

ISSN 1812-5077

# REVISTA FARMACEUTICĂ A MOLDOVEI



Nr. 1-4  
(2020)

PUBLICAȚIE ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

## MATERIALELE CONFERINȚEI DEDICATE MEMORIEI PROFESORULUI UNIVERSITAR VASILE PROCOPIȘIN

în contextul anului Lucrătorului medical 2020 și  
Aniversării a 75-a de la fondarea  
USMF "Nicolae Testemițanu"

"Farmacistul și rolul lui în sistemul de sănătate"

Chișinău  
Republica Moldova

# REVISTA FARMACEUTICĂ A MOLDOVEI



**Nr.1 – 4**  
**2020**

## PUBLICAȚIE ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Revista Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova  
The Journal of the Association of Pharmacists of Republic of Moldova  
Журнал Ассоциации Фармацевтов Республики Молдова

Fondată în a.1993

### REDACTOR – ȘEF:

Vladimir SAFTA, dr. hab. farm., profesor universitar

### SECRETAR/ENGLISH CONSULTANT:

Nicoleta CHEPTANARI – BÎRTA, asistent universitar

### CONSILIUL DE REDACȚIE

Mihail BRUMĂREL – dr. farm., conferențiar universitar,  
Ion ZGÎRCU – Președintele Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova  
Ana CARATA – dr. farm., profesor universitar (București, România),  
Nicolae CIOBANU – dr. farm., conferențiar universitar,  
Aurel CORNEICIUC – președinte, Asociația Farmaciștilor din mun. Chișinău  
Eugen DIUG – dr. hab. farm., profesor universitar,  
Veaceslav GONCIAR – dr. hab. med., profesor universitar,  
Valerii GORENICOV – dr.hab. farm., profesor universitar (Minsk, Bielorusia)  
Stela ADAUJI – dr. farm., conferențiar universitar,  
Mihail LUPU – dr. farm., conferențiar universitar,  
Anatolie NISTREANU – dr. farm., profesor universitar,  
Boris PARNOVSKIY – dr. hab. farm., profesor universitar (Lviv, Ucraina)  
Alexandr TIHONOV – dr.hab. farm., profesor universitar, academician (Harkiv, Ucraina),  
Livia UNCU – dr. farm., conferențiar universitar,  
Vladimir VALICA – dr. hab. farm., profesor universitar,  
Mariana VOITCU – dr. farm., conferențiar universitar (Iași, România).

## CUPRINS CONTENT

MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ	PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AND SOCIAL PHARMACY
<i>Safta Vladimir, Brumărel Mihail, Onofraș Daniela, Adauji Stela</i> Rolul farmacistului în prestarea serviciilor farmaceutice esențiale	<i>Safta Vladimir, Brumărel Mihail, Onofraș Daniela, Adauji Stela</i> The role of the pharmacist in the provision of essential pharmaceutical services
<i>Cheptanari-Birta Nicoleta, Moiseev Daniela, Brumărel Mihail, Sibii Lucia</i> Sisteme de evaluare ale performanțelor farmacistului în cadrul farmaciilor comunitare	<i>Cheptanari-Birta Nicoleta, Moiseev Daniela, Brumărel Mihail, Sibii Lucia</i> Systems for assessing the pharmacist's performance in community pharmacies
<i>Chișan Elena, Oboroc Ion</i> Asistența farmaceutică în urgențe de sănătate publică	<i>Chișan Elena, Oboroc Ion</i> Pharmaceutical assistance in public health emergency
<i>Elena Zgîrcu, Taha Alaa</i> Managementul resurselor umane și importanța acestuia în domeniul farmaceutic	<i>Elena Zgîrcu, Taha Alaa</i> Human resources management and its importance for the pharmaceutical field
CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI	PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND CONTROL OF DRUG
<i>Uncu Andrei, Sechko Olga, Vislouh Oxana, Valica Vladimir, Goliak Natalia, Gurina Natalia, Macaev Fliur, Mazur Ecaterina, Uncu Livia</i> Evaluarea unor proprietăți fizico – chimice ale derivaților de propiltiodiazolochinazolin – onă	<i>Uncu Andrei, Sechko Olga, Vislouh Oxana, Valica Vladimir, Goliak Natalia, Gurina Natalia, Macaev Fliur, Mazur Ecaterina, Uncu Livia</i> Evaluation of some physico – chemical properties of propyltiodiazolochinazolin – one derivatives
<i>Mazur Ecaterina, Valica Vladimir, Podgornii Ana, Donici Elena, Uncu Livia</i> Deficiența de potasiu indusă de medicamente	<i>Mazur Ecaterina, Valica Vladimir, Podgornii Ana, Donici Elena, Uncu Livia</i> Medications – induced potassium deficiency
<i>Sechko Olga, Uncu Andrei, Gurina Natalia, Slabko Irina, Goliak Natalia, Macaev Fliur, Tsarenkov Valerii, Valica Vladimir, Uncu Livia</i> Proprietățile antimicobacteriene ale derivaților de 5h – [1,3,4]thiadiazolo[2,3β] quinazolin – 5 – onă	<i>Sechko Olga, Uncu Andrei, Gurina Natalia, Slabko Irina, Goliak Natalia, Macaev Fliur, Tsarenkov Valerii, Valica Vladimir, Uncu Livia</i> Antimycobacterial properties of 5h – [1,3,4]thiadiazolo[2,3b] quinazolin – 5 – one derivatives
<i>Davidyan Roman</i> Conducător științific: <i>Lukashou Raman</i> Метод количественного определения антоцианинов в цветах рудбекии шершавой	<i>Davidyan Roman</i> Scientific advisor: <i>Lukashou Raman</i> Method for the quantitative determination of black – eyed susan flowers anthocyanins
<i>Karchevskaya Karolina</i> Conducător științific: <i>Lukashou Raman</i> Проницающая способность флавоноидов	<i>Karchevskaya Karolina</i> Scientific advisor: <i>Lukashou Raman</i> Penetration ability of flavonoids
<i>Klimets Nadzeya</i> Conducător științific: <i>Lukashou Raman</i> Антиоксидантные свойства флавоноидов после проникновения экстрактов черной бузины через диализные мембраны	<i>Klimets Nadzeya</i> Scientific advisor: <i>Lukashou Raman</i> Antioxidant properties of flavonoids after penetration of black elderberry extracts through the dialysis membrane
TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ	PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
<i>Guranda Diana, Ciobanu Cristina, Ciobanu Nicolae, Diug Eugen, Polișciuc Tamara, Solonari Rodica, Țanga – Stog Cristina</i> Perspectivele utilizării supozitoarelor cu extract purificat de mumio în afecțiunile urogenitale	<i>Guranda Diana, Ciobanu Cristina, Ciobanu Nicolae, Diug Eugen, Polișciuc Tamara, Solonari Rodica, Țanga – Stog Cristina</i> The opportunities of using suppositories with purified mumiyo extract in urogenital diseases
FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ	PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY
<i>Scutari Corina, Badareu Lucia</i> Asistența farmaceutică în consecințele menopauzei	<i>Scutari Corina, Badareu Lucia</i> Pharmaceutical assistance in the consequences of menopause
STUDIUL PLANTELOR MEDICINALE	THE STUDY OF MEDICINAL PLANTS
<i>Cojocar – Toma Maria</i> Studii preclinice in vitro și in vivo al extractelor din <i>Agrimonia eupatoria</i> L. și <i>Cichorium intybus</i> L.	<i>Cojocar – Toma Maria</i> Preclinical in vitro and in vivo studies of extracts from <i>Agrimonia eupatoria</i> L. and <i>Cichorium intybus</i> L.
RECENZII	REVIEWS
<i>Parii Sergiu</i> Monografia ”Surditatea și tratamentul medicamentos”	<i>Parii Sergiu</i> Monograph «Deafness and drug treatment»

# MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ

CZU: 615.15:614.2

## ROLUL FARMACISTULUI ÎN PRESTAREA SERVICIILOR FARMACEUTICE ESENȚIALE

### *THE ROLE OF THE PHARMACIST IN THE PROVISION OF ESSENTIAL PHARMACEUTICAL SERVICES*

Safta Vladimir, Brumărel Mihail, Onofraș Daniela, Aduji Stela

Catedra de farmacie Socială „Vasile Procopișin” a USMF „Nicolae Testemițanu”, USMF „Nicolae Testemițanu”

**Rezumat.** The activity of the Community pharmacy must contribute to improving the health of people by ensuring the rational use of medicines. Internationally, pharmaceutical services result from the roles and functions of the pharmacist promoted by the World Health Organization and the International Pharmaceutical Federation.

Community pharmacies in the analyzed countries provide about 30 pharmaceutical services. In all countries the essential service „delivery of medicines to consumers”, the service „providing assistance with medicines 24/24 hours” is provided – in 92.3% of countries; contributions to the harmless destruction of drugs – 72.1%; promoting a healthy lifestyle – 69.2%, drug therapy analysis – 63.4%, chronic care – in 54.8% of countries, other pharmaceutical services are provided in less than 50% of countries under analysis.

The comparative analysis of essential pharmaceutical services provided in the Republic of Moldova with those recommended by the International Pharmaceutical Federation and the World Health Organization, conditions a conclusion: the need to revise the regulations on the nomenclature of essential services provided by community pharmacies in Moldova. In this sense, it is necessary to review the State Policy in the field of medicines, develop the strategy for the development of the national pharmaceutical system and expand the nomenclature of essential pharmaceutical services.

**Rezumat.** Activitatea farmaciei comunitare trebuie să contribuie la îmbunătățirea stării de sănătate a oamenilor prin asigurarea utilizării raționale a medicamentelor. La nivel internațional, serviciile farmaceutice rezultă din rolurile și funcțiile farmacistului promovate de Organizația Mondială a Sănătății și Federația Farmaceutică Internațională.

Farmacile comunitare din țările analizate prestează cca 30 servicii farmaceutice. În toate țările se prestează serviciul esențial „eliberarea medicamentelor către consumatori”, serviciul „acordarea asistenței cu medicamente 24/24 ore” – în 92,3% din țări; contribuții la nimenirea inofensivă a medicamentelor – 72,1%; promovarea modului sănătos de viață – 69,2%, analiza terapiei medicamentoase – 63,4%, asistența bolnavilor cronici – în 54,8% din țări, celelalte servicii farmaceutice se prestează în mai puțin de 50% din țările supuse analizei. Analiza comparativă a serviciilor farmaceutice esențiale prestate în Republica Moldova cu cele recomandate de Federația Farmaceutică Internațională și Organizația Mondială a Sănătății, condiționează o **concluzie**: necesitatea revizuirii reglementărilor privind nomenclatorul serviciilor esențiale prestate de către farmaciile comunitare din Republica Moldova. În acest sens este necesară revizuirea Politicii de stat în domeniul medicamentelor, elaborarea strategiei de dezvoltare a sistemului farmaceutic național precum și lărgirea nomenclatorului serviciilor farmaceutice esențiale.

### Introducere

Conform principiilor promovate de Federația Farmaceutică Internațională (FFI) și Organizația Mondială a Sănătății (OMS), activitatea farmaciei comunitare trebuie să contribuie la îmbunătățirea stării de sănătate a oamenilor prin asigurarea utilizării raționale a medicamentelor. Realizarea acestei misiuni are loc prin:

- asigurarea disponibilității permanente de acordare a asistenței cu medicamente;
- evidențierea problemelor de sănătate a pacientului;
- promovarea modului de sănătos de viață;
- asigurarea eficacității medicamentelor;
- neadmiterea daunei în rezultatul utilizării medicamentelor;
- utilizarea responsabilă a resurselor limitate ale sistemului de sănătate [1]

La nivel internațional, serviciile farmaceutice rezultă din rolurile și funcțiile farmacistului promovate de OMS și FFI (tab. 1).

Reieșind din rolurile și funcțiile farmacistului se conturează două grupe de servicii farmaceutice:

- 1) de bază (esențiale), care sunt obligatorii pentru farmaciile comunitare, și
- 2) servicii organizate la inițiativa farmaciei [2,3].

Conform concepției promovate de Grupul Farmaceutic al Uniunii Europene (PGEU) [2], serviciile farmaceutice esențiale sunt acele, care se bazează pe cunoștințe profunde în domeniul utilizării medicamentelor, cum ar fi:

- eliberarea medicamentelor către consumatorul final, inclusiv eliberarea repetată și acordarea serviciilor la domiciliu;

**Tabelul 1.** Rolurile și funcțiile farmacistului promovate la nivel internațional (OMS, FFI, 2011)

Rolul	Funcțiile
1. Prepararea, recepția, păstrarea, asigurarea integrității, distribuirea, eliberarea produselor medicamentoase, introducerea lor în organism, nimicirea inofensivă	A. Prepararea formelor farmaceutice extemporale, B. Recepția, păstrarea și asigurarea integrității medicamentelor și altor produse medicale C. Distribuirea medicamentelor și altor produse medicale D. Introducere în organismul uman a medicamentelor, vaccinilor și altor injectabile E. Eliberarea produselor medicinale către consumatori. F. Nimicirea inofensivă a medicamentelor și altor produse.
2. Asigurarea eficacității terapiei medicamentoase.	A. Aprecierea stării de sănătate a pacientului și a necesităților lui de asistență medicală B. Eficacitatea terapiei medicamentoase a pacientului C. Monitorizarea progreselor medicației și a rezultatelor tratamentului D. Acordarea informației despre medicamente și despre problemele de sănătate.
3. Susținerea și îmbunătățirea activității profesionale.	A. Planificarea și realizarea strategiilor dezvoltării profesionale continue în scopul îmbunătățirii activității profesionale la momentul actual și în viitor.
4. Contribuție la majorarea eficacității sistemului de sănătate și a sănătății publice	A. Difuzarea informației verificate despre medicamente și despre diverse aspecte ale auto – ajutorului B. Participare în realizarea activităților și acordarea de servicii în domeniul profilacticii C. Respectarea obligațiilor, regulilor și actelor legislative stabilite la nivel național D. Promovarea și contribuții la realizarea politicii de stat orientate spre îmbunătățirea stării de sănătate a populației

\*Notă Rolurile și funcțiile expuse în tabel servesc ca bază pentru elaborarea standardelor GPP. [1].

- prepararea medicamentelor în farmacie (extemporale și în stoc);
- efectuarea terapiei medicamentoase: ambalarea porționată a medicamentelor; ambalarea dozelor unitare; serviciu de însoțire a pacienților cu boli cronice, a pacienților ce administrează medicamente pentru prima dată; analiza terapiei medicamentoase a pacientului;
- acordarea ajutorului de urgență și monitorizarea de-reglărilor ușoare.

### Materiale și metode

Conform metodologiei elaborate de FFI și Biroul European al OMS, în a.a. 2015 – 2017 a fost realizat un studiu privind acordarea serviciilor în cadrul farmaciilor comunitare din 104 țări, inclusiv 30 – europene [4, 5], rezultatele cărui sunt totalizate în Raportul „Reglementarea legislativă – normativă a activității farmaciilor comunitare în regiunea Europeană a OMS [6].

Farmaciile comunitare din țările analizate prestează cca 30 servicii farmaceutice. În toate țările (100%) se prestează serviciul esențial „eliberarea medicamentelor către consumatori”, serviciul „acordarea asistenței cu medicamente 24/24 ore” – în 92,3% din țări; contribuții la nimicirea inofensivă a medicamentelor – 72,1%; promovarea modului sănătos de viață – 69,2%, analiza terapiei medicamentoase – 63,4%, asistența bolnavilor cronici – în 54,8% din țări, celelalte servicii farmaceutice se prestează în mai puțin de 50% din țările supuse analizei.

Merită atenție experiența unor țări europene în ceea ce

tine de diversitatea serviciilor farmaceutice esențiale acordate pacienților de către farmaciile comunitare.

*Franța.* Activitatea de prestare a serviciilor farmaceutice se bazează pe monitorizarea medicației, colaborarea specialiștilor, screeningul bolilor infecțioase, educația sanitară a pacienților [7]. Respectând aceste principii, farmaciștii francezi:

- contribuie la acordarea primului ajutor medical;
- colaborează cu lucrătorii medicali;
- asigură accesul continuu la medicație;
- participă la monitorizarea indicatorilor de sănătate și la diverse intervenții a organelor publice de sănătate;
- participă la instruirea terapeutică a pacienților;
- exercită funcția de farmacist al azilului de bătrâni cu asistență medicală;
- asistă bolnavii cronici: revizuirea medicamentelor prescrise, corectarea dozelor, monitorizarea medicației – toate în colaborare cu medicul;
- recomandă servicii, orientate spre menținerea și îmbunătățirea sănătății oamenilor, cum ar fi:
  - ✓ măsuri ce previn dezvoltarea "bolii medicamentului"; analiza datelor privind respectarea de către pacienți a recomandărilor; înscrierea recomandărilor și prezentarea lor medicului curant, dacă acceptă pacientul;
  - ✓ implicarea în diverse activități ce țin de realizarea strategiei statului în domeniul sănătății prin informatizarea opiniei publice, în special – profilaxia diferitor boli;
  - ✓ aprecierea medicamentelor, altor produse farma-

ceutice, a inovațiilor – în temeiul observărilor proprii a datelor reale și în colaborare cu organele ocrotirii sănătății;

- ✓ participarea în comun cu lucrătorii, medicali la realizarea proceselor de coordonare a asistenței medicale;
- ✓ implicarea în screeningul bolilor infecțioase și neinfecțioase.

*Portugalia.* De rând cu serviciul esențial – eliberarea medicamentelor, farmaciile comunitare din Portugalia mai prestează următoarele servicii [8].

- asistența la domiciliu;
- acordarea primului ajutor medical;
- aplicarea formelor injectabile;
- aplicarea metodelor de diagnostic și terapeutice suplimentare;
- aplicarea vaccinelor neincluse în programul de stat de vaccinare;
- realizarea programelor de asistență farmaceutică;
- consultanță în probleme de alimentație;
- realizarea programelor ce stimulează aderența la medicație, eliberarea medicamentelor porționate, instruirea folosirii dispozitivelor medicale;
- efectuarea testelor – expres la HIV, screeningul hepatitelor B și C, consultanță până la și după testare, îndreptarea la spital în caz de necesitate;

- asistența medicală simplă, inclusiv însoțirea pacienților cu rană, ajutor pacienților cu stomac;
- ajutor de gradul 1 în profilaxia și tratamentul problemelor piciorului diabetic;
- promovarea modului sănătos de viață, informatizarea populației privind profilaxia îmbolnăvirilor.

Conform reglementărilor MSMPS [9], farmaciștii ce activează în farmaciile comunitare din Republica Moldova au obligația de a presta 3 servicii farmaceutice esențiale:

- „livrarea medicamentelor – conform rețetelor, cu informarea și oferirea recomandărilor necesare, pentru asigurarea utilizării lor sigure și eficiente...”
- ”Promovarea modului sănătos de viață ...”
- „automedicația controlată”...

Analiza comparativă a serviciilor farmaceutice esențiale prestate în Republica Moldova cu cele recomandate de FFI și OMS, precum și cu cele prestate în unele țări, condiționează o **concluzie**: necesitatea revizuirii reglementărilor privind nomenclatorul serviciilor esențiale prestate de către farmaciile comunitare din Republica Moldova. În acest sens este necesară revizuirea Politicii de stat în domeniul medicamentelor, elaborarea strategiei de dezvoltare a sistemului farmaceutic național precum și lărgirea nomenclatorului serviciilor farmaceutice esențiale.

---

## Bibliografie

1. Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy: standards for quality of pharmacy services Geneva: World Health Organization, 2011 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js18676en/>)
  2. Svarcaite J. Overview of community pharmacy services in Europe. Brussels; Pharmaceutical Group of the European Union; 2016.
  3. Moullin J.C., Sabater-Hernandez D., Fernandez-Ilimos F, Benrimoj SI. Defining professional pharmacy services in community pharmacy. *ResSocial Adm. Pharm.* 2013; 9 (6): 989–995.
  4. Pharmacy at a glance 2015–2017. The Hague? International Pharmaceutical Federation, 2017.
  5. Murray R. Community pharmacy clinical services review. London; NHS England, 2016.
  6. Нормативно-правовое регулирование деятельности внебольничных аптек в Европейском регионе ВОЗ. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ, 2020, 100с. ISBN 97892890545991.
  7. Code de la Sante Publique. Paris: Journal Officiel de la Republique Française, 2018.
  8. Portaria No 1429/2007 de 2 Novembre Define os serviços farmaceuticos que podem ser prestados pelas farmacias. Lisbon: Diario da Republica, 2007: 211/2007: 7993.
  9. Ordinul MSRM nr. 489 din 15.07.2010 „Cu privire la nomenclatorul serviciilor farmaceutice esențiale și indicatorii de calitate”
-

## SISTEME DE EVALUARE ALE PERFORMANȚELOR FARMACISTULUI ÎN CADRUL FARMACIILOR COMUNITARE

### SYSTEMS FOR ASSESSING THE PHARMACIST'S PERFORMANCE IN COMMUNITY PHARMACIES

Cheptanari-Bîrta Nicoleta<sup>1</sup>, Moiseev Daniela<sup>2</sup>, Brumărel Mihail<sup>1</sup>, Sîbii Lucia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacie socială "Vasile Procopișin", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>student, Facultatea de Farmacie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Rezumat.** Acest studiu reprezintă o cercetare analitică observațională, care urmează a fi realizată prin intermediul online - platformei Google Forms. În cadrul studiului urmează să se depisteze sistemele de evaluare ale performanțelor farmacistului în Republica Moldova. Aceste rezultate vor reprezenta metode și tehnici de evaluare a performanței angajaților, analiza procesului de administrare a personalului în cadrul farmaciei comunitare, analiza sistemului de evaluare a performanțelor profesionale ale angajaților la etapa actuală, implementarea sistemului de evaluare a performanțelor la nivel individual, identificarea măsurilor de ameliorare a sistemului de evaluare a performanțelor profesionale ale farmaciștilor.

**Cuvinte-cheie:** evaluare, performanțe, farmacist.

**Abstract.** This study represents an observational analytical research, which will be carried out in the online - Google Forms platform. The study will identify the systems for assessing the performance of the pharmacist in the Republic of Moldova. These results will represent methods and techniques for evaluating employee performance, analyzing the staff management process in the community pharmacy, analyzing the system for evaluating the professional performance of employees at the current stage, implementing the performance appraisal system at the individual level, identifying measures to improve the system for evaluating the professional performance of pharmacists.

**Keywords:** evaluation, performance, pharmacist.

### Introducere

Sistemul farmaceutic este o parte indispensabilă a sistemului de ocrotire a sănătății. În acest context, asigurarea calității îngrijirii farmaceutice are un scop primordial, care impune necesitatea unui sistem de evaluare ale performanțelor farmacistului. Evaluarea performanțelor este activitatea de bază a managementului resurselor umane desfășurate în vederea determinării gradului în care angajații unei organizații îndeplinesc sarcinile sau responsabilitățile ce le revin [1].

Sistemul de evaluare trebuie să reprezinte veridic competențele profesionale, abilitățile personale, gradul de îndeplinire al sarcinilor propuse, precum și evaluarea performanțelor. Analiza performanțelor profesionale oferă posibilitatea identificării elementelor de progres sau regres profesional, al necesității organizării cursurilor de reactualizare sau perfecționarea a cunoștințelor profesionale.

Necesitatea evaluării se datorează faptului că aceasta vor contribui la:

- desfășurarea corespunzătoare a unor activități din domeniul activității farmaceutice; datele și informațiile privind evaluarea performanțelor permit elaborarea unor decizii manageriale raționale, obiective în legătură cu activitățile respective;
- recompensarea echitabilă a personalului;

- asigurarea angajaților cu informațiile necesare pentru propria lor dezvoltare, dându-le încredere în propriile forțe.

Feedbackul performanței facilitează, în cele din urmă, un nou comportament individual și organizațional, majoritatea angajaților doresc să cunoască cum își realizează sarcinile, cum răspund solicitărilor organizației, ce progrese au înregistrat, ce nevoi și posibilități de ameliorare a performanțelor au, precum și modul în care organizația privește rezultatele lor sau ce așteaptă organizația de la ei.

Obiectivele evaluării performanțelor resurselor umane pot fi grupate în patru categorii:

**1. Obiectivele organizaționale** (Fig. 2): concordanța performanțelor și contribuțiilor individuale cu misiunea și obiectivele organizaționale; sesizarea neconcordanțelor dintre obiectivele organizaționale și strategiile privind resursele umane; descrierea posturilor și ajustarea conținutului lor; ameliorarea eficacității organizaționale; garanția că responsabilitățile sunt bine definite, iar planurile sunt echilibrate; realizarea unei concordanțe între oamenii și funcțiile existente în structura organizatorică.

**2. Obiectivele psihologice:** posibilitatea farmacistului de a situa contribuția sa în raport cu normele și de a atrage atenția superiorilor; șansa dialogului; cunoașterea de către fiecare farmacist a contribuției sale la realizarea obiective-

lor organizației; perceperea poziției și relațiilor în ierarhia organizației.

**3. Obiectivele de dezvoltare:** posibilitatea fiecărui salariat de a cunoaște șansele de evoluție în funcție de performanțele proprii și de obiectivele organizației.

**4. Obiective procedurale:** realizarea unui diagnostic permanent al resurselor umane; gestiunea carierei; identificarea nevoilor de formare și perfecționare; ameliorarea relațiilor interpersonale; dimensionarea salariilor; sesizarea deficiențelor structurale [2].

