

ARECEPȚIONATAgenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2020

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2020

RAPORT ANUAL**privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)****Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone
pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare****20.80009.8007.14**Prioritatea Strategică Sănătate

Conducătorul proiectului

Vladimir Valica _____

Directorul organizației

Emil Ceban _____

Consiliul științific/Senatul

Emil Ceban _____

L.Ș.

Chișinău 2020

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

- I. Obținerea principiilor active prin sinteză, introducerea în cultură și cultivarea produselor vegetale / plantelor producătoare; studii de compatibilitate fizico-chimică.
- II. Studii fizico-chimice și fitochimice; obținerea substanțelor active; cercetări de preformulare.
- III. Evaluarea preclinică a activității, inofensivității și a potențialului farmacologic a produselor medicamentoase antiinfecțioase.

2. Obiectivele etapei anuale

Etapa I. Obținerea principiilor active prin sinteză, introducerea în cultură și cultivarea produselor vegetale/plantelor producătoare; studii de compatibilitate fizico-chimică.

- Sinteza 4-clorofenilviniltriazolonei, Obținerea izomerului 2,4-diclorofenilviniltriazolonei, purificare, confirmarea stării/gradului de puritate, caracterizarea fizico-chimică a compusului obținut prin metodele ^1H și ^{13}C NMR, GC-MS, IR, optimizarea metodei de obținere.
- Introducerea în cultură a speciei *Solidago virgaurea* în cadrul colecției CȘCPM a USMF "Nicolae Testemițanu".
- Cercetarea compatibilității fizico-chimice a ciprofloxacinei, econazolului și uleiului volatil de busuioc între ele și cu excipienți prin metode termice, spectrale și cromatografice.
- Cultivarea speciei *Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘCPM, USMF "Nicolae Testemițanu".
- Obținerea substanțelor active din herbă de monardă în cantități necesare pentru studii farmaceutice și farmacologice.

Etapa II. Studii fizico-chimice și fitochimice; obținerea substanțelor active; cercetări de preformulare.

- Studii fizico-chimice asupra clorofenilviniltriazolonei și elaborarea metodelor de analiză.
- Cercetări fitochimice asupra speciilor *Solidago virgaurea* și *Solidago canadensis* din flora Republicii Moldova.
- Studii de preformulare și formulare a picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacina, econazol și ulei volatil de busuioc.
- Elaborarea și optimizarea compoziției și tehnologiei unor forme farmaceutice stomatologice pe baza uleiului volatil de monardă.

Etapa III. Evaluarea preclinică a activității, inofensivității și a potențialului farmacologic a produselor medicamentoase antiinfecțioase.

- Determinarea toxicității acute a extractelor obținute din produsele vegetale ale speciilor genului *Solidago*, a formulării optimale de picături auriculare pe animale de laborator (șoareci și șobolani) și *in vitro*; inducerea la animale de laborator a afecțiunilor inflamatorii sineinflamatorii ale urechii.
- Determinarea activității antibacteriene a extractelor de *Solidago*, a formulării optimale de picături auriculare, și culturi microbiene implicate în dezvoltarea otitelor și otomicozelor; determinarea activității antibacteriene și antifungice prin teste PCR în timp real (RT-PCR) a produselor din monardă, a compusului obținut prin sinteză.
- Studii de biodisponibilitate și farmacocinetică ale unor substanțe active pe animale de laborator.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

I.1. Sinteza 4-clorofenilviniltriazolonei, Obținerea izomerului 2,4-diclorofenilviniltriazolonei, purificare, confirmarea stării/gradului de puritate, caracterizarea fizico-chimică a compusului obținut prin metodele ¹H și ¹³C NMR, GC-MS, IR, optimizarea metodei deobținere:

- sinteza propriu-zisă a 4-clorofenilviniltriazolonei;
- demonstrarea compoziției calitative și a structurii substanțelor sintetizate;
- demonstrarea identității și a gradului de puritate a substanțelor sintetizate.

I.2. Introducerea în cultură a speciei *Solidago virgaurea* în cadrul colecției CȘCPM a USMF "Nicolae Testemițanu":

- efectuarea *review*-ului literaturii de specialitate privind biologia și tehnologiile de cultivare ale speciei *Solidago virgaurea* (vargă-de-aur, splinuță) pentru a evalua particularitățile biologice specifice și modalitățile de cultivare ce ar putea fi utilizate;
- identificarea populației naturale ale plantelor de vargă-de-aur (raionul Orhei, Rezervația peisagistică „Trebujeni”; raionul Nisporeni, lizieră de pădure), rizomii cărora au fost utilizați ca material săditor pentru introducerea în cultură a sp. *S. virgaurea* în colecția CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”;
- elaborarea schemei experimentale de cultivare a sp. *S. virgaurea* prin înmulțire pe cale vegetativă (separarea tufelor, fragmentarea rizomilor) în epoca de primăvară (lunile martie-aprilie) în cadrul colecției CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”.

I.3. Cercetarea compatibilității fizico-chimice a ciprofloxacinei, econazolului și uleiului volatil de busuioc între ele și cu excipienți prin metode termice, spectrale și cromatografice:

- analiza DSC a ciprofloxacinei, econazolului și a amestecului binar de ciprofloxacină și econazol 1:1(m/m);
- analiza DSC a PEG-ului 400 și a amestecurilor binare de ciprofloxacină/PEG 400 1:1 (m/m) și econazol/PEG 400 1:1(m/m);
- analiza DSC a polisorbatalui și a amestecurilor binare de ciprofloxacină/polisorbat 1:1 (m/m) și econazol/polisorbat 1:1(m/m);
- analiza DSC a propilenglicolului și a amestecurilor binare de ciprofloxacină / propilenglicol 1:1 (m/m) și econazol/propilenglicol 1:1(m/m);
- elaborarea metodelor de analiză spectroscopică FT-IR, spectrofotometrică UV-VIS, HPLC

I.4. Cultivarea speciei *Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘCPM, USMF "Nicolae Testemițanu":

- creșterea materialului săditor de monardă;
- plantarea materialului săditor de monardă în câmp deschis pe terenul CȘCPM;
- recoltarea biomasei de monardă din colecția CȘCPM;
- analiza fito-chimică a mostrelor de monardă;

I.5. Obținerea substanțelor active din herbă de monardă în cantități necesare pentru studii farmaceutice și farmacologice:

- distilarea uleiului volatil;
- obținerea extractului fluid de monardă;
- analiza substanțelor active obținute din monardă.

