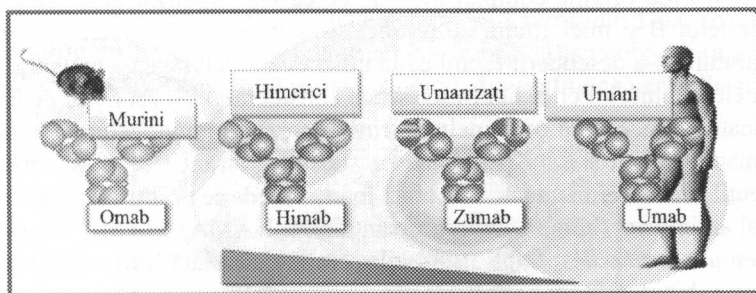
**A cincea etapă** – crearea anticorpilor himerici (anii '90, sec. XX).

La începutul anilor '90, utilizând metodele molecular-biologice bazate pe tehnologia ADN-ului recombinant, au fost sintetizați anticorpi monoclonali himerici. În preparatele din acest grup porțiunea „șoarece” a moleculei a fost înlocuită cu una de origine umană, prin metodele ingineriei genetice. Datorită aceluși fapt că secvența proteică a unui anticorp himeric era compusă 75% din aminoacizi „umani” la pacienții tratați cu astfel de medicamente, HAMA-anticorpi se formau în cantități mult mai mici, față de cei murini, fapt ce a făcut ca anticorpii monoclonali să fie mai eficace.

În scurt timp pe piața farmaceutică au fost lansate un număr mare de preparate pe bază de anticorpi himerici, spre exemplu: „MabThera”, „Rituxan” (rituximab – pentru tratamentul cancerului), „Remicade” (infliximab – pentru tratamentul bolii Crohn), „Reopro” (abciximab – profilaxia anginei pectorale și infarctului miocardic acut).

După elaborarea anticorpilor himerici cei murini aproape nu se mai întrebunțau și astăzi dintre toate preparatele medicamentoase din grupul anticorpilor monoclonali aprobate pentru întrebunțare numai trei sunt murine – „Ortoclone OKT 3” (Muromonad- CD 3), „Zevalin” (tiuxetan ibritumomab) și „Bexar” (tositumomab iod- 131).

**A șaseea etapă** – crearea anticorpilor umanizați și umani (sfârșitul sec. XX – începutul sec. XXI). La sfârșitul anilor '90 a devenit posibilă minimalizarea la maxim a procentului secvențelor de aminoacizi murini și astfel au fost obținuți anticorpi umanizați, cu o imunogenitate și mai mică pentru organismul uman: „Herceptin” (trastuzumab – pentru tratamentul cancerului de sân și cancerului gastric), „Xolair” (omalizumab – pentru tratamentul astmului bronșic atopic și rinitei alergice sezoniere), „Raptiva” (efalizumab – tratamentul psoriazisului) precum și multe altele. În anii 2000 perfecționarea metodelor ingineriei genetice au condus la un rezultat mult așteptat – obținerea anticorpilor monoclonali umani (fig. 114).



**Fig. 114. Micșorarea imunogenității anticorpilor monoclonali față de organismul uman în funcție de tip (murini, himerici, umanizați, umani)**

([https://businessdocbox.com/Biotech\\_and\\_Biomedical/74476825-Van-monoklonale-antilichamen-tot-nano-lichamen-basisprincipes-en-technologie.html](https://businessdocbox.com/Biotech_and_Biomedical/74476825-Van-monoklonale-antilichamen-tot-nano-lichamen-basisprincipes-en-technologie.html))

Actualmente ele reprezintă cel mai mare interes terapeutic și sunt în majoritatea cazurilor create prin tehnologia șoarecelui transgenic (șoareci crescuți special folosind fragmente de ADN străin) sau prin prezentarea în fagi (o metodă specială cu utilizarea de virusuri- bacteriofagi). Exemple: „Benlista” (belimumab – tratamentul lupusului eritematos), „Ervoy” (ipilimumab – tratamentul melanomului), „Simponi” (golimumab – pentru tratamentul artritei reumatoide, artritei psoriazice).

### 10.2.2. Avantaje și dezavantaje ale preparatelor pe bază de anticorpi monoclonali

#### **Avantaje:**

- Omogenitate – anticorpii monoclonali sunt molecule identice cu aceleași funcții.
- Specificitate – produse de către o singură celulă de hibridom, ele reacționează cu același epitop pe antigenul specific.

- Selectivitate – este posibilă alegerea unui anumit epitop specific și generarea anticorpilor împotriva unei game mai vaste de determinanți antigenici.
- Producerea – dintr-un singur reactiv monospecific bine definit se obțin cantități nelimitate de anticorpi monoclonali.
- Toxicitate scăzută (de exemplu, în tratamentul cancerului deosebit de importantă este capacitatea anticorpilor de a se lega de celulele canceroase, activând sistemul imunitar care induce moartea celulelor tumorale (apoptoza)).

#### **Dezavantaje:**

- Anticorpii monoclonali sunt molecule mari, complexe, cu permeabilitatea scăzută față de membrana plasmatică. Ele nu sunt capabile să pătrundă adânc în țesuturi și nu pot lega obiecte ascunse în alte structuri.
- Imposibilitatea administrării orale.
- Tehnologie de producere foarte costisitoare.
- Legare reversibilă cu moleculele-țintă, ce duce la necesitatea administrării concentrațiilor de anticorpi de la 5000 până la 10000 de ori mai mari decât concentrațiile structurilor-țintă.

### **10.2.3. Clasificarea anticorpilor monoclonali**

- murini – 100% proteine murine
- himerici – 33% proteine murine
- umanizați – 5-10% proteine murine
- umani – 100% proteine umane

Condițiile principale pentru eficacitatea și siguranța terapeutică a unui anticorp monoclonal sunt:

- timpul de înjumătățire biologică mare;
- imunogenitatea scăzută pentru organismul uman;
- afinitatea considerabilă față de antigen.

În prezent în clinică și pe piața farmaceutică sunt prezenți aproximativ 300 de anticorpi monoclonali destinați pentru diferite aplicații în tratament, diagnostic și prevenirea bolilor. Dintre aceștia aproape 39% (114) sunt anticorpi monoclonali umanizați, 34% (99) sunt complet umani și 10% (30) ocupă anticorpi himerici.

Exemple de *anticorpi himerici* aprobați: basiliximab (Simulect®), cetuximab (Erbix), infliximab (Remicade®), precum și rituximab (Rituxan®).



Exemple de *anticorpi umanizați* aprobați: alemtuzumab (Campath®), Atlizumab (Actemra®), bevacizumab (Avastin®), daclizumab (Zanapax®), natalizumab (TYSABRI®), omalizumab (Xolair®), palivizumab (Synagis®), pertuzumab (Omnitarg®) și trastuzumab (Herceptin®).

Exemple de *anticorpi umani* aprobați: adalimumab (Humira), belimumab (Benlysta®), denosumab (Prolia®), ipilimumab (Yervoy®), ofatumumab (Arzerra®), panitumumab (Vectibix®) și ustekinumab (Stelara®).

### **Reguli generale și principii de bază în denumirea anticorpilor monoclonali**

În octombrie 2008, în cadrul OMS a fost reorganizată și revocată grupa de lucru a INN (International Nonproprietary Names) pentru a revizui și a simplifica sistemul de denumire actuală a anticorpilor monoclonali.

Ordinea de combinare a elementelor-cheie în denumirea unui anticorp monoclonal este:



*Sufixul* – **ma**b** este utilizat pentru toți anticorpii monoclonali cât și pentru fragmentele lor, și provine din engleză *mAb*- Monoclonal Antibody.**

*Prefixul* – este selectat ca punctul de pornire pentru crearea numelui unic al AMC. *Target (ținta)* – boală, celulă, tumoare, infecție-țintă. Este obligatoriu ca maladia asupra căreia acționează anticorpul monoclonal să fie încorporată în denumirea lui.

*Source species* – sursa de obținere – este un factor foarte important care asigură siguranță, deoarece unii anticorpi pot determina formarea anticorpilor specifici preparatului introdus.

<b>Infix</b>	<b>Definiție</b>
-o-	ACM murini
-xi-	ACM himerici
-zu-	ACM umanizați
-u-	ACM umani

De exemplu, *rituximab (Rituxan)* a fost primul anticorp monoclonal himeric aprobat în Statele Unite ale Americii. Denumirea lui poate fi tradusă ca:

- ◆ ri- prefix unic;
- ◆ tu- tumoare;
- ◆ xi- himeric;
- ◆ mab- anticorp monoclonal.

#### 10.2.4. Producerea AMC

Schema de producere AMC este reprezentată în figura 115.

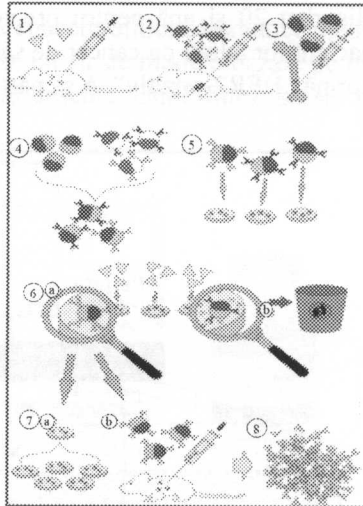


Fig. 115. Reprezentarea schematică a obținerii anticorpilor monoclonali:

1 – imunizarea animalului de laborator; 2 – izolarea celulelor de limfocite tip B din splină; 3 – cultivarea celulelor de mielom; 4 – fuziunea mielomului cu limfocite tip B. 5 – separarea liniilor celulare; 6 – screening; 7 – multiplicarea: a – in vitro, b – in vivo; 8 – recoltarea. ([https://en.wikipedia.org/wiki/Hybridoma\\_technology](https://en.wikipedia.org/wiki/Hybridoma_technology))

Mecanisme de acțiune ale ACM în cazul cancerului: **direct**, prin stimularea sistemului imun al gazdei, căruia „îi indică” (semnalizează) ce celulă să atace; **blochează** receptorii pentru factorii de creștere; **acționează** ca purtător (vehicul) al unei substanțe citotoxice, pe care o atașează direct pe țintă – celula malignă.

*Exemplu.*

**Perjeta® (Recombinat umanizat). Înregistrat în Republica Moldova (nr. 20336 din 24.02.2015). Roche Registration Ltd. (Marea Britanie)**

AMC Pertuzumab identifică (recunoaște ținta) și se atașează de receptorul 2 al factorului de creștere epidermal uman (HER2). HER2 se găsește

în cantități mari pe suprafața anumitor celule canceroase stimulând creșterea acestora. Atunci când AMC se atașează de celulele canceroase cu HER2, aceștia pot încetini sau opri dezvoltarea celulelor canceroase sau le pot distruge (provocând apoptoza).

Substanța activă: pertuzumab. Fiecare flacon conține în total pertuzumab 420 mg la o concentrație de 30 mg/ml (concentrat pentru soluție perfuzabilă, 14 ml), (fig. 116).

Celelalte componente: acid acetic glacial (ajustare pH, conservant), L-histidină, zahăr, polisorbitat 20 și apă pentru preparate injectabile. Se utilizează în tratarea pacienților adulți cu cancer de sân atunci când a fost identificat ca fiind de formă „HER2-pozitiv”. A se păstra la frigider ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). A nu se congela.



**Fig. 116. Ambalajul primar și secundar al preparatului Perjeta**

(Notă - L-histidina este un aminoacid pe care organismul nu îl poate produce și prin urmare este necesară suplimentarea sa. L-histidina ameliorează reacția sistemului imunitar la Pertuzumab)

## II. LUCRĂRI PRACTICE DE LABORATOR

### Lucrarea Nr. 1

### Descrierea modelului farmacocinetic monocompartimental *in vitro*. Construirea graficului de etalonare a salicilatului de sodiu

#### 1. Descrierea sistemului

Pentru simularea concentrațiilor plasmatice medicamentoase în funcție de timp sunt descrise un șir de modele bazate pe modelul farmacocinetic monocompartimental deschis. Unul dintre aceste modele este descris în figura 117.

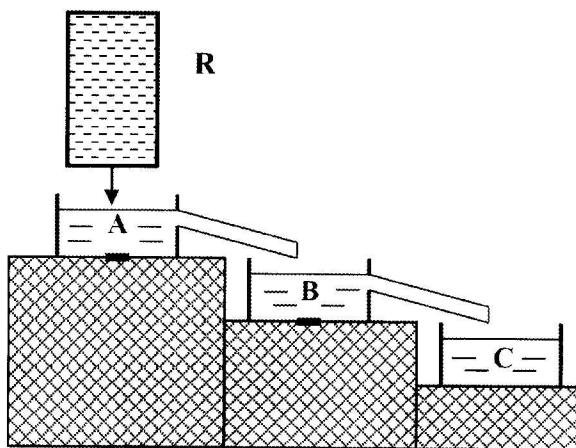


Fig. 117. Schema modelului farmacocinetic monocompartimental deschis *in vitro*

Sistemul este alcătuit din 3 vase, prevăzute cu tub lateral pentru scurgerea lichidului, cu scopul de a menține constant volumul în vase. **Vasul A** simulează un compartiment extravascular (locul administrării: stomac, rect, țesut muscular etc.). Acest vas are un volum de 150 ml. **Vasul B** simulează compartimentul central unic al organismului în care are loc absorbția (plasma sanguină). Volumul vasului este de 300 ml. **Vasul C** servește la colectarea lichidului care se scurge cu o anumită viteză din vasul B, simulând excreția urinară (calea principală de eliminare a SM din organism). Conținutul vaselor se menține uniform cu ajutorul unor agitatoare magnetice.

Pentru a menține un debit constant al lichidului se folosește un rezervor

dotat cu un picurător cu reglator pentru a stabili o anumită viteză de curgere. Lichidul curge dintr-un vas în altul cu o viteză constantă. Acest sistem simulează circulația sangvină. Astfel, are loc transferul de masă a unei SM dizolvate în apă. Se poate simula administrarea diferitor forme farmaceutice extravascular (vasul A), intravenos (vasul B) în doză unică, în doze repetate sau prin perfuzare intravenoasă cu viteză constantă (vasul B).

Viteza de transfer a SM dintr-un vas în altul va fi dependentă de concentrația sa în vasul pe care-l părăsește și de debitul solventului. Astfel, are loc o cinetică de transfer de ordinul întâi, specifică proceselor cinetice care au loc *in vivo*.

Concentrația SM în vase se determină prin prelevarea de probe (de 1 ml) la intervale de timp stabile.

## 2. Construirea graficului de etalonare a salicilatului de sodiu

În experimente, drept substanță medicamentoasă se va utiliza salicilatul de sodiu, care în mediu acid cu  $\text{Fe}^{3+}$  formează un compus complex colorat, intensitatea căruia este proporțională cu concentrația salicilatului. Compusul are un maxim de absorbție la lungimea de undă 525 nm.

Pentru construirea curbei de etalonare:

- Se prepară o soluție standard de salicilat de sodiu 10% (sol. A);
- 1 ml soluție standard de salicilat de sodiu 10% se trece într-un balon cotate de 100 ml și se adaugă apă purificată până la cotă (sol.B);
- Se face o serie de diluții.