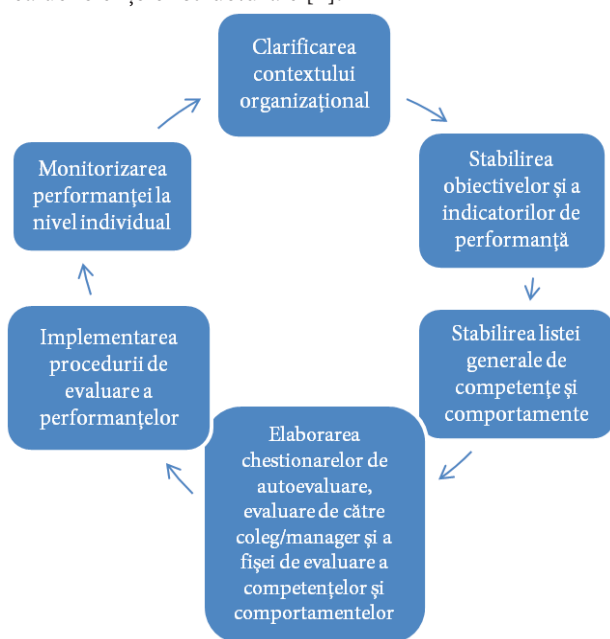


Fig.1. Procesul de evaluare a performanțelor angajaților la nivel individual [3].

Conform unui studiu efectuat de centrul de cercetare Superjob.ru în Federația Rusă, pe parcursul lunilor martie – aprilie 2018, asupra a 1000 de respondenți, s-a stabilit că 49% dintre companii folosesc un sistem de evaluare ale performanțelor.

Dezvoltarea sistemelor de evaluare ale performanțelor va contribui la micșorarea erorilor profesionale ale farmaciștilor, dar și la prevenirea altor erori de medicație,

datorită consultării farmaceutice profesionale a medicului și asistența farmaceutică calitativă a pacientului.

Conform unui studiu realizat în Arabia Saudită în anul 2009, din totalul de 30 563 de rețete analizate, în 688 au fost constatate intervenții ale farmaciștilor în erorile medicale, după cum urmează: schimbarea medicamentului (40.5%), recomandarea privind selectarea medicamentelor Rx (8.7%), prescrierea medicamentelor fără indicație (1.2%), dublarea terapeutică (2.3%), supradozaj (8.2%), doza sau durata subterapeutică (1.7%), interacțiunea medicament-medicament (1.6%), adăugarea unui alt medicament (4.3%), eroare de transcriere (7.9%), administrare incorectă (14.9%), neexaminarea istoricului medical (8.7%). Din totalul de 692 de erori examinate, 500 s-au constatat a fi minore (73.3%), 134 medii (19.4%), 52 majore (7.5%), 6 – altele (1%). Contribuția farmacistului în managementul de risc (Fig. 2) este după cum urmează: prevenirea complicațiilor – 144 (20,8%), raționalizarea tratamentului – 174 (25,1%), prevenirea decesului – 1, îmbunătățirea complianței la tratament – 55 (7,9%), reducerea costului – 3, stabilirea medicamentului / accesibilitatea medicamentului – 315 (45,5%) [4].

### Scopul lucrării

Depistarea sistemelor de evaluare ale performanțelor farmacistului, care vor reprezenta cu o exactitate sporită competențele, performanțele profesionale și gradul de îndeplinire al sarcinilor în cadrul îngrijirii farmaceutice.

### Material și metode

Studiul urmează a fi realizat prin cercetarea analitică observațională, folosind studiile de chestionar ca metodă de colectare a datelor. Chestionarea se va realiza asupra unui eșantion de 200 de respondenți – farmaciști, online, prin intermediul platformei Google Forms. Respondenților li se va asigura anonimatul, astfel ca răspunsurile să nu fie viciate de interesele companiilor farmaceutice. Ca criterii de evaluare ale performanțelor vor servi: calitatea serviciilor, respectarea disciplinei și eticii profesionale, cunoașterea și respectarea legislației farmaceutice, adaptabilitatea, comu-

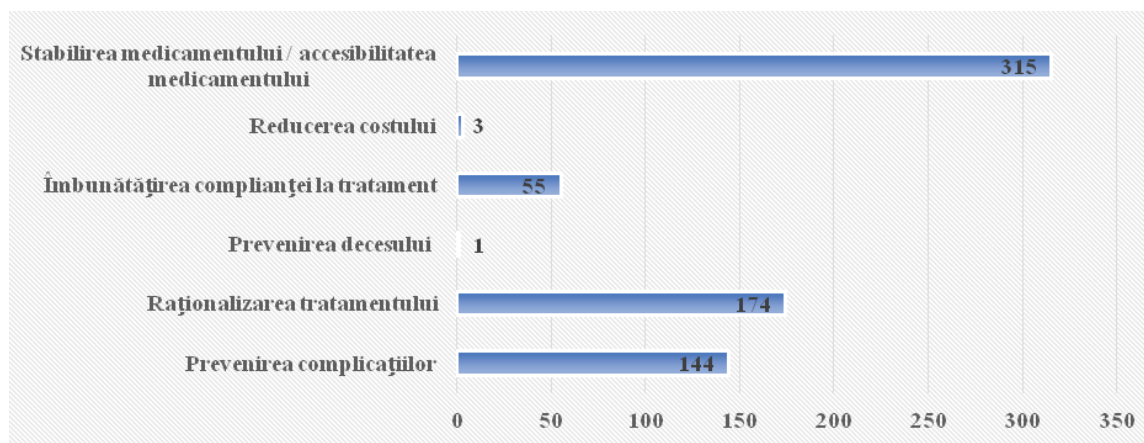


Fig. 2 Intervenția farmacistului în managementul de risc.



nicarea, planificarea și stabilirea de obiective. Obiectivele prezentate vor ține de prezentarea rapoartelor solicitate, respectarea programului de lucru, respectarea relațiilor pe linia ierarhică, receptivitatea față de solicitările profesionale, inițiativa și mobilizarea, organizarea, implementarea în practică a prevederilor Codului Deontologic și a legislației. Ca metodele de evaluare ale performanțelor în cadrul farmaciei comunitare vor fi: autoevaluarea, evaluare de către colegi pe posturi echivalente, evaluarea de către șef.

### **Rezultate**

Datele obținute în urma chestionării urmează a fi prelucrate prin metode matematice, pentru a obține datele statistice asupra sistemelor de evaluare ale performanțelor farmacistului în farmacia comunitară, pe teritoriul Republicii Moldova. Aceste rezultate vor permite abordarea teoretică a noțiunii generale privind evaluarea performanței angajaților, metode și tehnici de evaluare a performanței angajaților, evaluarea performanței angajaților la nivel internațional, analiza procesului de administrare a personalului în cadrul farmaciei comunitare, analiza sistemului de evaluare a performanțelor profesionale ale angajaților la etapa actuală, implementarea sistemului de evaluare a performanțelor la nivel individual, identificarea măsurilor de ameliorare a sistemului de evaluare a performanțelor profesionale ale farmaciștilor.

Măsurile de ameliorare a sistemului de evaluare a performanțelor farmaciștilor vor fi:

- abordarea top-down: alinierea obiectivelor și a indicatorilor de performanță între niveluri strategic, operațional și individual;
- dezvoltarea unei arhitecturi a sistemului de evaluare a performanței la nivel individual;
- crearea unei culturi organizaționale orientată spre performanță;
- stabilirea indicatorilor de performanță într-un mod echilibrat;
- acordarea unei atenții deosebite asupra a cum sunt evaluate performanțele;
- asigurarea acurateții datelor în raportarea performanței;
- coaching-ul;
- stabilirea și monitorizarea inițiativelor de îmbunătățire.

### **Concluzii**

1. Sistemele de evaluare ale performanțelor trebuie elaborate, adoptate și aplicate la nivelul farmaciei comunitare.
2. Implementarea sistemelor de evaluare ale performanțelor farmacistului vor scădea riscul comiterii erorilor farmaceutice din cauza insuficienței competențelor profesionale.

---

### **Bibliografie**

1. Iacob Speranța, Haiduc Adelaida, Evaluarea farmacistului – component a sistemului de asigurare a calității, Colegiul Farmaciștilor din Romania – filiala Cluj;
  2. Elena Bucica, Necesitatea evaluării performanțelor profesionale, Academia de Studii Economice din Moldova, Republica Moldova.
  3. Mazîlu Olga, Aspecte privind evaluare performanțelor profesionale ale angajaților, Academia de Studii Economice din Moldova, Republica Moldova.
  4. Hussain Abdullah Mubarak Al Rahbi, Raid Mahmood Al-Sabri, Havagiray R., Interventions by pharmacists in out-patient pharmaceutical care, Saudi Pharmaceutical Journal (2014) 22, 101-106.
-

## ASISTENȚA FARMACEUTICĂ ÎN URGENȚE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ PHARMACEUTICAL ASSISTANCE IN PUBLIC HEALTH EMERGENCY

Chițan Elena<sup>1</sup>, Oboroc Ion<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

<sup>2</sup>student, Facultatea de Farmacie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

### Abstract

This study represents an analysis of pharmaceutical assistance during the Covid-19 pandemic period (March-November 2020). The results of the study determined the main short-term and long-term impacts on the pharmaceutical system, due to which were outlined recommendations on the strategic directions for the development of pharmaceutical assistance for the next 5 years.

### Rezumat

Studiul dat prezintă o analiză a asistenței farmaceutice pe parcursul perioadei pandemice de Covid-19 (martie-noiembrie 2020). Rezultatele studiului au determinat principalele impacturi pe termen scurt și termen lung asupra sistemului farmaceutic, în rezultatul cărora s-au conturat recomandări asupra direcțiilor strategice de dezvoltare a asistenței farmaceutice pentru următorii 5 ani.

**Cuvinte cheie:** *asistența farmaceutică, impact, criză pandemică Covid-19.*

### Introducere

Pandemia globală cauzată de Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19) a impus sistemele de sănătate și sistemele farmaceutice de pe întreg globul pământesc să se reorganizeze și să acționeze în condiții extreme. Această situație de urgență a scos în evidență vulnerabilitățile existente, inclusiv cele legate de disponibilitatea datelor, de aprovizionarea cu medicamente și dispozitive medicale, de deficitul de resurse umane specializate, de utilizarea fără dovezi a medicației, de utilizarea compasională a medicamentelor, de disponibilitatea capacităților de producție și sprijinirea producției de medicamente autohtone etc.

### Scopul lucrării

Evaluarea procesului de gestionare a asistenței farmaceutice în urgențe de sănătate publică prin prisma pandemiei Covid-19.

### Materiale și metode

A fost realizat un studiu transversal descriptiv-observațional al practicii internaționale și naționale privind consolidarea cadrului în cadrul procesului de gestionare a urgențelor în sănătate publică, în baza căruia fost inițiat un studiu calitativ cu privire la asistența farmaceutică în Republica Moldova în perioada crizei pandemice. Ca materiale de cercetare au fost utilizate documentele politice, strategiile în domeniul farmaceutic, actele normative internaționale și naționale. Studiarea literaturii din domeniu în bazele de date The Lancet, PubMed, Google Scholar, Medline și Medscape.

### Rezultate

*COVID-19 impacturi pe termen scurt și lung asupra sectorului farmaceutic*

Pandemia globală cauzată de COVID-19 a indus o serie de schimbări pe termen scurt a sectorului farmaceutic prin schimbarea cererii, lipsa aprovizionării, cumpărarea și “stocarea de panică”, schimbări de reglementare în domeniul medicamentului pre și post marketing, schimbarea modului de comunicare la nivel de factori de decizie, la nivel de medic-pacient și farmacist pacient precum și modul de interacțiune la distanță cu privire la utilizarea bazată pe dovezi a medicamentelor în timp de pandemie.

#### *Impacte pe termen scurt:*

1. *Schimbarea cererii la produse farmaceutice*, care a dus la o dispariție tranzitorie sau o lipsă totală pe piață a unor medicamente și dispozitive medicale, ca rezultat al cumpărării „de panică” a medicamentelor și dispozitivelor de protecție individuală. Pentru medicamente a fost caracteristică o “stocarea de panică” în special a medicamentelor utilizate pentru tratamentul bolilor cronice și, de asemenea, lipsurilor datorate neconcordanței lanțului de aprovizionare farmaceutic.

Pe parcursul perioadei pandemice (martie-noiembrie 2020), în Republica Moldova s-a înregistrat periodic o lipsă tranzitorie de următoarele produse farmaceutice: Hidroxiclorochină, Azitromicină, Colecalciferol și Ergocalciferol, Enoxaparină sodică, Rivaroxaban, Umifenovir, produse dezinfectate pe bază de Alcool etilic 70%, ochelari și viziere de protecție, echipamente de protecție gură-nas și îmbrăcăminte și mănuși de protecție, precum și o serie de produse autorizate pe piață ca suplimente alimentare: Zinc, Acid ascorbic etc.

Spitalizarea crescută cauzată de incidența pneumoniilor asociate COVID-19 și cererea crescută de asigurare a pacienților cu ventilatoare, a contribuit la lipsa unor medicamente eliberate pe bază de prescripție din cadrul farmaciilor comunitare. Un deficit de medicamente este definit ca o „problemă de aprovizionare, care afectează modul în

care farmacia prepară sau distribuie/eliberează un produs farmaceutic, sau influențează îngrijirea pacientului atunci când medicii ce prescriu medicamentele trebuie să utilizeze un agent alternativ” sau “Lipsa unui medicament de uz uman sau veterinar apare atunci când oferta nu satisface cererea la nivel național”.

Pentru a preveni lipsa sau dispariția tranzitorie a unui produs pe piața farmaceutică o serie de state au impus crearea unei “rezerve de stat” cum ar fi: Rusia, Finlanda, Norvegia, Polonia, Cehia, Marea Britanie, Albania, Olanda, Letonia, Lituania. Republica Moldova nu dispune de o rezervă de stat de medicamente și dispozitive medicale, ce ar putea fi utilizată în starea de urgență inclusive în sănătate publică, cu toate că în vigoare este Ordinul MSMPS nr.1484 din 29.12.2012 cu privire la rezerva medicală a Ministerului Sănătății.

### 2. Cererea indusă artificial și cumpărarea “de panică”

Cererea indusă de stocarea medicamentelor de către populație, care se numește „cumpărare de panică”, poate provoca o penurie periodică pe piață, în special pentru medicamentele necesare tratamentului maladiilor boli cronice. Studiile au raportat că cererea indusă pe piața farmaceutică globală, în principal datorită „cumpărării de panică” a produselor farmaceutice pentru tulburări cronice, a fost estimată la + 8,9%, inclusiv pentru tratamentul maladiilor autoimune (incl. Lupus eritematos, Hipertensiunea arterială, etc.). Consecințele acestei cereri cauzate de panică, au fost creșterea utilizării neraționale a medicamentelor, în special a antibioticelor ce se va manifesta printr-o antibioticorezistență extinsă a populației, în special la Azitromicină și creșterea numărului de reacții adverse cauzate de utilizarea necontrolată a antimalaricelor.

### 3. Lipsa aprovizionării atât cu substanțe medicamentoase (ingrediente farmaceutice active, IFA), cât și cu produse finite (medicamente)

Pandemia globală cu infecția COVID-19 a demonstrat indispensabilitatea a 2 state în cadrul lanțului de producere și aprovizionare cu medicamente. Astfel, s-a demonstrat că China și India sunt principalele surse de aprovizionare mondială a producătorilor de medicamente cu IFA și substanțe auxiliare utilizate la producerea medicamentelor. Întrucât fiecare stat și-a prioritarizat sănătatea publică a cetățenilor săi, pe plan global s-a înregistrat o încetinire a producției de medicamente, lucru care a contribuit inclusiv și la lipsa lor și, de asemenea, la creșterea prețului la unele medicamente esențiale eliberate pe bază de rețetă, inclusiv la antibiotice. Acest lucru s-a dovedit a fi mai critic atunci când au fost vizate medicamentele esențiale ce nu pot fi înlocuite cu alte medicamente, cum ar fi amoxicilina, clavulanat de potasiu, ceftriaxona, meropenam, vancomicina, gentamicina și ciprofloxacina. În India, Indian Pharmaceutical Alliance (IPA) a cerut guvernului să restricționeze exportul la toate produsele farmaceutice, IFA și produsele finite (medicamentele) fiind utilizate doar pentru consum intern. Această lipsă a afectat prețurile la

IFA și în vrac. Creșterea medie a prețurilor a fost raportată de aproximativ +10-15%; pentru unele IFA a ajuns la +50% în unele cazuri [3].

La nivel global, pentru a evita lipsurile, FDA și Comisia Europeană au elaborat și publicat reglementări axate atât pe optimizarea cererii, cât și pe oferta rațională. Aceste reglementări includ:

- ✓ Aprobări/autorizări rapide pentru tratamentele legate de COVID-19, în Republica Moldova, acest proces a fost aplicat la nivel de elaborare și aplicare a Protocoloalelor clinice naționale în COVID-19.
- ✓ Licențierea sau patentarea obligatorie pentru tratamente potențiale COVID-19, totuși, acest lucru se întâmplă în contextul țărilor care sunt membre ale Organizației Mondiale a Comerțului (OMC sau WTO) și care respectă legile privind proprietatea intelectuală.
- ✓ Reglementări ce vizează sporirea importului, menținerea integrității lanțului de aprovizionare.

### 4. Transferarea de la comunicarea directă la comunicarea la distanță prin intermediul telemedicinii și telefarmaciei

Atât la nivel global cât și local, datorită precauțiilor de distanțare socială, comunicarea cu pacientul asistența medicală și farmaceutică, au fost transferate de la față în față la interacțiuni prin intermediul diferitor tehnologii și software de comunicare cum ar fi GoogleMeet, Viber, Whatsapp etc. pentru consilierea, monitorizarea și susținerea pacienților. În SUA, numărul pacienților care au vizitat cabinetele medicilor sau clinicile s-a redus cu circa 80%. În Republica Moldova, asistența medicală primară a fost limitată practic în 80% (martie-august 2020) doar la telecomunicare, asistența farmaceutică a fost prestată în regim normal prin contact fizic, doar că populația a solicitat mai frecvent serviciul de livrare a medicamentelor la domiciliu.

### 5. Schimbări în cercetare și dezvoltare

La nivel global, cel puțin 113 medicamente sau regimuri de tratament și peste 53 de vaccinuri se află în studii clinice de cercetare și dezvoltare sau în studii clinice active, ca terapie pentru pacienții diagnosticați cu COVID-19. Începând cu 23 aprilie 2020, pe plan mondial, au fost înregistrate peste 924 de studii în curs de desfășurare pentru tratamentul COVID-19. Doar 15% din aceste studii se bazează pe metode farmacoepidemiologice standardizate (studii clinice randomizate), dublu-oarbe și multicentric randomizate cu comparatori activi (alte medicamente sau placebo), iar peste 40% din studiile înregistrate nici nu sunt randomizate, de obicei sunt înregistrate ca serii de cazuri, sau studiu de caz în anumite instituții medicale.

#### Impacte pe termen lung:

#### 1. Autorizări/aprobări întârziate pentru produsele farmaceutice care nu indicate în tratamentul COVID-19

Întrucât toate țările, inclusiv Republica Moldova, se află sub presiunea crizei și prioritatea fiecărui stat este gestionarea pandemiei COVID-19, au fost înregistrate întâzieri de autorizare/aprobare din cauza amânărilor de revizuire

a dosarelor de câteva luni. În Republica Moldova, includerea medicamentelor în Lista de medicamente compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală, utilizate ca tratament simptomatic la domiciliu, pentru pacienții cu COVID-19 forme ușoare și moderate, a avut loc în luna decembrie anul 2020. Acest fapt a fost cauzat în primul rând de lipsa datelor bazate pe dovezi cu privire la eficacitatea medicamentelor utilizate în tratamentul pacienților cu COVID-19 la domiciliu. Schemele de tratament utilizate în staționar, au fost modificate de 3 ori, luând în calculul rezultatele studiilor clinice, inclusiv rezultatele studiului WHO Solidarity trial [5].

### 2. Trecerea către autonomie a industriei farmaceutice

Potențiale lipsuri pe piețele farmaceutice interne, datorate interdicțiilor de export din India și China, care sunt principalii furnizori de IFA și medicamente generice, au determinat guvernele mai multor țări să ia în considerare autogestionarea cu IFA în cadrul lanțului de aprovizionare cu medicamente esențiale și au implementat noi reglementări de facilitare a producătorilor de medicamente autohtoni în scopul evitării unor astfel de lipsuri esențiale în situații de crize inclusiv pandemice. Astfel în Uniunea Europeană [2] s-a propus facilitarea colaborării cu privire la nevoile nesatisfăcute și generarea de dovezi în cadrul unor reuniuni comune ale comitetelor/rețelelor existente de autorități de reglementare, ale organismelor de evaluare a tehnologiilor medicale (ETM) și ale plătitorilor, implicând actori esențiali în crearea, autorizarea și accesul la medicamente în cadrul unei abordări bazate pe ciclul de viață, pentru o mai bună disponibilitate și accesibilitate financiară. Politicile strategice de dezvoltare a pieței farmaceutice europene, pe parcursul următorilor 5 ani vor fi ținute să sprijine creșterea concurenței medicamentelor generice și biosimilare, pe baza bunei funcționări a pieței unice, a mecanismelor adecvate de protecție a pieței, a eliminării barierelor care întârzie intrarea lor pe piață în timp util și a adoptării lor pe scară mai largă de către sistemele de sănătate [1]. Ele vor include clarificarea suplimentară a dispozițiilor privind efectuarea de trialuri (studii clinice) cu produse farmaceutice brevetate pentru a sprijini cererile de autorizare a introducerii pe piață a medicamentelor generice și biosimilare (așa-numita dispoziție „Bolar”).

### 3. Încetinirea ritmului de creștere a industriei farmaceutice

Pandemia de coronavirus a dus la încetinirea și micșorarea dezvoltării economice în cadrul a mai multor țări, inclusiv în țările puternic dezvoltate, fapt ce va afecta nemijlocit și dezvoltarea industriei farmaceutice, care este direct dependentă de dezvoltarea economică a țărilor cu piață farmaceutică dezvoltată. Această “încetinire” în dezvoltare a pieței farmaceutice se va resimți îndeosebi în dezvoltarea de produse farmaceutice noi, inovatoare, portofoliul companiilor farmaceutice migrând spre alte necesități.

### 4. Considerații etice

Unul dintre efectele pe termen lung ale creșterii exponențiale a numărului de studii clinice legate de pandemia

actuală, este utilizarea terapiilor slab orientate pe dovezi (medicina bazată pe dovezi, practice a fost anihilată pe parcursul perioadei pandemice). În cadrul strategiilor de dezvoltare a sistemelor farmaceutice pentru următorii 10 ani, este necesar de luat în considerare problemele etice cu privire la utilizarea off-label a medicamentelor. În acest context se necesită dezvoltarea conceptului de utilizare compasională a medicamentelor “*compassionate use*” de către pacienți, confirmarea terapiilor propuse fără indicații clinice dovedite, prin examinarea efectelor clinice pe termen lung ale utilizării acestor produse farmaceutice, personalul medical și farmaceutic ar trebui să ia decizii bazate pe informații dovedite cu privire la utilizarea terapiilor off-label în practică [4].

### 5. Modificări în tendințele de utilizare a produselor de sănătate

Pe viitor va fi posibilă o modificare în practica de consum și prescriere a medicamentelor pentru tratamentul maladiilor cronice. Majoritatea statelor lumii, chiar și cele în curs de dezvoltare vor fi obligate să implementeze sisteme electronice de monitorizare a pacienților, de prescriere și eliberare a medicamentelor, să implementeze sistemul informațional *e-health*, să dezvolte și să implementeze la nivel național telemedicina și telefarmacia. În prezent, populația este preocupată de întreținerea igienei personale, folosind în principal echipamente de protecție pentru nas/gură, soluții dezinfectante, pentru produsele din mediul înconjurător, îmbrăcăminte și dezinfectante pentru mâini. Datorită perioadei extinse de pandemie, acest consum înalt de anumite dispozitive medicale și materiale de dezinfectare, poate rămâne o caracteristică de nivel comportamental a populației atât la nivel global și local.

## Concluzii

Pandemia globală de COVID-19 poate fi asociată cu numeroase impacturi pe termen scurt și lung în cadrul domeniului de ocrotire a sănătății, primordial în sistemul farmaceutic. Identificarea acestor impacturi poate ghida factorii de decizie politică în planificarea și luarea deciziilor bazate pe dovezi în scopul combaterii provocărilor asociate crizei pandemice globale și dezvoltarea unor strategii farmaceutice bazate pe rezultatele gestionării acestei crize prin:

- ✓ Eficientizarea activității autorităților din domeniul medicamente și dispozitive medicale;
- ✓ Fortificarea sistemului de monitorizare și reduce-rea riscurilor asociate utilizării off-label a medicamentelor și dispozitivelor medicale;
- ✓ Alinierea la standardele internaționale în domeniul medicamentelor;
- ✓ Asigurarea calității produselor farmaceutice pentru provocările sănătății publice;
- ✓ Asigurarea accesului echitabil la medicamente și dispozitive medicale conform nevoilor populației;

- ✓ Asigurarea aprovizionării cu medicamente și dispozitive medicale și evitarea deficitelor prin garantarea securității farmaceutice;
- ✓ Fortificarea sistemelor de prescriere și eliberare electronică a medicamentelor;
- ✓ Îmbunătățirea calității serviciilor farmaceutice prin creșterea rolului farmacistului în sistemul de sănătate publică și asumarea de responsabilitate;
- ✓ Eficientizarea procesului de utilizare rațională a medicamentelor.