- II.1. Studii fizico-chimice asupra clorofenilviniltriazolonei și elaborarea metodelor de analiză:
- controlul organoleptic, determinarea solubilității, identității prin reacții chimice și a unor parametric fizico-chimici.
- II.2. Cercetări fitochimice asupra speciilor *Solidago virgaurea* și *Solidago canadensis* din flora Republicii Moldova:
- efectuarea *review*-ul complex al literaturii în aspect cronologic, privind studiile fitochimice, activitățile farmacologice și utilizarea în etnomedicină a speciei *Solidago virgaurea*.
- II.3. Studii de preformulare și formulare a picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacina, econazol și ulei volatil de busuioc:
- selectarea formulei optime a picăturilor auriculare cu ciprofloxacina și econazol nitrat, prin încorporarea substanțelor în diverși excipienți de natură diferită și utilizarea diferitor stabilizanți și ajustatori de pH.
- II.4. Elaborarea și optimizarea compoziției și tehnologiei unor forme farmaceutice stomatologice pe baza uleiului volatil de monardă:
- optimizarea formei farmaceutice cu ulei de monardă, picături bucofaringiene;
 - determinarea coeficientului de repartizare a compușilor fenolici ai uleiului volatil de monardă în sistemul *n-octanol* : apă.
- III.1. Determinarea toxicității acute a extractelor obținute din produsele vegetale ale speciilor genului *Solidago*, a formulării optime de picături auriculare pe animale de laborator (șoareci și șobolani) și *in vitro*; inducerea la animale de laborator a afecțiunilor inflamatorii și neinflamatorii ale urechii:
- aprecierea inofensivității extractelor de *Solidago* prin determinarea toxicității acute.
- III.2. Determinarea activității antibacteriene a extractelor obținute din produsele vegetale din *Solidago*, a formulării optime de picături auriculare pe culturi de fungi din g. *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*; și culturi microbiene implicate în dezvoltarea otitelor și otomicozelor:
- aprecierea eficacității extractelor de *Solidago* prin determinarea activității antibacteriene.
- III.3. Studii de biodisponibilitate și farmacocinetică ale unor substanțe active pe animale de laborator:
- elaborarea metodei de dozare a principiilor active de monarda (timol, carvacrol și timochinonă) în medii biologice;
 - studiu pilot a biodisponibilității principiilor active din uleiul volatil de monardă pe animale de laborator;
 - studii pilot de biodisponibilitate și farmacocinetică a substanței MF-1 în formă de bază, sulfat și complex cu β -ciclodextrină

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

- I.1. Sinteza 4-clorofenilviniltriazolonei, Obținerea izomerului 2,4-diclorofenilviniltriazolonei, purificare, confirmarea stării/gradului de puritate, caracterizarea fizico-chimică a compusului obținut prin metodele ^1H și ^{13}C NMR, GC-MS, IR, optimizarea metodei de obținere:
- sinteza propriu-zisă a 4-clorofenilviniltriazolonei;
 - demonstrarea compoziției calitative și a structurii substanțelor sintetizate;

- demonstrarea identității și a gradului de puritate a substanțelor sintetizate.

I.2. Introducerea în cultură a speciei *Solidago virgaurea* în cadrul colecției CȘCPM a USMF "Nicolae Testemițanu":

- efectuarea *review*-ului literaturii de specialitate privind biologia și tehnologiile de cultivare ale speciei *Solidago virgaurea* (vargă-de-aur, splinuță) pentru a evalua particularitățile biologice specifice și modalitățile de cultivare ce ar putea fi utilizate;

- identificarea populației naturale ale plantelor de vargă-de-aur (raionul Orhei, Rezervația peisagistică „Trebujeni”; raionul Nisporeni, lizieră de pădure), rizomii cărora au fost utilizați ca material săditor pentru introducerea în cultură a sp. *S. virgaurea* în colecția CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”;

- elaborarea schemei experimentale de cultivare a sp. *S. virgaurea* prin înmulțire pe cale vegetativă (separarea tufelor, fragmentarea rizomilor) în epoca de primăvară (lunile martie-aprilie) în cadrul colecției CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”.

I.3. Cercetarea compatibilității fizico-chimice a ciprofloxacinei, econazolului și uleiului volatil de busuioc între ele și cu excipienți prin metode termice, spectrale și cromatografice:

- analiza DSC a ciprofloxacinei, econazolului și a amestecului binar de ciprofloxacină și econazol 1:1(m/m);

- analiza DSC a PEG-ului 400 și a amestecurilor binare de ciprofloxacină/PEG 400 1:1 (m/m) și econazol/PEG 400 1:1(m/m);

- analiza DSC a polisorbatalui și a amestecurilor binare de ciprofloxacină/polisorbat 1:1 (m/m) și econazol/polisorbat 1:1(m/m);

- analiza DSC a propilenglicolului și a amestecurilor binare de ciprofloxacină / propilenglicol 1:1 (m/m) și econazol/propilenglicol 1:1(m/m);

- elaborarea metodelor de analiză spectroscopică FT-IR, spectrofotometrică UV-VIS, HPLC

I.4. Cultivarea speciei *Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘCPM, USMF "Nicolae Testemițanu":

- creșterea materialului săditor de monardă;

- plantarea materialului săditor de monardă în câmp deschis pe terenul CȘCPM;

- recoltarea biomasei de monardă din colecția CȘCPM;

- analiza fito-chimică a mostrelor de monardă;

I.5. Obținerea substanțelor active din herbă de monardă în cantități necesare pentru studii farmaceutice și farmacologice:

- distilarea uleiului volatil;

- obținerea extractului fluid de monardă;

- analiza substanțelor active obținute din monardă.

II.1. Studii fizico-chimice asupra clorofenilviniltriazolonei și elaborarea metodelor de analiză:

- controlul organoleptic, determinarea solubilității, identității prin reacții chimice și a unor parametric fizico-chimici.

II.2. Cercetări fitochimice asupra speciilor *Solidago virgaurea* și *Solidago canadensis* din flora Republicii Moldova:

- efectuarea *review*-ul complex al literaturii în aspect cronologic, privind studiile fitochimice, activitățile farmacologice și utilizarea în etnomedicină a speciei *Solidago virgaurea*.

II.3. Studii de preformulare și formulare a picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacină, econazol și ulei volatil de busuioc:

- selectarea formulei optimale a picaturilor auriculare cu ciprofloxacina și econazol nitrat, prin încorporarea substanțelor în diverși excipienți de natură diferită și utilizarea diferitor stabilizanți și ajustatori de pH.

II.4. Elaborarea și optimizarea compoziției și tehnologiei unor forme farmaceutice stomatologice pe baza uleiului volatil de monardă:

- optimizarea formei farmaceutice cu ulei de monardă, picături bucofaringiene;
- determinarea coeficientului de repartizare a compușilor fenolici ai uleiului volatil de monardă în sistemul *n-octanol* : apă.

III.1. Determinarea toxicității acute a extractelor obținute din produsele vegetale ale speciilor genului *Solidago*, a formulării optimale de picături auriculare pe animale de laborator (șoareci și șobolani) și *in vitro*; inducerea la animale de laborator a afecțiunilor inflamatorii și neinflamatorii ale urechii:

- aprecierea inofensivității extractelor de *Solidago* prin determinarea toxicității acute.

III.2. Determinarea activității antibacteriene a extractelor obținute din produsele vegetale din *Solidago*, a formulării optimale de picături auriculare pe culturi de fungi din g. *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*; și culturi microbiene implicate în dezvoltarea otitelor și otomicozelor:

- aprecierea eficacității extractelor de *Solidago* prin determinarea activității antibacteriene.

III.3. Studii de biodisponibilitate și farmacocinetică ale unor substanțe active pe animale de laborator:

- elaborarea metodei de dozare a principiilor active de monardă (timol, carvacrol și timochinonă) în medii biologice;
- studiu pilot a biodisponibilității principiilor active din uleiul volatil de monardă pe animale de laborator;
- studii pilot de biodisponibilitate și farmacocinetică a substanței MF-1 în formă de bază, sulfat și complex cu β -ciclodextrină

5. Rezultatele obținute

• I.1.

