

ASPECTE BIOFARMACEUTICE ȘI FARMACOCINETICE ALE ACIDULUI HOPANTENIC ÎN FARMACOTERAPIA PEDIATRICĂ

Cristina CIOBANU¹, Diana GURANDA¹,
Valentin OPREA²

¹Catedra de tehnologie a medicamentelor,

²Catedra de psihiatrie, narcologie și psihologie medicală,
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2\(89\).02](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2021.2(89).02)

Rezumat

Elaborarea unor forme farmaceutice eficiente, calitative, inofensive și accesibile, destinate tratamentului medicamentos în pediatrie, este o sarcină prioritară a farmaciei contemporane. Actualmente medicii psihiatri și neurologi din diferite instituții curativ-profilactice prescriu copiilor și adolescenților preparate nootrope sub formă de comprimate, pulberi și siropuri, în diverse afecțiuni neurologice, ponderea cărora, conform datelor statistice naționale și internaționale, este în continuă creștere. În prezent, câștigă popularitate prescrierea acidului hopantenic, grație efectelor sale neuroprotectoare, neurotrofice, neurometabolice, antidepresive, anxiolitice și analgezice. Articolul de față are ca punct de plecare analiza proprietăților structural-moleculare ale acidului hopantenic, expuse prin studiul biofarmaceutic al parametrilor farmacocinetici și al strategiilor de optimizare a formulărilor farmaceutice cu cedare gastrică.

Cuvinte-cheie: acid hopantenic, biofarmacie, afecțiuni psihoneurologice, pediatrie

Summary

Biopharmaceutical and pharmacokinetic aspects of hopanthenic acid in pediatric pharmacotherapy

The development of efficient, high-quality, harmless and affordable pharmaceutical forms for drug treatment in pediatrics is a current task of contemporary pharmacy. Currently, psychiatrists and neurologists from various curative-prophylactic institutions prescribe for children and adolescents nootropic preparations in the form of tablets, powders and syrups, in various neurological diseases, the share of which, according to national and international statistics, is constantly increasing. Currently, the prescription of hopanthenic acid is gaining popularity, thanks to its neuroprotective, neurotrophic, neurometabolic, antidepressant, anxiolytic and analgesic effects. The presented paper has as starting point the analysis of the structural-molecular properties of hopanthenic acid, exposed by biopharmaceutical study, pharmacokinetic parameters and strategies for optimizing pharmaceutical formulations with gastric release.

Keywords: hopanthenic acid, biopharmacy, psychoneurological disorders, pediatrics

Резюме

Биофармацевтические и фармакокинетические аспекты гопантеневой кислоты в педиатрической фармакотерапии

Разработка эффективных, качественных, безвредных и доступных лекарственных форм для медикаментозного

лечения в педиатрии - актуальная задача современной фармации. В настоящее время психиатры и неврологи различных лечебно-профилактических учреждений назначают детям и подросткам ноотропные препараты в виде таблеток, порошков и сиропов при различных неврологических заболеваниях, доля которых, согласно национальной и международной статистике, постоянно увеличивается. В настоящее время все большую популярность приобретает назначение гопантеневой кислоты, благодаря ее нейротропным, нейротрофическим, нейрометаболическим, антидепрессивным, анксиолитическим и анальгетическим эффектам. Представленная статья имеет в качестве отправной точки анализ структурно-молекулярных свойств гопантеневой кислоты, выявленных в ходе биофармацевтического исследования совместно с фармакокинетическими параметрами, а также стратегию по оптимизации фармацевтических форм с продолжительным высвобождением в кислой среде желудка.

Ключевые слова: гопантеневая кислота, биофармация, психоневрологические расстройства, педиатрия

Introducere

Conform datelor statistice ale Organizației Mondiale a Sănătății, ponderea copiilor cu dizabilități intelectuale constituie 15% din populația globală, povara maximă a tulburărilor neurologice pediatrice fiind atribuită Asiei și Africii subsahariene [18]. Circa 10-20% dintre copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 10-18 ani suferă de disfuncții cognitive nediategnoscitate și netratate, ce produc afectarea orientării, memoriei și a capacităților de asimilare a informației [27]. Aceste date evidențiază necesitatea sprijinului social pentru diagnosticul și gestionarea tulburărilor menționate mai sus. În prezent, mai multe state din lume, inclusiv Republica Moldova, elaborează politici în domeniul protecției copilului, ce precizează și propun să fie implementate și monitorizate programe de intervenție timpurie, medico-sociale și educaționale [21]. Intervenția medicamentoasă include un număr vast de medicamente din diverse grupe farmacoterapeutice, inclusiv preparate nootrope, utilizate cu succes în tratarea tulburărilor neurologice.