---

**Referințe bibliografice**

1. A pharmaceutical strategy for Europe. [https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/strategy_en)
  2. Guidance to the Member States concerning foreign direct investment and free movement of capital from third countries, and the protection of Europe's strategic assets, ahead of the application of Regulation (EU) 2019/452 (FDI Screening Regulation). [https://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2020/march/tradoc\\_158676.pdf](https://trade.ec.europa.eu/doclib/docs/2020/march/tradoc_158676.pdf).
  3. Guidelines on the optimal and rational supply of medicines to avoid shortages during the COVID-19 outbreak. <https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/communication-commission-guidelines-optimal-rational-supplymedicines-avoid.pdf>
  4. Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. DARU J Pharm Sci. 2020; <https://doi.org/10.1007/s40199-020-00351-y>.
  5. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
-

## HUMAN RESOURCES MANAGEMENT AND ITS IMPORTANCE FOR THE PHARMACEUTICAL FIELD

### MANAGEMENTUL RESURSELOR UMANE ȘI IMPORTANȚA ACESTUIA ÎN DOMENIUL FARMACEUTIC

Elena Zgîrcu, Taha Alaa

*VVasile Procopisin social pharmacy department  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy*

---

**Abstract.** Human resources play a major role in the development of economy of each country by applying the skills and abilities obtained in the process of training and education. Through the management of human resources, the professionalism and social efficiency of enterprises tend to be increased. The modern management use the human factor in order to achieve organizational objectives, simultaneously ensuring the conditions that guarantee the satisfaction of employees' needs and, implicitly, their motivation to be loyal to the organization. Because the modern world is affected by rapid changes, the developing strategies are adjusted to requirements of the XXI century. Such a situation it is seen in the pharmaceutical field, where the pharmacists' roles are evolving from that of compounders and dispensers of medicines to that of experts on medicines within multidisciplinary health care teams. This way, human resources management become a vital management task in the field of healthcare and essential to enable the delivery of efficient and effective medical services and to achieve patient satisfaction.

**Keywords:** human resources management, efficiency of human resources, human resources in pharmaceutical field.

**Rezumat.** Resursele umane joacă un rol major în dezvoltarea economiei fiecărei țări prin folosirea abilităților obținute în procesul de formare și educație, iar prin managementul resurselor umane, profesionalismul și eficiența socială a întreprinderilor tind să crească. Managementul modern folosește factorul uman pentru a atinge obiectivele organizaționale, asigurând simultan condițiile care garantează satisfacerea nevoilor angajaților și, implicit, motivația lor de a fi loiali organizației. Deoarece lumea modernă este afectată de schimbări rapide, strategiile în curs de dezvoltare sunt ajustate la cerințele secolului XXI. Aceasta se observă și în domeniul farmaceutic, în care rolul farmaciștilor evoluează de la cel al preparatorilor de medicamente la cel al experților în medicamente, fiind parte a echipei multidisciplinare de îngrijire a sănătății. În acest fel, managementul resurselor umane devine o funcție vitală a managementului în domeniul asistenței medicale și esențială pentru furnizarea serviciilor medicale eficiente pentru a atinge satisfacția pacientului.

**Cuvinte cheie:** managementul resurselor umane, eficiența resurselor umane, resursele umane în domeniul farmaceutic.

---

### Introduction

Human resources play a major role in the development of each country. The process of economic development depends to a large extent on the degree of preparation and use of human resources, on the creative and dynamizing role of the human factor in the development of economic life. Approaching the issue of human resources management, specialists in the field pay, both theoretically and practically, special attention to its function and scope. All these concerns are explained by the fact that the definition of the function and the practical realization of the scope of human resources management has become a major objective, a factor to increase the professionalism and social efficiency of enterprises.

#### The concept of human resources management

Human resources management is the science and art of developing and implementing personnel strategy and policy, in order to achieve with maximum efficiency, the objec-

tives of either state or private organizations. It formulates and generalizes concepts, laws, principles, rules, methods, techniques and tools of leadership by taking into account the specific conditions of each organization. The way in which the science and art of human resources management are applied in the life of organizations depends, to a large extent, on the implementation of financial, technical, material means and, finally, the success of the company, its degree of competitiveness, profit level and efficiency. Given that management, in general, means achieving goals through people, it follows that the place of human resources is essential in modern management; on the other hand, the role of the human factor has increased significantly in modern management, under the impact of the emergence of modern acceptance of the personnel function of organizations and the transfer of human resources management to the general management of public or private organizations [2].

So, human resources management is the complex of activities, oriented towards the efficient use of "human

capital”, in order to achieve organizational objectives, simultaneously ensuring the conditions that guarantee the satisfaction of employees’ needs and, implicitly, their motivation to be loyal to the organization. At the same time, human resources management is a strategic approach to the possibilities of attracting, training, developing, leadership-use and motivation, the main key resource, through which any organization can ensure the successful achievement of its goals.

So human resources is the organization. People are a common resource, a key resource, a vital resource of today and tomorrow of all organizations, which ensures their survival, development and competitive success. Human resources are one of the most important investments of an organization, the results of which become increasingly evident over time. Organizations spend large sums with their employees, and due to the costs involved not only staff remuneration, but also staff recruitment, maintenance and development is one of the most obvious investments in human resources. Investing in people has proven to be the safest way to ensure the survival of an organization or to ensure its competitiveness and future [5].

### **The strategic approach of human resources management**

Human resource management is a managerial perspective, with theoretical and prescriptive dimensions, arguing the need to establish a series of integrated personnel policies in accordance with the organization strategy, thus ensuring the quality of the work process, high commitments and employee performance, organizational efficiency, as well as competitive advantages.

Managerial theory and practice highlight an appreciable typological variety of strategies that outline, in fact, the way in which companies can ensure the fulfillment of their organizational objectives, as well as the permanent adaptation to change.

The human resources strategy designates the direction of the company management in substantiating the set of activities related to the planning, recruitment, improvement, evaluation and remuneration of the staff, as well as its protection and health.

According to many authors, such as Michael Armstrong, personnel strategies define the organization intentions in terms of human resource development directions, as well as the needs or requirements to be met in this area in order to facilitate the achievement of organizational objectives [1].

The premise from which the strategic approach of human resources is started is that the role of human resources management is to keep in an «optimal» form the conditions in the organization to make it possible to achieve performance and to ensure the efficient use of human resources [4].

Regardless of the areas in which personnel strategies can be developed, the vast majority of specialists mention a particularly important issue, namely, to give a general

meaning to personnel objectives by developing human resources strategies in accordance with the needs of the organization and to its employees.

Therefore, personnel strategies have a derivative character. Personnel strategies are partial strategies, which refer only to certain activities within the organization, namely, those that belong to the human resources function.

### **The need of human resources management in pharmaceutical field**

Modern world is affected by rapid changes, in which industrial technology gives way to information technology, and traditional ways of organizing are greatly transformed and adjusted to requirements of the XXI century. All that changed the concept, structure and layout of traditional organization. Organizations in which people work are constantly changing and evolving, creating new trends and issues that require consideration and resolution. New trends and new circumstances have a direct impact on human resources management. Such trends or circumstances are seen as increasing competition, management of international business, technological innovation operations in accordance with current regulations, union activities, ethical issues, and the best practice versus best fit [6].

According to the International Pharmaceutical Federation, pharmacists represent the third largest healthcare professional group in the world. Availability of trained pharmaceutical human resources is of critical importance in meeting national and global health goals, and thus requires special attention. The development, production, distribution and appropriate utilization of medicines, as well as the attendant functions of regulation, operational research, training, etc., are of central importance in maintaining a healthy population. The absence of pharmacists and pharmaceutical personnel therefore has implications on the functioning of a health system [7].

Today, the focus of pharmacy practice has shifted from direct personal preparation of medicinal compounds to clinical services. Pharmacists’ roles are evolving from that of compounders and dispensers of medicines to that of experts on medicines within multidisciplinary health care teams. In the developing country context, the pharmacy is often the most accessible or even the sole point of access to health care advice and services [3].

Pharmacists also have to deal with many personnel management functions. Pharmacy in practice is distinct from other professions, in that it encompasses a significant involvement of business and economics. Pharmacy practice entails a high degree of entrepreneurship and business competition. For a pharmacy to run successfully and profitably, the human resource component must be carefully harnessed and effectively managed to ensure optimum productivity. The area of human resources has emerged as a distinct area of challenge in community pharmacy practice. Consider the roles of pharmacy support staffers and the need for pharmacists to effectively monitor them in the workplace. The health of the pharmacist, customer rela-

tions, productivity, and the image of the organization all depend on these employees.

The management of human resources in healthcare institution is essential to enable the delivery of efficient and effective medical services and to achieve patient satisfaction. Human resources management is a vital management task in the field of healthcare and other services sectors, where the customer facing challenges because of staff's performance who have the experience and the quality of performance (Howard et al., 2006) and that human resource management plays an active and vital role in the success of the reform of the health sector.

## **Conclusions**

Application of human resources management concepts improves employee morale and help the enterprises to meet goals of expanded and improved services. While patients are a pharmacy department's most valued asset, the personnel that care for those patients are critical to a patient-centered pharmacy service. So, in the pharmaceutical field it must be practiced an effective human resource management to effectively recruit and retain a highly qualified and professionally satisfied personnel.

---

## **References**

1. Armstrong M. A Handbook of Human Resource Management, Kogan Page, London, 2001, p. 33.
2. Cindrea Ioan. Managementul resurselor umane – note de curs. Ed. Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu, Sibiu 2008, p. 2-3.
3. Claire Anderson; Ian Bates; Diane Beck; Tina Penick Brock; Billy Futter; Hugo Mercer; Mike Rouse; Sarah Whitmarsh; Tana Wuliji; Akemi Yonemura (2009). *The WHO UNESCO FIP Pharmacy Education Taskforce*. 7(1), 45–. doi:10.1186/1478-4491-7-45
4. Milkovich G. T., Boudreau J. W., Human Resource Management. Homewood, Boston, 1991, p. 58
5. Vircolici Margareta. Perfecționarea managementului resurselor umane ca factor al creșterii eficienței activității întreprinderii. Chișinău 2007.

## **Internet sources**

6. <https://www.who.int/medicines/areas/coordination/s18717en.pdf?ua=1>
7. [https://www.academia.edu/8575030/04\\_Lojic\\_Skrbic\\_Ristic\\_engleski](https://www.academia.edu/8575030/04_Lojic_Skrbic_Ristic_engleski)



# CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CZU: 615.011.4:547.793.4+616-002.5-085

## EVALUATION OF SOME PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF PROPYLTIODIAZOLOCHINAZOLIN-ONE DERIVATIVES

## EVALUAREA UNOR PROPRIETĂȚI FIZICO-CHIMICE ALE DERIVAȚILOR DE PROPILTIODIAZOLOCHINAZOLIN-ONĂ

<sup>1</sup>Uncu Andrei, <sup>3</sup>Sechko Olga, <sup>1</sup>Vişlough Oxana, <sup>1,2</sup>Valica Vladimir, <sup>3</sup>Goliak Natalia, <sup>3</sup>Gurina Natalia,  
<sup>4</sup>Macaev Fliur, <sup>1</sup>Mazur Ecaterina, <sup>1,2</sup>Uncu Livia

<sup>1</sup>Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",  
Chisinau, Republica Moldova

<sup>2</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",  
Chisinau, Republica Moldova

<sup>3</sup>Universitatea de Stat de Medicină din Belarus, Minsk, Belarus

<sup>4</sup>Laboratorul de Sinteză Organică și Biofarmaceutică, Institutul de Chimie, Chisinau, Republica Moldova

**Rezumat.** Apariția unor noi forme de tuberculoză, inclusiv rezistente la tratament, precum și complexitatea tratamentului antituberculos rămân factori de provocare în obținerea și cercetarea de agenți antimicobacterieni noi din diferite clase, cu efecte maxime chiar și împotriva bacilului drog-rezistent. În cadrul echipei de sinteză a Laboratorului de Sinteză Organică și Biofarmaceutică de la Institutul de Chimie a fost realizată sinteza unui șir de oxadiazoli, pentru care a fost demonstrată acțiunea antimicobacteriană pronunțată *in vitro* și toxicitatea mică a acestora. Au fost obținuți compuși noi - derivați de propiltiodiazolochinazolin-onă sub formă de sare anorganică (sulfat) și complex cu ciclodextrina, pentru care s-a efectuat un screening toxicologic, antimicrobian și antituberculos. Totodată, s-au evaluat proprietățile fizico-chimice ale compușilor: punctul de topire, solubilitatea în diverși solvenți la trei nivele de pH, pierderile la uscare (umiditate) și higroscopicitatea, analiza spectrală în IR. Studiile, redată în acest articol vor contribui la selectarea compusului optimal obținut din acest grup, cu perspectiva elaborării unui nou remediu antituberculos.

**Cuvinte cheie:** tuberculoză, propiltiodiazolochinazolin-onă, proprietăți fizico-chimice.

**Abstract.** The emergence of new forms of tuberculosis, including resistant to treatment, as well as the complexity of antituberculous treatment remain challenging factors in obtaining and researching new antimycobacterial agents of different classes, with maximum effects even against the drug-resistant bacillus. Within the synthesis team of the Organic and Biopharmaceutical Synthesis Laboratory of the Institute of Chemistry, a series of oxadiazoles was synthesized for which the pronounced antimycobacterial action *in vitro* was proved. The low toxicity was demonstrated as well. New compounds of propylthiodiazolokinazolin-one derivatives in the form of inorganic salt (sulfate) and cyclodextrin complex were obtained. The toxicological, antimicrobial and antituberculous screening on these substances was performed. At the same time, the physico-chemical properties of the compounds were evaluated: melting point, solubility in various solvents at three pH levels, drying losses (humidity) and hygroscopicity, spectral analysis in IR. The studies presented in this article will contribute to the selection of the optimal compound obtained from this group, with the perspective to develop a new antituberculosis product.

**Keywords:** tuberculosis, propylthiodiazolokinazolin-one, physicochemical properties.

### Introduction

Nowadays, one third of the people in the all world is infected with *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) and, therefore, they are at risk of developing active tuberculosis (TB). More than 99% of deaths and 95% of new TB cases happen in low- and middle-developed countries. The Republic of Moldova is placed by the World Health Organi-

zation (WHO) in the top of 18 priority countries fighting against tuberculosis in the European region. At the same time, the Republic of Moldova is one of the 27-th countries with a high incidence of multidrug-resistant tuberculosis [1]. Thus, one of the main aims of the National Tuberculosis Control Program for 2016-2020 is to elaborate the anti-tubercular treatment regimens by using the new antituberculosis medications, applying in children [2].

The bacterial resistance to antibiotics is constantly growing both in Europe and in the world. It represents an extremely complex and important problem in the whole world. According to the recent data, there are more than 240000 people annually exposed to the bacterial infection resistant to standard antibiotic treatment lines in Europe and the USA. Unfortunately, about 50000 of them culminated with death. Due to COVID-19 this situation is getting worse [3, 4]. Despite the urgent need for new antibacterial treatment options, there are a small number of new antimycobacterial medications used in clinical trials. Unfortunately, infections caused by surgical interventions or hospitalizations still represent the essential problem that can lead to reducing the effectiveness of the most advanced therapies for treating initial medical problems. Moreover, the cost of drug-resistant infections treatment is increasing by 1.5 billion euros annually. As a result, the design and synthesis of new compounds with effective antibacterial activity on multi-drug-resistant bacteria (MDR) is not only a desideratum but an obligation [3, 4].

According to the recent reports, it was found that in the Republic of Moldova 10 people were diagnosed with tuberculosis daily, every tenth was suffering from multi-drug-resistant tuberculosis, (MDR TB) and one person died daily caused by tuberculosis progresses, unless health services maintained and strengthened [5]. Tuberculosis is among the top causes of death as a result of infectious diseases in our country. Nowadays, there are no original autochthonous antimycobacterial drugs. On the other hand, the remedies used have a number of disadvantages: they are expensive, the spectrum of activity is limited, drug-resistance is developed by bacilli. The advanced bibliography analysis of the recent years leads to the conclusion that the development and appearance of new antimycobacterial classes of medications were behind the development of mycobacterial resistance. As a result, the therapeutic arsenal for treating MDR bacterial infections requires new molecules with superior efficacy to conventional ones. This is also highlighted in the World Health Organization's 2020 report recommending "stimulating innovation, research and development of new tools" to control bacterial resistance [6].

The COVID-19 is a pandemic that seriously threatens those small recent advances in reducing the incidence of TB disease. Due to disrupted health services, it has been estimated that the overall number of deaths from TB could increase by about 0.2-0.4 million just in 2020, caused by decreasing the number of diagnosed and treated people by about 25-50% in only 3 months [4].

The research of new compounds with anti-tuberculosis activity is a priority direction in the international and national scientific world. Thus, due to synthesis team of the Laboratory of Organic Synthesis and Biopharmaceuticals within the Institute of Chemistry, a series of aryl-oxadiazoles were obtained, including propylthiohinothiadiazolol, that represents one of the most active substances in this group [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Obtaining inorganic salts, complexing with cyclodextrins are attempts to optimize bio-

availability and to use these new derivatives as medicinal substances for the antituberculosis treatment, including multi-drug resistant forms.

**The purpose** of this study was to evaluate some physico-chemical parameters of three compounds from the propylthiodiazoloquinazolinone group.

## Materials and Methods

*Test substances.* Three synthetic compounds from the propylthiodiazoloquinazolinone group, obtained in the Laboratory of Organic Synthesis and Biopharmaceuticals within the Institute of Chemistry from the Republic of Moldova, were used as a test material: Propylthiohinothiadiazole (MF-001); Propylthiohinothiadiazole sulfate (MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); Propylthiohinothiadiazole complex with cyclodextrins ( $\beta$ -CD-MF-001); as internal reference standard was used 2- (propylthio) 5H- [1, 3, 4] thiadiazolo- [2,3-b] quinasolin-5-one substance, purified by recrystallization in the Laboratory of Analysis, Standardization and Control of Medications (LASCAM) within the Scientific Center of Medicines of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy from the Republic of Moldova (concentration 99.98%) [13].

*Melting behavior/Melting point.* The melting point was determined in the LASCAM using A. KRÜSS KPS Melting-Point Meter KPS II device. Each substance was measured three times, according to the requirements of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10.0 [14]. The propriety of MF-001 and  $\beta$ -CD-MF-001 in melting was also studied by the thermal analysis method – differential scanning calorimetry (DSC), using the Mettler Toledo STARE Thermal Analysis system, version 6.0 (Schwerzenbach, Switzerland). About 2-5 mg of substances were examined in the temperature range from 25 to 300°C in argon flux (10 L/h). The heating rate was 5°C / min.

*IR spectral analysis.* The  $\beta$ CD + MF-001 binary complex was analyzed by the FT-IR (Fourier-transform infrared) spectrophotometer: SPECTRUM 100 (PERKIN ELMER, USA) at the Institute of Chemistry. Due to this method, which makes use of totally attenuated reflection, the substance was described and characterized. The binary mixtures were prepared by weighing the appropriate amounts of analyzed substances and homogenizing in agate mortar for 20 minutes. The FT-IR spectrum of MF-001 was compared to the spectrum of the binary mixture  $\beta$ CD + MF-001 (1: 1) and  $\beta$ CD + 1MF-001 + H<sub>2</sub>O (1: 1: 18). All FTIR spectra were recorded in the range from 4000 cm<sup>-1</sup> to 400 cm<sup>-1</sup>.

*Solubility.* Solubility determination was measured by the department of pharmaceutical technology of the educational institution "Belarusian State Medical University" (BSMU). The tests were carried out at temperatures of 20°C and 37°C; solvents used: purified water, ethyl alcohol, dimethylsulfoxide (DMSO), hexane, chloroform, 0,1 M sodium hydroxide solution, 0,1 M hydrochloric acid solution. Dissolving media used: 0,1 M hydrochloric acid buffer M, with pH = 1.2, phosphate buffer with pH = 4.5, phosphate

buffer with pH = 6.8. The measurements were performed on the ERWEKA DT 800 Dissolution tester; the volume of the dissolution medium 250, 500 and 900 ml; temperature of the dissolution medium  $37 \pm 0.5$  °C; rotational speed 50 rotations per minute; sampling interval: 15, 30, 45, 60, 90, 120 minutes; number of samples tested in each dissolution medium: 6. Quantitative evaluation of the substances was performed spectrophotometrically on the Sagu 50 spectrophotometer, using buffer solutions with different pH values as comparison solutions.

The ability of PEG to solubilize the substances in the suspensions was determined. The suspensions were prepared by stirring 0.01 g of substances in 4 ml of water in a graduated tube. PEG was added dropwise until the volume doubled (8 ml).

**Loss on drying.** The determination of humidity was performed by the drying method, according to the requirements of Ph. Eur. 10 [14]. The exact amounts of substances were dried to a constant mass in the drying cabinet model 2B-151. Drying losses were calculated in %.

**Hygroscopicity.** The exact masses of the substances were placed in plastic ampoules and placed for 6 hours in a desiccator at the bottom where water was poured. The desiccator was hermetically covered with a lid to prevent the entering water from the outside. The ampoules were weighed every 2 hours. The amount of water absorbed was expressed in %.

## Results and discussions

### Melting behavior / Melting point.

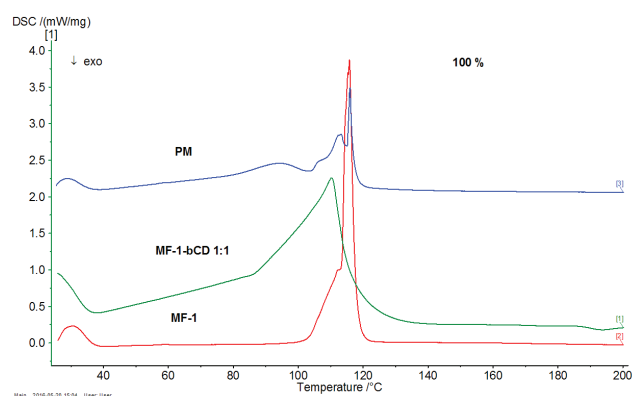
The simplest parameter to estimate the purity of a solid organic substance is the melting point. The melting point is defined as the temperature at which the solid is in equilibrium with its melt. The pure substances have a fixed melting temperature, its exact determination (approx. 0.01°C) being possible only by plotting the melting curves. Impurities, even in very small quantities, lower the melting temperature and widen the melting range (1°C). This phenomenon is used to determine the identity of two substances with the same melting temperature.

The melting point was determined for all three test substances, according to the requirements of Ph. Eur. 10 [14]. As a result of the carried out investigations the close values of the melting range for MF-001 and  $\beta$ -CD-MF-001 were found. The  $\beta$ -CD-MF-001 melted with carbonization and the MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> melted under structural changes (the value of the melting point is not stable). The results of the determinations are shown in table 1.

To determine the degree of MF-001 capture by cyclodextrins and the formation of the  $\beta$ -CD-Mf-001 complex, the DSC curves of the pure substance and the 1: 1 binary mixture were recorded. It is known that when the „guest” molecule is captured in the cyclodextrin cavity, its melting, boiling or sublimation point is usually shifted to another temperature, during which the cyclodextrin decomposes. Thus, for a 1: 1 molar ratio, certain endothermic or exothermic peaks can be observed in the DSC curves, which

**Table 1.** The results of determining the values of melting points and range

Test substance	Melting point °C		
	Determination 1	Determination 2	Average
MF-001	116.2	116.4	116.3
MF-001-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	146.2	144.1	145.1
$\beta$ -CD-MF-001	114.4 with carbonization	113.9 with carbonization	114.15 with carbonization



**Fig. 1.** DSC thermograms of substance MF-001 and  $\beta$ -CD-MF-001 complex

means that the physical mixing method does not provide a complete encapsulation of the binary mixture in the cyclodextrin cavity (fig. 1).

The thermograms showed very fine changes in the melting temperature of the binary system at lower values, and the reduction in the melting enthalpies at decreasing amounts of the substance. This phenomenon may be an indication of the dispersion of molecule crystals in the  $\beta$ -CD matrix, and the formation of very energetic crystals of MF-001. At the same time, the substance maintains a certain level of crystallinity in the crushed product.

### FT-IR spectral analysis.

FT-IR spectroscopy is a modern spectral optical method, which is used to identify the molecular structures of medicinal substances based on the interactions of infrared light with some functional groups, bonds and structural units that are reflected in spectra. The interpretation of the FT-IR spectra of the test substances is a very important part. The identification of the chemical structure is based on the values of vibration frequencies characteristic of functional groups, shown in the table [16]. In particular, there is an increased interest for the molecules of MF-001 and the  $\beta$ -CD-MF-001 complex, because valence displacements that characterize the formation bonds of the complex are illustrated in the spectra.

According to the fig. 2 and fig.3, it was found that the

system spectrum presents mainly the spectra sum of its components. However, some of the absorption bands of the individual compounds may disappear from the system spectrum, for example, the band at  $756\text{ cm}^{-1}$  in the  $\beta$ -CD spectra, which corresponds to the vibrations  $\delta\text{CCO} + \delta\text{CCH}$ . The FT-IR spectra recorded for the MF-001 +  $\beta$ CD binary system shows displacements of the absorption bands characteristic of the constituents. Thus, the absorption band characteristic of the  $-\text{OH}$  functional group, observed in the complex spectrum, has been shifted to a lower frequency. On the other hand, for the deformation vibrations of the C-H bonds in the  $\beta$ CD structure ( $1407, 1335, 1296, 1251\text{ cm}^{-1}$ ) a displacement can be observed at higher wave numbers (table 2).