Bromurarea a 4-cloracetofenona și 2,4-dicloracetofenona decurge destul de ușor cu formarea brom-derivaților respectivi. Interacțiunea acestora cu 1*H*-1,2,4-triazolul în prezența K₂CO₃ în DMF de a dus la formarea 4-clorofeniltriazolilcetonei și 2,4-diclorofeniltriazolilcetonei respectivi. S-a stabilit că fierberea în benzen 4-clorofeniltriazolilcetonei cu 4-nitrobenzaldehyde în prezența piperidinei și a acidului acetic duce la eliminarea apei și la formarea 4-clorofenilviniltriazolonei.

Compoziția calitativă substanțelor sintetizate s-a stabilit pe baza rezultatelor analizei elementale. Structura – pe baza datelor analizelor spectrale (spectrele IR și RMN). Identitatea acestora a fost stabilită folosind metoda CSS. Cromatografia în strat subțire a fost efectuată pe plăci TLC din aluminiu Merck, silicagel 60 acoperit cu indicator fluorescent F254. Gradul de puritate a compusului obținut au fost realizat prin metodele GC- MS. În cadrul analizei spectral UV-VIS s-a folosit spectrofotometrul Agilent 8453, maximul de absorbție fiind 261,0 nm.

• I.2.

Au fost identificate populații naturale ale plantelor de vargă-de-aur (raionul Orhei, Rezervația

peisagistică „Trebujeni”; raionul Nisporeni, lizieră de pădure), rizomii cărora au fost utilizați ca material săditor pentru introducerea în cultură a sp. *S. virgaurea* în colecția CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Înființarea culturii a fost realizată primăvara devreme (sfârșit de martie, început de aprilie), imediat ce s-a putut intra în câmp. Înainte de plantare s-a marcat terenul care a fost pregătit pentru plantare din toamnă, fiind înlăturate plantele premergătoare. De asemenea, terenul a fost grăpat pentru a se distruge bolovani. Înainte de plantare a fost realizată fertilizarea solului cu calcar pentru a asigura cantitatea necesară de calciu, plantele de vargă-de-aur fiind des întâlnite pe soluri calcaroase. Pentru plantare, plantele se fasonează, divizându-se tufele și despărțindu-se rizomii în fragmente mai mici. Plantarea a fost executată în rânduri, la distanța de 50-70 cm și la adâncimea de 25-30 cm. Îndată ce se disting rândurile se execută prima prașilă superficială pentru distrugerea crustei și a buruienilor.

• I.3.

La studierea compatibilității fizico-chimice dintre substanțe medicamentoase ciprofloxacina, econazolul și uleiul volatil de busuioc, au fost obținute termogramele DSC ale substanțelor individuale și ale amestecurilor binare ale acestora.

Pentru testarea compatibilității au fost înregistrate spectrele IR atât a substanțelor separat cât și a amestecului econazol-ciprofloxacina, după care spectrele înregistrate au fost comparate.

Spectrele UV-VIS în diapazonul 200-450 nm atât a substanțelor cât și a amestecurilor mecanice au fost determinate în solvenții: Metanol, HCl 0.1M, C₂H₅OH 96%, H₂O (conform Farmacopeei Europene, caracteristici econazolului nitrat și ciprofloxacinei). A fost efectuată analiza spectrofotometrică UV-VIS a econazolului nitrat în diferiți solvenți: HCl 0.1M, CH₃OH și C₂H₅OH 96%. În calitate de soluție de referință a servit soluția 0,1M- HCl, CH₃OH și C₂H₅OH 96% respectiv. A fost efectuată analiza spectrofotometrică UV-VIS a ciprofloxacinei în diferiți solvenți HCl 0.1 M și în H₂O. A fost efectuată analiza compatibilității prin metoda spectrofotometrică UV-VIS a amestecului mecanic econazol nitrat-ciprofloxacina în diferiți solvenți. Analiza spectrofotometrică UV-Vis a fost efectuată pentru fiecare substanță și apoi pentru amestecul bicomponent: econazol-ciprofloxacina în diferiți solvenți. A fost stabilit maximul absorbției pentru econazol nitrat este de 271nm, iar pentru ciprofloxacina 278nm, astfel maximul de absorbție este foarte apropiat al ambilor compuși ai amestecului, fapt care limitează posibilitatea utilizării metodei spectrofotometrice pentru analiză.

A fost efectuată analiza HPLC a econazolului și ciprofloxacinei. Studiarea compatibilității amestecului econazol-ciprofloxacina prin HPLC denotă că componenții s-au dovedit a fi compatibili (n-au fost observate picurile adaugatoare și nu au fost prezentate modificări de concentrație la determinarea conținutului amestecului prin metoda HPLC de cromatografie).

• I.4.

În condiții de laborator am reușit să creștem din semințe în jur de 200 ghiveciuri cu răsad de monardă. Semințele utilizate la obținerea răsadului au fost colectate în anul 2019 de la plantele cu conținut înalt de compuși fenolici volatili, selectate în baza studiului de fenotipare. Totodată, în perioada de vară au mai fost pregătite circa 200 ghiveciuri cu material săditor de monardă pentru completarea golurilor de pe terenul plantat anterior, dar și pentru evaluarea

dezvoltării acestor mostre la plantare tardivă în câmp deschis. Seriile de material săditor de monardă, crescute în februarie - mai, au fost plantate în câmp deschis pe terenul CȘCPM la mijlocul lunii mai, iar cele crescute mai târziu (în iunie-iulie) au fost plantate la sfârșit de iulie. Recoltarea biomasei de monardă în anul curent n-a fost prevăzută, dar dezvoltarea bună a materialului plantat a permis de a obține, în septembrie-octombrie, circa 34 kg produs vegetal proaspăt de pe plantele primului an de vegetație, precum și circa 8 kg de pe plantele cu vârsta 2-4 ani. Recoltarea tardivă a materiei prime în primul an de vegetație a fost condiționată de necesitatea asigurării dezvoltării părților subterane, necesare pentru iernarea plantelor, precum și de lipsa biomasei în cantități suficiente în perioada optimă de recoltare. Totodată, aceasta ne-a permis de a evalua randamentul și calitatea uleiului volatil, obținut în perioada dată.

•I.5.

S-a evaluat calitatea mostrelor de substanțe active (ulei volatil de monardă cu și fără timochinonă) obținute în cadrul proiectului precedent, care au fost utilizate în studiile activității antimicrobiene *in vitro* și toxicității acute pe animale de laborator, sarcini preconizate în anul 2020 în proiectul dat.

Din produsul vegetal colectat în 2019 a fost obținut și analizat produsul farmaceutic “Extract fluid de monardă” pentru inițierea cercetărilor activității antimicrobiene *in vitro* și studiilor preclinice pe animale de laborator.

Biomasa proaspătă de monardă, recoltată în anul curent, a fost supusă hidrodistilării utilizând o instalație de laborator, asamblată din generator de vapori, extractor de forma cilindrică cu capacitate de încărcare 1,0-1,2 kg produs vegetal proaspăt și refrigerator scurgător. Din 42 kg frunze cu lăstari nelignificați de monardă, în 39 încărcături, s-a obținut 190 g ulei volatil. S-a depistat, că produsul vegetal, recoltat la sfârșitul perioadei de vegetație, asigură un randament mai mic al uleiului volatil cu conținut mai jos al compușilor fenolici comparativ cu părțile aeriene, recoltate în faza de înflorire. Totodată, din plantele primului an de vegetație s-a obținut ulei volatil cu randament scăzut față de exemplarele mai vârstnice. În pofida acestor diferențe, uleiul volatil obținut corespunde cerințelor monografiei farmaceutice și poate fi utilizat pentru studiile farmaceutice și farmacologice planificate în anul 2021.

