

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

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

VALICA Vladimir



Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

/CEBAN Emil



Președintele Consiliului Științific

GROPPA Stanislav



Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Efectuarea cercetărilor în domeniul elaborării de noi remedii antiinfecțioase autohtone cu potențial de aplicare în infecții cu agenți patogeni rezistenți în afecțiuni stomatologice, orofaringiene și auriculare.

2. Obiectivele etapei anuale

- 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.
- IV. Cercetarea activității antimicrobiene *in vitro* a substanțelor active investigate și a amestecurilor model.
- V. Studii tehnologice, farmacocinetice, de biodisponibilitate, de validare, stabilitate, standardizare și elaborarea DAN.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

- I. *Obținerea principiilor active prin sinteză, introducerea în cultură și cultivarea produselor vegetale / plantelor producătoare; studii de compatibilitate fizico-chimică:*
 - Sinteza următoarelor serii de 4- clorofenilviniltriazolonă pentru studii fizico-chimice, purificare, confirmarea stării/gradului de puritate (cantități suficiente pentru cercetările planificate în anul 2021).
 - Cultivarea, colectarea și standardizarea produsului vegetal din speciile *Solidago*.
 - Studii de compatibilitatea fizico-chimică a uleiului volatil de monardă cu substanțe auxiliare, utilizate la prepararea formelor farmaceutice stomatologice semisolide.
 - Cultivarea speciei *Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘCPM, USMF "Nicolae Testemițanu"; optimizarea condițiilor de creștere a monardei; recoltarea și procesarea produsului vegetal „Herbă de monardă”.
- II. *Studii fizico-chimice și fitochimice; obținerea substanțelor active; cercetări de preformulare:*
 - Studii fizico-chimice asupra clorofenilviniltriazolonei și elaborarea metodelor de analiză (continuare).
 - 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 (continuare).

- Preformularea compoziției a formelor farmaceutice semisolide pentru aplicarea în tratamentul bolilor gingivale și parodontale.
- Evaluarea compoziției fito-chimice a plantelor de monardă anul II de vegetație și analiza substanțelor active obținute conform prevederilor DAN.
- Obținerea substanțelor active (ulei volatil cu și fără timochinonă, extract fluid) din herba de monardă pentru studii farmaceutice și farmacologice.
- Analiza substanțelor active obținute conform DAN.

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

- Cercetarea ototoxicității compusului sintetic studiat, a extractelor obținute din produsele vegetale din *Solidago*.
- Determinarea activității antioxidante *in vitro* a extractelor obținute din părți aeriene și rizomi cu rădăcini ai sp. *S. Virgaurea* și *Canadensis* prin 2 metode și aprecierea comparativă a rezultatelor.

IV. Cercetarea activității antimicrobiene *in vitro* a substanțelor active investigate și a amestecurilor model

- Determinarea activității antibacteriene și antifungice a compusului obținut prin sinteză; a formulării optimale de picături auriculare și a extractelor obținute din produsele vegetale a celor două specii de *Solidago*.
- Determinarea activității antibacteriene a produselor din monarda pe culturi de: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
- Determinarea activității antibacteriene a produselor din substanța medicamentoasă de sinteză (2,4-clorofenilviniltriazolon, izomerul 2,4-diclorofenilviniltriazolon) pe culturi de: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).

V. Studii tehnologice, farmacocinetice, de biodisponibilitate, de validare, stabilitate, standardizare și elaborarea DAN.

- Determinarea biodisponibilității *in vitro* a picăturilor auriculare combinate.
- Evaluarea biodisponibilității compușilor fenolici volatili din extractul fluid și picăturile bucofaringiene de monardă la aplicare pe mucoasa bucală.
- Optimizarea procedurii tehnologice de obținere a substanței active „Ulei volatil de monardă cu timochinonă” prin modificarea unor parametri tehnologici cu scopul majorării conținutului de timochinonă.
- Elaborarea formelor farmaceutice stomatologice semisolide pe baza de ulei volatil de monardă, precum și procedurilor tehnologice de preparare a lor;
- Selectarea indicilor de calitate și metodelor analitice corespunzătoare pentru preparate stomatologice noi formulate, conform prevederilor generale Ph.Eur.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

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

- Sinteza următoarelor serii de 4-clorofenilviniltriazolonă pentru studii fizico-chimice, purificare, confirmarea stării/gradului de puritate (cantități suficiente pentru cercetările planificate în anul 2021).
- Cultivarea, colectarea și standardizarea produsului vegetal din speciile *Solidago*.
- S-a evaluat compatibilitatea fizico-chimică a uleiului volatil de monardă cu substanțele auxiliare, utilizate la prepararea formelor farmaceutice stomatologice semisolide.
- S-a recoltat biomasa de monardă și s-a procesat ulterior pentru obținerea uleiului volatil și realizarea altor sarcini, incluse în proiect.

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

- Studii fizico-chimice asupra clorofenilviniltriazolonei și elaborarea metodelor de analiză (continuare).
- 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 (continuare).
- A fost preformulată o nouă formă farmaceutică „Monardă, picături bucofaringiene fără alcool”, preconizată cazurilor, când nu este dorit utilizarea etanolului.
- S-au preformulat 3 forme farmaceutice semisolide: „Monardă, gel gingival”, „Monardă, unguent stomatologic” și „Monardă, pastă stomatologică adezivă”.

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

- Cercetarea ototoxicității compusului sintetic studiat, a extractelor obținute din produsele vegetale din *Solidago*.
- Determinarea activității antioxidante *in vitro* a extractelor obținute din părți aeriene și rizomi cu rădăcini ai sp. *S. Virgaurea* și *Canadensis* prin 2 metode și aprecierea comparativă a rezultatelor

IV. Cercetarea activității antimicrobiene *in vitro* a substanțelor active investigate și a amestecurilor model.

- Determinarea activității antibacteriene și antifungice a compusului obținut prin sinteză; a formulării optimale de picături auriculare și a extractelor obținute din produsele vegetale a celor două specii de *Soidago*.
- Determinarea activității antibacteriene a produselor din monarda pe culturi de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923):
 - Determinarea activității antibacteriene a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturile de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).

- Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturile de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).
- Determinarea activității antibacteriene a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).
- Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).
- Determinarea activității antibacteriene a extractului fluid din monardă pe culturile de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).
- Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).
- Determinarea activității antibacteriene a produselor din monarda pe culturi de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212):
 - Determinarea activității antibacteriene a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturile de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturile de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212).
 - Determinarea activității antibacteriene a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212).
 - Determinarea activității antibacteriene a extractului fluid din monardă pe culturile de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212).
- Determinarea activității antibacteriene a produselor din monarda pe culturi de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883):
 - Determinarea activității antibacteriene a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturile de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturile de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
 - Determinarea activității antibacteriene a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a uleiului volatil de monardă fără timochinonă pe culturile de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
 - Aprecierea activității antibacteriene a extractului fluid din monardă pe culturile de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a extractului fluid din monardă pe culturile de *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).

- Determinarea activității antibacteriene a produselor din substanța medicamentoasă de sinteză (2,4-clorofenilviniltriazolon, izomerul 2,4-diclorofenilviniltriazolon) pe culturi de: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883):
 - Aprecierea activității antibacteriene a produselor din substanța medicamentoasă de sinteză (2,4-clorofenilviniltriazolon, izomerul 2,4-diclorofenilviniltriazolon) pe culturi de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).
 - Determinarea concentrației minime de inhibiție (CMI) a produselor din substanța medicamentoasă de sinteză (2,4-clorofenilviniltriazolon, izomerul 2,4-diclorofenilviniltriazolon) pe culturi de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).

V. Studii tehnologice, farmacocinetice, de biodisponibilitate, de validare, stabilitate, standardizare și elaborarea DAN.

- Determinarea biodisponibilității *in vitro* a picăturilor auriculare combinate.
- S-a evaluat biodisponibilitatea principiilor active din formele farmaceutice lichide de monardă la aplicare pe mucoasa bucală.
- Compoziția formei farmaceutice „Monardă, picături bucofaringiene” a fost optimizată având ca scop îmbunătățirea stabilității agregative și parametrilor organoleptici ale soluției diluate.
- A fost optimizat procedeul tehnologic de obținere a uleiului volatil de monardă cu timochinonă.
- Au fost elaborate procedeele tehnologice de preparare a formelor farmaceutice stomatologice semisolide pe baza uleiului volatil de monardă.
- S-au elaborat metode de analiză calitativă și cantitativă pentru produsele stomatologice semisolide.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Obținerea *izomerului 2,4-diclorofenilviniltriazolonei* a avut loc în laboratorul Sinteză organică al Institutului de Chimie. Pentru prepararea 1-(2,4-diclorofenil)-3-(4-nitrofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)prop-2-en-1-one s-a utilizat următoarea metodă: Balonul cu un singur gât echipat cu receptor Dean – Stark și condensator de reflux a fost încărcat cu triazolilcetonă (10 mmol), aldehydă (11 mmol), catalizator (1 mol%, amestec de acid acetic și piperidină 1: 1) și benzen (100 ml). Amestecul rezultat a fost încălzit într-o baie de ulei pentru a menține refluxul ușor al solventului timp de 12 ore. Reacția a fost monitorizată prin CSS. După răcire la temperatura camerei, amestecul de reacție a fost spălat cu apă (2x50 ml) în pâlnie de separare, uscat cu sulfat de magneziu și distilat în vid. Purificarea, confirmarea stării/gradului de puritate urmează a fi efectuate. La moment avem cantități suficiente pentru cercetările planificate în anul 2021-2022.