În prezent, un interes sporit se acordă acidului hopantenic, datorită acțiunii sale neuroprotectoare, neurotonizante, anticonvulsivante, neurotrofice și neurometabolice [28].

Indicațiile terapeutice pentru întrebuintarea în farmacoterapie a acidului hopantenic sunt:

- tulburări cognitive în afectările organice ale creierului (inclusiv consecințele neuroinfecțiilor

și traumatismelor cranio-cerebrale) și dereglări nevrotice;

- schizofrenie cu insuficiență cerebrală organică;
- insuficiență cerebrovasculară, determinată de modificările aterosclerotice ale vaselor creierului;
- tulburări extrapiramidale (epilepsie mioclonică, coree Huntington, degenerescență hepatolenticulară, boala Parkinson etc.), în tratamentul și profilaxia sindromului extrapiramidal (hiperkinetic și akinetic), cauzat de administrarea neurolepticelor;
- epilepsie cu procese psihice încetinite;
- surmenaj psiho-emoțional, reducerea capacității de muncă fizică și psihică, pentru ameliorarea concentrației atenției și memoriei;
- encefalopatie perinatală la copii, retard mintal cu grad divers de manifestare [17].

Studiile clinice efectuate pentru acidul hopantenic au demonstrat că efectele farmacologice ale acestui medicament se datorează influenței multimodale a substanței active asupra sistemului nervos central (SNC), sub formă de: acțiune neurotrofică, manifestată prin capacitatea de a stimula neurogeneza și a acționa asupra plasticității sinapselor neuronale; acțiune neuroprotectoare, care se explică prin influența asupra anumitor verigi ale procesului patologic, preîntâmpinând astfel degenerarea celulelor nervoase și supraviețuirea acestora în condiții extreme [9]. Astfel, cercetările experimentale au demonstrat acțiunea sedativă moderată (cu menținerea tonusului și activității cerebrale normale) și calmantă a acidului hopantenic [23, 24].

În prezent, se atestă prescrierea frecvență a acidului hopantenic tuturor categoriilor de pacienți - copii, adolescenți și adulți, grație eficienței sale înalte în tratamentul patologieilor de origine neuropsihică, astfel este necesar să se optimizeze formele farmaceutice, dozele și modul de administrare.

Scopul lucrării a inclus analiza proprietăților structural-moleculare, a factorilor biofarmaceutici și a parametrilor farmacocinetici ai acidului hopantenic administrat în tratamentul afecțiunilor psihoneurologice pediatrice.

Material și metode

Au fost colectate date din sursele bibliografice medicale și farmaceutice la nivel național și internațional, au fost studiate descriptiv valorile structural-moleculare și proprietățile farmacocinetice ale acidului hopantenic. În baza acestor date a fost evaluată capacitatea de absorbție a acidului hopantenic din preparatele medicamentoase la diferite niveluri ale tractului gastro-intestinal.

Rezultate și discuții

Acidul hopantenic a fost sintetizat pentru prima dată în Japonia la începutul anilor '50, iar din 1979 este utilizat în farmacoterapie sub formă de sare de calciu (homopantotenat de calciu). Sub aspectul stării fizice, promedicamentul calciu homopantotenat este o pulbere cristalină, albă, fără miros, ușor solubilă în apă, foarte greu solubilă în alcool etilic de 95% și practic insolubilă în cloroform. Formula chimică este $C_{10}H_{18}NO_5 \cdot Ca \cdot H_2O$, cu denumirea IUPAC de 4 - [(2R)-2,4-dihydroxy- 3, 3-dimethyl butanoyl] amino] butanoate calcium.

După cedare din forma farmaceutică, homopantotenatul de calciu se dizolvă (hidrolizează) în lichidele fiziologice ale organismului, respectiv, în suc gastric, eliberând acidul hopantenic (figura 1) care, după absorbție, își exercită efectul terapeutic [2].

