

10. Salata J.J., Jurkiewicz N.K., Wallace A.A. et al. Cardiac electrophysiological actions of the histamine H1-receptor antagonists astemizole and terfenadine compared with chlorpheniramine and pyrilamine. *Circ Res.* 1995, vol. 76, no.1, p. 110-119.
11. Shu Toshfusa, Suzuki Hideshi, Hironaka Kenji, Ito Kunio. *Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone.* *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, Vol. 50, No. 2, p. 193-198.
12. Tagawa M, Kano M, Okamura N. Et al. Neuroimaging of histamine H1-receptor occupancy in human brain by positron emission tomography (PET): a comparative study of ebastine, a second-generation antihistamine, and (+)-chlorpheniramine, a classical antihistamine. *Br J Clin Pharmacol.* 2001, vol. 52, no. 5, p.501-509.
13. Yasuda SU, Wellstein A, Likhari P. Et al. Chlorpheniramine plasma concentration and histamine H1-receptor occupancy. *Clin Pharmacol Ther.* 1995, vol. 58, no.2, p. 210-220.
14. Yoshio, K., Masazumi, K., Shuichi A., and Hiroaki N. *Evaluation of rapidly disintegrating tablets manufactured by phase transition of sugar alcohols.* *J. Control. Release*, 2005, Vol. 105, No.1-2, p.16-22.

ASPECTE BIOFARMACEUTICE ȘI FARMACOCINETICE DE ADMINISTRARE A SPIRONOLACTONEI LA COPII

Rodica Solonari¹, Octavian Diug², Ecaterina Cozlovski¹

Catedra Tehnologia medicamentelor¹; Laboratorul de Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic al Centrului științific în domeniul medicamentului²

Summary

Biopharmaceutical and pharmacokinetical appearances of the spironolactone in children

We present a description of the biopharmaceutical aspects of Spirolactone use in children, analyzing their structural-molecular properties and the importance of these parameters in order to optimize the pharmacotherapy. Spirolactone pharmacokinetics in children and the necessity of elaboration of pharmaceutical forms for children in respective doses are presented.

Rezumat

Este prezentat studiu privind aspectele biofarmaceutice ale utilizării Spirolonactonei la copii, analizând proprietățile structural-moleculare și importanța acestor parametri în vederea optimizării farmacoterapiei. De asemenea este prezentată farmacocinetica Spirolonactonei la copii și necesitatea elaborării formelor medicamentoase pentru copii în dozele respective.

Actualitatea

Spirolactona a fost obținută în 1959 ca un antagonist al aldosteronului (fig.1). Acesta crește excreția de ioni de sodiu, cloruri și apă, păstrând ionii de potasiu și magneziu. În ultimii ani, creșterea gradului de conștientizare a rolului de aldosteron în maladiile cardiovasculare, a condus la utilizarea spironolactonei în insuficiența cardiacă. Canrenona este un metabolit activ al spironolactonei, care a fost sintetizat în același timp cu spironolactona [2, 3,].

Obiectivele

Scopul lucrării a fost de a evalua sub aspect biofarmaceutic și farmacocinetic spironolactona și argumentarea elaborării formelor farmaceutice ale substanței pentru copii.

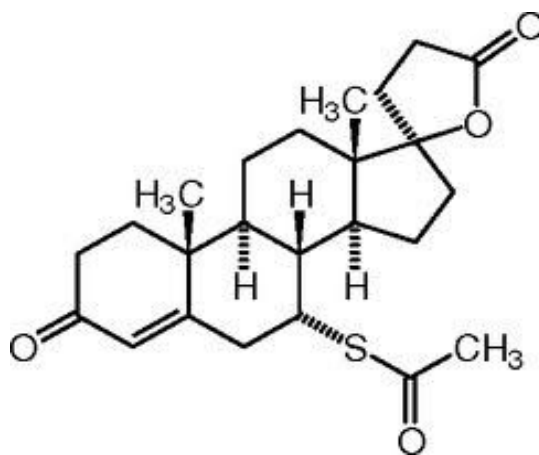


Fig. 1. Structura chimică 2D și denumirea IUPAC: S-[(7R, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S, 17R)-10,13-dimetil-3, 5'-dioxospiro-[2,6,7,8,9,11,12,14,15, 16-decahidro-1H-cyclopenta [a] fenantren-17, 2'-oxolane]-7-il] ethanethioate.