A fost extinsă și continuată cercetarea pe *plantația cu splinuță Solidago virgaurea* în cadrul colecției CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”. Extinderea culturii s-a efectuat prin înmulțire pe cale vegetativă (separarea tufelor, fragmentarea rizomilor) în perioada de primăvară (lunile martie-aprilie), folosind în calitate de material săditor rizomi de *S. virgaurea* de la plantele din populațiile naturale identificate în rezervația peisagistică „Trebujeni” și zona de lizieră de pădure din raionul Nisporeni. Plantarea a fost efectuată după aceeași modalitate parcursă la înființarea culturii: fasonarea plantelor, divizarea tufelor și despărțirea rizomilor în fragmente mai mici, urmată de plantarea propriu zisă în rânduri, la distanța de 50-70 cm și la adâncimea de 25-30 cm. În perioada mai-iunie, s-au întreprins măsuri de întreținere a plantației, care includ 3-4 prașe manuale între rânduri. Au fost colectați rizomi de splinuță *S. virgaurea* și de sânziene-de-grădină *S. canadensis* în perioada martie-aprilie, ce au servit în calitate de material botanic pentru obținerea extractelor uscate și cercetările fitochimice ulterioare. Rizomii de *S. virgaurea* au fost colectați din rezervația peisagistică „Trebujeni”, iar rizomii de *S. canadensis* – din cadrul colecției CȘCPM a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Au fost continuate *studiile fizico-chimice asupra clorofenilviniltriazolonei* și elaborarea metodelor de analiză a acesteia. 2,4-diclorofenilviniltriazolona este o pulbere mărunț cristalină, albă cu nuanță bej, fără miros caracteristic. Este o substanță practic insolubilă în apă; greu solubilă în Cloroform și Acetonă; foarte greu solubilă în: Dimetilsulfoxid, Alcool etilic, Acid acetic, Benzen, Toluen. Identificarea Clorului ion se efectuează prin Metoda Beilstein. În urma procesului, flacăra se colorează în verde sau verde-albăstrui, fapt care demonstrează prezența ionului de clor. Grupa nitro aromatica se identifică cu NaOH la încălzire, are loc formarea compușilor de tip chinona de culoare galben-orange. Punctul de topire determinat prin metoda capilară a substanței este de 128,4°C. %LOD –pierdere prin uscare este de cel mult 0,5 %. Este o substanță Higroscopică: creșterea masei este mai mică de 15% și egală cu sau mai mare de 2%. S-a efectuat studiu proprietăților spectrale: în IR si s-au determinat grupele funcționale prezente în substanță: IR (ν / cm^{-1}): 3063,8, 1678,5, 1638,4, 1584,7, 1523,1, 1506,6, 1342, 1305,1, 1268,4, 1242,3, 1134,9, 1087,7, 994,5, 835,9, 780,3, 687,8, 668,6. Spectrofotometria UV-VIS: maximul de absorbire fiind 261,0 nm. Spectrele ^1H și ^{13}C RMN au fost înregistrate pentru soluții d₆-DMSO 2% pe un „Bruker-Avance III” (400,13 și 100,61 MHz). Schimbările chimice δ sunt date în ppm referindu-se la centrul semnalului folosind vârfurile solventului ca referință: d₆-DMSO 2,50 ppm. ^1H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8,72 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,13 (1H, d, d, J = 8,9, 1,9, Hz), 7,82 (1H, s), 7,78 (1H, td, J = 3,9, 1,6 Hz), 7,71 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, dt, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz). ^{13}C RMN (DMSO-d₆, 100 MHz): 189,9, 153,2, 148,7, 146,7, 141,7, 137,9, 137,0, 135,1, 135,0, 132,0, 131,7, 131,5, 130,3, 128,2, 124,2. Calculat pentru $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_3$, C 52,52, H 2,64%. Găsit C 52,46, H 2,59%. MS: calculat pentru m/z 388,01, găsit 388,1. Cromatografia în strat subțire a fost efectuată pe plăci TLC din aluminiu Merck, silicagel 60 acoperit cu indicator fluorescent F254. S-a determinat valoarea teoretică a $\log P = 3.2674$. $\log P < 5$ După Lipinski. S-a determinat valorile $\text{pK}_a = 4,0268$ și $\text{pK}_b = 9,9732$ a Nitrotriazonului pentru $c = 0,0005 \text{ mol/l}$. Rezultatele obținute vor fi utilizate în viitoarele studii de biodisponibilitate.

Au fost *obținute extracte uscate* din diferite produse vegetale obținute de la speciile g. *Solidago*: rizomi și rădăcini, frunze, părți aeriene, flori. Toate produsele vegetale fost extrase cu alcool etilic de 60% timp de 30 minute de agitare continuă, procedeul fiind repetat de 5 ori, până la epuizarea maximă. Extractele au fost filtrate prin hârtia Whatman nr.2 sub vid, utilizând pâlnia Buchner. Extractele

combinat s-au evaporat la rotovapor până la uscat la presiune redusă, temperatura 40°C și au fost păstrate la -4°C până la analiză. A fost efectuat studiul chimic calitativ și cantitativ al saponozidelor în diferite produse vegetale de la speciile g. *Solidago*. Analiza calitativă a fost efectuată prin reacții de culoare și sedimentare, iar dozarea s-a realizat prin metoda spectrofotometrică UV-VIS cu utilizarea testului vanilină-acid sulfuric, în corelare cu soluția standard de saponină, la lungimea de undă de 540 nm. Rezultatele studiului calitativ au demonstrat prezența saponozidelor triterpenice și lipsa celor steroidice în toate produsele vegetale analizate (părți aeriene, frunze și flori) ale ambelor specii din g. *Solidago*, însă efecte analitice mai pronunțate au fost specifice pentru frunze. Analiza cantitativă comparativă a saponozidelor denotă faptul că extractele uscate obținute din produsele vegetale ale plantelor sp. *S. canadensis* se prezintă printr-un conținut mai înalt de saponozide, spre deosebire de aceleași extracte uscate de *S. virgaurea*. De asemenea, se păstrează aceeași consecutivitate între conținutul de saponozide pentru același tip de extract uscat în cazul ambelor specii. Astfel, conținutul (mg/l) cel mai înalt de saponozide este caracteristic pentru extractele din frunze (*S. canadensis folia* – 291.12, *S. virgaureae folia* – 244.87), în ordine descrescătoare se poziționează extractele din părți aeriene (*S. canadensis herba* – 252.37, *S. virgaureae herba* – 228.62), urmate de cele din flori (*S. canadensis flores* – 188.62, *S. virgaurea flores* – 143.62). A fost efectuat studiul chimic calitativ și cantitativ al flavonozidelor în diferite produse vegetale de la speciile g. *Solidago*. Analiza comparativă calitativă a flavonozidelor a fost efectuată printr-o serie de reacții specifice (reacția cianidolului, reacția cu NaOH 10%, reacția cu vanilină în HCl concentrat, reacția cu acetat de plumb). Studiul cantitativ a fost realizat prin metoda spectrofotometrică, în corelare cu soluția de rutină, la lungimea de undă de 412 nm. Rezultatele studiului calitativ au demonstrat prezența flavonozidelor în frunzele și florile ambelor specii ale g. *Solidago*, însă efectele analitice mai pronunțate au fost specifice pentru frunze. Rezultatele analizei cantitative comparative denotă faptul că frunzele și florile sp. *S. canadensis* conțin o cantitate mai mare de flavonozide (frunze – 8.27%, flori – 7.65%), comparativ cu frunzele și florile sp. *S. virgaurea* (frunze – 3.57%, flori – 2.68%). În ambele specii, frunzele se remarcă printr-un conținut mai înalt de flavonozide (*S. virgaurea* – 3.57%, *S. canadensis* – 8.27%) în corelație cu florile (*S. virgaurea* – 2.68%, *S. canadensis* – 7.65%). A fost efectuat studiul chimic cantitativ al carotenoidelor în diferite produse vegetale de la speciile g. *Solidago* prin metoda spectrofotometrică, la lungimea de undă de 448 nm. Studiul fitochimic cantitativ comparativ al carotenoidelor în sp. g. *Solidago* a demonstrat prezența acestor compuși naturali în toate organele ambelor sp. de plante, însă cantitatea maximă de carotenoide s-a determinat în frunzele ambelor sp. ale g. *Solidago* (54% – splinuță, 44% – sânziene-de-grădină). Conținutul carotenoidelor în organele aceleiași specii variază în modul următor: pentru sp. *S. virgaurea*: 54% – frunze, 24% – părți aeriene și 22% – florile acesteia, iar în sp. *S. canadensis* raportul dat este inversat 44% – frunze, 30% – flori și 26% – părțile aeriene.

A fost efectuat **studiul chimic cantitativ comparativ al clorofilelor a și b** în produsele vegetale de tip frunze și flori recoltate de la speciile g. *Solidago* din flora R. Moldova. Dozarea s-a realizat în soluții extractive pe bază de acetonă de 85%, prin metoda spectrofotometrică, la lungimea de undă de 644 nm – maximul de absorbție al clorofilei b și la 663 nm – maximul de absorbție al clorofilei a. Analiza comparativă a conținutului de clorofile a și b demonstrează concentrația maximă a acestora în frunzele ambelor specii, comparativ cu florile acestora. În frunzele sp. *S. virgaurea* conținutul clorofilei a (27,6334 μg/ml) este mai înalt comparativ cu frunzele sp. *S. canadensis* (26,9078 μg/ml),

Însă acest raport se inversează pentru cantitatea de clorofile b (frunzele de *S. canadensis* – 46,4934 µg/ml, frunzele de *S. virgaurea* – 45,4189 µg/ml). Inflorescențele sp. *S. canadensis*, (clorofila a – 12,9640 µg/ml, clorofila b – 7,9532 µg/ml) sunt mai bogate în clorofilele a și b comparativ cu inflorescențele sp. *S. virgaurea* (clorofila a – 4,2467 µg/ml și clorofila b – 3,4209 µg/ml).

În urma **studiilor de preformulare** efectuate **a picăturilor auriculare combinate**, fiind evaluate 9 formulări cu utilizarea diversilor excipienți în mai multe coraporturi cantitative a fost selectată formularea Nr 4, ca una optimală. Pentru această formulare a fost elaborată tehnologia de preparare: într-o ceașca de porțelan se introduc 0,1g de clorhidrat de ciprofloxacina și 0,1 g de nitrat de econazol, amestecul se omogenizează. Se triturează la mojar cu o cantitate mică de apă, apoi se adaugă în porțiuni apă distilată (circa ½ din volumul ei) din formulă, triturând după fiecare adăugare, și excipienții: 5,0 g de PEG 400 și 0,02 g de nipagină (amestec 1). Se amestecă separat 2,0 g de polisorbitat 20 împreună cu 0,1 g ulei de busuioc, se obține emulsia primară; se omogenizează bine. Emulsia primară se incorporează lent prin amestecare continuă în amestecul 1. Se adaugă restul cantității de apă purificată. Se amestecă bine și se omogenizează suspensia. Se măsoară pH-ul suspensiei și dacă este cazul, acesta este ajustat cu ajutorul soluției tampon fosfat cu pH=6,0 (ad 0,1-0,3 ml) până la pH-ul convenit 5,0-7,5. La controlul vizual a suspensiei obținute se urmărește un aspect omogen, fără sedimentare rapidă.

A fost **cercetată ototoxicitatea** medicamentoasă pentru: extracte uscate din flori de *Solidago virgaurea* și *Canadensis* cu doze 100 mg/kg și 1000 mg/kg, dizolvate în alcool etilic 70%; compus combinat cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina și nitrat de econazol 1:1, doze de 100 și 1000 mg/kg, suspensii în apă. Modelarea experimentală s-a efectuat pe șobolani. Inducerea SSN s-a efectuat prin administrarea sol. gentamicină 100 mg/kg câte 1 ml i/m 1 dată/zi 5 zile. S-a urmărit: evaluarea auzului la șobolani – în interval de până la 10 zile după administrare; reflexul Rreyer – determinarea reacției șobolanilor la stimulii sonori de intensitate 70-80 dB în câmp liber auditiv de la distanța de 1 m s-a efectuat cu ajutorul aparatului PA5 Interacoustics; otoscopie – AD, AS. După inducerea animalului de laborator în somn medicamentos, cu otoscopul Visual Ear Pick F180 înzestrat cu sursă de lumină, s-a efectuat otoscopia pentru evaluarea conductului extern și a membranei timpanice. După efectuarea otoscopiei, animalelor cu lipsa modificărilor patologice din partea CAE și membrana timpanică s-a efectuat înregistrarea otoemisiunilor acustice tranzitorii (TEOEA) și otoemisiilor pe produs de distorsiune (DPOEA) cu ajutorul aparatului Neurosoft-Neuro-audio. Concentrațiile farmaceutice, cu corespunderea dozelor de 100 și, respectiv, 1000 mg/kg, a compușilor studiați au fost diluate în volume constante de soluție fiziologică de 0,9%, în funcție de doza substanțelor și cantitatea de lichid maximal admisibilă pentru administrare. În cadrul studiului preclinic, pe animale de laborator (șobolani) am constatat că produsele farmaceutice *Solidago virgaurea*, *Solidago canadensis* și compusul clorhidrat de ciprofloxacina+ nitrat de econazol nu posedă efect ototoxic. Astfel pot fi continuate cercetările farmacologice preclinice privind efectele otoprotectoare ale produselor studiate.

