

## INFLUENȚA ALIMENTAȚIEI ASUPRA METABOLISMULUI CODEINEI

Dan Negrescu

(Cond. șt. – Tamara Cotelea, dr.farm.,conf. univ., cat. Chimie Farmaceutică și Toxicologică)

**Introducere.** Codeina este unul din cei 40 de compuși ai opiului. În prezent se utilizează ca antitusiv, antidiareic și analgezic. Automedicația irațională și iresponsabilitatea specialiștilor au transformat-o în otravă. Cea mai gravă reacție adversă fiind depresia respiratorie. Efectul toxic al codeinei se datorează metaboliților în special morfinei.

**Scop.** Obiectivul acestei lucrări este de a determina metaboliții codeinei în dependență de mediu. Inhibitorii enzimei CYP2D6 (fluoxetina, difenhidramina) scad concentrația morfinei, însă unii inductori ai enzimei (rifampicina și dexametazona) măresc rata metabolizării codeinei în morfină. De asemenea se va cerceta influența alimentației asupra metabolismului codeinei.

**Material și metode.** Identificarea metaboliților se efectuează prin cromatografia pe strat subțire în sistemele de solvenți: etilacetat-metanol-amoniac conc. (85:10:5), metanol-amoniac conc.(100:1,5) ulterior aplicînd metoda HPLC.

**Rezultate.** Conversia codeinei în morfină are loc în ficat și este catalizată de enzima CYP2D6 ce face parte din familia citocromului P450. Enzima CYP3A4 transformă codeina în norcodeină și UGT2B7 participă la conjugarea codeinei, norcodeinei și morfinei cu formarea a 3- și 6- glucuronizilor. Din metaboliții codeinei au fost identificați 6-glucuronid codeina, norcodeina, morfina, 3-glucuronid morfina, 6-glucuronid morfina, normorfina. Administrarea inductorilor enzimatici mărește de 3 ori concentrația morfinei. Ceaiul scade absorbția codeinei, însă greșful mărește concentrația morfinei.

**Concluzii.** Preparatele cu codeină se procură fără rețetă, astfel mărindu-se șansa apariției reacțiilor adverse la pacient. Populația trebuie informată pentru combaterea reacțiilor adverse grave.

**Cuvinte cheie.** Codeina, alimentație, morfina, metaboliți, reacții adverse.

## THE INFLUENCE OF FOOD ON CODEINE METABOLISM

Dan Negrescu

(Sci. adviser: Tamara Cotelea, PhD., associate prof., chair of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry)

**Introduction.** Codeine is one of 40 compounds found in opium. Curently, the codeine is used as an antitussive, anti-diarrheal and analgesic. Irrational automedication and expert's irresponsibility tranformed it into a poison. The most severe adverse reaction is the respiratory depression. The toxic action of codeine is due to metabolites, especially to morphine.

**Purpose.** The aim of this study is to determine codeine's metabolites from different enviroments. CYP2D6 inhibitors (fluoxetine, diphenhydramine) decrease morphine's concentration, but some enzyme inducers (rifampicine and dexamethasone) increase the conversion rate of the codeine to morphine. Also, we intend to study the influence of food on codeine's metabolism.

**Material and methods.** Identification of metabolites is performed by thin layer chromatography using a solvent mixture: ethyl acetate-methanol-concentrated ammonia (85:10:5), methanol-concentrated ammonia (100:1,5) further applying HPLC.

**Results.** The conversion of codeine to morphine occurs in the liver and is catalysed by the cytochrome P450 enzyme CYP2D6. CYP3A4 converts codeine in norcodeine and UGT2B7 conjugates codeine, norcodeine and morphine to 3- and 6- glucuronides. There were identified the codeine's metabolites: codeine-6-glucuronide, norcodeine, morphine, morphine-3-glucuronide, morphine-6-glucuronide, normorphine. The administration of enzyme inducers increases the morphine's concentration by 3 times. The tea lowers the codeine's absorbtion, but grapefruit increases the morphine's concentration.

**Conclusions.** Codeine medicines are obtained over the counter, thus increasing the ratio of adverse reactions. In order to prevent the severe adverse reactions, population must be informed.

**Key words.** Codeine, food, morphine, metabolites, adverse reactions.