•II.1.

A fost efectuat controlul organoleptic în scopul verificării aspectului, culorii și mirosului. A fost efectuat testul de dizolvare, identificarea clorului, grupei nitroaromate, punctul de topire prin metoda capilară, pierderea prin uscarea și higroscopicitatea.

•II.2.

A fost efectuat *review*-ul complex al literaturii în aspect cronologic, privind studiile fitochimice, activitățile farmacologice și utilizarea în etnomedicină a speciei *Solidago virgaurea*. În acest scop au fost analizate 161 surse de literatură științifică internațională, cu utilizarea bazelor de date de profil medical și farmaceutic: MEDLINE (PubMed), HINARI și Google Academic. Majoritatea surselor analizate (52%) au fost din ultimii 5 ani. Rezultatele studiului au fost publicate (în ediție) într-un articol de sinteză cotate ISI – „*Biomolecules*”.

•II.3.

Pentru a selecta formula optimală a picăturilor auriculare cu ciprofloxacina și econazol nitrat, substanțele au fost încorporate în diverși excipienți de natură diferită; astfel s-au cercetat 6

compoziții ce conțin în calitate de principii activi ciprofloxacina și econazol nitrat, stabilizanți și ajustatori de pH. În preformulare s-au utilizat substanțele medicamentoase cu concentrație de 0,1 g/50,0 ml și diferiți excipienți, care au ca menire incorporarea corectă, asigurarea pH-ului optimal, asigurarea vascozității și stabilității formei farmaceutice. În urma studiilor de preformulare a picăturilor auriculare, dar și a celor de compatibilitate, a fost selectată o singură compoziție, care are în calitate de principii activi ciprofloxacina clorhidrat (lista B) și econazol nitrat și excipienți: agent de mărire a solubilității și ca emulgator - Polisorbitul 20; agent de mărire a vâscozității - PEG-400; corector de pH (pH-ul favorabil este între 5,0-7,5) - soluția sistem tampon fosfat cu conținut de fosfat monosodic/fosfat disodic cu pH=6,0; conservant (nipagin 0,02-0,08%).

•II.4.

Au fost formulate, preparate și analizate 5 compoziții de picături bucofaringiene cu ulei volatil de monardă pentru testarea compatibilității chimice, stabilității agregative și proprietăților organoleptice.

Pentru selectarea compoziției optime a fost efectuat studiul pilot de stabilitate a compozițiilor formulate la temperatura de păstrare +40°C.

S-au determinat valorile coeficientului de repartizare a compușilor activi de ulei volatil de monardă în sistemul n-octanol : apă pentru prognosticarea teoretică a gradului de biodisponibilitate.

•III.1.

Studiul toxico-farmacologic a fost efectuat pe 204 șoricei albi de laborator. Toxicitatea acută (TA) a fost determinată prin metoda dozelor fixe cu stabilirea clasei toxice acute conform TG 423 :*Acute Toxic Class Method*, recomandată de Organizația Economică pentru Cooperare și Dezvoltare (OECD), și după metoda *Kerber*. LD₅₀ conform metodei TG 423: *Acute Toxic Class Method* a fost estimată la ≥ 2500 mg/kg inofensivă, clasa de toxicitate 5. Din cauza imposibilității determinării LD₁₀₀, nu a fost posibilă determinarea LD₅₀ după metoda *Kerber*.

Produsul a fost administrat șobolanilor în doză de 50, 300, 2000 mg/kg. În baza rezultatelor preclinice, la șobolani a fost estimat LD₅₀. La șobolani, în urma investigațiilor efectuate conform recomandărilor TG 423 *Acute Toxic Class Method (OECD)*, posedă toxicitate redusă: clasa de toxicitate 5 și LD₅₀ estimat > 2500 mg/kg.

•III.2.

Activitatea compușilor antibacterieni a fost testată pentru activitatea lor antibacteriană împotriva a cinci specii de bacterii, un Gram pozitivă (*Bacillus subtilis*) și patru bacterii vegetale gram-negative (*Pseudomonas fluorescens*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora*, *Xanthomonas campestris*). Analiza antibacteriană a fost efectuată prin metoda de microdiluție. Toate experimentele au fost efectuate în două exemplare și repetate de trei ori.

A fost determinată concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă fungicidă (CMF), în mM.

Concentrațiile fungicide (MFC) au fost determinate prin subcultivarea în serie a 2 μ l din fracțiunile testate dizolvate în mediu și inoculate timp de 72 de ore în plăci de microtitrare conținând 100 μ l bulion pe godeu, urmate de incubare timp de 72 ore la 28 ° C. Cea mai mică concentrație fără creștere vizibilă a fost definită ca MFC indicând uciderea 99,5% a inoculului

original. Fungicidele bifonazol și ketoconazol au fost utilizate ca martori pozitivi (1-3500 µg / ml). Trei experimente independente au fost efectuate în dublu exemplar.

A fost determinată concentrația minimă inhibitorie (CMI) și concentrația minimă fungicidă (CMF), în mM. Evaluarea activității antifungice a arătat că Nitrotriazon are activitate antifungică bună cu valori MIC variind de la 0,07 mM la 0,14 mM și MFC de la 0,10 mM la 0,19 mM, mai bine decât medicamentele de referință:

Ketoconazol: CMI=0,28-1,88 mM; CMF=0,38-2,82 mM;

Bifonazol: CMI=0,32-0,64 mM; CMF=0,64-0,81mM

Indicii CMI și CMF denotă că Nitrotriazonul posedă o activitate terapeutică mai pronunțată decât substanțele standard.

Determinarea activității antimicotice a amestecului econazol nitrat-ciprofloxacina a demonstrat faptul că acesta prezintă o acțiune antifungică pronunțată. Ciprofloxacina nu interferează cu acțiune antimicotică a econazolului, de aceea din punct de vedere microbial. Cercetările activității antibacteriene vor continua pe celelate tulpini de fungi.

• III.3.

Au fost elaborate metode de dozare a principiilor active de monarda (timol, carvacrol și timochinonă) în medii biologice – plasma sanguină și țesuturi.