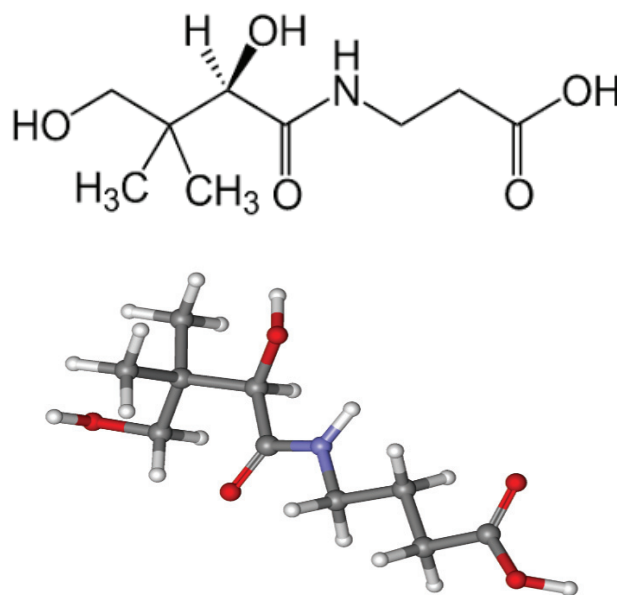


Figura 1. Structura chimică a acidului hopantenic în 2D și 3D [9]

Pentru a cerceta aspectele biofarmaceutice ale acidului hopantenic ca substanță medicamentoasă ce se administrează pe cale orală au fost studiate proprietățile sale fizico-chimice, precum și particularitățile de absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare.

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare și structurale care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. În acest domeniu drept călăuză servește regula lui Lipinski C. A. [5]. Examinând parametrii acidului hopantenic din datele literaturii [12, 13], putem concluziona că, în comparație cu homopantotenatul de calciu, forma acidă se încadrează în limitele tuturor parametrilor regulii lui Lipinski C. A. și nu prezintă probleme de

absorbție și permeabilitate prin membranele biologice (tabelul 1).

Tabelul 1

Datele structurale și moleculare comparative ale acidului hopantenic și homopantotenatului de calciu

Nr/o	Parametri	Homopan- togenat de calciu	Acid hopantenic	Referință
1.	Masa moleculară	504.6 g/ mol	233.2 g/ mol	<500 g/ mol
2.	Suma donatorilor de protoni	3	2	<5
3.	Suma acceptorilor de protoni	5	6	<10
4.	Logaritm de partiție octanol/apă	0,19	-0,98	<5
5.	Legături de rotație	12	7	<10
6.	Aria suprafeței polare	109.69 Å ²	106.86 Å ²	<140 Å ²

Un alt parametru fizico-chimic important în precizarea proprietăților de absorbție a medicamentelor administrate pe cale orală se referă la constanta de ionizare (pKa – valoare intrinsecă, ce este caracteristică fiecărei substanțe medicamentoase în parte). În momentul eliberării substanței medicamentoase în tractul gastro-intestinal (TGI), are loc dizolvarea și transferul produselor de ionizare ale substanței prin mucoasa peretelui TGI. Gradul de ionizare depinde în mare măsură de constanta de ionizare a substanței medicamentoase și de valoarea pH-ului la locul de absorbție [16]. De regulă, forma neionizată a substanței este liposolubilă și absorbabilă [8]. Astfel, scopul biofarmaciei constă în argumentarea formulării unui medicament capabil să pună la dispoziția organismului o cantitate cât mai mare de substanță medicamentoasă neionizată din doza declarată pe unitatea farmaceutică.

Utilizând ecuații specifice [5], am calculat raportul formelor ionizate și neionizate în diferite segmente ale TGI ale acidului hopantenic, a cărui valoare pKa este de 4,37. Astfel, procentul maxim din forma neionizată indică segmentul TGI din care se va absorbi substanța medicamentoasă. Conform datelor prezentate în tabelul 2, acidul hopantenic se absoarbe în proporție de 99,57% din stomac. Datorită lipofilității înalte a moleculei la pH acid, ea va traversa ușor membrana lipidică.

Tabelul 2

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

Segmentul TGI / pH (valoare medie)	Stomac pH=2,0	Duoden pH=6,0	Jejun pH=6,5	Ileon pH=7	Rect pH=8
Forma neionizată	99,57	2,287	0,735	0,23	0,02
Forma ionizată	0,424	97,713	99,265	99,77	99,98

Creșterea valorii pH-ului scade considerabil absorbția acidului hopantenic. În intestin acest procent variază de la 2,28% în duoden, ajungând la 0,23% în ileon, insuficient pentru o absorbție eficientă.

