

ASPECTE BIOFARMACEUTICE ȘI FARMACOCINETICE DE ADMINISTRARE A CAPTOPRILULUI LA COPII

Rodica Solonari

Catedra Tehnologia medicamentelor USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects of captopril administration in children

The main pharmacokinetic parameters and molecular structure data of captopril were highlighted. On the basis of this parameters of molecular structural data correspondency to Lipinski's rule or "rule of five" were established. The percentage of ionized molecules of captopril was calculated in different segments of the gastrointestinal tract. According to these data the oral administration of captopril do not create problems of absorption.

Rezumat

Au fost evidențiați principalii parametri farmacocinetici și datele structural-moleculare ale captoprilului. În baza acestor parametri s-a stabilit corespunderea datelor structural moleculare conform regulii lui LIPINSKI sau „regula celor 5”. A fost calculat procentul de molecule neionizate ale captoprilului în diferite segmente ale tractului gastrointestinal. Conform acestor date administrarea pe cale orală a captoprilului, nu ar crea probleme de absorbție.

Istoric

Istoria captoprilului începe în anul 1977, din momentul când trei cercetători ai companiei farmaceutice americane Squibb (acum Bristol-Myers Squibb) Miguel Ondetti, Bernard Rubin și David Cushman au obținut brevetul de invenție la medicament. Studiul captoprilului a fost printre primele succese ale conceptului revoluționar de creare a medicamentelor bazat pe relația cantitate-structură-activitate (QSAR).

Sistemul renin-angiotensin-aldosteron prezintă diferite posibilități în crearea de noi tratamente pentru hipertensiune. Primele două ținte de cercetare au fost renina și enzima de conversie, angiotensina (ECA). Captoprilul a fost punctul culminant al eforturilor depuse în laboratoarele companiei farmaceutice Squibb pentru a crea un inhibitor ECA. Kevin K.F. a constatat că transformarea angiotensinei I în angiotensina II are loc în circulația pulmonară și nu în plasmă. În schimb, Sergio Ferreira a constatat că bradikina dispărea în timpul trecerii sale prin circulația pulmonară. Se credea că transformarea a angiotensinei I în angiotensina II și dezactivarea bradikininei era efectul aceleiași enzime. Captoprilul a fost creat din această peptidă după ce s-a descoperit cu ajutorul modificărilor QSAR că, grupa sulfhidril a oferit o potență majoră a inhibiției ECA. Captoprilul a obținut aprobarea FDA în 1981 [6,20,21].

Descriere

Preparatul este prezentat sub formă de acid (fig. 1).

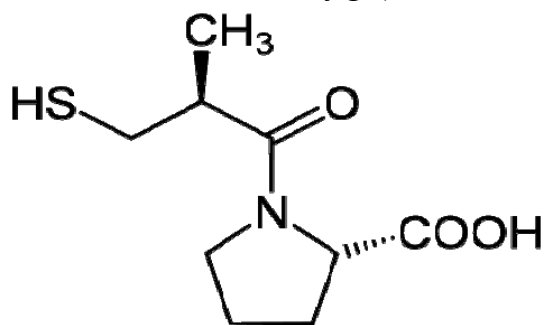


Fig.1. Structura chimică 2D și denumirea IUPAC: Captopril (2S)-1-[(2S)-2-metil-3-sulfanylpropanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid.

Sinonime: Captoprilum [INN-Latin], Captopryl, L-Captopril.

Nume de brand: Acediur, Aceplus, Acepress, Acepril, Alopresin, Apopril, Capoten, Captolane, Captoril, Cesplon, Dilabar, Garranil, Hipertil, Hypertil, Lopirin, Lopril, Tenosbon, Tensobon, Tensoprel.

Cod ATS: C09AA01- inhibitor al enzimei de conversie

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*”. Pentru prima dată această regulă a fost formulată de către Christopher A. Lipinski în 1997.