Material și metode

Au fost culese din sursele bibliografice valorile parametrilor structural-moleculare și proprietăților biofarmaceutice și farmacocinetice ale spironolactonei. În baza acestor date au fost evaluată capacitatea de absorbție la diferite nivele ale tractului gastro-intestinal.

Rezultate și discuții

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl 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*” [5].

Pentru o bună biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) a substanțelor medicamentoase datele structurale moleculare trebuie să se încadreze în următoarele limite [1, 4, 6, 7,11]:

- aria suprafeței polare $\leq 140 \text{ \AA}^2$;
- numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitate moleculară) maxim 10.
- nu mai mult de 5 donori de hidrogen (atomi de N sau O cu unu sau mai mulți atomi de H);
- nu mai mulți de 10 acceptori de hidrogen (atomi de N sau O);
- masa moleculară sub 500 Da;
- ClogP < 5 sau MlogP < 4,15 (Moriguchi).

Tabelul 1

Datele structural moleculare ale Spironolactonei

Nr.o	Parametri	Valori
1	Masa moleculară	416.5730 g/mol
2	Aria suprafeței polare a moleculei	60,44 \AA^2
3	Suma donorilor de protoni (OH+NH)	0
4	Suma acceptorilor de protoni (N+O)	3
5	Numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitatea moleculei)	2

Examinând datele structural moleculare ale spironolactonei (tabelul 1) putem concluziona că, acestea se încadrează în limitele valorilor conform regulii lui C. A. Lipinski. Astfel, administrarea acestui preparat pe cale orală, nu ar crea probleme de absorbție și permeabilitate intestinală. [1,2,6]

După dezagregarea capsulei și eliberarea substanței medicamentoase în tractul gastrointestinal are loc dizolvarea ei. La trecerea substanței medicamentoase în soluție, datorită proceselor de difuzie are loc transferul *produsele de ionizare* a substanței prin mucoasa peretelui tractului gastrointestinal. Gradul de ionizare depinde în mare măsură de constanta de ionizare (pKa, vezi tabelul 2) a substanței medicamentoase și de valoarea pH-ului la locul de absorbție [4,11].

Tabelul 2

Parametrii farmaceutici și biofarmaceutici ai spironolactonei

Nr.	Parametri	Valori
1	Proprietăți fizice	Pulbere albă sau alb-gălbuie. Practic insolubilă în apă, solubilă în alcool și în acetat, liber solubilă în cloroform și în benzen; puțin solubilă în alcool metilic și în uleiuri fixe.
2	Temperatura de topire	134.5 °C
3	pKa (constanta de ionizare)	6.0
4	cLogP (capacitatea de partiție a formelor neionizate)	3.1 (teoretic) 3.4 (experimental)
5	MLogP (capacitatea de partiție a formelor neionizate, corecția Moriguchi)	3.4
6	cLogS	-5.32 (teoretic) -4.28 (experimental)

De regulă, *forma neionizată* a substanței este *liposolubilă și absorbabilă*. Astfel, scopul biofarmaciei constă în argumentarea formulării unui medicament capabil să pună la dispoziția organismului o cantitate cât mai mare de substanță medicamentoasă nemodificată (neionizată) din doza declarată pe unitatea farmaceutică (comprimat, capsulă, supozitor etc.), disponibilă pentru absorbție. Folosind ecuația 1, au fost efectuate calculele modificărilor raportului formelor ionizate și neionizate a spironolactonei în diferite segmente ale tractului gastrointestinal (tab.3).