Conform studiilor farmacocinetice acidul hopantenic se absoarbe rapid la administrare orală. El se acumulează în țesutul cerebral, în ficat, rinichi, peretele stomacului și piele. Acidul hopantenic nu se metabolizează, se elimină din organism sub formă nemodificată: 67,5% din doza administrată prin urină, 28,5% intestinal. Timp de 48 de ore, acidul hopantenic se elimină aproape complet din organism [14]. În tabelul 3 sunt prezentate valorile medii ale parametrilor farmacocinetici după administrarea dozei unice de 250 mg.

Tabelul 3

Parametrii farmacocinetici ai acidului hopantenic

Nr.	Parametrul farmacocinetic	Valoare (unitate de măsură)
1.	Cl (clearance)	5,38 (ml/min)
2.	Vd (volum de distribuție)	3,14 (l)
3.	T _{1/2} (timp de înjumătățire)	6,66 (h)
4.	ASC (aria de sub curba concentrațiilor plasmatice)	13156 (h*ng/ml)
5.	BD (biodisponibilitate)	64 (%)
6.	C _{max} (concentrația plasmatică maximă)	2,32 (μg mL ⁻¹)
7.	T _{max} (timpul pentru concentrația plasmatică maximă)	1,56 (h)

Mecanismul de acțiune este determinat de influența directă a acidului hopantenic asupra complexului format din receptorii acidului gama-aminobutiric și canalele membranare pentru ionii de clor. Preparatul posedă acțiune nootropă și anticonvulsivantă [23]. Acidul hopantenic crește rezistența creierului la hipoxie și acțiunea substanțelor toxice, stimulează procesele anabolice în neuroni, îmbină acțiunea sedativă moderată cu un efect ușor stimulant, reduce hiperexcitabilitatea motorie, stimulează capacitatea de muncă fizică și psihică [9]. Totodată, ameliorează metabolismul acidului gama-aminobutiric în intoxicația alcoolică cronică și după suspendarea alcoolului etilic. Are capacitatea de a inhiba reacțiile de acetilare care participă în mecanismele de inactivare a procainei și sulfamidelor, datorită căreia se realizează prelungirea acțiunii ultimelor. Inhibă hiperreflexia patologică a vezicii urinare.

Medicația pediatrică este un capitol special al farmacoterapiei, iar inițierea unui tratament medical specializat prevede atenție și responsabilitate sporită [22]. Importanța deosebită a acidului hopantenic în psihoneurologia pediatrică se datorează acțiunii sale sedative moderate într-un anumit interval de doze

(deseori individuale) care totodată este însoțită de un efect ușor stimulant, ceea ce permite manifestarea unui comportament normal la copii, cu evitarea sedării totale [20, 26].

Acidul hopantenic se utilizează în tratamentul disfuncțiilor neuropsihice care apar la diferite etape ale perioadei de restabilire a țesutului cerebral în urma unor traumatisme exogene ce implică modificări organice funcționale ale creierului. Etapele procesului regenerativ al țesutului cerebral sunt:

- perioada acută – se caracterizează prin dominarea procesului de lezare a țesutului cerebral; în această fază se mențin la maximum în stare funcțională celulele neuronale vii și se tinde spre evitarea degenerării totale a celulelor afectate, prin minimizarea stărilor deficitare;
- perioada subacută – constă în opunerea rezistenței procesului de lezare cerebrală prin stimularea procesului de neurogeneză și restabilire a funcțiilor pierdute sau diminuate, deci, lezarea cerebrală este oprită;
- perioada reziduală – se distinge prin eliberarea asteniei cerebrale, deficitul cognitiv și prin îmbunătățirea proceselor de compensare și adaptare a funcțiilor cerebrale [32].

Sarcina de bază în tratamentul afecțiunilor neuropsihice din perioada subacută este de a stimula la maximum procesele reparative cu ajutorul preparatelor cu acțiune neurometabolică și antioxidantă, pentru a contribui la restabilirea (cel puțin parțială) funcțiilor psihice și neurologice afectate. În aceste cazuri, acidul hopantenic devine preparatul preferențial, mai ales, când există pericolul reapariției convulsiilor sau la copiii cu activitate psihomotorie întârziată [33].