Nr.o	Volumul sol. B (ml)	Volumul diluției	Cantitatea de salicilat de sodiu ( $\mu\text{g/ml}$ )	Absorbanța (A)
1	2,5	până la 50 ml	50,0	0,077
2	5,0	până la 50 ml	100,0	0,156
3	7,5	până la 50 ml	150,0	0,221
4	10,0	până la 50 ml	200,0	0,299
5	12,5	până la 50 ml	250,0	0,373
6	15,0	până la 50 ml	300,0	0,450
7	17,5	până la 50 ml	350,0	0,540
8	20,0	până la 50 ml	400,0	0,611
9	22,5	până la 50 ml	450,0	0,685

La 1ml de diluție respectivă se adaugă 2 ml sol. HCl 0,01 mol/l și o picătură sol.  $\text{FeCl}_3$  50% și se măsoară absorbanța la spectrofotometru în vizibil la lungimea de undă 525 nm.

În baza datelor obținute se alcătuieste graficul de etalonare.

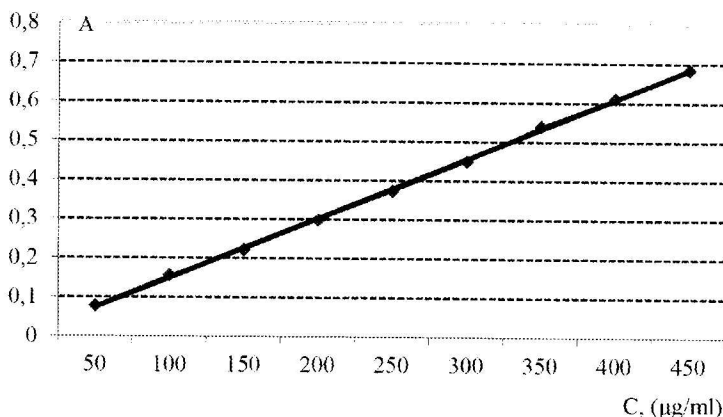


Fig. 118. Graficul de etalonare pentru dozarea salicilatului de sodiu

## Evaluarea parametrilor farmacocinetici ai salicilatului de sodiu cu ajutorul modelului farmacocinetic *in vitro*

### Lucrarea Nr. 2

#### 1. Farmacocinetica dozei unice

##### 1.1. Administrarea intravenoasă rapidă

###### Obiective

- calcularea parametrilor farmacocinetici:  $k_{el}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl$ .

Pentru calcule se vor folosi:

- valorile concentrațiilor salicilatului de sodiu după administrarea unei doze unice în compartimentul central (în vasul B).

###### Aparatura, reactivi:

**Echipament:** modelul farmacocinetic monocompartmental (vasul B); fotocolorimetru; pipete 1, 2, 5 ml.

**Reactivi:** soluție stoc de salicilat de sodiu 10%; sol HCl 0,01 mol/; sol.  $FeCl_3$  50%.

###### Modul de lucru

În vasul **B** se toarnă apă purificată până la nivelul tubului lateral de scurgere. Se include agitatorul magnetic reglat la o viteză care să asigure omogenitatea conținutului vasului.

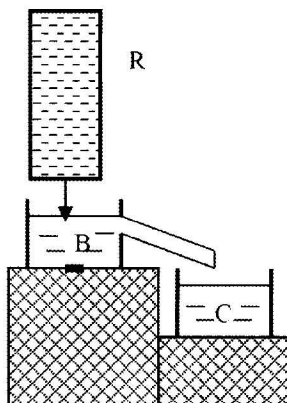


Fig. 119. Schema modelului monocompartmental farmacocinetic deschis pentru studii de administrare intravenoasă

Din rezervor se picură apă purificată cu un debit de  $14 \text{ ml/min}$  ( $k_0$ ). În momentul, în care surplusul de apă din vasul B începe să picure în vasul C, în vasul B se introduce  $1,0 \text{ ml}$  din soluția stoc de salicilat de sodiu. Se notează timpul inițial  $t_0$ . La diferite intervale de timp se recoltează probe de  $1 \text{ ml}$  din soluția din vasul B. Se adaugă  $2 \text{ ml}$  HCl  $0,01 \text{ mol/l}$  și  $1$  picătură de sol. de  $\text{FeCl}_3$ ,  $50\%$ . Se citește absorbanta la spectrofotometru și din graficul de etalonare se identifică valorile concentrațiilor respective. Rezultatele se trec în tabel.

*Notă:* Datele din tabel  $C(\mu\text{g/ml})$  și  $\ln C$  sunt prezentate ca exemplu pentru calcularea parametrilor farmacocinetici.

- Se va reprezenta pe hârtie milimetrică sau la calculator curba concentrațiilor salicilatului de sodiu în timp, conform datelor din tabel.
- Se va reprezenta graficul logaritmilor naturali ai concentrațiilor salicilatului de sodiu în timp.
- În baza datelor din tabel calculați parametrii farmacocinetici:  $k_{el}$ ,  $t_{1/2}$ ,  $Cl$ .

Tabel

Concentrațiile salicilatului de sodiu în probele din vasul B (compartiment sangvin)

Nr. probei	Timpul recoltării (min)	A ( $\lambda = 525 \text{ nm}$ )	C ( $\mu\text{g/ml}$ )	$\ln C$
1	0		350	5,85
2	3		330	5,79
3	6		300	5,70
4	9		270	5,59
5	12		240	5,48

6	15		210	5,34
7	20		175	5,16
8	25		125	4,82
9	30		100	4,60
10	35		85	4,44
11	40		55	4,00

### Exemplu de calcul:

Pentru a calcula  $t_{1/2}$ , se ia o valoare a concentrației salicilatului de sodiu ce se micșorează aproximativ în jumătate. Din tabel luăm concentrația 170  $\mu\text{g/ml}$  ( $C_1$ ) și 85  $\mu\text{g/ml}$  ( $C_2$ ) și timpul respectiv 20 min ( $t_1$ ) și 35 min ( $t_2$ ).

La început se calculează  $K_{el}$ :

$$K_{el} = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 = 5,16 - 4,44 / 35 - 20 = 0,72 / 15 \text{ min} = \mathbf{0,048 \text{ min}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} = 0,693 / 0,048 \text{ min}^{-1} = \mathbf{14,4 \text{ min.}}$$

$V_d$  reprezintă volumul vasului B (compartiment central) egal cu 300 ml.

Cl se calculează după ecuația:

$$Cl = V_d \times K_{el} = 300 \text{ ml} \times 0,048 \text{ min}^{-1} = \mathbf{14,4 \text{ ml/min.}}$$

Dacă experimentul este efectuat corect, valoarea Cl va fi apropiată de valoarea debitului de apă ales care trece prin vasele sistemului (14 ml/min).

## Lucrarea Nr. 3

### 1. Farmacocinetica dozei unice

#### 1.2. Administrarea extravasculară

##### Obiective:

- calcularea parametrilor farmacocinetici:  $C_{\max}$ ;  $t_{\max}$ ;  $k_{el}$ ;  $t_{1/2}$ ; Cl.

Pentru calcule se vor folosi:

- valorile concentrațiilor salicilatului de sodiu după administrarea unei doze unice în compartimentul central (vasul B).

##### Aparatura, reactivi:

**Echipament:** modelul farmacocinetic monocompartmental (fig. 120); spectrofotometru; pipete 1, 2, 5 ml.

**Reactivi:** soluție stoc de salicilat de sodiu 10%; sol HCl 0,01 mol/l; sol.  $\text{FeCl}_3$  50%.

##### Modul de lucru

În vasele A și B se toarnă apă purificată până la nivelul tubului lateral



de scurgere. Se includ agitatoarele magnetice reglate la o viteză care să asigure omogenitatea conținutului vaselor.

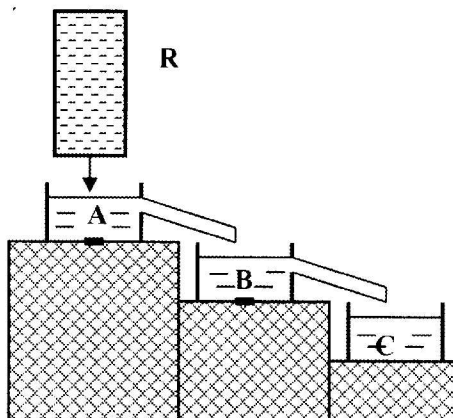


Fig. 120. Schema modelului farmacocinetic monocompartmental deschis *in vitro* pentru studii de administrare extravasculară

Din rezervor în vasul A se picură apă purificată cu un debit de  $10 \text{ ml/min}$  ( $k_0$ ). În momentul în care surplusul de apă din vasul A începe să picure în vasul B, iar din vasul B în vasul C, în vasul A se introduce 1 ml din soluția stoc de salicilat de sodiu.

Se notează timpul inițial  $t_0$ . La intervale diferite de timp se recoltează probe de 1 ml din soluția din vasul B. Se adaugă 2 ml HCl 0,01 mol/l și 1 picătură de sol. de  $\text{FeCl}_3$  50%. Se citește absorbanta la spectrofotometru și din graficul de etalonare se găsesc valorile concentrațiilor respective. Rezultatele se trec în tabel.

- Se va reprezenta pe hârtie milimetrică sau la calculator curba concentrațiilor salicilatului de sodiu în timp, conform datelor din tabel.
- Se va reprezenta graficul logaritmilor naturali ai concentrațiilor salicilatului de sodiu în timp.
- În baza datelor din tabel calculați parametrii farmacocinetici:  $C_{\text{max}}$ ;  $t_{\text{max}}$ ;  $K_a$ ;  $k_{el}$ ;  $t_{1/2}$ ;  $Cl$ .

Tabel

**Concentrațiile salicilatului de sodiu în probele din vasul B (compartiment sangvin)**

Nr. probei	Timpul recoltării (min)	A ( $\lambda = 525 \text{ nm}$ )	C ( $\mu\text{g/ml}$ )	InC
1	5		55	4,00
2	10		90	4,49
3	15		130	4,86
4	20		165	5,11
5	25		225	5,42
6	30		270	5,59
7	35		245	5,50
8	40		210	5,35
9	45		180	5,19
10	50		150	5,01
11	55		125	4,82
12	60		75	4,32
13	65		35	3,55

Notă: Datele din tabel C ( $\mu\text{g/ml}$ ) și InC sunt prezentate în calitate de exemplu pentru calcularea parametrilor farmacocinetici.

**Exemplu de calcul:**

$C_{\text{max}}$  – poate fi determinată din curba concentrațiilor, care corespunde picului, și este egală cu **270 ( $\mu\text{g/ml}$ )**;

$$t_{\text{max}} = 30 \text{ min.}$$

Pentru a calcula  $t_{1/2}$ , se ia o valoare a concentrației salicilatului de sodiu după ce a fost atinsă concentrația maximă, care se micșorează cu aproximație în jumătate. Din tabel luăm concentrația 245  $\mu\text{g/ml}$  ( $C_1$ ) și 125  $\mu\text{g/ml}$  ( $C_2$ ) și timpul respectiv 35 min ( $t_1$ ) și 55 min ( $t_2$ ).

La început se calculează  $K_{el}$ .

$$K_{el} = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 = 5,50 - 4,82 / 55 - 35 = 0,68 / 20 \text{ min} = \mathbf{0,034 \text{ min}^{-1}}$$

$$t_{1/2} = 0,693 / K_{el} = 0,693 / 0,034 \text{ min}^{-1} = \mathbf{20,38 \text{ min.}}$$

$V_d$  reprezintă volumul vasului B (compartiment central) egal cu 300 ml.

Cl se calculează după ecuația:

$$Cl = V_d \times K_{el} = 300 \text{ ml} \times 0,034 \text{ min}^{-1} = \mathbf{10,2 \text{ ml/min.}}$$

Dacă experimentul este efectuat corect, valoarea Cl va fi apropiată de valoarea debitului de apă ales, care trece prin vasele sistemului (10 ml/min).  $K_{\text{abs.}} = \ln C_2 - \ln C_1 / t_1 - t_2 = 5,11 - 4,49 / 20 - 10 = \mathbf{0,062 \text{ min}^{-1}}$

**Lucrarea Nr. 4****2. Farmacocinetica dozelor repetate****Administrarea intravenoasă****Obiective:**

- determinarea valorilor concentrației de echilibru staționar ( $\hat{C}$ );  $C_{\max}$  și  $C_{\min}$  în modelul farmacocinetic monocompartmental, utilizând modelul *in vitro* și parametrii farmacocinetici calculați în cazul administrării unei doze unice pe cale intravenoasă;
- simularea nivelului medicamentos după doze repetate administrate intravenos la un interval de dozare constant.

**Aparatura, reactivi:**

**Echipment:** modelul farmacocinetic monocompartmental (vasul B); spectrofotometru; pipete 1, 2, 5 ml,

**Reactivi:** soluție stoc de salicilat de sodiu 10%; sol HCl 0,01 mol/l; sol. FeCl<sub>3</sub> 50%.

**Modul de lucru**

În vasul **B** se toarnă apă purificată până la nivelul tubului lateral de scurgere. Se include agitatorul magnetic reglat la o viteză care să asigure omogenitatea conținutului vasului. Din rezervor în vasul B se picură apă purificată cu un debit de **14 ml/min** ( $k_0$ ). În momentul în care surplusul de apă din vasul B începe să picure în vasul C, în vasul B se introduce câte 1 ml din soluția stoc de salicilat de sodiu (10%) la intervale de 10 min. Se notează timpul inițial  $t_0$ . Se vor preleva probe a câte 1,0 ml din vasul B conform ordinei din tabel. La fiecare probă se vor adăuga 2 ml HCl 0,01 mol/l și 1 picătură de sol. de FeCl<sub>3</sub> 50%. Se citește absorbanta la fotocolorimetru și în graficul de etalonare se găsesc valorile concentrațiilor respective. Rezultatele se trec în tabel.

Tabel

**Concentrațiile salicilatului de sodiu în probele din vasul B (compartment sangvin)**

Nr. probei	Timpul recoltării (min)	A ( $\lambda = 525 \text{ nm}$ )	C ( $\mu\text{g/ml}$ )
	0	(0,5 ml sol. stoc)	
1	0,5		
2	5		
3	9,5		
	10	(0,5ml sol. stoc)	
4	10,5		

5	15		
6	19,5		
	<b>20</b>	<b>(0,5 ml sol. stoc)</b>	
7	20,5		
8	25		
9	29,5		
	<b>30</b>	<b>(0,5 ml sol. stoc)</b>	
10	30,5		
11	35		
12	39,5		
	<b>40</b>	<b>(0,5 ml sol. stoc)</b>	
13	40,5		
14	45		
15	49,5		
	<b>50</b>	<b>(0,5 ml sol. stoc)</b>	
16	50,5		
17	55		
18	59,5		

**Notă:** Datele din tabel  $C(\mu\text{g/ml})$  sunt prezentate în calitate de exemplu pentru calcularea parametrilor farmacocinetici.