În cadrul studiului de toxicitate acută s-a evaluat preliminar biodisponibilitatea principiilor active din componența uleiului volatil de monardă pe animale de laborator. Substanțele investigate au fost administrate intragastral. Rezultatele obținute au arătat că, datorită metabolismului hepatic intens, la administrarea în dozele subtoxice fenolii volatili nu posedă biodisponibilitate sistemică. Din acest motiv cercetarea farmacocineticii acestor substanțe din formele farmaceutice stomatologice nu are sens. Totodată, rămâne actuală sarcina studiului biodisponibilității locale la aplicarea preparatelor de monardă pe mucoasa cavității bucale.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de publicații

Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice

1. Articole în reviste științifice

1.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

• Articole în reviste cu factor de impact

1. CHIRU, T.; FURSENCO, C.; CIOBANU, N.; DINU, M.; POPESCU, E.; ANCUCEANU, R.; VOLMER, D.; RAAL A. Use of medicinal plants in complementary treatment of the common cold and influenza – Perception of pharmacycustomers in Moldova and Romania. In: *Journal of Herbal Medicine*, June 2020, Vol. 21. 100346. doi: [10.1016/j.hermed.2020.100346](https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100346). (IF: 1.554)
2. RAAL, A.; MEOS, A.; HINRIKUS, T.; HEINÄMÄKI, J.; ROMANE, E.; GUDIENE, V.; JAKSTAS, V.; KOSHOVYI, O.; KOVALEVA, A.; FURSENCO, C.; CHIRU, T.; NGUYEN, H.T. Dragendorff's reagent: Historical perspectives and current status of a versatile reagent introduced over 150 years ago at the University of Dorpat, Tartu, Estonia. In: *Die Pharmazie* 75:299-306 (2020). doi: [10.1691/ph.2020.0438](https://doi.org/10.1691/ph.2020.0438). (IF: 0.880)
3. STINGACI, E.; ZVEAGHINTEVA, M.; POGREBNOI, S.; LUPAȘCU, L.; VALICA, V.; UNCU, L.; SMETANSCAIA, A.; DRUMEA, M.; PETROU, A.; CIRIC, A.; GLAMOCLIIA, J. M.; SOKOVIC, M.; CRAVTSOV, V.; GERONIKAKI, A.; MACAEV,

F. New vinyl-1,2,4- triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2020, 30 (17) 127368. ISSN: 0960-894X. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127368> (IF 2,572).

1.2. în reviste din străinătate recunoscute

1. HAHN, A.; KNY, M.; TODIRAS, M.; LUFT, F.C.; FIELITZ, J. Serum amyloid A1 mediates myotube atrophy via Toll-like receptors. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 2020, 11(1), p. 103-119. DOI: 10.1002/jcsm.12491
2. JÄRVE, A.; QADRI, F.; TODIRAS, M.; SCHMOLKE, S.; BADER, M. Angiotensin-II receptor type Ia does not contribute to cardiac atrophy following high-thoracic spinal cord injury in mice. *Experimental Physiology*. 2020, 105(8), p. 1316-1325.
3. JÄRVE, A.; QADRI, F.; TODIRAS, M.; ALENINA, N.; BADER, M. Angiotensin-(1-7) Receptor Mas Deficiency Does Not Exacerbate Cardiac Atrophy Following High-Level Spinal Cord Injury in Mice. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11, 203, p.1-10. DOI: 10.3389/fphys.2020.00203.
4. SECHKO, O.; TSARENKOV, V.; MACAEV, F.; UNCU, A.; VALICA, V.; UNCU, L. Acute Toxicity Evaluation of Sulfate2-mercapto-5H-[1,3,4]-tiadiazolo-[2,3-b]-quinazolin-5-on. *International scientific journal for pharmacists and doctors „RECEPT”*, 2020: 2-3 (23): 214-222; DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2020.2.2.029>

1.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

• categoria B

1. BUZA, A.; PARII, S.; BUTOVSCAIA, C.; GALEA-ABDUSA, D.; RADULESCU, L.; CUROCICHIN, G. Prevalence of 35delG mutation in GJB2 gene in the Moldovan population. In: *Moldovan Medical Journal*, Chisinau, nr. 6 (63), 2020, p. 33-35. DOI: 10.5281/zenodo.4028375
2. CASIAN, I.; CASIAN, A.; VALICA, V. Obtaining the Wild bergamot essential oil with high content of thymoquinone. *Moldovan Medical Journal*. June 2020;63(2):40-43. DOI: 10.5281/zenodo.3866012
3. DONICI, E.; VALICA, V.; UNCU, L. Stability studies of isohydrofural and fluocinolone acetate combined ointment. *Moldovan Medical Journal*. October 2020;63(4), 12-17. DOI: <https://10.5281/zenodo.4016802>
4. FURSENCO, C.; CALALB, T.; UNCU, L. Comparative microscopic study of Solidago species from the Republic of Moldova flora. *Moldovan Medical Journal*. September 2020;63(3), 16- 21. DOI: <https://10.5281/zenodo.3958433>
5. MAZUR, E.; SCHMID, M.; UNCU, L. Compatibility determination of potassium orotate with spironolactone by high-performance liquid chromatography. *Moldovan Medical Journal*. October 2020;63(4), 35-42. DOI: <https://10.5281/zenodo.4016810>
6. NICOLAI, E.; VISLOUH, O.; VALICA, V.; PARII, S.; UNCU, L. Stability studies of combined ear drops for the treatment of otitis. *Moldovan Medical Journal*. September 2020;63(3), 43-50. DOI: <https://10.5281/zenodo.3958557>
7. PODGORNII, A.; VALICA, V.; POGREBNOI, S.; LUPASCU, L.; UNCU, A.; MACAEV, F. Antimycotic activity of phenoxythiazolchloralum. *Moldovan Medical Journal*. October 2020;63(4), 61-64. DOI: <https://10.5281/zenodo.4016818> .

8. UNCU, L. Aspecte de elaborare și utilizare a produselor farmaceutice combinate. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020, 25(3), p. 206-215. ISSN 2345-1467.
9. VALICA, V. Research in the Scientific Center of Medicine: achievements and perspectives. *Moldovan Journal of Health Sciences*. October 2020; 25(3), p.197-204. ISSN 2345-1467.

2. Articole în culegeri științifice

2.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. MAZUR, E. A.; VALICA, V. V.; PARI, S. B.; DONICI, E. V.; UNCU, L. V. Research of potassium electrolyte disorder in various pathologies. In: *Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference*. Vancouver, Canada, 2-4 September 2020, p. 34-42. ISBN 978-1-4879-3791-1.
2. КАСЬЯН, И.Г.; КАСЬЯН, А.К. Исследование полифенольных компонентов топинамбура (*Helianthus tuberosus* L.). *Материалы VIII Международной научно-практической конференции “Лекарственное растениеводство: от опыта прошлого к современным технологиям”*. Полтава, 29-30 июня 2020. С. 160-162. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4054586>

3. Teze în culegeri științifice

3.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. DONICI, E.; COLIBAN, A. The methods of quantitative determination of Vitamin C. In: *BIMCO Journal. Abstracts Book*. 2020, p. 443. ISSN 2616-5392.
2. FURSENCO, C.; CALALB, T.; UNCU, L. Antibacterial and antifungal activities of some solidago species. В: *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції “Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів”*. Харків, НФаУ, 2020, Том 2, с. 28-29. ISSN 2412-0456.
3. GUJA, E.; MAZUR, E. Main methods to optimize divided compound powder. In: *"BIMCO Journal" - Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*, Chernivtsi, Ukraine, 7-9 April 2020, p.443 ISSN 2616-5392.
4. MALACHI, M.; MAZUR, E. Main methods applied for stability testing for fixed-dose combination products. In: *"BIMCO Journal" - Abstract book of the Bukovinian International Medical Congress 2020*, Chernivtsi, Ukraine, 7-9 April 2020, p.443 ISSN 2616-5392
5. MAZUR E.; VALIKA V.; PARI S.; DONICI E.; UNCU L. Research of potassium electrolyte disorder in various pathologies. In: *Abstracts of XIII International Scientific and Practical Conference “Dynamics of the development of world science”*. Perfect Publishing: Vancouver, Canada, 2-4 September 2020, p. 34-42. ISBN 978-1-4879-3791-1.
6. PARI, S. Cercetarea produselor medicamentoase combinate otoprotectoare. În: *Volumul de rezumate Conferința Zilele Spitalului Clinic de Recuperare „Cine? Când? Unde?” – Ediția a-XVIII-a*. Iași, Romania. p.79.
7. PARI, S.; GONCIAR, V.; CUROCICHIN, G.; UNCU, L.; BUZA, A.; NICOLAI, E.; VALICA, V. Improvement of diagnosis and pharmacotherapy of the ear disorders. În: *Expoziția Internațională Specializată INVENTICA 2020*. Iași, România, 2020, p. 363. ISSN:1844-7880
8. UNCU, L.; CIOBANU, N. 55 years of pharmaceutical education in the Republic of

Moldova. В: *Материалы 75-ой научной сессии ВГМУ "Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации"*. Витебск, Республика Беларусь, 2020, p.515-516. ISBN 978-985-466-986-1.