Medicii psihiatri și neurologi din diferite instituții medico-sanitare publice din Republica Moldova prescriu acidul hopantenic (*Acidi hopantenici*) în rețete magistrale cu doze diferite, în dependență de vârsta și masa corporală a copilului: de la 0,03 g până la 0,08 g, cele mai des întâlnite fiind dozele de 0,05; 0,06 și 0,08 g. Majoritatea prescripțiilor sunt policomponente, paralel cu substanța activă, în rețetă sunt prescrise și alte substanțe medicamentoase: acid lipoic (*Acidi lipoici*) – cu efect antioxidant și hepatoprotector; orotat de potasiu (*Kalii orotatis*) – cu efect stimulator al circulației cerebrale și anabolic. Prescripțiile monocomponente cu acid hopantenic conțin în calitate de excipienți pentru pulberi glucoza (*Glucosi*), gluconatul de calciu (*Calcii gluconas*) și glicerofosfatul de calciu (*Calcii glycerophosphatis*).

Dozele unice și nictemerale de acid hopantenic variază în dependență de vârsta pacientului (tabelul 4), gradul și intensitatea afecțiunilor neuropsihice, caracteristica tulburărilor de comportament și prezența sau absența simptomelor de depresie neuropsihică.

Tabelul 4

Dozele nictemerale de acid hopantenic recomandate în funcție de vârstă

Vârsta copilului	Dozele nictemerale recomandate				
	sirop 100 mg/ml			comprimate	
	ml	linguriță dozată (5 ml)	mg	250 mg	500 mg
3-7 ani	7,5-15	1,5-3	750-1500	3-5	1,5-3
7-15 ani	10-20	2-4	1000-2000	4-6	2-4
15-18 ani	15-30	3-6	1500-3000	6	3-4

Doza unică pentru adulți este, de obicei, de 250-1000 mg, pentru copiii peste 3 ani - 250-500 mg; doza zilnică pentru adulți este de 1500-3000 mg, pentru copiii peste 3 ani - 750-1500 mg. Tratamentul durează de la 1 până la 4 luni, în anumite cazuri, până la 6 luni. Intervalul între curele de tratament este de 3-6 luni.

Absorbția *per os* este influențată de diferiți factori, care se modifică odată cu dezvoltarea anatomo-fiziologică a organismului [19]. Acești factori sunt reprezentați de cei mai importanți parametri ai TGI: pH-ul gastric, timpul de evacuare a conținutului stomacal, motilitatea intestinală și fluxul sangvin intestinal [3].

Actualmente, există două tipuri de forme farmaceutice cu acid hopantenic:

1. Forme solide: *comprimate* (Pantogam®, Cognum®, Pantocalcin®) - doze a câte 0,25 g și 0,5 g; *capsule* (Pantogam active®) - 0,3 g.

2. Forme lichide: *sirop* (Pantogam®) - 100 mg/ml – 100 ml.

Aceste forme dozate au unele dezavantaje, precum necesitatea unor administrări frecvente din cauza timpului mic de înjumătățire a acidului hopantenic (6 ore), dificultatea de menținere în stare staționară a concentrației plasmatiche medicamentoase și interferarea cu alimentele ce schimbă pH-ul gastric.

Pentru a depăși aceste limitări ale formelor solide cu cedare obișnuită, în prezent, cercetările biofarmaceutice propun modalități de reținere a substanței medicamentoase la nivelul stomacului prin sisteme cu cedare modificată gastro-retentive [11]. Aceste forme farmaceutice moderne pot să crească biodisponibilitatea medicamentelor ce necesită pH acid pentru o absorbție deplină, cum e cazul acidului hopantenic, să îmbunătățească tratamentul medicamentos, să furnizeze beneficii terapeutice și clinice pentru pacienții cu probleme de deglutiție, în special, pentru cei pediatrici.

Sistemele cu retenție gastrică prelungită sunt formulate cu scopul:

- de a reține și localiza în stomac substanța activă de la 6 până la 24 de ore;
- de a crește biodisponibilitatea substanțelor de natură acidă;

- de a reduce pierderea din doza medicamentului;
- de a crește solubilitatea și permeabilitatea unor substanțe active mai puțin solubile la pH-ul crescut;
- de a asigura stabilitatea substanțelor medicamentoase.

În literatura de specialitate sunt descrise diverse tipuri de sisteme cu retenție gastrică prelungită, care se clasifică în sisteme flotante (plutitoare) și neflotante (figura 2). Cele flotante se clasifică, la rândul lor, în efervescente și neefervescente [4, 6].