- Se va reprezenta pe hârtie milimetrică sau la calculator curba concentrațiilor salicilatului de sodiu în timp, conform datelor din tabel.
- Calculați concentrația de echilibru staționar ( $\hat{C}$ ).
- În baza datelor din tabel determinați parametrii farmacocinetici:  $C_{\max.}$ ;  $C_{\min.}$ :

$$\hat{C} = D/V_d \times K_{el} \times \tau,$$

în care:  $\hat{C}$  – concentrația de echilibru staționar;

$D$  – doza administrată;  $V_d$  – volumul de distribuție;  $K_{el}$  – constanta de viteză a eliminării;  $\tau$  – intervalul de dozare între două doze succesive.

**Exemplu de calcul:**

$D = 100 \text{ mg};$

$V_d = 300 \text{ ml};$

$K_{el} = 0,048 \text{ min}^{-1}$

$T = 10 \text{ min};$

$\hat{C} = 100 \text{ mg}/300 \text{ ml} \times 0,048 \text{ min}^{-1} \times 10 \text{ min} = \mathbf{0,1584 \text{ mg/ml (158,4 } \mu\text{g/ml)}$

$$C_{\max} = D/V_d \times 1/1 - e^{-K_{el} \times \tau},$$

în care:  $D$  = doza administrată;  
 $V_d$  = volumul vasului B;  
 $k_{el}$  = constanta de viteză a eliminării  
 (calculată la lucrarea Nr.2);  
 $\tau$  = intervalul de dozare (între două doze  
 succesive); ( $e = 2,72$ ).

$$C_{\min.} = D/V_d \times e^{-K_{el} \times \tau} / 1 - e^{-K_{el} \times \tau}$$

Se vor compara valorile obținute din calcule cu cele observate experimental.

## Lucrarea Nr. 5

### Perfuzarea intravenoasă

#### Obiective:

- determinarea perioadei de acumulare a substanței medicamentoase până la starea de echilibru staționar (platou) și a concentrației sale în orice moment în perioada perfuzării.

Pentru efectuarea acestui experiment este necesar să se cunoască constanta de viteză a eliminării după administrarea unei doze unice pe cale intravenoasă (vasul B), precum și a volumului vasului ( $V_d$ ).

Se folosesc următoarele calcule:

- Parametrii farmacocinetici după o doză unică intravenos:

$$K_{el} = 0,082 \text{ min}^{-1}$$

$$V_d = 300 \text{ ml (volumul vasului B)}$$

- Nivelul medicamentos în starea staționară (CSS):

$$CSS = 300 \text{ } \mu\text{g/ml}$$

- Se stabilește viteza de perfuzare

$$K_0 = CSS \times K_{el} \times V_d = 300 \text{ } \mu\text{g/ml} \times 0,082 \text{ min}^{-1} \times 300 \text{ ml} = 7,38 \text{ mg/min.}$$

- Calcularea concentrației soluției de perfuzat (sol. salicilat de sodiu 10%)

Viteza de perfuzare 16 ml/min

16 ml .....7,38 mg

1000 ml ..... X mg

$$X = 461,25 \text{ mg} = 0,461 \text{ g}$$

sau 4,6 ml soluție 10% și apă purificată până la 1000 ml

**Aparatura, reactivi:**

**Echiptament:** modelul farmacocinetic monocompartmental (vasul B);  
spectrofotometru; pipete 1, 2, 5 ml.

**Reactivi:** soluție stoc de salicilat de sodiu 10%; sol HCl 0,01 mol/l; sol.  
FeCl<sub>3</sub> 50%.

**Modul de lucru:**

Se introduce în rezervorul de lichid 1 l soluție de lucru, ce conține salicilat de sodiu în cantitate calculată corespunzător să asigure perfuzarea cu viteza 16 ml/min.

Vasul B este umplut cu apă purificată. Se include agitatorul magnetic și se reglează la o viteză care să asigure omogenitatea conținutului vasului. Când lichidul începe să picure din vasul B, se notează  $t_0$ . Perfuzarea continuă o oră. Din vasul B se recoltează probe de câte 1 ml la intervale de timp indicate în tabel.

La fiecare probă se vor adaugă 2 ml HCl 0,01 mol/l și 1 picătură de sol. de FeCl<sub>3</sub> 50%. Se citește absorbanta la spectrofotometru și din graficul de etalonare se găsesc valorile concentrațiilor respective. Rezultatele se trec în tabel.

*Tabel*

**Concentrațiile salicilatului de sodiu în probele din vasul B (compartiment sangvin)**

Nr. probei	Timpul recoltării (min)	A (525 nm)	C(μg/ml)
1	0		
2	3		
3	6		
4	9		
5	12		
6	15		
7	20		
8	25		
9	30		
10	35		
11	40		

12	45		
13	50		
14	55		
15	60		

### Reprezentări grafice

Se reprezintă grafic concentrațiile în funcție de timp. Se observă în grafic acumularea salicilatului de sodiu până la concentrația stării staționare. Se notează timpul atingerii acesteia. Se compară cu valoarea teoretică ( $t = 5 \times t_{1/2}$ ).

Concentrația unei substanțe medicamentoase în compartimentul central (vasul B)  $C_B$  la orice timp pe durata perfuzării unei soluții medicamentoase poate fi calculată după ecuația:

$$C_B = k_p / k_{el} \cdot V_B (1 - e^{-k_{el} \cdot t}),$$

în care:

- $k_p$  = constanta vitezei de perfuzare, care exprimă debitul cu care soluția medicamentoasă (și nu solventul pur) picură din rezervor, în sistemul *in vitro* (debitul lichidului s-a notat prin  $k_0$ );
- $k_{el}$  = constanta vitezei de eliminare ( $k_{el} = k_0 / V_B$ );
- $V_b$  = volumul vasului B ( $V_B = \text{doza} / C_B^0$ ).

La timpul în care se atinge starea staționară (platou), exponențiala se anulează și expresia devine:

$$C_{Bss} = k_0 / k_{el} \cdot V_B$$

în care:

$C_{Bss}$  este concentrația în starea staționară atinsă într-o perioadă de timp egală aproximativ cu  $5-6 \times t_{1/2}$ .

### Lucrarea Nr. 6. TOTALIZARE

## Lucrarea Nr. 7-8

## Evaluarea parametrilor biofarmaceutici ai salicilatului de sodiu din diferite forme farmaceutice solide și diverse formulări

### 1. Tipul de formă farmaceutică: forme cu cedare rapidă și forme cu cedare prelungită

#### Obiective:

• influența formei farmaceutice asupra profilului concentrațiilor salicilatului de sodiu și biodisponibilității lui.

#### Forme farmaceutice:

1. Soluție de salicilat de sodiu 10%;
2. Comprimate cu cedare rapidă:

Salicilat de sodiu	- 300 mg
Amidon	- 100 mg
Lactoză	- <u>100 mg</u>
	500 mg

3. Comprimate cu eliberare prelungită

Salicilat de sodiu	- 300 mg
Carboximetilceluloză sodică	- <u>200 mg</u>
	500 mg

#### Aparatura, reactivi:

**Echipament:** modelul farmacocinetic monocompartmental (vasul B); spectrofotometru; pipete 1, 2, 5 ml.

**Reactivi:** soluție stoc de salicilat de sodiu 10%; sol HCl 0,01 mol/l; sol. FeCl<sub>3</sub> 50%.

#### Modul de lucru

În vasele **A** și **B** se toarnă apă purificată până la nivelul tubului lateral de scurgere. Se includ agitatoarele magnetice reglate la o viteză care să asigure omogenitatea conținutului vaselor. Din rezervor în vasul A se picură apă purificată cu un debit de **10 ml/min** ( $k_0$ ). În momentul în care surplusul de apă din vasul A începe să picure în vasul B, iar din vasul B în vasul C, în vasul A se introduc formele farmaceutice amplasate în coșulețul din inox. Se notează timpul inițial  $t_0$ . Se vor preleva probe a câte 1 ml din vasul B la intervale de 10 min, timp de 120 min.



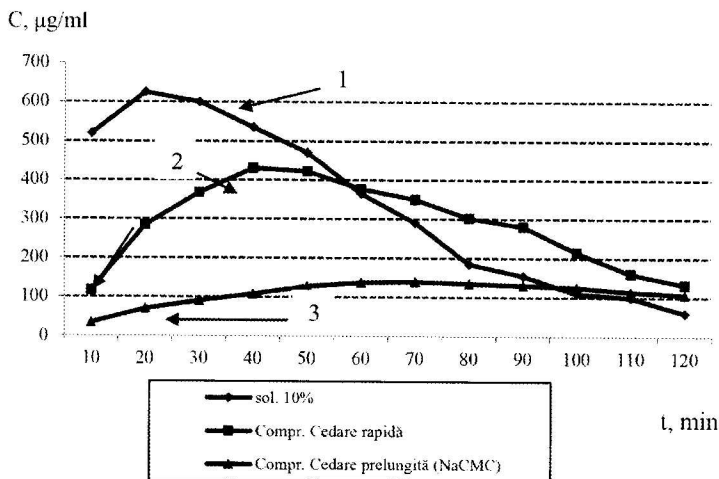
La fiecare probă se vor adăuga 2 ml HCl 0,01 mol/l și 1 picătură de sol. de FeCl<sub>3</sub> 50%. Se citește absorbanta la spectrofotometru și în graficul de etalonare se găsesc valorile concentrațiilor respective. Rezultatele se trec în tabel (exemplu).

Tabel

Concentrațiile salicilatului de sodiu în probele din vasul B

f/f	Timpul de prelevare a probelor, min/ Concentrația salicilatului de sodiu, μg/ml											
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110	120
1	520	625	600	535	470	365	290	185	155	110	100	60
2	117	284	368	430	422	378	350	302	280	215	160	132
3	35	70	90	108	127	137	139	135	130	125	115	107

Reprezentarea grafică:



Calculați biodisponibilitatea relativă a salicilatului de sodiu din comprimate față de soluție.

Pentru început, calculați aria de sub curbă pentru toate formele farmaceutice după ecuația:

$$ASC_0^{12} = \text{aria 1} + \text{aria 2} + \text{aria 3} + \dots + \text{aria 11} + \text{aria 12} = \frac{1}{2} (C_0 + C_1) (t_1 - t_0) + \frac{1}{2} (C_1 + C_2) (t_2 - t_1) + \frac{1}{2} (C_2 + C_3) (t_3 - t_2) + \dots + \frac{1}{2} (C_{10} + C_{11}) (t_{11} - t_{10}) + \frac{1}{2} (C_{11} + C_{12}) (t_{12} - t_{11}).$$

Calculați biodisponibilitatea relativă după ecuația:

$$BD (\%)_{rel.} = \frac{ASC_{test}}{ASC_{ref.}} \times 100.$$

Comparați BD pentru cele 3 formulări de comprimate.

Calculați  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ ;  $k_{el}$ ,  $t_{1/2}$ , CI pentru toate formele farmaceutice.

Comparați rezultatele. Concluzii.

### Lucrarea Nr. 9-10

## Disponibilitatea farmaceutică a substanțelor medicamentoase din comprimate și capsule

### Obiective:

- studiul vitezei de dizolvare a substanțelor medicamentoase din comprimate sau capsule.

### Aparatura, reactivi:

- aparatul de determinare a vitezei de dizolvare, oficializat de FR X, comercializat de firma Erweka (vezi compartimentul „biodisponibilitate”);
- 3 sortimente de paracetamol, produse de diferiți producători (sau alt preparat);
- soluție de hidrogen clorid 0,01 mol/l; hârtie de filtru, pâlnii, eprubete, pipete a câte 5 ml, 2 ml și 1 ml, baloane cotate 100 ml;
- spectrofotometru UV-VIS.

### Modul de lucru

În vasul cilindric al aparatului de dizolvare se introduc 500 ml mediu de dizolvare. Se încălzește la temperatura de  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Se introduce în coșul rotitor: **un comprimat (0,5 g paracetamol)** care apoi se amplasează în mediul de dizolvare. Se reglează agitarea la 100 rpm. Se iau probe de câte 5 ml după 10, 20, 30, 45 și 60 de minute, cu o pipetă, și se filtrează prin filtru de hârtie, înlăturând primele porțiuni de filtrat. **Pentru o dozare: 0,6 ml** se introduce în balon cotate de 100 ml și se completează până la cotă cu soluție de hidrogen clorid 0,01 mol/l (soluție de hidroxid de sodiu 0,01 mol/l). Se citește absorbanta soluției la spectrofotometru în UV la lungimea de undă 257 nm în cuva cu grosimea stratului de 10 mm, în calitate de soluție de referință folosind soluția de hidrogen clorid 0,01 mol/l sau soluția de hidroxid de sodiu 0,01 mol/l.

Conținutul de paracetamol (X,%) care a fost cedat în mediul de dizolvare se calculează după formula:

$$X, \% = \frac{A_x \times m_{st} \times V_{st1} \times V_1 \times V_3 \times 100 \%}{A_{st} \times V_{st2} \times V_{st3} \times m_x \times V_2}, \text{ în care:}$$

$A_x$  – absorbanța soluției de cercetat;

$A_{st}$  – absorbanța soluției standard (0,5524);

$M_{st}$  – masa probei standard de paracetamol (0,1557 g);

$m_x$  – masa paracetamolului în comprimat (0,5 g);

$V_{st1}$  – volumul sol. standard luat pentru analiză (0,5 ml);

$V_{st2}$  – volumul soluției în care a fost dizolvată proba standard (100 ml);

$V_{st3}$  – volumul diluției soluției standard (100 ml);

$V_1$  – volumul mediului de dizolvare (500 ml);

$V_2$  – volumul filtratului luat pentru dozare (0,6 ml);

$V_3$  – volumul balonului cotelat în care a fost diluată proba de analizat (100 ml)

Rezultatele sunt trecute în tabel.