**Table 2.** Characteristic infrared absorption bands of functional groups

Group	Assignment	Range of absorption	Intensity of bands
-C-S-	$\nu$ C-S	683,9	medium narrow
-CH <sub>2</sub> -	Scissoring $\beta$ s	1463,4	medium narrow
-C=O	$\nu$ -C=O	1704,9	strong
-C=N-	$\nu$ -C=N	1608,3	strong
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	$\nu$ -CH	1484,7 & 3070,6	different
CH <sub>3</sub>	$\nu$ -CH	1332,6	medium

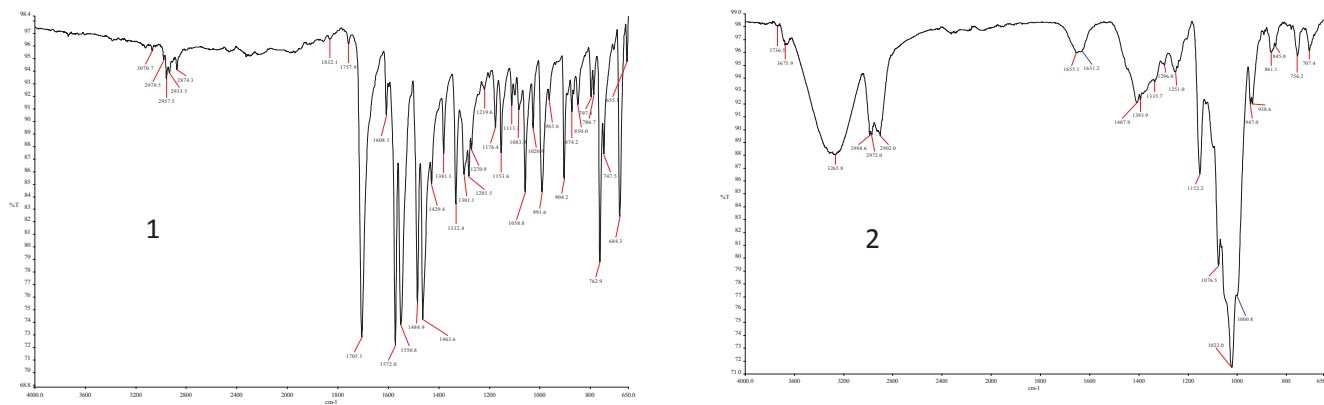
*Solubility.*

The studies were made of the complete characterization of the degree of solubilization of the test substances by using polar, organic, polymeric, greasy solvents. These studies are particularly important for predicting bioavailability, but also for the preformulation stage of a possible pharmaceutical form. The results of the determinations are shown in tables 3 and 4. According to tables 3 and 4, it was found that the dissolution behavior of substances in different solvents has varied as a result of the different chemical structure. Thus, MF-001 is freely soluble in DMSO, PEG 400 and Polysorbate 20, is sparingly soluble in chloroform, while in the rest of the solvents it is very slightly soluble or practically insoluble.

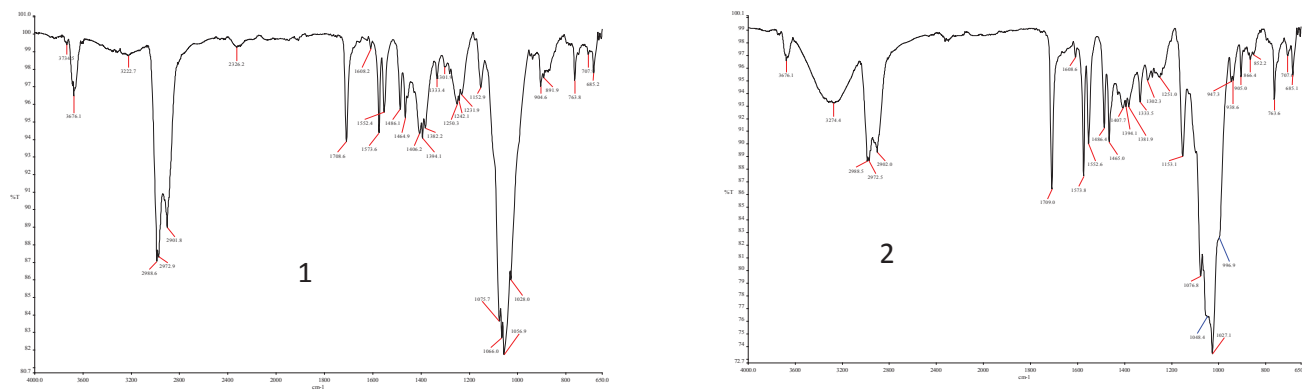
Due to the form of salt of an inorganic acid, a good dissolution of MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in water, alcohol and dissolution media with predetermined pH was expected, but it did not happen. The substance is freely soluble only in Polysorbate 20 and moderately soluble in DMSO, in the rest of the solvents it does not dissolve.

The  $\beta$ -CD-MF-001 complex is close in solubility to MF-001, being more advantageous in solubility in DMSO, Sunflower Oil and Polypropylene.

It is well-known that water-cosolvent mixtures are widely used in pharmaceutical technology to increase the solubility of poorly water-soluble medications during the pharmaceutical forms development. PEG 400 is most com-



**Fig.2.** FT-IR spectra of MF-001 (1) and  $\beta$ -CD (2)



**Fig. 3.** FT-IR spectra of  $\beta$ CD + MF-001 (1: 1) (1) and  $\beta$ CD + 1MF-001 + H<sub>2</sub>O (1: 1: 18) (2)

**Table 3.** The results of the determination of solubility in BSMU

Solvent	MF-001	MF-001-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	β-CD-MF-001
<sup>1</sup> Purified water	Practically insoluble	Practically insoluble	Practically insoluble
<sup>1</sup> Ethyl alcohol	Practically insoluble	Slightly soluble	Practically insoluble
<sup>1</sup> DMSO	Freely soluble	Moderate soluble	Very soluble
<sup>1</sup> Hexane	Practically insoluble	Slightly soluble	Practically insoluble
<sup>1</sup> Chloroform	Sparingly soluble	Slightly soluble	Practically insoluble
<sup>1</sup> 0.1 M sodium hydroxide solution	Practically insoluble	Practically insoluble	Practically insoluble
<sup>1</sup> 0.1 M hydrochloric acid solution	Practically insoluble	Practically insoluble	Practically insoluble
<sup>2</sup> 0.1 M hydrochloric acid buffer with pH = 1.2	0,08 mg/ml	0,08 mg/ml	0,075 mg/ml
<sup>2</sup> Phosphate buffer solution with pH = 4.5	0,075 mg/ml	0,075 mg/ml	0,07 mg/ml
<sup>2</sup> Phosphate buffer solution with pH = 6.8	0,07 mg/ml	0,07 mg/ml	0,065 mg/ml

<sup>1</sup>determinations performed at 20°C; <sup>2</sup>determinations performed at 37°C;

**Table 4.** The results of the determination of solubility in BSMU

Solvent	MF-001	MF-001-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	β-CD-MF-001
Sunflower oil	Sparingly soluble	Practically insoluble	Freely soluble
Polyethylene glycol (PEG) 400	Freely soluble	Practically insoluble	Freely soluble
Polypropylene	Sparingly soluble	Practically insoluble	Freely soluble
Polysorbate 20	Freely soluble	Freely soluble	Freely soluble

**Table 5.** The results of the determination of PEG's ability to influence the dissolution degree of test substances in water

The added amount of PEG	MF-001	MF-001-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	β-CD-MF-001
1 ml	Sparingly soluble	Practically insoluble	Freely soluble, complete solubilization
2 ml	Moderate soluble	Practically insoluble	-
3 ml	Soluble	Practically insoluble	-
4 ml	Freely soluble	Sparingly soluble	-

monly used as a co-solvent in the development of oral and parenteral solutions. The ability of PEG to influence the dissolution degree in water of the test substances was studied (table 5). Thus, the compound β-CD-MF-001 is solubilized immediately after the addition of the first portions of PEG 400, MF-001 becomes soluble after the addition of 3 ml of PEG 400, while MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> remains insoluble.

The results obtained from the solubility study of the studied compounds represent as a basis for selecting the optimal solvents to develop the methods of analysis and for the technological stages of research of the test compounds.

#### *Loss on drying.*

The ability of substances to absorb water molecules from the air is an extremely important and decisive physical parameter in the selection and formulation of storage conditions.

The moisture content of the substances was determined by the drying method. MF-001 was found to be lost on drying 0,70 %, MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> – 5,77 % and β-CD-MF-001 – 11,52 %.

#### *Hygroscopicity.*

The kinetics of water absorption capacity by the test substances were studied (table 6).

According to fig. 4 it was found that the phenomenon of moisture absorption by MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> was described by a linear function while in the case of MF-001 and β-CD-MF-001 the absorption was described by a logarithmic function, that provided evidence for stronger hygroscopic properties of MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> than others. The studies of the influence of water on the integrity of substances have made it possible to establish preconditions for their store.

Table 6. Determination of moisture absorption degree for the test substances

t, hours		0	2	4	6	% water
MF-001	mass, g	0,10006	0,12993	0,12997	0,12992	29,84
MF-001-H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	mass, g	0,10016	0,12153	0,13618	0,14956	49,32
β-CD-MF-001	mass, g	0,10015	0,11135	0,11250	0,11258	12,41

During 6 hours the substances were weighed (every 2 hours of storage).

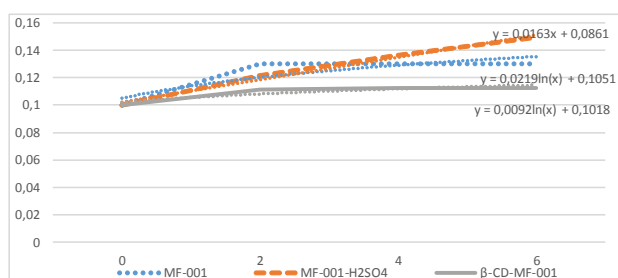


Fig. 4. The curves describing the kinetics of water absorption by the test substances

## Conclusions

Evaluation of physicochemical parameters of the compounds, such as, MF-001, MF-001-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and β-CD-

MF-001 from the propylthiodiazolokinazolinone group - by determining the melting point and thermal behavior, analyzing the spectral behavior in the IR, determining the solubility in various solvents and dissolution media and the possibility of using PEG 400 as a co-solvent, evaluating the moisture and hygroscopicity of substances - highlighted the distinct properties for each substance.

These studies allow the continuation of research in order to determine the bioavailability of these compounds, the selection of the substance with optimal properties and the development of a pharmaceutical form with antituberculous effect.

**Acknowledgements.** The described research in this article was a component part and was funded by the Moldovan-Belarusian bilateral project with the number 19.80013.80.07.08A BL "Obtaining and pharmaceutical research of propylthiodiazolokinazolinone derivatives with optimized biopharmaceutical properties".

## References

- Self-reliance review of tuberculosis prevention and care activities in the Republic of Moldova. *World Health Organization*, 6–8 August 2018 Mission Report. [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0003/394527/Tuberculosis-Moldova-eng.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0003/394527/Tuberculosis-Moldova-eng.pdf) Accessed 30.10.2020.
- Hotărâre Nr. 1160 din 20-10-2016 privind aprobarea Programului național de control al tuberculozei pentru anii 2016-2020. *Publicat: 28-10-2016 în Monitorul Oficial Nr. 69-378 art. 1160*
- Antimicrobial resistance: global report on surveillance, *World Health Organization*, 2014. <https://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/> Accessed 29.10.2020.
- Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bulletin of the World Health Organization* 2020; 98:442-442A. ISBN 978-92-4-001313-1. doi: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.268573>
- <http://ms.gov.md/date-statistice> Accessed 12.10.2020.
- Global tuberculosis report. *World Health Organization*, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> . Accessed 03.11.2020.
- Macaev, F.; Ribkovskaia, Z.; Pogrebnoi, S.; Boldescu, V.; Rusu, G.; Shvets, N.; Dimoglo, A.; Geronikaki, A.; Reynolds, R. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2011, 19, 6792-6807.
- Macaev, F.; Rusu, Gh.; Pogrebnoi, S.; Gudima, A.; Stingaci, E.; Vlad, L.; Shvets, N.; Kandemirli, F.; Dimoglo, A.; Reynolds, R. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure-anti-mycobacterial activities. *Bioorganic and Medical Chemistry*, 2005, 13, 4842-4850.
- Parii, S.; Valica, V.; Macaev, F.; Pogrebnoi, S.; Boldescu, V.; Stingaci, E.; Duca, Gh.; Ivancic, A.; Rusnac, L.; Nicolai, E.; Ungureanu, A.; Uncu, L. Determinarea toxicității acute a unor noi compuși chimici cu proprietăți antituberculoase. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2015, 1, 445-451.
- Uncu, A.; Valica, V.; Macaev, F.; Suvorchina, O.; Vislouh, O. Studiul comportamentului spectral al unui derivat tiodiazolic cu acțiune antimicobacteriană. *Revista farmaceutică a Moldovei*, 2014, 3-4, 52. ISSN 1812-5077.
- Macaev F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S. Compuși 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăți antituberculoase conținând tiouree disubstituite. *Brevet de invenție № 4118*, 2011.
- Macaev F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S. Compuși 1,3,4-oxadiazolici cu proprietăți antituberculoase conținând tiouree monosubstituite. *Brevet de invenție № 4125*, 2011.
- Macaev F., Pogrebnoi, S.; Zveaghințeva, M.; Boldescu, V.; Duca G. 2-(Propiltio)-5H-[1,3,4]tiazolo-[2,3-b]chinazolin-5-onă – compus cu acțiune antituberculoasă. *Cerere de Brevet de Invenție № a 2015 0028*, 2015.
- European Pharmacopoeia 10.0, 01/2020. <https://pheur.edqm.eu/home> Accessed 21.09.2020.
- Государственная фармакопея Республики Беларусь, II изд., 2012.
- Bellamy L., Infrared spectra of complex molecules. *New York, NY John Wiley & Sons, Inc.*, 1980, 25-69.

## DEFICIENȚA DE POTASIU INDUSĂ DE MEDICAMENTE

## MEDICATIONS-INDUSED POTASSIUM DEFICIENCY

<sup>1,2</sup>Mazur Ecaterina, <sup>1,2</sup>Valica Vladimir, <sup>1,2</sup>Podgornîi Ana, <sup>1,2</sup>Donici Elena, <sup>1,2</sup>Uncu Livia<sup>1</sup>Centrul Științific al Medicamentului, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova<sup>2</sup>Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Rezumat.** Pandemia cauzată de coronavirus a afectat 185 de țări și peste 3 000 000 de oameni din toată lumea. Conform datelor recente, persoanele cu afecțiuni cronice cum ar fi bolile cardiovasculare, diabet, insuficiența cardiacă congestivă, boli renale și cancer, asociate cu COVID-19 sunt mai expuse riscului de deces. În același timp, la pacienții cu COVID-19 se atestă o prevalență ridicată a hipopotasemiei (un dezechilibru electrolitic în care nivelul potasiului ( $K^+$ ) din sânge este mai scăzut decât norma). Mai mult, anumite medicamente prescrise pot provoca scăderea  $K^+$  seric (hipopotasemie iatrogenă), cu dezvoltarea deficienței moderate până la severă, cu manifestări de slăbiciune, paralizie, respirație dificilă, aritmii cardiace fatale, rezultatul cărora este decesul pacienților. Acest articol descrie principalele cauze iatrogene legate de terapia medicamentoasă și mecanismul fiziopatologic al hipopotasemiei induse.

**Cuvinte cheie:** hipopotasemie, fiziopatologie, iatrogenie, potasiu, COVID-19.

**Abstract.** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic affecting 185 countries and over 3 000 000 patients worldwide. According to the current study, pre-existing conditions, such as cardiovascular disease, diabetes, congestive heart failure, chronic kidney disease, and cancer can increase a patient's risk of dying from coronavirus. At the same time, there is a high prevalence of hypokalaemia (an electrolyte disorder characterized by low serum potassium concentrations) in patients with COVID-19. Furthermore, some prescribed medications can induce iatrogenic hypokalaemia which exhibits from moderate to severe hypokalaemia leading to generalized weakness, paralysis, acute respiratory failure, fatal cardiac arrhythmias, which may culminate in death. This article has described the main iatrogenic reasons related to drug therapy and pathophysiological mechanism of induced hypokalaemia.

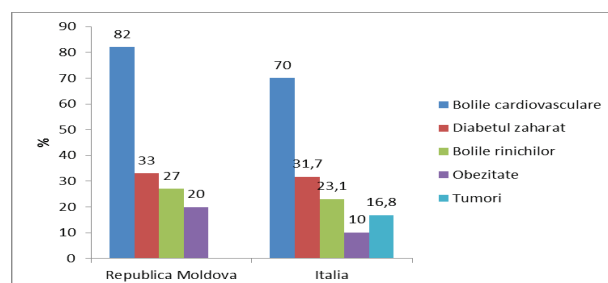
**Keywords:** hypokalaemia, pathophysiology, iatrogenic, potassium, COVID-19

## Actualitatea

Hipopotasemia este un dezechilibru electrolitic în care nivelul potasiului din sânge este mai scăzut decât norma (concentrația potasiului seric de 3.5-5 mEq/L) [1,2,3]. A fost demonstrat faptul, că dacă nivelul potasiului este mai mic de 4 mEq/L, se înregistrează o mortalitate crescută [4]. Conform datelor recente, mortalitatea la populația pacienților cu hipopotasemie este aproximativ de 10 ori mai mare decât la pacienții fără aceasta deficiență [5].

Datele recente denotă prevalența ridicată a hipopotasemiei la pacienți cu COVID-19, care provoacă un dezechilibru al sistemului renină-angiotensină, ca urmare a reducerii activității contrare a enzimei de conversie a angiotensinei 2, legată de sindromul respirator sever acut condiționat de coronavirus 2 [6,7].

La 14 noiembrie 2020 în Republica Moldova au fost înregistrate 88772 cazuri de infecții cu coronavirus COVID-19, 2006 de persoane au decedat (rata mortalității 2.26%) [8]. Conform datelor Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova, 98,8% din persoanele decedate din cauza coronavirusului din țara noastră au avut cel puțin o boală asociată, 71% - două și mai multe, dintre care bolile cardiovasculare le revin 82%, diabetului zaharat 33% și bolile rinichilor 27% din numărul total de decese [8, 9, 10]. Alte aproape 20% din persoanele respective au suferit de obezitate de diferite grade (fig. 1) [8, 11].



**Fig. 1.** Rata mortalității din cauza afecțiunii COVID-19 (SARS-CoV-2) în funcție de bolile cronice asociate, 2020 [11, 12]

Conform datelor obținute din "Biroul Național de Statistica", 2020 [11]

Conform datelor obținute din "The Italian Health Institute", 2020 [12]

## Materiale și metode

A fost efectuat un studiu bibliografic avansat prin accesarea bazelor de date Cochrane Electronic Library, MEDLINE databases, CAB Abstracts © CAB și SciSearch © The Thomson Corporation. Au fost analizate 49 surse bibliografice științifice, dintre care 2 surse electronice, 5 rezumate și 42 articole științifice.

## Rezultate și discuții

Evaluarea și analiza publicațiilor recente a permis generalizarea informației cu referire la instalarea hipopotasemiei în rândul populației.

A fost stabilit faptul, că prevalența hipopotasemiei în populația generală este mică – sub 1%, dar care crește semnificativ la pacienții internați, ajungând la 47-76% la pacienții în stare gravă și critică [13, 14]. Conform datelor din diferite investigații, mai mult de 20% dintre pacienții internați au hipopotasemie ușoară (nivelul de potasiu e 3.5-3 mEq/L) sau moderată (nivelul de potasiu e 3-2.5 mEq/L), iar hipopotasemia severă (<2.5 mEq/L) apare la mai puțin de 1% dintre pacienți [15, 16]. De remarcat faptul, că peste 50% din cazurile de hipopotasemie semnificativă clinic sunt însoțite și de deficit de magneziu [17]. S-a demonstrat faptul că deficiența simultană de potasiu și magneziu poate duce la hipopotasemie rezistentă la tratament, dacă nu se corectează necesitatea în magneziu [18].

Hipopotasemia instaurată în urma administrării medicamentelor este definită ca hipopotasemie iatrogenă (din greacă veche: iatrogen - produs de medic). De regulă, hipopotasemia iatrogenă se bazează pe majorarea pierderilor de potasiu atât prin tractul gastro-intestinal, cât și prin rinichi, dar și pe o modificare a concentrației de potasiu extra- și intracelulară [14, 19]. Activarea  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azei, inhibarea canalelor de potasiu sau activarea schimbului de  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  sunt unele dintre cele mai frecvente mecanisme de dezvoltare a hipopotasemiei iatrogenice ca urmare a modificărilor concentrației potasiului din interiorul și exteriorul celulei (tab.1) [20]. De exemplu, atunci când se utilizează xantine și insulină,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-aza este activată și potasiul extracelular pătrunde în celulă [21, 22, 23, 24, 25]. Dacă pentru insulină există un sistem de "feedback", în care hiperpotasemia stimulează secreția de insulină și hipopotasemia o inhibă, atunci pentru adrenoreceptori nu există acest "feedback": blocada agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici crește concentrația potasiului seric și stimularea agoniștilor  $\beta_2$ -adrenergici scade concentrația potasiului seric, acțiunea cărora nu depinde de nivelul de potasiu din sânge [22, 26, 27, 28, 29]. În același timp, cantitatea totală de potasiu din organism nu se modifică, dar totuși, din cauza dezechilibrului nesemnificativ electrolic crește riscul de dezvoltare a reacțiilor adverse, în special apar aritmii cardiace (bradicardie, tahicardie ventriculară), slăbiciuni generale, durere și slăbiciune a mușchilor (spasme musculare, crampe), rabdomioliză (distrugerea fibrelor nervoase), dispnee (respirație dificilă - din cauza afectării musculaturii respiratorii), paralizie ce poate duce și la insuficiență respiratorie acută [30, 31, 32, 33]. Unele diuretice (furosemidul, tiazidele, acetacrinic), împiedicând reabsorbția  $\text{Na}^+$  și a apei în tubul contort proximal, cresc fluxul urinar în tubii contorți distali și implicit cresc eliminările de  $\text{K}^+$ . Aceste diuretice, prin mecanismele descrise anterior, produc și alcaloză metabolică, favorizând trecerea  $\text{K}^+$  plasmatic în celule, ceea ce accentuează hipopotasemia [34, 35, 36]. Tratamentul cu penicilină sodică sau carbenicilină în doze mari poate spori secreția renală de  $\text{K}^+$  (datorită

ameliorării fluxului urinar în nefronul distal din cauza eliminării unor cantități suplimentare de apă și sodiu prin excreția de anioni neabsorbabili) [37, 38, 39]. Utilizarea clorochinei,  $\beta_2$  - agoniștilor adrenergici [22, 29], folosirea în exces a blocanților canalelor de calciu [40, 41] în practica clinică - toate sunt asociate cu riscul de hipopotasemie, datorat transferului de potasiu extracelular în celulă, cu o incidență ridicată (~ 11%) a hipopotasemiei severe (<2 mmol / L) [4]. Aminoglicozidele, inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse HIV, valproatul de sodiu, deferasirox, suramina, cisplatina, carboplatina, ifosfamida, azacitidina pot provoca sindromul Fanconi, provocând astfel hipopotasemie [42, 43, 44, 45, 2, 46, 47].

Hipopotasemia este cauzată de folosirea mai multor clase de medicamente: diuretice, agoniști ai adrenoreceptorilor, medicamente utilizate pentru chimioterapia neoplasmelor maligne, glucocorticosteroizi (GCS), medicamente antibacteriene etc. Incidența hipopotasemiei induse de medicamente variază semnificativ. Astfel, conform datelor din studiile evaluate, medicamentele antibacteriene cauzează hipopotasemie în 47.5% din cazuri (cel mai des ceftriaxonă - 24.5%, azitromicină - 10.5%), medicamentele pentru chimioterapia neoplasmelor maligne - în 11.6% din cazuri (cel mai des cisplatină - 28.5%, ciclofosfamidă - 14.2%), GCS - în 9.1% din cazuri (cel mai des hidroclorizonul - 45.4%, prednisolonul - 18.1%), agoniștii receptorilor  $\beta_2$ -adrenergici - în 7.5% și diureticele în 6.6% din cazuri (cel mai des furosemidul - 75%, hidroclorotiazida - 25%). Cea mai severă hipopotasemie (1.5-2 mmol / L) dintre toate medicamentele antibacteriene a fost observată în timpul tratamentului cu amfotericină B și ceftriaxonă [46]. Conform altor date, cea mai frecventă cauză de hipopotasemie datorită pierderii de potasiu prin rinichi la pacienții spitalizați (41.7% din toate cazurile de hipopotasemie) a fost semnalată la utilizarea diureticelor [47, 48]. Diverse cercetări remarcă, că introducerea în schemele de tratament a medicamentelor care economisesc potasiu, cum ar fi spironolactona și triamterenul, diminuează efectul nedorit hipopotasiemic al terapiei combinate cu diuretice/ $\beta_2$ -agoniști [49].

## Concluzii

Evaluarea principalelor cauze iatrogene și a diverselor mecanisme fiziopatologice ale hipopotasemiei induse de terapia medicamentoasă a scos în evidență mai multe clase de medicamente cu impact pronunțat în evoluția acestui proces. Diureticele (de ansă, tiazidice, inhibitori de anhidrază carbonică), laxativele, antiviralele (foscarnet, ritonavir etc.), medicamentele antibacteriene (peniciline, aminoglicozide) etc., duc la depleția potasiică, crescând excreția de potasiu din organism prin tractul gastro-intestinal sau rinichi dacă se administrează fără a se aduce un aport suplimentar de  $\text{K}^+$ . Acest aport suplimentar poate fi asigurat prin administrarea combinațiilor din săruri de potasiu și magneziu cu preparate economisitoare de potasiu, care ar avea capacitatea instaurării unui echilibru intra- și extracelular de potasiu.