Ecuația 1 permite evaluarea procentului molar de ionizare pentru acizi slabi:

$$\% \text{ ionizare} = \frac{100}{1 + \text{antilog}(pK_a - \text{pH})}$$

$$\% \text{ formei neionizate} = 100 - \% \text{ formei ionizate} \quad (1)$$

Tabelul 3

Raportul formelor ionizate și neionizate ale spironolactonei în diferite segmente ale tractului gastro-intestinal

Segmentul TGI/pH	Stomac (pH = 2,0)	Duoden (pH = 6,0)	Intestinul subțire (pH = 7,5)	Sânge (pH = 7,4)
Forma neionizată	99,99	50,0	3,065	3,82
Forma ionizată	1×10^{-2}	50,0	96,93	96,17

Atât în stomac (99,99%), cât și în duoden (50,0%) se află un procent destul de mare din forma neionizată a spironolactonei disponibilă pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care

traversează ușor membrana lipidică. În intestin acest procent este mic (3,065%), deci absorbția va fi foarte redusă. La fel și în plasma sanguină.

La administrarea internă se absoarbe rapid și complet din tractul gastrointestinal. Se leagă de proteinele plasmatică circa 90%. Se transformă rapid în metaboliți activi: 7^a-tiometilspironolactona și canreon.

Rapoarte recente ale OMS subliniază importanța bolilor cronice, cum ar fi hipertensiunea la copii ca un obstacol în obținerea unei stări de sănătate. Hipertensiunea arterială este mai frecventă la adulți, cu toate acestea, în ultimii ani, hipertensiunea arterială se observă cu o frecvență sporită la copii. Hipertensiunea arterială la copii este o urmare a bolilor de obicei renovasculare și renală parenchimatosa și poate fi legată cu obezitatea la copii. Până de curând, incidența hipertensiunii arteriale pediatrice era scăzută, 1-3%, dar nivelul tensiunii arteriale medii a crescut în mod substanțial în rândul copiilor. Incidența hipertensiunii arteriale la nou-născuți a crescut în ultimii ani, din două motive: mai bune metode de monitorizare și mai multe cazuri de salvare a nou-născuților. Hipertensiunea arterială este printre cele mai răspândite boli tratabile în rândul copiilor și este responsabilă în mod semnificativ pentru morbiditatea pe termen lung sau scurt. Medicamentele antihipertensive sunt indicate copiilor cu hipertensiune arterială simptomatică și hipertensiune secundară.[3,8,9].

Managementul hipertensiunii la copiii 1-17 ani. Doza inițială recomandată este de 1 mg / kg / zi, cu un maxim de 3,3 mg / kg / zi până la 100 mg/zi. Toți pacienții tratați cu diuretice ar trebui să aibă monitorizarea lor la scurt timp după inițierea tratamentului și periodic după aceea.

Spironolactona a fost singurul antagonist de aldosteron, care a fost recomandat de către Societatea Europeană de Cardiologie în directivele sale din 2001.

Spironolactona este fabricată sub formă de comprimate 25mg și capsule 50 mg, 100mg. Comprimatele sunt dificil de administrat la nou născuți, în afară de aceasta ele nu sunt disponibile în doze unice mici recomandate pentru tratament. Există și formă injectabilă care este folosită în principal pentru a controla stările de criză în timp ce formele orale sunt folosite pentru profilaxie și terapie de întreținere.

Ca formă medicamentoasă industrială, spironolactona, în doze mici pentru copii nu există, însă cererea de către medicii cardiologi este în continuă creștere. La momentul actual, pulberile se prepară reieșind din formele farmaceutice industriale, (comprimate, capsule) care conțin doze pentru adulți, diferite substanțe auxiliare și având un termen de valabilitate redus.