Exemplu de calcul pentru 2 sortimente:

Tabel

#### Dizolvarea paracetamolului din comprimate

t, min	$Q_0$ (mg)	Sortiment 1				Sortiment 2			
		C, %	$Q_t$ (mg)	$Q_0-Q$ (mg)	$\ln Q_0-Q$	C, %	$Q_t$ (mg)	$Q_0-Q$ (mg)	$\ln Q_0-Q$
10	500	35	175	325	5,78	23	115	385	5,95
20	500	48	240	260	5,56	28	140	360	5,88
30	500	69	345	155	5,04	38	190	310	5,73
45	500	80	400	100	4,60	42	210	290	5,66
60	500	92	460	40	3,68	58	290	210	5,34

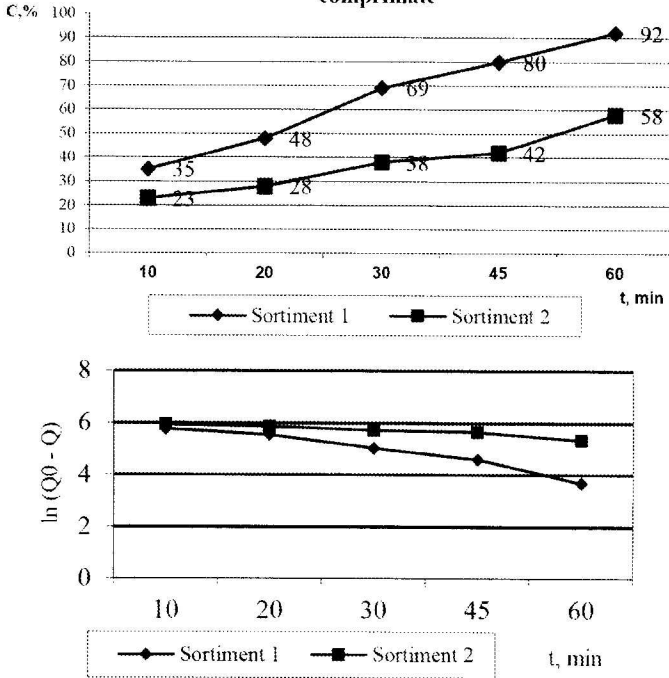
Notă: se prezintă tabelul sumar pentru toate sortimentele de paracetamol

Reprezentarea grafică:

1. Se alcătuiesc curbe ale procentului dizolvat în funcție de timp în grafic numeric (cartezian) pentru toate sortimentele cercetate în ambele medii de dizolvare.
2. Se determină procentul de dizolvare al paracetamolului pentru fiecare sortiment în 45 de minute în ambele medii de dizolvare.
3. Se reprezintă în grafic semilogaritmicele procentul care mai rămâne să se dizolve (rest dissolving – RD),  $(Q_0-Q)$  în funcție de timp, introducând RD pe scala logaritmică. Se calculează constanta vitezei de dizolvare.

$$k_d = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 \text{ (min}^{-1}\text{)}$$

Cinetica dizolvării paracetamolului din două sortimente de comprimate



### Cinetica dizolvării paracetamolului din comprimate în grafic semilogaritm

Calculul  $K_d$  pentru ambele sortimente:

Sortiment 1.

$$k_d = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 \text{ (min}^{-1}\text{)};$$

$$k_{d1} = 5,78 - 5,56 / 20 - 10 = 0,022 \text{ min}^{-1};$$

$$k_{d2} = 5,56 - 5,04 / 30 - 20 = 0,052 \text{ min}^{-1};$$

$$k_{d3} = 5,04 - 4,60 / 45 - 30 = 0,029 \text{ min}^{-1};$$

$$k_{d4} = 4,60 - 3,68 / 60 - 45 = 0,061 \text{ min}^{-1};$$

$$K_{dm} = k_{d1} + k_{d2} + k_{d3} + k_{d4} / 4 = 0,0410 \text{ min}^{-1}$$

Sortiment 2.

$$k_{d1} = 5,95 - 5,88 / 20 - 10 = 0,007 \text{ min}^{-1};$$

$$k_{d2} = 5,88 - 5,73 / 30 - 20 = 0,015 \text{ min}^{-1};$$

$$k_{d3} = 5,73 - 5,66 / 45 - 30 = 0,004 \text{ min}^{-1};$$

$$k_{d4} = 5,66 - 5,34 / 60 - 45 = 0,021 \text{ min}^{-1};$$

$$K_{dm} = k_{d1} + k_{d2} + k_{d3} + k_{d4} / 4 = 0,0117 \text{ min}^{-1}$$

Constanta de dizolvare a sortimentului 2 este de 3,5 mai mică decât la sortimentul 1.

Compararea profilurilor de dizolvare a două produse se poate efectua folosind metoda independentă de model prin intermediul a doi factori: **factor de diferență ( $f_1$ )** și **factor de similaritate ( $f_2$ )**.

Factorul de diferență exprimă diferența procentuală între 2 curbe la fiecare punct și este o expresie a erorii relative dintre cele două curbe. Se poate calcula după relația:

$$f_1 = \frac{\sum_{i=1}^n [\chi_r - \chi_t]}{\sum_{i=1}^n \chi_r} \times 100,$$

în care:

$n$  – numărul de puncte ale profilului;

$\chi_r$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul de referință;

$\chi_t$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul testat.

Factorul de similaritate este o transformare logaritmică a reciprocei radicalului sumei erorilor pătratice și exprimă similaritatea, în procente, între 2 curbe.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + (1/n) \sum_{i=1}^n (\chi_r - \chi_t)^2 \right]^{-1/2} \times 100 \right\},$$

în care:

$n$  – numărul de puncte ale profilului;

$\chi_r$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul de referință;

$\chi_t$  – mediile rezultatelor la timpul  $t$  pentru medicamentul testat.

### **Exemplu de calcul:**

Două sortimente de paracetamol sub formă de comprimate conțin 500 mg de substanță activă, obținându-se următoarele rezultate ale profilurilor de dizolvare:

Timp (min)	Cantitatea dizolvată (%)	
	$\chi_r$ (sortiment 1)	$\chi_t$ (sortiment 2)
10	35	23
20	48	28
30	69	38
45	80	42
60	92	58

Rezolvare:

$\chi_r$	$\chi_t$	$\chi_r - \chi_t$	$(\chi_r - \chi_t)^2$
35	23	12	144
48	28	20	400
69	38	31	961
80	42	38	1444
92	58	34	1156

Factorul  $f_1$

$$f_1 = \frac{12 + 20 + 31 + 38 + 34}{35 + 48 + 69 + 80 + 92} \times 100 = \frac{135}{189} \approx 0,714 \times 100 = 41,6\%$$

Factorul  $f_2$

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \sum (\chi_r - \chi_t)^2 (1/n)}} = \frac{100}{\sqrt{1 + 4105 (1/5)}} =$$

$$= 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + 4105 (0,2)}} = 50 \log \frac{100}{\sqrt{821,2}} = 50 \log \frac{100}{28,65} = 50 \times 0,54 = 27,0\%$$

Autoritățile de reglementare (FDA USA) recomandă ca aceste valori să fie cuprinse:  $f_1 = 0 - 15$  și  $f_2 = 50 - 100$ .

Conform calculelor nici factorul de diferență ( $f_1 = 41,6\%$ ) și nici cel de similaritate ( $f_2 = 27,0\%$ ) nu se încadrează în limitele valorilor recomandate.

Astfel, putem concluziona că pentru sortimentul 2 (testat) nu există similaritate cu cel de referință.

De asemenea, acest rezultat este confirmat și de procentul de dizolvare care constituie doar 42% peste 45 min. La cel de referință acest indice este de 80%, ceea ce corespunde exigențelor farmacopecice (nu mai puțin de 75% în 45 min).

## Lucrarea Nr. 11-12

### Disponibilitatea farmaceutică a substanțelor medicamentoase din forme semisolide (unguente, geluri, supozitoare)

#### Obiective:

- studiul vitezei de dizolvare a salicilatului de sodiu din unguente, geluri și supozitoare.

**Aparatura, materiale:** aparatul de determinare a vitezei de dizolvare, oficializat de FR X, comercializat de firma Erweka (fig. 121, 122).

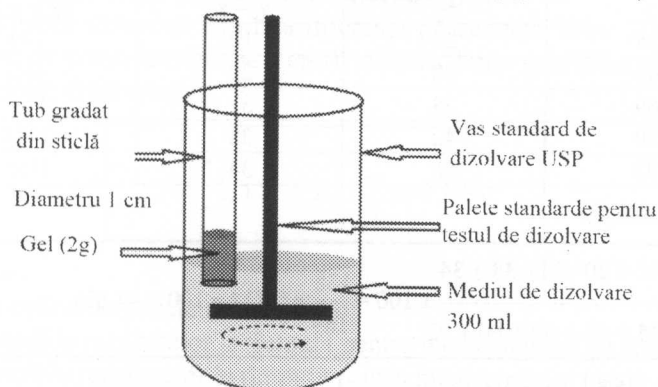


Fig. 121. Aparat pentru studiul testului de dizolvare din unguente, geluri

[https://www.researchgate.net/figure/Modi-fi-ed-USP-XXIII-in-vitro-dissolution-testing-apparatus\\_fig1\\_41563035](https://www.researchgate.net/figure/Modi-fi-ed-USP-XXIII-in-vitro-dissolution-testing-apparatus_fig1_41563035)

### Metoda discului static

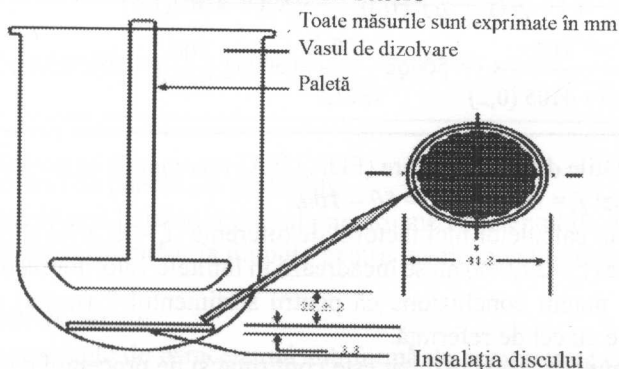


Fig. 122. Aparat pentru studiul testului de dizolvare din supozitoare

<https://knowledgeofpharma.blogspot.com/2017/04/dissolution-apparatus-apparatus-5.html>

**Reactivi:** sol HCl 0,01 mol/l; sol. FeCl<sub>3</sub> 50%.

**Formulări:****3 sortimente de supozitoare:**

Numărul formulei	Componentele	Cantitatea, g
Formula 1	Salicilat de sodiu	0,25
	Unt de cacao	ad 2,0
Formula 2	Salicilat de sodiu	0,25
	Gliceride semisintetice	ad 2,0
Formula 3	Salicilat de sodiu	0,25
	PEG 6000	ad 2,0
	PEG 1500	
PEG 400 (5:3:2)		

**3 sortimente de unguente:**

Numărul formulei	Componentele	Cantitatea, g
Formula 1	Salicilat de sodiu	20,0
(unguent)	Vaselină	ad 100,0
Formula 2	Salicilat de sodiu	20,0
(unguent)	Lanolină hidrică	10
	Vaselină	ad 100,0
Formula 3	Salicilat de sodiu	20,
Gel	Gel de Carboximetilceluloză sodică	ad 100,0

**Modul de lucru**

În mediul de dizolvare (300 ml pentru unguente, sau 500 ml pentru supozitoare) se amplasează **un supozitor sau 0,5 g unguent sau gel**. Se reglează agitarea la 25 rpm. Se iau probe de câte 5 ml după 10, 20, 30, 45 și 60 de minute, cu o pipetă, și se restituie cu 5 ml de mediu de dializă, se filtrează prin filtru de hârtie, înlăturând primele porțiuni de filtrat.

**Pentru o dozare:** 1 ml filtrat din probă se introduce în eprubetă, se adaugă 2 ml HCl 0,01 mol/l și 1 picătură de sol. FeCl<sub>3</sub> 50%. Se citește absorbanta la spectrofotometru și din graficul de etalonare se identifică valorile concentrațiilor respective.

**Reprezentarea grafică**

1. Se alcătuiesc curbe ale procentului dizolvat în funcție de timp în grafic numeric (cartezian) pentru toate sortimentele cercetate.
2. Se determină procentul de dizolvare a salicilatului de sodiu pentru fiecare sortiment în 45 de minute.
3. Se reprezintă în grafic semilogaritm procentul care mai rămâne să se dizolve (rest dissolving – RD), ( $Q_0 - Q$ ) în funcție de timp, intro-



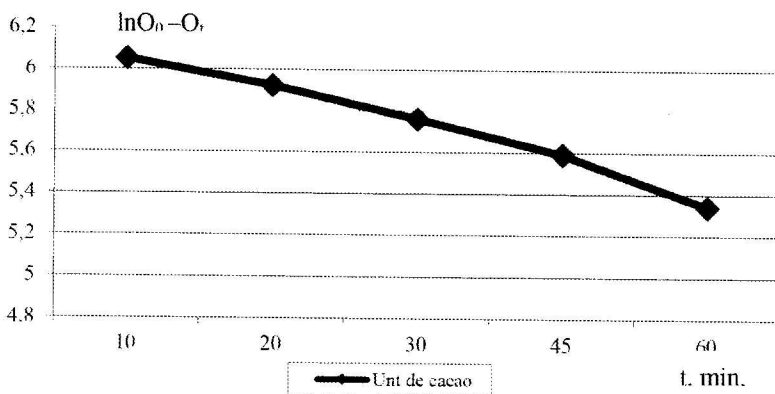
ducând RD pe scara logaritmică. Se calculează constanta vitezei de dizolvare.

$$k_d = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 \text{ (min.}^{-1}\text{)}$$

### Exemplu de calcul:

Tabel

t, min	Unt de cacao			
	C, %	Q <sub>t</sub> (mg)	Q <sub>n</sub> -Q (mg)	ln Q <sub>n</sub> -Q
10	15,0	75,0	425,0	6,05
20	25,0	125,0	375,0	5,92
30	32,0	180,0	320,0	5,76
45	45,0	230,0	270,0	5,59
60	58,0	290,0	210,0	5,34



### Cinetica dizolvării salicilatului de sodiu din supozitoare în grafic semilogaritm

$$k_d = \ln C_1 - \ln C_2 / t_2 - t_1 \text{ (min.}^{-1}\text{)}$$

$$k_{d1} = 6,05 - 5,92 / 20 - 10 = 0,13/10 = \mathbf{0,013 \text{ min}^{-1}}$$

$$k_{d2} = 5,92 - 5,76 / 30 - 20 = 0,16/10 = \mathbf{0,016 \text{ min}^{-1}}$$

$$k_{d3} = 5,76 - 5,59 / 45 - 30 = 0,17/15 = \mathbf{0,011 \text{ min}^{-1}}$$

$$k_{d4} = 5,59 - 5,34 / 60 - 45 = 0,25/15 = \mathbf{0,016 \text{ min}^{-1}}$$

$$K_{d \text{ medie}} = k_{d1} + k_{d2} + k_{d3} + k_{d4} / 4 = 0,013 + 0,016 + 0,011 + 0,016 / 4 = \mathbf{0,056/4 = 0,014 \text{ min}^{-1}}$$

Se compară valorile pentru toate sortimentele cercetate. Se trag concluzii despre disponibilitatea salicilatului de sodiu din formele semisolide și influența naturii excipientului.

**Lucrarea Nr. 13. TOTALIZARE**

**Lucrarea Nr. 14. Rezolvarea problemelor de farmacocinetică.  
Evaluarea deprinderilor practice**

### III. MODELE DE PROBLEME DE BIODISPONIBILITATE ȘI FARMACOCINETICĂ

**Obiective:** în scopul verificării cunoștințelor de biofarmacie și farmacocinetică obținute pe parcursul executării lucrărilor practice se propune de a rezolva un șir de probleme.

**Modele de probleme:**

#### Problema Nr. 1

Calculați parametrii farmacocinetici:  $t_{1/2}$ ,  $K_{el}$ ,  $t_{max}$ .

Indicați calea de administrare a medicamentului.

t, ore	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C, $\mu\text{g/ml}$	292	285	274	250	239	216	186	173	152	120	105	92
lnC	5,67	5,65	5,61	5,52	5,47	5,37	5,22	5,15	5,02	4,78	4,65	4,52

#### Problema Nr. 2

Calculați parametrii farmacocinetici:  $t_{1/2}$ ,  $K_{el}$ ,  $K_{abs}$ ,  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ .

