

## NOTIUNI GENERALE DESPRE DROGURI ȘI MEDICAMENTE. FARMACOPEEA

Studiul medicamentelor implică utilizarea cunoștințelor acumulate la celelalte discipline preclinice în înțelegerea transformărilor din organism, dar și a mecanismelor intime de acțiune și a efectelor acestora. În acest sens, câteva definiții și noțiuni introductive sunt necesare.

**FARMACOLOGIA** reprezintă studiul substanțelor care interacționează cu sistemele sau cu organismele vii prin intermediul proceselor biochimice.

**MEDICAMENTUL** este o substanță utilizată pentru tratamentul, profilaxia sau diagnosticul unei boli.

**TOXICOLOGIA** este o ramură a farmacologiei care se ocupă cu studiul efectelor nedorite ale substanțelor medicamentoase asupra organismelor vii, dar și patologia iatrogenă (modificări patologice datorate administrării unui medicament).

**EFECTELE ADVERSE** sunt toate acțiunile nedorite ale unui medicament rezultate din lipsa de specificitate a acțiunii medicamentului. Trebuie știut faptul ca **toate** medicamentele produc reacții adverse, chiar și cele considerate de către pacienți ca fiind inofensive (de exemplu: vitamina C), în condițiile utilizării unor doze mari timp îndelungat.

**FARMACODINAMICA** reprezintă acțiunea unui medicament asupra unui organism viu și efectele pe care le produce prin intermediul mecanismului de acțiune și a interacțiunii cu receptorul, acolo unde este cazul.

**FARMACOCINETICA** este descrisă ca fiind acțiunea unui organism viu asupra unui medicament, incluzând patru etape esențiale: absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea. Mai poate fi definită ca și evoluția unui medicament la trecerea prin organism în funcție de timp și de doza administrată.

Alte noțiuni doar amintite, dar care vor fi studiate pe larg sunt:

**ABSORBȚIA** este drumul parcurs de un medicament de la locul de administrare în torrentul sanguin cu traversarea uneia sau mai multor

membrane biologice. Parametrii importanți legați de medicament, de care depinde absorbția sunt: liposolubilitatea, ionizarea, mărimea moleculei și prezența unui mecanism de transport.

**POTENȚA UNUI MEDICAMENT** reprezintă cantitatea relativă de medicament necesar a produce un anumit răspuns, determinată în principal de cantitatea de medicament care ajunge la locul de acțiune și de afinitatea medicamentului pentru un anumit receptor.

**EFICACITATEA** este definită ca efectul medicamentului cuantificat sub formă de răspuns maxim pe care e capabil să-l producă. Este determinată de către numărul de complexe medicament – receptor și abilitatea receptorului de a fi activat odată ce e legat. Există mai mulți parametri ce pot fi calculați:

- EC-50 = reprezintă concentrația medicamentului care produce 50% din răspunsul maxim

- ED-50 = doza de medicament farmacologic eficient la 50% din populație.

**ELIMINAREA** este procesul prin care un medicament este îndepărtat din organism, fie prin metabolizare, fie prin excreție.

**BIODISPONIBILITATEA** este procentul de medicament care este absorbit în patul vascular, apt pentru exercitarea efectului său farmacologic.

**CĂI DE ADMINISTRARE.** Un anumit medicament va fi administrat pe o anumită cale dependent de proprietățile sale, dar și de locul său de acțiune și de rapiditatea instalării efectului. Dintre căile de administrare enumerăm: sublinguală, orală, rectală, parenterală/injectabilă (subcutanată, intramusculară, intravenoasă, intraarterială, intraarticulară, intradermică), locală (topică) pe tegumente și mucoase, inhalatorie.

Sub denumirea generică de *remedii* sunt cuprinse mijloacele și metodele care exercită un efect favorabil asupra organismului fiind utilizate în scop terapeutic sau profilactic.

Remediile pot fi:

- psihice (sugestia, hipnotismul);
- fizice (căldura, radiația solară, razele UV, razele X, ultrasunetele, curentul electric de diferite tensiuni, tratamente balneo - terapeutice);
- chimice (cele mai utilizate).

Remediile chimice, cunoscute sub denumirea de medicamente sunt administrate sub diferite forme farmaceutice bolnavului, pe cale generală (sistemică) sau pe cale locală (topică).

*Medicamentul* (agentul terapeutic) este o substanță sau o asocieră de substanțe utilizate în scopul prevenirii, tratării, sau ameliorării unei boli sau a modificărilor funcționale la om sau animale.

