

Revista Farmaceutică a Moldovei

ISSN 1812-5077



Fondată în anul 1993

RFM, vol-47, Nr. 3, 2021



MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ
PHARMACEUTICA MANAGEMENT AND SOCIAL PHARMACY

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI
PHARMACEUTICA CHEMISTRY AND CONTROL OF DRUGS

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ
PHARMACEUTICAL TEHNOLOGY

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ
PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY

STUDIUL PLANTELOR MEDICINALE
THE STUDY OF MEDICINAL PLANTS



Revista Farmaceutică a Moldovei

ISSN 1812-5077



Fondată în anul 1993

RFM, vol-48, Nr. 3, 2021

PUBLICAȚIE ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

Revista Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova

The Journal of the Association of Pharmacists of Republic of Moldova

Журнал Ассоциации Фармацевтов Республики Молдова

COLEGIUL DE REDACȚIE

REDACTOR ȘEF:

SAFTA Vladimir, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

REDACTOR ȘEF-ADJUNCT:

ADAUJI Stela, dr. șt. farm., conferențiar universitar, șef Catedră de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SECRETAR/ENGLISH CONSULTANT:

CHEPTANARI-BÎRTA Nicoleta, asistent universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

MEMBRII COLEGIULUI DE REDACȚIE

BRUMĂREL Mihail, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CARATA Ana, dr. farm., profesor universitar, București, România

CIOBANU Nicolae, dr. șt. farm., conferențiar universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Catedră de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

COJOCARU-TOMA Maria, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

CORNEICIUC Aurel, președintele Asociația Farmaciștilor din mun. Chișinău

CRÎȘAN Gianina Cristina, dr. farm., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Disciplină Botanică farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, România

DIUG Eugen, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

GOLYAK Natalia, dr. șt. farm., conferențiar universitar, șef Catedră Tehnologie farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină din Belarus

GONCIAR Veaceslav, dr. hab. șt. med., profesor universitar, șef Catedră de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

GURINA Natalia, dr. hab. șt. biol., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină din Belarus

LUPU Mihail, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale

MUNTEAN Daniela-Lucia, dr. farm., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Disciplină Chimie analitică și Analiza medicamentului, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș, România

NEGREȘ Simona, dr. farm., profesor universitar, șef Disciplină Farmacologie și Farmacie Clinică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

NISTREANU Anatolie, dr. șt. farm., profesor universitar, Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

PROFIRE Lenuța, dr. farm., profesor universitar, decanul Facultății de Farmacie, șef Disciplină Chimie farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași, România

SOROCEANU Valentina, dr. farm., profesor universitar, șef Disciplină Management, Marketing și Legislație Farmaceutică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

SURIKOVA Iryna, dr. șt. farm., Catedra de Farmacie socială, Universitatea Națională de Farmacie din Harkov, Ucraina

TAEREL Adriana-Elena, dr. farm., profesor universitar, Disciplină Management, Marketing și Legislație Farmaceutică, prodecan Cooperare Europeană și Internațională Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

UNCU Livia, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, prodecanul Facultății de Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

VALICA Vladimir, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

ZGÎRCU Ion, Președintele Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova

CUPRINS

CONTENT

MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ	5	PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AND SOCIAL PHARMACY
<i>Elena Chițan, Mihail Brumărel</i> Asistența farmaceutică în gestionarea infecției covid-19	5	<i>Elena Chițan, Mihail Brumărel</i> Pharmaceutical assistance in the management of covid-19 infection
<i>Lucia Sibii</i> Rolul farmacistului în managementul rinitei alergice în farmacia comunitară	14	<i>Lucia Sibii</i> The role of the pharmacist in the management of allergic rhinitis in the community pharmacy
CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI	19	PHARMACEUTICAL CHEMISTRY AND CONTROL OF DRUG
<i>Elena Donici, Dionisie Crețu, Vladimir Valica, Ecaterina Mazur, Livia Uncu</i> Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică	19	<i>Elena Donici, Dionisie Crețu, Vladimir Valica, Ecaterina Mazur, Livia Uncu</i> Application of Design of Experiments in pharmaceutical analysis
<i>Livia Uncu, Vladilena Evtodienco, Ana Morar, Maria Cazacu, Elena Donici</i> Aplicarea difracției cu raze X în cercetarea compatibilității substanțelor active cu excipienții	23	<i>Livia Uncu, Vladilena Evtodienco, Ana Morar, Maria Cazacu, Elena Donici</i> Application of X-ray diffraction in researching the compatibility of active substances with excipients
<i>Ecaterina Mazur, Livia Uncu</i> Determinarea orotatului de potasiu în amestec mecanic cu spironolactonă, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-VIS	27	<i>Ecaterina Mazur, Livia Uncu</i> Determination of potassium orotate in mechanical mixture with spironolactone, potassium aspartate and magnesium by uv-vis spectrophotometry
TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ	32	PHARMACEUTICAL TECHNOLOGY
<i>Diana Guranda, Rodica Solonari, Cristina Ciobanu, Eugen Diug, Nicolae Ciobanu, Adrian Vîrlan</i> Utilizarea nanotehnologiilor în formularea dermatocosmeticeleor	32	<i>Diana Guranda, Rodica Solonari, Cristina Ciobanu, Eugen Diug, Nicolae Ciobanu, Adrian Vîrlan</i> The use of nanotechnologies in the formulation of dermatocosmetics
<i>Diana Guranda, Cristina Ciobanu</i> Rolul substanțelor auxiliare în formularea și dezvoltarea unguentelor magistrale	37	<i>Diana Guranda, Cristina Ciobanu</i> The role of auxiliary substances in the formulation and development of magistral ointments
FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ	42	PHARMACOLOGY AND CLINICAL PHARMACY
<i>Georgel Bacinschi</i> Polimorfismul genetic al beta-adrenoblocantelor și eficacitatea în patologia cardiovasculară	42	<i>Georgel Bacinschi</i> Genetic polymorphism of beta-adrenoblockers and effectiveness in cardiovascular pathology

STUDIUL PLANTELOR MEDICINALE	51	THE STUDY OF MEDICINAL PLANTS
Călugăru-Spătaru Tatiana Conținutul de rosavin și salidrozyd în extractele din rizomii plantelor de <i>Rhodiola Rosea L.</i> din populația carpatină, România	51	Călugăru-Spătaru Tatiana Rosavin and salidroside content in extracts from rhizomes of romanian carpathian population of <i>Rhodiola Rosea L.</i>
Maria Cojocaru-Toma, Nicolae Ciobanu, Cristina Ciobanu, Anna Benea, Angelica Ohindovschi, Anastasia Cuvaeva Surse de compuși fenolici din flora Republicii Moldova	55	Maria Cojocaru-Toma, Nicolae Ciobanu, Cristina Ciobanu, Anna Benea, Angelica Ohindovschi, Anastasia Cuvaeva Sources of phenolic compounds from the flora of the Republic of Moldova
Maria Cojocaru-Toma, Nicolae Ciobanu, Cristina Ciobanu, Anna Benea, Diana Guranda, Angelica Ohindovschi, Olga Pislari Produse vegetale și plante medicinale cu acțiune diuretică	60	Maria Cojocaru-Toma, Nicolae Ciobanu, Cristina Ciobanu, Anna Benea, Diana Guranda, Angelica Ohindovschi, Olga Pislari Vegetable products and medicinal plants with diuretic action

Articolele publicate în Revistă reflectă punctele de vedere ale autorilor și coautorilor, care sunt responsabili pentru conținutul și redactarea lor

MANAGEMENT FARMACEUTIC ȘI FARMACIE SOCIALĂ

CZU [615+614.2]:616.98:578.834.1

ASISTENȚA FARMACEUTICĂ | PHARMACEUTICAL ASSISTANCE
ÎN GESTIONAREA INFECȚIEI COVID-19 | IN THE MANAGEMENT OF COVID-19 INFECTION

Elena Chițan, Mihail Brumărel

Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: elena.chitan@usmf.md

Abstract. Medicines are an essential element in ensuring the health and well-being of the population, especially in the context of the global pandemic crisis. The main objective of the study was assessment of pharmaceutical assistance to the population in the outpatient and inpatient sectors under COVID-19 pandemic conditions in Republic of Moldova. During the pandemic period caused by COVID-19 infection, the pharmaceutical system faced several difficulties in both the outpatient and inpatient sectors. The biggest problems were caused by lack of medical equipment, sporadic lack of medicines: antibiotics, antivirals, anticoagulants, antiplatelets, as well as antimalarials with off-label use; large volume of work - with activity outside the work schedule, etc. The global pandemic caused by COVID-19 infection has demonstrated the sensitivity, consumption and inability of both health and pharmaceutical systems to manage a pandemic crisis in the short and medium term which has led to many negative impacts on access to medical and pharmaceutical services.

Keywords: pharmaceutical assistance, COVID-19, access to medicines.

Rezumat. Medicamentele constituie un element esențial al garantării sănătății și bunăstării populației în deosebi în condițiile crizei pandemice globale. Obiectul de bază al studiului dat a fost evaluarea asistenței farmaceutice a populației în sectorul ambulatoriu și spitalicesc în condițiile pandemiei cauzate de infecția COVID-19 în Republica Moldova. Pe parcursul perioadei pandemice cauzate de infecția COVID-19, sistemul farmaceutic din Republica Moldova s-a confruntat cu un șir de dificultăți atât în sectorul ambulatoriu cât și cel spitalicesc. Cele mai mari probleme au cauzate de: lipsa de echipamente medicale, lipsa sporadică a unor medicamente: antibiotice, antivirale, anticoagulante, antiagregante, precum și antimalarice cu utilizare off-label, volum mare de muncă - cu activitate în afara programului de lucru etc. Pandemia globală cauzată de infecția COVID-19 a demonstrat sensibilitatea, consumul și incapacitatea atât a sistemelor de sănătate cât și farmaceutice în gestionarea unei crize pandemice pe termen scurt și mediu fapt ce a dus la numeroase impacturi negative în cadrul accesului la servicii medicale și farmaceutice.

Cuvinte-cheie: asistență farmaceutică, COVID-19, acces la medicamente.

INTRODUCERE

Medicamentele constituie un element esențial al garantării sănătății și bunăstării populației. Acope-rirea universală în sănătate poate fi realizată doar prin promovarea asigurării continue și echitabile a populației cu medicamente sigure, eficiente și calitative, precum și promovarea prescrierii, eliberării și utilizării raționale a medicamentelor esențiale. Iar pandemia globală cauzată de infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19) a cauzat un colaps mondial

la nivel de sisteme de sănătate și sisteme farmaceutice, fapt ce impulsionează reorganizarea acestora, acționarea în condiții extreme precum și acceptarea faptului de nepregătire totală a sistemelor de sănătate în gestionarea urgențelor în sănătate publică. Cu toate acestea, în regim de urgență au fost stabilite și întreprinse acțiuni de remaniere, ce au scos în evidență vulnerabilitățile existente, inclusiv cele legate de disponibilitatea datelor, de aprovizionarea cu medicamente și dispozitive medicale, de deficitul de resurse umane specializate, de utilizarea fără

dovezi a medicației, de utilizarea compasională a medicamentelor, de disponibilitatea capacităților de producție și sprijinirea producției de medicamente autohtone etc. Pandemia cu de infecția Covid-19, a demonstrat pe plan mondial indispensabilitatea pentru orice sistem de sănătate a unui sistem de asigurare cu medicamente esențiale și dispozitive medicale eficiente.

Virusul SARS-CoV-2 reprezintă o tulpină nouă de coronavirus care a fost detectată pentru prima dată în orașul Wuhan, în provincia Hubei, în Republica Populară Chineză - oraș cu o populație de 11 milioane de persoane. Focarul a început ca o pneumonie cauzată de un agent necunoscut la sfârșitul lunii decembrie 2019. La 30 ianuarie 2020, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) declară focarul ca fiind o situație de urgență în domeniul sănătății publice de îngrijire internațională. OMS a recomandat ca numele intermediar al maladiei care provoacă focarul actual să fie boala respiratorie acută nCoV 2019. În acronimul 2019-nCoV, „2019” este anul în care virusul a fost detectat pentru prima dată, „n” înseamnă „nou”, iar „CoV” corespunde familiei coronavirusului. La 11 februarie 2020, OMS a decis să denumească virusul drept sindromul acut respirator sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și boala cauzată de acest virus ca COVID-19 [3].

În Republica Moldova (RM) este determinat pentru prima oară la Chișinău în data de 7 martie 2020, virusul s-a extinzându-se rapid. Timp de 6 zile fiind diagnosticați pozitiv încă 7 persoane. De la data de 13 martie 2020 în Republica Moldova este instituit cod roșu de alertă cu sistarea procesului educațional, rutelor aeriene și activitatea altor întreprinderi, care presupuneau un risc major pentru infectare. În instituțiile medicale spitalicești cât și cele de asistență medicală primară accesul pacienților a fost limitat. Centrele medicilor de familie efectuau triajul telefonic pentru evitarea riscului de infectare. Farmaciile activau în regim obișnuit. Astfel, farmaciile comunitare, cu excepția serviciului de asistență medicală de urgență, au rămas primul punct de contact atât al populației cât și pacienților cu sistemul de sănătate. Pe perioada pandemică farmaciile oferă un serviciu public esențial întregii populații, prin furnizarea atât de medicamente, dispozitive medicale, îngrijire farmaceutică și servicii farmaceutice esențiale.

SCOPUL LUCRĂRII

Scopul studiului dat a fost evaluarea asistenței farmaceutice a populației în sectorul ambulatoriu și spitalicesc în condițiile pandemiei cauzate de infecția COVID-19 în Republica Moldova prin evidențierea schemelor de profilaxie și tratament în baza datelor științifice publicate, precum și evaluarea abilităților

farmaciștilor cu privire la simptomele, tratamentul infecției cu Covid-19.

METODOLOGIA CERCETĂRII

Ca materiale de studiu au servit bazele de date a medicamentelor compensate a Companiei Naționale de Asigurări Medicale (CNAM). Datele au fost obținute ca rezultat al colaborării catedrei de farmacie socială „Vasile Procopișin” și CNAM. În scopul evaluării problemelor și consecințelor condiționate de criza pandemică în sistemul farmaceutic și confruntările farmaciștilor a fost realizat un studiu observațional transversal cantitativ prin intermediul instrumentului chestionar sociologic a 100 de farmaciști din cadrul farmaciilor comunitare, care au activat în perioada pandemică. Studiul s-a petrecut pe teritoriul Republicii Moldova în perioada februarie-aprilie 2021.

REZULTATE

Evoluția tratamentului la domiciliu al infecției COVID-19

În conformitate cu prevederile Protocolului Clinic Național - 371 Infecția cu Coronavirus de tip nou COVID-19 (PCN-371) ed. I-III [6], tratamentul la domiciliu al formele ușoare, nu prevedea utilizarea medicamentelor antivirale, acestea fiind utilizate doar în cazul pacienților cu forme moderate și/sau severe, care sunt spitalizați. Utilizarea acestor medicamente (antivirale) fiind efectuată strict sub monitoring-ul medicilor din cadrul asistenței medicale spitalicești fiind denumită utilizare compasională (*engl.: compassionate use of medicines*), care prevede administrarea medicamentelor cu indicație neautorizată în maladia dată, dar care ulterior sunt incluse în studiile clinice pentru a dovedi eficiența medicamentului dat în tratamentul maladiei cercetate (de ex. infecția COVID-19).

Până în prima jumătate a anului 2021 unicul medicament antiviral autorizat condiționat de către Agenția Europeană în domeniul Medicamentului (EMA) în data de 25.06.2020 a fost *Remdesivir*. Acest medicament (*Remdesivir*), este inclus în PCN - 371 (ed. I-III), pentru tratamentul pacienților cu forme moderate și severe. Inițial, acest medicamente a fost inaccesibil pentru tratamentul pacienților spitalizați din Republica Moldova, fiind un produs original, patentat de către compania farmaceutică Gilead, care nu dispunea de produse generice pe piață. *Remdesivirul*, anterior fiind utilizat în tratamentul virusurilor Ebola, SARS și MERS, iar în SUA medicamentul obținând și statut de medicament orfan. În perioada lunilor martie-aprilie 2020, importatorii de medicamente din Republica Moldova, ofereau un preț de circa 140 USD per flacon. Forma farmaceutică

utică a Remdesivir fiind 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă, iar cura de tratament necesită 11 flacoane, care ar genera costuri de circa 1540 USD (26.617,21 MDL) per pacient.

Un alt medicament antiviral ce dispune de o potențială eficacitate în tratamentul Covid-19 este *Favipiravir*. Acest medicament fiind inclus în PCN-371 (ed. I-III) pentru tratamentul pacienților cu forme moderate și severe. În perioada martie-mai a anului 2020, prețul per comprimat (medicament generic produs în India) a fost de circa 140 MDL. Cura de tratament ar necesita 70 de comprimate per pacient, care ar genera costuri de circa 9,800 MDL. În aceeași perioadă Guvernul RM semnează un acord de donație cu guvernul Japoniei care va oferi gratuit 12.200 comprimate de Favipiravir, cu care va fi posibil de tratat circa 175 de pacienți. Favipiravir nefiind autorizat în nici o țară cu eficacitate dovedită în tratamentul Covid-19. Astfel, se denotă faptul că doar două medicamente antivirale (*Remdesivir* și *Favipiravir*), incluse în PCN-371 dispun de o eficacitate potențială în tratamentul infecției COVID-19.

Concomitent, pe piața farmaceutică a RM a luat amploare fenomenul automedicației cu alte antivirale ce nu dispun nici până în prezent de date cu privire la eficacitatea clinică bazată pe dovezi a acestora în tratamentul Covid-19, precum: *Arbidol*, *Viferon*, *Cagocel*, *Oseltamivir* etc. Pacienții raportând cheltuieli de buzunar exorbitante în tratamentul infecției cu Covid-19 la domiciliu.