Indicați calea de administrare a medicamentului.

t, ore	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
C, $\mu\text{g/ml}$	23,2	28,5	35,4	38,6	49,0	56,7	52,3	43,3	32,5	20,5	15,4	10,2
lnC	3,41	3,34	3,56	3,65	3,89	4,03	3,95	3,79	3,48	3,02	2,73	2,32

#### Problema Nr. 3

Calculați clearance-ul morfinei, care are un volum aparent de distribuție în medie de 3,5 l/kg și un timp de înjumătățire de 3 ore, la un bărbat de 70 kg:

**Rezolvare:**  $Cl = V_d \times K_{el}$ ;

$K_{el} = 0.693/180 \text{ min} = 0,00385 \text{ min}^{-1}$

$Cl = 2451 \times 0,00385/\text{min} = 0.943 \text{ l/min.} \approx 950 \text{ ml/min}$

#### Problema Nr. 4

Calculați debitul de perfuzare a soluției injectabile de amiodaronă 150 mg/3ml (concentrat pentru perfuzii) pentru a asigura concentrația plasma-

tică în starea staționară de 1,58 mg% ( $C_{ss}$ ).  $t_{1/2} = 5,3$  ore;  $V_d = 26$  l. Care va fi volumul concentratului necesar de adăugat la perfuzie?

**Rezolvare:**

$$K_0 = C_{ss} * K_{el} * V_d = 15,8 \text{ mg/l} * 0,130 \text{ ore}^{-1} * 26 \text{ l} = 53,4 \text{ mg/oră}$$

$$150 \text{ mg} \text{-----} 3 \text{ ml}$$

$$53,4 \text{ mg} \text{-----} X \text{ ml}$$

$X = 1,068 \text{ ml} \sim 1 \text{ ml}$  adăugat la solvent (soluție fiziologică) pentru perfuzie timp de 1 oră.

### Problema Nr. 5

Determinați concentrația plasmatică minimă ( $C_{min}$ ), concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) a antibioticului și concentrația de echilibru staționară ( $C_{ss}$ ) a 1 g de antibiotic administrat la fiecare 6 ore intravenos (i.v.). Timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) – 3 ore. Se presupune că medicamentul se distribuie conform modelului farmacocinetic monocompartmental și are un volum de distribuție ( $V_d$ ) de 20 l.

**Rezolvare:**

$$C_{max} = \frac{D_0/V_d}{1 - e^{-K_{el} * \tau}} = \frac{1 / 20}{1 - e^{-(0,693/3) * 6}} = \frac{0,05}{1 - 0,250} = 66,7 \text{ mg/ml}$$

în care:  $\tau$  - intervalul de dozare,

$$C_{min} = \frac{D_0/V_d * e^{-K_{el} * \tau}}{1 - e^{-K_{el} * \tau}} = 16,7 \text{ mg/ml}$$

$$C_{ss} = \frac{D_0}{V_d * K_{el} * \tau} = 36,1 \text{ mg/ml}$$

### Problema Nr. 6

Calculați concentrația de echilibru staționară al medicamentului ce se administrează în doză de 500 mg, la intervale de 8 ore, dacă timpul de înjumătățire ( $T_{1/2}$ ) este de 3 ore și are un volum de distribuție ( $V_d$ ) de 20 l, iar biodisponibilitatea (BD) acestuia constituie 70%.

### Problema Nr. 7

Este necesară administrarea Itraconazolului în capsule (100 mg) la un pacient de 70 kg. Absorbția preparatului este de 90% (BD = F-biodispo-

nibilitatea, sau fracțiunea din doză absorbită).  $t_{1/2} = 6$  ore;  $V_d = 0,36$  l/kg, iar concentrația plasmatică în starea staționară (eficientă) este de 10 mg/l. Medicul dorește să administreze medicamentul la intervale de 6 ore. Ce doză va prescrie?

**Rezolvare:**

$$V_d = 0,36 \text{ l} \times 70 \text{ kg} = 25,2 \text{ l}$$

$$K_{el} = 0,693/6 = 0,1155 \text{ ore}^{-1}$$

$$D = C_{ss} \times K_{el} \times V_d \times \tau / F = 10 \text{ mg/l} \times 0,1155 \text{ ore}^{-1} \times 25,2 \text{ l} \times 6 \text{ ore} / 0,9 (0,066) = 192 \sim 200 \text{ mg}$$

Se vor administra 2 capsule a câte 100 mg o dată la 6 ore.

### Problema Nr. 8

Un medicament administrat pe cale orală există în 3 doze farmaceutice: 100 mg, 250 mg, 600 mg. Posedă următoarele proprietăți farmacocinetice:  $BD = 80\%$ ;  $V_d = 40$  l/70 kg;  $t_{1/2} = 12$  ore;  $K$  de absorbție = 1 oră; concentrația minimă eficientă (CME) = 10  $\mu\text{g/ml}$ ; concentrația maximă admisibilă este 25  $\mu\text{g/ml}$ .

Care dintre următoarele scheme de doze ar fi eficace și netoxice la un pacient de 70 kg?

- 100 mg de trei ori pe zi
- 250 mg de trei ori pe zi
- 600 mg de trei ori pe zi

$$C_{ss}^p = \frac{1,44 \times F \times D \times T_{1/2}}{V_d \times \tau}$$

În care: 1,44 este  $1 / 0,693$

**Rezolvare:**

- $C_{ss} = (1,44 \times D_m \times F \times t_{1/2}) / (V_d \times \tau) = (1,44 \times 100 \text{ mg} \times 0,80 \times 12 \text{ ore}) / (8 \text{ ore} \times 40 \text{ l}) = 4,32 \mu\text{g/ml}$  (Această doză este mai mică decât CME și, prin urmare, nu este eficientă).
- $C_{ss} = 10,80 \mu\text{g/ml}$ , este mai mare decât CME, dar mai mică decât concentrația toxică.
- $C_{ss} = 25,9 \mu\text{g/ml}$ , este toxică.

**Schema corectă de tratament este 250 mg de trei ori pe zi.**

### Problema Nr. 9

Calculați doza de susținere timp de 24 de ore pentru forma farmaceutică cu cedare susținută. Concentrația staționară în platou 0,5 mg% ( $C_{ss}$ ). Doza inițială cu cedare rapidă care asigură concentrația eficientă este de 150 mg ( $C_0$ );  $t_{1/2} = 5,6$  ore;  $V_d = 28$  l.

**Rezolvare:**

$$K_0 = \hat{C} * V_d * K_{el}$$

$K_0$  – debitul medicamentos

$$\hat{C} = 0,5 \text{ mg\% (5 mg/l)}$$

$$V_d = 28 \text{ l}$$

$$t_{1/2} = 5,6 \text{ ore (} K_{el} = 0,693 / t_{1/2} \text{)}$$

$$K_0 = 5 \text{ mg/l} \times 28 \times 0,693 / 5 = 19,4 \text{ mg/oră}$$

**pentru 24 de ore (24 x 19,4) = 465,6 mg**

A – doza inițială = 150 mg; B – doza de susținere = 465,5 mg

$$C = A + B = 150 + 465 = 615 \text{ mg}$$

### Problema Nr. 10

În baza datelor concentrațiilor plasmatice comparați biodisponibilitatea absolută a *diclofenacului*, fiind administrat la voluntari în doză de 100 mg o singură dată. Calculați  $t_{50\%}$  pentru ambele forme;  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ .

Timpul, ore	C, μg/ml, pentru comprimate	lnC	C, μg/ml, pentru soluție injectabilă	lnC
1	32,8	3,49	182,3	5,20
2	91,8	4,51	165,4	5,11
3	101,2	4,61	130,6	4,87
4	115,8	4,75	118,4	4,77
6	128,9	4,85	106,8	4,67
8	90,3	4,50	83,5	4,42
10	62,5	4,13	60,4	4,10
12	41,6	3,73	42,6	3,75
14	32,6	3,48	23,2	3,14

### Problema Nr. 11

În baza datelor concentrațiilor plasmatice calculați biodisponibilitatea absolută a *diclofenacului* din supozitoare. Calculați  $t_{50\%}$  a diclofenacului pentru supozitoare;  $C_{\max}$ ;  $t_{\max}$ .

t, ore	C, mg/ml, supozitoare	lnC	C, mg/ml, soluție injectabilă
1	32,8	3,49	52,3
2	91,8	4,51	105,4
3	101,2	4,61	120,6
4	115,8	4,75	138,4
5	128,9	4,85	156,8
6	90,3	4,50	123,5
7	65,5	4,18	110,4
8	41,6	3,72	92,6
9	32,6	3,48	33,2
10	20,2	3,00	15,4
11	11,3	2,42	6,8

### Problema Nr. 12

Calculați biodisponibilitatea absolută a *piroxicamului* din supozitoare și capsule în baza concentrațiilor plasmatice administrat în doză unică de 20 mg;  $C_{\max}$ ;  $t_{\max}$ .

t, ore	Concentrația, $\mu\text{g/ml}$		
	Soluție injectabilă	Supozitoare	Capsule
1	370	210	146
2	460	315	168
3	390	340	199
4	290	360	218
5	230	395	256
6	180	360	287
7	160	305	298
8	130	275	265
9	100	205	215
10	95	170	187
11	80	133	120
12	62	106	89

### Problema Nr. 13

Determinați biodisponibilitatea relativă a *acetaminofenului* (250 mg) din supozitoare preparate pe diferiți excipienți:

Timp, (ore)	Concentrația plasmatică $\mu\text{g/ml}$		
	Sirop	Supozitoare	
		Gliceride semisintetice	Macrogoli
1	84	54	30
2	105	78	41
3	129	92	80
4	138	117	95
5	150	137	110
6	135	155	80
7	120	126	62
8	85	88	42
9	60	47	32
10	35	31	10

### Problema Nr. 14

În baza datelor concentrațiilor plasmatice comparați biodisponibilitatea absolută a *etamsilatului*, fiind administrat la voluntari în doză de 250 mg o singură dată. Calculați  $t_{50\%}$  pentru ambele forme;  $C_{\max}$ ,  $t_{\max}$ .

t, ore	C, $\mu\text{g/ml}$ , pentru soluție injectabilă	lnC	C, $\mu\text{g/ml}$ , pentru capsule	lnC
1	282,8	5,64	92,3	4,52
2	261,8	5,56	175,4	5,16
3	241,2	5,48	200,6	5,30
4	215,8	5,37	218,4	5,38
5	188,9	5,24	196,8	5,28
6	160,3	5,07	163,5	5,09
8	122,5	4,80	120,4	4,78
10	81,6	4,40	82,6	4,41
12	62,6	4,13	43,2	3,76
14	40,2	3,69	25,4	3,23
16	32,3	3,47	17,8	2,87



**Problema Nr. 15**

În baza datelor concentrațiilor plasmatice comparați biodisponibilitatea *ibuprofenului* din comprimate față de capsule, administrat la voluntari în doză de 400 mg o singură dată. Calculați  $t_{50\%}$  pentru ambele forme;  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ .

t, ore	C, mg/ml, pentru comprimate	lnC	C, mg/ml, pentru capsule	lnC
1	32,8	3,49	92,3	4,52
2	91,8	4,51	115,4	4,74
3	111,2	4,71	130,6	4,87
4	125,8	4,83	148,4	4,99
5	138,9	4,93	166,8	5,11
6	140,3	4,94	173,5	5,15
7	132,5	4,88	180,4	5,19
8	121,6	4,80	192,6	5,26
9	102,6	4,63	163,2	5,09
10	80,2	4,38	150,4	5,01
12	71,3	4,26	126,8	4,84
14	60,5	4,10	92,6	4,52
16	46,0	3,82	63,2	4,14

**Problema Nr. 16**

În baza datelor concentrațiilor plasmatice comparați biodisponibilitatea *fenoximetilpenicilinei* din comprimate față de sirop, administrată la voluntari în doză de 250 mg o singură dată;  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ .

t, ore	C, mg/ml, pentru comprimate	C, mg/ml, pentru sirop
1	22,8	72,3
2	81,8	145,4
3	91,2	170,6
4	105,8	188,4
5	118,9	166,8
6	80,3	143,5
8	52,5	120,4
10	31,6	82,6
12	22,6	33,2
14	10,2	15,4
16	6,3	6,8

### Problema Nr. 17

În baza datelor concentrațiilor plasmatice comparați biodisponibilitatea absolută a *diclofenacului*, administrat la voluntari în doză de 100 mg o singură dată. Calculați  $t_{50\%}$  pentru ambele forme;  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ .

t, ore	C, $\mu\text{g/ml}$ , pentru comprimate	lnC	C, $\mu\text{g/ml}$ , pentru soluție injectabilă	lnC
1	32,8	3,49	182,3	5,20
2	91,8	4,51	165,4	5,11
3	101,2	4,61	130,6	4,87
4	115,8	4,75	118,4	4,77
6	128,9	4,85	106,8	4,67
8	90,3	4,50	83,5	4,42
10	62,5	4,13	60,4	4,10
12	41,6	3,73	42,6	3,75
14	32,6	3,48	23,2	3,14

### Problema Nr. 18

În baza datelor concentrațiilor plasmatice comparați biodisponibilitatea relativă a *eritromicinei*, din capsule și comprimate, fiind administrată la voluntari în doză de 250 mg o singură dată. Calculați  $C_{max}$ ;  $t_{max}$ .

Timpul, ore	C, mg/ml, pentru comprimate	C, mg/ml, pentru capsule	C, mg/ml, pentru suspensie buvabilă
1	42,8	82,3	102,0
2	91,8	105,4	135,8
3	101,2	110,6	156,3
4	125,8	128,4	176,8
5	138,9	156,8	198,7
6	120,3	133,5	165,3
8	92,5	100,4	128,3
10	61,6	82,6	103,5
12	22,6	33,2	45,6,
14	10,2	15,4	23,6

**Problema Nr. 19**

Calculați constanta de viteză a dizolvării ( $K_d$ ) a *acidului acetilsalicilic* (500 mg) din comprimate, fabricate de diferiți producători. Care sortiment de comprimate nu corespunde cerințelor la testul de dizolvare?

Denumirea producătorului	Timpul de prelevare a probelor de dializat							
	5	10	15	20	25	30	45	60
	Concentrația substanței dizolvate, %							
Producător A	10	20	35	47	58	65	85	93
Producător B	5	7	15	25	40	56	68	82

**Problema Nr. 20**

Calculați constanta de viteză a dizolvării ( $K_d$ ) a *paracetamolului* (500 mg) din comprimate, fabricate de diferiți producători. Care sortiment de comprimate nu corespunde cerințelor la testul de dizolvare?

Denumirea producătorului	Timpul de prelevare a probelor de dializat							
	5	10	15	20	25	30	45	60
	Concentrația substanței dizolvate, %							
Producător A	15	25	40	57	68	75	88	96
Producător B	10	15	25	40	56	68	82	92
Producător C	12	24	30	42	50	62	71	84

**Problema Nr. 21**

Calculați **factorul de diferență** ( $f_1$ ) și **factorul de similaritate** ( $f_2$ ) a 2 sortimente de *Captopril, comprimate, 50 mg*. Trageți concluzie: despre încadrarea în limitele valorilor recomandate de FDA USA și dacă produsul testat are aceeași disponibilitate farmaceutică ca și cel de referință (procentul de substanță dizolvat la 45 min).