S-a realizat **studiul chimic comparativ al activității antioxidante** in vitro prin 2 metode complementare: ABTS și Testul Ferrozina (Capacitatea de chelare a metalelor grele) în extractele uscate obținute din produsele vegetale de tip frunze, părți aeriene și flori derivate de la plantele sp. *S. canadensis* și *S. virgaurea*. Metoda ABTS este bazată pe capacitatea soluției de analizat de a inhiba radicalul ABTS+ (acidul 2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfonic) comparativ cu antioxidantul

standart (Trolox). ABTS+ se generează acționând cu persulfatul de potasiu (K₂S₂O₈). Cu acest scop la 10 ml soluție ABTS 2 mM se adaugă 0,1 ml K₂S₂O₈ 70 mM; se lasă în repaus, la temperatura camerei, loc ferit de lumină pe 12-16 ore (timp necesar pentru formarea radicalului). Soluția de lucru se prepară din 1 ml soluție anterioară și 24 ml alcool etilic până la momentul când absorbanta la lungimea de undă 734 nm atinge valoarea 0,70±0,02. Reacția se petrece direct în cuvă. Pentru aceasta 10 ml soluție de analizat ori standard se adaugă la 0,99 ml ABTS+. Antioxidanții din probă inițiază imediat procesul de inhibiție a radicalilor liberi, provocând reducerea absorbției. Concomitent se prepară curba de calibrare a soluției Trolox de concentrația 2,5-30 μM. Procentul de inhibiție a soluției de analizat se interpolează pentru a calcula concentrația exprimată în echivalentul Troloxului (μM TEAC). Testul Ferrozina este bazat pe capacitatea de chelare a fierului. În prezența agenților de chelare, formarea complexului este perturbată, ducând la reducerea culorii. Măsurarea reducerii culorii permite estimarea activității de chelare a chelatorului coexistent. Pentru aceasta 50 μl soluție FeCl₂ μM se adaugă la 60 μl probă (10mg/ml). Reacția se inițiază prin adăugarea 200 μl soluție ferrozina 5 μM. Amestecul se lasă în repaus 10 minute la temperatura camerei. Absorbanta soluției se măsoară la 562 nm. În calitate de control pozitiv se utilizează soluția de acid dietilaminotetraacetic (EDTA). Studiul activității antioxidante în sp. g. *Solidago* din flora R. Moldova a demonstrat o activitate antioxidantă înaltă pentru toate extractele obținute din produsele vegetale ale ambelor specii, însă acțiunea antioxidantă cea mai pronunțată a fost specifică pentru extractele obținute din frunzele ambelor sp. ale g. *Solidago*, prin ambele metode (34,31 μM TEAC/80,19% – splinuță; 44,17 μM TEAC/81,49 % – sânziene-de-grădină). Metoda ABTS/ TEAC a arătat că extractul din frunzele sp. *S. canadensis* posedă cea mai înaltă activitate antioxidantă (44,17 μM TEAC) după care urmează în descresștere părțile aeriene – 39,32 μM TEAC și florile – 35,37 μM TEAC, iar pentru sp. *S. virgaurea* raportul dat este inversat: frunze – 34,31 μM TEAC, părți aeriene – 33,25 μM TEAC și flori – 30,92 μM TEAC. Analiza comparativă a activității antioxidante prin metoda de chelare a fierului a demonstrat o diferență nesemnificativă în rezultatele obținute pentru produsele vegetale ale sp. *S. canadensis*: printr-o capacitate maximă de chelare s-au evidențiat frunzele de sânziene-de-grădină (81,49%), urmate de părțile aeriene ale plantei (80,19%) și florile acesteia (79,65%). Aceiași consecutivitate se păstrează și pentru produsele vegetale de splinuță: capacitatea maximă de chelare s-a demonstrat pentru frunze (80,19%), urmate de părți aeriene (79,55%) și flori (79,01%). Astfel, prin metoda de chelare a fierului a fost stabilită o capacitate evidențiată de chelare a fierului pentru toate produsele vegetale analizate de la ambele specii, totuși printr-o activitate antioxidantă mai înaltă s-au evidențiat produsele vegetale ale sp. *S. canadensis*.

Evaluarea **activității antifungice** a arătat că Nitrotriazonul manifestă activitate antifungică înaltă, cu valori CMI variind de la 0,07 mM la 0,14 mM și CMF 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. Nitrotriazonul a prezentat o **activitate antibacteriană** mai pronunțată, cu valori CMI și CMB variind de la 0,0006 la 0,0013 mM, în comparație cu medicamentele de referință Ampicilină și Chloramphenicol. Nitrotriazonul a prezentat o **activitate antimicobacteriană** pozitivă, cu valori CMI și CMB variind de la 100 la 200 μg/ml.

A fost cercetată **activitatea antibacteriană** a extractelor uscate obținute din părți aeriene și rizomi cu rădăcini ale speciilor g. *Solidago*. Extractele au fost dizolvate în dimetilformamidă (concentrația 10 mg/ml). Cercetările au fost efectuate prin metoda diluărilor în serie în mediul nutritiv

lichid (bulion peptonat din carne 2 %, pH=7,0). În calitate de culturi de referință au fost folosite: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*. Culturile investigate de microorganisme, crescute timp de 24 de ore pe agar peptonat înclinat, au fost spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu și diluate până la nivelul standardului optic de turbiditate cu obținerea inoculatelor ce conțin 1 mln de corpi microbieni în 1 ml de mediu. Inoculatele obținute au fost diluate cu substanța în raport de 1:1. Culturile obținute au fost supuse termostatării la temperatura de 37° C (timp de 24, 48 ore). În calitate de control au servit mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără conținutul compusului studiat. Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual. Activitatea bacteriostatică s-a stabilit în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid. Activitatea bactericidă s-a determinat în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțarea repetată pe geloză peptonată timp de 24 ore. Astfel, s-a constatat că activitatea bacteriostatică a extractului obținut din produsul vegetal *Solidaginis virgaureae herba* este în limita concentrațiilor 75 mcg/ml, iar activitatea bactericidă variază în limitele concentrațiilor 150 mcg/ml-300 mcg/ml și constituie față de *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* și *Kl. pneumoniae* – 150 mcg/ml, față de *E. coli* – 300 mcg/ml. Activitatea bacteriostatică a extractului obținut din PV *Solidaginis virgaureae rhizomata cum radicibus* variază în limitele concentrațiilor 75 mcg/ml-150 mcg/ml și constituie față de *P. aeruginosa* – 75 mcg/ml, iar față de celelalte test-culturi bacteriene investigate – 150 mcg/ml. Activitatea bactericidă a extractului variază în limitele concentrațiilor 150 mcg/ml-300 mcg/ml și constituie față de *P. aeruginosa*, *E. faecalis* – 150 mcg/ml, iar față de *S. aureus*, *E. coli*, *Kl. pneumoniae* – 300 mcg/ml. Activitatea bacteriostatică a extractului obținut din PV *Solidaginis canadensis herba* variază în limitele concentrațiilor 75 mcg/ml-150 mcg/ml și constituie față de *P. aeruginosa* – 75 mcg/ml, iar față de celelalte test-culturi bacteriene investigate – 150 mcg/ml. Activitatea bactericidă variază în limitele concentrațiilor 150 mcg/ml-300 mcg/ml și constituie față de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* – 150 mcg/ml, iar față de *E. coli*, *Kl. pneumoniae* – 300 mcg/ml. Extractul obținut din PV *Solidaginis canadensis rhizomata cum radicibus* a manifestat activitate bacteriostatică față de toate test-culturile bacteriene cercetate în concentrația – 75 mcg/ml. Activitatea bactericidă variază în limitele concentrațiilor 75 mcg/ml-150 mcg/ml și constituie față de *S. aureus* – 75 mcg/ml, iar față de *E. coli*, *E. faecalis*, *Kl. pneumoniae*, *P. aeruginosa* – 150 mcg/ml.

A fost evaluată **biodisponibilitatea compoziției de picături auriculare combinate** Nr. 4, mai optimală după caractere organoleptice și tehnologice la etapa de preformulare. BD reprezintă un parametru farmacocinetic caracterizat prin: cantitatea de SA eliberate dintr-o formă farmaceutică și absorbită în circulația sistemică și viteza cu care SA este eliberată și absorbită. Evaluarea biodisponibilității în procesul de elaborare a unui medicament este o condiție obligatorie. BD picăturilor auriculare este influențată de mai mulți factori: fiziologici, patologici, medicamentoși și factori de mediu. Din punct de vedere anatomic, urechea este un organ senzitiv complex format din segmentul periferic, căile de conducere a impulsurilor nervoase și segmentul central. Particularitățile fiziologice influențează în mod direct disponibilitatea medicamentelor aplicate topic. Una din problemele BD picăturilor otice reprezintă Traversarea barierei hemato-labirintice. Astfel substanțele cu masă moleculară sau sarcină electrică mare trec cu dificultate membrana, legarea de proteinele plasmatiche influențează negativ traversarea barierei hemato-labirintice. Pe când liposolubilitatea mare ușurează trecerea prin membrana biologică, iar prezența potențialului pozitiv neobișnuit din scala