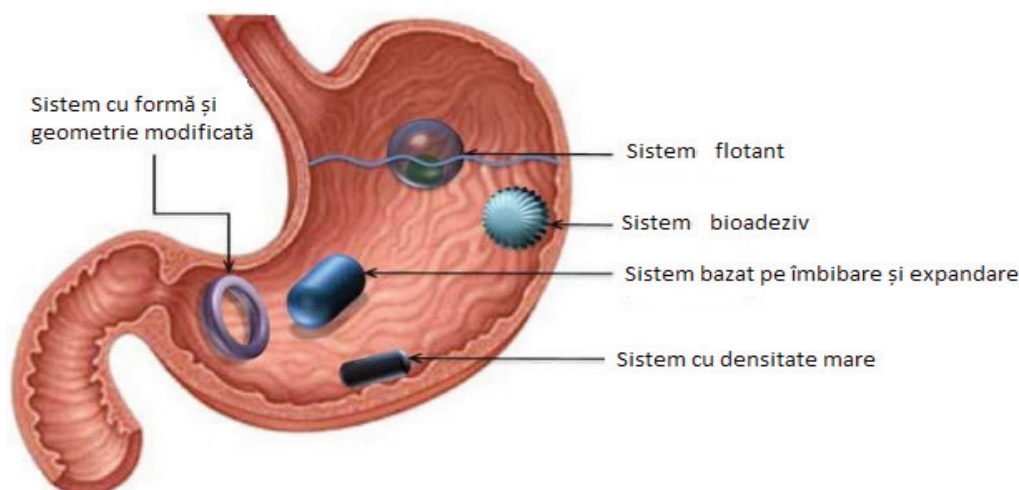


Figura 2. Sisteme farmaceutice cu cedare gastro-retentivă [1]

Din sisteme neflotante deosebim:

1. Sisteme bioadezive. În acest caz, creșterea timpului de remanență gastrică se realizează prin bioadeziunea sistemului de celulele epiteliale aflate la suprafața mucoasei, ca urmare a formării de legături electrostatice sau de hidrogen între mucusul gastric și polimerii din formulare.

2. Sisteme cu densitate mare. În aceste formulări densitatea este mai mare decât cea a conținutului gastric, astfel încât preparatul, de obicei de tip microparticulat, sedimentează și este reținut în antrul piloric. Sistemul poate expanda până la un diametru de 12-18 mm și rămâne blocat la nivelul sfincterului piloric până la 24 de ore, timp în care are loc dizolvarea polimerilor și cedarea substanței active.

3. Sisteme magnetice. Aici forma de dozare conține un mic magnet intern, iar un alt magnet este așezat extern pe abdomen, unde este poziționat stomacul [10].

În prezent, există cercetări farmaco-tehnice cu privire la încorporarea acidului hopantenic în forme farmaceutice solide și semisolid, precum: geluri bucale, supozitoare și granulate cu dizolvare rapidă [25, 29, 30, 31]. Aceste studii incipiente de formulare sunt bazate doar pe factori farmaceutici, cu scopul cercetării unor noi căi alternative de administrare. Trebuie menționat faptul că,

în special pentru substanțele medicamentoase cu acțiune asupra SNC ce necesită pătrunderea prin bariera hematoencefalică, este indispensabilă analiza relației cantitate-structură-activitate, îmbunătățirea proprietăților lipofile, micșorarea ariei suprafeței polare și corelarea cu testele *in vitro*/*in vivo*. Performanța formelor farmaceutice noi se bazează pe armonizarea criteriilor tehnologice cu cele clinice pentru asigurarea eficacității, calității și inofensivității substanței medicamentoase, fapt realizat doar prin modelare fundamentală biofarmaceutică și farmacocinetică.

Concluzii

Acidul hopantenic este un medicament sigur, eficient, cu efecte adverse minime, folosit cu succes în tratamentul afecțiunilor psihoneurologice pediatriche. Proprietățile structural-moleculare, parametrii biofarmaceutici și farmacocinetici ai medicamentului permit argumentarea administrării enterale la copii, ca fiind cea mai bună cale. Acidul hopantenic reprezintă o sursă promițătoare pentru cercetare și dezvoltare în perspectivă a unor forme farmaceutice moderne cu biodisponibilitate înaltă.