**Table 1.** Medicamente ce provoacă hipotasemie prin diverse mecanisme

Grupa farmacologică	Medicamente	Mecanism de acțiune
β <sub>2</sub> – agoniștii adrenergici	Albuterol Formoterol Terbutalină Salmeterol Ritodrină	Activarea ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Xantine	Cafeina Teofilina	Activarea ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Blocatori canalelor de calciu	Verapamil Nifedipina	Activarea ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Insulina	Insulina	Activarea Na <sup>+</sup> /H <sup>+</sup> schimbului, Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> și ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Mineralocorticoizi și gluco-corticoizi	Hidrocortizon Fludrocortizon Prednison Dexametazona	Activarea receptorilor gluco- și mineralocorticoizi, activarea canalelor de Na <sup>+</sup> , reabsorbția Na <sup>+</sup> -ului și apei, pierderi renale de potasiu
Levotiroxina	Levotiroxina	Activarea ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Anestezice locale și generale	Tiopentil de sodiu Lidocaina	Activarea ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Diuretice	Acetazolamida	Inhibarea carbohidrazei cu inhibarea prăcesului de formare a acidului carbonic, inhibare reabsorbției Na <sup>+</sup> , HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> și diminuare schimburilor dintre H <sup>+</sup> (pH alcalin), pierderi renale de potasiu
	Diclotiazida Acid etacrilic Furosemid Torsemide Indapamida	Inhibarea Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> /2Cl <sup>-</sup> -pierderi renale de potasiu
Laxative	Fenolftaleină Sorbitol Lactuloza Docusat de sodiu Bisacodil	Pierderi digestive de potasiu
Antimicrobiene	Nafcilin Ampicilină Penicilină Bacitracina Ceftriaxona Tetraciclina Neomicina	Pierderi renale de potasiu prin deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor
Antimicotice	Itraconazol Fluconazol	Tulburarea secreției H <sup>+</sup> (acidoză tubulară distală și proximală)
	Amfotericină B	Pierderi renale de potasiu prin deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor, tulburare secreției H <sup>+</sup> (acidoză tubulară distală)
Preparate asociate cu hipomagneziemie	Amfotericină B Cisplatina Aminoglicozide	Pierderi renale de potasiu
Antivirale	Tenofovir Ritonavir Lamivudina Stavudina Adefovir Tenofobir Aciclovir	Pierderi renale de potasiu prin deteriorarea celulelor tubulare ale rinichilor

Alte antiinfecțioase	Clorochina	Activarea ATP-azei Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> , transferul excesiv al potasiului extracelular în celulă
Rășinile schimbătoare de ioni	Polistiren-sulfonatul de sodiu sau calciu	Formarea complexului chelat neabsorbibil, pierderi digestive de potasiu
Alte medicamente	Bicarbonați de natriu Para-acetilaminofenol Salicilați de natriu	Tulburarea secreției H <sup>+</sup> (acidoză tubulară distală), pierderi renale de potasiu

### Bibliografie

- Gennari FJ. Hypokalemia. *N Engl J Med*. 1998;339(7):451–458.
- Unwin, R., Luft, F. & Shirley, D. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. *Nature Reviews Nephrology* 7, 75–84 (2011). <https://doi.org/10.1038/nrneph.2010.175>
- Daly K, Farrington E. Hypokalemia and hyperkalemia in infants and children: pathophysiology and treatment. *J Pediatr Health Care*. 2013;27(6):486–495.
- Ben Salem C., Hmouda H., Bouraoui K. Drug-induced hypokalaemia. *Curr Drug Saf*. 2009;4(1):55–61. DOI: 10.2174/157488609787354369.
- Ahmed A., Zannad F., Love T.E. et al. A propensity-matched study of the association of low serum potassium levels and mortality in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1334–1343. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm091.
- Gaetano, A. et al. (2020). Hypokalemia in Patients with COVID-19, *medRxiv* preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20131169>
- Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6): e2011122. Published 2020 Jun 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
- [https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala\\_\\_08%20SAN\\_\\_SAN020/SAN0200rcl.px/?rxid=7374f079-a9e2-4755-9222-be8b7cfcea6c](https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN020/SAN0200rcl.px/?rxid=7374f079-a9e2-4755-9222-be8b7cfcea6c)
- Collins AJ, Pitt B, Reaven N, Funk S, McGaughey K, Wilson D, et al. Association of Serum Potassium with all-cause mortality in patients with and without heart failure, chronic kidney disease, and/or diabetes. *Am J Nephrol*. 2017;46(3):213–221. doi: 10.1159/000479802.
- Jensen HK, Brabrand M, Vinholt PJ, Hallas J, Lassen AT. Hypokalemia in acute medical patients: risk factors and prognosis. *Am J Med*. 2015;128(1):60–67. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.022
- <http://gismoldova.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/d274da857ed345efa66e1fbc959b021b>
- Gagliardi, I., Patella, G., Michael, A., Serra, R., Provenzano, M., & Andreucci, M. (2020). Covid-19 and the kidney: From epidemiology to clinical practice. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2506.
- Chernecky C.C., Murphy-Ende K. *Acute Care Oncology Nursing*. Elsevier Health Sciences; 2011
- Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, et al. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. *Eur J Emerg Med*. 2014;21(1):46–51.
- Sørensen I.J., Matzen L.E. Serum electrolytes and drug therapy of patients admitted to a geriatric department. *Ugeskr Laeger*. 1993;155:3921–3924.
- Janko O., Seier J, Zazgornik J. Hypokalaemia-incidence and severity in a general hospital. *Wien Med Wochenschr*. 1992;142:78–81.
- Huang C.L., Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2649–2652. DOI: 10.1681/ASN.2007070792.
- Hamill-Ruth RJ, McGory R. Magnesium repletion and its effect on potassium homeostasis in critically ill adults: results of a double-blind, randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 1996;24(1):38–45.
- Veltri KT, Mason C. Medication-induced hypokalemia. *P T United States*. 2015;40:185–190.
- Kraft, M. D., Btaiche, I. F., Sacks, G. S., et al.. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2005: 62(16), 1663-1682.
- Tingting Li, MD, Anitha Vijayan, MD, Insulin for the treatment of hyperkalemia: a double-edged sword?, *Clinical Kidney Journal*, Volume 7, Issue 3, June 2014, Pages 239–241, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfu049>
- Allon, M., & Copkney, C. (1990). Albuterol and insulin for treatment of hyperkalemia in hemodialysis patients. *Kidney international*, 38(5), 869-872.
- Ho, Kevin. „A critically swift response: insulin-stimulated potassium and glucose transport in skeletal muscle.” (2011): 1513-1516.
- Pietro Manuel Ferraro, Eric N Taylor, Giovanni Gambaro, Gary C Curhan, Caffeine intake and the risk of kidney stones, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 100, Issue 6, December 2014, Pages 1596–1603, <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089987>
- Shannon M, Lovejoy FH. Hypokalemia After Theophylline Intoxication: The Effects of Acute vs Chronic Poisoning. *Arch Intern Med*. 1989;149(12):2725–2729. doi:10.1001/archinte.1989.00390120075015
- Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980;29:498-502
- D. Mandić, L. Nezić, and R. Skrbčić, “Severe hyperkalemia induced by propranolol,” *Medicinski Pregled*, vol. 67, no. 5-6, pp. 181–184, 2014.
- Michael Magguilli, Chad Hudson, Y Victoria Zhang, Expected Dangerously Low Potassium Concentrations, *Clinical Chemistry*, Volume 62, Issue 4, 1 April 2016, Pages 657–658, <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.245902>

29. Braden GL, von Oeyen PT, Germain MJ, Watson DJ, Haag BL. Ritodrine- and terbutaline-induced hypokalemia in preterm labor: mechanisms and consequences. *Kidney Int.* 1997;51:1867–1875.
30. Wu KL, Cheng CJ, Sung CC, Tseng MH, Hsu YJ, Yang SS, et al. Identification of the causes for chronic hypokalemia: importance of urinary sodium and chloride excretion. *Am J Med.* 2017;130(7):846–855. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.023.
31. Weiner ID, Wingo CS. Hypokalemia--consequences, causes, and correction. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(7):1179–1188
32. Lindeman RD. Hypokalemia: causes, consequences and correction. *Am J Med Sci.* 1976;272(1):5–17. doi: 10.1097/00000441-197607000-00002.
33. Steigerwalt SP. Unraveling the causes of hypertension and hypokalemia. *Hosp Pract (1995)* 1995;30(7):67–71. doi: 10.1080/2154833.1995.11443230.
34. Tannen RL. Diuretic-induced hypokalemia. *Kidney Int.* 1985;28(6):988–1000
35. Schell E, Pathman J, Pescatore R, Bianchi PW. A Case of Thiazide-induced Hypokalemic Paralysis. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019 May 20;3(3):211-214. doi: 10.5811/cpcem.2019.3.42062. PMID: 31403094; PMCID: PMC6682237.
36. Cohen T. Hypokalemic muscle paralysis associated with administration of chlorothiazide. *JAMA.* 1959;170(17):2083–5.
37. Gill MA, DuBé JE, Young WW. Hypokalemic, metabolic alkalosis induced by high-dose ampicillin sodium. *Am J Hosp Pharm.* 1977 May;34(5):528-31. PMID: 326044.
38. Zaki SA, Lad V. Piperacillin-tazobactam-induced hypokalemia and metabolic alkalosis. *Indian J Pharmacol.* 2011 Sep;43(5):609-10. doi: 10.4103/0253-7613.84986. PMID: 22022014; PMCID: PMC3195141.
39. Siau K. Hypokalaemia and cardiac arrest complicating vancomycin and furosemide therapy: a case report. *Cases J.* 2009 Jul 31;2:8244. doi: 10.4076/1757-1626-2-8244. PMID: 19830061; PMCID: PMC2740056.
40. Minella RA, Schulman DS. Fatal verapamil toxicity and hypokalemia. *American heart journal.* 1991 Jun 1;121(6):1810-2.
41. Mimran A, Ribstein J, Sissmann J. Effects of calcium antagonists on adrenaline-induced hypokalaemia. *Drugs.* 1993 Dec 1;46(2):103-7.
42. Seow, C. J., & Young, W. F. (2017). An overlooked cause of hypokalemia. *The American journal of medicine*, 130(10), e433-e435.
43. Udensi, Udensi K., and Paul B. Tchounwou. „Potassium homeostasis, oxidative stress, and human disease.” *International journal of clinical and experimental physiology* 2017: 4(3), p.111.
44. Bardak, S., Turgutalp, K., Koyuncu, M.B. et al. Community-acquired hypokalemia in elderly patients: related factors and clinical outcomes. *Int Urol Nephrol* 49, 483–489 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1489-3>
45. Sung CC, Cheng CJ, Chiang WF, et al. Etiologic and therapeutic analysis in patients with hypokalemic nonperiodic paralysis. *Am J Med.* 2015;128(3):289–96.
46. Singh Rehan H., Hotha P. Antimicrobial Agents-induced Hypokalemia: A Possible Causality Association. *Indian J Crit Care Med.* 2019;23(4):175–177. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23148.
47. Eliacik E., Yildirim T., Sahin U. et al. Potassium abnormalities in current clinical practice: frequency, causes, severity and management. *Med Princ Pract.* 2015;24(3):271–275. DOI: 10.1159/000376580.
48. Alfonzo AV, Isles C, Geddes C, Deighan C. Potassium disorders--clinical spectrum and emergency management. *Resuscitation.* 2006 Jul;70(1):10-25. doi: 10.1016/j.resuscitation.2005.11.002. Epub 2006 Apr 4. PMID: 16600469.
49. Abdul R.A. Rahman, Denis G. McDevitt, Allan D. Struthers et al. «The effects of enalapril and spironolactone on terbutaline-induced hypokalemia.» *Chest*, vol 102, no. 1, July 1992, pp. 91+. Accessed 10 Nov. 2020.

## ANTIMYCOBACTERIAL PROPERTIES OF 5H-[1,3,4]THIADIAZOLO[2,3B]QUINAZOLIN-5-ONE DERIVATIVES

### PROPRIETĂȚILE ANTIMICOBACTERIENE ALE DERIVATILOR DE 5H-[1,3,4]THIADIAZOLO[2,3B] QUINAZOLIN-5-ONĂ

<sup>1</sup>Sechko Olga, <sup>2</sup>Uncu Andrei, <sup>1</sup>Gurina Natalia, <sup>1</sup>Slabko Irina, <sup>1</sup>Goliak Natalia, <sup>3</sup>Macaev Fliur,  
<sup>1</sup>Tsarenkov Valerii, <sup>2,4</sup>Valica Vladimir, <sup>2,4</sup>Uncu Livia

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină din Belarus, Minsk, Belarus

<sup>2</sup>Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",  
Chisinau, Republica Moldova

<sup>3</sup>Laboratorul de Sinteză Organică și Biofarmaceutică, Institutul de Chimie, Chisinau, Republica Moldova

<sup>4</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",  
Chisinau, Republica Moldova

**Rezumat.** Triptantrinel este un inhibitor cunoscut al Mycobacterium tuberculosis purtător de enoyl-acyl protein-reductază (InhA). La modificarea structurii triptantrinelului au fost obținuți analogi de 5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3b] chinazolin-5-onă cu proprietăți antimicobacteriene diverse potență. Ca rezultat al experimentelor dedicate studiului proprietăților antimicobacteriene ale derivaților 5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3b] chinazolin-5-onă, sa constatat că trei derivați ai acesteia au activitate antituberculoasă semnificativă. Compusul 2-Mercapto-5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b] chinazolin-5-ona în 4 experimente din 5, în concentrația de 200 μg/ml (concentrația minimă inhibitoare (MIC)) a prezentat activitatea de inhibare superioară împotriva creșterii micobacteriene (până la 100%). Compusul 2-Mercapto-5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b] chinazolin-5-one sulfat în 3 experimente din 5, în concentrația 200 μg/mL (MIC) a prezentat activitate de inhibare superioară împotriva creșterii micobacteriene (până la 100%). Compusul complex al 2-Mercapto-5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3-b] chinazolin-5-unei cu β-ciclodextrină în 4 experimente din 5, în concentrația 200 μg/mL (MIC) a prezentat activitate de inhibare superioară împotriva creșterii micobacteriene (până la 100%). Acești trei derivați ai 5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3b] chinazolin-5-unei au prezentat activitate de inhibare superioară împotriva creșterii micobacteriene la aceeași concentrație ca și medicamentul antituberculos de primă linie rifampicina în condiții experimentale - 200 μg/mL, aceasta fiind o caracteristică pozitivă pentru studiul ulterior al derivaților 5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3b] chinazolin-5-onă cu perspectiva dezvoltării unui nou medicament antituberculos.

**Cuvinte cheie:** derivați de 5H-[1,3,4]tiadiazolo[2,3b]chinazolin-5-onă, activitate antimicobacteriană, concentrație minimă inhibitoare.

**Abstract.** Tryptanthrin is a known inhibitor of Mycobacterium tuberculosis enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) and modifications in its structure gave a group of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one analogues with antimycobacterial various potency. As a result of experiments devoted to the study of the antimycobacterial properties of derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one, it was found that three derivatives of it have antituberculosis activity. The compound 2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b] quinazolin-5-one in 4 experiments out of 5 in the concentration 200 μg/mL (minimum inhibitory concentration (MIC)) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%). The compound 2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one sulfate in 3 experiments out of 5 in the concentration 200 μg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%). The compound complex of 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b] quinazolin-5-one with β-cyclodextrin in 4 experiments out of 5 in the concentration 200 μg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%). Three derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth at the same concentration as the first-line antituberculosis drug rifampicin in experimental conditions – 200 μg/mL, which is a positive characteristic for further study of derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one with the perspective of developing a new antituberculosis medicine.

**Keywords:** derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one, antimycobacterial activity, minimum inhibitory concentration.

### Introduction

According to the estimates of the World Health Organization 8.9 - 11.0 million people worldwide fell ill with tuberculosis in 2019. Between 2015 and 2019, the number of deaths from tuberculosis decreased by 14%. However, multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) pose major threats to national TB control programs. In

2019 3.3% of new MDR-TB cases and 18% of MDR-TB cases were detected among patients previously treated for tuberculosis. There were an estimated 400 000 - 535 000 incident cases of rifampicin resistant tuberculosis, 78% had MDR-TB [1]. Thus, with an increase in the incidence rates, prevalence and absolute number of patients with MDR of mycobacterium tuberculosis, the need for new compounds with anti-tuberculosis activity increases.

Derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one are tryptanthrin (1, indolo[2,1-b]quinazolin-6,12-dione) analogues. Tryptanthrin is a known inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-acyl carrier protein reductase (InhA) and modifications in its structure gave a group of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one analogues with antimycobacterial various potency. Tryptanthrin is a naturally occurring compound from the class of tryptophan-derived alkaloids produced by different plants and fungi [2]. It has been established that tryptanthrin and its derivatives have antimycobacterial activity with different activity in vitro and in vivo [3].

**The purpose** – study of antimycobacterial properties of derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one

### Materials and Methods

The study of the antimycobacterial properties of derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one was carried out on the strain *Mycobacterium terrae* 15755. This strain is non-pathogenic and is recommended for use as a model for determining anti-tuberculosis activity [4]. Antimycobacterial properties were evaluated based on the minimum inhibitory concentration (MIC, µg/mL), which are shown in the table. To study the antimycobacterial properties against *Mycobacterium terrae* 15755, the method of dilutions in solid nutrient medium

in Petri dishes was used. For this, the initial solution of the compound in dimethyl sulfoxide (concentration 2000 µg/mL) was added to Middlebrook 7H9 broth with glycerol to obtain the required concentrations (200; 100; 50; 25; 12.5 and 6.25 µg/mL). Then, a culture of mycobacteria was inoculated into all analyzed solutions. For blank controls, two samples were used. In order to control the effect of the solvent, dimethyl sulfoxide was added to the first sample in the same amount as in the samples with the maximum concentration of the analyte – 200 µg/mL. The second sample did not contain any additives (culture growth control). All samples were kept in a thermostat at 37°C for three weeks. To assess the antimicrobial properties, the MIC (µg/mL) was determined, which corresponds to the concentration of the analyte at which the growth of mycobacteria in the Petri dish was not observed. In parallel experiments, rifampicin, isoniazid, and ethambutol, which have a mycobactericidal effect and are used to treat tuberculosis, were used as reference standards [5].

**Results and discussions:** The results of determining the antimycobacterial properties of derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one are shown in the table, which shows the observed growth of *Mycobacterium terrae* 15755 at various concentrations of the studied compounds – 6.25 µg / mL, 12.5 µg / mL, 25.0 µg / mL, 50 µg / mL, 100 µg / mL and 200 µg / mL (table 1).

The compound 2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,

**Table 1.** Antimycobacterial properties of derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one

Chemical name of the compound	6,25 µg/mL	12,5 µg/mL	25,0 µg/mL	50,0 µg/mL	100,0 µg/mL	200,0 µg/mL
2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one	++++	++++	+++	+++	+	-
	++++	++++	++++	++++	++++	+++
	++++	++++	+++	+++	++	-
	++++	++++	+++	+++	+++	-
	++++	++++	+++	+++	++	-
sulfate 2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one	++++	++++	++++	+++	+	-
	++++	++++	++++	+++	+	-
	++++	++++	+++	+++	+++	+
	++++	++++	+++	+++	+++	-
	++++	++++	+++	+++	+++	+
complex of 2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one with β-cyclodextrin	++++	++++	++++	+++	+	-
	++++	++++	++++	++++	++++	++
	++++	++++	++++	+++	++	-
	++++	++++	++++	+++	++	-
	++++	++++	++++	+++	+++	-
rifampicin	+++	+++	++	++	+	-
	++++	++++	+++	++	+	-
isoniazid	++	++	+	-	-	-
	+++	++	+	+	-	-
ethambutol	++	++	-	-	-	-
	++	++	+	-	-	-

++++ bountiful growth; +++ strong growth; ++ weak growth, + slight growth; - lack of growth

3-b]quinazolin-5-one in 4 experiments out of 5 in the concentration 200 µg/mL (minimum inhibitory concentration (MIC)) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%).

The compound 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one sulfate in 3 experiments out of 5 in the concentration 200 µg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%).

The compound complex of 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b] quinazolin-5-one with β-cyclodextrin in 4 experiments out of 5 in the concentration 200 µg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%).

Rifampicin, which is currently used for the treatment of tuberculosis and is a first-line drug, in the concentration 200 µg/mL exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%).

Isoniazid, which is currently used for the treatment of tuberculosis and is a first-line drug, exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%) in concentrations 50 µg/mL and 100 µg/mL.

Ethambutol, which is currently used for the treatment of tuberculosis and is a first-line drug, exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%) in the concentrations 25 µg/mL and 50 µg/mL.

Thus, the antimycobacterial properties of three derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one, such as 2-Mercapto-5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one, 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one sulfate and complex of 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one with β-cyclodextrin was found to be the same as rifampicin, which is currently used to treat tuberculosis and is a first-line drug, which is a positive characteristic for further study of derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b]quinazolin-5-one.

## Conclusions

As a result of experiments devoted to the study of the antimycobacterial properties of derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one, it was found that three studied derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one have anti-tuberculosis activity. The compound 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-one in 4 experiments out of 5 in the concentration 200 µg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%). The compound 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo [2,3-b]quinazolin-5-one sulfate in 3 experiments out of 5 in the concentration 200 µg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%). The compound complex of 2-Mercapto-5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3-b] quinazolin-5-one with β-cyclodextrin in 4 experiments out of 5 in the concentration 200 µg/mL (MIC) exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth (up to 100%). Three studied derivatives of 5H-[1,3,4] thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one exhibited the superior inhibition activity against mycobacterial growth at the same concentration as the first-line anti-tuberculosis drug rifampicin in experimental conditions - 200 µg/mL, which is a positive characteristic for further study of derivatives of 5H-[1,3,4]thiadiazolo[2,3b] quinazolin-5-one with the perspective of developing a new antituberculosis medicine.

**Acknowledgements.** This study was supported by the Belarusian Republic Foundation for Basic Research within the confines of the International Belarusian-Moldovan Project № M19MЛДГ-010 dated June 21, 2019 (Order of the State Committee for Science and Technology №166 of June 7, 2019, protocol of the meeting of the Bureau of the Belarusian Republic Foundation for Basic Research Scientific Council of June 21, 2019 No. 6): «Obtaining and pharmaceutical research of propylthiadiazoloquinazoline with optimized biopharmaceutical properties».

## References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. – Geneva: World Health Organization Report 2020. [Web]. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131> (Accessed 29.10.2020)
2. Duca G. (2019) Tryptanthrin Analogues as Inhibitors of Enoyl-acyl Carrier Protein Reductase: Activity against Mycobacterium tuberculosis, Toxicity, Modeling of Enzyme Binding. Current topics in medicinal chemistry, vol. 19, no 8, pp. 609–619.
3. Hwang J. M. et al. Design, synthesis, and structure–activity relationship studies of tryptanthrins as antitubercular agents //Journal of Natural Products. – 2013. – Т. 76. – №. 3. – С. 354-367.
4. Griffiths P. A., Babb J. R., Fraise A. P. Mycobacterium terrae: a potential surrogate for Mycobacterium tuberculosis in a standard disinfectant test //Journal of Hospital Infection. – 1998. – Т. 38. – №. 3. – С. 183-192.
5. Сводное руководство ВОЗ по лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019. Лицензия CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

## METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF BLACK-EYED SUSAN FLOWERS ANTHOCYANINS

### МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТОЦИАНИНОВ В ЦВЕТКАХ РУДБЕКЦИИ ШЕРШАВОЙ

Davidyan Roman

Scientific advisor: *Lukashou Raman*, PhD in pharmaceutical sciences, head of organization pharmacy department  
Belarusian State Medical University

**Резюме.** В ходе работы разработана методика количественного определения антоцианов рудбекии шершавой цветков при использовании в качестве основного экстрагента водно-ацетоновой смеси. Исходя из полученных результатов, наиболее эффективное извлечение антоцианов наблюдается при температуре экстракции – 60°C, соотношении сырья и экстрагента – 1:100, продолжительности экстракции – 1,5 ч при однократном извлечении, предпочтительный размер частиц сырья – менее 180 мкм, концентрация кислоты хлористоводородной в растворе – 25 г/л, продолжительность проведения реакции – 20 мин.

**Ключевые слова:** Антоцианы, количественное определение, рудбекия шершавая.

**Abstract.** In the course of the work, a method was developed for the quantitative determination of Black-eyed Susan flowers anthocyanins using a water-acetone mixture as the main extractant. Based on the results obtained, the most effective extraction of anthocyanins is observed at an extraction temperature of 60 °C, plant raw material and extractant the ratio of 1: 100, an extraction time of 1.5 h with a single extraction, the preferred feed particle size is less than 180 µm, and the concentration of hydrochloric acid in solution – 25 g/l, reaction time – 20 min.

**Keywords:** Anthocyanins, quantitative determination, Black-eyed Susan.

### Introduction

The results of previous studies have demonstrated that Black-eyed Susan flowers are a rich source of anthocyanins [1], which are one of the most promising subgroups of flavonoids for research and have a wide range of pronounced pharmacological effects.

For the rational use of medicinal plant raw materials, its standardization is provided, which includes method of quantitative determination of active substances. It was previously found that the method for the quantitative determination of anthocyanins in begonia leaves, set out in the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus [2], showed the highest content of anthocyanins in Black-eyed Susan flowers, therefore, in the study of the optimal conditions for the quantitative determination of anthocyanins, we initially used the main extraction parameters from this method. However, it is necessary to clarify them, since a new research object is used.

Also, earlier studies of the extraction ability of various solvents were carried out, according to the results of which it was revealed that 70% of acetone has the highest extraction ability, which determines its further use for the development of a method for the quantitative determination of anthocyanins in Black-eyed Susan flowers [3].

Based on the above, the goal of the study was formulated: develop a method for the quantitative determination of Black-eyed Susan anthocyanins.

### Materials and methods

The object of the study was Black-eyed Susan flowers harvested during the period of mass flowering from cultivated forms in mid-July 2019 in the vicinity of Vitebsk.