medie a urechii interne limitează trecerea substanțelor medicamentoase încărcate pozitiv. Pentru dozarea SA în procesul de evaluare a BD a fost elaborată metoda Spectrofotometrică UV-VIS, care este o alternativă mai simplă celei cromatografice de lichide. Solvenții utilizați pentru analiză au fost: Metanol și Acid clorhidric de 0,1 M. La elaborarea metodei s-a ținut cont de particularitățile spectrale ale ambelor substanțe. Metoda de determinare propusă pentru determinarea BD a fost tehnica de lucru cu utilizarea celulei de difuziune Franz, care reprezintă un aparat experimental pentru evaluarea cedării substanțelor medicamentoase încorporate în formele farmaceutice, obiectivul căruia este: identificarea principalelor parametri farmacocinetici în timpul procesului de formulare care pot modifica BD medicamentelor *in vivo*. În urma analizei spectrofotometrice a substanțelor probă și standard cu $C=0,005\%$ și amestecului mecanic, la înregistrarea spectrelor de absorbție am concluzionat că este necesar de mărit concentrația la nitrat de econazol și de micșorat la clorhidrat de ciprofloxacina. S-a mărit concentrația pentru EC până la 40 mcg/ml și s-a micșorat pentru CIP la 12 mcg/ml. Conform DAN, econazolul se analizează după lungimea de undă 270 nm, dar deoarece ambele substanțe au lungimi de undă apropiate, în calitate de lungime de undă analitică pentru econazol a fost selectat al doilea maxim de absorbție de $\lambda = 230$ nm. Pentru a putea fi folosită pentru dozarea substanțelor active la evaluarea BD picăturilor auriculare combinate, metoda elaborată a fost validată conform parametrilor: linearitate, exactitate, sensibilitate, precizie și robustețe. Pentru determinarea disponibilității farmaceutice *in vitro* a picăturilor auriculare combinate s-a utilizat aparatul ELECTRO LAB DISSOLUTION TESTER, cu utilizarea membranelor de difuzie artificiale (celofan), și naturale (intestin de porc și ureche de porc); au fost setați parametrii maximal apropiați de parametrii naturali la administrarea intraauriculară și anume: temperatura mediului – 37 °C, viteza de rotație – 20 rotații/min, natura mediului – metanol, volumul mediului – 250 ml, volumul formei farmaceutice luate pentru analiză este de 5 ml; prelevarea probei se va efectua la diferite intervale de timp, a câte 5 ml de probă, mediul analizat, periodic va fi suplinit cu 5 ml solvent, pentru a păstra volumul mediului constant de 250ml, Pentru analiză utilizăm coșul rotativ, care va fi acoperit din exterior cu celofan și fixat bine. În urma calculelor farmacocinetice, se observă că CIP se absoarbe mai lent, C_{max} se atinge după 120 min, iar EC mai repede, după 105 min se absorb peste 84%. În schimb, rata de eliminare este mai mare la CIP. Pentru utilizarea membranelor biologice de analiză este necesar prelucrarea acestora. Intestinul de porc trebuie curățat, spălat din ambele părți și congelat la -18°C, iar înainte de experiment se prelucrează cu soluție tampon fosfat, de pH=7. La utilizare urechii de porc în calitate de membrană de difuzie, aceasta inițial s-a ras de peri, s-a spălat, s-a separat pielea de cartilaj, apoi s-a congelat. Cu câteva ore înainte de experimentul propriu-zis s-a decongelat și s-a plasat în soluție tampon fosfat pentru 2 h. Rezultatele cedării prin ureche de porc denotă o absorbție mai lentă pentru ambele substanțe (grosimea stratului mai mare și mărimea porilor mai mică); această membrană este cea mai apropiată anatomic și fiziologic de membrana auriculară la om. Parametrii farmacocinetici însă sunt în corelare cu datele obținute în experiențele ulterioare cu alte tipuri de membrane.

A fost **elaborată și validată metoda spectrofotometrică UV-Vis** de dozare a nitrului de econazol și a clorhidratului de ciprofloxacina din forma farmaceutică combinată. În calitate de soluție de referință au fost utilizați solvenții: acid clorhidric 0,1M și apă. La analiza spectrului soluțiilor în acid clorhidric 0,1M au fost depistate maximele caracteristice pentru clorhidrat de ciprofloxacina standard și proba: 239, 278, 316nm și 278, 316, 329nm, respectiv. La analiza spectrului soluțiilor în

apă au fost depistate maximele caracteristice pentru clorhidrat de ciprofloxacina standard și proba: 237, 272, 323nm și 273, 323nm, respectiv. Bazându-se la informația obținută, a fost pregătit și analizat amestec mecanic (1:1): nitrat de econazol (EC) și clorhidrat de ciprofloxacina (CIP). La analiza spectrului soluției în alcool metilic a amestecului mecanic de EC și CIP (1:1), au fost depistate maximele caracteristice pentru aceste substanțe: pentru EC la 225/218 nm și pentru CIP la 278 nm. S-a determinat conținutul cantitativ a fiecărui ingredient, care s-a încadrat în limitele 98-102%. A fost efectuată validarea metodei spectrofotometrice de dozare a EC și CIP din picături combinate și s-a stabilit: limita de detecție (LOD) pentru EC și CIP e 1,2628 și 0,3844 μg/ml, respectiv; și limita de cuantificare (LOQ) pentru EC și CIP e 3,8266 și 1,1648 μg/ml, respectiv. S-a cercetat linearitatea metodei spectrofotometrice de dozare a EC și CIP din picături combinate pe domeniile de concentrație 5-40 μg/ml. Determinările au fost efectuate în triplicate. Valoarea R² (regresia liniară prin metoda celor mai mici pătrate) este mai mare de 0,99 pentru EC și CIP. A fost determinată repetabilitatea pentru 6 probe, la nivelul de concentrație a substanței medicamentoase de 100%, în aceeași zi, respectându-se aceleași condiții; precizia intermediară (de către diverși operatori cercetată în 2 zile diferite, în același condiții, efectuându-se câte 6 determinări) și robustețea metodei. Rezultatele obținute denotă că, metoda spectrofotometrică elaborată este repetabilă, precisă și robustă (RSD<2)

De la plantele anul II de vegetație, cultivate pe terenul CȘCPM din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, a fost **recoltată biomasa proaspătă de monardă** în faza de butonizare – înflorire. Materia primă s-a supus hidrodistilării, utilizând o instalație de laborator cu capacitatea de încărcare 1,0-1,2 kg produs vegetal proaspăt. Din 56 kg materie primă, în 50 încărcături, s-a obținut 418 g ulei volatil de monardă. Produsul a fost analizat conform cerințelor DAN, elaborate anterior. O parte din biomasa de monardă s-a uscat în condiții naturale. După uscarea și înlăturarea lăstarilor lignificați s-a obținut 8,2 kg produs vegetal. Produsul obținut s-a utilizat la optimizarea procedurii tehnologice de obținere a substanței active „Ulei volatil de monardă cu timochinonă”.

Totodată, s-a **evaluat compoziția fito-chimică a plantelor de monardă**, anul II de vegetație. S-a depistat că, din cauza condițiilor climaterice nefavorabile (insuficiența razelor solare și temperaturi scăzute), conținutul compușilor fenolici volatili (timol și carvacrol) în părțile aeriene de monardă a fost mai jos comparativ cu anii precedenți, dar în limitele acceptabile conform DAN, iar conținutul diferitor grupe de compuși polifenolici nu s-a modificat semnificativ.

Compoziția produsului elaborat „Monardă, picături bucofaringiene” a **fost optimizată** în scopul îmbunătățirii stabilității agregative a soluției diluate (forma finală aplicată pe mucoasa cavității bucale), precum și parametrilor organoleptici. Totodată, **s-a elaborat o nouă compoziție** a picăturilor bucofaringiene, fără etanol, preconizată conducătorilor mijloacelor de transport, copiilor și altor categorii, când utilizarea etanolului nu este dorit. Pentru acest produs **s-au selectat indicii de calitate** care vor fi incluși în DAN.

S-a **confirmat compatibilitatea fizico-chimică** a uleiului volatil de monardă cu un șir de substanțe auxiliare, utilizate la prepararea formelor farmaceutice stomatologice semisolide.

Au fost **elaborate compoziția și procedeele tehnologice** de preparare a 3 forme farmaceutice semisolide cu ulei volatil de monardă, preconizate în tratamentul afecțiunilor stomatologice:

- Gel gingival pe bază hidrofilă, destinat aplicării pe suprafața mucoasei;
- Unguent stomatologic – pentru introducerea în pungile gingivale cu ajutorul seringii;
- Pastă stomatologică adezivă cu cedarea prolongată, destinată aplicării pe suprafața mucoasei.

S-au **elaborat metode de analiză calitativă și cantitativă** pentru produsele stomatologice semisolide. Luând în considerație faptul, că substanțele auxiliare utilizate pot modifica ireversibil coloanele cromatografice, s-a decis aplicarea metodei spectrofotometrie UV. Pentru identificare s-a selectat metoda spectrofotometrie derivată de ordinul 2 și reacția de culoare cu 4-nitrozobenzol la fenoli. Pentru dozare se va aplica metoda spectrofotometrie diferențială.

Procedeu de obținere a substanței active „Ulei volatil de monardă cu timochinonă”, elaborat anterior, **a fost optimizat** prin modificarea unor parametri tehnologici, ce a permis de majorat conținutul de timochinonă de la 20-32% până la 36-41%.

S-a **efectuat studiul pilot de biodisponibilitate** al principiilor active din extractul fluid și picăturile bucofaringiene de monardă la aplicarea pe mucoasa bucală. Pentru realizarea studiului s-a **elaborat tehnica** de lucru corespunzătoare pentru dozarea principiilor active de monardă în prezența salivei prin metoda HPLC-UV. Datele preliminare arată că biodisponibilitatea fenolilor volatili din ambele forme este în jur de 30-50%, iar concentrațiile bactericide în lichidul bucal se mențin până la 30-40 min după procedura de aplicare, fapt ce trebuie confirmat în studii preclinice și clinice desfășurate.

Rezultatele **cercetării activității antimicrobiene** au avut la bază stabilirea *in vitro* a capacității de inhibiție a creșterii și multiplicare a agenților patogeni prin determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) a substanțelor studiate (produsele de monardă și cele din substanța medicamentoasă de sinteză (2,4-clorofenilviniltriazolon, izomerul 2,4-diclorofenilviniltriazolon), utilizând tulpinile certificate de microorganisme *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883). Evaluarea rezultatelor testării preparatelor pe mediul lichid s-a efectuat prin utilizarea sistemului BACTEC MGIT 960 dotat cu sistemul computerizat EpiCenter și TBeXiSt. Acest sistem permite monitorizarea apariției creșterii microbiene la fiecare 60 minute, cu prezentare grafică a intensității creșterii. Evaluarea rezultatelor testării preparatelor pe mediul solid s-a efectuat vizual, activitatea bactericidă stabilindu-se în cazul lipsei creșterii microorganismelor pe mediul nutritiv.

- Uleiul volatil de monardă cu timochinonă și-a manifestat activitatea bactericidă pe tulpina de *Staphylococcus aureus* la concentrația de 500 μg /ml după expoziția de 24 ore.
- Pentru uleiul volatil de monardă fără timochinonă, s-a atestat acțiune bacteriostatică pe tulpina de *Staphylococcus aureus* la concentrația de 500 μg /ml la expoziția de 24 ore.
- Extractului fluid de monardă a manifestat activitatea bacteriostatică pe tulpina de *Enterococcus faecalis* la concentrația de 500 μg /ml după expoziția de 24 ore. S-a înregistrat acțiune bacteriostatică a extractului fluid de monardă pe tulpina de *Staphylococcus aureus* la concentrația de 500 μg /ml după expoziția de 20 minute, 2 ore, 4 ore și 24 ore. După expoziția de 24 ore, extractul fluid de monardă a manifestat acțiune bacteriostatică pe tulpina de *Staphylococcus aureus* la concentrația de 50μg /ml, 100 μg /ml și 500 μg /ml.

Pentru produsele din substanța medicamentoasă de sinteză (2,4-clorofenilviniltriazolon, izomerul 2,4-diclorofenilviniltriazolon) rezultatele preliminare nu au fost concludente, astfel, la etapa actuală substanțele medicamentoase de sinteză sunt supuse testării repetate cu ajustarea procedurilor de lucru.

6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații

Lista publicațiilor din anul 2021 în care se reflectă doar rezultatele obținute în proiect, perfectată conform cerințelor față de lista publicațiilor (a se vedea anexa)

Notă: Lista va include și brevetele de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții (conform Anexei 1A)

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Impactul științific constă în creșterea competitivității și vizibilității activității de cercetare: articole publicate, participări la conferințe științifice.

Ca **impact economic**, rezultatele obținute în cadrul proiectului vor contribui în perspectivă la apariția unor noi preparate antiinfecțioase stomatologice și auriculare inofensive pe piața farmaceutică, reducerea consumului de antibiotice și a rezistenței bacteriene și fungice.