Cât privește la tratamentul cu *Hidroxiclorochină*, reieșind din dovezile studiilor clinice publicate [7], s-a dovedit că tratamentul cu *Hidroxiclorochină* nu are ca rezultat reducerea mortalității pacienților spitalizați cu COVID-19, în comparație cu tratamentul standard. Această decizie de a nu continua tratamentul fiind inițial aplicată doar pacienților spitalizați, și nu se aplica asupra utilizării și/sau evaluării hidroxiclorochinelor în profilaxia pre sau post-expunere la infecția cu COVID-19. Utilizarea hidroxiclorochinelor și clorochininei fiind acceptată în general ca una sigură, pentru administrare la pacienții cu boli autoimune. Cu toate acestea, acest medicament, dar nu a fost inclus în schema de tratament la domiciliu din cauza gradului sporit de reacții adverse ce pot surveni ca rezultat al administrării concomitente cu alte medicamente (ex. Azitromicin), ce induce prelungirea intervalului QT (*dereglări de ritm cardiac*). Administrarea medicamentului dat a fost recomandată doar cu monitorizarea riguroasă a ritmului cardiac a pacienților cu COVID-19 și obligatoriu luând în considerare problemele cardiace preexistente.

De asemenea, edițiile IV și V a PCN -371, prevăd că pacienților cu forme moderate de infecție COVID-19, cu comorbidități, cu risc trombotic crescut, li se recomandă: Rivaroxabanum 10 mg pe zi, 30 de

zile. Rezultatele studiilor clinice MAGELLAN, APEX și MARINER sugerează că la pacienții selectați fără COVID-19, trombo-profilaxia după externare poate fi benefică dacă riscul de sângerare poate fi minimizat. Deși nu există date specifice Covid-19, este rezonabil să se utilizeze o stratificare individualizată a riscului trombotic și sângerare, să se ia în considerare pacienții cu risc crescut de TEV [de ex. mobilitate redusă, cancer activ, TVP anterioară, D dimer crescut (> 2 ULN)]. Nu există dovezi directe privind siguranța și eficacitatea utilizării Rivaroxaban în tratamentul sau profilaxia coagulopatiilor COVID-19. Există mai multe linii directoare, declarații de consens, lucrări de poziție și alte publicații care oferă îndrumări intermediare în locul tratamentului pentru Rivaroxaban și anticoagulante orale directe, echilibrând în același timp riscurile și beneficiile anticoagularii în coagulopatiile COVID-19. Incidența TEV la pacienții cu COVID-19 variază în funcție de populația de pacienți. Iar rapoartele au variat de la 1,1% în secțiile spitalicești ale unității de terapie non-intensivă (UTI) la 69% la pacienții în terapie intensivă. Dimensiunile reduse ale eșantionului, proiectarea retrospectivă și diferențele în caracteristicile pacienților, comorbiditățile, pragurile de admitere în spital și în UTI, criteriile pentru diagnostic și diversitatea terapiilor COVID-19 contribuie la o gamă largă de estimări. La fel ca și alți pacienți, cei cu boli mai severe, mai ales dacă au factori de risc suplimentari (de exemplu, vârsta, bărbați, obezitate, cancer, antecedente de TEV, diabet zaharat etc.), au un risc mai mare de TEV decât cei cu forme ușoare de Covid-19 sau formă asimptomatică. Riscul de TEV după externare pare scăzut în baza studiilor observaționale detectate. Rata TEV la cei care nu necesită spitalizare nu a fost raportată [8,9,10,11,12,13,14].

Conform prevederilor PCN-371 ediția I-III, tratamentul la domiciliu a formelor ușoare, la fel *nu prevede tratamentul antibacterian*. În cazul în care se presupunea o posibilă pneumonie a pacientului cu Covid-19 confirmat, acesta obligatoriu urma să fie spitalizat. Astfel, conform PCN-371 (ed. I-III) următoarele antibiotice și grupe de antibiotice au fost utilizate în tratamentul cu Covid-19 a formelor moderate, în caz de suprainfecție bacteriană: Azithromicinum (contraindicat în combinație cu Hydroxyclohoquinum), Clarithromycinum, Cefalosporinele de generația II-III, Chinolonele, compușii inhibitori de -lactamază etc. Antibioticele, cum ar fi Carbapenemele, Linezolidum, Vancomycinum fiind utilizate la pacienții doar cu forme severe-critice. În tabelul 1 sunt prezentate costurile directe medii per cură de tratament al pacienților cu forme ușoare/moderate a infecției COVID-19 conform PCN -371 ed. I-III.

Tabel 1. Costurile directe medii per cursă de tratament al pacienților cu forme ușoare/moderate a infecției COVID-19 pentru

N/o	Denumirea medicamentului	Cost mediu per cură de tratament, MDL
TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN AL PNEUMONIEI		
1	<i>Azithromycinum</i>	103,11
2	<i>Clarithromycinum</i>	92,10
3	<i>Cefpodoximum</i>	251
4	<i>Cefiximum</i>	291,10
5	<i>Amoxicillinum</i>	95,7
6	<i>Amoxicillinum/Ac. Clavulanicum</i>	118,4
Cost mediu per pacient		158,56
TRATAMENTUL ANTIPIRETIC		
1	<i>Paracetamolum</i>	36,3
2	<i>Ibuprofenum</i>	57,85
Cost mediu per pacient		47,07
TRATAMENTUL CU DECONGESTIONANTE NAZALE DE UZ TOPIC		
1	<i>Nafazolin</i>	30,50
2	<i>Oximetazolin</i>	55,6
4	<i>Xilometazolin</i>	60,5
Cost mediu per pacient		48,86
TRATAMENTUL CU DECONGESTIONANTE NAZALE DE UZ SISTEMIC		
1	<i>Fenilpropanolamin clorhidrat</i>	63,5
2	<i>Clorfeniramin maleat</i>	83,36
Cost mediu per pacient		73,43
TRATAMENTUL CU ANTITUSIVE, EXPECTORANTE, MUCOLITICE, BRONHODILATATOARE, GARGARISME SALINE		
1	<i>Codeină (Codeină fosfat hemihidrat în combinație)</i>	56,78
2	<i>Oxeladinum</i>	85,26
Cost mediu per pacient		71,02

N/o	Denumirea medicamentului	Cost mediu per cură de tratament, MDL
1	Sirop sau comprimate cu conținut de: pătlagină, iederă, termopsis, flori de soc, cimbru, podbal, ciuboțica cucului, nalbă mare etc.	58,44
Cost mediu per pacient		58,44
1	<i>Ambroxolum</i>	55,3
2	<i>Acetylcysteinum</i>	61,0
3	<i>Carbocisteinum</i>	76,4
Cost mediu per pacient		64,23
1	<i>Salbutamol</i>	71,14
2	<i>Aminofilin</i>	10,01
3	<i>Ipratropium Bromid+Fenoterol</i>	153,2
Cost mediu per pacient		78,11
1	Soluții saline	66,6
Cost mediu per pacient		66,6
TRATAMENTUL CU VITAMINE ȘI ALTE MEDICAMENTE UTILIZATE ÎN TRATAMENT LA DOMICILIU, DAR NEINCLUSE ÎN PCN-371 ED. I-III		
1	<i>Acid ascorbic</i>	15,32
2	<i>Vitamina D</i>	36,5
3	<i>Vitamina E</i>	109,03
4	<i>Umifenovir (Arbidol)</i>	27,50
5	<i>Acid acetilsalicilic (antiplachetar)</i>	18,3
6	<i>Valacicolvir</i>	136,22
7	<i>Inosin pranobrex (Groprinosin)</i>	218,4
8	<i>Dexametazon 0,5 mg</i>	10,25
9	<i>Cogacel</i>	85,5
10	<i>Rivaroxabanum</i>	575,4
Cost mediu per pacient		1232,82

Astfel, *costul mediu de tratament per pacient fără antibioticoterapie* a constituit circa **507,76 MDL**, *costul mediu de tratament per pacient cu antibioticoterapie* **666,32 MDL**, *costul mediu de tratament per pacient inclusiv antibioticoterapie, vitamine, imunomodulatoare etc.* fiind de **1899,14 MDL**. Durata de tratament a constituit 10-14 zile. Copii cu vârsta cuprinsă între 0-7 ani și femeile gravide cu COVID-19 formă medie obligatorie se spitalizează.

La moment, în scopul asigurării accesului populației la servicii medicale de calitate, toți cetățenii, inclusiv cei neasigurați, care întrunesc criteriile definiției de caz pentru COVID-19 beneficiază de asistență medicală gratuită, acoperită din fondurile de asigurare obligatorie de asistență medicală (FAOAM). Asigurarea cu medicamente compensate a populației infectate cu virusul Covid-19, la domiciliu, revine asistenței medicale primare, care aplică standardele și protocoale clinice naționale de tratament aprobate de Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale. Conform prevederilor legislative, persoanele înregistrate la medicul de familie (asigurate și neasigurate), în conformitate cu indicațiile medicale beneficiază de tratament în cazul infecției cu Covid-19 și de tratament postCovid. Astfel, începând cu data de 15 decembrie 2020, Consiliul pentru medicamente compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală, ce activează în conformitate cu prevederile Ordinului comun MS și CNAM nr. 600/320-A din 24.07.2015 [4], decide de a asigura compensarea schemei de tratament a infecției cu Covid-19 la domiciliu cu medicamente compensate în baza Protocolului clinic standardizat pentru medicii de familie „Infecția cu coronavirus de tip nou, Covid-19”, ediția IV. Medicii de familie, în dependență de indicații și severitatea infecției pot prescrie pacienților următoarele grupe farmacoterapeutice de medicamente compensate: antitrombotice, antiagregante, antiplachetare: *Acidum Acetylsalicylicum* 75, 100, 150, 325 mg, *Clopidogrelum* 75 mg prescrise pe o perioadă de până la 30 de zile; antitrombotice: *Sulodexidum* 250 ULS – până la 30 de zile; vasodilatatoare periferice, antifibrotice: *Pentoxifyllinum* 400 mg – până la 30 de zile antagoniști ai receptorilor H2: *Famotidinum* 40 mg – până la 14 zile; antiastmatice, adrenergice inhalante, β 2-adrenergice selective: *Salbutamolum* – soluție de inhalat presurizată, pentru adulți și copii. În funcție de evoluția simptomelor pacienților cu forme moderate de boală se prescriu și medicamente antibacterie-

ne: macrolide: *Clarithromycinum* 500 mg – până la 5-7 zile, 10 zile, sau *Azithromycinum* 500 mg – 3-6 zile, sau *Roxithromycinum* 150 mg – 7 zile, sau peniciline: *Amoxicillinum* 500 mg – 5-7 zile, sau *Amoxicillinum+Acidum clavulanicum* 1000 mg – 5-7 zile; sau tetraciclone: *Doxycyclinum* 100 mg – până la 8 zile; sau cefalosporine gen.II-III: *Cefuroximum* 500 mg – până la 5-7 zile, sau *Cefpodoximum* 200 mg – până la 7 zile; *Cefaclorum* 500 mg – până la 10 zile; *Cefiximum* 400 mg – până la 7 zile. Medicamentele OTC compensate erau prescrise la necesitate pentru copii cu vârsta 0-18 ani cu forme moderate de boală: antipiretice: *Paracetamolum*; antiinflamatoare (în caz de sindrom febril): *Ibuprofenum*; mucolitice și expectorante: *Ambroxolum*, *Acetylcysteinum* sau *Carbocisteinum*. În scopul eficientizării modului de administrare a medicamentelor prenotate, în schema de tratament la domiciliu a pacienților cu infecția Covid-19, au fost incluse doar formele farmaceutice pentru administrare orală. Medicamentele destinate infecției cu coronavirus de tip nou COVID-19, erau compensate în proporție de 100% – pentru copii cu vârsta 0-18 ani și de 70 % – pentru adulți, atât persoanelor asigurate cât și celor neasigurate. Conform ed. IV a PCN371, pacienții cu caz confirmat de infecție cu coronavirus de tip nou COVID-19 au beneficiat de 21 de denumiri comune internaționale de medicamente. Începând cu 17 aprilie 2021, rata de compensare a preparatelor respective a fost majorată pentru adulți de la 70% la 100%. Astfel, pacienții cu caz confirmat de COVID-19 beneficiază în prezent de 27 de denumiri comune internaționale de medicamente (PCN-371 ed. V) compensate integral, inclusiv antipiretice, bronhodilatatoare etc [5].

Astfel analizând lista de medicamente indicate în tratamentul infecției COVID-19, pentru 6 luni ale anului 2021, s-a constatat că *cele mai prescrise 5 medicamente compensate pentru pacienții cu Covid-19 la domiciliu au fost: Famotidinum, Pentoxifyllinum, Azithromycinum, Clarithromycinum și Sulodexidum* (tabelul 2). În total au fost prescrise 18 864 de rețete compensate pentru 10 540 de beneficiari unici, vârsta medie a cărora a constituit 52 de ani. Suma medie compensată per rețetă a constituit 96,8 MDL, pacienții suportând o co-plată în mediu de 9,89 MDL, iar per pacient cu Covid-19 CNAM a compensat în mediu pentru 6 luni 169,1 MDL.

Tabel 2. Prescrierea și eliberarea medicamentelor compensate pentru tratamentul Covid-19 în ambulatoriu (6 luni 2021)

N/o	Denumirea comună internațională	Nr. de rețete eliberate	Cantitatea eliberată (comprimate, flacoane)	Suma compensată, MDL	Suma achitată, MDL	Vârsta medie a beneficiarilor
1	<i>Famotidinum</i>	3313	48429	76840,67	28423,15	55
2	<i>Pentoxifyllinum</i>	2999	51928	117595,4	19758,51	57
3	<i>Azithromycinum</i>	2824	9980	292084,63	23744,86	50
4	<i>Clarithromycinum</i>	2129	16619	216217,17	2142,65	54
5	<i>Sulodexidum</i>	1832	35496	284486,83	38547,82	60
6	<i>Acidum Acetylsalicylicum</i>	853	33816	24903,13	2858,24	54
7	<i>Amoxicillinum + Acidum Clavulanicum</i>	784	6358	49720,27	7571,26	40
8	<i>Cefuroximum</i>	723	5502	76337,16	11491,09	52
9	<i>Ambroxolum</i>	688	7485	22272,77	0	26
10	<i>Ibuprofenum</i>	396	3146	19498,86	0	24
11	<i>Paracetamolum</i>	385	4294	4913,72	0	30
12	<i>Cefpodoximum</i>	326	2745	47797,5	792,43	57
13	<i>Clopidogrelum</i>	312	7869	38890,18	11635,26	56
14	<i>Roxithromycinum</i>	287	2357	12145,52	1249,37	58
15	<i>Acetylcysteinum</i>	181	2296	7075,13	0	41
16	<i>Cefiximum</i>	178	742	27290,99	1242,66	55
17	<i>Amoxicillinum</i>	161	1548	7037,36	766,03	34
18	<i>Ceftriaxonum</i>	158	2668	80939,65	0	60
19	<i>Salbutamolum</i>	112	131	6770,32	140,74	50
20	<i>Doxycyclinum</i>	101	951	1539,94	296,69	55
21	<i>Carbocisteinum</i>	55	387	3590,51	0	34
22	<i>Ciprofloxacinum</i>	31	507	1854,63	0	64
23	<i>Cefaclorum</i>	13	144	1804,16	297,42	58
24	<i>Cetirizinum</i>	13	31	620,91	0	10
25	<i>Cefalexinum</i>	9	85	405,24	0	23
26	<i>Ofloxacinum</i>	1	10	208,86	0	43
	Total	18.864	245.524	1.422.842	150.958	52

Rolul farmaciștilor în gestionarea pandemiei Covid-19 constă în:

- asigurarea aprovizionării, păstrării și aprovizionării adecvate cu stocuri corespunzătoare de medicamente relevante și alte produse și dispozitive medicale pentru a satisface cererea pacienților;
- optimizarea și menținerea continuității tratamentelor precum și utilizarea rațională a medicamentelor, inclusiv prin promovarea aderenței la tratament, în special pentru persoanelor cu maladii cronice, precum și pentru pacienții închiși sau izolați;
- monitorizarea și contribuția la strategiile naționale și/sau locale de control al pandemiei, care includ măsuri excepționale pentru asigurarea accesului rațional la medicamente și dispozitive medicale, modificări ale reglementărilor privind eliberarea, distribuția planificată a echipamentului individual de protecție; informarea și educarea publicului;
- consilierea și direcționarea pacienților la asistență medicală calificată;
- promovarea: prevenirii bolilor, controlului infecțiilor, vaccinarea;
- precum și prepararea de produse dezinfectante pentru mâini la necesitate. Practicarea automedicației necesită a fi monitorizată în mod adecvat, în special în țările cu venituri mici și medii, care se confruntă cu o criză economică și au adesea niveluri educaționale scăzute a populației și facilități de asistență medicală insuficiente, în special în timpul COVID-19 [1, 2].

Rezultatele evaluării farmaciștilor

Ca rezultat al evaluării farmaciștilor referitor la infecția cu COVID-19 au fost recepționate următoarele rezultate. Astfel, la întrebarea „*numărul mediu de vizitatori zilnici ai farmaciei ce necesită tratament anti Covid-19*” - 49% din farmaciști au afirmat că pe zi circa 3-6 persoane necesită tratament împotriva infecției menționate, 26,9% au indicat 1-3 persoane zilnic, 15,4% - 6-9 persoane, iar 8,7 % au menționat că deserveșc mai mult de 9 persoane ce necesită tratament anti Covid-19.