Tabelul 1

Parametrii farmaceutici și biofarmaceutici ai Captoprilului

Nr.o	Parametri	Captopril
1	Proprietăți fizice	pulbere cristalină de culoare alba sau alb gălbuie, cu miros caracteristic sulfuros. Solubil în apă rece (160mg/ml), în metanol și etanol, mai puțin solubil în cloroform și etilacetat.
2	Temperatura de topire	106 °C
3	pKa (constanta de ionizare)	3,4(grupe carboxilice), 9,8 (grupe tiolice)
4	pH-ul soluției apoase saturate	2,0-2,6
5	cLogP (capacitatea de partiție a formelor neionizate)	0,34
6	MLogP (capacitatea de partiție a formelor neionizate, corecția Moriguchi)	0,64
7	LogD (capacitatea de distribuție la pH=7.4)	- 0,81
8	cLogS	- 1,68

Tabelul 2

Datele structural moleculare al captoprilului

Nr.o	Parametri	Captopril
1	Masa moleculară	217,28 Da
2	Aria suprafeței polare a moleculei	96,41 Å ²
3	Suma donozilor de protoni (OH+NH)	1
4	Suma acceptorilor de protoni (N+O)	4
5	Numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitatea moleculei)	3

Pentru o bună biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) a substanțelor medicamentoase datele structurale moleculare trebuie să se încadreze în următoarele limite [2,10,13,20]:

- 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;
- $\text{ClogP} < 5$ sau $\text{MlogP} < 4,15$ (Moriguchi).

Examinând datele structural moleculare al captoprilului (tabelul 2) 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.

Un alt parametru foarte important pentru o biodisponibilitate bună a medicamentelor administrate pe cale orală este *constanta de ionizare* (pK_a – valoare intrinsecă, caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte) (vezi tabelul 1).

După dezagregarea comprimatului (capsulei) și eliberarea substanței medicamentoase în tractul gastro-intestinal are loc dizolvarea ei. La trecerea substanței medicamentoase în soluție, datorită proceselor de difuzie are loc transferul *produselor de ionizare* a substanței prin mucoasa peretelui tractului gastro-intestinal. Gradul de ionizare depinde în mare măsură de constanta de ionizare a SM și de valoarea pH-ului la locul de absorbție [4, 12,13].

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 [5, 9].

Folosind ecuația 1, au fost efectuate calculele modificărilor raportului formelor ionizate și neionizate ale *captoprilului* în diferite segmente ale tractului gastrointestinal (tab. 3).

Calculele au fost efectuate pentru constanta de ionizare $pK_a=9,8$ (grupe tiolice).

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

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

$$\% \text{ formei neionizate} = 100 - \% \text{ formei ionizate}$$

Tabelul 3

Raportul formelor ionizate și neionizate ale captoprilului în diferite segmente ale tractului gastro-intestinal pentru $pK_a=9,8$ (grupe tiolice)

Segmentul TGI/pH	Stomac (pH = 2,0)	Duoden (pH = 6,0)	Intestinul subțire (pH = 7,5)	Sânge (pH = 7,4)
Forma neionizată	99,99	99,98	99,005	99,6
Forma ionizată	$1,6 \times 10^{-6}$	0,016	0,995	0,4

Atât în stomac (99,99%), cât și în duoden (99,98%) se află un procent destul de mare din forma neionizată a captoprilului disponibil pentru absorbție, datorită lipofilității înalte care traversează ușor membrana lipidică. În intestin și în sânge conținutul procentual de formă neionizată este la fel mare (99,005%) suficient pentru o absorbție eficientă și rapidă. Prezența a 99,6% din forma neionizată în sânge permite o trecere eficientă prin bariera hematoencefalică.