Ca **impact social** proiectul contribuie la dezvoltarea și calificarea resurselor umane, prin atragerea și implicarea tinerilor cercetători în activități de cercetare complexe, interdisciplinare și multinaționale.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

- **Birou 101** – 10,7 m² (*incinta Catedrei Chimie Farmaceutică și toxicologică*)
 1. Calculator DELL OPTYPlex 210L, conectat la internet (a.2007)
 2. Imprimantă OKYB 4250 (a.2007)
 3. Scanner HP 3800 (a.2007)
 4. Cromatograf de gaze GC (Shimadzu GC 2014A (a.2006)

- **Birou 108** – 8,7 m² (*incinta Catedrei Chimie Farmaceutică și toxicologică*)
 1. Calculator DELL OPTYPlex 210L, conectat la internet (a.2006)
 2. Imprimantă OKYB 4250 (a.2006)
 3. Scanner HP 3800 (a.2006)
 4. Microscop binocular XSZ – 2050 (a.2008)
 5. Bidistilator (a.2012)
 6. Sistem pentru cromatografia în strat subțire (a.2011)

- **Birou 109** – 9,2 m² (*incinta Catedrei Chimie Farmaceutică și toxicologică*)
 1. Copiator multifuncțional Canon MF 3228 (a.2007)
 2. Calculator DELL OPTYPlex 330 (a.2007)
 3. Polarimetru „ATAGO DR-M2” (a.2013)
 4. Termostat INE 400 (a.2007)

- **Birou 112** –18,2 m² (*incinta Catedrei Chimie Farmaceutică și toxicologică*)

1. Calculator DELL OPTYPlex 210L, conectat la internet (a.2007)
2. Imprimantă Xerox Laser 3117 (a.2007)

• **Birou 113**– 28,1 m² (*incinta Catedrei Chimie Farmaceutică și toxicologică*)

1. Dispozitiv pentru determinarea punctului de topire Kreuess model KSP II (a.2008)
2. Dispozitiv pentru titrarea potențimetrică „Titrino plus 848” (2009)
3. Potențiomtru Consort C 861 P (a.2009)
4. Calculator DELL OPTYPlex 210L, conectat la internet (a.2007)
5. Refractometru DR-M2 (a.2012)
6. Tester de dizolvare (a.2012)
7. Evaporator portativ de laborator cu pompă de vid (a.2012)
8. Steriomicroscop SZB 350 (a.2015)
9. Sobă cu muftă (a.2016)

• **Birou 114**– 18,5 m² (*incinta Catedrei Chimie Farmaceutică și toxicologică*)

1. Calculator DELL OPTYPlex 210L, conectat la internet (a.2018)
2. Calculator ACER Veriton, conectat la internet (a.2012)
3. Baie de apă ultrasonoră Saphir YZB 2,8 TTA (a.2007)
4. Aparat pentru determinarea dezagregării comprimatelor și capsulelor „Erweka” (a.2011)
5. Balanță analitică electronică „Discoveryn” DV 215 CD (a.2013)
6. Spectrofotometru „Agilent” (a.2006)
7. Pompă p/u filtrare în vid (a.2008)
8. pH-metru (a.2007)
9. Printer OKI (a.2009)
10. Scanner HP3800 (a.2007)
11. Balanță electronică OXAUS (a.2007)
12. Sistem HPLC (a.2008)
13. Imprimantă color (a.2008)
14. Detector refractometru RID-10A (a.2008)
15. Dispozitiv medical de determinare a țesutului de dezintegrare (a.2010)
16. Fujitsu Siemens (a.2012)
17. Degazator p/u HPLC SHIMASDZU
18. Coloană cromatografică XDB-6 buc. (a. 2018)
19. Lampă UV cu filtru (a.2012)
20. Laptop NB ASUS (a.2019)
21. Imprimantă multifuncțională MFD Canon (a.2019)

• **Demisol** - 62,2 m² (*incinta Farmaciei Universitare*)

Depozit de reactivi, veselă și substanțe auxiliare

• **Birou 101**– 20 m² (*incinta blocului din str. Testimițanu 22/4*)

1. Centrifuga de laborator clinic OPN 3.02, “Дастан” (a.2012)

2. Dulap de uscare DOV 23A, China (a.2013)
3. Balanță analitică electronică RADWAG, model AS 60/220/C/2 (Polonia) (a.2012)
4. Balanță electronică AXIS(a.2013)
5. Baie de apă ultrasonoră “Elma”, Tip S 30 H (Germania) (a.2012)
6. Baie de apă cu termostatare WB-6 (a.2012)
7. Termostat model 0132 (Memmert INF 400) (a.2008)
8. Separator de lichide (a.2012)
9. Frigider Samsung (a.2012)
10. Detector fluorimetric 1260 INFINITY

• **Birou 102** – 20 m² (*incinta blocului str. Testimițanu 22/4*)

1. Sistem de cromatografie de lichide HPLC, Agilent seria 1260 (a.2012)
2. Spectrofotometru Lambda 25, Perkin Elmer (a.2008)
3. Balanță electronică OHAUS (a.2008)
4. Baie de apă ultrasonoră „Sapfir” (a.2008)

• **Birou 405** – 16 m² (*incinta blocului din bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165*)

1. Calculator DELL OPTYPlex 210L, conectat la internet (a.2008)
3. Calculator ACER (a.2017)
4. Telefon Panasonic (a.2007)

• **Birou 406** – 16 m² (*incinta blocului din bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165*)

1. Calculator WORKSTATION PC 5470, conectat la internet (a.2017)
2. Imprimantă Xerox Phaser 3117(a.2017)
3. Calculator WORKSTATION PC – 2 (a.2015)
4. Xerox, printer, scanner Work Centre3119 (a.2012)
5. Telefon Panasonic (a.2007)

• **Birou 409** – 13 m² (*incinta blocului din bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165*)

1. Frigider cu congelator „Nord” (a.2007)
2. Telefon Panasonic KX-TS (a.2007)
3. Dulap de sterilizare a instrumentelor 2B-151 (a.2009)

• **Birou 410** – 10 m² (*incinta blocului din bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165*)

Accesorii pentru spălătorie

• **Birou 411** – 18 m² (*incinta blocului din bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165*)

1. Cușcă metalică cu suport (a.2017)
2. Instrumentar experimental chirurgical -1 set (a.2013)
3. Balanta electronica AD-510(a.2012)
4. Microscop Optica B191 (a.2014)
5. Cușcă pentru rozatoare (a.2013)

6. Rafturi metalice -1 set (a.2013)
7. Trusa medicala -1(a.2013)
8. Dulap de uscare IIC-80 (a.2015)
9. Audiometru PA-5(a.2015)
10. Neuro-audio-screen
11. Sistem de achiziție de date de înaltă performanță
12. Amplificator în punte (punte de amplificare FE 221)
13. Ventilator pentru animale de laborator
14. Traductor de tensiune arterială
15. Termometru digital cu infraroșu T-One

• **Birou 417** – 25 m² (*incinta blocului din bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165*)

1. Calculator ACER Veriton, conectat la internet (a.2013)
2. Imprimantă multifuncțională (a.2018)
3. Telefon Panasonic (a.2007)

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

1. Laboratorul Resurse vegetale, reprezentant al Grădinii Botanice (Institut) (*contract de colaborare nr. 128 din 21.12.2017*).
2. ÎCS Eurofarmaco SA (*acord de parteneriat nr.101 din 18.10.2019*).
3. Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc" (*acord de parteneriat nr.43 din 20.01.2020*). Pe parcursul realizării etapelor planificate pentru anul 2021 s-au efectuat cercetări comune în colaborare cu Laboratorul de infecții intraspitalicești (activitatea antibacteriană). Sinteza compusului antifungic a fost realizată la Institutul de Chimie.

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

11. Dificultățile în realizarea proiectului

Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.

Financiare: Finanțarea instituțională a fost nulă, fapt care nu a permis procurarea aparaturii necesare, de asemenea, din același motiv a fost imposibilă reparația utilajului care a ieșit din funcțiune - Cromatograful de lichide de înaltă presiune și Spectrofotometrul UV-VIS, ceea ce a dus la paralizarea lucrului din etapa II și IV.

Organizatorice: Dificultăți la achiziționarea reagenților și consumabilelor de laborator prin procedura complexă de achiziții, termeni foarte îndelungați și lipsa ofertelor. Aprovizionarea întârziată cu reactivi și materiale necesare comandate pentru anul curent a dus la realizarea parțială a sarcinilor preconizate și trecerea acestora pe anul următor, fapt ce poate amâna finisarea lucrărilor și publicarea rezultatelor obținute. Procedul de achiziție al reactivelor,

materialelor necesare devine tot mai dificil și consumă tot mai mult timp, adesea fără rezultate pozitive.

Legate de resursele umane: Plecarea personalului calificat din proiect. Instruirea noului personal cere timp și finanțare suplimentară. Lipsa laboranților calificați, titulari. În laboratoarele științifice se simte insuficiență de laboranți calificați, titulari, precum și lipsa personalului tehnic pentru întreținerea utilajului.

12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:

➤ Manifestări științifice internaționale (în străinătate)

1. UNCU, L., dr. șt. farm., conf.univ.; *Congresului Național de Farmacie, Ed. XVIII-a*; Societatea de Științe Farmaceutice din România, Universitatea din Oradea, Facultatea de Medicină și Farmacie, România, 15-17 septembrie, 2021; Comunicare cu titlul: „Validarea metodei spectrofotometrice de dozare a unor picături auriculare combinate” - poster. Disponibil: https://cnfronline.ro/images/Brosura_Congres_CNFR_2021.pdf

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

➤ Manifestări științifice naționale

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

• **Comunicări orale**

1. VALICA, V., dr. hab. șt. farm., prof.univ., *Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*; Centrul Științific al Medicamentului din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 14 mai, 2021; Comunicare în plen cu titlul: „Actualități și perspective de cercetare a medicamentului în cadrul CȘM USMF „Nicolae Testemițanu” – oral. Disponibil: https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf
2. UNCU, L., dr. șt. farm., conf. univ., *Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*; Centrul Științific al Medicamentului din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 14 mai, 2021; Comunicare în plen cu titlul: “Metode de analiză aplicate în studiile de elaborare a produselor farmaceutice combinate” – oral. Disponibil:

https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf

3. DRUMEA, M., st. drd., *Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*; Centrul Științific al Medicamentului din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” , Chișinău, Republica Moldova, 14 mai, 2021; Comunicare cu titlul: „Nitrotiazon – un nou derivat nesaturat al 1,2,4-triazolului cu acțiune antifungică. Relație structură-activitate.” – oral. Disponibil: https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf
4. FURSENCO, C., st. drd., *Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*; Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică sub patronatul USMF „Nicolae Testemițanu” și Facultății de Farmacie, Republica Moldova, Chișinău, 01-02 octombrie, 2021; Comunicare cu titlul: „Profilul saponozidelor în specii ale g. *Solidago*” – oral. Disponibil: https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat._Chisinau_1-2.10.21_Mater_prog._rezum_ISBN.pdf
5. UNCU, L., dr. șt. far., conf.univ., *Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*; Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică sub patronatul USMF „Nicolae Testemițanu” și Facultății de Farmacie, Republica Moldova, Chișinău, 01-02 octombrie, 2021; Comunicare cu titlul: „Suplimente și produse din plante adulterate” – oral. Disponibil: https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat._Chisinau_1-2.10.21_Mater_prog._rezum_ISBN.pdf