3.2. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

1. BUZA, A.; PARI, S.; BUTOVSCAIA, C.; GALEA-ABDUSA, D.; RADULESCU, L.; CUROCICHIN, G. Prevalence of 35delG mutation in GJB2 gene in the Moldovan population. *In: Culegerea de rezumate a Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chisinau, Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 47.*
2. DONICI, E.; VALICA, V.; UNCU, L. Determinarea stabilității unguentului combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolonacetomid. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 660.*
3. EVTODIENCO, V.; UNCU, A.; DONICI, E.; UNCU, L. Aplicarea design-ului factorial în optimizarea compoziției capsulelor. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p.663.*
4. FURSENCO, C.; CALALB, T.; UNCU, L. Studiul microscopic comparativ al speciilor genului *Solidago* din flora Republicii Moldova. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 665.*
5. GUJA, E.; MAZUR, E.; UNCU, L. Compatibilitatea substanțelor active cu cele auxiliare în preparate medicamentoase. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p.667.*
6. MAZUR, E.; SCHMID, M.; UNCU, L. Aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă presiune în evaluarea compatibilității orotatului de potasiu și a spironolactonei. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 668.*
7. NICOLAI, E.; VÎSLOUH, O.; VALICA, V.; PARI, S.; UNCU, L. Studii de stabilitate a picăturilor auriculare combinate pentru tratamentul otitelor. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 673.*
8. OHINDOVSKI, A.; UNCU, L. Evaluarea pieței farmaceutice autohtone a preparatelor combinate. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemitanu", Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 674.*
9. SCOROLITNÎI, N.; FURSENCO, C. Acțiunea diuretică a speciilor genului *Solidago*. *În: Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p.679.*
10. STICI, A.; FURSENCO, C.; CALALB, T.; Studiul microscopic al genotipurilor noi de *Lavandula angustifolia* Mill. în identificarea indicilor structurali cu caracter diagnostic. *În: Materialele Congresului consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de*

Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 683.

11. UNCU, A. Elaborarea și validarea metodei cromatografice de lichide de înaltă presiune pentru dozarea propiltiohinotiadiazolului. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p.685.
12. UNCU, A.; VALICA, V.; VÎSLOUH, O.; MACAEV, F.; UNCU, L. Degradarea accelerată a propiltiohinotiadiazolului în cercetarea stabilității. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 684.
13. UNCU, L.; CARMAZAN, S.; VALICA, V.; PODGORNÎL, A.; VÎSLOUH, O.; DONICI, E. Separarea cromatografică pe strat subțire a izohidrafuralului și metiluracilului în combinație mecanică și picături auriculare. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 686.
14. VÎRLAN, V.; MAZUR, E.; VALICA, V.; ZARA, I.; UNCU, L. Aplicarea cromatografiei pe strat subțire pentru identificarea ciprofloxacinei și econazolului în combinație. *În: Culegere de rezumate, Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020, p. 688.

7. Diseminarea rezultatelor obținute în formă de prezentări (comunicări, postere, teze/rezumate/abstracte) la foruri științifice

LISTA FORURILOR

la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat.

1. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020.
2. Conferință științifică cu genericul ”Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”. 31 ianuarie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
3. Conferința Zilele Spitalului Clinic de Recuperare „Cine? Când? Unde?” – Ediția a-XVIII-a., 29 iunie– 04 iulie 2020 Iași, România.
4. The IVth International Scientific and Practical Conference «Medical Drugs for Human. Modern Issues of Pharmacotherapy and Prescription of Medicine», March 12-13, 2020; Kharkov, Ukraine (on-line).
5. The 24th international exhibition of inventions, Inventica 2020, Iași, România, 29th – 31st of July 2020.

• **COMUNICĂRI**

1. COLIBAN, A.; DONICI, E. Determinarea cantitativă a acidului ascorbic în unele suplimente alimentare. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, Republica Moldova, 21-23 octombrie 2020.
2. DRUMEA, M.; VALICA, V.; MACAEV, F. Premise de obținere a unor derivați nesaturați de triazol. *Conferință științifică cu genericul ”Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic”*. 31 ianuarie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

3. DRUMEA, M.; VALICA, V.; MACAEV, F. Sinteza și studiul preclinic al unui nou derivat nesaturat al 1,2,4-triazolului cu acțiune antifungică. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
4. PARII, S. Cercetarea produselor medicamentoase combinate otoprotectoare. În: *Volumul de rezumate Conferința Zilele Spitalului Clinic de Recuperare „Cine? Când? Unde?”* – Ediția a-XVIII-a., 29 iunie– 04 iulie 2020 Iași, Romania.
5. UNCU, L. Medicamente combinate dezvoltate în cadrul Centrului Științific al Medicamentului. *Conferință științifică cu genericul "Obținerea și cercetarea farmaceutică a unor noi molecule și produse farmaceutice cu potențial terapeutic"*. 31 ianuarie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
6. UNCU, L.; VALICA, V. Provocări și soluții pentru combinațiile medicamentoase in vitro. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

• **POSTERE**

1. DONICI, E.; VALICA, V.; UNCU, L. Determinarea stabilității unguentului combinat cu conținut de izohidrafural și fluocinolonacetoneid. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
2. EVTODIENCO, V.; UNCU, A.; DONICI, E.; UNCU, L. Aplicarea design-ului factorial în optimizarea compoziției capsulelor. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
3. GUJA, E.; MAZUR, E.; UNCU, L. Compatibilitatea substanțelor active cu cele auxiliare în preparate medicamentoase. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
4. MAZUR, E.; SCHMID, M.; UNCU, L. Aplicarea cromatografiei de lichide de înaltă presiune în evaluarea compatibilității orotatului de potasiu și a spironolactonei. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
5. NICOLAI, E.; VÎSLOUH, O.; VALICA, V.; PARII, S.; UNCU, L. Studii de stabilitate a picăturilor auriculare combinate pentru tratamentul otitelor. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
6. OHINDOVSCI, A.; UNCU, L. Evaluarea pieței farmaceutice autohtone a preparatelor combinate. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
7. SCOROLITNÎI, N.; FURSENCO, C. Acțiunea diuretică a speciilor genului *Solidago*. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
8. STICI, A.; FURSENCO, C.; CALALB, T.; Studiul microscopic al genotipurilor noi de *Lavandula angustifolia* Mill. în identificarea indicilor structurali cu caracter diagnostic. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