În anumite cazuri medicamentul administrat devine biologic activ numai după metabolizarea sa în organism; acest medicament, lipsit inițial de activitate farmacologică se numește *pro-medicament* (pro-drug). Exemple: Ciclofosfamida, Levodopa, Valaciclovirul, etc.

Medicamentul include de asemenea și formele farmaceutice utilizate ca placebo.

*Placebo* este denumită o substanță lipsită de efecte farmacodinamice obiective, care uneori are o oarecare eficacitate terapeutică datorită sugestiei. Se pot utiliza două tipuri de placebo: pur, ex.: lactoza per os sau serul fiziologic i.m.; impur, doze subliminale de vitamine sau alte substanțe active.

Una dintre definițiile date medicamentului de Organizația Mondială a Sănătății (O.M.S.) are următoarea formulare: medicamentul este orice substanță sau asocieră de substanțe care modifică un proces fiziologic sau patologic, în beneficiul celui care-l folosește sau orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi administrată la om sau animale în vederea stabilirii unui diagnostic sau a refacerii, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice.

*Orice medicament poate deveni un toxic dacă este administrat în cantitate mai mare decât cea permisă sau în condiții necorespunzătoare.*

Clasificarea medicamentelor se face după diferite criterii:

1. După concepția terapeutică se disting medicamente alopată și homeopate:

- medicamente alopată (allos = altul + pathos = boală)

Reprezintă majoritatea formelor farmaceutice utilizate în terapeutică și sunt concepute după medicina clasică.

Prescrierea medicamentului alopat se bazează pe concepția lui Hipocrate: "contraria contrariis curantur" = ceea ce este contrar vindecă =

legea contrariilor, considerându-se că medicamentul acționează asupra bolii ca un *antidot* determinând vindecarea.

Metodei alopate i se pot adăuga: fitoterapia (care utilizează ca remediu numai plante medicinale), aromoterapia (sunt utilizate uleiuri volatile) precum și opoterapia (care utilizează organe sau țesuturi de animale).

*Proodusul vegetal* reprezintă organul sau o anumită parte a plantei, supusă unor prelucrări, uscată după recoltare, care se folosește pentru prepararea unor medicamente în farmacie sau în industria farmaceutică.

*Fitoterapia*, termen folosit prima dată de dr. Auguste Soins (1865) practicant botanist, este o ramură a Farmacoterapiei, care se ocupă de tratarea unor maladii cu ajutorul preparatelor farmaceutice de origine vegetală. Dacă *Fitoterapia clasică* utilizează în scop terapeutic produse vegetale în care sub aspect histologic sunt reprezentate de țesuturi adulte definitive din plantele medicinale, *Fitoterapia modernă* utilizează în scop terapeutic produse vegetale care, sub aspect histologic, conțin predominant țesuturi vegetale embrionare sau meristematice și ea este cunoscută sub diferite denumiri (ex.: Gemoterapie). Termenul de *Gemoterapie* provine din cuvântul latin *gemma* (pl. *gemmae*) care semnifică mugure foliar (partea apicală, nedezvoltată, embrionară a tulpinii și ramificațiilor ei).

În contextul tratamentelor alopate naturale *aromoterapia* poate ocupa un loc important. *Uleiurile esențiale* sunt compuse dintr-o multitudine de principii active cunoscute și într-o concentrație rar întâlnită în regnul vegetal. În plus influența aromelor asupra anumitor arii corticale explică impactul uleiurilor esențiale din punct de vedere mental și psihologic. *Aromoterapia* explică proprietățile uleiurilor esențiale raportându-se la componentele moleculare aromatice, de aceea, se consideră că aromoterapia este o alopatie naturală. Uleiurile esențiale pot pătrunde în organism pe diferite căi (cutanată, inhalatorie, orală, rectală). Modul de acțiune al moleculelor aromatice se desfășoară la diferite nivele, în esență se consideră că uleiurile esențiale au o acțiune directă (antiseptică, detoxifiantă, metabolică), dar și indirectă (asupra proceselor biologice și prin modificările produse la nivel local dar și sistemic).

- medicamente homeopate (*homoios* = asemănător + *pathos* = boală); se utilizează frecvent și sub termenul de remedii homeopate.

Sunt concepute pe baza concepției lui Hahnemann: "similia similibus curantur" = ceea ce este asemănător vindecă = legea similitudinii, considerându-se că un remediu este eficient împotriva unei boli dacă determină la omul sănătos aceleași simptome cu maladia respectivă.

Principiile specifice tratamentului homeopat sunt: legea similitudinii, administrarea remediuului în cantități foarte mici și experimentarea pe om.

În prezent sunt cunoscute peste 2000 de medicamente homeopate de origine vegetală (cele mai numeroase), minerală și animală.