Bibliografie

1. Alzahr W., Shaw J., Al-Kassas R. Gastroretentive formulations for improving oral bioavailability of drugs-focus on microspheres and their production. In: *Current Drug Delivery*, volume 13, issue 5. 2016, pp. 646-661.
2. Bakhrushina E. The prospect for the development a new combined medicinal form of hopantenic acid. In: *Journal of New Medical Technologies eJournal*, November, 2017. Disponibil pe: doi: 10.12737/article_5a058af1129619.97429711.
3. Bonner J., Pavan V., Abduljalil K. Does age affect gastric emptying time? A model-based meta-analysis of data from premature neonates through to adults. In: *Biopharm Drug Dispos.* 2015 May; 36(4): 245-257. Published online 2015 Feb 12. Disponibil pe: doi: 10.1002/bdd.1937.
4. Ding X., Alani A.W., Robinson R.J. *Extended-release and targeted drug delivery systems*. Remington, The

- Science and Practice of Pharmacy, 21st ed., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005, pp. 939-950.
5. Diug E.; Guranda D.; Ciobanu C. *Biofarmacie și farmacocinetică*. IP Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Chișinău: Tipogr. „Print Caro”, 2019. 204 p.
 6. European Pharmacopoeia, 9th (2017). Council of Europe, Strasbourg, pp. 301.
 7. Ghicavii V., Bacinschi N., Bumacov L. *Farmacologie clinică*. Chișinău, CEP „Medicina” al USMF „Nicolae Testemițanu”, 2009. 1068 p.
 8. Ginex T., Vazquez J., Gilbert E. et al. Lipophilicity in drug design: an overview of lipophilicity descriptors in 3D-QSAR studies. In: *Future medicinal chemistry*, vol. 11, no. 10. Published online: 25 Feb 2019. Disponibil pe: <https://doi.org/10.4155/fmc-2018-0435>.
 9. Gromova O., Torshin I., Limanova O. et al. The neurotropic, anti-inflammatory, and antitumor properties of the hopantenic acid molecule based on chemoinformatic analysis. In: *Neurosci. Behav. Physi.* 2016, 46, pp. 1097–1106. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1007/s11055-016-0357-z>.
 10. Hirjău V., Hirjău M. Formulări farmaceutice orale cu eliberare modificată. In: *Practica farmaceutică*, vol. 6, Nr. 4, An. 2013, pp. 239-242.
 11. Hirjău V., Lupuleasa D., Hirjău M. *Sisteme cu eliberare modificată a substanțelor medicamentoase. Tehnologie farmaceutică*, vol. III, Popovici Iu., Lupuleasa D., Ed. Polirom, 2009. pp. 653-655.
 12. Calcium hopantenate. DRUGBANK online. Disponibil la: <https://go.drugbank.com/salts/DBSALT002703>
 13. Hopantenic acid, Compound Summary. National Library of Medicine. Disponibil la: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hopantenic-acid>
 14. Karlina M. V., Pozharitskaia O. N., Kosman V. et al. Pharmacokinetics of hopantenic acid upon peroral administration. In: *Eksperimental'naia i Klinicheskaia Farmakologiya*, 2010, 73 (8):46-8.
 15. Khan A.D., Bajpai M. *Floating Drug Delivery System: An Overview*. International Journal of PharmTech Research, 2010, vol. 2, nr. 4, 2497-2505.
 16. Leucuța S. E. *Biofarmacie și farmacocinetică*. Cluj Napoca, Ed. Dacia, 2002. 297 p.
 17. Matcovschi C., Safta V. *Ghid Farmacoterapeutic*, Chișinău, Ed. Vector (F.E.P. „Tipografia Centrală”), 2010, pp. 890-892.
 18. Newton C. Global burden of pediatric neurological disorders. In: *Semin. Pediatr. Neurol.* 2018, nr. 27, pp. 10-15. Disponibil pe: doi: [10.1016/j.spen.2018.03.002](https://doi.org/10.1016/j.spen.2018.03.002). Epub 2018 Jun 20. PMID: 30293585.
 19. Nicolas J.M., Bouzom F., Hugues F., Ungell A.L. Oral drug absorption in pediatrics: the intestinal wall, its developmental changes and current tools for predictions. In: *Biopharm Drug Dispos.* 2017 Apr; 38(3): 209–230. Disponibil pe: doi: [10.1002/bdd.2052](https://doi.org/10.1002/bdd.2052).
 20. Polskaya A.V., Chutko L.S., Jakovenko E.V. The use of Pantogam syrup in treating small children's breath holding spells. In: *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni S.S. Korsakova*, 01 Jan 2016, 116(8):74-76. Disponibil pe: doi: [10.17116/jnevro20161168174-76](https://doi.org/10.17116/jnevro20161168174-76).