• **Postere**

1. NICOLAI, E., st. drd., *Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*; Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu” , Chișinău, Republica Moldova, 14 mai, 2021; Comunicare cu titlul: „Determinarea termenului de valabilitate a picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacina, dexametazonă, loratadină și ulei volatil de busuioc” - poster. Disponibil: https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf
2. FURSENCO, C., st. drd., *Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*; Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică sub patronatul USMF „Nicolae Testemițanu” și Facultății de Farmacie, Republica Moldova, Chișinău, 01-02 octombrie, 2021; Comunicare cu titlul: „Compuși chimici cu acțiune antimicrobiană în speciile genului *Solidago*” – poster. Disponibil: https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat._Chisinau_1-2.10.21_Mater_prog._rezum_ISBN.pdf

[2.10.21 Mater prog. rezum ISBN.pdf](#)

3. DONICI, E., dr. șt.farm. *Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*; Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 14 mai, 2021; Comunicare cu titlul: „Cedarea in vitro a ciprofloxacinei și econazolului din picături auriculare combinate” - poster. Disponibil: [https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program invitatie 14.05.2021 1.pdf](https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program%20invitatie%2014.05.2021%201.pdf)
4. FURSENCO, C., st. drd., *Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*; Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 14 mai, 2021; Comunicare cu titlul: „Studiul chimic comparativ al saponozidelor din speciile genului *Solidago*” - poster. Disponibil: [https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program invitatie 14.05.2021 1.pdf](https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program%20invitatie%2014.05.2021%201.pdf)
5. UNCU, L., dr. șt. farm., conf.univ., *Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*; Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică sub patronatul USMF „Nicolae Testemițanu” și Facultății de Farmacie, Republica Moldova, Chișinău, 01-02 octombrie, 2021; Comunicare cu titlul: „Compuși chimici cu acțiune antimicrobiană în speciile genului *Solidago*” – poster. Disponibil: [https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat.%20Chisinau 1-2.10.21 Mater prog. rezum ISBN.pdf](https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat.%20Chisinau%201-2.10.21%20Mater%20prog.%20rezum%20ISBN.pdf)
6. UNCU, L., dr. șt. farm., conf.univ., *Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*; Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică sub patronatul USMF „Nicolae Testemițanu” și Facultății de Farmacie, Republica Moldova, Chișinău, 01-02 octombrie, 2021; Comunicare cu titlul: „Determinarea proprietăților fizico-chimice ale uleiului volatil de busuioc, utilizat pentru prepararea picăturilor auriculare combinate” – poster. Disponibil: [https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat.%20Chisinau 1-2.10.21 Mater prog. rezum ISBN.pdf](https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat.%20Chisinau%201-2.10.21%20Mater%20prog.%20rezum%20ISBN.pdf)
7. DONICI, E., dr. șt. farm., *Conferința științifică națională cu participare internațională anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*; USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie 2021. Comunicare cu titlul: „Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică” - poster. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>
8. DRUMEA, M. st. drd., *Conferința științifică națională cu participare internațională anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*; USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie 2021. Comunicare cu titlul: “Perspective de utilizare a unui nou derivat nesaturat al 1,2,4-triazolului cu acțiune antifungică

- și antibacteriană – Nitrotriazon” – poster. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>
9. EVTODIENCO, V., cercet.șt.inf.; *Conferința științifică națională cu participare internațională anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*; USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie 2021. Comunicare cu titlul: „Aplicarea difracției cu raze X în cercetarea compatibilității substanțelor active cu excipienții” – poster. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>
10. UNCU, L., dr. șt .farm., conf.univ., *Conferința științifică națională cu participare internațională anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*; USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie 2021. Comunicare cu titlul: „Validarea metodei spectrofotometrice pentru dozarea unor capsule combinate” – poster. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>

Model:

Numele, prenumele, titlul științific al participantului; Titlul manifestării (cu indicarea tipului de manifestare – internațională, națională etc.); Organizatori, țara, perioada desfășurării evenimentului; Titlul comunicării/raportului susținut (cu indicarea tipului de prezentare – oral, poster etc.)

13. Aprecieri și recunoașterea rezultatelor obținute în proiect (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

- VALICA, Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ., *premiu pentru locul I*; Concursul de performanță ”Impactul activității de cercetare”, categoria ”Profesorul anului”.
- CASIAN, Igor, dr. șt. farm., conf. cercetător, *Diploma Academiei de Științe*, cu prilejul Zilei Internaționale a Științei pentru Pace și Dezvoltare. Hotărârea Prezidiului AȘM nr. 212 din 23 decembrie 2020.

14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media:

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
- Articole de popularizare a științei

15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului:

- PARIU, Sergiu, *Eficiențizarea diagnosticului și farmacoterapiei afecțiunilor analizatorului auditiv*. Teză de doctor habilitat în științe medicale. Consultanți științifici Gonciar Veaceslav, dr. hab. șt. med., profesor universitar și Curocichin Genadie, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar. http://www.cnaa.md/files/theses/2021/56953/sergiu_parii_thesis.pdf

• **Teze de licență:**

1. BREAHNA, Anastasia, studentă grupa F1603. *Activitatea antioxidantă a speciilor genului Solidago*. Teză de licență. Conducător științific **FURSENCO Cornelia**, asist. univ.
2. GURANDA, Nadejda, studentă grupa F1604. *Studiul chimic comparativ al saponozidelor în speciile genului Solidago*. Teză de licență. Conducător științific **FURSENCO Cornelia**, asist. univ.
3. VÎRLAN, Victoria, studentă grupa F1601. *Studii preclinice ale picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacina și econazol*. Teză de licență. Conducător științific **UNCU Livia**, conf. univ.
4. EVTODIENCO, Vladilena, studentă grupa F1604. *Evaluarea biodisponibilității capsulelor combinate destinate terapiei surdității*. Teză de licență. Conducător științific **UNCU Livia**, conf. univ.
5. DAMASCHIN, Luca-Ion, student grupa F1605. *Determinarea spectrofotometrică a combinației de metronidazol cu nitratul de miconazol*. Teză de licență. Conducător științific **VALICA Vladimir**, prof. univ.
6. TAGADIUC, Iuliana, studentă grupa F1603. *Utilizarea cromatografiei de lichide de înaltă presiune cu detecție refractometrică în analiza acidului ursodeoxicolic*. Teză de licență. Conducător științific **VALICA Vladimir**, prof. univ.
7. GUJA, Ecaterina, studentă grupa F1603. *Influența factorilor fizico-chimici ai principiilor activi în selectarea excipienților pentru produse farmaceutice combinate*. Teză de licență. Conducător științific **MAZUR Ecaterina**, asist. univ.

16. Materializarea rezultatelor obținute în proiect

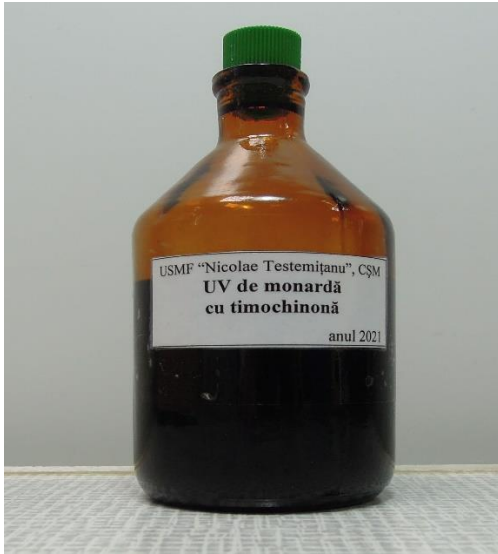
Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.



Plantație de Monarda 2021, anul II



Plantație de Monarda, 2021, anul II



Ulei volatil de Monarda cu Timochinolonă



Uleiuri volatile de Monarda

Au fost obținute 4 forme farmaceutice cu ulei volatil de monardă pentru tratamentul bolilor gingivale și parodontale: „Monardă, picături bucofaringiene fără alcool”, „Monardă, gel gingival”, „Monardă, unguent stomatologic”, „Monardă, pastă stomatologică adezivă”.





Monarda, pastă stomatologică adezivă

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor

• **Moderatori**

1. Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „*Perspective în cercetarea produselor farmaceutice de origine sintetică și naturală*”. Chișinău, 14.05. 2021. Disponibil: [https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program invitatie 14.05.2021_1.pdf](https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program%20invitatie%2014.05.2021_1.pdf)
 - ✓ Vladimir, Valica,
 - ✓ Livia, Uncu,
 - ✓ Elena, Donici.
2. Conferința științifică națională cu participare internațională anuală „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*”. Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie, 2021. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>
 - ✓ Livia, Uncu,
 - ✓ Vladimir, Valica

• **Membri ai comitetului organizatoric**

1. Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „*Perspective în cercetarea produselor farmaceutice de origine sintetică și naturală*”. Chișinău, 14.05. 2021. Disponibil: [https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program invitatie 14.05.2021_1.pdf](https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program%20invitatie%2014.05.2021_1.pdf)
 - ✓ Vladimir, Valica, Președinte;
 - ✓ Livia, Uncu, vice-președinte;
 - ✓ Ecaterina, Mazur, membru.
2. Conferința științifico-practică cu participare internațională „*Sistemul de asigurare a calității medicamentului – probleme și soluții*”. Chișinău, Republica Moldova, 29 septembrie 2021. Disponibil:

https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2021.09.29_Program_invitatie_conferinta-_0.pdf

✓ Livia, Uncu, membru

3. Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „*Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale*”, Chișinău, Republica Moldova, 01-02 octombrie, 2021. Disponibil:

https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat._Chisinau_1-2.10.21_Mater_prog._rezum_ISBN.pdf

✓ Livia, Uncu, membru

✓ Cornelia, Fursenco, membru

4. Conferința științifică națională cu participare internațională anuală „*Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*”. Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie, 2021. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>

✓ Elena, Donici, membru și secretar

- **Membri ai comitetului științific**

1. Conferința științifico-practică „*Abordarea sistemică – metodologie în cercetarea farmaceutică*” 16 aprilie 2021. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/2021.04.16_Program_conferinta_Farmacie%20sociala_.pdf

✓ Livia, Uncu, membru

2. Conferința științifică cu participare internațională cu genericul: „*Perspective în cercetarea produselor farmaceutice de origine sintetică și naturală*”. Chișinău, 14.05. 2021. Disponibil:

https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Program_invitatie_14.05.2021_1.pdf

✓ Livia, Uncu, Președinte

✓ Elena, Donici, vice-președinte

✓ Fliur, Macaev, membru

3. Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „*Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale*”, Chișinău, Republica Moldova, 01-02 octombrie, 2021. Disponibil:

https://farmacognozie.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Conf.%20Na%C8%9B%20cu%20Part.%20Internat._Chisinau_1-2.10.21_Mater_prog._rezum_ISBN.pdf

✓ Livia, Uncu, membru

✓ Cornelia, Fursenco, membru

4. Conferința științifică națională cu participare internațională anuală „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”. Chișinău, Republica Moldova, 20-22 octombrie, 2021. Disponibil: <https://conferinta.usmf.md/>

- ✓ Livia, Uncu, membru al comitetului științific,
- ✓ Vladimir, Valica, membru al comitetului științific.