Conform observațiilor farmaciștilor, majoritatea vizitatorilor ce solicită tratament anti Covid-19 dețin vârsta cuprinsă între 30-40 și 40-55, ei reprezentând peste 60%. Persoanele de vârstă 25-30 reprezintă 16,3% iar persoanele în etate doar 15,4%.

Analizând răspunsurile la întrebarea „*Indicați numărul de rețete compensate recepționate zilnic pentru tratamentul COVID-19*” se atestă că 24% din farmaciști eliberează mai mult de 7 rețete com-

pensate pe zi pentru tratamentul COVID-19, 16,3% eliberează 7 rețete, 6,8% din farmaciști eliberează 6 rețete compensate. Nici o rețetă compensată pentru tratamentul COVID-19 nu eliberează 42,3% din farmaciști.

Farmaciștii au indicat că 51% din vizitatori ai farmaciei cheltuie pentru o cură de tratament Covid-19 mai mult de 1500 MDL, 37,5% cheltuie în medie 1000 MDL, 9,6%-500 MDL și doar un procent foarte mic 0,9 % cheltuie o sumă mai mică de 100 lei.

La fel, s-a concluzionat că în 93,3 % cazuri farmacistul comunică despre măsurile de izolare și protecție a pacienților infectați, precum și despre necesitatea respectării cu strictețe a indicațiilor medicului se comunică 92,3% de cazuri. Cât privește cazurile de agravare a stării de sănătate și adresarea ulterioară la medic, despre acest fapt informează 90,4 % din farmaciști. De asemenea, pacienții sunt atenționați despre necesitatea consumului zilnic a 2 l de apă precum și reducerea aportului de sare - 71,2%.

Următoarele simptome, au fost relatate de către farmaciști, ca fiind cele mai frecvente adresări a persoanelor suspecte de infecția cu Covid-19. Astfel, s-a observat procentaj de 93,3% pentru tuse, de asemenea o rată mare de 82,7% a prezentat anosmia, 81,7 % revin pentru rinoree și febra cu 72,1%. Pentru diaree și constipații revin 19,2% și respectiv 4,8%.

Circa 38,5% din farmaciști au afirmat că din toți vizitatorii farmaciei un număr mai mare de 5 persoane pe zi solicită medicamente sau informație suplimentară privind profilaxia infecției cu Covid-19.

Înțelegerea naturii bolii, modul în care este transmisă și cum să prevină extinderea ulterioară a acesteia reprezintă un rol esențial al farmacistului în prevenirea și combaterea SARS COVID-19, deoarece anume el participă la procesul de educare a vizitatorilor farmaciei în utilizarea rațională a medicamentelor.

CONCLUZII

Pandemia globală cauzată de infecția COVID-19 a demonstrat sensibilitatea, consumpția și incapacitatea atât a sistemelor de sănătate cât și farmaceutice în gestionarea unei crize pandemice pe termen scurt și mediu fapt ce a indus la numeroase impacturi negative în cadrul ocrotirii sănătății, accesului la servicii medicale și farmaceutice. Farmaciștii au fost și sunt personalul din cadrul sistemului de sănătate încadrat în prima linie în răspunsul la pandemia COVID-19. Rolul primordial al acestora fiind în asigurarea unei aprovizionări raționale cu stocuri corespunzătoare de medicamente esențiale și alte dispozitive medicale pentru a satisface cererile și necesitățile pacienților, precum și optimizarea și

menținerea continuității tratamentelor și utilizarea rațională a medicamentelor, inclusiv respectarea aderenței la tratament, în special pentru persoanelor cu maladii cronice, precum și pentru pacienții închiși sau izolați. Iar automedicația în timpul pandemiei COVID-19, poate agrava situația actuală a unei crize de sănătate pentru care nicio țară nu este pe deplin pregătită. Conturându-se necesitatea unei abordări sistemice a problemei automedicației în COVID-19, în scopul îmbunătățirii utilizării acesteia prin educație publică, pregătirea profesioniștilor din domeniul sănătății, inclusiv a farmaciștilor din cadrul farmaciilor comunitare precum și și reglementări stricte asupra promovării și utilizării medicamentelor.

BIBLIOGRAFIE

- Chițan E., Pripa M. Rolul farmacistului în gestionarea automedicației și simptomelor ușoare în infecția cu COVID-19, *Revista farmaceutică a Moldovei*. 2020, nr. 1-4, 54-55. ISSN 1812-5077. <http://hdl.handle.net/20.500.12710/16469>
- Chițan, E., Oboroc, I. Asistența farmaceutică în urgențe de sănătate publică, *Revista farmaceutică a Moldovei*. 2020, nr. 1-4, 9-15. ISSN 1812-5077. https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/124062
- Ensuring Access to Needed Medications During the COVID-19 Pandemic. <https://www.ncoa.org/article/ensuring-access-to-needed-medications-during-the-covid-19-pandemic>
- Ordinul comun al Ministerului Sănătății și Companiei Naționale de Asigurări în Medicină nr.600/320-A din 24.07.2015 „Cu privire la mecanismul de includere a medicamentelor pentru compensare din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală”, https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=126109&lang=ro#
- Ordinului comun al Ministerului Sănătății și Companiei Naționale de Asigurări în Medicină nr.492/139-A din 22 aprilie 2013 „Cu privire la medicamente compensate din fondurile asigurării obligatorii de asistență medicală”, https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=126107&lang=ro#
- Protocole și Ghiduri COVID-19, <https://msmps.gov.md/legislatie/covid-19/protocoale-si-ghiduri-covid-19/>
- WHO COVID-19 Solidarity Therapeutics Trial. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. www.clinicaltrials.gov
- EU Clinical Trials Register, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>
- Brazilian Registry of Clinical Trials, <http://www.ensaiosclnicos.gov.br/> <http://www.chictr.org.cn/enIndex.aspx>
- National Institute of Medical Statistics, Indian Council of Medical Research, <https://pactr.samrc.ac.za/> <http://ctri.icmr.org.in/>
- ISRCTN clinical trial registry <http://www.isrctn.com/>
- NIPH Clinical Trials Search of Japan, <https://rctportal.niph.go.jp/en/>
- ANZCTR Australian New Zealand Clinical Trials Registry <http://www.anzctr.org.au/>

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Elena Chițan
<https://orcid.org/0000-0003-2255-9043>
 Mihail Brumărel
<https://orcid.org/0000-0003-1126-9884>

CZU 615.15:616.211-002.193-085.2/.3

ROLUL FARMACISTULUI ÎN MANAGEMENTUL RINITEI ALERGICE ÎN FARMACIA COMUNITARĂ | THE ROLE OF THE PHARMACIST IN THE MANAGEMENT OF ALLERGIC RHINITIS IN THE COMMUNITY PHARMACY

Lucia Sîbii

Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: lucia.sibii@usmf.md

Abstract. Background. Allergic rhinitis is frequently ignored, underdiagnosed, misdiagnosed and mis-treated, damaging health and inducing social and direct costs of treatment. A significant number of patients with allergic rhinitis are self-treating or referred to a pharmacist. Conclusion. The role of the pharmacist, as well as the difficulties that appear in the activity of pharmacists in providing pharmaceutical assistance to consumers of antiallergic drugs. was revealed in this article.

Keywords: allergic rhinitis, community pharmacy, pharmaceutical assistance.

Rezumat. Rinita alergică este frecvent ignorată, subdiagnosticată, diagnosticată greșit și maltrată, dăunând sănătății și inducând costuri sociale și directe ale tratamentului. Un număr semnificativ de pacienți cu rinită alergică se auto-tratează sau sunt orientați către farmacist. În acest articol s-au relevat atât rolul farmacistului, cât și dificultățile care apar în activitatea farmaciștilor în acordarea asistenței farmaceutice consumatorilor de medicamente antialergice.

Cuvinte cheie: rinită alergică, farmacie comunitară, asistență farmaceutică.

INTRODUCERE

Se știe că fiecare al treilea locuitor al planetei suferă de rinită alergică și fiecare al zecelea - de astm bronșic. Reieșind din acestea, se atestă o prevalență pe scară largă a alergiilor, care a cuprins majoritatea țărilor lumii, având o tendință de creștere la momentul actual și fiind o problemă majoră a sănătății publice. Rinita alergică fiind o afecțiune frecventă, reprezintă o povară considerabilă atât pentru pacienții individuali, cât și pentru societate. Este asociată cu simptome deranjante, care pot afecta activitățile zilnice obișnuite, calitatea somnului și productivitatea lui, precum și, frecvent, rinita alergică este asociată cu comorbidități. În general, calitatea vieții este afectată semnificativ la subiecții cu rinită alergică, dar poate fi îmbunătățită prin tratament.

Incidenței rinitei alergice este cauzată de o serie de aspecte atât ordin medical, cât și de cel social [4; 5]:

- incidența rinitei alergice este de aproximativ 10-25% din populația generală;
- există o tendință evidentă de creștere a incidenței rinitei alergice;
- a fost dovedită influența rinitei alergice asupra dezvoltării astmului bronșic, conceptul de „un sistem respirator unic, o singură boală” devenind tot mai popular;
- rinita alergică afectează calitatea vieții pacienților, reducându-le activitatea socială, a adulților și afectând performanța școlară la copii;
- terapia rinitei alergice este destul de costisitoare din punct de vedere financiar. De exemplu,

conform cercetărilor, costurile directe ale tratamentului rinitei alergice în Europa constituie cel puțin 1,5 miliarde de euro pe an.

Desigur, rinita alergică reduce semnificativ calitatea vieții atât a adulților, cât și a copiilor, afectează negativ funcțiile cognitive [3; 6; 7]. Simptomele rinitei alergice, persistente pentru o perioadă lungă de timp, pot perturba somnul, pot provoca insomnie, pot reduce performanța unui copil la școală, a unui adult la locul de muncă și pot provoca neadaptări sociale. Persoanele cu rinită alergică sunt adesea agitate, supărate, iritabile, se plâng de dureri de cap și slăbiciune, memoria lor se afectează și pofta de mâncare scade. Simptomele rinitei alergice pot avea un impact nu numai asupra vieții persoanei cu rinită alergică, ci și asupra familiei sale.

SCOPUL LUCRĂRII

Analiza și evaluarea rolului farmacistului în managementul rinitei alergice în farmacia comunitară prin identificarea factorilor de influență și a problemelor dominante în organizarea acordării asistenței farmaceutice pentru persoanele cu rinită alergică.

MATERIAL ȘI METODE

A fost realizată o cercetare selectivă de tip transversal, sondajul sociologic cu aplicarea chestionarului semi-structurat, volumul eșantionului - 102 participanți. Selecția unităților statice s-a efectuat în rândul farmaciștilor din cadrul farmaciilor comunitare.

REZULTATE

Rinita alergică debutează, de regulă, în copilărie și are o evoluție cronică, recurentă. Peste 75-80% dintre pacienți au prezentat primele simptome ale bolii înainte de vârsta de 25 de ani. Numărul de cazuri noi între 6 și 15 ani este cel mai mare. La copii cu vârsta de 5-8 ani rinita alergică variază de la 9 la 42% și prevalența sa este în creștere. M. Modzynski și colab. [6] consideră că prezența rinitei alergice la un copil este un factor de risc important pentru dezvoltarea hipertrofiei amigdalelor faringiene (adenoid), în plus, diagnosticul precoce poate preveni dezvoltarea acesteia. Diagnosticul tardiv și tratamentul inadecvat al rinitei alergice contribuie la progresia afectării căilor respiratorii alergice și la dezvoltarea astmului bronșic.

Un articol [1], publicat în Journal of the World Allergy Organization (WAO), publicația oficială a Organizației Mondiale a Alergiilor, oferă următoarele date despre epidemiologia afecțiunilor alergice obținute din diferite țări ca răspuns la întrebări din întreaga lume despre prevalența acestora: Ucraina - 40% din pacienții; Portugalia - 37%; Bangladesh - 5%; Marea Britanie - 32%, Mongolia - 2%, Suedia - 28%, în Noua Zeelandă și Australia - 40%, în Africa de Sud - 17% din populația care suferă de afecțiunilor alergice. Astfel, prevalența afecțiunilor alergice în majoritatea țărilor europene variază de la 10 la 32% din populație [9], totuși, acest exemplu demonstrează că sistemul de înregistrare a cazurilor de afecțiuni alergice în țări individuale este destul de imperfect. Pe de altă parte, chiar și cu imperfecțiunea sistemului de înregistrare a cazurilor de afecțiuni alergice în multe țări, s-a înregistrat o creștere semnificativă a frecvenței alergiilor în ultima jumătate de secol. potrivit cercetătorilor din Anglia, care au efectuat studii comparative privind starea de sănătate a populației pediatrie din Marea Britanie timp de 25 de ani, în țară - 4,1 dintre copii sufereau de astm bronșic și 3,2% de febră de fân, pe când în 1989 - deja 10,2% sufereau de astm bronșic și respectiv 11,9% de febră de fân. Conform statisticilor elvețiene, prevalența febrei fânului (polinoza) a fost sub un procent și, ulterior, această cifră a crescut la 13,5%. Rezultate similare au fost obținute la examinarea pacienților cu afecțiuni alergice în alte țări ale lumii, din diferite păături sociale ale populației [2].

Un factor alarmant este creșterea semnificativă a afecțiunilor alergice în rândul copiilor. Conform studiilor efectuate prin programul unificat standardizat „Studiul internațional al astmului și alergiilor la copii (ISAAC)”, pentru perioada 2008-2013 numărul absolut de copii cu afecțiuni alergice cu vârsta de la 0 la 15 ani au crescut de 2,8 ori, iar al adolescenților (15-17 ani) - de 3,6 ori la nivel global. În același timp, crește-

rea anuală a afecțiunii alergice la copii este în medie de 4,8%. Cea mai vizibilă creștere a diferitelor forme de patologie alergică în rândul copiilor în primul an de viață este de 32,7% din numărul lor total [10].

Un studiu a relevat dezvoltarea și evoluția adenoiditei cronice la copii în 21% din cazuri condiționate de alte afecțiuni alergice. Cei mai frecvenți alergeni semnificativi din punct de vedere causal sunt alergenii de uz casnic (83%) și polenul (56%). S-a dezbătut că tratamentul conservator complex al adenoiditei alergice duce la o remisiune stabilă la 90,8% dintre copii [8]. S-a efectuat o analiză comparativă a eficienței clinice și economice a antihistaminicelor originale și generice de generație a doua în tratamentul rinitei alergice sezoniere, în urma căreia s-a constatat că „Practica tipică” a farmacoterapiei pentru rinita alergică constă în utilizarea stereotipă de către pacienți în 47,3% din cazuri și de către medici în 28,4% din cele mai cunoscute și accesibile, dar mai puțin sigure antihistaminice din prima generație. Analiza eficienței, siguranței și impactului asupra calității vieții pacienților cu rinită alergică sezonieră a relevat echivalența tratamentului cu Zyrtek și Acetrin, Claritină și Lomilan, Telfast și Fexadină.

Creșterea continuă a sortimentului de medicamente atrage din ce în ce mai multă atenție atât cercetătorilor cât și practicienilor asupra problemelor utilizării raționale a medicamentelor [7]. În acest sens, în practică ocrotirii sănătății, este important să se introducă abordări științifice și metodologice, care fac posibilă utilizarea mai eficientă a medicamentelor cu accent pe eficacitatea, siguranța și accesibilitatea acestora.

În urma chestionării farmaciștilor din farmaciile comunitare, se constată că 56,9% dintre farmaciști eliberează zilnic aproximativ 5-10 medicamente antialergice, 90,19% dintre acestea fiind eliberate fără prescripție medicală.



Figura 1. Numărul de medicamente antialergice eliberat zilnic

92,2 % dintre farmaciștii respondenți au afirmat că refuză eliberarea medicamentelor antialergice, invocând că responsabilitatea pentru medicație

este obligația indirectă a farmacistului (79,6%) sau că monitorizarea medicației este obligațiunea medicului (57,1%).

Tabelul 1. Motive de refuz în eliberarea medicamentelor antihistaminice

Motive	Respondenți
Reprezentă pericol pentru siguranța pacientului	14,3%
Nesiguranța în propriile cunoștințe referitor la medicamentele antihistaminice	55,1%
Responsabilitatea pentru medicației pacientului este obligațiunea indirectă a farmacistului	79,6%
Monitorizarea medicației pacientului este obligațiunea medicului	57,1%
Ați suspectat/detectat interacțiuni medicamentoase	55,1%
Alt motiv	8,2%

Consumul de medicamente de către populație și instituțiile medicale este în mare parte influențat de rata incidenței. Prevalența pe scară largă a afecțiunilor alergice, de asemenea permite de vorbi despre alergie ca o problemă socio-medicală globală.

În acest context, respondenții și-au exprimat disponibilitatea de a redirecționa consumatorii către medicamentul potrivit, eliberat în regim OTC, în conformitate cu figura 2.

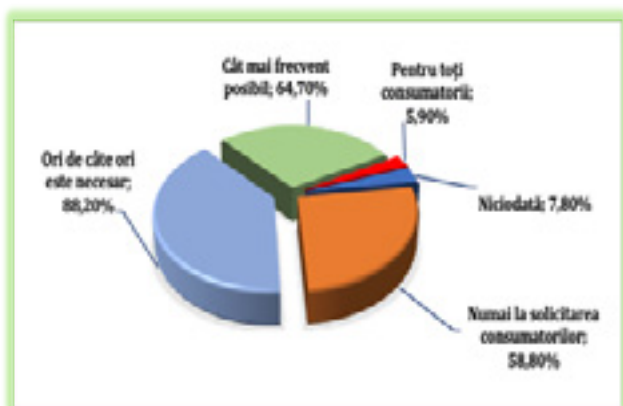


Figura 2. Disponibilitatea farmaciștilor de a redirecționa consumatorii către medicamentul anti-alergic potrivit, eliberat în regim OTC

Piața farmaceutică este un ansamblu al părților interesate de producerea, realizarea și consumul de medicamente: companii - producători, distribuitori,

personal farmaceutic, medici, instituții medico-sănătate și, direct, pacienții înșiși. În prezent, livrarea cu succes a medicamentului către consumatorul final - pacientul depinde în mod direct de posesia întreprinderii farmaceutice a informației actualizate și fiabile despre situația de pe piața farmaceutică.