Farmacocinetica: După administrarea orală de doze terapeutice de captopril, absorbție rapidă apare cu nivelurile sanguine de vârf la aproximativ o oră. La administrarea internă a captoprilului 75% se absorb rapid din TGI. Concomitent nu se administrează calciu, aluminiu, magneziu sau suplimente de fier în termen de 2 ore. Se administrează pe stomacul gol cu 1 oră înainte sau 2 ore după mese. Administrarea concomitentă a preparatului cu alimentele, reduce absorbția acestuia cu 30-55%. Administrarea sublinguală favorizează biodisponibilitatea și accelerează apariția efectului terapeutic. [8]. Concentrațiile plasmatice maxime se ating de la 30 la 90 minute după administrarea orală. Conjugarea cu proteinele, în special cu albuminele, constituie 25-30%. Se metabolizează în ficat. $T_{1/2}$ este de 3 ore și crește în caz de insuficiență renală (3,5-32 ore). Într-o perioadă de 24 de ore, 95% se elimină prin rinichi, 40-50% - sub formă neschimbată, iar restul se elimină sub formă de metaboliți (cea mai mare parte este dimerul disulfid de bisulfura de captopril și captopril-cisteina) [14].

Farmacocinetica la copii.

Au fost efectuate studii hemodinamice ale captoprilului la cateterizarea cardiacă a 16 copii (vârsta 0,3 -18 ani) cu cardiomiopatie. 12 copii aveau cardiomiopatie congestivă în timp ce 4 aveau cardiomiopatie restrictivă. Măsurările hemodinamice au fost obținute la 30 și 60 minute după administrarea orală a captoprilului (0,5 mg/kg). Tensiunea arterială a fost măsurată în aortă, artera pulmonară, atriul drept și capilarele pulmonare, randamentul cardiac a fost măsurat cu metoda termodiluării. Rezultatele hemodinamice nu au putut fi obținute după administrarea captoprilului la copii cu cardiomiopatie congestivă din cauza unei reacții hipotensive grave. La 11 din cei 12 copii cu cardiomiopatie congestivă indexul cardiac s-a mărit cu 22% de la 2,3 la 2,8 l/min/m² și volumul *stroke* a crescut cu 22% de la 23 la 28 ml/m². Rezistența vasculară sistemică a scăzut de la 32 la 21 unitati/m², dar tensiunea aortei principale nu a avut modificari importante. În schimb 4 din copiii cu cardiomiopatie restrictivă nu au avut schimbări în randamentul cardiac după captopril, dar aveau o tendință spre hipotensiune arterială gravă (tensiunea aortei principale a scăzut de la 78 la 59 mm Hg). Prin urmare, captoprilul reduce în mod semnificativ rezistența vasculară sistemică și mărește atât randamentul cardiac cât și volumul *stroke* la copiii cu cardiomiopatie congestivă. La copii cu cardiomiopatia restrictivă, oricum, captoprilul nu influențiază randamentul cardiac, dar a scăzut tensiunea aortei. Aceste rezultate indică ca captoprilul poate fi benefic pentru copiii cu cardiomiopatie congestivă, dar că probabil nu ar trebui folosit la copiii cu boli restrictive [3].

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Există experiență limitată raportată în literatura de specialitate cu utilizarea captoprilului la populația pediatrică; doza în baza greutatei, în general, a fost raportată a fi comparabilă sau mai puțin decât cea utilizată la adulți [7]. Sugari, mai ales nou-născuți, pot fi mai sensibili la efectele adverse hemodinamice ale captoprilului.

Captoprilul este cel mai studiat inhibitor ACE la copii. Captopril, în general, este dat de 3 ori / zi și, uneori, de două ori / zi. Este eliminat renal și necesită prin urmare, ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală.

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) nu au un efect răspuns la doză. Tensiunea arterială are tendința de a scădea treptat până când enzima de conversie este inhibată la 90%. Pe măsură ce crește inhibiția, poate să apară o scădere abruptă a tensiunii arteriale [2,16]. Într-un studiu doză-titrare, ce a inclus 10 copii (cu vârsta de cel puțin 6 luni) cu boală renală, captopril în doze de 0,5mg; 1,0mg sau 2,0 mg / kg a fost administrat după o noapte în care copiii nu au mâncat nimic [16]. După prima doză, tensiunea arterială a fost monitorizată până când a revenit la nivelul de înaintea tratamentului, observații similare au fost făcute pentru doza a doua și a treia. Toți pacienții au avut reduceri semnificative ale tensiunii arteriale. Cel mai important, reducerea presiunii sistolice și diastolice cu fiecare doză de captopril a fost similară și independentă de mărimea dozei [16]. Prin urmare, pare rezonabil de a începe tratamentul cu captopril de la 0,5 mg / kg la copii cu vârsta de la 6 luni sau mai mari.