9. UNCU, A. Elaborarea și validarea metodei cromatografice de lichide de înaltă presiune pentru dozarea propiltiohinotiazolului. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
10. UNCU, A.; VALICA, V.; VÎSLOUH, O.; MACAEV, F.; UNCU, L. Degradarea accelerată a propiltiohinotiazolului în cercetarea stabilității. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
11. UNCU, L.; CARMAZAN, S.; VALICA, V.; PODGORNÎ, A.; VÎSLOUH, O.; DONICI, E. Separarea cromatografică pe strat subțire a izohidrafuralului și metiluracilului în combinație mecanică și picături auriculare. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.
12. VÎRLAN, V.; MAZUR, E.; VALICA, V.; ZARA, I.; UNCU, L. Aplicarea cromatografiei pe strat subțire pentru identificarea ciprofloxacinei și econazolului în combinație. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF "Nicolae Testemițanu"*, 21-23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

Participare la conferință internațională:

1. FURSENCO, C.; CALALB, T.; UNCU, L. Antibacterial and antifungal activities of some solidago species. The work of IV International Scientific and Practical Conference «Medical Drugs for Human. Modern Issues of Pharmacotherapy and Prescription of Medicine», March 12-13, 2020; Kharkov, Ukraine (on-line).

Participări cu materiale la saloanele de invenții internaționale (peste hotare):

PARIU, S.; GONCIAR, V.; CUROCICHIN, G.; UNCU, L.; BUZA, A.; NICOLAI, E.; VALICA, V. Improvement of diagnosis and pharmacotherapy of the ear disorders 26.14.11.2016. *The 24th international exhibition of inventions, Inventica 2020*, Iași, România, 29th – 31st of July 2020 (*diploma de excelenta*), ISSN:1844-7880.

8. Protecția rezultatelor obținute în formă de obiecte de proprietate intelectuală

9. Materializarea rezultatelor obținute



Plantație de Monarda I an 07-2020



Plantație de Monarda I an 09-2020



Plantație de Monarda I an 10-2020



Produs vegetal fragmentat de Monarda



Uleiuri volatile de Monarda

10. Dificultățile în realizarea proiectului

1. Lipsa în statele laboratoarelor științifice a cadrelor calificate, titulari de laboranți și personal tehnic pentru întreținerea utilajului.
2. Aprovizionarea cu reactivi, materiale necesare la timpul necesar (majoritatea reactivelor comandate pentru anul curent nu le-am primit).
3. Prezentarea raportului anual în luna decembrie, sau planificarea activității pentru semestrul II până la 31 octombrie, luând în considerație și concediul anual.
4. Simplificarea procedurii de achiziționare a reactivilor și materialelor utilizate în activitatea științifică.

11. Concluzii.

- ✓ A fost sintetizat principiul activ 4-clorofenilviniltriazolona și obținut izomerul acestuia.
- ✓ Au fost identificate populații naturale ale plantelor de vargă-de-aur, rizomii cărora au fost utilizați ca material săditor pentru introducerea în cultură a sp. *S. virgaurea*.
- ✓ La studierea compatibilității fizico-chimice a ciprofloxacinei, econazolului și uleiului volatil de busuioc, au fost obținute termogramele DSC, spectrele IR, UV-Vis, cromatogramele HPLC, care denotă compatibilitatea componentelor.
- ✓ În urma cultivării speciei *Monarda fistulosa* au fost obținute circa 34 kg produs vegetal proaspăt de pe plantele primului an de vegetație, precum și circa 8 kg de pe plantele cu vârsta 2-4 ani. Din produsul vegetal colectat a fost obținut și analizat "Extractul fluid de monardă".
- ✓ A fost obținut și efectuat controlul organoleptic al clorofenilviniltriazolonei.
- ✓ Pentru a selecta formula optimală a picaturilor auriculare cu ciprofloxacina și econazol nitrat, substanțele au fost încorporate în diverși excipienți. Au fost formulate, preparate și analizate 5 compoziții de picături bucofaringiene cu ulei volatil de monardă.
- ✓ Studiul toxico-farmacologic a extractelor de *Solidago* a fost efectuat pe șoricei albi de laborator și pe șobolani. LD₅₀ a fost estimat la ≥ 2500 mg/kg, clasa de toxicitate 5.
- ✓ Activitatea compușilor antibacterieni azolici a fost testată pe cinci specii de bacterii. Nitrotriazon are activitate antifungică cu valori MIC superioare medicamentelor de referință:

ketoconazol și bifonazol.

- ✓ Determinarea activității antimicotice a amestecului econazol nitrat-ciprofloxacina a demonstrat faptul că acesta prezintă o acțiune antifungică pronunțată.
- ✓ Au fost elaborate metode de dozare a principiilor active de monarda în plasma sanguină și țesuturi.

- ✓ The active principle 4-chlorophenylvinyltriazolone was synthesized and its isomer was obtained.
- ✓ Natural populations of goldenrod plants were identified, the rhizomes of which were used as planting material for the introduction into the culture of sp. *S. virgaurea*.
- ✓ When studying the physico-chemical compatibility of ciprofloxacin, econazole and volatile basil oil, DSC thermograms, IR, UV-Vis spectra, HPLC chromatograms were obtained, which denote the compatibility of the components.
- ✓ Following the cultivation of sp. *Monarda fistulosa*, about 34 kg of fresh plant product were obtained from the plants of the first year of vegetation, as well as about 8 kg from the plants aged 2-4 years. From the collected plant product was obtained and analyzed "Monard fluid extract".
- ✓ Chlorophenylvinyltriazolone was obtained and its organoleptic control was performed.
- ✓ To select the optimal formula for ear drops with ciprofloxacin and econazole nitrate, the substances were incorporated into various excipients. 5 compositions of buccopharyngeal droplets with monard volatile oil were formulated, prepared and analyzed.
- ✓ The toxicological-pharmacological study of *Solidago* extracts was performed on white laboratory mice and rats. LD₅₀ was estimated at ≥ 2500 mg / kg, toxicity class 5.
- ✓ The activity of azole antibacterial compounds was tested on five species of bacteria. Nitrotriazone has antifungal activity with MIC values higher than the reference drugs: ketoconazole and bifonazole.
- ✓ The determination of the antifungal activity of the econazole nitrate-ciprofloxacin mixture demonstrated that it has a pronounced antifungal action.
- ✓ Dosing methods have been developed for the active principles of monarda in blood plasma and tissues.