For the study, the following parameters were selected: extraction temperature, ratio of plant raw material and extractant, duration of extraction, frequency of extraction, particle size of plant raw materials, concentration of hydrochloric acid, reaction time.

During the study, the following reagents were used: hydrochloric acid solution, 70% acetone.

The content of the sum of anthocyanins was determined in terms of cyanidin chloride by the method of a calibration graph. Statistical processing was carried out using the Data Analysis package of the Microsoft Office Excel 2010 computer program. The results were presented as the mean and the half-width of its confidence interval ( $n = 3$ ;  $P = 95\%$ ).

### Results and discussions

During the study of the influence of temperature on the extraction of anthocyanins, the following temperatures were studied: 20 (room temperature), 40, 60, 80 and 100 °C (boiling water bath). The experimental data obtained in this case are presented in figure 1.

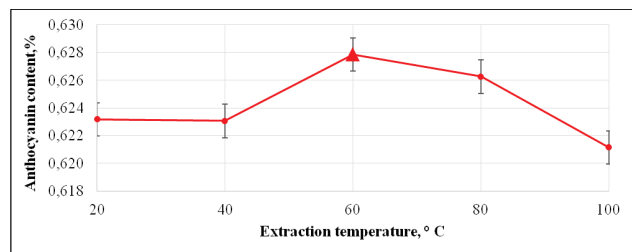


Fig. 1. Dependence of the content of anthocyanins on the extraction temperature

Based on the results presented in figure 1, it can be seen that the most complete extraction of anthocyanins occurs at a temperature of 60°C (0.628 ± 0.0314%).

The next step was to study the influence of the ratio of plant raw materials and extractant (g/ml). The studied ratios are 1 to 5, 1 to 10, 1 to 25, 1 to 50, 1 to 100. The data is shown in figure 2.

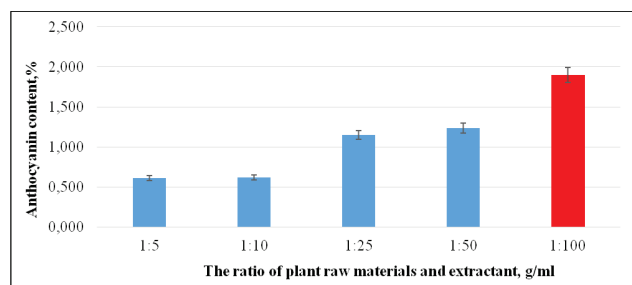


Fig. 2. Dependence of the content of anthocyanins on the ratio of plant raw materials and extractants

The largest extraction of anthocyanins fell on the ratio of raw materials and extractants – 1: 100 (1.90 ± 0.095%).

The next investigated parameter was the duration of the extraction. Extractions were obtained by thermal extraction for 30 minutes, 1 hour, 1.5 hours, 2 hours, 3 hours and 6 hours. The results are shown in figure 3.

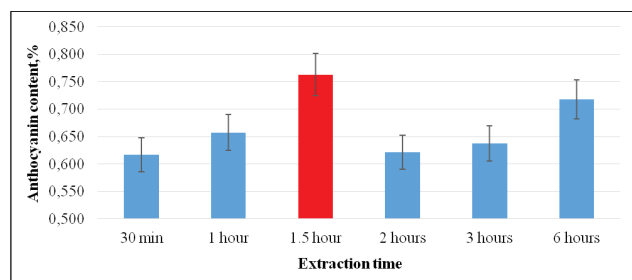


Fig.3. Dependence of anthocyanin content on extraction time

The largest amount of anthocyanins was released at an extraction time of 1.5 hours (0.763 ± 0.0382%).

The next step was to study the effect of the extraction rate on the anthocyanin content in the extraction. Studied one-, two- and threefold extraction. The results are shown in figure 4.

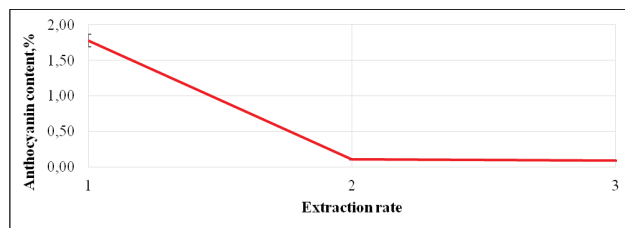


Fig. 4. Dependence of the content of anthocyanins on the extraction rate

During the work, it was found that two- and threefold extraction (0.106 ± 0.00530% and 0.0891 ± 0.00446%, respectively) did not carry a significant amount of anthocyanins, in contrast to the extraction obtained with a single extraction (1.78 ± 0.0890%), which indicates the unambiguous effectiveness of the latter.

The next step was to study the effect of the particle size of Black-eyed Susan flowers on the content of anthocyanins in the extract. Particles larger than 2 mm (> 2 mm), from 2 to 1.4 mm (<2 mm), from 1.4 mm to 355 μm (<1.4 mm), from 355 μm to 180 μm (<355 μm), less than 180 μm (<180 μm). The results are shown in figure 5.

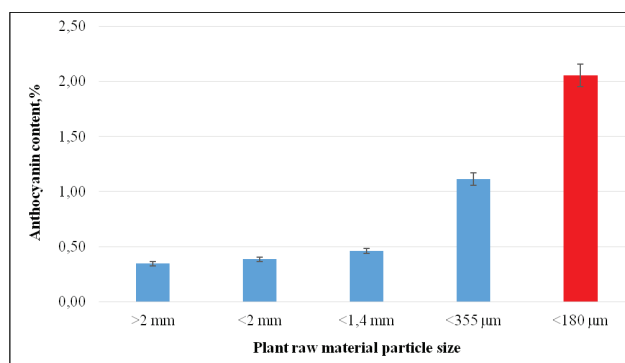


Fig.5. Dependence of the content of anthocyanins on the particle size of plant raw materials

It has been established that the content of anthocyanins in the extraction is in direct proportion to the degree of extraction of plant raw material particles. The best results were obtained for particles less than 180 μm (2.05 ± 0.103%).

Further, the course of work was transferred to the study of a solution of hydrochloric acid, which ensures the conversion of anthocyanins into the state of pyrylium salt with a characteristic red color, which ensures the detection of compounds spectrophotometrically in the visible region of the spectrum.

The concentration of hydrochloric acid in the solution and the reaction time were investigated.

In the course of studying the effect of concentration on the quantitative determination of anthocyanins, the following concentrations were investigated: 5, 10, 15, 20, 25 and 30 g/l. The obtained experimental data are shown in figure 6.



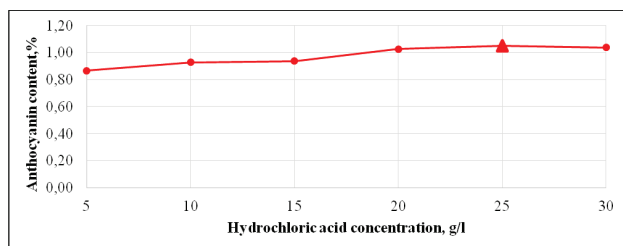


Fig.6. Dependence of the content of anthocyanins on the concentration of hydrochloric acid

The most effective concentration for the quantitative determination of anthocyanins of Black-eyed Susan flowers is 25 g/l ( $1.05 \pm 0.0525\%$ ).

The last studied parameter for the quantitative determination of anthocyanins was the reaction time of the obtained extract with hydrochloric acid. The reaction was carried out for 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 and 60 minutes. The data are presented in figure 7.

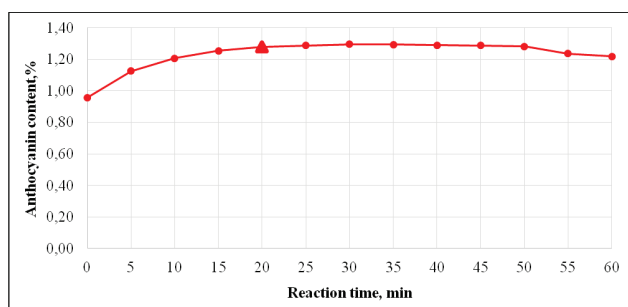


Fig.7. The dependence of the content of anthocyanins on the reaction time

It was revealed that the most optimal reaction time is 20 minutes ( $1.28 \pm 0.064\%$ ), after which the anthocyanin content reaches a plateau for 25-50 minutes, then by 55 minutes ( $1.24 \pm 0.062\%$ ) it begins to decrease.

When performing the method according to all the selected parameters, the average content of the sum of anthocyanins in terms of cyanidin chloride was  $2.79 \pm 0.194\%$ . the standard error of determination was 8.19%.

## Conclusions

In the course of the work, the optimal conditions for the quantitative determination of anthocyanins were established: a single extraction at a temperature of 60 °C for a duration of 1.5 hours with the plant raw material to extractant ratio of 1: 100, plant raw material particle size of less than 180  $\mu\text{m}$ , a hydrochloric acid concentration of 25 g/l with a reaction duration 20 minutes. Determined that the method has good reproducibility (RSD = 6.94%).

The study was supported by a grant from the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research No. M20M-059.

## References

1. Davidyan, R.R. Comparative analysis of pharmacopoeial methods for the quantitative determination of anthocyanins on the example of Black-eyed Susan flowers / R.R. Davidyan // Actual problems of modern medicine and pharmacy: collection of LXXIII international scientific and practical conference of students and young scientists. / under the editorship of A.V. Sikorsky, V.Y. Khryshchanovich. – Minsk: BSMU, 2019. – P. 1829–1834.
2. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: 2 t / Min. of Health of. Rep. of Belarus, UE "Center for Expertise and Testing in Health Care" / under total. ed. S. I. Marchenko. – 2nd ed. – Molodechno, 2016. – T. 2. – 1368 p.
3. Davidian, R.R. Aqueous-organic extraction of anthocyanins from Black-eyed Susan flowers / R.R. Davidian, R.I. Lukashou // Modern pharmacy: history, realities and prospects of development: materials of scientific and practical conferences on the international part dedicated to the 20th anniversary of the founding of the day of the pharmaceutical worker of Ukraine: in 2 volumes / ed. by A.A. Kotvitskaya [et al.] – Kharkiv, 2019. – Vol. 1. – P. 238–239.

## PENETRATION ABILITY OF FLAVONOIDS ПРОНИКАЮЩАЯ СПОСОБНОСТЬ ФЛАВОНОИДОВ

Karchevskaya Karolina

Scientific advisor: *Lukashou Raman*, PhD in pharmaceutical sciences, head of organization of pharmacy department  
Belarusian State Medical University

**Резюме.** В статье представлены результаты определения проникающей способности флавоноидов тысячелистника травы, полученные с использованием смеси растворителей (20% пропанола-2, 30% диметилсульфоксида и 50% воды). Через 24 часа проникновение флавоноидов при комнатной температуре в желатиновый гель составило 4 мм.

**Ключевые слова:** Флавоноиды, проникающая способность, *Achillea millefolium*.

**Abstract.** The article presents the results of yarrow herb flavonoids penetrating ability determining obtained using a mixture of solvents (20% propanol-2, 30% dimethylsulfoxide and 50% water). After 24 hours, the penetration of flavonoids at room temperature into the gelatinous gel was 4 mm.

**Keywords:** Flavonoids, penetrating ability, *Achillea millefolium*.

### Introduction

*Achillea millefolium* has a wide spectrum of pharmacological activity, a number of which are due to the presence of flavonoids, among which the 7-O-glucosides of apigenin and luteolin are dominant.

Previously, no studies have been carried out on the penetrating ability of flavonoids of the yarrow herb, the results obtained may be useful in the initial stages of the development of external dosage forms.

### Materials and methods

To extract flavonoids, weighed portions of 0.05 g of yarrow herb, previously ground and sifted through a sieve with apertures of 180  $\mu\text{m}$  [1]. For work, we took a fraction that passed through a sieve. Solvents were used for extraction: 80% methanol and an extraction mixture consisting of 20% propanol-2, 30% dimethylsulfoxide (DMSO) and 50% water in an amount of 5.00 ml [1, 2]. Extraction was carried out in a water bath for 60 min at 80 °C in tightly sealed vials with a screw cap [3, 4]. After extraction, the obtained extract was filtered, the resulting filtrate was used for further work.

5% gelatin prepared according to the following procedure was used as a model for studying the penetration ability. A 5.0 g sample of dry gelatin was weighed, 60.0 ml of cold water was poured and left to swell for 30 minutes. Then 40.0 ml of cold water was added and the mixture was placed in a water bath at 70 °C and dissolved with stirring until a clear solution was obtained. Then the resulting solution was poured into test tubes and placed in a refrigerator until solidified [4].

The resulting gelatin was used to study the penetrating ability based on the occurrence of a chemical reaction between flavonoids and a 2% aqueous solution of aluminum chloride, the result of which is the formation of a colored

complex. 0.100 ml of extract, 0.080 ml of 2% aqueous solution of aluminum chloride, 0.020 ml of acetic acid and 0.800 ml of purified water were placed on the surface of the gelatin. The degree of penetration of flavonoids was recorded in UV light every 1 hour and a half during the day at room temperature [4].

A 5% gelatin was also prepared with the addition of basic lead acetate. A 5.0 g weighed portion of dry gelatin was weighed, 60.0 ml of cold water was poured into it and left to swell for 30 min. Then 1.0 basic lead acetate was weighed, dissolved in 40.0 ml of water, the resulting solution was added to the swollen gelatin, and the resulting mixture was placed in a water bath at 70 °C and dissolved with stirring. Then the resulting solution was poured into test tubes and placed in a refrigerator until solidified [4].

Gelatin with the addition of lead acetate was used to study the penetration ability based on the formation of a bright yellow colored compound when this reagent interacts with flavonoids. On the surface of the solidified gelatin with lead acetate, 1.00 ml of the extract was placed and the degree of penetration in visible light was recorded every hour and a half during the day at room temperature [4].

### Results and discussions

As a result of the experiment, the following data were obtained.

The penetration rate of flavonoids obtained by extraction with a mixture of solvents after 24 h using a 2% aqueous solution of aluminum chloride, as well as a model with the addition of  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ , was 4.0 mm.

Comparing the results obtained with the data obtained in the previous experiment [4], we can say that the flavonoids contained in the extracts obtained using the extractant, which contains DMSO, have a higher penetrating ability.

**Table 1.** Penetration ability of flavonoids isolated when using a mixture of solvents as an extractant

Fixation time	Gelatin with $Pb(CH_3COO)_2$	Gelatin followed by the addition of extract to it and $AlCl_3$
9:12	0,5	0,5
10:42	0,5	1
12:11	1,5	1,5
14:18	2	2,5
16:25	3,5	3,5
18:36	3,5	3,5
in 24 hours	4	4

### Conclusions

The flavonoids, which are part of the extracts obtained on the basis of the extractant, which includes DMSO, have the highest penetrating ability.

### References

1. Karchevskaya, K.I. Optimization of the extraction of flavonoids from the herb yarrow / K.I. Karchevskaya // Innovations in medicine and pharmacy-2020: materials of a remote scientific-practical conference of students and young scientists. – Minsk, 2020. – P. 784-787.
2. Karchevskaya, K. I. Extraction of flavonoids from herb yarrow / K. I. Karchevskaya // "Actual problems of modern medicine and pharmacy - 2020": materials of the LXXIV scientific and practical conference of students and young scientists with international participation / ed. A. V. Sikorsky, V. Y. Khryshchanovich. – Minsk: BSMU, 2020. – P. 1168-1172.
3. Karchevskaya, K.I. The optimal time for the extraction of flavonoids from herb yarrow / K. I. Karchevskaya // Student medical science of the XXI century: materials of the XX International scientific-practical conference of students and young scientists / ed. A. T. Shchastny. – Vitebsk, 2020. – P. 721-723.
4. Karchevskaya, K. I. Penetrating ability of flavonoids of herb yarrow / K. I. Karchevskaya // "Actual problems of modern medicine and pharmacy - 2020": materials of the LXXII scientific-practical conference of students and young scientists with international participation / ed. A. T. Shchastny. – Vitebsk: VSMU, 2020. – P. 750-751.

## ANTIOXIDANT PROPERTIES OF FLAVONOIDS AFTER PENETRATION OF BLACK ELDERBERRY EXTRACTS THROUGH THE DIALYSIS MEMBRANE

### АНТИОКСИДАНТНЫЕ СВОЙСТВА ФЛАВОНОИДОВ ПОСЛЕ ПРОНИКНОВЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ ЧЕРНОЙ БУЗИНЫ ЧЕРЕЗ ДИАЛИЗНЫЕ МЕМБРАНЫ

Klimets Nadzeya

Scientific advisor: Lukashou Raman, PhD in pharmaceutical sciences, head of organization pharmacy department  
Belarusian State Medical University

**Резюме.** Цель исследования: определить антиоксидантную активность (АОА) экстрактов бузины черной после проникновения через диализные мембраны. Метод: АОА измеряли в среде высвобождения (цитратный буфер) после проникновения извлечений бузины черной через диализные мембраны. Результаты и обсуждение: установлено, что экстракты 20% глицерина с сухим экстрактом 60% ацетонитрила, 20% полипропиленгликоля (ППГ) с сухим экстрактом 40% пропанола и 40% этанола с сухим экстрактом 40% этанола показали высокий уровень АОА в среде высвобождения.

**Ключевые слова:** Жидкие экстракты, бузина черная (*Sambucus nigra*), степень проникновения, диализные мембраны.

**Abstract.** Objective: to define the antioxidant activity (AOA) of black elderberry extracts after penetration through dialysis membranes. Method: AOA was measured in the medium of citrate buffer release, when black elderberry extracts penetrated through dialysis membranes. Results and discussion: it was shown that extracts of 20% glycerol with 60% acetonitrile dry extract, 20% polypropylene glycol (PPG) with 40% propanol dry extract, and 40% ethanol with 40% ethanol dry extract showed high level of AOA in the release medium.  
**Keywords:** Liquid extracts, black elderberry (*Sambucus nigra*), the degree of penetration of the dialysis membrane.

#### Introduction

Black elderberry flowers (*Sambucus nigra flos*) are widely used on the Europe countries as medicinal plant raw material. This plant is a promising source of polyphenolic compounds (in particular, flavonoids) [1], due to which its antioxidant, anti-tyrosine kinase [2], hepatoprotective, and antidiabetic activity is manifested. The ability to inhibit the processes of skin photoaging caused by exposure to ultraviolet B (UV-B) has also been proven [3] and the ability to inhibit virus replication.

It is known that when exposed to UV radiation on human skin, reactive oxygen species (ROS) are produced, which can activate various biological reactions. One of these reactions is the activation of tyrosine kinase through the mobilization of melanocyte-stimulating hormone in the body, in fact the process of melanogenesis. Epidermal melanocytes, when exposed to abnormal UV doses, begin to excessively synthesize melanin, but there is a Keap1-Nrf2/ARE protein pathway that removes ROS at their elevated level, which is facilitated by antioxidant agents [4].

The above facts are the basis for determining the penetrating ability of elderberry extracts through the skin and identifying further prospects for using this plant for the development of external dosage forms with antioxidant properties. To determine the algorithm for such development, it is necessary to first evaluate the hypothetical degree of their penetration through the skin, using in vitro models.

In previous studies [5], the values of the penetration of flavonoids of water-organic and water-alcohol extracts

were obtained. If we compare the values of the penetrating power of liquid extracts, they were in the range of 0.5-1.5 mcg/ml for all the studied solvents. The addition of dry extracts to these extracts made it possible to increase the penetration of flavonoids into the release medium through the dialysis membrane. Analyzing these data, combinations of 20% glycerol extract with 60% dry dissolved acetonitrile extract, 20% PPG extract with 40% dry dissolved propanol extract, and 40% liquid ethanol extract with 40% ethanol dry extract were selected to establish AOA.

#### Materials and methods

Flavonoids of the selected extracts were detected in the release medium in sufficient quantities, so the task was to establish their AOA. This combination of liquid extracts with dry extracts penetrated dynamically through dialysis membranes, in this experiment, the release medium (citrate buffer) was selected every hour for 0.15 ml for 6 hours for the reaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH):

DPPH was dissolved in 100 ml of 96% ethanol to obtain the initial solution. The resulting solution had a pre-measured optical density of no more than 0.9 at 517 nm. To 3.00 ml of the initial DPPH solution, 150 µl of the studied extracts were added, mixed, and the optical density measurement of the system was recorded after one minute at a wavelength of 517 nm on a spectrophotometer. 96% ethanol was used as a compensation solution.

The AOA level was evaluated using formula 1:

$$AOA, \% = \frac{A_{base} - A_x}{A_{base}} * 100\%$$

$$AOA, \% = \frac{A_{base} - A_x}{A_{base}} * 100\% \quad (1)$$

where  $A_{base}$  is the optical density of the initial DPPH solution without adding extracts;

$A_x$  – optical density of the system after adding test extracts.

### Results and discussions

The amount of flavonoids in the release medium was evaluated after the reaction of complexation with aluminum chloride (Pharmacopoeia method) [6], after dissolution in the selected dry extracts in the liquid extracts, the

amount of flavonoids in the citrate buffer increased by 2 times for ethanol extract (Table 1):

**Table 1.** The degree of flavonoids penetration in single-propanol, water-isopropanol, and water-ethanol extractions in a combination of liquid extractions and post-dissolution extractions

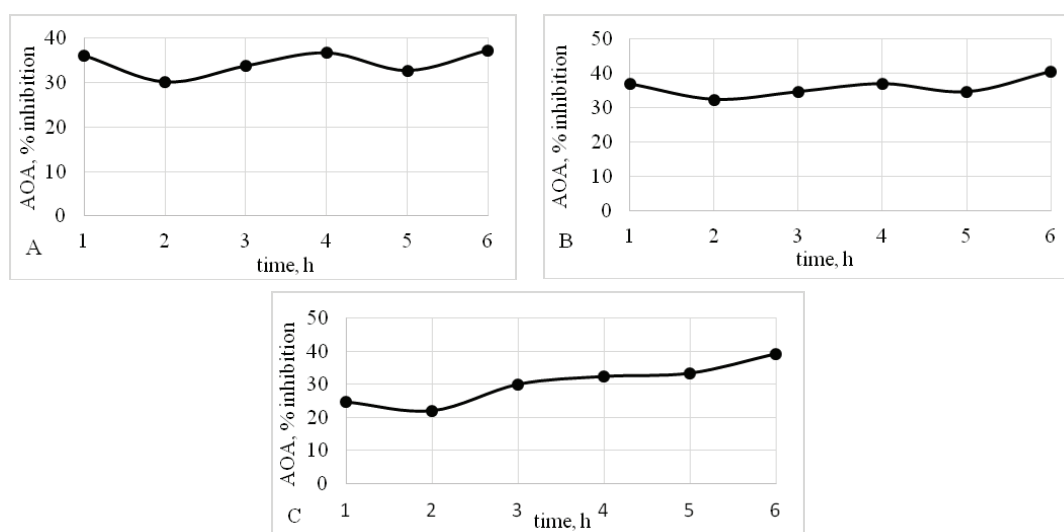
Solvent Time	Propanol 40%	Isopropanol 40%	Ethanol 40%
1 h	1,40	1,31	2,11
2 h	1,73	1,72	2,67
3 h	1,83	2,20	2,64
4 h	2,00	1,80	2,20
5 h	2,23	2,47	2,21
6 h	2,30	2,02	2,48

**Table 2.** The degree of penetration of 20% glycerol extracts when dry extracts of volatile solvents are dissolved in them

Solvent Time	Ethanol 40%	Methanol 20%	Acetone 40%	Isopropanol 40%	Propanol 40%	Acetonitrile 60%
1 ч	1,81	0,34	0,51	0,51	0,49	1,71
2 ч	1,64	0,34	0,80	0,72	0,97	1,85
3 ч	1,11	0,42	0,80	1,05	0,81	1,87
4 ч	1,02	0,44	1,07	0,79	1,12	2,23
5 ч	1,11	0,44	1,16	1,38	1,34	2,20
6 ч	1,28	0,51	0,90	0,90	1,12	1,94

**Table 3.** The degree of penetration of 20% PPG extracts when they are dissolved in dry extracts of volatile solvents

Solvent Time	Ethanol 40%	Methanol 20%	Acetone 40%	Isopropanol 40%	Propanol 40%	Acetonitrile 60%
1 ч	1,41	0,66	0,79	0,66	0,69	1,09
2 ч	1,11	0,67	0,77	0,83	1,14	1,11
3 ч	1,42	0,88	0,88	1,09	0,94	1,06
4 ч	1,51	1,00	1,07	1,53	0,95	1,45
5 ч	1,48	1,36	1,57	1,14	1,59	1,24
6 ч	1,92	1,48	1,48	1,25	1,75	1,99



**Fig. 1.** AOA extracts 20% glycerol with 60% acetonitrile (A), 20% PPG with 40% propanol (B) and 40% ethanol with 40% ethanol extract (C)

From water-organic extracts, PPG and glycerol solvents were selected, since they themselves showed a high penetrating power, they are often used as part of external dosage forms and have a moisturizing and softening effect. Dry extracts of volatile solvents were also dissolved in these solvents to determine which combination would increase the number of flavonoids permeated through the dialysis membrane (Table 2, 3).

Based on these tables, the combinations of solvent and dry extract were selected, the amount of flavonoids in which was released to the greatest extent. For these extracts, the AOA was installed, the data are shown in the next graphs (Fig. 1).

## Conclusions

These combinations of extracts showed a good ability to penetrate the dialysis membrane, but it was necessary to check the AOA of flavonoids that penetrated the release medium, i.e. the hypothetical AOA that these flavonoids can create in the skin. By themselves, the extraction data showed high AOA values, about 40%, i.e., given that the solvents themselves showed this activity from 60% to 80% [7], the decrease in its indicator when passing through the membrane was no more than 2 times.