Comparativ cu copiii mai mari de un an, nou-născuții și sugarii răspund la inhibitorii ACE într-o măsură mai mare. Având un timp de înjumătățire de aproximativ de 3- 6 ore după prima doză, captoprilul s-a recomandat de a fi introdus în terapia de întreținere. Cu toate acestea, este teoretizat că nivelurile superioare renină în primele luni de viață poate crește dependent de sistemul renină-angiotensină, modificări care ar putea modifica dramatic homeostaza cardiovasculară. În plus, emboliile renale sau displaziile bronhopulmonare pot crește activitatea renină-angiotensină, sporind astfel răspunsul la inhibitorii ACE. A fost cercetat tratamentul pe termen lung cu captopril la copii și adolescenți cu hipertensiune arterială severă și insuficiență renală cronică, ca rezultat doza de captopril a variat între 0,3 și 3,0 mg / kg / zi. . [15]

Mecanismul de acțiune al captoprilului

Efectul antihipertensiv are loc prin inhibiția enzimei de conversie a angiotensinei I în angiotensină II. Aceasta din urmă are efecte vasoconstrictoare puternice și, în afară de asta stimulează sinteza aldosteronului în corticosuprarenale. Aldosteronul reține sodiul și apa în organism. Preparatul scade rezistența vasculară periferică, crește circulația renală și rata filtrației

glomerulare. Inhibiția enzimei de conversie în miocard are efecte cardioprotectoare datorită acumulării de bradikinină.

Formele farmaceutice existente. Evaluarea cailor de administrare.

Captoprilul este fabricat sub formă de comprimate a câte 12,5; 25; 50 și 100 mg. Comprimatele sunt dificil de administrat la nou născuți, în afară de aceea ele nu sunt disponibile în doze unice mici recomandate pentru tratament.

Un studiu al recepturii extemporale de pulberi pentru copii în Republica Moldova, efectuat anterior, a demonstrat că prescripțiile cu captopril în doze de 1mg; 2mg și 3mg ocupă circa 13% din receptura totală [18]. Aceste pulberi pentru copii se prepară la solicitările Centrului de Chirurgie a inimii (Spitalul Clinic Republican) pentru secțiile: chirurgia malformațiilor cardiace congenitale și secția de anestezie și reanimare. Aceste secții au necesitate permanentă de prescripții de pulberi în doze terapeutice mici, care sunt administrate copiilor, începând cu a 4-a zi de viață a nou-născutului până la vârsta de 6 ani, în cazuri de pregătire pentru intervenții chirurgicale și ca tratament postoperatoriu. Reieșind din situația că captoprilul este fabricat de către producători doar sub formă de comprimate în doze neacceptabile pentru copii, la catedra Tehnologia medicamentelor a USMF "Nicolae Testemițanu" a fost elaborată formula și tehnologia capsulelor operculate cu captopril în doze de 1 mg, 2mg și 3mg destinate copiilor.

Concluzie

A fost efectuat un studiu bibliografic referitor la datele structural-moleculare ale captoprilului și principalii parametri farmacocinetici. În baza acestor parametri s-a stabilit corespunderea datelor structural-moleculare conform regulii lui C. LIPINSKI. În baza valorilor constantei de ionizare a fost calculat procentul de molecule neionizate ale captoprilului în diferite segmente ale tractului gastrointestinal. Conform acestor date administrarea pe cale orală a captoprilului, nu ar crea probleme de absorbție. Această constatare argumentează selectarea optimală a formei farmaceutice dozate orale pentru copii sub formă de capsule operculate.