Timpul de prelevare a probelor, min	Cantitatea dizolvată (%)	
	Captopril-Ferein (produs de referință)	Captopril-KMP (produs testat)
10	30	25
20	40	36
30	62	58
45	85	70
60	90	86

## IV. LUCRUL INDIVIDUAL AL STUDENȚILOR

### ***Sugestii pentru activitate individuală***

Lucrul individual în procesul de învățare include studiul materialului suplimentar pentru fiecare temă din sursele bibliografice de bază și suplimentare, din bazele de date disponibile prin rețelele de comunicare și în biblioteca catedrei.

### ***Conceptul de utilizare a programelor virtuale prevede:***

1. Folosirea CD-lor și filmelor din biblioteca catedrei (vezi compartimentul *instruire virtuală* din tabel – 45 de poziții);
2. ***Accesul la site-urile de specialitate:***

[www.drugbank.ca/](http://www.drugbank.ca/);

[www.pipte.org/](http://www.pipte.org/);

[www.pharmaceutical-technology.com/](http://www.pharmaceutical-technology.com/);

[www.iptonline.com/](http://www.iptonline.com/),

[www.pharmatech.com/](http://www.pharmatech.com/);

[www.pharmatechglobal.net/](http://www.pharmatechglobal.net/);

[www.in-pharmatechnologist.com/](http://www.in-pharmatechnologist.com/);

[www.informahealthcare.com/](http://www.informahealthcare.com/);

[www.fip.org/formulation\\_Design\\_and\\_Pharm.](http://www.fip.org/formulation_Design_and_Pharm.);

[www.youtube.com/](http://www.youtube.com/)

și altele

### ***Online High School***

[www.aiuhs.org/](http://www.aiuhs.org/);

[www.studentloan.com/](http://www.studentloan.com/)

### ***Distance Learning Online***

[www.ftu.edu/](http://www.ftu.edu/);

[www.atl.ualberta.ca/](http://www.atl.ualberta.ca/),

[www.helix.net/](http://www.helix.net/)

și altele.

**Informații CD, materiale video**

<b>Nr.o</b>	<b>Denumirea CD-lui, filmului</b>	<b>Pagini, slai- de, minute</b>
	<b>CD</b>	
1	Shargel Leon, Wu-Pong Susanna, B.C. Yu Andrew APPLIED Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5-th Edition, 2007, CD <i>(Aplicații în biofarmacie și farmacocinetică)</i>	599 p <b>(10 ore)</b>
2	Collins Charles C., In Vitro Dissolution of Ointments, Creams and Transdermals, Palm Beach Atlantic Univer- sity, Florida USA, CD <i>(Dizolvarea in vitro a unguente- lor, cremelor și sistemelor transdermice)</i>	328 de slai- de <b>(3 ore)</b>
	<b>Total</b>	<b>13 ore</b>
	<b>Materiale video</b>	
	<b>Biofarmacie – aspecte generale, absorbția medicamen- telor</b>	
3	From Idea to Medicine – Drug Development at Roche <i>(De la idee la medicament – descoperirea medicamen- telor la firma Roche)</i>	15,39 minute
4	Robots Speed the Pace of Modern Drug Discovery (Novartis) <i>(Roboții și viteza de descoperire a medica- mentelor, firma Novartis)</i>	3,03 minute
5	Drug Discovery and Development Process <i>(Descoperi- rea medicamentelor și procesul de dezvoltare a lor)</i>	7,21 minute
6	Introduction to Bioavailability <i>(Introducere în biodispo- nibilitate)</i>	4,49 minute
7	Route of Administration <i>(Căile de administrare)</i>	11,05 minute
8	Study of the Biopharmacy in Rectale Route <i>(Studii de biofarmacie în calea rectală de administrare)</i>	22,35 minute
9	Oral Drug Absorption <i>(Absorbția orală a medicamen- telor)</i>	1,28 minute
10	Drug Absorption an Overview – I <i>(Absorbția medica- mentelor – o privire de ansamblu)</i>	17,13 minute
11	Drug Absorption Overview – II <i>(Absorbția medicamen- telor – o privire de ansamblu)</i>	16,44 minute
12	Drug Absorption Bioavailability, First Pass Metabolism <i>(Absorbția medicamentelor, biodisponibilitate, metabo- lismul primului pasaj hepatic)</i>	50,32 minute
	<b>Total</b>	<b>149 de minute</b>

Nr.o	Denumirea CD-lui, filmului	Pagini, slide, minute
	<b>Biodisponibilitate. Testul de dizolvare</b>	
13	Bioavailability – dosage forms ( <i>Biodisponibilitatea – forme dozate</i> )	5,58 minute
14	Bioavailability – Fg and the Gut Wall ( <i>Biodisponibilitatea și peretele intestinal</i> )	8,41 minute
15	Bioavailability – Fraction absorbed ( <i>Biodisponibilitatea – absorbția fracționată</i> )	3,23 minute
16	Bioavailability – The Liver ( <i>Biodisponibilitatea și ficatul</i> )	5,17 minute
17	Electrolab Dissolution Tester with Disso ( <i>Testul de dizolvare Electrolab cu aplicație Disso</i> )	4,37 minute
18	Improving the Solubility – Bioavailability of Poorly Soluble Drugs ( <i>Îmbunătățirea solubilității – biodisponibilitatea medicamentelor greu solubile</i> )	12,08 minute
19	iDisso with Dosage Forms ( <i>iDisso și formele dozate</i> )	3,09 minute
20	Dissolution Test Calculation Form ( <i>Calcularea testului de dizolvare</i> )	5,23 minute
	<b>Total</b>	<b>47 de minute</b>
	<b>Farmacocinetica</b>	
21	Introduction to Pharmacokinetics ( <i>Introducere în farmacocinetică</i> )	10,51 minute
22	Pharmacokinetics What the Body Does to a Drug ( <i>Farmacocinetica – soarta medicamentului în organism</i> )	4,27 minute
23	What is Pharmacokinetics ADME ( <i>Aspectul farmacocinetic al procesului ADME</i> )	16,29 minute
24	Volume of Distribution ( <i>Volumul de distribuție</i> )	23,51 minute
25	Clearance Concepts (Conceptul de Clearance)	6,01 minute
26	Trapezoidal Roule in Excel ( <i>Regula trapezelor în Excel</i> )	8,45 minute
27	Drug Clearance – Pharmacokinetics ( <i>Clearance-ul medicamentelor în farmacocinetică</i> )	10,35 minute
28	Drug Distribution – an Overview ( <i>Distribuirea medicamentelor – o privire de ansamblu</i> )	16,21 minute
29	Drug Half-life – an Overview ( <i>Timpul de înjumătățire biologică a medicamentelor – o privire de ansamblu</i> )	11,43 minute
30	Drug Metabolism ( <i>Metabolismul medicamentelor</i> )	2,57 minute

<b>Nr.o</b>	<b>Denumirea CD-lui, filmului</b>	<b>Pagini, slai- de, minute</b>
31	First Order Elimination Rate constant and Half-life ( <i>Constanta de eliminare de ordinul 1 și timpul de înjumătățire biologică a medicamentelor</i> )	8,14 minute
32	First Pass Effect ( <i>Efectul primului pasaj hepatic</i> )	2,05 minute
33	Pharmacokinetics ant Pharmacodynamics ( <i>Farmacocinetica și farmacodinamica</i> )	29,34 minute
34	Excel Graph with Target Lines and AUC ( <i>Prezentarea grafică în Excel a liniilor-țintă și ASC</i> )	41,10 minute
35	How to Calculate AUC ( <i>Cum se calculează ASC</i> )	8,53 minute
	<b>Total</b>	<b>199 de minute</b>
	<b>Tehnologii și forme farmaceutice moderne</b>	
36	Polymeric Drug Delivery Systems ( <i>Sisteme polimerice pentru eliberarea medicamentelor</i> )	9,10 minute
37	NHL Mod (Rituxan, Rituximab) ( <i>Modelul NHL – Rituxan, Rituximab</i> )	4,24 minute
38	Liposome – A Technology Marvel Module 2 ( <i>Lipozomi – tehnologia Marvel, modulul 2</i> )	2,16 minute
39	Liposome – Basics I (Encapsula Nano Sciens) ( <i>Lipozomi – principii de bază I – Encapsula Nano Sciens</i> )	6,16 minute
40	Liposome – Basics II (Encapsula Nano Sciens) ( <i>Lipozomi – principii de bază II – Encapsula Nano Sciens</i> )	6,22 minute
41	Nanoparticle Drug Delivery in Cancer Theraapy ( <i>Nanoparticule cu eliberare a medicamentelor în terapia cancerului</i> )	2,42 minute
42	Nanotechnology for Target Cancer Therapy ( <i>Nanotehnologii pentru terapia țintită în tratamentul cancerului</i> )	2,42 minute
43	Xatral ( <i>Xatral</i> )	1,43 minute
44	3 Phase Tablet ( <i>Comprimate în 3 faze</i> )	2,07 minute
45	Controlled Drugs Delivery Technology SODAS ( <i>Tehnologia de eliberare controlată a medicamentelor SODAS</i> )	1,15 minute
	<b>Total</b>	<b>37 de minute</b>
	<b>Total</b>	<b>(432 de mi- nute) 7 ore</b>
	<b>TOTAL</b>	<b>20 de ore</b>

**Subiecte pentru elaborarea referatelor:**

1	Biofarmacie și farmacocinetică – generalități. Factori biofarmaceutici.
	Etapele biotransformării medicamentelor. Faza biofarmaceutică.
3	Aspectul biofarmaceutic al comprimatelor.
4	Aspectul biofarmaceutic al capsulelor.
5	Aspectul biofarmaceutic al supozitoarelor.
6	Ionizarea substanțelor medicamentoase. Principii de bază.
7	Influența pH-ului asupra ionizării substanțelor medicamentoase cu caracter de acid slab sau bază slabă. Exemple.
8	Absorbția medicamentelor în tractul gastrointestinal. Absorbția la nivelul mucoasei bucofaringiene.
9	Absorbția la nivelul mucoasei gastrice.
10	Absorbția la nivelul mucoasei intestinului subțire.
11	Absorbția la nivelul mucoasei intestinului gros.
12	Absorbția rectală.
13	Absorbția parenterală a medicamentelor. Absorbția vasculară. Absorbția intramusculară și subcutană.
14	Absorbția percutanată.
15	Absorbția din implanturi.
16	Absorbția vaginală și uterină.
17	Sistemul de clasificare biofarmaceutic al substanțelor medicamentoase.
18	Solubilitatea și permeabilitatea gastrointestinală a substanțelor medicamentoase. Regula lui Lipinski (regula celor 5).
19	Biodisponibilitatea medicamentelor. Bioechivalența medicamentelor.
20	Determinarea ariei de sub curbă. Metode de calcul.
21	Biodisponibilitatea absolută și relativă. Metode de calcul.
22	Obiectivele unui studiu de biodisponibilitate.
23	Determinarea vitezei de dizolvare <i>in vitro</i> . Aparate. Calculul constantei de viteză a dizolvării.
24	Compararea profilurilor de dizolvare a două produse, folosind metoda independentă de model. Factorul de diferență ( $f_1$ ) și factorul de similitudine ( $f_2$ ).
25	Farmacocinetica clasică. Model monocompartmental.
26	Administrarea intravenoasă. Calculul parametrilor farmacocinetici: $K_{el}$ ; $t_{1/2}$ ; $Cl$ ; $V_d$ .
27	Administrarea extravasculară. Calculul parametrilor farmacocinetici: $K_{abs}$ ; $K_{el}$ ; $T_{1/2}$ ; $Cl$ ; $t_{1/2}$ .
28	Farmacocinetica clasică. Model bicompartmental.



29	Principiile de eliberare a substanței medicamentoase din formele și sistemele farmaceutice. Clasificare.
30	Medicamente cu eliberare modificată. Clasificare. Administrarea de doze repetate.
31	Tipurile de eliberare a substanței medicamentoase din formele cu eliberare prelungită și susținută.
32	Formele farmaceutice cu eliberare rapidă.
33	Medicamente orale cu acțiune prelungită.
34	Sisteme farmaceutice cu eliberare controlată. Clasificare.
35	Sisteme farmaceutice cu eliberare preprogramată.
36	Sisteme farmaceutice activate.
37	Sisteme vectorizate sau de transport la țintă. Clasificare.
38	Clasificarea transportorilor medicamentoși. Principiile de selectare a transportorilor. Generațiile de transportori.

***Algoritmul evaluării biofarmaceutice și farmacocinetice a medicamentelor***

1.	Denumirea comună internațională a substanței medicamentoase
2.	Sinonime
3.	Cod ATC
4.	Denumirea IUPAC (sistematică)
5.	Structura chimică <b>2D</b> și <b>3D</b>
6.	Masa moleculară (Da)
7.	<b>Descriere:</b>
8.	Proprietăți fizice
9.	*Temperatura de topire
10.	* <b>pKa</b> (sau pKb)
11.	<b>pH-ul</b> soluției apoase (saturate)
12.	Solubilitate (apă, alți solvenți), <b>LogS</b>
13.	<b>LogP</b> (capacitatea de partiție a formelor neionizate)
14.	<b>LogD</b> (capacitatea de distribuție)
15.	<b>MlogP</b> (capacitatea de partiție Moriguchi)
16.	Aria suprafeței polare a moleculei ( <b>A<sup>2</sup></b> )
17.	Suma donatorilor de protoni H ( <b>OH + NH</b> )
18.	Suma acceptorilor de protoni H ( <b>N + O</b> )
19.	Evaluati gradul de absorbție și permeabilitate intestinală conform regulii lui Lipinski ( <b>scorul 0, 1, 2, 3, 4</b> )

20.	Determinați <b>Clasa Biofarmaceutică</b> conform Sistemului Biofarmaceutic de Clasificare a medicamentelor
21.	<b>Farmacocinetica:</b>
	<b>*Biodisponibilitatea (%)</b> pentru diferite forme farmaceutice. Evaluați biodisponibilitatea pentru diferite căi de administrare
	<b>*Legarea de proteine</b>
	<b>*Metabolizarea</b>
	<b>Parametrii farmacocinetici:</b> *Ka; Kel; *t50%; *Vd; *Cl; *Cmax; *t-max
22.	Calculați procentul formei neionizate în diferite segmente ale TGI (rezultatele le scrieți în tabel) și trageți concluzie despre capacitatea de absorbție. Prezentați calculele
23.	Formele farmaceutice existente ale SM (caracteristica lor). Evaluarea căilor de administrare
24.	Efectele adverse și tratamentul lor. Supradozare
25.	Precauții
26.	Interacțiuni
27.	Indicații terapeutice
28.	Concluzii generale referitor la aspectele de optimizare a tratamentului, reieșind din rezultatele evaluării biofarmaceutice și farmacocinetice

### **Model de evaluare biofarmaceutică și farmacocinetică a medicamentelor – FENOBARBITAL**

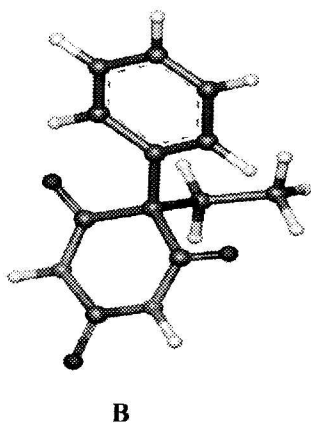
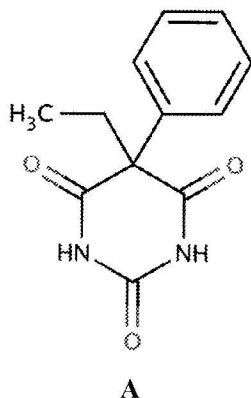
Preparatul este prezentat sub două forme: bază și sare de sodiu.