Materiile prime vegetale (cele mai utilizate) sunt supuse macerării cu alcool obținându-se tinctura mamă, care se concentrează la 10 părți din masa inițială. Produsul concentrat numit sușă homeopatică este diluat succesiv la 1:10 = diluție decimală (D) și/sau la 1:100 = diluție centezimală (C). La fiecare diluare flaconul este agitat puternic, operație numită dinamizare, efectuată pentru creșterea puterii terapeutice.

Clasificările medicamentelor prezentate în continuare se referă la tratamentul alopatic.

2. După origine (sau surse de obținere) se diferențiază medicamente : naturale, semisintetice și sintetice.

- medicamentele naturale pot fi de origine: vegetală (muguri, flori, frunze, semințe, rădăcini, rizomi, scoarțe); animală (organe, țesuturi sau glande uscate administrate sub formă de pulberi; sângele și elementele sale, ex.: plasma); minerală (sulfatul de sodiu, oxidul de magneziu, bicarbonatul de sodiu, clorura de sodiu, sărurile insolubile de bismut, talcul, sulful, etc.).

*Principiul activ*, denumire sinonimă cu *substanță activă*, *substanță medicamentoasă* definește o materie primă, biologică minerală sau chimică responsabilă de o anumită/anumite acțiuni terapeutice. Noțiunea de principiu activ se datorează medicului elvețian Paracelsus care în 1527 arată că numai o mică parte din plantă este activă. Termenul poate defini și un grup de substanțe active numit *fitocomplex*, existent într-un produs vegetal, care prezintă o acțiune terapeutică specifică; ex.: glicozizii cardiotonici din digitală, alcaloizii din frunzele de mătrăgună, alcaloizii din opiu, etc.

Termenul de *drog* desemna o materie primă vegetală (o parte sau plantă medicinală în întregime) utilizată după uscare pentru obținerea medicamentelor prin diferite operații (mărunțire, extracție, comprimare).

Ex.: frunzele de mentă, florile de tei, fructele de fenicul, florile de mușețel, etc.

În prezent în limbaj farmaceutic termenul de drog este rezervat numai drogurilor propriu-zise, iar în limbajul curent internațional este sinonim cu stupefiant. *Stupefiantele* (droguri) sunt substanțe naturale, dar și de semisinteză sau sinteză a căror utilizare antrenează o intoxicație cronică caracterizată prin obișnuință și toxicodependență.

- medicamente de semisinteză, sunt obținute prin modificările realizate în structura chimică a substanțelor medicamentoase naturale (ex: penicilinele de semisinteză).

- medicamentele de sinteză sunt preparate de sinteză totală în care întreaga moleculă rezultă prin reacții chimice (acidul acetic salicilic, sulfamidele, barbituricele, benzodiazepinele,  $\beta$ -blocantele etc).

3. După gradul de toxicitate, medicamentele și substanțele farmaceutice se împart în trei grupe, prevăzute în farmacopee:

- medicamente anodine (obișnuite) cu activitate și toxicitate redusă.

Se utilizează în doze de ordinul gramelor. Sunt păstrate în recipiente incolore sau colorate în brun, bine închise, cu etichetă cu inscripție neagră pe fond alb.

- medicamente/substanțe puternic active (sau eroice) sunt substanțe foarte active. Medicamentele din această grupă au doze terapeutice uzuale de ordinul centigramelor. Se păstrează la Separandum, în recipiente cu etichetă cu inscripție roșie pe fond alb. În Farmacopeea Română (F.R.) ed. X sunt prezentate la capitolul Tabele într-un tabel denumit Separanda, în ordine alfabetică, în limba latină. Aceste medicamente se eliberează numai pe bază de rețetă.

Ex.: Chinidina, Cofeina, Ciclobarbitolul, Diazepam, Furosemid, Hidrocortizon hemisuccinat, Isoniazida, Nifedipina, Papaverina clorhidrat, Paracetamol, Propranolol, Teofilina, etc.

- medicamente și substanțe toxice și stupefiant, sunt substanțe foarte active și foarte toxice a căror doză terapeutică de ordinul miligramelor sau fracțiuni de mg este apropiată de doza toxică. Sunt păstrate la Venenum, sub cheie, în recipiente bine închise, cu etichetă cu inscripție albă pe fond negru și în plus eticheta "cap de mort" (pentru formele

farmaceutice concentrate). Sunt eliberate din farmacie numai pe bază de rețetă și numai transformate într-o formă farmaceutică. În F.R. X, medicamentele și substanțele toxice și stupefiante sunt prezentate în tabelul Venena.