Thus, already at this stage, it is possible to assert a proven high recovery capacity of the spectrum of water-organic and water-alcohol solvents, the ability of these solvents to have a high AOA and to penetrate well through dialysis membranes, which are generally accepted standards for evaluating the release of active compounds by in vitro methods.

---

## References

1. Viapiana, A. The Phenolic Contents and Antioxidant Activities of Infusions of *Sambucus nigra* L / A. Viapiana, M. Wesolowski // Plant foods for human nutrition. – 2017. – №. 1. – P. 82–87.
2. Advances in the tyrosinase inhibitors from plant source / M. Bonesi, J. Xiao, R. Tundis et al. // Current Medicinal Chemistry. – 2019. – №18. – P. 3279–3299.
3. *Sambucus nigra* L. ameliorates UVB-induced photoaging and inflammatory response in human skin keratinocytes / P. Lin, E. Hwang et al. // Cytotechnology. – 2019. – №. 5. – P. 1003–1017.
4. Buricova, L. Czech medicinal plants as possible sources of antioxidants / L. Buricova, Z. Reblova // Czech J Food Sci. – 2008. – №. 2. – P. 138.
5. Klimets, N. S. Effect of enhancing the penetrating ability of elderberry flavonoids in flowers when mixing liquid extracts and extracts obtained after distilling the extractant and re-dissolving / N. S. Klimets, R. I. Lukashou // Innovations in medicine and pharmacy – 2020: remote scientific-practical conference of students and young scientists; edited by S. P. Rubinovich, V. Ya. Hryshanovich. – Minsk: BSMU, 2020. – P. 788-791.
6. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: 2 t / Min. of Health of. Rep. of Belarus, UE "Center for Expertise and Testing in Health Care" / under total. ed. S. I. Marchenko. – 2nd ed. – Molodechno, 2016. – T. 2. – P. 1368.
7. Fitseva, N. S. The Antioxidant properties of water-alcohol extracts of black elderberry flowers (*Sambucus nigra* flos) / N. S. Fitseva, R. I. Lukashou // Fundamental science in modern medicine 2020: materials of the satellite scientific and practical conference of students and young scientists; edited by A.V. Sikorsky, V. Ya. Hryshchanovich, T. V. Gorlacheva, F. I. Vismont. – Minsk: BSMU, 2020. – P. 340–344.

## TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

CZU: 616.6-085.454.2:615.326

PERSPECTIVELE UTILIZĂRII SUPOZITOARELOR  
CU EXTRACT PURIFICAT DE MUMIO ÎN AFECȚIUNILE UROGENITALETHE OPPORTUNITIES OF USING SUPPOSITORIES  
WITH PURIFIED MUMIYO EXTRACT IN UROGENITAL DISEASESGuranda Diana<sup>1</sup>, Ciobanu Cristina<sup>1</sup>, Ciobanu Nicolae<sup>1</sup>,  
Diug Eugen<sup>1</sup>, Polișciuc Tamara<sup>1</sup>, Solonari Rodica<sup>1,2</sup>, Țanga-Stog Cristina<sup>1</sup><sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova<sup>2</sup>Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, Republica Moldova

**Rezumat.** Actualmente pe plan mondial, inclusiv și în Republica Moldova numărul pacienților cu diverse probleme urogenitale este în permanentă creștere. Astfel, în practica medicală sunt pe larg folosite preparatele cu acțiune antibacteriană, antiinflamatoare și cicatrizantă sub formă de supozitoare. Studiul recepturii magistrale ale secției de producere a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” a evidențiat utilizarea formelor farmaceutice semisolide – supozitoare cu conținut de extract purificat de Mumio în instituțiile curativ-profilactice din R. Moldova. Folosirea acestora în tratamentul afecțiunilor urogenitale la maturi, facilitează mult farmacoterapia. Elaborarea, prepararea și studiul preparatelor medicamentoase cu acțiune locală și resorbțivă reprezintă un avantaj pentru domeniul respectiv și trebuie dezvoltat în continuu.

**Cuvinte cheie:** receptura magistrală, supozitoare, extract purificat de Mumio.

**Abstract.** Currently, worldwide, including the Republic of Moldova, the percentage of patients with various urogenital problems is constantly increasing. Thus, in medical practice are widely used preparations with antibacterial, anti-inflammatory and wound-healing action in the form of suppositories. The study of the magistral prescriptions of the production department of the University Pharmaceutical Center “Vasile Procopișin” highlighted the use of semi-solid pharmaceutical form –suppository containing purified Mumio extract used in curative-prophylactic institutions of the Rep. of Moldova. Their use in the treatment of urogenital diseases in adults, greatly facilitates pharmacotherapy. The development, preparation and study of medicinal products with local and systemic actions is an advantage for the field and must be constantly developed.

**Keywords:** magistral prescriptions, suppositories, Mumio extract.

## Introducere

În practica clinică modernă este și va rămâne actuală problema tratării bolilor urogenitale reprezentate de uretrite, prostatite, cistite, ș.a. Analizând datele din literatura de specialitate putem afirma că incidența acestor afecțiuni este în continuă creștere. Trecerea în revistă a incidenței adenomului de prostată reflectă că pe plan mondial, 75-80% dintre bărbații cu vârsta de peste 50 ani dezvoltă această maladie. Conform datelor OMS, la 60% dintre femei, afecțiunile urogenitale prezintă cele mai frecvente îmbolnăviri ambulatorii perpetue pe toată durata vieții [5]. Aceste statistici deprimante pun în fața medicilor și a farmaciștilor o sarcină importantă – elaborarea și optimizarea formelor farmaceutice rectale industriale și magistrale eficiente în tratarea afecțiunilor urogenitale.

Actualmente medicii din diferite instituții curativ-profilactice din R. Moldova prescriu supozitoare rectale [6] cu extract purificat de Mumio, care se prepară în farmaciile

din municipiul Chișinău inclusiv și în Centrul Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin”.

Mumio este un amestec natural de compuși organici și anorganici, ce se formează în fisurile unor stânci, în roci, sub formă de filme, cruste, excrescențe de mase rășinoase negre-brune, cu amestec de nisip și piatră zdrobită. Purificată de impurități și extrasă, rășina Mumio este o masă omogenă de culoare maro închis, cu consistență elastică, suprafață lucioasă, miros aromatic deosebit și gust amar.

Denumirea – *Mumio* este originară din limba greacă și în traducere semnifică „salvarea corpului”. În medicina antică, rășina Mumio era considerată un elixir al sănătății, fiind denumită de Avicenna “un produs medicinal perfect și complex”. Hippocrate, Aristotel, Galen și Avicenna au folosit cu succes Mumio în afecțiunile tractului gastro-intestinal și sistemelor renal, nervos și cardiovascular, documentate în peste 70 de manuscrise antice [1].

În compoziția rășinei miraculoase intră un complex de

aproximativ 40 de substanțe organice și minerale: produși de descompunere a compușilor polimoleculari, terpenoide, steroizi, vitaminele D, P și a grupului B, fragmente de molecule polifenolice, macro- și microelemente. Studiile chimice și spectrale ale Mumio au arătat că compoziția sa este neobișnuit de bogată în oligoelemente (în special siliciu, aluminiu, fier, calciu, mangan, cobalt, magneziu, plumb, titan, nichel), precum și în diverși aminoacizi și acizi grași [8]. Trebuie remarcat faptul că, datorită compoziției bogate a rășinei Mumio, mecanismul de acțiune asupra organismului este foarte complex și nu este pe deplin elucidat [10].

În prezent, rășina Mumio este un medicament tradițional utilizat pe scară largă pentru prevenirea și tratamentul bolilor infecțioase, în special în țările spațiului ex-sovietic, Orientului Mijlociu și Asiei [9]. În baza a multiplelor cercetări și aplicații, savanții au ajuns la concluzia că rășina Mumio se consideră a fi un remediu terapeutic important datorită proprietăților sale imunomodulatoare, antioxidante, regenerante și antiinflamatoare.

### Scopul lucrării

Reeșind din cele menționate ne-am propus ca scop studiul de optimizare a supozitoarelor cu extract purificat de rășină Mumio, preparate în secția de producere al CFU „Vasile Procopișin”, precum și evidențierea avantajelor acestui supliment alimentar din aspect al conținutului chimic variat și al utilizărilor terapeutice.

### Material și metode

Pentru realizarea studiului ca materiale au servit bazele de date ale farmacoterapiei contemporane. Au fost studiate diferite surse bibliografice și informative (articole din reviste de specialitate, publicații periodice, FR ed. X, manuale) din literatura de specialitate.

Supozitoarele au fost obținute prin metoda de modelare manuală și prin metoda de topire și turnare în tipare [3], cu utilizarea de vehicule cu proprietăți lipofile (unt de cacao, gliceride semisintetice) și hidrofile (polietilenglicoli în amestec 1500:400). Suplimentul alimentar – extract purificat de Mumio a fost încorporat prin dizolvare și suspendare. Pentru aprecierea calității supozitoarelor preparate s-a urmărit: determinarea aspectului, a variațiilor în greutate, timpul de dezagregare, temperatura de fuziune și testul de disponibilitate.

### Rezultate

În rezultatul dezvoltării industriei farmaceutice a crescut considerabil cantitatea și asortimentul preparatelor industriale, dar în același timp rețetura magistrală nu și-a pierdut importanța sa deoarece prepararea în farmacie poate soluționa următoarele probleme: diferite modalități de individualizare; aplicarea substanțelor noi în componența prescripției; alegerea dozelor acceptabile în dependență de vârsta pacientului; eficientizarea problemei termenului de valabilitate [7].

Actualmente în CFU „Vasile Procopișin” se prepară

diferite forme farmaceutice magistrale: pulberi, unguente, soluții sterile pentru instilare în vezica urinară, supozitoare utilizate în terapia urologică. Din numărul total de prescripții analizate (160 prescripții) supozitoarele ocupă 25%, fapt reflectat în figura 1.

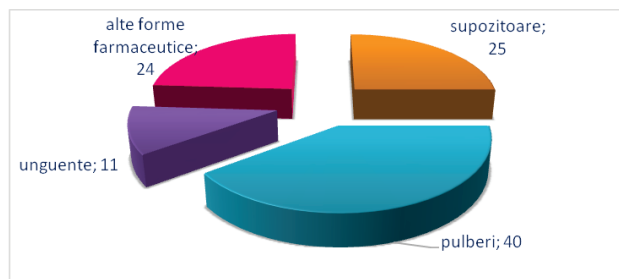


Fig. 1 Ponderele formelor farmaceutice în CFU „Vasile Procopișin”

Au fost studiate și analizate 40 prescripții magistrale cu conținut de supozitoare rectale ce se prepară în secția de producere a CFU „Vasile Procopișin”, prescrise pe parcursul unui trimestru, în perioada 10.2019 – 12.2019. Din ele 18% – au constituit formele rectale cu conținut de extract de Mumio (figura 2), ceea ce reprezintă o pondere semnificativă.

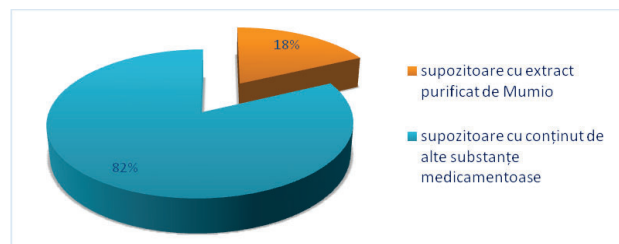


Fig. 2 Ponderele (%) a supozitoarelor cu extract purificat de Mumio

În vederea optimizării prescripțiilor medicale magistrale și a tehnologiei de preparare, ne-am propus elaborarea formelor farmaceutice semisolide sub formă de supozitoare cu extract de Mumio. În R. Moldova, sunt înregistrate suplimente alimentare cu conținut de Mumio fabricate în cotă maximă de producătorii Federației Ruse, care sunt disponibile sub formă de comprimate și capsule de 0,2 g. Pentru studiu, au fost preparate 3 loturi de supozitoare atât prin metoda modelării manuale cât și prin metoda topirii și turnării în tipare, fiecare supozitor conținând 0,2 g extract purificat de Mumio, condiționat din comprimate și încorporat în diferiți excipienți lipofili (unt de cacao, supocire) și hidrosolubili (PEG-uri 1500:400).

Supozitoarele formulate cu masa medie de 3,0 g au avut la tăiere în secțiune aspect omogen, culoare maro-brună, miros caracteristic componentelor. Supozitoarele nu au prezentat abateri ale variației în greutate, încadrându-se în limitele cerințelor monografiei farmacopeice generale [4]. Determinarea temperaturii de fuziune a masei de supozitoare a evidențiat faptul că supozitoarele preparate pe excipienți lipofili au puncte de topire mai mici, cuprinse



între 34,1-36°C, comparativ cu formulele semisolide preparate pe excipienți hidrofilii – 41,2°C.

Rezultatele timpului de topire și dizolvare a supozitoarelor cu extract purificat de Mumio sunt prezentate în figura 3.

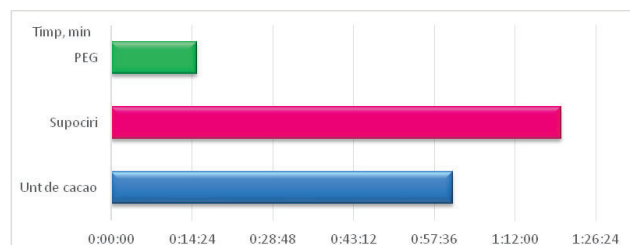


Fig. 3 Timpul de topire și dizolvare a supozitoarelor cu extract purificat de Mumio

Studiul disponibilității farmaceutice a formelor testate a fost determinată conform cerințelor FR ed. a X-a, folosind aparatul pentru studiul testului de dizolvare din supozitoare, metoda cu paletă [2]. Absorbanța probelor a fost determinată la spectrofotometru Shanghai Mandapa-V1100D la lungimile de undă 465nm și 665nm. Concentrația extractului purificat a fost determinată în baza curbei de etalonare ( $r^2=0,999$ ) a acidului humic (Sigma-Aldrich) obținută prin dizolvarea substanței standard în hidrocarbonat de sodiu, varianța E4/E6 încadrându-se între 3,0 și 4,0. În figura 4 sunt prezentate valorile medii ale datelor prelucrate statistic.

Au fost calculate constantele vitezei de dizolvare, din care reiese că o cedare mai bună și rapidă o au supozitoarele preparate pe supocire și unt de cacao.

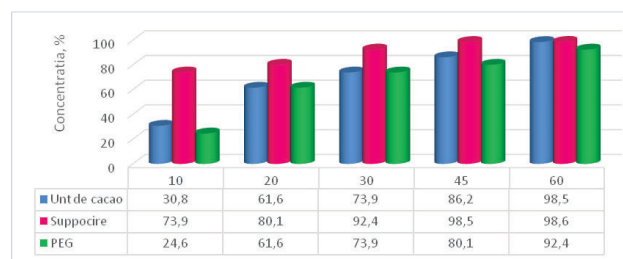


Fig. 4 Diagrama cedării extractului purificat de Mumio din diferite sortimente de excipienți

## Concluzii

Analiza recepturii magistrale din CFU „Vasile Procopișin” a demonstrat că, medicii din diferite instituții curativ-profilactice din municipiul Chișinău dau prioritate formelor farmaceutice rectale cu extract purificat de Mumio pentru tratamentul diferitor maladii urogenitale.

Rezultatele studiului de optimizare a tehnologiei de preparare a supozitoarelor cu extract purificat de rășină Mumio, au evidențiat din punct de vedere farmaco-tehnic, preferențial excipienții lipofili – untul de cacao și supocire, a căror conformitate s-a încadrat în cerințele FR ed. X-a.

Elaborarea și dezvoltarea tehnologiei de preparare a noilor forme farmaceutice semisolide folosite în tratamentul afecțiunilor urogenitale cu proprietăți antimicrobiene, regenerative, cicatrizante și de vindecare va permite creșterea eficacității farmacoterapiei.

## Bibliografie

1. Aiello A., Fattorusso E., Menna M., *et al.* Traditional Medicine: Fossil Deposits from Antarctica (Chemical Composition and Beneficial Bioactivity). In: Evid, Based Complement. Alternat. Med. 2011; 738131. Published online 2010 Sep 15. doi: 10.1093/ecam/nen072
2. Diug Eugen, Guranda Diana, Ciobanu Cristina. Biofarmacie și farmacocinetică. Compendiu (ediția a II-a), Chișinău, 2019, 156 p.
3. Diug Eugen, Guranda Diana, Polișciuc Tamara, Solonari Rodica. Tehnologie farmaceutică extemporală. Compendium, Editura „Universul”, Chișinău, 2013, pp. 83-102.
4. Farmacopeea Română ed. a X-a, Editura Medicală, București 1993, pp. 889-890.
4. Medina Martha, Castillo-Pino Edgardo. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. In: Ther. Adv. Urol. 2019. Published online 2019 May 2. doi: 10.1177/1756287219832172
5. Ordinul MS RM nr. 960 din 01.10. 2012 „Cu privire la modul de prescriere și livrare a medicamentelor”.
6. Popovici Iuliana, Lupuleasa Dumitru. Tehnologie farmaceutică (tratat), vol.II.- Ed. a 2-a. Iași, 2017, pp. 893-974.
7. Константинов Ю. Мумие. Природное лекарство. Издательство Центрполиграф, 2014, 157 с.
8. Наумывакин И. Мумие. Мифы и реальность. Издательство Диля, 2019, 128 с.
9. Шоев Сухбатullo X. Экстракция и идентификация биологически активных органических компонентов природного мумиё. Автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук. Душанбе – 2019, 26 с.

# FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

CZU: 618.173-085.357

## ASISTENȚA FARMAEUTICĂ ÎN CONSECINȚELE MENOPAUZEI PHARMACEUTICAL ASSISTANCE IN THE CONSEQUENCES OF MENOPAUSE

Scutari Corina<sup>1</sup>, Badareu Lucia<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup>student, Facultatea de Farmacie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Rezumat.** Acest studiu reprezintă o cercetare observațională complexă, pe două grupuri paralele, efectuată în secția consultativă la IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr. 1 din Chișinău și la cabinete medicale ginecologice particulare. În cadrul studiului efectuat, s-a constatat, că 28% femei sunt fumătoare, 23% consumă alcool, 14% suportă diabet zaharat, 39% sunt obeze și al. Manifestările clinice principale au fost: bufeuri de căldură (89%), tahicardie (64%), tulburările somnului (48%), transpirație nocturnă (31%), uscăciune în vagin (67%), dureri în timpul actelor sexuale (24%). Terapia hormonală (în diferite combinații și opțiuni de administrare a estrogenilor) este o preferință în primii ani de la instalarea menopauzei, cu o eficiență majoră în ameliorarea bufeurilor și a disconfortului vaginal.

**Cuvinte-cheie:** menopauză, consecințe, hormoni.

**Abstract.** This study represents a complex observational research, on two parallel groups, carried out in the Consultative Department of Municipal Clinical Hospital Nr. 1 from Chisinau and at private gynecological offices. In this study, has been established that 28% of women are smokers, 23% drink alcohol, 14% have diabetes, 39% are obese etc. The main clinical manifestations were: hot flashes (89%), tachycardia (64%), sleep disorders (48%), night sweats (31%), vaginal dryness (67%), pain during sexual act (24%). The hormone therapy (in various combinations and estrogen administration options) is a preference method in the first years after menopause, with a major effectiveness in relieving hot flashes and vaginal discomfort.

**Keywords:** menopause, consequences, hormones.

### Introducere

Preocuparea intensă privind menopauza din ultimii ani este legată de faptul că această etapă din viața femeii, datorită consecințelor sale fizice, psihologice și sociale constituie o problemă semnificativă de sănătate publică [3, 5]. Deși majoritatea femeilor au acces astăzi la mijloace de informare privind menopauza, aceasta ne mai fiind privită ca "o trecere tăcută către bătrânețe", și există o gamă largă de posibilități terapeutice privitor la simptomatologia care poate să apară, numeroase femei continuă să nu discute această problemă și să nu se adreseze medicului [1, 4]. Astfel, una din prerogativele serviciilor farmaceutice este informarea și educarea sanitară a femeilor în menopauză, trasarea obiectivelor terapeutice adecvate, precum și recomandările privind modificările stilului de viață. Astfel este posibilă creșterea speranței de viață, dar și îmbunătățirea calitatii vieții petrecute în postmenopauză [2, 5]. Pornind de la aceste raționamente, prezintă importanță majoră studiul evoluției menopauzei, a manifestărilor ei, consecințelor nefaste pe care le provoacă și metodelor de combatere a acestora.

### Scopul lucrării

Studiul consecințelor și asistenței farmaceutice în menopauză.

### Material și metode

Acest studiu reprezintă o cercetare clinico-statistică observațională complexă, pe două grupuri paralele, efectuată în secția consultativă la IMSP Spitalul Clinic Municipal Nr. 1 din Chișinău și la cabinete medicale ginecologice particulare. Toate femeile aflate la menopauză care s-au prezentat pentru o consultație au fost întrebate/invitate să participe la studiul nostru, dintre acestea 51 au fost de acord. La intrarea în studiu am completat pentru fiecare pacientă o fișă tip care cuprinde informații privind vârsta, antecedente obstetricale, vârsta de instalare a menopauzei, anii de postmenopauză, existența unor factori considerați că pot modifica efectul preparatelor hormonale, tratamente medicamentose.

### Rezultate

Din totalul pacientelor luate în studiu, 4% sunt din grupa de vârstă 42- 45 ani; 42,8% – din grupa de vârstă 46-50 ani, 37,7% – din grupa de vârstă 51-55 ani; 12,2% – din grupa de vârstă 56-60 ani; 2,4% – din grupa de vârstă 61-65 ani și 0,6% – din grupa de peste 66 ani. Vârsta de instalare a menopauzei la 5% sunt din grupa de vârstă 35 – 39 ani; 28% – din grupa de vârstă 40-45 ani, 47 % – din grupa de vârstă 45-50 ani; 20 % – din grupa de vârstă 50-55 ani.

În cadrul studiului efectuat, s-a constatat, că 28% fe-

mei sunt fumătoare, 23% consumă alcool, 14% suportă diabet zaharat, 39% sunt obeze și al. Manifestările clinice principale au fost: bufeuri de căldură (89%), tahicardie (64%), tulburările somnului (48%), transpirație nocturnă (31%), uscăciune în vagin (67%), dureri în timpul actelor sexuale (24%) (figura 1, 2). După tratamentul cu preparate hormonale sistemice ciproteron+estradiol și didrogesteron+estradiol, 73,11% femei au raportat dispariția simptomelor vaginale, iar după utilizarea tratamentului intravaginal cu estriol și beta-estradiol 77% femei au raportat dispariția simptomelor vaginale, 20% – o ameliorare moderată, iar 3% simptomele s-au ameliorat puțin.

Terapia hormonală (în diferite combinații și opțiuni de administrare a estrogenilor) este o preferință în primii ani de la instalarea menopauzei, cu o eficiență majoră în ameliorarea bufeurilor și a disconfortului vaginal. În cadrul studiului efectuat, un număr de 33 femei au utilizat preparatele hormonale sistemice (figura 3). Au fost utilizate următoarele preparate cu administrare orală:

- Climen conține 2 mg estradiol valerat și 1 mg ciproteron acetat. Este preparatul oral preferat la femeile postmenopauzice cu diabet zaharat de tip II. 17 paciente au urmat tratament cu Climen.
- Femoston este un preparat combinat secvențial ce conține 17  $\beta$ -estradiol 2 mg timp de 14 zile apoi 2 mg 17  $\beta$ -estradiol micronizat și 10 mg dydrogesteron timp de 14 zile. Au fost tratate 16 femei. Are un efect foarte bun asupra colesterolului total și pe LDL, scăzând semnificativ nivelurile serice ale acestora, determinând o schimbare pozitivă a indexului aterosclerotic.

Din cele 33 de femei care au urmat tratamentul, 73,11% au raportat dispariția simptomelor vaginale, 21,55% au prezentat o ameliorare moderată iar la 5,33% paciente simptomele s-au ameliorat puțin.

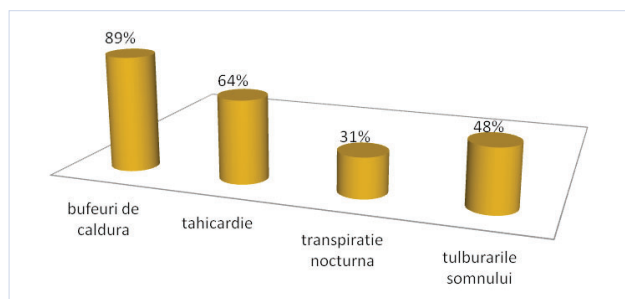


Fig. 1 Incidența manifestărilor clinice la femeile în menopauză

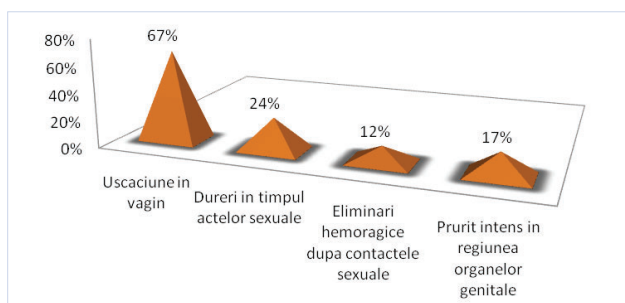


Fig. 2 Incidența manifestărilor ginecologice în menopauză

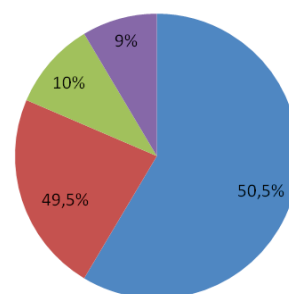


Fig. 3 Preparatele hormonale sistemice utilizate în menopauză

Preparatele locale au avut un efect excelent și sigur în îndepărtarea simptomelor subiective și ale semnelor clinice ale deficitului estrogenic, au indus o creștere a indicelui de maturare, și au redus pH-ul vaginal sub 5,5, fără să apară efecte secundare majore sau proliferare endometrială.