Respondenții au întâlnit dificultăți în timpul eliberării antihistaminicelor, precum: dificultăți în alegerea unui medicament antihistaminic, ținând cont manifestările clinice ale bolii (48%); insuficiența de cunoștințe cu privire la caracteristicile farmacologice ale acțiunii unui medicament antihistaminic (66%); insuficiența de cunoștințe despre particularitățile de clasificare ale antihistaminicelor (48%); insuficiența cunoștințelor pentru o înlocuire rapidă a genericului, sau în cadrul grupului de clasificare (68%); insuficiența cunoștințelor despre noile antihistaminice (14%).

Dezvoltarea concurenței pe piața farmaceutică, saturația acesteia cu medicamente de producție autohtonă și de import, intensificarea luptei pentru consumatori între operatorii de pe piață, în special organizațiile farmaceutice, atrag din ce în ce mai mult atenția lucrătorilor din farmacie către management, marketing și toate componentele eficienței economice a întreprinderilor.

Principalele bariere la eliberarea antialergicilor au fost: nerespectarea modului de administrare a antihistaminicelor (82,4%); ambiguitate în rolul profesional al farmaciștilor la eliberarea acestor medicamente (68,6%), lipsa dovezi științifice referitor la antihistaminice (54,9%).

Tabelul 2. Bariere în eliberarea medicamentelor antihistaminice

Briere	Respondenți
Cunoștințe profesionale insuficiente	5,9%
Ambiguitate a rolului profesional al farmaciștilor în eliberarea medicamentelor antihistaminice	68,6%
Lipsa de dovezi științifice referitoare la medicamentele antihistaminice	54,9%
Nerespectarea modului de administrare de către consumatorii de la medicamentele antihistaminice	82,4%
Lipsa de timp	31,4%
Altele	3,9%

CONCLUZIE

Studiul dat a reconfirmat importanța tratării cu maximă responsabilitate a utilizării de medicamente, farmaciștii jucând, un rol esențial în această privință. S-au evidențiat dificultățile care apar în activitatea farmaciștilor la prestarea asistenței farmaceutice pentru consumatorii de medicamente antialergice, printre care: dificultăți în alegerea unui medicament antialergic luând în considerare manifestările clinice sau lipsa dovezi științifice referitor la antihistaminice. Cercetarea și chestionarea pacienților vizavi de medicația la care recurg continue, și atenționarea acestora în legătură cu potențialele efecte adverse sunt câteva dintre măsurile de luat în considerare.

În așa fel se propun următoarele recomandări:

- găsirea căilor de a folosi efectele terapeutice ale acestor medicamente cu minimizarea pericolelor;
- pentru preîntâmpinarea apariției reacțiilor adverse se recomandă evitarea automedicației libere, necontrolate, riscante și iresponsabile în una controlată și responsabilă având la bază conceptul de serviciu farmaceutic esențial, prestat de către farmacist în farmacia comunitară;
- în farmacii se recomandă verificarea amănunțită a informațiilor despre medicamentele antialergice de farmacistul care le eliberează în vederea asigurării unui raport risc-siguranță;
- implementarea programelor de formare farmaceutică continuă pentru îmbunătățirea calității serviciilor pentru farmaciști, în scopul de a îmbunătăți conștientizarea consecințelor grave care pot rezulta în urma utilizării neraționale ale antialergicilor;
- promovarea conștientizării publice asupra rolului farmacistului în managementul rinitei alergice;
- monitorizarea siguranței medicamentelor antialergice OTC eliberate.

BIBLIOGRAFIE

1. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130:1049-62.
2. Bousquet PJ, Combescure C, Neukirch F, Klossek JM, Mechin H, Daures JP, et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. *Allergy.* 2007; 62:367-372
3. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. MAC-VIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138(2):367-74.
4. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119; 489e511.
5. Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, Price D, Ginsberg D, Carr W. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33:324e332.
6. Юшков, В. В. Рациональное использование лекарств: итоги и перспективы / В. В. Юшков // Организационно-фармацевтические и фармакоэкономические аспекты рационального использования лекарств. – Пермь, 2005. – С. 4-13.
7. Hellings PW, Fokkens WJ, Bachert C, Akdis CA, et al. Positioning the principles of precision medicine in care pathways for allergic rhini-

- tis and chronic rhinosinusitis – A EUFOREA-ARIA-EPOS-AIRWAYS ICP statement. *Allergy*. 2017; 72:1297–1305.
9. Bousquet J, Arnavielhe S; MASK study group. MASK 2017: ARIA digitally-enabled, integrated, person-centred care for rhinitis and asthma multimorbidity using real-world-evidence. *Clin Transl Allergy*. 2018; 8:45.
 10. Dykewicz MS, Wallace DV, Baroody F, Bernstein J, et al. Treatment of seasonal allergic rhinitis. An evidence-based focused 2017 guideline update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017; 119; 489e511.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Lucia Sîbii
<https://orcid.org/0000-0003-2015-718X>

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CZU 615.07

APLICAREA PROIECTĂRII EXPERIMENTELOR ÎN ANALIZA FARMACEUTICĂ | APPLICATION OF DESIGN OF EXPERIMENTS IN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

Elena Donici^{1,2}, Dionisie Crețu¹, Vladimir Valica^{1,2}, Ecaterina Mazur^{1,2}, Livia Uncu^{1,2}

¹Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry,

²Scientific Center of Medicine,

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Correspondent author: elena.donici@usmf.md

Rezumat. Scopul studiului a fost determinarea principiilor de implementare a modelelor experimentale: screening-ul și optimizarea în elaborarea metodelor de analiză farmaceutică. Cele mai cunoscute modele de screening sunt: factorial cu două niveluri, factorial fracționat și Placket-Burman, fiind de obicei utilizate pentru a selecta cei mai importanți factori care afectează răspunsurile și pentru a-i elimina pe cei ne semnificativi. Cele mai cunoscute modele de optimizare sunt: factorial cu trei niveluri, compozit central și Box-Behnken. Modelele de screening permit modelarea doar de ordinul întâi, în timp ce modelele de optimizare permit o suprafață de răspuns de ordinul doi. Modelul ar trebui să fie selectat pe baza Analizei varianței, care compară variabilitatea datorată nivelului factorilor cu variabilitatea datorată erorii reziduale. Astfel, proiectarea experimentului ajută la identificarea modului în care variabilele independente afectează caracteristicile de performanță ale unei metode de analiză.

Cuvinte-cheie: proiectarea experimentelor, analiză farmaceutică, design factorial, variabila dependentă, variabilă independentă, analiza varianței.

Abstract. The objective of the study was determination of principles of implementation of experimental models: screening and optimization in development of methods of pharmaceutical analysis. The most well-known screening designs are: two-level full factorial, fractionate factorial and Placket-Burman, being usually used to select the most important factors that affect the responses and to remove the insignificant ones. The most well-known optimization designs are: three-level full factorial, central composite and Box-Behnken. The screening designs allow modeling only first order response surface, while optimization designs allow a second order response surface. The model should be selected based on the application of Analysis of Variance, which compares the variability due to the level of factors with the variability due to residual error. Therefore, the design of experiment contributes to identify how the independent variables affect the analytical method performance characteristics.

Keywords: design of experiments, pharmaceutical analysis, factorial design, dependent variable, independent variable, Analysis of Variance.

INTRODUCTION

The notion of quality by design in pharmaceutical analysis has been inserted to ensure the quality of medicines. ICH Q8 (R1) guideline defines quality by design as 'a systematic approach to development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control, based on sound science and quality risk management [1, 2]'. Quality by design concepts

is also defined in ICH Q9 (quality risk management) and Q10 (pharmaceutical quality system) [2, 3].

In recent years, quality by design is applied more often to analytical methods, which contributes to development of robust and cost-effective analytical methods [2, 4-7]. Therefore, the concepts of analytical quality by design contribute for understanding drug excipient interactions and for the measure of

critical quality attributes during experiment, process, control and also continuous process verification [2, 8-11].

Traditionally, the development and optimization of analytical methods have been carried out by analyzing one factor at time. In addition to demanding a high number of experiments, design of experiments may provide better results with few numbers of experiments. Design of experiments is a set of statistical tools which include screening designs; and optimization designs [2, 12-14].

Design of experiments is the main component of analytical quality by design. Thus, the present paper provides theoretical considerations for implementation of design of experiments in analytical quality by design.

MATERIALS AND METHODS

To identify relevant studies, it was used the following academic search engines: Medline, PubMed, the Cochrane Methodology Register, Scopus, IET Digital Library (search by titles and abstracts), Google Scholar and Science Direct (full-text search). The last search was march 2021. It was also used supplementary search techniques and sources ("similar articles" function in PubMed, conference abstracts and reference lists).

The general search pattern was as follows: „quality by design”, „pharmaceutical analysis”, „factorial design”, „dependent variable”, „independent variable”, „Analysis of Variance”.

The search yielded 112 articles, which were further filtered manually. All selecting bibliographic sources were summarized in a structured, narrative way.

RESULTS AND DISCUSSIONS

Design of experiments is a structured and organized method for determining the relationships between input factors affecting one or more output responses. Experimental designs may be divided into two types: screening designs and optimization designs [2, 7].

Screening designs are often used in the first step of design of experiments in order to select the most important input factors and discard the insignificant ones. Two-level full factorial designs, fractionate factorial designs and Plackett-Burman designs allow one to study a wide number of input factors with reduced numbers of experiments, however, they also have some limitations. The main limitations of two-level full factorial designs rely on the large number of experiments required, when compared to fractionate factorial designs and Plackett-Burman designs. The number of experiments required for

two-level full factorial designs may be calculated as 2^k , where k is the number of input factors to be studied [2, 4-7].

Fractionate factorial designs can be determined by using a 2^{k-p} design, where p is the number of generators chosen to fractionate the design. Thus, fractionate factorial designs may not be suitable for assessing the interactions among factors. Plackett-Burman designs are special types of two-level fractionate factorial designs (resolution III), which allow one to study up to $N-1$ input factors with N experiments, which should be multiple of 4 [2, 4-11].

Three-level full factorial designs, central composite designs, and Box-Behnken designs are the most used optimization designs because they allow modeling complex response surface. One of the most important limitations of screening designs rely on the fact that they only allow modeling 1st order (linear) response surface, because they have only two level for each input factor. Optimization designs uses 3 to 5 levels of each input factors, which allow modeling 2nd order (quadratic) response surface [2, 12-14].

Three-level full factorial design are often used only when two or three input factors need to be studied, because an increased number of experiments is required. The number of experiments required may be calculated as 3^k , where k is the number of input factors to be studied [2, 12-14].

Central composite designs are one of the most used optimization designs because they use 5 level of each input factor with a reduced number of experiments required, when compared to three-level full factorial design [2, 12-14].

Box-Behnken design are special types of three-level fractionate factorial designs, which allows modeling 1st and 2nd order response surfaces. These designs are more cost-effective than three-level full factorial designs, particularly for large number of input factors [2, 12-14].

Mathematical model should be selected based on the application of Analysis of Variance (ANOVA). The main idea of ANOVA is to compare the variability due to treatment (varying the level of input factors) with the variability due to residual error. Based on ANOVA, we can decide to include or to exclude the coefficients of linear terms, interaction terms and quadratic terms. This decision is based on p -values for each coefficient regression term. When the regression coefficient term is not different from 0 (p -value > 0.05), it indicates that the output response is not affect by varying the input factor levels. Thus, this coefficient regression term may be excluded from the regression model [2, 12-14].

Recently, design of experiment has been used in the rational development and optimization of analytical methods. Culture media composition, mobile phase composition, flow rate, time of incubation are examples of input factors (independent va-

riables) that may be screened and optimized using design of experiment. Several output responses (dependent variables), such as retention time, resolution between peaks, microbial growth, among other responses were found in literature [2, 12-14] (table 1).

Table 1. Some applications of design of experiments in pharmaceutical analysis

Object of study	Type of design	Application of design	Reference
Central composite design	Oral Drug Delivery	To identify critical factors, their interactions and ideal process conditions that accomplishes the targeted responses	[15]
Full factorial design	Pharmaceutical processes	Optimization of instrumental parameters for spray drying of riseridone nanosuspension	[16]
Factorial design	Oral Drug Delivery	Implementation of quality by design approach in formulation development	[17]
Box-Behnken design	Transdermal Drug Delivery	Optimization of micro-emulsion formulation	[18]
Response surface methodology	Analytical method development	Optimization, sensitivity analysis and robustness study of analytical method	[19]
Factorial factorial design and Box-Behnken design	Analytical study	Screening and optimization of factors	[20]

CONCLUSIONS

Design of experiment's tools help to identify and explain how critical analytical parameters (independent variables) affects the analytical method performance characteristics (dependent variables) and therefore, the analytical target profile. Implementation of design of experiment's tools provides robust analytical methods, which plays significant role in drug product development.

REFERENCES

1. ICH. (2007). Draft consensus guideline: pharmaceutical development annex to Q8. Available at: MEDIA4349.pdf (accessed 11/08/2021).
2. Mohurle S. M., Asnani A., Chaple D. R. et al. Quality by Design (QbD): An Emerging Trend in Improving Quality and Development of Pharmaceuticals. Saudi J Med Pharm Sci. 2019, p. 1132-1138. DOI: 10.36348/sjmps.2019.v05i12.019.
3. ICH, http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_9_10_QAs/Pt_C/Quality_IWG_PtCR2_6dec2011.pdf (accessed 11/08/2021).
4. Bhattacharya J. Quality Risk Management—Understanding and control the risk in pharmaceutical manufacturing industry. International Journal of Pharmaceutical Science Invention. 2015, 4(1), p. 29-41.
5. Chowdary K. P., Shankar K. R., Kumar P. S. Recent research on QbD approach in formulation development: A review. International Journal of Chemical Science and Technology. 2014, 4(1), p. 282-292.
6. Trivedi B. Quality by design (QbD) in pharmaceuticals. Int J Pharm Pharm Sci. 2012, 4, p. 17-29.
7. Jain S. Quality by design (QbD): a comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2014, 6, p. 29-35.
8. Kumar P. M., Ghosh A. Development and evaluation of silver sulfadiazine loaded microsphere based gel for partial thickness (second degree) burn wounds. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017, 96(1), p. 243-254. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.09.038>
9. Badawi M. A., El-Khordagui L. K. A quality by design approach to optimization of emulsions for electrospinning using factorial and D-optimal designs. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014, 58, p. 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.03.004>
10. Charoo N. A., Shamsheer A. A., Zidan A. S. et al.

- Quality by design approach for formulation development: A case study of dispersible tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2012, 423(2), p. 167-178. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.12.024>
11. Fontdecaba S., Grima P., Martorell X. T. Analyzing DOE With Statistical Software Packages: Controversies and Proposals. *The American Statistician*. 2014, 68(3), p. 205-211. DOI: 10.1080/00031305.2014.923784
 12. Zhang L., Mao S. Application of quality by design in the current drug development. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017, 12(1), p. 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2016.07.006>
 13. Shah B., Khunt D., Bhatt H. et al., Application of quality by design approach for intranasal delivery of rivastigmine loaded solid lipid nanoparticles: Effect on formulation and characterization parameters. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015, 78, p. 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.07.002>
 14. Politis S. N., Colombo P., Coxlombo G., et al. Design of experiments (DoE) in pharmaceutical development. *Drug Develop. Ind. Pharm.* 2017, 43, p. 889-901. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1291672>
 15. Jivani R. R., Patel C. N., Jivani N. P. Statistical design of experiments on fabrication of bilayer tablet of narrow absorption window drug: Development and In vitro characterization. *Indian J. Pharm. Sci.* 2012, 74, p. 302-311.
 16. Nair A., Khunt D., Misra M. Application of quality by design for optimization of spray drying process used in drying of Risperidone nanosuspension. *Powder Technol.* 2019, 342, p. 156-65. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2018.09.096>
 17. Patel N., Jain S., Madan P. et al. Application of design of experiments for formulation development and mechanistic evaluation of iontophoretic tacrine hydrochloride delivery. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2016, 42(11), p. 1894-1902, DOI: 10.1080/03639045.2016.1181646
 18. Malladi M., Jukanti R. Formulation development and evaluation of a novel bi-dependent clarithromycin gastroretentive drug delivery system using Box-Behnken design. *J. Drug Deliver. Sci. Technol.*, 2016, 35, p. 134-145. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2016.06.003>
 19. Tol T., Kadam N., Raotole N. et al. A simultaneous determination of related substances by high performance liquid chromatography in a drug product using quality by design approach. *J. Chromatogr.*, 2016, 1432, p. 26-38. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.12.080>
 20. Sakr M., Hanafi R., Fouad M. et al. Design and optimization of a luminescent Samarium complex of isoprenaline: A chemometric approach based on Factorial design and Box-Behnken response surface methodology. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectrosc.* 2019, 208, p. 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.09.061>

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Elena Donici

<https://orcid.org/0000-0001-6862-7449>

Vladimir Valica

<https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>

Ecaterina Mazur

<https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>

Livia Uncu

<https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU 615.012/.014+539.261

APLICAREA DIFRAȚIEI CU RAZE X ÎN CERCETAREA COMPATIBILITĂȚII SUBSTANȚELOR ACTIVE CU EXCIPIENȚII | APPLICATION OF X-RAY DIFFRACTION IN RESEARCHING THE COMPATIBILITY OF ACTIVE SUBSTANCES WITH EXCIPIENTS

Livia Uncu^{1,2}, Vladilena Evtodienko², Ana Morar¹, Maria Cazacu¹, Elena Donici¹

¹Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică

²Centrul Științific al Medicamentului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: vlada.evtodienko@gmail.com

Abstract. Compatibility studies between active ingredients and excipients in a pharmaceutical form are a key step in the development of a new drug, being applied several methods to investigate potential transformations at the molecular level. In order to evaluate of the possibilities of using X-ray diffraction in researching of the compatibility of active principles with excipients in pharmaceutical forms, an advanced bibliographic study was performed with the evaluation of over 120 sources. In the majority of cases X-ray diffraction has been combined with spectral (FT-IR) and thermal (DSC) methods, being applied only for crystalline substances testing. The identification of crystalline substances by X-ray diffraction with determining of the interplanar distance and the intensity of deviation from these X-ray planes is an advantageous method of detecting incompatibilities.