Ex.: Acenocumarol, Atropina sulfat, Cocaina, Codeina, Digoxina, Metadona, Morfina clorhidrat, Opiul, Pilocarpina clorhidrat, etc.

4. După modul de formulare, medicamentele se clasifică în:

- medicamente magistrale, sunt acelea care se prepară în farmacie la cerere, pe baza rețetei individualizate pentru un bolnav și nu au o formulă fixă. Sunt medicamente preparate în cantități mici, cu termen scurt de valabilitate și utilizare imediată.

- medicamente oficinale sunt medicamentele înscrise în farmacopee având o formulă fixă și o durată mare de păstrare; au și o denumire proprie = denumirea oficială (pulberea Dower, pulberea Bourget, glicerina boraxată, tinctura Davilla). Se prepară la farmacie în cantități mai mari după rețetă sau după formula din farmacopee, și se pot elibera imediat bolnavului la cerere, cu sau fără prescripție medicală. Aceste medicamente pot intra în formula unor medicamente magistrale.

- medicamente industriale, produse farmaceutice sau specialități farmaceutice. Reprezintă în prezent aproximativ 98% din medicamentele eliberate din farmacie. Sunt preparate în industria farmaceutică, au o formulă fixă, sunt exact dozate iar formele farmaceutice au o biodisponibilitate optimă și un termen de valabilitate mare 1 - 3 - 5 ani. Nomenclatura medicamentelor industriale poate fi dată de:

- denumirea chimică sistemică care redă structura chimică a substanței medicamentoase; este utilizată pentru substanțe cu structură mai simplă (ex: acid acetic salicilic, bicarbonat de sodiu);
- denumirea comună internațională (D.C.I.) este propusă de O.M.S. având ca scop generalizarea denumirii substanțelor medicamentoase;
- denumirea oficială, este denumirea indicată în farmacopee și reprezintă denumirea oficială din țara respectivă fiind folosită în farmacie și pentru prescripția magistrală;
- denumirea comercială, înregistrată (marcă înregistrată) sau nu este dată de firma producătoare a medicamentului.

Constituirea D.C.I. răspunde directivelor generale O.M.S. (2002) pentru "formarea D.C.I. aplicabilă substanțelor farmaceutice" conform

căroră: “înrudirea între substanțe din aceeași clasă farmacologică va fi indicată în D.C.I. dacă este posibil, prin utilizarea segmentelor – cheie comune. *Segmentul-cheie* din D.C.I. este partea comună (și obligatorie) pentru toate produsele din aceeași clasă farmacologică. În tabelul I sunt exemplificate unele segmente-cheie ale denumirilor comune internaționale.

**Tabelul 1.** Segmente-cheie ale D.C.I. (listă non-exhaustivă)

<b>Segmente-cheie ale D.C.I.</b>	<b>Clasa farmacologică</b>
- azosin	alfa blocante
- bactam	inhibitor de betalactamaze (excepție acid clavulanic)
- barbital	barbiturice
- cef	cefalosporine
- cilina	derivați de penicilină
- coxib	inhibitori de ciclooxigenază
- ciclina	ciline
- icam	AINS grupa oxicami
- lukast	antagoniștii receptorilor pentru leucotriene
- micina	derivați de streptomicină
- olol	beta-blocante
- oxacină	chinolone
- prazol	inhibitorii pompei protonice
- parine	derivați de heparină
- pril	inhibitorii enzimei de conversie
- sartan	antagoniștii receptorilor angiotensinei II
- setron	antagoniștii 5HT3
- tidina	antihistaminice H <sub>2</sub>
- zepam	benzodiazepine

Termenul de medicament *generic* este dat medicamentului industrial reprodus (copiat) după un medicament original care există deja în uz. El trebuie să îndeplinească următoarele condiții: aceeași compoziție cantitativă și calitativă în substanțe cu medicamentul original, aceeași formă



farmaceutică, aceeași activitate pentru aceleași utilizări terapeutice și să fie bioechivalent cu medicamentul reprodus. Medicamentul generic nu poate fi înregistrat.

5. După modul de prescriere și eliberare:

- specialități medicale sunt medicamentele care fac obiectul unei rețete medicale și se eliberează numai pe bază de rețetă (pot fi medicamente magistrale, oficinale sau industriale)

- medicamente esențiale: se referă la medicamentele stabilite de Organizația Mondială a Sănătății (aproximativ 200 de produse) ca fiind absolut necesare țărilor în curs de dezvoltare pentru satisfacerea nevoilor de bază a majorității populației, îndeosebi în condițiile asistenței medicale primare; se pot elibera cu sau fără rețetă.