➤ Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale (Opțional)

1. UNCU, Livia, dr. șt. farm., conf. univ., / Revista Farmaceutică a Moldovei / Moldovan Journal of Pharmacy”. Fondator: Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova/ **membru al Colegiului de redacție!**
https://ibn.idsi.md/sites/default/files/j_nr_file/2021%20nr.%201%20Revista_Farmaceutica%20a%20Moldovei_0.pdf
2. VALICA, Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ., / Revista Farmaceutică a Moldovei / Moldovan Journal of Pharmacy”. Fondator: Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova / **membru al Colegiului de redacție!**
https://ibn.idsi.md/sites/default/files/j_nr_file/2021%20nr.%201%20Revista_Farmaceutica%20a%20Moldovei_0.pdf
3. VALICA, Vladimir, dr. hab. șt. farm., prof. univ., / The Moldovan Medical Journal / **recenzent oficial** / <http://moldmedjournal.md/reviewers/>
4. PARII, Sergiu, dr. hab. șt. med., conf. cercetător / „Pharmacology and drug toxicology”, Kiev, Ucraina. / **membrul al Colegiului de redacție!** <https://pharmtox-j.org.ua/index.php/pharmtox-j/about/editorialTeam>

➤ Alte activități:

- **mentori**

HealthTech Hackathon. Startup. Chisinau, 25-27 iunie 2021 (online).

<https://healthtechmoldova.digital/>

- ✓ PARII, Sergiu, dr. hab. șt. med.
- ✓ TODIRAS, Mihai, dr. hab. șt. med

- **Lector al Scolii Doctorale din cadrul IP USMF „Nicolae Testemitanu”**

- ✓ PARII, S., dr. hab. șt. med.

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

- ✓ S-a efectuat sinteza următoarelor serii de clorofenilviniltriazolonă și efectuate studii fizico-chimice: analize spectrale, CSS și HPLC.

- ✓ A fost cultivat și colectat produsul vegetal, obținute extracte uscate din rizomi și rădăcini, frunze, părți aeriene, flori din speciile *Solidago*, efectuate studiul chimic al saponozidelor, flavonoidelor, carotenoidelor.
 - ✓ A fost efectuat studiul chimic cantitativ comparativ al clorofilelor a și b în produsele vegetale de tip frunze și flori recoltate de la speciile g. *Solidago*.
 - ✓ Pentru picăturile auriculare combinate cu ciprofloxacina, econazol și ulei volatil de busuioc s-a evidențiat compoziția nr. 4, pentru care s-a elaborat tehnologia de preparare și au fost efectuate studii de disponibilitate farmaceutică *in vitro*.
 - ✓ A fost elaborată metoda spectrofotometrică în UV-Vis, pentru analiza principiilor active din forma farmaceutică combinată, care a fost validată în conformitate cu rigorile ICH.
 - ✓ S-a determinat activitatea antibacteriană a compusului obținut prin sinteză; a formulării optimale de picături auriculare și a extractelor obținute din produsele vegetale a celor două specii de *Solidago*.
 - ✓ A fost studiată ototoxicitatea extractelor vegetale și a produsului combinat.
 - ✓ S-a efectuat studiul comparativ al activității antioxidante pentru extractele uscate din ambele specii de *Solidago*.
 - ✓ S-au elaborat 4 forme farmaceutice stomatologice noi pe baza uleiului volatil de monardă: picături bucofaringiene fără etanol, gel gingival, unguent stomatologic și pastă stomatologică adezivă, precum și procedee tehnologice de preparare a lor.
 - ✓ S-a confirmat compatibilitatea fizico-chimică a uleiului volatil de monardă cu un șir de substanțe auxiliare, utilizate la prepararea formelor farmaceutice stomatologice semisolide.
 - ✓ Au fost elaborate metode de analiză calitativă și cantitativă pentru produsele stomatologice semisolide.
 - ✓ S-au selectat pentru identificare metoda spectrofotometrie derivată de ordinul 2 și reacția de culoare cu 4-nitrozobenzen; pentru dozare – metoda spectrofotometrie diferențială.
 - ✓ S-a recoltat biomasa proaspătă de monardă, care s-a supus hidrodistilării și s-a obținut ulei volatil de monardă.
 - ✓ S-a evaluat compoziția fito-chimică a plantelor de monardă, anul II de vegetație.
 - ✓ A fost optimizat procedeul de obținere a substanței active „Ulei volatil de monardă cu timochinonă”.
 - ✓ S-a efectuat studiul pilot de biodisponibilitate al principiilor active din extractul fluid și picăturile bucofaringiene de monardă la aplicarea pe mucoasa bucală.
 - ✓ S-a elaborat tehnica de lucru corespunzătoare de dozare a principiilor active în prezența salivei prin metoda HPLC-UV.
 - ✓ S-a determinat activitatea antibacteriană a uleiului volatil de monardă cu timochinonă, uleiului volatil de monardă fără timochinonă și extractului fluid din monardă.
- ✓ The following series of chlorophenylvinyltriazolone were synthesized and physicochemical studies were performed: spectral analysis, CSS, and HPLC.

- ✓ The plant product was cultivated and collected, dried extracts were obtained from rhizomes and roots, leaves, aerial parts, flowers of *Solidago species*, the chemical study of saponosides, flavonoids, carotenoids.
- ✓ A comparative quantitative chemical study of chlorophylls a and b was performed in plant products such as leaves and flowers harvested from species *g. Solidago*.
- ✓ For the ear drops combined with ciprofloxacin, econazole, and volatile basil oil, composition no. 4, for which the preparation technology was developed and in vitro pharmaceutical availability studies were performed.
- ✓ The spectrophotometric method in UV-Vis was developed for the analysis of active principles in the combined pharmaceutical form, which was validated according to the rigors of ICH.
- ✓ The antibacterial activity of the compound obtained by synthesis was determined; of the optimal formulation of ear drops and extracts obtained from plant products of the two species of *Solidago*.
- ✓ The ototoxicity of plant extracts and the combined product was studied.
- ✓ A comparative study of antioxidant activity was performed for dry extracts of both *Solidago species*.
- ✓ 4 new dental pharmaceutical forms were developed based on Monard volatile oil: oropharyngeal drops without ethanol, gingival gel, dental ointment, and dental adhesive paste, as well as technological processes for their preparation.
- ✓ The physico-chemical compatibility of Monard volatile oil with a number of auxiliary substances used in the preparation of semi-solid dental pharmaceutical forms has been confirmed.
- ✓ Methods of qualitative and quantitative analysis have been developed for semi-solid dental products.
- ✓ The 2nd order derivative spectrophotometry method and the 4-nitroazobenzene color reaction were selected for identification; for dosing - differential spectrophotometry method.
- ✓ Fresh Monard biomass was harvested, subjected to hydrodistillation and Monard volatile oil was obtained.
- ✓ The phyto-chemical composition of the Monard plants, the second year of vegetation, was evaluated.
- ✓ The process for obtaining the active substance „Monard volatile oil with thymoquinone" has been optimized.
- ✓ A pilot study of the bioavailability of the active ingredients in the fluid extract and the buccopharyngeal drops of Monard when applied to the oral mucosa was performed.
- ✓ An appropriate working technique for dosing the active ingredients in the presence of saliva by the HPLC-UV method has been developed.
- ✓ The antibacterial activity of volatile Monard oil with thymoquinone, volatile Monard oil without thymoquinone, and fluid extract from Monard was determined.

19. Recomandări, propuneri

1. Prezența în laboratoarele științifice a laboranților calificați, titulari și personal tehnic pentru întreținerea utilajului.
2. Aprovizionarea cu reactivi, materiale necesare în timp util, primul semestru al anului de activitate.
3. Simplificarea procedurii de achiziționare a reactivelor și materialelor necesare utilizate în activitatea științifică.

Conducătorul de proiect _____ / **VALICA Vladimir**

Data: _____

LS

**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice
publicate în anul 2021 în cadrul proiectului din Programul de Stat**

***Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru
optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare***

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. Capitle în monografii naționale/internaționale

3. Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale

4. Articole în reviste științifice

4.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)

- ZVEAGHINTSEVA, M. et al. Chromenol Derivatives as Novel Antifungal Agents: Synthesis, In Silico and In Vitro Evaluation. In: *Molecules*, 2021, 26(14), 4304, pp. 1-20. ISSN 1420-3049. **IF**: 4.411 Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26144304>

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

4.3. în reviste din Registrul National al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

Categoria B+

- UNCU, L. et al. Validation of the spectrophotometric method for the dosing of some combined capsules. In: *Moldovan Medical Journal*. October, 2021, 64(4), Chișinău: Tipografia Sirius, 2021. pp. 10-16. ISSN 2537-6373 (Print). ISSN 2537-6381 (Online) Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.64-4.21.02>.

4.4. în alte reviste naționale

- DRUMEA, M. et al. Evaluarea activității antifungice și antibacteriene a unui nou derivat nesaturat de 1,2,4-triazol (Nitrotriazon). În: *Materialele Conferinței Științifice consacrată aniversării a 90 de ani de la nașterea Medicului Emerit Chiril Draganiuc. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 1(69)/2021, 93-99. CZU: 615.281/.282.07:547.792.1 Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.19>

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

- УНКУ, Л.В., ЧОБАНУ, Н.Т., ВАЛИКА, В.В. Перспективы разработки комбинированных препаратов для фармакотерапии некоторых ушных заболеваний. В: *Современные технологии в медицинском образовании: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Республика Беларусь*, г. Минск, 1-5 ноября 2021 г. Минск: БГМУ, 2021, с. 2085-2089. ISBN 978-985-21-0904-8. Disponibil:
<https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/%D0%9C%D0%B5%D0%B6.%20%D0%BD%D0%B0%D1%83%D1%87.-%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%BA.%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84.%2C%20%D0%A0%D0%B5%D1%81%D0%BF%D1%83%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B0%20%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8C%2C%20%D0%B3.%20%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%2C%201-5%20%D0%BD%D0%BE%D1%8F%D0%B1%D1%80%D1%8F%202021%20%D0%B3.%29.pdf>
- УНКУ, Л.В., ЧОБАНУ, Н.Т., ВАЛИКА, В.В. Научные исследования в области фармации на фармацевтическом факультете Государственного Университета Медицины и Фармации Им. Николая Тестемицану. В: *Современные технологии в медицинском образовании: материалы международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию Белорус. гос. мед. ун-та, Республика Беларусь*, г. Минск, 1-5 ноября 2021 г. Минск: БГМУ, 2021, с. 2090-2092. ISBN 978-985-21-0904-8. Disponibil:
<https://chimiefarmaceutica.usmf.md/sites/default/files/inline-files/%D0%9C%D0%B5%D0%B6.%20%D0%BD%D0%B0%D1%83%D1%87.-%D0%BF%D1%80%D0%B0%D0%BA.%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84.%2C%20%D0%A0%D0%B5%D1%81%D0%BF%D1%83%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D0%BA%D0%B0%20%D0%91%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D1%80%D1%83%D1%81%D1%8C%2C%20%D0%B3.%20%D0%9C%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BA%2C%201-5%20%D0%BD%D0%BE%D1%8F%D0%B1%D1%80%D1%8F%202021%20%D0%B3.%29.pdf>