Un număr de 12 paciente au fost tratate cu ovule vaginale (Ovestin, Organon) conținând 0,5 mg estriol – doză (cantitate de 3-5 ori mai mică decât doza necesară pentru a determina hipertrofi de endometru), 17 paciente cu Ovestin cremă vaginală conținând aceeași cantitate de estriol și 13 paciente cu comprimate vaginale mucoadezive conținând 0,025 mg 17 beta-estradiol sintetic micronizat, chimic și biologic similar cu cel uman, cu eliberare lentă (Vagifem®, Novo Nordisk). Din cele 42 de femei care au urmat tratamentul, 77% au raportat dispariția simptomelor vaginale, 20% au prezentat o ameliorare moderată iar 3% simptomele s-au ameliorat puțin. În aceeași direcție cu ameliorarea până la dispariție a simptomelor vaginale, la un an de la instituirea tratamentului hormonal s-au ameliorat și simptomele urinare. La toate pacientele care au raportat dispariția simptomelor sau ameliorarea corespunzătoare așteptărilor, evaluarea „sănătății” vaginului (gradul integrității epitelului vaginal și grosimea, culoarea mucoasei, lubrefierea, pH-ul și citologia) a evidențiat un efect extrem de bun al terapiei hormonale.

De menționat, că rolul asistenței farmaceutice se rezumă, de asemenea la măsurile de prevenire ale simptomelor și problemelor ce apar care se încadrează, în adoptarea unui stil de viață sănătos, cuprinzând o alimentație echilibrată, cu aporturi suplimentare de calciu și vitamina D (atât din alimentație, cât și mai ales din preparatele farmaceutice), exercițiu fizic regulat, evitarea fumatului, a cafeinei și a abuzului de alcool. Terapia hormonală (în diferite combinații și opțiuni de administrare a estrogenilor, ca atare sau în asociere cu progestative) este o opțiune în primii ani de la instalarea menopauzei, cu o eficiență foarte bună în ameliorarea bufeurilor și a disconfortului vaginal. Este recomandat adresarea la un medic specialist, endocrinolog, care să confirme necesitatea unui tratament hormonal și, numai împreună cu farmacistul clinician, medicii pot găsi formula optimă pentru confortul și sănătatea femeii în menopauză.

În concluzie, menopauza este doar o arie din marea operă a vieții pe care orice femeie are dreptul să o petreacă cu seninătate și în bune condiții de sănătate și confort, în compania familiei și a celor dragi, cu sprijinul avizat al medicilor de familie și farmaciștilor clinicieni.

### **Concluzii**

1. Menopauza nu este un eveniment fiziologic acut și include câteva perioade distincte: premenopauza – cu o durată de 4-6 ani (media 2 ani), este o perioadă de tranziție caracterizată prin diminuarea și apoi dispariția fertilității și postmenopauza – se întinde pe o perioadă de 2-6 ani după oprirea menstruelor, până la încetarea completă a activității funcționale ovariene.

2. Manifestările clinice principale la femeile în menopauză sunt: bufeuri de căldură în 89% cazuri, tahicardie (64%), tulburările somnului (48%), transpirație nocturnă (31%), uscăciune în vagin (67%), dureri în timpul actelor sexual (24%) și al.

3. După tratamentul cu preparate hormonale sistemice ciproteron + estradiol și dihidrogesteron + estradiol, 73,11% femei au raportat dispariția simptomelor vaginale, iar după utilizarea tratamentului intravaginal cu estriol și beta-estradiol 77% femei au raportat dispariția simptomelor vaginale, 20% – o ameliorare moderată, iar 3% simptomele s-au ameliorat puțin.

---

### **Bibliografie**

1. Acs N., Vajo Z., Miklos Z., Paulin F. et al. Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Mortality in Central-Eastern Europe The Journals of Gerontology Series A, Biological Sciences and Medical Sciences, 2000, nr. 55, p.160-162.
  2. Asociația Medicală de Menopauză din România (AMMR). Consensul privind terapia hormonală pentru menopauză al Asociației Medicale de Menopauză din România. Sinaia, 27 – 29 februarie, 2004.
  3. Gompel A., Barlow D., Rozenberg S., Skouby S. The EMAS Executive Committee Updating The EMAS 2004/2005 clinical recommendations on postmenopausal therapy following the recent publications: WHI and Nurses' Health Study. Maturitas, 2005, vol. 55, nr. 1, p.1-5.
  4. Krebs E.E. Ensrud K.E. et al. Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms: A Systematic Review, Obstet Gynecol, 2007, nr. 104, p. 824-836.
  5. Oger E., Alhenc – Gelas M., Lacut K., Scarabin P. Differential effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on sensitivity to activated protein C among postmenopausal women: a randomized trial, Atheroscl. Thromb Vasc Biol, 2011, 23 (9), p. 1671-6.
-

# STUDIUL PLANTELOR MEDICINALE

CZU: 615.322.074:[582.734+582.998]

## STUDII PRECLINICE IN VITRO ȘI IN VIVO AL EXTRACTELOR DIN AGRIMONIA EUPATORIA L. ȘI CICHORIUM INTYBUS L.

### PRECLINICAL IN VITRO AND IN VIVO STUDIES OF EXTRACTS FROM AGRIMONIA EUPATORIA L. AND CICHORIUM INTYBUS L.

Cojocaru-Toma Maria<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

<sup>2</sup>Centrul Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova

**Summary.** Hepatitis is a major problem for public health at both global level and for the Republic of Moldova, and the evaluation of medicinal plants that improve liver function remains important from medical-social and economic points of view. Preclinical evaluation of the plant extracts is essential in our research. *In vitro* tests on hepatocyte cells cultures were performed to evaluate the effect of *Agrimoniae herba* (*Agrimonia eupatoria* L.) and *Cichorii herba* (*Cichorium intybus* L.) extracts on liver cell metabolism in the doses of 100, 200, 600 and 1000 mg/kg by MTT technique (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). Viability of liver cells to the action of plant extracts denotes the fact that the doses of 100 – 600 mg obtained from *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba* show higher cell viability and do not affect liver cells, respectively, which can be used in further studies.

**Keywords:** medicinal plants, plant products, hepatoprotectants.

## Introducere

Hepatitele virale și non-virale, atât la adulți, cât și la copii, au fost și continuă să fie o problemă medico-socială și economică. Hepatita se manifestă asimptomatic și în multe cazuri, se depistează tardiv, când ficatul este deja afectat, iar povara hepatitelor virale este majoră la nivel mondial, regional și național. Conform datelor OMS, anual, în diferite regiuni geografice sunt înregistrate peste 780 mii decese ca urmare a hepatitei virale B și 500 mii, urmare a hepatitei virale C [24]. Astfel, afecțiunile hepatice crează grave probleme de sănătate, influențează capacitatea de muncă și calitatea vieții, iar studiul medicamentelor și fitopreparatelor cu acțiune hepatoprotectoare rămâne o direcție prioritară, pentru elaborarea formelor medicamentoase noi.

## Scopul lucrării

Ne-am propus studiul plantelor medicinale și a produselor vegetale din flora Republicii Moldova și din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu” și cercetări experimentale prin studii preclinice *in vitro* și *in vivo*.

## Material și metode

Cercetările experimentale au fost efectuate în cadrul subdiviziunilor USMF "Nicolae Testemițanu": produsele vegetale au fost recoltate din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale, pe întreaga perioadă de înflorire, ținând cont de natura produselor vegetale și recomandărilor farmaceutice; studiul chimic s-a realizat în ca-

drul Catedrei de Farmacognozie și botanică farmaceutică; toxicitatea acută – în cadrul Laboratorului evaluare preclinică și clinică a medicamentului, Centrul în Domeniul Medicamentului; testul pentru viabilitate și citotoxicitate, tehnica MTT((3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)[16] s-a efectuat în cadrul Laboratorului de inginerie tisulară și culturi; analizele biochimice în cadrul Laboratorului de biochimie.

## Rezultate

Hepatitele constituie o problemă majoră pentru sănătatea publică atât la nivel global, cât și pentru Republica Moldova, iar evaluarea produselor vegetale care îmbunătățesc funcția ficatului rămâne importantă din puncte de vedere medico-social și economic.

Cicoare (*Cichorium intybus* L.), fam. Asteraceae. Părțile aeriene de cicoare (*Cichorii herba*) conțin cicorină, arginină, acid cicoric și principii amare. Întreaga plantă conține un latex, al cărui constituant major este inulina. Pe lângă inulină, se conțin substanțe tanante, uleiuri volatile, pectine, rășine. Planta servește și ca sursă de vitamine: A, C, E, K, P, PP. Flavonoidele constituie cca 3%: luteolină, quercetină, riboflavină. În părțile aeriene domină: cicorina, arginina, colina, se întâlnesc de asemenea și microelemente: Fe, P, Ca. În părțile subterane predomină substanțele triterpenice amare, fructoza, taninuri și ulei volatile [1; 13]. Principiile active din cicoare stimulează digestia, detoxifică organismul, scade colesterolul și glicemia. Prin faptul că sunt anorexigene și laxative, cicoarea este indicată în obezitate [20]. Preparatele din cicoare se recomandă în cazul

afecțiunilor digestive: gastrite, hepatite, colesicite, spasme hepato-biliare, diabet, constipații, hemoroizi, ateroscleroză [17; 23]. De asemenea, cicoarea este eficientă în perioada de convalescență, poate fi administrată sub formă de infuzie, sirop, decoct și comprimate [10].

Turiță (*Agrimonia eupatoria* L.), fam. Rosaceae. În părțile aeriene de turiță (*Agrimoniae herba*) au fost identificate substanțe tanante, uleiuri volatile, vitamina K, acizi organici și flavonoide, dintre care: quercetrina, kaempferolul, luteolina și apigenina [3; 7; 18]. Turița cunoscută din antichitate, posedă efect puternic curativ în patologii gastrointestinale, afecțiuni ale căilor biliare, prin conținutul de taninuri și flavonoide [11; 22]. Menționăm că turița este un bun regenerant, administrată sub formă de infuzie și decoct [12]. Poate fi utilizată în patologii hepatice și în combinație cu alte plante medicinale. Polifenolii existenți în produsele menționate au un efect antiinflamator, antioxidant protector împotriva stresului oxidativ [21].

Produsele vegetale *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* au fost recoltate din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu” conform recomandărilor farmaceutice, iar extractele au fost obținute prin extracție repetată a produselor vegetale pulverizate: *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba*, cu un amestec etanol:apă (60%), timp de o jumătate de oră la fiecare etapă de extracție, până la epuizarea produselor vegetale, cu concentrarea soluțiilor extractive obținute la temperatura de 40°C, cu ajutorul unui evaporator rotativ. Conținutul de polifenoli și acțiunea antioxidantă s-au realizat prin metode spectrofotometrice UV/VIS [4]. Părțile aeriene de turiță și de cicoare manifestă remarcabile proprietăți antioxidante: *Agrimoniae herba* (IC<sub>50</sub> = 45,56 μg/ml), *Cichorii herba* (IC<sub>50</sub> = 173,08 μg/ml), realizată prin testul DPPH, cu o corelare în conținutul total de polifenoli pentru turiță de 6,07% și, respectiv, cicoare – 2,88%, exprimat în acid galic [6; 14].

Toxicitatea acută a fost determinată prin metoda dozelor fixe, cu stabilirea clasei toxice, prin administrare intra-gastrală și intraperitoneală, conform TG 423 (Acute Toxic Class Method), recomandată de Organizația Economică pentru Cooperare și Dezvoltare și după metoda Kerber, pe 132 de șoricei albi de laborator: 66 masculi, 66 femele [15]. Studiul toxicității acute realizat în cadrul Laboratorului de evaluare preclinică și clinică a medicamentelor a Centrului în Domeniul Medicamentului ne-a permis să stabilim că la administrarea dozelor (200; 1000; 2000; 4000; 6000 mg/kg) extractele din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* se prezintă practic inofensive (DL 50% >5000 mg/kg) cu clasa de toxicitate 5, fapt ce poate servi ca premiză pentru continuarea studiilor preclinice și clinice de determinare a inofensivității și eficacității a extractelor studiate [5].

Pentru evaluarea acțiunii extractelor din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* asupra viabilității celulelor hepatice izolate de la animale de laborator, s-a utilizat tehnica MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) [8; 16]. Hepatocitele au fost extrase de la șobolani albi de laborator conform protocolului de izolare, în două

etape în cadrul Laboratorului de inginerie tisulară și culturi [9]. Ulterior, au fost determinate *in vitro* viabilitatea și citotoxicitatea celulară a hepatocitelor după expunerea acestora la reagentul MTT și extractelor obținute din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* în concentrații de 100 mg, 200 mg, 600 mg și 1000 mg/kg. Viabilitatea celulară a hepatocitelor tratate cu extract de *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* în dozele de 100 mg și 200 mg sunt similare și constituie 92,07 ± 1,44% pentru *Agrimoniae herba* și respectiv 73,01 ± 1,49 pentru *Cichorii herba*, față de lotul martor; doza de 600 mg prezintă 77,27 ± 2,38% pentru *Agrimoniae herba* și respectiv 57,23 ± 1,38% pentru *Cichorii herba*. Cea mai mică viabilitate celulară s-a atestat la concentrația de 1000 mg fiind de 41,60 ± 1,98% la *Cichorii herba* și 49,98 ± 3,53% pentru *Agrimoniae herba*, considerată și doză cu cea mai înaltă acțiune citotoxică. Astfel, dozele de 100 – 600 mg obținute din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* manifestă viabilitate celulară, nu afectează celulele hepatice și pot fi utilizate în studii ulterioare (tabelul 1).

**Tabelul 1.** Viabilitatea celulară studiată pe hepatocite izolate a extractelor obținute din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba*

Doza	Viabilitate celulară a extractului din <i>Agrimoniae herba</i> (%)	Viabilitate celulară a extractului din <i>Cichorii herba</i> (%)
100 mg/kg	92,07 ± 1,44	73,01 ± 1,49
200 mg/kg	92,78 ± 1,75	75,76 ± 1,61
600 mg/kg	77,27 ± 2,38	57,23 ± 1,38
1000 mg/kg	49,98 ± 3,53	41,60 ± 1,98

Studiile au continuat pe model de hepatită medicamentoasă, indusă șobolanilor albi de laborator prin administrarea de *Paracetamol* în doză de 600 mg/kg. În sânge s-au determinat indicii hematologici și biochimici de bază, precum și markerii stresului oxidativ și sistemul antioxidant [19]. Extractele obținute din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* s-au administrat enteral prin gavaj 7 zile consecutiv în doze de 400 mg/kg după modelarea hepatitei. Hepatita medicamentoasă (lotul cu *Paracetamol* în doză de 600 mg/kg și netratat) induce creșterea alaninaminotransferazei (ALAT) și aspartataminotransferazei (ASAT) – de 2,5 ori, γ-glutamyltranspeptidazei (γ-GTP) – de 1,7 ori, fosfatazei alcaline (FA) și pseudocolinesterazei (PCE). Constatăm, că extractele de *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* influențează pozitiv asupra indicilor biochimici de bază sanguini, ce se manifestă prin tendința de normalizare a enzimelor studiate: ALT, AST, γ-GTP, FA, PCE, restabilirea parțială a markerilor stresului oxidativ și sistemului antioxidant, menținerea la valori normale a indicilor ce caracterizează metabolismul bazal: ureea, creatinina, colesterolul și trigliceridele. Astfel, medicația hepatitei medicamentoase cu extractele de *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* în doze de 400 mg/kg contribuie la micșorarea și normalizarea devierilor indicilor hematologici și biochimici, fapt ce poate servi ca premiză pentru continuarea studiilor preclinice și clinice a extractelor studiate.

### Concluzii

1. Determinarea toxicității acute denotă o toxicitate redusă atât la administrarea enterală, cât și parenterală: (DL50% este >5000 mg/kg pentru extractele de *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba*), estimată conform metodei TG 423 (Acute Toxic Class Method), ce caracterizează extractele studiate ca fiind inofensive, cu clasa de toxicitate 5.

2. Evaluarea citotoxicității extractelor obținute din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* asupra viabilității celulelor hepatice izolate de la animale de laborator, prin testul

de viabilitate, tehnica MTT, prezintă că dozele de 100-600 mg/kg manifestă viabilitate celulară și nu afectează celulele hepatice.

3. Medicația hepatitei medicamentoase cu extractele de *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba* în doze de 400 mg/kg contribuie la micșorarea și normalizarea devierilor indicilor hematologici și biochimici, prin tendința de normalizare a enzimelor studiate, iar studiul fitochimic și biologic al plantelor medicinale din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu” rămâne una din direcțiile prioritare de cercetare.

### Bibliografie

1. Abbas Z., Saggi S., Sakeran M. Phytochemical, antioxidant and mineral composition of hydroalcoholic extract of Chicory (*Cichorium intybus* L.) leaves, Saudi J Biol Sci 2015; 22(3), p. 322–326.
2. Amarowicz R., Pegg B., Barl B. et al. Antioxidant activity of extracts of phenolic compounds from selected plant species. Biologically Active Phytochemicals in Food, 2003; 16, p.124–128.
3. Cojocaru-Toma M. Identification and assay of the flavonoids in medicinal plants with hepatoprotective action, J Modern Phytomorphology, 2015; (8), p. 61– 64.
4. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M. Ciobanu C., Benea A. Evaluation of polyphenolic profile and antioxidant activity of some species cultivated in the Republic of Moldova, Eurasian J Anal Chem, 2019, p. 441– 447.
5. Cojocaru-Toma M., Parii S., Nicolai E. et al. Determination of acute toxicity for extracts of *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*, Mold J Health Sci, 2018; 16 (2), p. 35–43.
6. Cojocaru-Toma M., Nistoreanu A., Ciobanu N., Crișan G. Study of the antioxidant action of some medicinal plants from the collection of CȘCPM USMF, “Nicolae Testemițanu” by using the DPPH test (romanian). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2015; (1), p. 208 – 213.
7. Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Soloviov M., Babileva A. Spectrophotometric analysis of flavonoids in herbal products and extracts from *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*. The Romanian National Congress of Pharmacy – 17th edition, Bucharest. Filodiritto Editore-Proceedings, 2018, p.58– 63.
8. Severgnini M., Sherman J., Sehgal A. et al. A rapid two step method for isolation of functional primary mouse hepatocytes: cell characterization and asialoglycoprotein receptor based assay development, Cytotechnology, 2012; 64(2), p. 187–95.
9. Jian M., Cobzac V., Vartic V., Nacu V. Hepatocytes isolation from adult rats for liver recellularization, Mold J Health Sci, 2019; 62(1), p. 13–16.
10. Renee A. *Cichorium intybus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology. Complementary and Alternative Medicine, 2013; (15), p. 579–595.
11. Ivanova D., Vancova D., Nashar M. *Agrimonia eupatoria* tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects, J Arch Physiol Biochem, 2016; 119(1), p. 32–37.
12. Mirjana Z., Muruzovi C. et al. Extracts of *Agrimonia eupatoria* L. as sources of biologically active compounds and evaluation of their antioxidant, antimicrobial and antibiofilm activities. Journal of food and drug analysis, 2016; 24, p. 539–547.
13. Nwafor I., Shale K., Achilonu M. Chemical composition and nutritive benefits of Chicory as an ideal complementary and/or alternative livestock feed supplement, Sc. World J, 2017, Art. N. 7343928.
14. Brand-Williams W., Cuvelier M., Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie. Food Science and Technology, 1995 (28), p. 25–30.
15. Handbook for Good Laboratory Practice (GLP). Quality practices for regulated non-clinical research and development. World Health Organization, 2009, p. 328 p.
16. Freimoser F., Jakob C. The MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay is a fast and reliable method for colorimetric determination of fungal cell densities, Appl Environ Microbiology, 1999, 65(8), p. 372–379.
17. Hassan H., Yousef M. et al. Ameliorating effect of chicory *Cichorium intybus* L.-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats, Food and Chemical Toxicology, 2010, p. 12–43.
18. Mirjana Z., Muruzovi C. et al. Extracts of *Agrimonia eupatoria* L. as sources of biologically active compounds and evaluation of their antioxidant, antimicrobial, and antibiofilm activities. Journal of food and drug analysis. 2016 (24), p. 539–547.
19. Rusu M., Tămaș M., Roman I. Produse fitoterapeutice testate în toxicoze hepatice experimentale, Todesco, 2017, p. 54– 68, p. 130–134.
20. Shad M., Nawaz H., Rehman T., Ikram N. Determination of some biochemicals, phytochemicals and antioxidant properties of different parts of *Cichorium intybus* L.: A comparative study, J Anim Plant Sci, 2013; 23(4), p. 160 –166.
21. Yoon S., Koh E., Kim C. et al. *Agrimonia eupatoria* protects against chronic ethanolinduced liver injury in rats, Food Chem Toxicol., 2012; 50(7), p. 235–241.
22. Kang S., Lee C., Koo H. et al. Hepatoprotective effects of aqueous extract from aerial part of Agrimony, Korean J Pharmacognosy, 2006, 37(1), p. 28–32.
23. Hassan H., Yousef M. Ameliorating effect of Chicory (*Cichorium intybus* L.)-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats, Food Chem Toxicol., 2010; 48(8-9), p. 213–219.
24. Program Național de Combatere a Hepatitelor virale B, C li D pentru anii 2017–2021 ([https://gov.md/sites/default/files/document/attachments/intr15\\_102.pdf](https://gov.md/sites/default/files/document/attachments/intr15_102.pdf)), accesat la 04.11.20.

## RECENZIE

la monografia "Surditatea și tratamentul medicamentos"

**Autor: Sergiu Parii, dr. șt. med., conf. cercet.**

Monografia intitulată „Surditatea și tratamentul medicamentos” a d-lui Sergiu Parii tratează problematica complexă a farmacoterapiei copiilor și adulților cu hipoacuzie neurosenzorială (surditate de percepție, surditate senzorieurală). Surditățile de percepție sunt entități patologice foarte frecvente, cu gravitate variabilă, de la un grad imperceptibil pînă la alterarea severă a funcției auditive. Deoarece debutul este deseori insidios și boala se asociază frecvent cu strategii compensatorii subite, hipoacuzia trece uneori neobservată de către medic și pacient. Afectarea aproape a oricărui sistem al organismului uman poate determina alterarea funcției auditive. Surditatea de percepție reprezintă o maladie agravantă prin consecințele sociale marcate.

În monografie sunt prezentate date din literatură, analiza materialului propriu asupra diferitor aspecte de conduită a bolnavilor cu hipoacuzie neurosenzorială. Monografia este expusă pe 136 pagini dactilografiate (*Times New Roman, corp literă 11, interval 1*) și conține 4 capitole, 24 tabele, 13 figuri, 3 diagrame și conține 91 de surse bibliografice. În lucrare autorul a propus să sistematizeze multiplele aspecte etiologice, patofiziologice, diagnostice, precum și particularități de farmacologia surdității de percepție în scopul majorării eficacității asistenței medicale la pacienții ce suferă de această patologie.

În Capitolul I, autorul, conform literaturii de specialitate, analizează starea de lucruri a acestei probleme actuale a medicinei contemporane, prezintă date generale aspectele anotomo-funcționale și metodele de examinare ale analizatorului auditiv.

În Capitolul II, sunt prezentate aspectele generale ale surdității. Sunt descrise aspectele etio-patogenetice ale surdității senzorieurale, factorii de risc și aspecte de diagnostic a surdității. În special prezintă interes studiul de

determinare a factorilor genetici în cauzarea ototoxicității medicamentoase aminoglicozidice pentru populația Republicii Moldova, fapt ce va avea un potențial impact important în profilaxia hipoacuziei neurosenzoriale induse.

În Capitolele III și IV este amplu abordată problematica tratamentului farmacologic al hipoacuziei neurosenzoriale acute și cronice. Sunt descrise particularitățile farmacoterapiei la bolnavii su surditate asociată cu tinnitus (zgomote auriculare) și vertij periferic. Revista literaturii de profil este completată cu rezultatele studiilor originale preclinice efectuate pe animale de laborator cu surditate medicamentoasă indusă și studii clinice la pacienți cu hipoacuzie neurosenzorială de determinare a eficacității produselor medicamentoase combinate autohtone (sub formă farmaceutică de emulsie, suspensie și capsule) în tratamentul farmacologic al surdității. De asemenea, este abordată problematica profilaxiei efectelor adverse la tratamentul medicamentos în concordanță cu cecetările regretatului farmacolog prof. Boris Parii, și sunt propuse aspecte de utilizare rațională a medicamentelor în tratamentul medicamentos al surdității de percepție.

În concluzie, monografia Dr. Sergiu Parii "Surditatea și tratamentul medicamentos" constituie o premieră pentru specialitatea ORL din Republica Moldova prin domeniul de mare actualitate abordat. Este o lucrare fundamentală, de o importanță atât pentru otorinolaringologia clinică, cât și pentru cea științifică și practică. Monografia este adresată, în egală măsură, studenților, rezidenților, cadrelor didactice și medicilor practicieni. Consider că studierea acestei monografii este utilă medicilor otorinolaringologi, farmacologilor și farmacologilor clinicieni, specialiștilor din alte domenii, care acordă asistență medicală pacienților cu surditate senzorieurală.

**Mihail Maniuc**

dr.hab.șt.med., prof.univ.,  
șef Laborator Patologie ORL