Conducătorul de proiect _____ / Vladimir Valica

Data: _____

LS

Executarea Devizului de cheltuieli, conform anexei 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului **20.80009.8007.14**

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea articolelor și alineatelor	Cod		Anul de gestiune 2020			
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Executarea scontată	Sold
TOTAL		2268.2	0.0	0.0	2268.2	0.0
Cheltuieli de personal	210000	1929.4	0.0	0.0	1929.4	0.0
Remunerarea muncii	211000	1575.0	0.0	0.0	1575.0	0.0
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	1575.0			1575.0	
Remunerarea muncii temporare	211200					
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212000	354.4	0.0	0.0	354.4	0.0
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	283.5			283.5	
Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală	212200	70.9	0.0	0.0	70.9	0.0
Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală achitate de angajatori pe teritoriul țării	212210	70.9			70.9	
BUNURI ȘI SERVICII	220000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Servicii	222000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Servicii energetice și comunale	222100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Energia electrică	222110					
Gaze	222120					
Energia termică	222130					
Apă și canalizare	222140					
Servicii informaționale și de telecomunicații	222200	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Servicii informaționale	222210					
Servicii de telecomunicații	222220					
Servicii de locațiune	222300					
Servicii de reparații curente	222500					
Formare profesională	222600					
Deplasări de serviciu	222700	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Deplasări de serviciu în interiorul țării	222710					
Deplasări de serviciu peste hotare	222720					
Alte servicii	222900	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Servicii editoriale	222910					
Servicii de cercetări științifice contractate	222930					
Servicii medicale	222810					
Servicii neatribuite altor alineate	222990					
PRESTAȚII SOCIALE	270000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Indemnizații pentru incapacitatea temporară de munca achitate din mijloacele financiare ale angajatorului	273500					
MIJLOACE FIXE	310000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Mașini și utilaje	314000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Procurarea mașinilor și utilajelor	314110					
STOCURI DE MATERIALE CIRCULANTE	330000	338.8	0.0	0.0	338.8	0.0
Combustibil, carburanți și lubrifianți	331000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Procurarea combustibilului, carburanților și lubrifianților	331110					
Procurarea pieselor de schimb	332110					
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335000	338.8	0.0	0.0	338.8	0.0
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	338.8			338.8	
Materiale de uz gospodăresc și rechizite de birou	336000	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Majorarea valorii materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	336100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	336110					

Rector Ceban Emil _____

Economist șef Lupașco Svetlana _____

Conducătorul de proiect Valica Vladimir _____

Data: _____

L.S.

Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.14

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Valica Vladimir	1956	d.h.	0,5	02.01.2020	31.12.2020
2	Maniuc Mihail	1946	d.h.	0,25	03.02.2020	31.07.2020
3	Todiraș Mihail	1966	d.h.	1	02.01.2020	28.08.2020
4	Macaev Fliur	1959	d.h.	0,5	03.02.2020	31.12.2020
6	Ciobanu Sergiu	1963	d.h.	0,5	03.02.2020	31.10.2020
7	Uncu Livia	1966	d.ș.	0,5	03.02.2020	31.12.2020
8	Ciobanu Nicolae	1958	d.ș.	0,25	-	-
9	Ungureanu Ion	1946	d.ș.	0,5	03.02.2020	31.10.2020
10	Parii Sergiu	1974	d.ș.	1	02.01.2020	31.12.2020
10	Parii Sergiu	1974	d.ș.	0,25	02.01.2020	28.08.2020
11	Rusnac Liliana	1970	d.ș.	1	02.01.2020	31.12.2020
12	Casian Igor	1966	d.ș.	1	02.01.2020	31.12.2020
13	Casian Ana	1964	d.ș.	1	02.01.2020	31.12.2020
14	Corețchii Ianoș	1984	d.ș.	0,25	03.02.2020	31.10.2020
15	Marcu Diana	1974	d.ș.	0,25	03.02.2020	31.10.2020
16	Andronache Lilia	1968	d.ș.	0,25	02.01.2020	31.09.2020
17	Cabac Vasile	1960	d.ș.	0,25	03.02.2020	31.07.2020
18	Cociug Adrian	1977	d.ș.	0,25	02.01.2020	31.12.2020
19	Dizdari Ana	1944	d.ș.	0,25	03.02.2020	31.10.2020
20	Pogrebnoi Serghei	1983	d.ș.	0,5	03.02.2020	31.10.2020
21	Sucman Natalia	1983	d.ș.	0,5	01.09.2020	31.12.2020
22	Vîslouh Oxana	1974	f/g	1	02.01.2020	31.12.2020
23	Mazur Ecaterina	1986	f/g	1	02.01.2020	31.12.2020
24	Ungureanu Alina	1974	f/g	1	02.01.2020	31.12.2020

25	Nicolai Eugen	1984	f/g	1	02.01.2020	31.12.2020
26	Donici Elena	1986	f/g	0,25	02.01.2020	31.09.2020
27	Pantea Valeriana	1973	f/g	0,5	02.01.2020	31.09.2020
28	Butovscaia Cristina	1977	f/g	0,5	03.02.2020	31.10.2020
29	Buga Diana	1990	f/g	0,25	03.02.2020	31.10.2020
30	Smetanscaia Anastasia	1992	f/g	1	Concediu de îngr. copil	
31	Podgornii Ana	1988	f/g	0,25	03.02.2020	30.11.2020
32	Drumea Maria	1990	f/g	0,25	-	-
33	Fursenco Cornelia	1992	f/g	0,25	03.02.2020	31.10.2020
34	Cucu Dragoș	1990	f/g	0,5	03.02.2020	31.10.2020
35	Ababii Victoria	1992	f/g	0,25	03.02.2020	31.10.2020
36	Iuhtimovschii Eugen	1992	f/g	0,25	03.02.2020	31.10.2020
37	Lozovan Grigore	1993	f/g	0,25	03.02.2020	31.10.2020
38	Spinosu Galina	1988	f/g	0,25	03.02.2020	31.10.2020

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	34%
---	------------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
--	--

Conducătorul organizației _____ / Emil Ceban

Economist șef _____ / Svetlana Lupașco

Conducătorul de proiect _____ / Vladimir Valica

Data: _____

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.14

Cheltuieli, mii lei						
Denumirea	Cod		Anul de gestiune			
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Executat	Sold
Cheltuieli	2	180.00	0	0	180.00	0
Cheltuieli de personal	21	170.27	0	0	170.27	0
Remunerarea muncii	211	139.00	0	0	139.00	0
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	2111	139.00	0	0	139.00	0
Remunerarea muncii angaj. conf. statelor	211180	139.00	0	0	139.00	0
Contribuții și prime de asigurări obligatorii	212	31.27	0	0	31.27	0
Contribuții de asigurări sociale de stat oblig.	212100	25.02	0	0	25.02	0
Prime de asigurare obligatorie de asistență medicală	212200	6.25	0	0	6.25	0
Bunuri si servicii	22					
Deplasări	2227					
Servicii	2229					
Indemn. pentru incapacitatea temporară de munca achitate din mijl. financiare ale angaj.	273					
Indemn. pentru incapacitatea temporară de munca achitate din mijl. financiare ale angaj.	273500					
Stocuri de materiale circulante	33	9.73	0	0	9.73	0
Stocuri de materiale circulante	331	9.73	0	0	9.73	0
Total		180.00	0	0	180.00	0

Conducătorul organizației *S. Alex* / Sofia ALEXANDRU

Contabil șef *Gasa* / Tatiana PAȘA

Conducătorul de proiect _____ / Vladimir VALICA

Data: _____



Componența echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.14

Echipea proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc" <i>Acord de Parteneriat nr. 102 din 18.10.2019 în realizarea proiectului cifrul nr. 20.80009.8007.14 din cadrul concursului "Program de Stat 2020-2023"</i>						
1.	CruduValeriu	1957	dr.st.med., conf. cercetător	0,25	03.01.2020	-
2.	CodreanuAlexandru	1984		1,0	03.01.2020	-
3.	NorocEcaterina	1986		0,25	03.01.2020	-
4.	Ciobanu Nelly	1988		0,25	03.01.2020	-
5.						
6.						
7.						

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	75%
--	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2020					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	
---	--

Conducătorul organizației  / Sofia ALEXANDRU

Contabil șef  / Tatiana PASA

Conducătorul de proiect _____ / Vladimir VALICA

Data: _____

LS