Keywords. X-ray diffraction, compatibility

Rezumat. Studiile de compatibilitate dintre principiile active și excipienții dintr-o formă farmaceutică reprezintă o etapă cheie în procesul de elaborare-dezvoltare a unui nou medicament, fiind aplicate mai multe metode de investigare a potențialelor transformări la nivel molecular. Pentru evaluarea posibilităților de utilizare a difracției cu raze X în cercetarea compatibilității principiilor active cu excipienții în forme farmaceutice a fost efectuat un studiu bibliografic avansat cu evaluarea a peste 120 de surse. În majoritatea cazurilor difracția cu raze X a fost combinată cu metodele spectrale (FT-IR) și termice (DSC), fiind aplicată doar pentru testarea substanțelor cristaline. Identificarea substanțelor cristaline prin difracție cu raze X cu determinarea distanței interplanare și a intensității de deviere de la aceste planuri de raze X constituie o metodă avantajoasă de detectare a incompatibilităților.

Cuvinte cheie. Difracție cu raze X, compatibilitate.

INTRODUCERE

Difracția de raze X reprezintă o tehnică analitică de caracterizare a materialelor solide, organice sau anorganice, intensitățile de difracție fiind generate în urma interacțiunilor radiațiilor X cu electronii atomilor din rețea [4, 11, 17, 19]. Un avantaj important al difracției de raze X este rapiditatea obținerii de informații, fiind și o metodă nedistructivă, cu utilizarea unei cantități mici de probă [4, 18, 27,29]

Difractometria atestă mai multe domenii de aplicabilitate: în cercetare-dezvoltare, optimizarea produselor industriale, verificarea purității și detecția de impurități, evaluarea stabilității la diferite condiții de mediu etc [1, 7, 11, 15, 16, 21]. În procesul de proiectare, descoperire, dezvoltare și formulare a medicamentelor, difracția de raze X este utilizată pentru stabilirea celei mai optimale formulări, prin descoperirea și caracterizarea morfologiei și gradului de cristalizare, oferă informații referitor la calitatea, canti-

tatea precum și compatibilitatea componentelor din amestec [23, 26, 28].

Difractometrul cu raze X constă din trei elemente de bază: un tub cu raze X, un suport pentru probe și un detector de raze X. Razele X generate în tubul catodic al difractometrului, la aplicarea tensiunii conduc la generarea de electroni care sunt direcționați către proba din suport [18, 30, 31].

La baza tehnicii de analiză se află conceptul, că structura cristalină cauzează fascicolul incident de raze X, care urmează să se difracte în mai multe direcții în mod specific, urmând *legea lui Bragg*: fascicolul reflectat va avea intensitatea maximă atunci când diferența de drum dintre fasciculele reflectate va fi egală cu un număr întreg de lungimi de undă [33]. Dacă d este distanța dintre cele două plane, λ lungimea de undă a radiațiilor X și θ unghiul de incidență, condiția ca interferența să fie constructivă este relația prezentată în figura 1 [31, 32, 35].

$$2d \sin\theta = nd \lambda$$

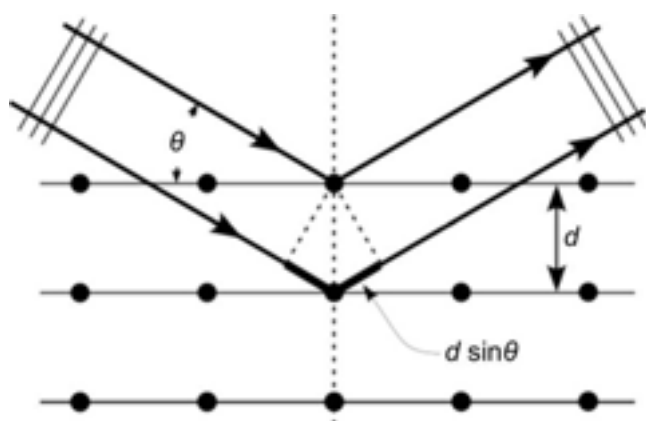


Figura 1. Legea lui Bragg și reprezentarea grafică a fascicolului incident de raze X [32]

MATERIALE ȘI METODE.

Studiul se bazează pe un reviu bibliografic avansat, cu utilizarea bazelor de date Medline, Environmental Issues & Policy Index, Environmental Sci & Pollution Mgmt, Scopus (Elsevier), Current Contents, Scirus. Au fost evaluate peste 120 de surse bibliografice.

REZULTATE ȘI DISCUȚII.

Studii de compatibilitate între medicamente și excipienți

Evoluția rapidă a sistemelor de cedare a substanțelor medicamentoase, progresele biofarmaceutice, descoperirea noilor medicamente, factorii științifici, de reglementare și economici au condus la un nou interes în caracterizarea excipienților [6, 10]. Mai mult de sute de excipienți cu diferite structuri chimice simple până la complexe sunt disponibile dintr-o multitudine de surse și sunt utilizați astăzi în industria farmaceutică. Excipienții, atunci când sunt adăugați în sistemul de cedare a medicamentelor, îndeplinesc o varietate de funcții pentru a asigura biodisponibilitatea substanței medicamentoase din forma farmaceutică, stabilitatea sistemului și posibilitatea producerii industriale a acestuia [3, 5, 23].

Selectarea excipienților, împreună cu evaluarea interacțiunii medicament-excipient, este o etapă importantă în faza de preformulare a medicamentului datorită interacțiunilor potențiale dintre medicamente și excipienți, care vor influența stabilitatea chimică, fizică, biodisponibilitatea și efectul terapeutic final al medicamentului [8, 20, 23, 25].

Un număr tot mai mare de studii se axează pe dezvoltarea unor metode rapide nespecifice pentru evaluarea compatibilității într-un stadiu cât mai timpuriu al procesului de dezvoltare, printre aceste metode sunt difracția cu raze X, DSC și spectroscopia IR. În 88% din sursele evaluate, difracția cu raze

X a fost combinată cu metodele spectrale (FT-IR) și termice (DSC), fiind aplicată doar pentru testarea substanțelor cristaline. În 24% din articolele evaluate au fost semnalate interacțiuni la nivel molecular dintre substanțe active și auxiliare. Unii cercetători (12% din surse) aplică cu succes legea lui Bragg în interpretarea difractogramelor. Combinarea diverselor tehnici de analiză oferă informații mai complexe și precise despre interacțiunea dintre componentii forme de dozare [7, 8, 24]. În spectroscopia IR s-au analizat picurile corespunzătoare grupelor funcționale ale substanțelor (numerele de undă) analizate. La cercetările prin DSC modificările chimice și fizice produse la interacțiunea excipienților cu principiile active au fost evaluate prin modificarea poziției picului endotermic ale substanțelor din amestec [20, 29]. Natura nedistructivă a razelor X prezintă un avantaj major pentru studiile sistematice de compatibilitate medicament-excipient în procesul de preformulare.

Prin măsurarea unghiurilor și a intensităților acestor raze difractate, se poate obține o imagine tridimensională a densității electronice din cristalul respectiv [4, 16, 18]. La cercetarea compatibilității între substanțe medicamentoase și excipienți se studiază spectrele de difracție cu raze X ale amestecului polimeric medicamentos ce caracterizează cristalinitatea acestuia. Analiza calitativă se poate face datorită comparării difractogramei obținute cu modelele probelor standard. Pe când intensitățile liniilor de difracție depind de conținutul componentului din preparatul testat și se aplică la analiza cantitativă [4, 6, 11].

Într-un studiu publicat în *Celal Bayar University Journal of Science*, autorii (H. Seçilmiş Canbay și M. Doğantürk) au determinat că metodele termice și spectrale de analiză sunt cele mai exacte în cercetările de compatibilitate medicament-excipient. Analiza termogravimetrică, DSC, spectroscopia IR și difracția cu raze X, fiind utilizate pentru determinarea compatibilității între sildenafil și excipienții analizați, au demonstrat o concordanță între rezultatele obținute, astfel fiind posibilă aplicarea la etapa de optimizare a compoziției și la cercetarea stabilității medicamentului final [24].

În alt studiu, publicat în *Current Pharmaceutical Analysis*, autorii (Yu Li et al.) au determinat cu ajutorul difracției cu raze X compatibilitatea claritromicinei cu mai mulți excipienți: stearat de magneziu, lactoză, carboximetil celuloză de sodiu, polivinil-pirolidonă K-30 și celuloză microcristalină. La fel, prin prisma acestei metode, a fost confirmată modificarea stării cristaline ca motiv al incompatibilității dintre claritromicină și alcool în concentrații mărite [29].

Într-un studiu aparte, publicat în *Monatshefte Fur Chemie*, autorii (Jendrzejewska I. et al.) au demonstrat importanța compatibilității dintre medicament-excipient și necesitatea stabilirii corecte a compoziției optime. Astfel, stearatul de magneziu, care este pe larg utilizat în industria farmaceutică în calitate de lubrifiant, interacționând cu acidul acetilsalicilic conduce la o incompatibilitate chimică, determinată prin depistarea în preparatul medicamentos a compușilor nedorți, precum acidul salicilic [34, 36]. Metoda difracției cu raze X a fost aplicată la cercetarea unor forme medicamentoase cu conținut de acid acetilsalicilic, însă nu au fost înregistrate liniile de difracție caracteristice pentru acidul salicilic [12].

Un studiu asemănător a fost publicat în *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, unde autorii Stulzer H. et al. au cercetat compatibilitatea între captopril și o serie de excipienți farmaceutici utilizați în formele tablete [26]. În terapia crizei hipertensive preparatul selectat, pe lângă eficiența terapeutică și toxicitatea redusă, trebuie să aibă o perioadă cât mai scurtă de instalare a efectului [2, 22, 26]. Respectiv, selectarea corectă a excipienților va influența în mod direct viteza de cedare, dizolvare și absorbție a principiilor active. În baza difractogramelor obținute s-a observat o interacțiune între captopril și stearatul de magneziu, ce demonstrează incompatibilitatea acestora într-o formulare. Fapt confirmat și prin analiza DSC [26].

Accademic Press a publicat un studiu efectuat de către Gorain B. et al. referitor la determinarea compatibilității dintre medicament-excipient cu aplicarea difracției de raze X, utilizând difractograme, ce reflectă intensitatea și unghiul de difracție în funcție de structura cristalină a componentelor analizați și modificările apărute în urma interacțiunii lor, s-a demonstrat incompatibilitatea ketoprofenului cu polivinilpirolidona și stearatul de magneziu (figura 2) [9].

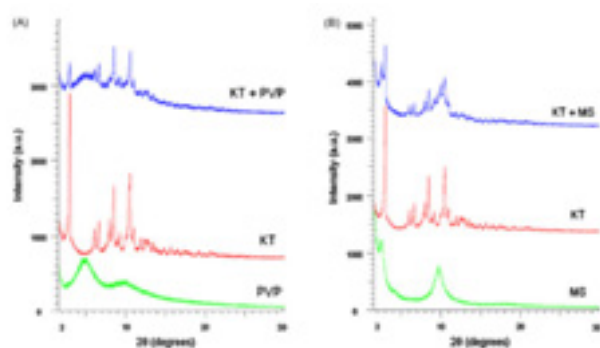


Figura 2. (A) Difractogramă cu raze X pentru polivinilpirolidonă, ketoprofen și amestecul lor 1: 1; (B) Difractogramă cu raze X pentru stearat de magneziu, ketoprofen și amestecul lor 1: 1 [9].

CONCLUZII

Identificarea substanțelor cristaline prin difracție cu raze X cu determinarea distanței interplanare și a intensității de deviere de la aceste planuri de raze X constituie o metodă avantajoasă de detectare a incompatibilităților. Selectarea excipienților, împreună cu evaluarea interacțiunii medicament-excipient, este o etapă importantă în faza de preformulare a medicamentului datorită interacțiunilor potențiale dintre medicamente și excipienți, care vor influența stabilitatea chimică, fizică, biodisponibilitatea și efectul terapeutic final al medicamentului [3, 23].

BIBLIOGRAFIE

1. Andreeva, P.; Stoilov, V.; Petrov, O. Application of X-ray Diffraction Analysis for Sedimentological Investigation of Middle Devonian Dolomites from *Northeastern Bulgaria*. *Geol. Balcanica* 2011, 40, 31-38
2. Aronow WS. Treatment of hypertensive emergencies. *Ann Transl Med.* 2017;5(Suppl 1):S5. doi:10.21037/atm.2017.03.34
3. Bozag Pehlivan, S, Subaşı, B, Vural, I, Unlü, N, Capan, Y. Evaluation of drug-excipient interaction in the formulation of celecoxib tablets. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2011. 68: 423-433----
4. Bunaciu A. A. , Udriștioiu E., Aboul-Enein H. X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications, *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2015, 45:4, 289-299, DOI: 10.1080/10408347.2014.949616
5. Chadha R., Bhandari S., 2014, Drug - excipient Compatibility screening-- Role of thermo analytical and spectroscopic techniques, *J Pharm Biomed Anal*, 87(1),82-97
6. Chrzanowski F., Preformulation considerations for controlled release dosage forms. Part II. Selected candidate support, *AAPS PharmSci Tech*, 2008. 9(2),639-645
7. Clout A., Asma B. M., Buanz T., Prior J. Simultaneous Differential Scanning Calorimetry-Synchrotron X-ray Powder Diffraction: A Powerful Technique for Physical Form Characterization in Pharmaceutical Materials in *Analytical Chem.* 2016, 88, 20, 10111-10117
8. Fathima, N, Mamatha, T, Qureshi, H.K, Anitha, N, Rao, J.V. Drug-excipients interaction and its importance in dosage form development. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2011. 1. 6: 66-71.
9. Gorain B., Choudhury H., Pandey M., Madheswaran T., Drug-Excipient Interaction and Incompatibilities in *Accademic Press*, 2018, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814421-3.00011-7>
10. Gupta A., Kar H. K. Solid State Compatibility Studies of Miconazole Using Thermal and Spectroscopic Methods in *Scientific & Academic Publishing*, 2015. 5(3): 51-55 doi:10.5923/j.aac.20150503.01

11. Harris, K. D. M. Powder Diffraction Crystallography of Molecular Solids. *Topics Curr. Chem.* 2012, 315, 133–178.
12. Jendrzewska I., Zajdel P., Pietrasik E., Barsova Z., Goryczka T. Application of X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry for identification of counterfeit drugs in *Monatshefte Fur Chemie*, 2018, doi: 10.1007/s00706-018-2193-z
13. Li J. and Sun J., Application of X-ray Diffraction and Electron Crystallography for Solving Complex Structure Problems in *American Chemical Society*, 2017, 50, 11, 2737–2745
14. Liltorp K., Larsen T.G., Willumsen B., Holm R., 2011, Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. *J Pharm Biomed Anal*, 5(3), 424–428
15. McDaid, F.M, Barker, S.A, Fitzpatrick, S, Petts, C.R, Craig, D.Q.M. Further investigations into the use of high sensitivity differential scanning calorimetry as a means of predicting drug–excipient interactions. *The International Journal of Pharmaceutics*, 2013, 252, 1: 235–240
16. Meshi L., Samuha S., Characterization of Atomic Structures of Nanosized Intermetallic Compounds Using Electron Diffraction Methods. *Advanced Materials* 2018, 30 (41) , 1706704. <https://doi.org/10.1002/adma.201706704>
17. Moore Z., Application of X-ray Diffraction Methods and Molecular Mechanics Simulations to Structure Determination and Cotton Fiber Analysis, 2008. *University of New Orleans Theses and Dissertations*.
18. Mubarak A. Qualitative Analyses of Thin Film-Based Materials Validating New Structures of Atoms, 2021, Islamabad. DOI:10.13140/RG.2.2.27720.65287
19. Newman, A. X-ray Powder Diffraction in Solid Form Screening and Selection. *Am. Pharm. Rev.* 2011, 14, 44–51.
20. Patel P., Ahir P., Patel V., Manani L. Drug-Excipient compatibility studies: First step for dosage form development in *The Pharma Innovation Journal* 2015; 4(5): 14–20
21. Randall C. S., Rocco W. L., Ricou P., XRD in Pharmaceutical Analysis: A Versatile Tool for Problem-Solving in *American Pharmaceutical Review*, 2010.
22. Rosendorff C, Lackland DT, Allison M, et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:1998–2038. 10.1016/j.jacc.2015.02.038
23. Rui G., Yi J, Qing-Yi Y, Bai-Wang S, Jun L., Study of stability and drug-excipient compatibility of estradiol and pharmaceutical excipients, *J Therm Anal Calorim* 2015, 120(1), 839–845.
24. Seçilmiş Canbay H., Doğantürk M. Compatibility Studies of Sildenafil with Different Excipients by Using TGA, DSC, XRD and FTIR in *Celal Bayar University Journal of Science*, Volume 15, Issue 4, 2019 p 401–407 Doi: 10.18466/cbayarfb.613951
25. Seçilmiş Canbay, H, Polat, M, Doğantürk, M.. Study of stability and drug-excipient of estriol. *Bilge International Journal of Science and Technology Research* 2019; 3. 2: 102–107
26. Stulzer H., Rodrigues P., Cardoso T. Compatibility studies between captopril and pharmaceutical excipients used in tablets formulations in *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2008, DOI: <https://doi.org/10.1007/s10973-006-7935-1>
27. Trzybinski, D.; Niedzialkowski, P.; Ossowski, T.; Trynda, A.; Sikorski, A. Single-Crystal X-ray Diffraction Analysis of Designer Drugs: Hydrochlorides of Metaphedrone and Pentedrone. *Forensic Sci.Int.* 2013, 232(1–3), 28–32.
28. Zaidi, S. R.; Sitepu, H.; Al-Yami, N. M. Application of X-ray Powder Diffraction Techniques in Identification of Unknown Materials Formed in Equipment Parts of Sulfur Recovery Unit Plants. *Saudi Aramco J. Technol.* 2012, 2–12
29. Yu Li, Kong X. Crystal Transition and Drug-excipient Compatibility of Clarithromycin in Sustained Release Tablets in *Current Pharmaceutical Analysis*, Volume 16 , Issue 7 , 2020 DOI : 10.2174/1573412915666190328234326
30. Смирнова И.Г., Г.Н. Гильдеева Г.Н., Чистяков В.В. АНАЛИЗ КРИСТАЛЛИЧЕСКОЙ И ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СТРУКТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ВЕСТН. МОСК. УН-ТА. СЕР. 2. ХИМИЯ. 2012. Т. 53. № 4
31. <http://topmetrology.ro/ro/home/542-diffractometru-cu-raze-x-gnr-explorer.html> [accesat la 04.08.2021]
32. https://en.wikipedia.org/wiki/X-ray_crystallography#/media/File:Bragg_diffraction_2.svg [accesat la 30.07.2021]
33. <https://ro.sciencenetnews.com/legea-lui-bragg/> [accesat la 08.08.2021]
34. https://ro.wikipedia.org/wiki/Stearat_de_magneziu [accesat la 04.08.2021]
35. https://serc.carleton.edu/research_education/geochemsheets/techniques/XRD.html [accesat la 07.08.2021]
36. <https://www.healthline.com/health/magnesium-stearate> [accesat la 08.08.2021]