- medicamente eliberate fără prescripție medicală denumite și medicamente OTC (over the counter = medicamente peste lista medicamentelor esențiale stabilite de O.M.S.). Aceste medicamente semnifică automedicația și sunt utilizate de bolnav fără prescripție medicală și fără implicarea medicului. Ex.: analgezice - antipiretice, antitusive, sedative vegetate (de tip valeriană), vasodilatatoare și tonice venoase, unele vitamine, minerale și oligoelemente, medicamente geriatrice, anticoncepționale, remedii gastro - intestinale (laxative, anumite antidiareice). Sunt excluse din categoria OTC medicamentele cu risc important de reacții adverse precum și formele injectabile.

6. După calea de administrare:

- medicamente administrate pe cale orală sau de uz intern;
- medicamente administrate pe căile parenterale: i.m., i.v., s.c.;
- medicamente administrate pe căile transmucozale: mucoasele bucale, nazală, oculară, auriculară, pulmonară, rectală, vaginală și uretrală;
- medicamente administrate pe cale cutanată.

7. După consistența lor (starea de agregare), medicamentele se diferențiază în: solide, semisolide, lichide și gazoase.

Pentru a putea fi administrată unui bolnav orice substanță medicamentoasă, indiferent de origine, trebuie condiționată sub o anumită formă farmaceutică sau preparat medicamentos compus din

substanța/substanțele medicamentoase și substanțele auxiliare (excipienți și adjuvanți).

## **FARMACOPEEA**

Farmacopeea constituie codul oficial privitor la denumirea, prepararea, controlul, păstrarea și prescrierea medicamentelor.

În prezent în țara noastră, este în vigoare ediția a X-a a Farmacopeei Române (F.R.X).

Farmacopeea este lucrarea principală care ghidează practica farmaceutică, unele din prevederile ei fiind de interes și pentru medic, iar reglementările sale au caracter de lege.

F.R.X este structurată în trei părți:

- prima parte conține: monografiile individuale de substanțe, produse vegetale și preparate farmaceutice și monografiile generale pentru preparate farmaceutice.

Monografiile individuale ale substanțelor medicamentoase sunt expuse în ordine alfabetică și cuprind: denumirea în limba latină, în limba română, formula chimică, proprietăți fizico-chimice, metode pentru identificare și determinarea cantitativă a substanței, condiții de puritate și de conservare, doza maximă pentru o dată și pentru 24 de ore, acțiunea farmacologică și întrebuițări.

- partea a doua conține metode generale de analize folosite în laboratoarele farmaceutice: determinări fizico-chimice, chimice, farmacognostice, biologice și biochimice.

- partea a treia a FRX cuprinde tabele cu:

- numărul de picături la un gram soluție pentru unele medicamente lichide;
- dozele terapeutice uzuale și maxime ale medicamentelor pentru adulți;
- tabelul Separanda ce conține medicamente și substanțe foarte active sau eroice;
- tabelul Venena cu medicamente și substanțe toxice și stupefiante.

În Farmacopee se prevede și termenul de “perioadă de valabilitate” = perioada de timp în care un produs medicamentos își păstrează integral caracteristicile din monografia respectivă în limite admise. La medicamentele realizate în industrie perioada de valabilitate (data de

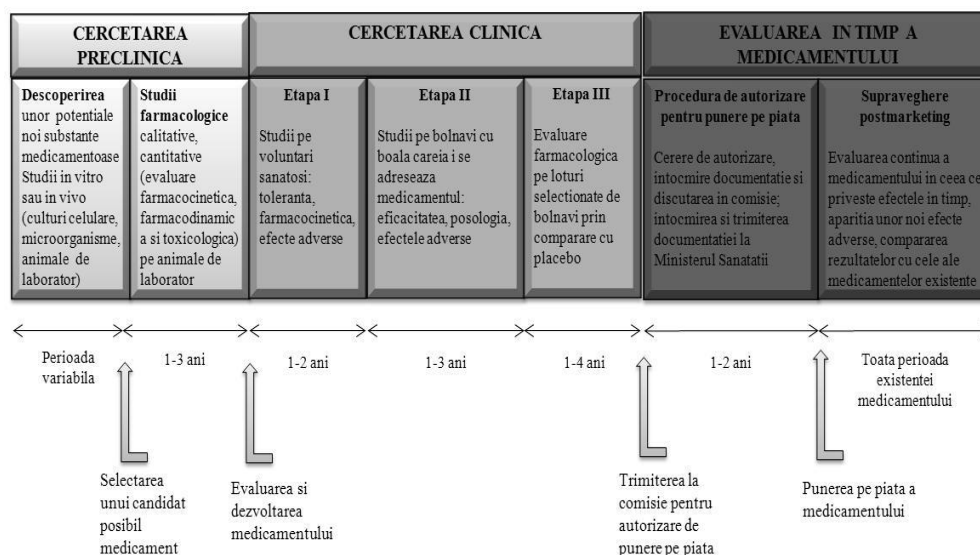
fabricație și data de expirare) trebuie să se prevadă pe eticheta recipientului. Dacă data de expirare nu este prevăzută, se înțelege că medicamentul respectiv are o perioadă de valabilitate de 5 ani. La medicamentele obținute în farmacie pe eticheta recipientului trebuie să se prevadă data de preparare.