**DCI** (pentru fenobarbital): Phenobarbitalum

**Sinonime:** 5-ethyl-5-phenyl-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrion, 5-Ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6-trion, 5-Ethyl-5-phenylbarbituric, 5-ethyl-5-phenylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione, 5-Phenyl-5-ethylbarbituric acid, Fenobarbital, Phenobarbital, Phenobarbitol, Phenobarbitone, Phenobarbituric Acid, Phenylethylbarbiturate, Acid Phenylethylbarbituric, Phenylethylbarbitursäure, Phenylethylmalonylurea.

**Cod ATC:** N – Sistemul nervos  
 N03 – Antiepileptice  
 N03A – Antiepileptice  
 N03AA – Barbiturice și derivați  
 N03AA02 – Fenobarbital

**Denumirea IUPAC:** 5-ethyl-5-phenyl-1,3-diazinane-2,4,6-trione; sodium 5-ethyl-5-phenyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidine sodium (sare).

**Structura chimică 2D și 3D:****Fig. 123. Structura chimică 2D și 3D**

Notă: A - Fenobarbital 2D; B - Fenobarbital 3D.

**Descrierea fenobarbitalului**

Nr.o	Parametri	Fenobarbital	Fenobarbital sodic
1	Proprietăți fizice	Pulbere cristalină de culoare albă, cu gust slab amar, fără miros. Foarte puțin solubil în apă rece (1:1000), greu solubil în apă fierbândă, ușor solubil în alcool (1:10) și soluții alcaline.	Pulbere cristalină sau granule de culoare albă, fără miros. Foarte ușor solubil în apă (1:10), solubil în alcool, practic insolubil în cloroform și eter.
2	Temperatura de topire	174-178 °C	175 °C
3	pKa (constanta de ionizare)	7,4	7,4
4	cLogS	- 2,802	- 2,866
5	pH-ul soluției apoase saturate	5,0-6,0	9,2-10,2
6	Masa moleculară	232,24 Da	254,22 Da
7	cLogP	0,642	0,587
8	MLogP	0,780	Nu este determinat
9	Suma donatorilor de protoni (OH+NH)	2	1

10	Suma acceptorilor de protoni (N+O)	5	5
11	LogD (capacitatea de distribuție la pH=7.4)	calculată=1,51 ; experimentală= 1,14	Nu este determinat
12	Aria suprafeței polare a moleculei	75,27 Å <sup>2</sup>	81,59 Å <sup>2</sup>
13	Numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitatea moleculei)	2	2

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. Pentru a determina capacitatea de absorbție se utilizează *regula lui LIPINSKI* sau „*regula celor 5*”. Examinând datele structural moleculare ale fenobarbitalului și fenobarbitalului sodic (masa moleculară, ClogP, MlogP, numărul donozilor și acceptorilor de protoni, putem concluziona că acestea se încadrează în limitele valorilor conform regulii lui C. A. Lipinski. Astfel, administrarea acestor preparate pe cale orală nu ar crea probleme de absorbție și permeabilitate intestinală, **obținând scorul 4**.

Un alt parametru foarte important pentru o biodisponibilitate bună a medicamentelor administrate pe cale orală este *constanta de ionizare* (pK<sub>a</sub> – valoare intrinsecă, caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte).

Ecuția de mai jos permite evaluarea procentului molar de ionizare pentru acizi slabi:

$$\% \text{ ionizare} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(\text{pK}_a - \text{pH})}$$

$$\% \text{ formei neionizate} = 100 - \% \text{ formei ionizate}$$

**Procentul formei neionizate a fenobarbitalului  
în diferite segmente ale tractului gastrointestinal**

Segmentul TGI/ pH	Stomac (pH = 2,0)	Duoden (pH = 6,0)	Intestinul subțire (pH = 7,5)	Sânge (pH = 7,4)
Forma neionizată	99,99	96,2	44,2	50,0
Forma ionizată	4 x 10 <sup>-4</sup>	3,8	55,8	50,0

Atât în stomac (99,99%), cât și în duoden (96,2%) se află un procent destul de mare din forma neionizată a fenobarbitalului disponibil pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care traversează ușor membrana lipidică. În intestin acest procent este mai mic (44,2%), dar suficient pentru o absorbție eficientă și rapidă. În sânge raportul acestor forme este de 1:1. Prezența a 50% din forma neionizată în sânge permite și o trecere eficientă prin bariera hematoencefalică.

**Farmacocinetica fenobarbitalului.** Fenobarbitalul are o biodisponibilitate orală de aproximativ 90%. Concentrațiile plasmatice maxime se ating de la 8 la 12 ore după administrarea orală. Volumul de distribuție este de 0,54 litri/kg. Este unul dintre barbiturice cu cele mai lungi durate de acțiune. Acesta rămâne în organism pentru un timp foarte lung (timpul de înjumătățire biologică – de la 2 la 7 zile), are un grad scăzut de legare de proteine (de la 20 până la 45%). Fenobarbitalul este metabolizat de către ficat, în principal prin hidroxilare și glucuronoconjugare, induce izoenzimele din sistemul citocromului P450. Acesta este excretat în principal prin rinichi. Principalul metabolit, derivatul para-hidroxifenil rezultat prin intervenția enzimelor microzomale hepatice, este inactiv biologic. Efectul este lent și durabil: se instalează în 30–45 de minute și se menține 8–12 ore. Aproximativ 25% se excretă prin urină neschimbat, la un pH urinar normal. Concentrația plasmatică eficientă este de 10–40  $\mu\text{g/ml}$  (65–170 micromoli/litru), cu valori mai mici la copii. Fenomene toxice minore apar de la concentrația de 30  $\mu\text{g/ml}$  și pot fi severe la concentrații ce depășesc 60  $\mu\text{g/ml}$ . Cu timpul se dezvoltă un grad de toleranță la reacțiile adverse toxice. Pentru a realiza un platou al concentrației plasmatice sunt necesare 14–15 zile, dar cu mari variații individuale. Fenobarbitalul traversează bariera placentară și ajunge în laptele matern.

Au fost efectuate studii de farmacocinetică și biodisponibilitate la voluntari sănătoși adulți după administrarea de fenobarbital în doză de 2,6 mg/kg – intravenos și 2,9 mg/kg – oral. Timp de 21 de zile a fost monitorizată concentrația plasmatică a fenobarbitalului (HPLC). Valoarea medie a  $t_{1/2}$  de distribuție a fost de 0,18 ore, iar  $t_{1/2}$  de eliminare – 5,8 zile,  $Cl_{\text{total}}$  – 3,0 ml/kg oră<sup>-1</sup> și  $Cl_{\text{renal}}$  – 0,8 ml/kg oră<sup>-1</sup>,  $V_d$  – 0,60 l/kg. După administrarea comprimatelor concentrația maximă de 5,5 mg/l s-a stabilit peste 2,3 ore după administrare. Biodisponibilitatea pentru comprimate a fost de 94,9%, iar  $t_{1/2}$  de eliminare – 5,1 zile. Pe parcursul studiului nu a fost observată o autoinducție evidentă de eliminare a fenobarbitalului.

### **Formele farmaceutice existente. Evaluarea căilor de administrare.**

Fenobarbitalul (fenobarbitalul sodic) este fabricat sub formă de comprimate a câte 15, 30, 60 și 100 mg, deși nu toate dozele sunt disponibile în toate țările, de exemplu, în Australia doar comprimate de 30 mg. Comprimatele sunt dificil de administrat la nou-născuți, în afară de aceasta ele nu sunt disponibile în doze unice mici recomandate pentru tratament. Se mai produce și sub formă de sirop oral în concentrație de 20 mg/5 ml.

Siropul conține în calitate de substanțe auxiliare: zaharoză, glicerol, alcool etilic 13%, ulei volatil, coloranți – FD&C Red Nr.40 și FD&C Blue Nr.1. Datorită concentrației mari de alcool siropul nu este potrivit pentru copiii cu epilepsie. Uleiul volatil și coloranții din această formulă pot provoca reacții alergice la copii. Se mai fabrică și soluție injectabilă de fenobarbital sodic 10% (200 mg/2 ml) și 4% (40 mg/1 ml). Forma injectabilă este folosită în principal pentru a controla starea de rău epileptic, în timp ce formele orale sunt folosite pentru profilaxie și terapie de întreținere.

În Republica Moldova fenobarbitalul este prescris de majoritatea medicilor de familie ai CMF teritoriale și suburbane ca primă linie de prevenire a convulsiilor recidivante hipertermice ale nou-născuților după administrarea vaccinurilor, în doze 1-6 mg/kg/zi într-o priză sau divizată în câteva.

Fenobarbitalul, de asemenea, este folosit pe larg și în profilaxia icterului neonatal (hiperbilirubinemie). În această situație clinică dozele și perioada de administrare variază de la autor la autor: nou-născuți 5-10 mg/kg/zi timp de câteva zile după naștere, un alt studiu a demonstrat că doze chiar mai mici, de 1mg/kg/zi, sunt eficiente pentru prevenirea hiperbilirubinemiei neonatale.

**Mecanismul de acțiune** al barbituricelor (inclusiv al fenobarbitalului) este legat de afinitatea lor pentru receptorul GABA de care se fixează în situri distincte atât față de benzodiazepine, cât și de GABA (principalul neurotransmițător inhibitor din SNC), potențând efectul acestuia. Totodată, barbituricele blochează un receptor al glutamatului – principalul neurotransmițător excitator din SNC.

Barbituricele produc efectele lor farmacologice, prin creșterea duratei de deschidere a canalelor de ioni de clor de la un receptor GABA (farmacodinamia aceasta crește eficacitatea GABA). Suprimarea deschiderii canalelor pentru ionii de clor este motivul pentru care barbituricele au o toxicitate crescută comparativ cu benzodiazepinele în caz de supradozaj, mai ales acest lucru este observat la copii.

**Efectele adverse și tratamentul lor.** Tulburări ale sistemului nervos – somnolența matinală; sedarea, cel mai frecvent efect advers, devine deseori mai puțin intensă, în tratamentul pe termen lung; agitație, confuzie, hiperkinezie, ataxie, depresie SNC, modificări ale dispoziției, mai ales depresie, dar și iritabilitate, tulburări de memorie, tulburări de comportament – agitație și agresiune; toleranță; dependență fizică; sindrom de sevraj (tremor, anxietate, slăbiciune, neliniște, greață, vomă, convulsii, stări delirante); bradipsihie.

Tratamentul prelungit cu fenobarbital (100 mg pe zi timp de 3 luni) poate duce la dependență. Tulburări respiratorii – hipoventilație, apnee; tulburări cardiace: bradicardie, sincopă; tulburări vasculare – hipotensiune arterială; tulburări gastrointestinale – greață, vărsături, constipație; tulburări hepatobiliare – tulburări ale funcției ficatului, cazuri extrem de rare de hepatită; tulburări endocrine – scăderea concentrației serice a hormonilor tiroidieni; acnee și hirsutism la adolescenți. Tulburări hematologice și limfatic: anemie megaloblastică (mai ales constatată prin probe biologice, mai puțin evidentă clinic), din cauza deficitului de acid folic. Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralgi (sindrom umăr-mână, reumatism indus de fenobarbital), miopatie – apare în tratamentul asociat cu anticonvulsivante; cazuri de retracție a aponevrozelor palmare sau plantare, boală Peyronie. Scăderea densității osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții cu tratament de lungă durată cu Fenobarbital Zentiva. Tulburări ale sistemului imunitar: reacții de hipersensibilitate, reacții cutanate alergice (apar la 1–3% dintre pacienți) precum erupție cutanată maculopapuloasă, morbiliformă sau scarlatiniformă; mai apar: febră, adenopatie sau conjunctivită, însoțite de eozinofilie și insuficiență hepatică, ș.a.

**Supradozare.** Simptome – după aproximativ o oră de la supradozajul masiv cu fenobarbital apare un tablou clinic care include: greață, vărsături, cefalee, obnubilare, stări confuzionale și comă asociată cu un sindrom neurovegetativ caracteristic (bradipnee cu ritm neregulat, obstrucție traheo-bronșică, hipotensiune arterială). Tratament – lavaj gastric, administrări repetate de cărbune activat (pentru a diminua absorbția), tratament simptomatic și de susținere a funcției cardiovasculare, respiratorii și renale; monitorizarea și corectarea dezechilibrului hidro-electrolitic. Alte măsuri pentru situații excepționale: diureză forțată, hemodializă, dializă peritoneală, hemoperfuzie, alcalinizarea urinei, respirație asistată mecanic, antibioterapie, aport suplimentar de potasiu.

**Precauții.** Se recomandă reducerea dozelor administrate la pacienții cu etilism. Consumul de băuturi alcoolice este interzis în timpul tratamentului (datorită potențării reciproce a efectelor neurologice centrale). Fenobarbitalul nu este eficace în tratamentul absențelor și al crizelor mioclonice, pe care le poate agrava. Eficacitatea sa este îndoielnică în tratamentul crizelor atone. Se recomandă administrarea cu precauție la pacienții cu dureri acute, pacienții cu tulburare depresivă. Sedarea poate fi supărătoare la începutul tratamentului și în cazul creșterii dozelor, dar se atenuază în condiții de tratament cronic. Oprirea bruscă a tratamentului îndelungat cu fenobarbital determină aproape întotdeauna convulsii tonico-clonice la pacienții epileptici. Din cauza riscului de dependență se recomandă reducerea treptată a dozelor administrate atunci când se intenționează oprirea tratamentului sau înlocuirea cu un alt antiepileptic.

**Contraindicații.** Hipersensibilitate la substanța activă, la alte barbiturice sau la oricare dintre excipienți. Insuficiență respiratorie severă, porfirie, alăptare.

**Interacțiuni.** Antiepileptice: există interacțiuni complexe între antiepileptice, cu creșterea toxicității, dar fără creșterea corespunzătoare a efectului antiepileptic. Aceste interacțiuni sunt foarte variabile și impredictibile și se recomandă deseori în aceste situații monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale antiepilepticelor – a valproatului, carbamazepinei și fenitoinii.

Efectul fenobarbitalului este potențat de alte medicamente care deprimă activitatea sistemului nervos central: derivați opioizi (analgice, antitusive și medicamente utilizate pentru tratamentul de substituție), neuroleptice, alte barbiturice, benzodiazepine, alte anxiolitice, antidepresive cu efect sedativ, antihistaminice cu efect sedativ, antihipertensive cu efect central, precum și de alcoolul etilic. Fenobarbitalul determină diminuarea eficacității anticoagulantelor orale prin intensificarea metabolizării hepatice a acestora.

Fenobarbitalul determină diminuarea eficacității prin intensificarea metabolizării hepatice a: inhibitorilor de proteaze, a hormonilor sexuali feminini, a imunosupresoarelor (ciclofosamidă, tacrolimus), a doxiciclinei, disopiraminei, a glucocorticoizilor și mineralocorticoizilor, a teofilinei, aminofilinei ș.a.