5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

- 6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
- 6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)
- 6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
- 6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- UNCU, L. et al. Validarea metodei spectrofotometrice de dozare a unor picături auriculare combinate. In: *Materialele Congresului Național de Farmacie, Ed. XVIII-a*, 15-17 septembrie,

2021, Oradea, România. Oradea: Editura Universității din Oradea, 2021, p. 28. I-SBN 978-606-10-2144-4. Disponibil: https://cnfronline.ro/images/Brosura_Congres_CNFR_2021_ISBN.pdf

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

- DONICI, E., CREȚU, D. Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică. In: *Materialele Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 20-22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: Medicina, 2021, p. 438. ISBN 978-9975-82-223-7. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
- DRUMEA, M. et al. Perspective de utilizare a unui nou derivat nesaturat al 1,2,4-triazolului cu acțiune antifungică și antibacteriană – Nitrotriazon. In: *Materialele Conferinței științifice anuale cu genericul “Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 20-22 octombrie, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: Medicina, 2021, p. 441. ISBN 978-9975-82-223-7. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
- EVTODIENCO, V., MORAR, A., CAZACU, M., UNCU, L. Aplicarea difracției cu raze X în cercetarea compatibilității substanțelor active cu excipienții. In: *Materialele Conferinței științifice anuale “Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 20-22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: Medicina, 2021, p. 436. ISBN 978-9975-82-223-7. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
- FURSENCO, C. Studiul chimic comparativ al saponozidelor în speciile genului *Solidago*. In: *Materialele Conferinței științifice cu participare internațională „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*, 14 mai, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2021, 2 (46), pp. 64-65. ISSN 1812 – 5077. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Revista%20Farmaceutica%20a%20Moldovei_nr_2.pdf
- FURSENCO, C. Profilul saponozidelor în specii ale G. *Solidago*. In: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*, 1-2 octombrie, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: S. n., 2021 (Print-Caro SRL), p. 46. ISBN 978-9975-56-909-5. Disponibil: <https://chimiefarmaceutica.usmf.md/ro/chimie-farmaceutica-cercetare/publicatii>
- NICOLAI, E., UNCU, L. Determinarea termenului de valabilitate a picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacina, dexametazonă, loratadină și ulei volatil de busuioc. In: *Materialele Conferinței științifice cu participare internațională „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*, 14 mai, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2021, 2(46), pp. 36-37. ISSN 1812 – 5077. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Revista%20Farmaceutica%20a%20Moldovei_nr_2.pdf

- ROZLOVAN, D., FURSENCO, C., UNCU, L. Compuși chimici cu acțiune antimicrobiană în speciile genului *Solidago*. In: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*, 1-2 octombrie, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: S. n., 2021 (Print-Caro SRL), p. 95. ISBN 978-9975-56-909-5. Disponibil: <https://chimiefarmaceutica.usmf.md/ro/chimie-farmaceutica-cercetare/publicatii>
- ROZLOVAN, D., UNCU, L., FURSENCO, C. Acțiunea antibacteriană a unor specii din genul *Solidago*. In: *Materialele Conferinței științifice cu participare internațională „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*, 14 mai, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2021, 2 (46), pp. 60-61. ISSN 1812 – 5077. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Revista%20Farmaceutica%20a%20Moldovei_nr_2.pdf
- UNCU, L., MORAR, A., CAZACU, M. Determinarea proprietăților fizico-chimice ale uleiului volatil de busuioc, utilizat pentru prepararea picăturilor auriculare combinate. In: *Materialele Conferinței Științifico-Practice Naționale cu Participare Internațională „Actualități și Perspective în Studiul Farmaceutic al Plantelor Medicinale”*, 1-2 octombrie, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: S. n., 2021 (Print-Caro SRL), p. 99. ISBN 978-9975-56-909-5. Disponibil: <https://chimiefarmaceutica.usmf.md/ro/chimie-farmaceutica-cercetare/publicatii>
- UNCU, L., EVTODIENCO, V., MAZUR, E. Validarea metodei spectrofotometrice pentru dozarea unor capsule combinate. In: *Materialele Conferinței științifice anuale „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 20-22 octombrie 2021, Chișinău, Republica Moldova. Chișinău: Medicina, 2021, p. 446. ISBN 978-9975-82-223-7. Disponibil: https://conferinta.usmf.md/wp-content/uploads/ABSTRACT-BOOK-Culegere-de-rezumat_21_10.pdf
- VÎRLAN, V. et al. Cedarea *in vitro* a ciprofloxacinei și econazolului din picături auriculare combinate. In: *Materialele Conferinței științifice cu participare internațională „Perspective în Cercetarea Produselor Farmaceutice de Origine Sintetică și Naturală”*, 14 mai, 2021, Chișinău, Republica Moldova. Revista Farmaceutică a Moldovei, 2021, 2 (46), p. 34. ISSN 1812 – 5077. Disponibil: https://farmaciesociala.usmf.md/sites/default/files/inline-files/Revista%20Farmaceutica%20a%20Moldovei_nr_2.pdf

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

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

USMF „Nicolae Testemițanu”

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.14

Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
	Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	1647,8	
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	395,5		395,5
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210	0,0		0,0
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	0,0		0,0
Servicii de cercetări științifice	222930	0,0		0,0
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	0,0		0,0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	316110	0,0		0,0
Procurarea activelor nemateriale	317110	0,0		0,0
Procurarea pieselor de schimb	332110	0,0		0,0
Procurarea medicamentelor și materialelor sanitare	334110	0,0		0,0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	0,0		0,0
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	224,9		224,9
Total		2268,2		2268,2

Rector **CEBAN Emil** _____

Economist șef **LUPAȘCO Svetlana** _____

Conducătorul de proiect **VALICA Vladimir** _____

Data: _____

LS

**Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare
Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”**

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.14

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	137,41		137,41
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	32,99		32,99
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210	0,0		0,0
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	0,0		0,0
Servicii de cercetări științifice	222930	0,0		0,0
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	0,0		0,0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	316110	0,0		0,0
Procurarea activelor nemateriale	317110	0,0		0,0
Procurarea pieselor de schimb	332110	0,0		0,0
Procurarea medicamentelor și materialelor sanitare	334110	0,0		0,0
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110	0,0		0,0
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	9,60		9,60
Total		180,0		180,0

Conducătorul organizației **ALEXANDRU Sofia** _____

Contabil șef **URSU Fiodor** _____

Conducătorul de proiect **VALICA Vladimir** _____

Data: _____

LȘ

Componenta echipei proiectului**USMF „Nicolae Testemițanu”****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	01.01.2021	31.12.2021
2.	Maniuc Mihail	1946	d.h.	0,25	01.03.2021	31.08.2021
3.	Todiraș Mihail	1966	d.h.	0,5	01.01.2021	31.12.2021
4.	Macaev Fliur	1959	d.h.	0,5	01.01.2021	31.12.2021
5.	Ciobanu Sergiu	1963	d.h.	0,5	01.01.2021	31.12.2021
6.	Uncu Livia	1966	d.ș.	0,5	01.01.2021	31.12.2021
7.	Ciobanu Nicolae	1958	d.ș.	0,25	04.01.2021	31.12.2021
8.	Ungureanu Ion	1946	d.ș.	0,5	04.01.2021	31.12.2021
9.	Parii Sergiu	1974	d.ș.	1	01.01.2021	31.12.2021
10.	Rusnac Liliana	1970	d.ș.	1	01.01.2021	31.12.2021
11.	Casian Igor	1966	d.ș.	1	01.01.2021	31.12.2021
12.	Casian Ana	1964	d.ș.	1	01.01.2021	31.12.2021
13.	Corețchii Ianoș	1984	d.ș.	0,25	04.01.2021	31.12.2021
14.	Marcu Diana	1974	d.ș.	0,25	01.03.2021	30.11.2021
15.	Andronache Lilia	1968	d.ș.	0,5	04.01.2021	31.12.2021
16.	Cabac Vasile	1960	d.ș.	0,25	01.03.2021	31.08.2021
17.	Cociug Adrian	1977	d.ș.	0,25	01.01.2021	31.12.2021
18.	Dizdari Ana	1944	d.ș.	0,25	04.01.2021	31.12.2021
19.	Pogrebnoi Serghei	1983	d.ș.	0,5	01.03.2021	30.11.2021
20.	Sucman Natalia	1983	d.ș.	0,5	01.01.2021	30.09.2021
21.	Vîslouh Oxana	1974	f/g	1	01.01.2021	25.01.2021
22.	Mazur Ecaterina	1986	f/g	1	01.01.2021	31.12.2021
23.	Ungureanu Alina	1974	f/g	1	01.01.2021	31.12.2021
24.	Ungureanu Alina	1974	f/g	0,5	15.04.2021	31.12.2021
25.	Nicolai Eugen	1984	f/g	1	01.01.2021	31.12.2021

26.	Donici Elena	1986	f/g	0,25	04.01.2021	31.12.2021
27.	Pantea Valeriana	1973	f/g	0,5	04.01.2021	31.12.2021
28.	Butovscaia Cristina	1977	f/g	0,5	01.03.2021	31.12.2021
29.	Buga Diana	1990	f/g	0,25	01.02.2021	31.12.2021
30.	Smetanscaia Anastasia	1992	f/g	1	01.01.2021	31.12.2021
31.	Podgornîi Ana	1988	f/g	0,25	01.03.2021	14.05.2021
32.	Drumea Maria	1990	f/g	0,25	01.02.2021	31.12.2021
33.	Fursenco Cornelia	1992	f/g	0,25	01.02.2021	31.12.2021
34.	Cucu Dragoș	1990	f/g	0,5	04.01.2021	31.12.2021
35.	Ababii Victoria	1992	f/g	0,25	01.03.2021	30.11.2021
36.	Iuhtimovschii Eugen	1992	f/g	0,25	01.03.2021	30.11.2021
37.	Lozovan Grigore	1993	f/g	0,25	01.03.2021	30.11.2021
38.	Spinosu Galina	1988	f/g	0,25	04.01.2021	31.12.2021

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	32,4%
--	-------

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.	Gandacov Vladilena	1998	f/g	1	01.09.2021
2.	Orlenco Irina	1974	f/g	0,5	01.09.2021

Pondereea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	32,4%
---	-------

Rector **CEBAN Emil** _____

Economist șef **LUPAȘCO Svetlana** _____

Conducătorul de proiect **VALICA Vladimir** _____

Data: _____

LS

**Componența echipei proiectului
Institutul de Ftziopneumologie „Chiril Draganiuc”**

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.	Crudu Valeriu	1957	d.ș.	0,25	04.01.2021	31.12.2021
2.	Ciobanu Nelly	1988	f/g	0,25	04.01.2021	31.12.2021
3.	Codreanu Alexandru	1984	f/g	1,0	04.01.2021	31.12.2021
4.	Noroc Ecaterina	1986	f/g	0,25	04.01.2021	31.12.2021

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	50,0%
---	--------------

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 **ALEXANDRU Sofia** _____

Contabil șef **URSU Fiodor** _____

Conducătorul de proiect **VALICA Vladimir** _____

Data: _____

LS