 21. Revenco N., Hadjiu S., Holban A. *Intervenția timpurie în copilărie: Suport de curs/Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, Tipogr. „PrintCaro”, s. n., 2019. 296 p.
 22. Voloc A., Țurea V. *Dezvoltarea copilului și condita în maladiile nutriționale*, MS. al RM, USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Tipografia Centrală, 2007, pp. 136-147.
 23. Zavadenko N. N., Guzeva V. I., Gaynetdinova D. D. et al. Farmakoterapiia zaderzhki psikhomotornogo razvitiia u detei 6-12 mes, rozhdennykh nedonoshennymi i perenesshikh gipoksicheski-ishemicheskoe porazhenie golovnogogo mozga. In: *Zh. Nevrol. Psikiatr. Im. S. S. Korsakova*. 2019, nr. 119(10), pp. 30-39. Russian. Disponibil pe: doi: [10.17116/jnevro201911910130](https://doi.org/10.17116/jnevro201911910130).
 24. Zavadenko N. N., Suvorinova N. Yu., Vakula I. N. et al. Pharmacotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in children: the results of a multicenter double-blind placebo-controlled study of hopantenic acid. In: *Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova*. 2017, 117(5):39-45. Disponibil pe: doi: [10.17116/jnevro20171175139-45](https://doi.org/10.17116/jnevro20171175139-45).
 25. Анурова М. Н., Баряева Е. А., Бахрушина Е. О. Перспективы разработки новой комбинированной лекарственной формы гопантеновой кислоты. In: *Journal of new medical technologies*, nr. 4, 2017, pp. 102-110. Disponibil pe: doi: [10.12737/article_5a058af1129619.97429711](https://doi.org/10.12737/article_5a058af1129619.97429711).
 26. Аряев М. Л., Сеньківська Л. І. Клінічне значення гопантенової кислоти у комплексній терапії емоційних розладів у дітей, які потерпіли від психоемоційного насильства. В: *Клінічна практика*. 5 (139) 2013, сс. 31-34.
 27. Батышева Т. Т., Квасова О. В., Быкова О. В., Платонова А. Н., Климов Ю. А., Глазкова С. В. Роль нейротрофической терапии в практике детского невролога. Методические рекомендации № 26. ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии» Департамента здравоохранения города Москвы. Москва, 2015, 28 с.
 28. Быков Ю. В., Беккер Р. А. Перспективы применения гопантеновой кислоты в психиатрической практике. In: *Consilium Medicum*. 2018; 20 (2): 112–123. Disponibil pe: doi: [10.26442/2075-1753_2018.2.112-123](https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.2.112-123).
 29. Великодная А. В. *Оптимизация стадии очистки субстанции пантогам и разработка гранулированной лекарственной формы на её основе*. Диссертация Магистра (18.04.01 Химическая технология). Белгородский Государственный Национальный Исследовательский Университет, Белгород, 2018. 82 с.
 30. Назаренко Н. С., Девяткина И. А., Сливкин А. И., Володина А. Разработка состава и технологии суппозиторий «пантогам». В: *Вестник Воронежский государственный университет*, 2006, nr. 1, сс. 209-212.
 31. Сливкин Д. А. Проект фармакопейной статьи «суппозитории с пантогамом и кислотой янтарной «Пантоякс». В: *Вестник Воронежского государственного университета*. Серия: Химия. Биология. Фармация. –2012, nr. 2. сс. 260–265.
 32. Сухотина Н. К. Психическое здоровье детей и определяющие его. В: *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2013. Т. 113, nr. 5, вып. 2. сс. 16-22.
 33. Сухотина Н. К., Крыжановская И. Л., Куприянова Т. А. Пантогам как средство профилактики пограничных психических расстройств у детей. В: *Вопросы психического здоровья детей и подростков*. 2004. nr. (4). сс. 59-63.

Ciobanu Cristina, dr. șt. farm.,
conferențiar universitar,
Catedra de tehnologie a medicamentelor,
Centrul Științifico-Practic din Domeniul
Plantelor Medicinale,
USMF „Nicolae Testemițanu”,
tel.: +373 22 205 488, +373 692 52 858,
e-mail: cristina.ciobanu@usmf.md