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Livia Uncu

<https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

Vladilena Evtodienco

<https://orcid.org/0000-0002-5462-3639>

Elena Donici

<https://orcid.org/0000-0001-6862-7449>

CZU 543.422.3:546.32

DETERMINAREA OROTATULUI DE POTASIU
ÎN AMESTEC MECANIC CU SPIRONOLACTONĂ,
ASPARTAT DE POTASIU ȘI MAGNEZIU
PRIN SPECTROFOTOMETRIE UV-VIS

DETERMINATION OF POTASSIUM OROTATE
IN MECHANICAL MIXTURE WITH SPIRONOLACTONE,
POTASSIUM ASPARTATE AND MAGNESIUM
BY UV-VIS SPECTROPHOTOMETRY

Ecaterina Mazur¹, Livia Uncu^{1,2}

¹Centrul Științific al Medicamentului,

²Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Autor corespondent: ecaterina.mazur@usmf.md

Summary: The UV-Vis spectrophotometric method was successfully used in the analysis of potassium orotate (OP) in a mechanical mixture with spironolactone (SP), aspartate of potassium (AP) and aspartate of magnesium (AM). Spectrophotometric dosage technique for potassium orotate in mechanical mixture with different combinations of these substances was developed. The absorbance of the solutions of the individual substances and in the mixtures based on 0.1 M NaOH solution was determined. OP showed absorbance at 286 nm and SP showed two absorptions max at 248 and 292 nm. AP and AM do not have absorbance in the UV region due to the lack of chromophore groups. From the obtained results, the content of OP in the mechanical mixture (1:1) with SP was 101.3% (RSD 0.23%).

Keywords: UV-Vis spectrophotometry, fixed-dose combination drugs, potassium orotate

Rezumat: Metoda spectrofotometrică UV-Vis a fost utilizată cu succes în analiza orotatului de potasiu (OP) într-un amestec mecanic cu compoziție de spironolactonă (SP), aspartat de potasiu (AP) și de magneziu (AM). A fost elaborată tehnica spectrofotometrică de dozare a orotatului de potasiu (OP) în amestec mecanic în diferite combinații cu aceste substanțe. S-a determinat absorbanta soluțiilor substanțelor individuale și în amestec pe bază de soluție de 0.1 M NaOH. OP a prezentat un maxim la 286 nm și SP două maxime de absorbție la 248 și 292 nm. AP și AM nu prezintă absorbanta în regiunea UV din cauza lipsei grupelor cromofore. În urma evaluării rezultatelor obținute s-a determinat conținutul OP în amestec mecanic (1:1) cu SP de 101,3% (RSD 0.23%).

Cuvinte-cheie: spectrofotometrie UV-Vis, medicament combinat, orotat de potasiu.

INTRODUCERE

Conform definiției OMS, utilizarea rațională a medicamentelor presupune includerea acestora în schemele de tratament conform necesităților clinice, în doze corespunzătoare, adaptate conform cerințelor individuale, pe o perioadă de timp adecvată și la un cost minim pentru societate. Conform rezultatelor unor studii recent finalizate, OMS estimează la nivel global, că circa 50% din medicamente nu sunt administrate corect, dar mai ales nu sunt prescrise în mod justificat de medici. Cu regret, în practica medicală deseori se întâlnesc prescrieri iraționale și neargumentate a medicamentelor. Astfel, în baza analizei a circa 500 de fișe de observații în cadrul unor secții cu profil terapeutic ale spitalelor republicane și raionale, au fost depistate erorile cel mai des întâlnite: polipragmazia (71%), politerapia (42%), prescrierea neeficace a medicamentelor

(40%), neconsiderarea contraindicațiilor (32%), cazuri de administrare concomitentă a medicamentelor incompatibile terapeutic (15%) [1].

Conform acestor date, pe primul loc se află polipragmazia (în termeni explicativi „poli” – mult și „pragma” – obiect, lucru; sinonimul cuvântului – politerapie), care reprezintă prescrierea și administrarea a unui număr excesiv de medicamente într-un mod nejustificat. Ca și consecințe, pot apărea interacțiuni medicamentoase, care pot fi sinergice (cu creșterea efectului farmacologic), antagoniste (când efectul este scăzut), sau poate apărea un efect diferit decât cel preconizat pentru administrarea medicamentelor individuale [2, 3]. Polipragmazia medicamentoasă este o „lovitură medicamentoasă masivă” care afectează în mare parte bolnavii cu comorbidități (alte boli concomitente) cu evoluție și grade de severitate diferite. Cel mai frecvent din această

categorie de bolnavi fac parte bătrânii. Argumentarea polipragmaziei la persoanele în vârstă este determinată de polimorbiditate (mai multe patologii) și scăderea efectului terapeutic a preparatului indicat datorită modificărilor metabolice [4, 5].

Pentru a rezolva problema asocierii mai multor medicamente pe perioada unui tratament, se propun preparatele medicamentoase combinate, cu doze fixe (fixed-dose combination, FDC). FDC pot conține două sau mai multe substanțe active într-o singură formă farmaceutică. La etapa de preformulare a FDC se efectuează studii ample pentru analiza tuturor tipurilor de interacțiuni posibile ale componentelor formei medicamentoase: atât între substanțele active, cât și între substanțele auxiliare, pentru a evita influența nefavorabilă asupra calității preparatului medicamentos și, ca consecință, scăderea eficienței terapeutice a acestuia [6, 7].

Asocierea de două și mai multe substanțe medicamentoase este aplicată cu succes în tratamentul mai multor maladii: hipertensiune (Enap-H), diabet zaharat (Glibomet), hepatite (MyHep), osteoporoză (Teraflex) ș.a. Insuficiența de potasiu se regăsește printre cele mai des întâlnite dezechilibre electrolitice. La mai mult de 20% din pacienții spitalizați se depistează hipopotasemie (conținut de potasiu în plasmă mai jos de 3,5 mmol/l), iar printre pacienții tratați cu diuretice tiazidice acest procent poate fi și mai mare [8].

În prezent, medicamentele combinate cu doze fixe reprezintă aproximativ o treime din remediile medicamentoase utilizate în practica generală și o cincime din terapia spitalicească. Prin administrarea preparatelor combinate cu doze fixe se urmărește obținerea unei eficacități sporite a tratamentului, datorită mecanismelor de acțiune diferite ale substanțelor, ce asigură un tratament etiologic [9].

În cadrul Centrului științific al Medicamentului (CȘM) sunt demarate cercetări privind elaborarea unui nou produs farmaceutic combinat cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, preconizat pentru utilizare în hipopotasemie. A fost evaluată posibilitatea utilizării combinației de aspartat de potasiu și de magneziu în terapia de bază și în tratamentul suplimentar și profilactic al hipopotsemiei datorită compoziției sale, ce asigură un tratament adecvat cauzal, urmărindu-se două obiective: corectarea factorilor care au generat pierderile de potasiu (renal sau extrarenal), și corectarea tulburărilor metabolice, ce generează mișcarea potasiului intracelular: pentru

aceasta se preconizează introducerea în combinație a orotatului de potasiu. Pentru rezolvarea problemei pierderii potasiului este introdusă spironolactona - un diuretic care economisește potasiul.

Elaborarea și analiza medicamentelor combinate este un proces mult mai complex în comparație cu cele monocomponente, care rezultă din necesitatea evaluării a două sau mai multe substanțe active în loc de una. La combinarea mai multor principii active în aceeași formă farmaceutică pot apărea dificultăți la determinarea calitativă și cantitativă a componentelor din cauza diferențelor de solubilitate și de proprietăți fizico-chimice.

Metoda spectrofotometrică UV-Vis este una din cele mai actuale metode utilizate în analiza FDC [10]. Pentru substanțele cu conținut de grupări cromofore această metodă permite de a face analize atât cantitative cât și calitative. Se propune metoda spectrofotometrică UV-Vis, pentru analiza orotatului de potasiu în amestec mecanic cu aspartat de potasiu, aspartat de magneziu și spironolactonă.

MATERIAL ȘI METODE

Cercetările au fost efectuate în laboratorul de Elaborare, Analiză, Control și Standardizare a Medicamentelor din cadrul CȘM. S-a utilizat spectrofotometrul UV-Vis Agilent 8453; cuva de cuarț de 10 mm; probe standard și de lucru ale substanțelor analizate: orotat de potasiu (OP), aspartat de potasiu (AP), aspartat de magneziu (AM), spironolactonă (SP) (Sigma-Aldrich, Molekula, EDQM); soluție de 0.1 M NaOH (Riedel-de Haën).

A fost efectuată selectarea minuțioasă a solvenților, a lungimii de undă analitice și ajustarea tehnicii de lucru pentru asigurarea selectivității, sensibilității acceptabile și a exactității determinărilor spectrofotometrice. Pornind de la solubilitatea OP, au fost înregistrate spectrele acestuia în 0.1 M NaOH.

Tehnica de lucru: Circa 0.012 g (masă exactă) OP se dizolvă în 10 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu 0.1 M NaOH la 25 ml, într-un balon cotate. După diluțiile efectuate, se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, soluție de referință - 0.1 M NaOH. A fost înregistrat spectrul UV-Vis în regiunea 240 - 330 nm (Figura 1).

Au fost pregătite soluțiile de spironolactonă și supuse analizei spectrofotometrice.

Tehnica de lucru: Circa 0.0010 g (masă exactă) SP se dizolvă în 5 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 10 ml, într-un balon cotate. 1 ml so-

luție se diluează cu 0.1 M NaOH la 10 ml, într-un balon cotate. După diluțiile efectuate, se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, soluție de referință – 0.1 M NaOH. A fost înregistrat spectrul UV-Vis în regiunea 210 – 320 nm (Figura 2).

Au fost analizate amestecurile mecanice OP:SP în raport 1:1 în solventul 0.1M NaOH.

Tehnica de lucru: Circa 0.01 g (masă exactă) de OP și 0.01g (masă exactă) de SP se dizolvă în 10 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate. 1 ml soluție se diluează cu 0.1 M NaOH la 25 ml, într-un balon cotate. După diluțiile efectuate, se citește absorbanta la spectrofotometru în cuva de 10 mm, soluție de referință – 0.1 M NaOH. A fost înregistrat spectrul UV-Vis în regiunea 210 – 340 nm (Figura 3).

S-a cercetat liniaritatea soluției standard de OP în 0.1M NaOH, fiind înregistrate spectrele pentru 5 nivele de concentrații în diapazonul 4-20 μg/ml.

Tehnica de lucru: Circa 0.005 g (masă exactă) de OP se dizolvă în 10 ml 0.1 M NaOH și se completează cu același solvent la 50 ml, într-un balon cotate (sol. A). Câte 1, 2, 2.5, 3.75 și 5 ml sol. A se diluează cu 0.1 M NaOH până la 25 ml într-un balon cotate pentru a obține soluție de OP cu concentrații de 4, 8, 10, 15 și 20 μg/ml.

Pentru calcule la determinarea concentrației de OP a fost utilizată ecuația (1):

$$C\% = \frac{A_x \times a_s \times F \times P}{A_s \times a} \quad (1)$$

în care: C – concentrația soluției cercetate (%); A_x – absorbanta soluției de cercetat; A_s – absorbanta soluției standard; a_s – masa probei standard; a – masa probei; F – factor de diluție; P – conținut substanței în proba standard.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

La analiza spectrului soluției OP 0.001 % în 0.1M NaOH s-a determinat un maxim de absorbție bine pronunțat la 286 nm, caracteristic pentru OP (figura 1).

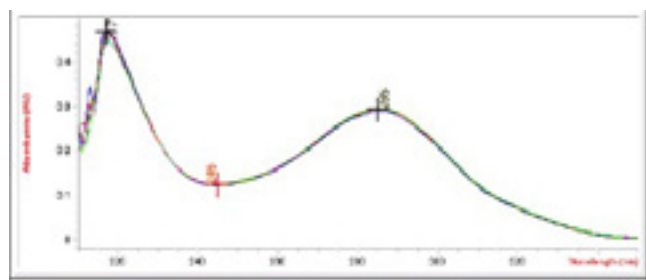


Figura 1. Spectrul UV de absorbție al soluției OP 0.001 % în 0.1M NaOH

Spectrul de absorbție al soluției de SP 0.001 % în 0.1M NaOH prezintă două maxime la 248 și 292 nm (Figura 2).

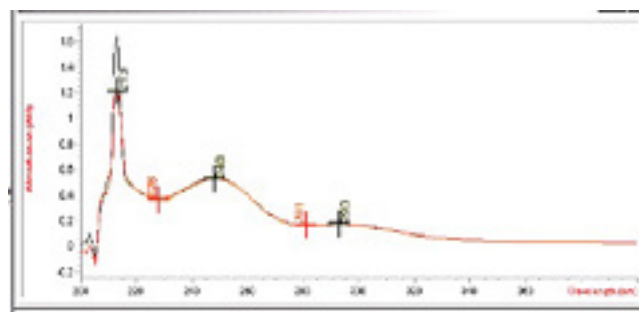


Figura 2. Spectrul UV de absorbție al soluției de SP 0.001 % în 0.1M NaOH

La analiza spectrului soluției în 0.1M NaOH a amestecului mecanic de OP și SP (1:1), au fost depistate maximele caracteristice pentru aceste substanțe: pentru OP la 286 nm și pentru SP la 250 nm (Figura 3).

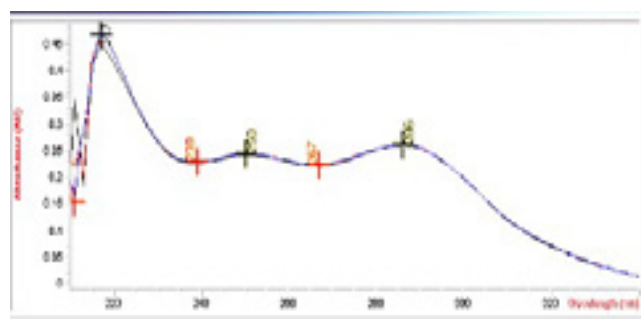


Figura 3. Spectrul UV de absorbție al amestecului mecanic: OP și SP (1:1) în 0.1M NaOH

De menționat, că au fost analizate și spectrele de absorbție ale soluțiilor de AP și AM cu concentrațiile de 0.001% și 0.01%, care însă nu au prezentat absorbanta în regiunea UV din cauza lipsei grupelor cromofore.

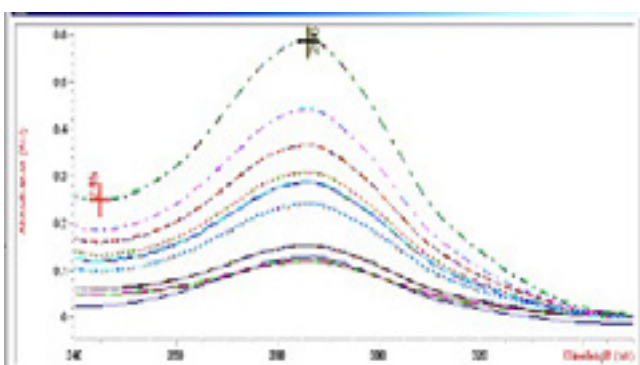
În urma analizei spectrelor obținute, fiind detectate maxime bine conturate și distincte, s-a precăutat posibilitatea aplicării metodei spectrofotometrice UV-Vis și pentru analiza cantitativă a OP din amestecul mecanic cu SP.

Deoarece spectrul de absorbție al OP în 0.1M NaOH este bine evidențiat, pentru determinarea spectrofotometrică a substanței a fost ales anume acest solvent.