Un studiu al recepturii extemporale de pulberi pentru copii în Republica Moldova, efectuat anterior, a demonstrat că prescripțiile cu spironolactonă în doză de 6 mg și 12 mg ocupă circa 11% din receptura totală [10]. Reieșind din situația că spironolactona este fabricată de către producători doar sub formă de comprimate în doze neacceptabile pentru copii, la catedra Tehnologia medicamentelor a USMF "Nicolae Testemițanu" este în curs de elaborare formula și tehnologia capsulelor operculate cu spironolactonă în doze de 6 mg și 12 mg, destinate copiilor.

Concluzii

- Proprietățile structural-moleculare și parametrii biofarmaceutici și farmacocinetici ai spironolactonei permit de a argumenta calea orală de administrare la copii, ca cea optimală.
- Lipsa formelor farmaceutice ale spironolactonei în doze acceptabile pentru copii argumentează necesitatea elaborării de noi forme adecvate copiilor.

Bibliografie

1. Diug Eugen, Diana Guranda. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. "Universul", Chișinău, 2009, 143 p.
2. Frishman WH, Stier CT Jr: Aldosterone and aldosterone antagonism in systemic hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2004 Jun;6(3), p.195-200.
3. Georges B, Beguin C, Jadoul M. Spironolactone and congestive heart-failure. *Lancet* 2000;355, p.1369-1370.

4. Leucuța S. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.
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, p. 3-25
6. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Ghiciuc Cristina, Mircioiu Ion. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.1, Fundamente. Editura Universitară Carol Davila, București, 2008, 190 p.
7. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Mircioiu Ion, Anuța Valentina. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.2, Evaluări comparative și corelări. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008, 136 p.
8. Rogerson FM, Yao Y, Smith BJ, Fuller PJ: Differences in the determinants of eplerenone, spironolactone and aldosterone binding to the mineralocorticoid receptor. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2004 Oct;31(10),p.704-709.
9. Sica DA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev.* 2005 Jan;10(1), p.23-29.
10. Solonari R., Studiul recepturii pulberilor extemporale pentru copii în farmaciile de producere din municipiul Chișinău. *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2008, nr. 1-2, p. 20-23.
11. Veber D. F., et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, 2002, vol.45, no. 12, p. 2615–2623

ANALIZA CHIMICO-TOXICOLOGICĂ A ALPRAZOLAMULUI

Tamara Cotelea¹, Tatiana Iungu¹, Lilia Stati¹, Efim Arama²

¹Catedra Chimie farmaceutică și toxicologică USMF „N.Testemițanu”

²Catedra Biofizică, Informatică și Fiziologia omului „N.Testemițanu”

Summary

The study of the alprazolam in the chemico-toxicological analyses test

There was elaborated the TLC method of alprazolam identification by using of five develop systems, spectrophotometric method of quantitative determination for alprazolam in powder and tablets of 0.001 g were elaborated, as well as HPLC method was elaborated in order to determine the purity of substance. Using the analytical methods elaborated by us over the artificial biological test there was extracted alprazolam from biological liquids (blood plasma, urine). Having considered the elaborated methods as specific and reproductive they are recommended for the study of alprazolam in biological liquids.

Rezumat

A fost elaborată metoda cromatografiei pe strat subțire de identificare a alprazolamului, utilizând 2 sisteme de solvenți, metoda spectrofotometrică de dozare în pulbere și comprimate 0.001 g, precum și metoda HPLC de identificare în pulbere. Aplicând metodele analitice elaborate de noi la probele biologice „in vitro” s-a efectuat extracția alprazolamului din lichidele biologice. Dat fiind faptul, că metodele folosite sunt specifice și reproductive ele se recomandă pentru studierea alprazolamului în lichidele biologice.

Actualitatea

Tranchilizantele au devenit la noi în țară drogul numărul doi, după alcool probabil datorită faptului că facilitează depășirea situațiilor neplăcute și a stresului de la locul de muncă sau din mediul familial, ameliorează senzațiile de frică de neliniște și de frustrare și permit relaxare fizică și psihică. Pentru izolarea, identificarea și dozarea din materialul biologic, literatura ne propune numeroase metode precum și principiile cărora au fost utilizate în această lucrare.