**Indicații terapeutice:**

- ca antiepileptic: se administrează în monoterapie sau asociat cu alte antiepileptice pentru tratamentul epilepsiei: epilepsia parțială cu sau



fără generalizare secundară, epilepsia generalizată: crize tonice, clonice, tonico-clonice;

- ca hipnotic și sedativ: se administrează pentru tratamentul tulburărilor de somn și respectiv al stării de agitație psihomotorie, stărilor nevrotice sau stărilor care apar ca reacții adverse ale unor medicamente stimulante ale sistemului nervos central;
- ca inductor enzimatic hepatic și coleretic: se administrează pentru tratamentul icterelor congenitale cronice cu bilirubină neconjugată, precum și în anumite cazuri de colestază hepatică.

**Concluzii** (se prezintă concluzii la aspectele de optimizare a tratamentului, reieșind din rezultatele evaluării biofarmaceutice și farmacocinetice).

**Bibliografia** (se prezintă sursele bibliografice utilizate la efectuarea lucrării de curs).

**BIBLIOGRAFIA RECOMANDATĂ:****A. Obligatorie:**

1. LEUCUȚA S. *Biofarmacie și farmacocinetică*, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p. ISBN: 973-35-1413-6.
2. LEUCUȚA S. *Medicamente cu cedare modificată*. Cluj-Napoca, 2011, 383 p. ISBN : 978-73-133-956-6.
3. MIRCIOIU CONSTANTIN și a. *Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.1, Fundamente*. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008, 190 p. ISBN: 978-973-798-307-4.
4. MIRCIOIU CONSTANTIN și a. *Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.2, Evaluări comparative și corelări*. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008, 136 p. ISBN: 978-973-708-308-1.

**B. Suplimentară:**

1. IULIANA POPOVICI, DUMITRU LUPULEASA. *Tehnologie farmaceutică (tratat)*, vol.1.– Ed. Polirom– Iași, ed. IV, 2017, 720 p. ISBN / ISSN978-973-46-6579-2.
2. IULIANA POPOVICI, DUMITRU LUPULEASA. *Tehnologie farmaceutică (tratat)*, vol.2.– Ed. Polirom– Iași, ed. II, 2017, 1072 p. ISBN/ISSN 978-973-46-6920-2.
3. IULIANA POPOVICI, DUMITRU LUPULEASA. *Tehnologie farmaceutică (tratat)*, vol.3.– Ed. Polirom– Iași, ed. II, 2017, 848 p. ISBN/ISSN 978 973 46-6910-3.
4. JUERGEN SIEPMANN, RONALD A. SIEGEL, MICHAEL J. RATHBONE. *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery*, 2012, Publisher Springer US. XIV, 594 p.: DOI 10.1007/978-1-4614-0881-9.
5. LEON SHARGEL, ANDREW B.C. YU. *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*. 7<sup>th</sup>. Edition, 2016, Mc Graww-Hil Education. USA., 910 p. ISBN-13: 978-0071830935; ISBN-10: 0071830936.
6. MARCELA ACHIM. Micro- și nanoparticule utilizate în terapia la fiintă. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, 2010, 201 p. ISBN: 978-973-693-366-0.
7. MICHAEL J. RATHBONE, JONATHAN HADGRAFT, MICHAEL S. ROBERTS, MAJELLA E. LANE. *Modified-Release Drug Delivery Technology*. 2nd Edition CRC Press, Published May 28, 2008, 728 p., ISBN 9781420053555 – CAT# H5355.

8. POPA MARCEL, UGLEA CONSTANTIN. *Polimeric Nanomedicines*. Bentham Science Publishers, 2013, 790 p. ISBN: 978-1-60805-628-6.
9. SORIN E. LEUCUȚA, IOAN TOMIȚA. *Planuri experimentale și optimizarea formulării medicamentelor*, Ed. Risoprint, 2011, 296 p. ISBN 978-973-53-0630-4.

### **Surse de informare folosite la alcătuirea compendiului:**

#### **Publicații (în ordinea citării în text)**

1. Young, B. et al. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas* (5th edn). Churchill Livingstone, 2006. ISBN: 044306850x / 9780443068508.
2. Michael Trauner et al. *New Therapeutic Concepts in Bile Acid Transport and Signaling for Management of Cholestasis*. Review. HEPATOLOGY, Vol. 65, No. 4, 2017, p. 1393-1404). DOI 10.1002/hep.28991.
3. Amidon et al. *Theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability*. Pharm. Res. ,1995, Nr. 12, p. 413-420.
4. Cimpan G., Box K. *Measurement of Physicochemical Parameters ADMET- turning chemicals into drugs*. Nature-Biotechnology, 2001, 19, p. 722-726.
5. Lipinski, C.A. et al. *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*. Adv. Drug Deliv. Rev.1997, 23, 3-25.
6. Palm, K. et al. *Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans*. Pharm. Res. 1997,14, p. 568-571.
7. Comer J., Tam K. *Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement, in Pharmacokinetic Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies*, E: Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy, R.; VHCA: Zurich, 2001, 275-304.
8. Sarfaraz K. Niazi. *Handbook of Bioequivalence Testing*, 2007, 550 p.
9. Constantin Mircioiu, Dalia Miron, Flavian Rădulescu, Ion Mircioiu, Valentina Anuța. *Elemente de Biofarmacie și Farmacocintetică*, vol.II., Evaluări comparative și corelări, Ed. UMF „Carol Davila”, București, 2008, 136 p.
10. Ch. Jyothi et al. *Formulation and evaluation of fast dissolving tablets of zidovudine using sublimation technique*. World Journal of Pharmaceutical Research. 2018, volume 7, issue 13, 912-924. ISSN 2277-7105. DOI: 10.20959/wjpr201813-12681.

11. Patrick Kearney. *The Zydis oral fast-dissolving dosage form*. In: *Modified-Release Drug Delivery Technology*, edited by M.J. Rathbone, J. Hadgraft and M.S. Roberts, Marcel Dekker, Inc., New York, Basel, 2003, p. 191-201.
12. J.M. Packiaraj, et. al. *Formulation and evaluation of modified-release tablets of Corticosteroid*. Indo American Journal of Pharm Research. 2013;3(12), 1513-1530, ISSN NO: 2231-6876.
13. Markman JL1, Rekechenetskiy A, Holler E, Ljubimova JY. *Nanomedicine therapeutic approaches to overcome cancer drug resistance*. Adv Drug Deliv Rev. 2013, Nov;65(13-14):1866-1879. doi: 10.1016/j.addr.2013.09.019. Epub 2013 Oct 10.
14. Anjali Sharma and Ashok Kakkar. *Designing Dendrimer and Mikroarm Polymer Based Multi-Tasking Nanocarriers for Efficient Medical Therapy*. Molecules 2015, 20, 16987-17015; doi:10.3390/molecules 200916987 molecules.
15. H. Yang, *Targeted nanosystems: advances in targeted dendrimers for cancer therapy*, Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2016, vol. 12, no. 2, pp. 309-316.
16. Naderi N. et al. *Carbon nanotubes in the diagnosis and treatment of malignant melanoma*, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 2013, vol. 13, no. 1, pp. 171-185.
17. J. S. Beck et al. *A new family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid crystal templates*. J. Am. Chem. Soc., 1992, 114 (27), pp 10834-10843. DOI: 10.1021/ja00053a020.
18. Irina Ursachi. *Contribuții la studiul sistemelor magnetice nanostructurate cu interacțiuni*. Rezumatul tezei de doctorat, Iași, 2011, p.7.
19. Slowing I. et al. *Mesoporous silica nanoparticles for drug delivery and biosensing applications*, Advanced Functional Materials, vol. 17, no. 8, pp. 1225-1236, 2007.
20. Ochiuz L. et al. *Assessment of the in vitro release of alendronate sodium from mesoporous silica particles*. Farmacia, 2016, vol. 64, 1, 131-134.
21. S. Ghaderi, B. Ramesh, and A. M. Seifalian, *Fluorescence nanoparticles „quantum dots” as drug delivery system and their toxicity: a review*, Journal of Drug Targeting, 2011, vol. 19, no. 7, pp. 475-486. PMID: 20964619. DOI: 10.3109/1061186X.2010.526227.
22. W. R. Algar, A. J. Tavares, and U. J. Krull. *Beyond labels: a review of the application of quantum dots as integrated components of assays*,

- bioprobes, and biosensors utilizing optical transduction*, *Analytica Chimica Acta*, 2010, vol. 673, no. 1, pp. 1-25.
23. Lu W. et al. *Photoacoustic imaging of living mouse brain vasculature using hollow gold nanospheres*, *Biomaterials*, 2010, vol. 31, no. 9, pp. 2617-2626.
24. Kristjan Orthaber et al. *Skin Cancer and Its Treatment: Novel Treatment Approaches with Emphasis on Nanotechnology. Review Article*. *Journal of Nanomaterials Volume 2017 (2017)*, Article ID 2606271, 20 pages <https://doi.org/10.1155/2017/2606271>.
25. Geetha T. et al. *Sesamol-loaded solid lipid nanoparticles for treatment of skin cancer*. *Journal of Drug Targeting*, 2015, vol. 23, no. 2, pp. 159-169.
26. Dianzani C. et al. *Drug delivery nanoparticles in skin cancers*, *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 895986, 13 pages, 2014.
27. Phatsapong Yingchoncharoen et al. *Lipid-Based Drug Delivery Systems in Cancer Therapy: What Is Available and What Is Yet to Come*. *Pharmacological Reviews*, July 2016, 68 (3), 701-787; DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.115.012070>.
28. Swati Biswas et al. *Recent advances in polymeric micelles for anti-cancer drug delivery*. *Review European Journal of Pharmaceutical Sciences*. Volume 83, 15 February 2016, Pages 184-202. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.12.031>.
29. Xu Y. et al. *Polymeric nanoparticle-encapsulated hedgehog pathway inhibitor HPI-1 (NanoHPI) inhibits systemic metastases in an orthotopic model of human hepatocellular carcinoma*, *Clinical Cancer Research*, 2012, vol. 18, no. 5, pp. 1291-1302.
30. Melis Çağdaş, Ali Demir Sezer and Seyda Bucak (July 25th 2014). *Liposomes as Potential Drug Carrier Systems for Drug Delivery, Application of Nanotechnology in: Drug Delivery*, Ali Demir Sezer, IntechOpen, DOI: 10.5772/58459.
31. Rajdoula Rafe, Zebunnesa Ahmed. *Liposomal Drug Delivery Systems Have Opened a New Window in Pharmaceutical Sciences: A Literature-based Review*. *Asian Journal of Pharmaceutics* 11(4):250-254 • December 2017.
32. Jani RK, Gohil KM. *Liposomal Formulations in Cancer Therapy: Basic Concepts to Advanced Strategies*. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.* 2018; 10(5): 386-393. DOI: 10.25004/IJPSDR.2018.100505.
33. Dorrani M. et al. *Development of edge-activated liposomes for siRNA*

- delivery to human basal epidermis for melanoma therapy, *Journal of Controlled Release*, 2016, vol. 228, pp. 150-158.
34. Kumar A., Pathak K. and Bali V. *Ultra adaptable nanovesicular systems: a carrier for systemic delivery therapeutic agents*; *Drug Discovery Today*; 2012; 17; Numbers 21/ 22; 1233-1241.
35. N Kaur. *Transdermal Drug Delivery through Carriers: Transfersomes*; *PharmaTutor*; 2014; 2(12); 77-85.

### Surse internet (în ordinea citării în text)

1. [https://en.wikipedia.org/wiki/Oral\\_mucosa](https://en.wikipedia.org/wiki/Oral_mucosa)
2. <https://anatomie.romedic.ro/stomacul>
3. [www.rps.psu.edu](http://www.rps.psu.edu).
4. <https://pt.wikipedia.org/wiki/CYP2D6>
5. [www.skyepharma.com](http://www.skyepharma.com)
6. <http://www.france-rwanda.info/2016/07/sante-la-mort-commence-dans-le-colon.html>
7. <https://www.pharmacologicalsciences.us/aqueous-solution/info-dis.html>
8. <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/drug-action>
9. [www.old.ournet.md](http://www.old.ournet.md)
10. [www.rxlist.com/viadur-drug.htm](http://www.rxlist.com/viadur-drug.htm)
11. <https://www.ginecweb.com/implante-anticonceptivo-opciones-ventajas-y-desventajas/>
12. [www.medipedia.ro](http://www.medipedia.ro)
13. [www.erweka.com](http://www.erweka.com)
14. [www.skyepharma.com](http://www.skyepharma.com)
15. [https://www.researchgate.net/figure/Mesalamine-dissolution-profiles-in-simulated-fasted-state-using-the-proposed-nine\\_fig3\\_242131435](https://www.researchgate.net/figure/Mesalamine-dissolution-profiles-in-simulated-fasted-state-using-the-proposed-nine_fig3_242131435)
16. <https://www.mirena-us.com/mirena-up-close/>
17. <http://www.electrotherapy.org/modality/iontophoresis>
18. <https://www.mddionline.com/medtronic-puts-insulin-needle-out-sight-out-mind>
19. <https://ehealthromania.com/pompa-de-insulina-cu-senzor/>
20. <http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/plugins/nanotube/>
21. <https://sites.lafayette.edu/es101-03-fa13/2013/12/05/bottom-up-nano-fabrication/>

22. [https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-potential-applications-of-gold-nanoparticles-in-biology-and\\_fig1\\_286931813](https://www.researchgate.net/figure/Schematic-illustration-of-potential-applications-of-gold-nanoparticles-in-biology-and_fig1_286931813)
23. <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/68/3/701/tab-figures-data>
24. <https://en.wikipedia.org/wiki/Liposome>
25. <https://www.keycompounding.com/fighting-cancer-with-heat-triggered-liposome-grenades/>
26. <https://www.hindawi.com/journals/jdd/2011/939851/fig3/>
27. [https://www.researchgate.net/figure/Structural-features-of-liposomal-drug-delivery-systems-with-entrapped-molecule-Liposome\\_fig1\\_322288399](https://www.researchgate.net/figure/Structural-features-of-liposomal-drug-delivery-systems-with-entrapped-molecule-Liposome_fig1_322288399)
28. <https://www.intechopen.com/books/application-of-nanotechnology-in-drug-delivery/liposomes-as-potential-drug-carrier-systems-for-drug-delivery>
29. [https://businessdocbox.com/Biotech\\_and\\_Biomedical/74476825-Van-monoklonale-antilichamen-tot-nanolichamen-basisprincipes-en-technologie.html](https://businessdocbox.com/Biotech_and_Biomedical/74476825-Van-monoklonale-antilichamen-tot-nanolichamen-basisprincipes-en-technologie.html)
30. [https://en.wikipedia.org/wiki/Hybridoma\\_technology](https://en.wikipedia.org/wiki/Hybridoma_technology)
31. [https://www.researchgate.net/figure/Modi-fi-ed-USP-XXIII-in-vitro-dissolution-testing-apparatus\\_fig1\\_41563035](https://www.researchgate.net/figure/Modi-fi-ed-USP-XXIII-in-vitro-dissolution-testing-apparatus_fig1_41563035)
32. <https://knowledgeofpharma.blogspot.com/2017/04/dissolution-apparatus-apparatus-5.html>