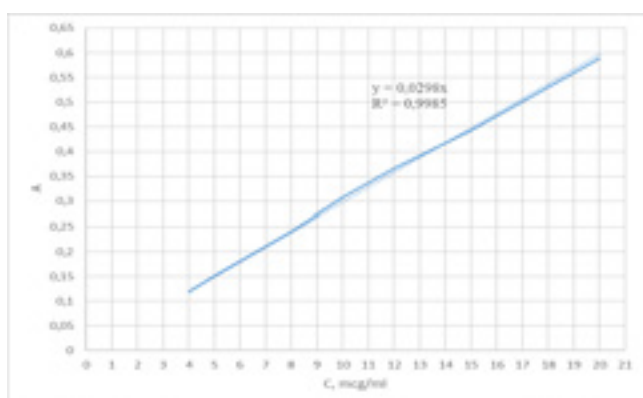
Pentru cercetarea liniarității au fost preparate 5 soluții pe baza de 0.1M NaOH cu concentrații diferite (4 -20 μg/ml). Datele obținute sunt prezentate în tabelul 1 și figura 4.

Tabelul 1. Datele experimentale ale absorbanței soluției de OP la $\lambda=286$ nm cu diferite concentrații

Concentrația, $\mu\text{g/ml}$	Absorbanța, media a 3 determinări
4	0,119
8	0,241
10	0,308
15	0,443
20	0,589

**Figura 4. Spectrele de absorbție ale soluțiilor de OP la $\lambda=286$ nm cu concentrații cuprinse în diapazonul 4 -20 $\mu\text{g/ml}$**

În baza datelor obținute a fost construit graficul dependenței absorbției OP de concentrație (figura 5).

**Figura 5. Graficul de liniaritate a soluțiilor standard de OP**

S-a constatat respectarea legii fundamentale a absorbției pentru soluția standard de OP în intervalul concentrațiilor de la 4 $\mu\text{g/ml}$ până la 20 $\mu\text{g/ml}$ (figura 5). Valoarea R^2 este mai mare de 0,99.

Prin aplicarea ecuației 1, s-a calculat conținutul cantitativ al OP din amestec mecanic (1:1) cu SP. Datele obținute au fost analizate și prelucrate statistic (tabelul 2).

Tabelul 2. Rezultatele determinării concentrației OP din amestec mecanic (1:1) cu SP

Orotat de Potasiu (OP)	
Nr proba	C,%
1	101,0
2	101,5
3	101,5
Media	101,3
RSD, %	0,23

În urma evaluării rezultatelor obținute s-a determinat conținutul OP în amestec mecanic (1:1) cu SP, media determinărilor fiind 101,3% (RSD 0.23%). Acest fapt ne permite să concluzionăm, că soluția de 0.1 M NaOH poate fi utilizată în calitate de solvent pentru determinarea spectrofotometrică a OP.

CONCLUZIE

În urma cercetărilor efectuate s-a constatat, că metoda spectrofotometrică UV-Vis elaborată poate fi aplicată pentru analiza calitativă și cantitativă a OP în combinație cu SP, AP și AM.

BIBLIOGRAFIE

- Victor Ghicavii. Utilizarea irațională a medicamentelor și consecințele ei; rolul medicului în selectarea și utilizarea rațională a medicamentelor. *Общественное здоровье, экономика и менеджмент в медицине*, (2 (84)), 21-28, 2020.
- Gottwald-Hostalek U, Sun N, Barho C, Hildemann S. Management of hypertension with a fixed-dose (single-pill) combination of bisoprolol and amlodipine. *Clin pharmacol drug dev*. 2017;6(1):9-18. doi:10.1002/cpdd.309
- Malan C.E.P., De Villiers M.M., Lotter A.P. Evaluation of compatibility of tablet excipients with albendazole and closantel using dsc and hplc, *Drug development and industrial pharmacy*, (1997) 23:6, 533-537, doi: 10.3109/03639049709149816
- Roblek T, Vaupotic T, Mrhar A. et al. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(2):131-142. doi:10.1007/s00228-014-1786-7
- Srikrishna S, Robinson D, Cardozo L. Important drug-drug interactions for treatments that target overactive bladder syndrome. *Int Urogynecol J*. 2014;25(6):715-720. doi:10.1007/s00192-013-2259-8
- Uncu L., Donici E., Valica V. et. al. Development

- and validation of an assay method for ciprofloxacin hydrochloride determination in combination ear drops. *Chemistry Journal of Moldova*, 2019, 56-61. doi: <http://dx.doi.org/10.19261/cjm.2019.607>.
7. VAN DOOREN A. A. Design for drug-excipient interaction studies, *Drug development and industrial pharmacy*,(1983) 9:1-2, 43-55, DOI: 10.3109/03639048309048544
 8. Michael Schulman, Robert G. Narins, Hypokalemia and cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, March 6, 1990 Volume 65, Issue 10, Pages E4-E9
 9. Guideline on clinical development of fixed combination. 5 medicinal products. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/ (last accessed on octomber 2017)
 10. Anbazhagan S, Indumathy N, Shanmugapandian P, Sridhar SK. Simultaneous quantification of stavudine, lamivudine and nevirapine by UV spectroscopy, reverse phase HPLC and HPTLC in tablets. *J Pharm Biomed Anal.* 2005 Sep 15;39(3-4):801-4. doi: 10.1016/j.jpba.2005.04.044. PMID: 15950425.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Ecaterina Mazur

<https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>

Livia Uncu

<https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

TEHNOLOGIE FARMACEUTICĂ

CZU 620.3:687.552+616.5-083.4

UTILIZAREA NANOTEHNOLOGIILOR
ÎN FORMULAREA DERMATOCOSMETICELOR

THE USE OF NANOTECHNOLOGIES
IN THE FORMULATION OF DERMATOCOSMETICS

Diana Guranda, Rodica Solonari, Cristina Ciobanu, Eugen Diug, Nicolae Ciobanu, Adrian Vîrlan

Catedra de tehnologie a medicamentelor,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: diana.guranda@usmf.md

Abstract. Nanotechnology in dermato-cosmetology is the way of the future being considered one of the newest and most promising trends. Currently in the cosmetics industry, nano-sized ingredients are used, which offer better UV protection, a deeper penetration of the skin, the production of long-lasting effects, etc. Nano-formulations improve the stability of various cosmetic ingredients, so by encapsulating them in nanoparticles will increase the efficiency and stability of UV filters on the skin surface and the penetration of active ingredients into the epidermis.

Keywords: nanotechnology, leather, protective film, epidermis.

Rezumat. Nanotehnologia în dermato-cosmetologie este calea viitorului fiind considerată una din cele mai noi și mai promițătoare tendințe. Actualmente în industria cosmeticelor se folosesc ingrediente de dimensiuni nano, care oferă o protecție UV mai bună, o penetrare mai profundă a pielii, producerea efectelor de lungă durată etc. Nano-formulările îmbunătățesc stabilitatea diferitor ingrediente cosmetice, astfel prin încapsularea acestora în nanoparticule se va mări eficiența și stabilitatea filtrelor UV pe suprafața pielii și penetrarea ingredientelor active în epidermă.

Cuvinte cheie: nanotehnologie, piele, film protector, epiderma.

INTRODUCERE

Nanotehnologia este un domeniu de cercetare din ce în ce mai răspândit pentru diversele sale aplicații și avantaje, ce include proiectarea, caracterizarea, producerea și aplicarea structurilor, dispozitivelor și sistemelor prin controlul formei și dimensiunii la scară nanometrică, având gama de dimensiuni de la 1 nanometru la 100 nanometri (nm). Se consideră că nanotehnologia este calea viitorului și este considerată cea mai modernă tehnologie disponibilă, astfel producătorii de produse dermatocosmetice folosesc versiuni ale ingredientilor la scară nanomedicinală pentru a oferi o protecție UV mai bună, o penetrare mai profundă a pielii, efecte de lungă durată și calitate bună a produsului finit etc. Principalele ținte ale acestor sisteme dermatocosmetice inovatoare se referă la o cedare îmbunătățită a ingredientelor active în straturile pielii; transparență (în produsele de protecție solară); efecte de lungă durată; totodată nanosistemele se aplică și în cosmetica decorativă de exemplu, în produsele de machiaj prin formularea unor elemente noi de culoare în rujuri și lacuri de unghii.

Se preconizează utilizarea pe scară largă a nanomaterialelor în cosmeceutice, datorită faptului că

aceste nanoparticule obțin proprietăți noi care diferă de particulele utilizate tradițional. Aceste proprietăți modificate includ culoarea, transparența, solubilitatea, astfel ca nanomaterialele să fie atractive pentru industria cosmetică. Unele produse cosmetice, cum ar fi produsele de protecție solară, utilizează materiale pe bază de minerale, iar performanța lor depinde de mărimea particulelor. În consecință, nanotehnologia este centrul investițiilor în diferite domenii ale științei, și anume ca strategie tehnologică pentru dezvoltarea formulărilor dermatocosmetice. Nanosistemele permit o penetrare a pielii și un profil eficient de eliberare a ingredientelor, care contribuie la efecte tehnologice și cosmetice superioare. Aplicațiile nanocosmetice sunt numeroase, de la îngrijirea anti-îmbătrânire, îngrijirea orală, protecțiile solare și îngrijirea părului. Obiectivul final este de a ceda cantitatea potrivită de principiu activ în piele și obținerea unei stabilități pe termen lung.

SCOPUL LUCRĂRII

Este prezentată o descriere a nanosistemelor care se aplică în prezent în dezvoltarea dermatocosmeticelelor. Mai mult, este abordată o schiță privind nanosistemele pe bază de lipide, nanoparticulele pe bază de polimeri, nanoparticulele pe bază de meta-

le, nanoparticulele de silice și nanosistemele suplimentare (dendrimeri, nanocristale, nanodiamante etc.) în vederea obținerii unor rezultate cosmetice eficiente. Acest studiu subliniază faptul că nanosistemele constituie o strategie tehnologică extrem de promițătoare pentru obținerea unor formulări dermatocosmetice superioare și inovatoare.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea acestui studiu ca materiale au servit sursele bibliografice al revistelor listate în baze electronice (Pubmed, SCOPUS) în domeniul aplicării nanotehnologiei în tehnologia dermatocosmetice.

REZULTATE

Dezvoltarea unor sisteme cu aplicare topică inovatoare este un obiectiv central pentru cercetătorii din domeniul farmaceutic și cosmetic, în special datorită multiplelor avantaje ale acestora, reieșind din faptul că pielea formează o barieră împotriva substanțelor aplicate pe suprafața sa. În acest context, nanotehnologia poate fi utilizată pentru a modifica procesul de penetrare a substanțelor active prin piele prin controlul eliberării lor la locul de acțiune [1] care va asigura contactul direct cu stratul cornos și anexele pielii astfel protejând-o. Elaborarea dermatocosmeticelelor cu agenți bioactivi fără a fi nevoie de substanțe chimice este un avantaj, deoarece poate ajuta la menținerea funcției normale de barieră a pielii. Drept urmare, utilizarea nano-purtătorilor pentru administrarea topică se extinde, anume în sectorul dermocosmeticelelor care a fost printre primele care utilizează produse bazate pe nanotehnologie și este în prezent un lider global în folosirea a nanotehnologiilor în dezvoltarea de noi produse [2].

Un număr mare de nanosisteme sunt utilizate în mod obișnuit în formulările dermatocosmetice pentru a încapsula ingrediente active. Nanosistemele utilizate în produsele dermatocosmetice (figura 1) sunt alcătuite dintr-o varietate de compuși chimici și compoziții care includ nanostructuri veziculare (lipozomi, niosomi), nanoemulsii lichide, nanoparticule, ș. a. [4,11].



Figura 1. Nanosisteme utilizate în formulări dermatocosmetice

Cel mai popular tip de nanosisteme sunt **lipozomii**, care datorită compoziției și structurii lor sunt ingrediente unice (figura 2). Membrana lor constă din lecitină, care are un grad ridicat de stabilitate: conține zone solubile în apă și grăsimi, ceea ce conferă lecitinei proprietățile unui emulgator natural. Lecitina, la rândul ei, constă din fosfolipide care au atât proprietăți hidrofile, cât și hidrofobe - simultan atrag și resping apa. Odată ajuns într-un anumit mediu, fosfolipidele se umflă și formează unul sau mai multe (până la zeci și sute) de straturi biologice închise, care formează microcapsule.

Straturile pereților unor astfel de capsule formează o membrană semipermeabilă care pătrunde ușor în apă, dar în același timp reține substanțele active din ea. Datorită fosfolipidelor, structura lipozomilor este similară cu membrana celulară, astfel încât acestea sunt ușor absorbite de piele.

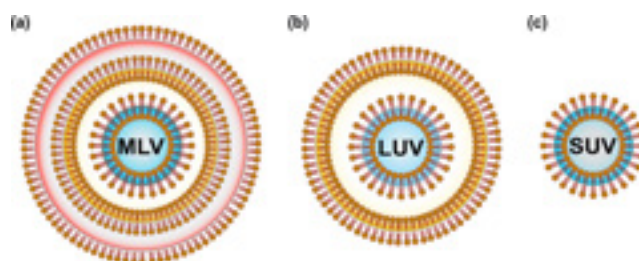


Figura 2. Structura lipozomilor [7].

(a) MLV - Veziculele multilamelare sunt compuse din mai multe straturi bilidice lipidice și au o dimensiune cuprinsă între 1-5 μm ; (b) LUV - Veziculele unilamelare mari sunt în intervalul de dimensiuni de 100-250 nm cu un singur strat lipidic; (c) SUV - Veziculele unilamelare mici constau dintr-un singur strat stratificat de fosfolipide care înconjoară o fază apoasă cu un interval de dimensiuni de 20-100 nm.

De asemenea, se consideră că lipozomii din lecitina din soia sunt cei mai stabili: combină armonios rezistența și plasticitatea. Principalul avantaj al lipozomilor față de alte sisteme este că pot conține mai multe ingrediente simultan, atât în interiorul capsulei, cât și în membrana sa. Substanțele pot fi foarte diferite: acid hialuronic, vitamine, acizi, extracte din plante, aminoacizi, enzime, oligoelemente, hormoni și antibiotice. Deci, întrucât fosfolipidele din lipozomi sunt percepute de celulele pielii ca molecule înrudite, ele primesc semnale de la celulele care au cel mai mult nevoie de substanțe active și le furnizează ingredientul în primul rând. Ingredientele, reduse la dimensiuni nanometrice, interacționează ușor cu celulele pielii, ca urmare a faptului că mecanismele de auto-vindecare ale celulelor sunt declanșate,

proprietățile protectoare sunt activate astfel activitatea resurselor proprii ale organismului crește [5].

Un alt tip de vezicule rigide sunt niozomii, constituiți din surfactanți neionici și conțin de obicei o singură coadă hidrofobă. Niozomii pot îngloba un singur ingredient activ (de exemplu, acid hialuronic sau vitamina E) și sunt utilizați cel mai mult în producția de produse dermo-cosmetice datorită ușurinței de fabricare și a costurilor reduse. Nanosistemele cu strat polimeric sunt foarte populare - sunt utilizate în principal pentru livrarea componentelor liposolubile [9]. Un alt concept care poate fi găsit din actualmente sunt fotosomii, care sunt doar un tip separat de lipozomi, ce conțin enzime sensibile la lumină pentru a repara și proteja celulele ADN ale pielii de efectele radiațiilor ultraviolete [6].

Nanocapsulele sunt utilizate pentru transportul ingredientelor active ale produselor cosmetice prin epidermă în straturile profunde ale pielii. Atingând obiectivul, nanocapsulele eliberează substanțele livrate. De exemplu, în regenerarea celulelor sau transformarea unor molecule în altele. Utilizarea nanocapsulelor permite nu numai depășirea barierei stratului cornos al pielii, ci și reducerea cantității necesare de ingredient activ în sine, deoarece este livrat direct către țintă, ceea ce reduce riscul de iritare a pielii, (de exemplu, din retinol sau acid glicolic, care sunt plasate în capsule în acest scop).

În cosmetică, **nanosferele** sunt utilizate în produsele de îngrijire a pielii pentru a livra ingrediente active în stratul profund al pielii și pentru a oferi efectele lor benefice în zona afectată mai precis și eficient. Aceste fragmente microscopice joacă un rol favorabil în protecția împotriva îmbătrânirii actinice. Utilizarea nanosferelor crește în domeniul produselor cosmetice, în special în produsele de îngrijire a pielii, cum ar fi cremele antirid, cremele hidratante și cremele antiacneice.

Nanoparticulele de aur au fost studiate ca material valoros în industriile cosmeceutice datorită proprietăților lor puternice antifungice și antibacteriene. Aceste nanoparticule sunt utilizate în variate produse cosmeceutice, cum ar fi cremă, loțiune, deodorant, creme anti-îmbătrânire ș.a. Companii gigant de cosmetice precum L'Oreal și L'Core Paris folosesc nanoparticule de aur pentru fabricarea cremelor și loțiunilor cu eficiență înaltă. Principalele proprietăți ale nanoparticulele de aur constau în avantaje lor, și anume, accelerarea circulației sângelui, proprietăți antiinflamatorii, proprietăți antiseptice, îmbunătățirea fermității și elasticității pielii, întârzierea procesului de îmbătrânire și vitalizarea metabolismului pielii. Sunt demne de remarcat și nanoparticulele cu argint, platină, cupru, oxid de zinc, oxid de titan și oxid de siliciu [1].