## METODOLOGIA INTRODUCERII UNUI NOU MEDICAMENT IN TERAPEUTICĂ

Scopul cercetării chimico-farmaceutice moderne constă în realizarea unor noi medicamente cât mai eficiente și cu o toxicitate cât mai redusă.

Pentru a realiza aceste obiective, după elaborarea unei structuri chimice și sinteza acesteia în laborator, substanța respectivă pentru a ajunge în stadiul de medicament trebuie să parcurgă etape foarte riguroase. Acestea sunt încadrate în două mari perioade de cercetare urmate de evaluarea medicamentului și după punerea lui pe piață (Figura 1):

- I. Cercetarea preclinică;
- II. Cercetarea clinică;
- III. Evaluarea in timp a medicamentului.



**Figura 1.** Etapele parcurse de o substanță pentru a ajunge medicament autorizat

## I. Cercetarea preclinică (1 - 3 ani)

Înainte de cercetarea preclinică propriu-zisă a unei substanțe medicamentoase se fac inițial diverse studii mai mult sau mai puțin țintite asupra unui compus. Uneori, în timpul cercetării potențialii candidați sunt descoperiți întâmplător, urmând mai apoi să se evalueze posibilitatea luării în considerare ca și medicament.

Cercetarea preclinică se realizează pe animale de laborator cuprinzând specii diferite, sănătoase sau cu modificări cât mai apropiate de starea patologică la om.

Cercetarea preclinică cuprinde:

- **teste calitative (screeningul farmacologic):** constau în testarea substanței de cercetat prin care se stabilește profilul general farmacologic;

- **teste cantitative:** constau în cercetări de farmacocinetică, farmacodinamie și toxicologie a substanței de cercetat;

- a) *evaluarea farmacocinetică* urmărește determinarea parametrilor privind drumul parcurs de substanță în organism, preferându-se modul de administrare prevăzut pentru om;

- b) *evaluarea farmacodinamică* se referă la:

- efectele asupra animalelor sănătoase;
- efectele farmacoterapeutice la animalele cu afecțiunea căreia medicamentul îi este destinat;
- eventualele reacții adverse.

- c) *evaluarea toxicologică* include:

- toxicitatea acută ce constă în determinarea DL50 (doza letală la 50% din animalele de laborator);
- toxicitatea cronică constă în urmărirea unor loturi separate cuprinzând cel puțin două specii de animale de laborator, la care se administrează pe un interval lung de timp trei doze diferite în funcție de DL50;
- riscul producerii de efecte mutagene, teratogene și cancerigene;
- cercetarea toleranței locale pentru substanțele destinate a fi administrate local.

Rezultatele cercetării preclinice sunt prelucrate statistic, se compară cu date din literatură, cu produse având aceleași efecte și dacă substanța rămâne promițătoare pentru utilizarea terapeutică, se trece la etapa următoare.

## **II. Cercetarea clinică (3 - 8 ani)**

Se realizează pe oameni, folosind datele obținute anterior și cu respectarea unor reguli etice foarte stricte.

Pentru efectuarea acestei etape sunt necesare două condiții esențiale:

- **consimțământul bolnavului** cu informarea acestuia asupra eventualelor reacții adverse ce pot apărea. La apariția acestora, se întrerupe administrarea noului medicament.

- **lipsa de nocivitate a tratamentului**

Cercetarea clinică cuprinde în ordine cronologică următoarele etape:

### **1) etapa I (farmacologie clinică) 1-2 ani**

Se realizează pe un lot de 20 - 80 voluntari sănătoși (de obicei bărbați adulți) începându-se cu o doză minimă dedusă din DL50 pentru specia de animale cea mai sensibilă, doză care se crește progresiv până la cea care produce efecte farmacodinamice evidente. Se urmăresc:

- toleranța, măsura în care omul suportă substanța de cercetat;
- farmacocinetica substanței: - cum și cât se asimilează;
  - pe ce cale se metabolizează, și se elimină și în cât timp;
- reacțiile adverse apărute ce pot fi asemănătoare sau diferite, în sensul că pot apare altele noi sau unele dintre ele pot lipsi datorită echipamentului enzimatic diferit la om față de animal.