Bibliografie

1. Bengur A. R., RH Beekman, AP Rocchini, DC Crowley, MA Schork and A Rosenthal " Acute hemodynamic effects of captopril in children with a congestive or restrictive cardiomyopathy ." 1991, 83, p.523-527
2. Bouissou F, Meguire B, Rostin M, Fontaine C, Charlet JP, Barthe PH. Long term therapy by captopril in children with renal hypertension. Clin Exp Theory Pract 1986, no. 8 p.841-845.
3. Cimpan G., Box K., Measurement of Physicochemical Parameters ADMET- turning chemicals into drugs. Nature-Biotechnology, 2001, 19, p. 722-726.
4. 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, p. 275-304
5. Diug Eugen, Diana Guranda. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. "Universul", Chișinău, 2009, 143 p.
6. Ferreira SH and Vane JR: The disappearance of bradykinin and eledoisin in the circulation and vascular beds of the cat. Br. J. Pharm. Chemother. 1967, 30, p. 417-424.
7. Gauthier B, Trachtman H, Frank R, Pillari G. Inadequacy of captopril challenge test for diagnosing renovascular hypertension in children and adolescents. Pediatr Nephrol. 1991 Jan, no. 5 (1) p.42-44.
8. Kazerani H, Hajimoradi B, Amini A, Naseri MH, Moharamzad Y. "Clinical efficacy of sublingual captopril in the treatment of hypertensive urgency", Singapore Med J. 2009 Apr, nr. 50(4), p.400-402.
9. Leucuța S. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.

10. Levy M, Koren G, Klein J, McLorie G, Balfe JW, "Clearance captopril children" Dev Pharmacol Ther. 1991, no. 16 (4), p.185-193.
11. 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
12. 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.
13. 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, p.136
14. Palm, K. et al. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans. Pharm. Res. 1997, 14, p. 568-571
15. Sadowski RH, Falkner B. Hypertension in pediatric patients. Am J Kidney Dis 1996, no. 27 p.305-315.
16. Sinaiko A, Kashtan CE, Mirkin BL. Antihypertensive drug therapy with captopril in children and adolescents. Clin Exp Theory Pract 1986, no. 8 p.829-39.
17. Smith CG, Vane JR "The discovery of captopril".The FASEB Journal. 2003, no. 17, p.788-779.
18. 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.
19. Vancea S, Muntean DL, Sipos E, Cociș A, Avrigeanu V, Mircia E. "Stability of some medicinal solutions with captopril" Revista medico-chirurgicala a societatii de medici si naturaliști din Iași. 2008. vol. 112, nr. 3.
20. Kevin and Vane JR: Fate of angiotensin I in the circulation. Nature, 1968, 218, p. 144-150.
21. Kevin and Vane JR: Some properties of angiotensin converting enzyme in the lung in vivo. Nature, 1970, 225, p. 1142-1144.
22. Veber D. F., et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. J. Med. Chem., 2002, vol.45, no. 12, p. 2615–26
23. Sinaiko A, Kashtan CE, Mirkin BL. Antihypertensive drug therapy with captopril in children and adolescents. Clin Exp Theory Pract 1986, no. 8 p.829-39.

CONTRACEPȚIA DE URGENȚĂ –ULTIMA ȘANSĂ DE SALVARE

Alexandru Lisnic, Corina Scutari, Vitalie Priscu
 Facultatea Farmacie USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Emergency contraception - last chance to escape

Emergency contraception is an „after sex” method of preventing pregnancy after unprotected intercourse or failed contraception. Most common method of emergency contraception is a special contraceptive pill Escapelle with “practice proven” safety, being on the market for years. It contains only one hormone, progesterin. So it is much less likely to make you feel bad than earlier versions of the morning after pills.

Rezumat

Contracepția de urgență este o metodă postcoitală a prevenirii sarcinii după un contact sexual neprotejat sau eșuarea contracepției. Cea mai des utilizată metodă de contracepție de urgență este preparatul Levonorgestrel 0.0015, denumit Escapelle. Conține un progestagen, fapt