În această etapă se stabilește: doza administrată, calea sau căile de administrare, intervalul dintre doze, toxicitatea substanței testate și doza minimă la care aceasta apare.

### **2) etapa a II - a (primele încercări terapeutice) 1 - 3 ani**

Se efectuează asupra unui lot de 50 - 200 bolnavi internați suferind de afecțiunea potrivită efectului terapeutic a substanței de cercetat.

Se apreciază raportul risc/beneficiu urmărind:

- eficacitatea substanței;
- posologia optimă;
- efectele adverse.

Dacă raportul risc/beneficiu nu este în favoarea beneficiului sau dacă efectele terapeutice sunt mult sub cele produse de un alt medicament existent pe piață, drumul parcurs de substanță pentru a deveni medicament se oprește aici.

### **3) etapa a III - a (evaluarea terapeutică extinsă) 1 - 4 ani**

Se efectuează asupra unui lot de 300 până la mii de bolnavi spitalizați și în ambulator.

Testarea se poate face pe loturi selecționate (randomizat) de pacienți în comparație cu un lot martor. Lotul martor poate fi reprezentat de bolnavi cu o altă afecțiune sau cu aceeași afecțiune, dar cu grad de severitate diferit.

Ca și substanța administrată bolnavului, comparația se face cu un placebo (substanță identică ca mărime, formă, gust cu cea testată, dar fără efect terapeutic) prin următoarele metode:

- simplu - orb (numai medicul cunoaște care dintre loturi primește substanța de cercetat);
- dublu - orb (nici medicul, nici pacienții nu cunosc substanța folosită; singurul care știe este farmacologul care a inițiat testarea).

În această etapă se finalizează toate datele privind întregile caracteristici ale substanței, interacțiunile cu alte medicamente și criteriile de siguranță.

**III. Evaluarea în timp a medicamentului.** În continuare, noul medicament este evaluat de comisiile de specialitate acreditate la nivel național și urmărit în continuare chiar dacă a fost autorizat.

1) **Procedura de autorizare pentru punerea pe piață.** Pentru utilizarea în terapeutică a medicamentului respectiv, el trebuie să fie autorizat și/sau înregistrat de Ministerul Sănătății.

Pentru aceasta, trebuie parcurse următoarele etape:

- cererea de autorizare și/sau înregistrare a unui medicament se adresează Comisiei Medicamentului din Ministerul Sănătății de către cel interesat (persoană fizică sau instituție) să introducă medicamentul în circuitul terapeutic;

- pentru medicamentele noi, dacă rezultatele clinice au fost favorabile, Comisia Medicamentului acordă avizul terapeutic producătorului;

- acesta va prezenta comisiei: probe din seria 0, proiectul de prospect și proiectul de normă internă;

- după verificarea probelor primite, este elaborat proiectul de normă internă definitiv, de către Institutul pentru Control de Stat al Medicamentului și Cercetării Farmaceutice. Fiecare indicație terapeutică va

trebui autorizată. Medicul are dreptul să utilizeze substanța și pentru alte afecțiuni decât cele autorizate, aceasta purtând numele de utilizare off label. Utilizarea off label nu este suportată de sistemul de asigurări de sănătate, iar în unele situații în care apar efecte adverse severe, iar pacientul apelează la justiție, reglementarea se va face conform legislației în vigoare.

- se redactează apoi norma internă finală și Comisia Medicamentului acordă avizul de fabricație și înregistrare, după care întocmește și trimite la Ministerul Sănătății documentația necesară. Fiecare medicament va trebui însoțit de rezumatul caracteristicilor produsului și de prospectul pentru pacient. Prospectul pentru pacient va trebui să se regăsească în fiecare cutie cu medicamentul respectiv.

- în final Ministerul Sănătății va emite autorizația de fabricare și certificatul de înregistrare. Autorizație de punere pe piață este într-o primă etapă valabilă o perioadă de 5 ani după care, medicamentul va trebui reevaluat. A doua autorizație de punere pe piață este validă pe timp nedefinit, practic până când producătorul hotărăște să îl retragă sau autoritatea competentă în domeniu hotărăște retragerea medicamentului.

## 2) **Supraveghere postmarketing**

Cercetarea medicamentului nu se oprește prin lansarea lui pe piață, ci continuă încă mulți ani, timp în care:

- se confirmă valoarea sa terapeutică
- se descoperă noi acțiuni mai importante decât cele pentru care a fost creat;
- se compară rezultatele tratamentului cu noul medicament, cu cele ale altor medicamente utilizate deja în tratamentul aceleiași afecțiuni;
- se studiază incidența și gravitatea efectelor adverse; unele efecte adverse pot fi observate doar în timp deoarece apar sub expunerea repetată, constantă la un medicament (de exemplu: dezvoltarea unor tumori maligne).

Un medicament introdus în terapeutică poate fi retras de pe piață de către Ministerul Sănătății prin radierea înregistrării și anularea certificatului de înregistrare în următoarele situații:

- apariția de reacții adverse noi și grave;



- când medicamentul respectiv este depășit de progresele terapeutice, are eficacitate necorespunzătoare sau prezintă un bilanț nefavorabil beneficiu – risc;
- când producătorul solicită oprirea fabricării medicamentului, dacă prin aceasta nu se aduc prejudicii asistenței cu medicamente a populației.



## VERIFICAREA CUNOȘTINȚELOR

1. Placebo reprezintă:
  - A. un medicament cu toxicitate crescută;
  - B. o substanță extrasă din produse vegetale;
  - C. o substanță lipsită de efecte farmacodinamice obiective;
  - D. o substanță utilizată în studiile clinice a medicamentelor pentru comparație;
  - E. un medicament homeopat.
  
2. În etapa de cercetare preclinică a medicamentului se evaluează:
  - A. răspunsul la medicament a unui lot de pacienți cu afecțiunea căreia îi este destinat medicamentul;
  - B. stabilirea profilului general farmacologic;
  - C. perioada de valabilitate din Farmacopee;
  - D. toleranța la voluntarii sănătoși;
  - E. efectele asupra animalelor sănătoase.
  
3. Medicamentele anodine sunt:
  - A. medicamente cu toxicitate crescută;
  - B. medicamente stupefiante;
  - C. medicamente interzise pentru consumul uman;
  - D. medicamente stupefiante;
  - E. medicamente cu toxicitate și activitate reduse.

4. Un medicament introdus în terapeutică poate fi retras de pe piață în următoarele situații :

- A. la apariția unor efecte adverse severe;
- B. la solicitarea producătorului fără a ține cont dacă retragerea aduce sau nu prejudicii populației;
- C. dacă raportul risc/beneficiu nu este în favoarea beneficiului;
- D. la apariția unor medicamente noi, mai performante și cu reacții adverse mult reduse;
- E. efecte terapeutice mai reduse comparativ cu ceea ce există în prezent pe piață.

5. Farmacopeea reprezintă:

- A. lucrarea principală care ghidează practica farmaceutică;
- B. lucrarea cu reglementări ce au caracter de lege;
- C. încăperea specială unde sunt păstrate substanțele cu toxicitate crescută;
- D. codul oficial privitor la denumirea, prepararea, controlul, păstrarea și prescrierea medicamentelor;
- E. încăperea unde sunt preparate medicamentele în farmacie.

6. Medicamentul generic se caracterizează prin:

- A. este un medicament original;
- B. este un medicament reprodus după un medicament original;
- C. este bioechivalent cu medicamentul reprodus;
- D. poate fi înregistrat (poate deveni marca înregistrată);
- E. are aceeași compoziție cantitativă și calitativă ca și medicamentul original.

7. Medicamentele OTC (over the counter) sunt:
- A. medicamente eliberate fără rețetă;
  - B. medicamente eliberate din farmacie numai dacă sunt scrise pe rețete speciale;
  - C. medicamente utilizate de către bolnav ca automedicație;
  - D. medicamente ce pot fi utilizate de către bolnav fără implicarea medicului;
  - E. medicamente păstrate în dulapul Separandum.
8. Etapa a II-a de cercetare clinică a medicamentului cuprinde:
- A. finalizarea datelor privind întregile caracteristici ale substanței;
  - B. eficiența substanței pe un lot de voluntari sănătoși;
  - C. efectele adverse la un lot de bolnavi internați;
  - D. efectele farmacoterapeutice la animalele de laborator suferind de boala căreia îi este destinat medicamentul;
  - E. posologia optimă a medicamentului la pacienți suferind de boala căreia îi este destinat medicamentul.
9. Nomenclatura unui medicament poate fi dată de:
- A. denumirea comună internațională;
  - B. denumirea chimică;
  - C. denumirea comercială;
  - D. denumirea toxicologică;
  - E. denumirea magistrală.
10. Acțiunea unui medicament asupra unui organism viu și efectele pe care le produce prin intermediul mecanismului de acțiune reprezintă:
- A. farmacodinamica;
  - B. farmacocinetica;
  - C. eficacitatea;
  - D. biodisponibilitatea;
  - E. potența.