În domeniul nanotehnologiei, **nanotuburile de**

carbon sunt reprezentate ca una dintre cele mai unice invenții. Nanotuburile de carbon sunt fibre goale cilindrice fără sudură, alcătuite din pereți formați de grafen sub formă de rețea hexagonală de carbon, care sunt laminate la unghiuri „chirale” specifice și discrete. Nanotuburile individuale de carbon se aliniază în mod natural în „corzi” ținute împreună prin stivuirea „p”. Diametrul variază de la 0,7 la 50 nm, cu lungimi cuprinse între 10 micrometri. Nanotuburile de carbon au o greutate extrem de ușoară. Acestea sunt în plus de 3 tipuri: cu perete unic, cu pereți dubli și cu pereți multipli [7].

Compozițiile cosmetice care cuprind nanotuburi de carbon se referă la coloranți de păr pe bază de peptide și haloizit pentru piele. Argilele minerale precum dolomita, betonita, sepionitul și haloizitul sunt buni adsorbanți și se utilizează datorită comodității utilizării, suprafeței ridicate și capacității ridicate de adsorbție. Au fost obținuți nanotubii cu haloizit prin degradarea mineralelor de argilă din silicat de aluminiu având un raport clar de aluminiu, siliciu, hidrogen și oxigen ($Al_2Si_2O_5(OH)_4 \cdot x2H_2O$). Haloizita este utilizată în produse cosmetice datorită naturii sale ideale absorbante, ca mască de curățare care purifică și rafinează profund porii feței. Nanotubii cu haloizit sunt utilizați ca nanocontainer în timpul încărcării și eliberării prelungite a glicerinei pentru aplicații cosmetice. Glicerolul încărcat în nanotubii de haloizit, este cedat în rate extinse, astfel hidratând maximal pielea. De asemenea, acționează ca exfoliant care atrage celulele moarte ale pielii de pe suprafață pentru a menține proaspătă și sănătoasă, este un produs ecologic și hipoalergenic.

Actualmente, dermatocosmeticele utilizate sunt matrice chimice complexe, iar proprietățile nanosistemului: dimensiunea, forma, sarcina și proprietățile suprafeței, starea de agregare, le pot influența interacțiunile cu stratul cornos, anexele, precum și cu straturile pielii mai profunde. Cu toate acestea, vehiculul în care sunt suspendate poate avea o influență, deoarece poate modifica proprietățile substanței și afecta permeabilitatea stratului cornos [12]. Astfel interacțiunile dintre nanomateriale și alte componente ale unei formulări trebuie investigate pentru a asigura performanța și siguranța produsului dermatocosmetic finit. Aplicarea nanotehnologiei în produsele dermocosmetice pentru îngrijirea pielii poate promova de asemenea, dezvoltarea administrării de medicamente dermice (și transdermice). Odată cu descoperirile în tehnologia de preparare, controlul calității și mecanismele care promovează permeabilitatea, se poate aștepta ca utilizarea nanosistemelor inovatoare în domeniul farmaceutic va crește în viitorul apropiat [10].

Spre deosebire de produsele cosmetice, absorbția transcutanată este un fenomen dorit, care este

dirijat de aceleași principii și împiedicat de bariere fiziologice care acționează atunci când produsul dermo-cosmetic se aplică pe piele. Prin urmare, cercetările sunt în curs de desfășurare, se studiază mecanismele implicate în permeabilitatea dermică a nanosistemelor în domeniul dermocosmeticeleor cât și în domeniul administrării medicamentelor dermice / transdermice.

Deoarece pielea intactă este principala zonă de aplicare pentru produse dermocosmetice, multe nanosistemele susțin că au efecte benefice asupra diferitor straturi ale epidermei (hrană, hidratare), sau pot pătrunde mai departe în derm pentru a repara celulele și matricile deteriorate (de exemplu, collagen, elastină), iar aceste forme fac parte din produse anti-îmbătrânire [3]. Cu toate acestea, penetrarea pielii de nanosistemele intacte este un subiect foarte actual.

Interpretarea datelor din literatură poate proveni dintr-o analiză atentă a căii de penetrare (intracelulară și intercelulară) (figura 3), impactul dimensiunii și adâncimii de penetrare prin stratul cornos ce este reînnoit continuu și este principala barieră care previne deshidratarea straturilor interioare și în același timp limitează accesul apei și al compușilor din exterior. Descoperirile recente în structura pielii au arătat că corneocitele din stratul cornos sunt organizate în grupuri și înconjurate de așa-numitele „camioane”. Aceste structuri sunt umplute cu un material nepolar, slab hidratat, cu o dimensiune de aproape 20-30 nm, mai mare decât spațiile inter-corneocite (0,4 nm), ele pot permite de urmat așa-numita cale „inter-cluster”. Această cale de penetrare ar putea conduce în principal într-o direcție laterală, în timp ce aceste „camioane” ar trebui să acționeze ca un rezervor de compuși hidrofobi, datorită compoziției lor chimice. Un rol important este faptul că penetrarea prin piele a ingredientelor active cosmetice are loc în epiderma și derma viabilă, iar transferul în circulația sistemică trebuie controlată.

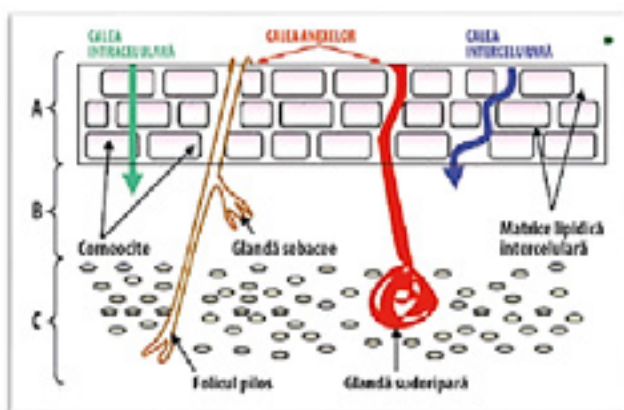


Figura 3. Căile de absorbție prin piele [3].

A. epidermă - formată din țesut epitelial pluristrat-

tificat, B. derma - țesut conjunctiv ce conține fibre, capilare, sanguine, ramificații nervoase, C. țesut subcutanat. Mai multe funcții cosmetice pot fi atribuite nanosistemelor, acestea pot fi împărțite în:

- îmbunătățirea proprietăților ingredientilor din produsul cosmetic;
- permeabilitatea crescută a pielii.

Această categorie include: eliberare susținută, stabilitate fizico-chimică crescută, iritabilitate redusă, calitate texturală bună și proprietăți îmbunătățite de dispersie a substanțelor active din dermocosmetice. Eliberarea susținută poate fi realizată prin diferite mecanisme. Nanosistemele pot fi împărțite în două mari categorii, în funcție de proprietățile lor de eliberare: prima, care „se dezintegrează” după aplicarea pe piele, include vezicule și nanosisteme lipidice; a doua, care rămâne „insolubilă” și persistentă pe toată durata utilizării sale, include nanoparticule polimerice, anorganice și pe bază de carbon [8]. În ceea ce privește îmbunătățirea stabilității fizico-chimice, nanosistemele pot fi utilizate pentru protecția compușilor volatili (cum ar fi parfumurile) și a compușilor sensibili (cum ar fi hidrochinona). Pe de altă parte, pot asigura diminuarea contactului direct cu pielea a moleculelor iritante, cum ar fi dihidroxiacetona. În cele din urmă, reducerea dimensiunii particulelor la ordinal nano îmbunătățește răspândirea și oferă transparență dioxidului de titan și oxidului de zinc, care sunt utilizate în mod obișnuit ca filtre fizice UV [10].

Acest lucru, la rândul său, se reflectă în penetrarea slabă a nanosistemelor prin pielea intactă. Datele din literatură demonstrează o penetrare mai slabă prin foliculii de păr sau glandele sudoripare, astfel nici un nanosistem nu a ajuns la derm prin calea transcelulară. Doar câteva nanosisteme din cele mai mici de 10 nm au arătat o oarecare penetrare a pielii, dar aceasta s-a limitat la epiderma viabilă, fără a ajunge în derm. Nanosisteme mai mari au fost limitate la stratul cornos.

În cazul lipozomilor deformabili (transferozomi și etozomi), surfactanții și alcoolul etilic acționează ca activatori, permițând veziculelor să se deformeze de-a lungul matricei stratului cornos, figura 4.

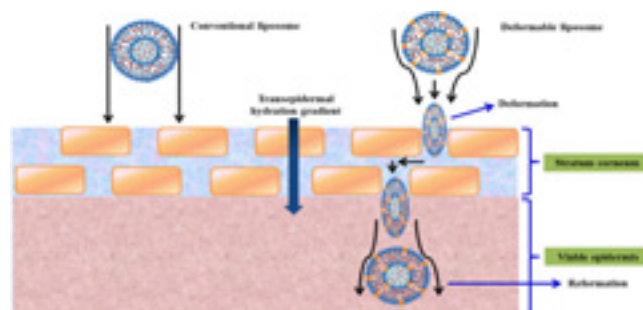


Figura 4. Mecanismul de acțiune a lipozomilor ultra-elastici deformabili [13].

Cu toate acestea, nanosistemele pot acționa ca activatori al penetrației pentru ingrediente active încărcate, prin intermediul mai multor mecanisme indirecte, deși nanosistemele intacte nu pot pătrunde. Acest lucru este tipic pentru nanoparticulele lipidice, care acționează ca activatori ai penetrației prin hidratarea pielii și permeabilitate crescută, datorită efectului de ocluzie al lipidelor [3]. În plus, surfactanții care sunt utilizați pentru a formula sau stabiliza astfel de nanosisteme joacă un rol cheie în modificarea structurii compacte a stratului cornos și, prin urmare, facilitează permeabilitatea pielii.

CONCLUZII

Ultimii ani piața nanomondială a fost extinsă constant datorită introducerii nanosistemelor în produsele dermatocosmetice, cu funcții cosmetice relevante, cum ar fi îmbunătățirea proprietăților produsului dermocosmetic și reținerea acestuia un timp mai îndelungat în piele. Aceasta face parte din cosmologie, al cărei scop este întinerirea, protejerea și vindecarea pielii fără utilizarea procedurilor chirurgicale și a daunii asupra sănătății.

Nanomaterialele sunt utilizate în dermo-cosmetică pentru a proteja organismul de radiațiile ultraviolete, pentru a stimula în mod eficient pielea, pentru a pătrunde în zonele mai adânci și problematice ale pielii, precum și pentru a îmbunătăți calitatea și eficiența culorii produselor cosmetice decorative.

Nanotehnologia este prezentă în domeniul dermatocosmetice fiind la ora actuală considerată cea mai performantă tehnologie, prin utilizarea nanoparticulelor sub formă de lipozomi, nanoemulsii, transferozomi, ș.a. în creme, seruri, loțiuni și măști cosmetice.

BIBLIOGRAFIE

1. Antunes, A.F., Pereira, P., Reis, C., Rijo, P., Reis, C. Nanosystems for Skin Delivery: From Drugs to Cosmetics. *Curr. Drug Met.* 2017, 18, pp.412–425.
2. Azmi, N., Elgharbawy, A., Motlagh, S., Samsudin, N., Salleh, H. Nanoemulsions: Factory for food, pharmaceutical and cosmetics. *Processes*, nr.7, 2019, pp. 617–7.
3. Behtash A., Oskuie, S., Nasrollahi, S. Design, synthesis of novel vesicular systems using turpentine as a skin permeation enhancer, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 43, 2018, pp. 327–332, doi.org/10.1016/j.jddst.2017.10.015.
4. Bilal, M., Iqbal, H.M.N. New insights on unique features and role of nanostructured materials in cosmetics. *Cosmetics* 2020,7, pp. 2–24. doi.org/10.3390/cosmetics7020024.
5. Blume, G. Flexible liposomes for topical applications in cosmetics. In *Science and Application of Skin Delivery Systems*; Wiechers, J.W., Ed.; Allured Publishing: Carol Stream, IL, USA, 2010.
6. Chen, S., Hanning, S., Falconer, J., Locke, M.; Wen, J. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2019, 144, pp.18–39.
7. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. *Compendiu*. – Ed.: Universul, Chișinău, 2019, pp. 49–54.
8. Gupta, S., Bansal, R., Gupta, S., Jindal, N., Jindal, A. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol. Online J.* 2013, 4, pp.267–272.
9. Guterres, S.S., Alves, M.P., Pohlmann, A.R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. *Drug Target Insights* 2017, 2, pp.147–157.
10. Madan, K., Nanda, S. Nanotechnology driven cosmetic products: Commercial and regulatory milestones. *Appl. Clin. Res. Clin. Trials Regul. Aff.* 2018, 5, pp.112–121.
11. Özgün, S. Nanoemulsions in cosmetics. *Nanomaterials and Nanotechnology Lecture Project Report*; Anadolu University: Eskişehir, Turkey, 2013.
12. Pastrana, H., Avila, A., Tsai, C.S.J. Nanomaterials in Cosmetic Products: The challenges with regard to current legal frameworks and consumer exposure. *Nanoethics* 2018, 12, pp.123–137.
13. Souto E., Macedo A., Dias-Ferreira J. et al. Elastic and Ultradeformable Liposomes for Transdermal Delivery of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). In: *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(18), 9743; <https://doi.org/10.3390/ijms22189743>.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
Rodica Solonari
<https://orcid.org/0000-0003-0709-1606>
Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>
Eugen Diug
<https://orcid.org/0000-0003-1963-9026>
Nicolae Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>
Adrian Vîrlan
<https://orcid.org/0000-0001-5668-6265>

CZU 615.454.1.014

**ROLUL SUBSTANȚELOR AUXILIARE
ÎN FORMULAREA ȘI DEZVOLTAREA
UNGUENTELOR MAGISTRALE** | **THE ROLE OF AUXILIARY SUBSTANCES
IN THE FORMULATION AND DEVELOPMENT
OF MAGISTRAL OINTMENTS****Diana Guranda, Cristina Ciobanu**

Catedra de tehnologie a medicamentelor,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: diana.guranda@usmf.md

Abstract. The presented study describes the role and importance of auxiliary substances in the formulation of soft preparations in pharmacy. A biopharmaceutical approach for correct selection of excipients used in the preparation of semi-solid pharmaceutical forms, including their classification and nomenclature, is presented. To increase the physico-chemical stability of ointments it is necessary to use stabilizers and emulsifiers, and to increase the microbiological stability it is useful to add in the composition of medicinal forms of antimicrobial preservatives (in pharmacy if necessary). At present, modern technologies for preparation and quality control, new criteria for assessing the effectiveness and studying the possibility of their use in medical and pharmaceutical practice, are used at the stage of ointment development.

Keywords: auxiliary substances, ointments, pharmacy, dosage form, quality control

Rezumat. În studiul prezentat este descris rolul și importanța substanțelor auxiliare în formularea preparatelor semisolide la nivel de farmacie. Este prezentată o abordare biofarmaceutică a selectării corecte a excipienților utilizați la prepararea formelor farmaceutice semisolide, inclusiv clasificarea și nomenclatura acestora. Pentru a mări stabilitatea fizico-chimică a unguentelor este necesară folosirea stabilizatorilor și emulgatorilor, iar pentru a spori stabilitatea microbiologică este utilă adăugarea în componența formelor medicamentoase de conservanți antimicrobieni (în farmacie la necesitate). În prezent la etapa de elaborare a unguentelor se utilizează tehnologii noi, moderne de preparare și control al calității, criterii noi de apreciere a eficacității și studierea posibilității de utilizare a acestora în practica medicală și farmaceutică.

Cuvinte cheie: substanțe auxiliare, unguente, farmacie, formă medicamentoasă, control al calității.

INTRODUCERE

Produsele farmaceutice magistrale sunt rezultatul prototipului practicii farmaceutice de selectare, combinare, amestecare sau malaxare a ingredientelor pentru crearea unui medicament adaptat nevoilor unui pacient. Formele magistrale oferă pacienților acces la alternative terapeutice sigure și eficiente, în special pentru persoanele cu necesități clinice neofertante medicamentelor industriale disponibile în comerț.

Perioada pandemică a influențat substanțial activitatea secțiilor de producere a farmaciilor din sistemul de sănătate, care au trebuit să echilibreze cerința crescută de produse magistrale cu scăderea livrărilor de substanțe active, excipienți și echipamente. Actualmente se atestă cereri exhaustive pentru toate formele magistrale: lichide (soluții alcoolice, suspensii, mixturi), solide (pulberi, capsule) și semisolide dintre care cota maximă este atribuită unguentelor. În prezent stresul cauzat de coronavirusul Sars-Cov-2 a acționat ca un trigger pentru intensificarea multiplelor afecțiuni ale pielii precum a psoriazisului, eczemelor, acneei ș.a., astfel medicii dermatologi prescriu pe larg forme semi-solide

cu acțiune cheratolitică, antimicrobiană, vitaminică, antivirală și antiinflamatoare.

În rezultatul studierii surselor bibliografice se poate confirma că, acțiunea terapeutică a formelor farmaceutice depinde de structura fizico-chimică a substanței medicamentoase, de substanțele auxiliare utilizate în formulare, de tehnologia de preparare, de forma farmaceutică și calea de administrare a preparatului medicamentos în organism [1].

Un rol esențial în biodisponibilitatea medicamentului este atribuit naturii și cantităților substanțelor auxiliare. Studiile contemporane cercetează substanțele auxiliare sub toate aspectele, acestea având proprietăți fizico-chimice ce le conferă posibilitate de a interacționa atât cu substanțele active din componența formei farmaceutice, cât și cu lichidele fiziologice ale organismului uman [7].

Pentru prepararea formelor farmaceutice semisolide magistrale precum unguente, creme, geluri și paste, pot fi utilizați diferiți excipienți care necesită o abordare specială, dat fiind necesitatea asigurării unei stabilități suficiente, disponibilitate biologică maximă și efect terapeutic scontat. Utilizarea ne-

rațională a excipienților poate duce la micșorarea, inhibarea sau posibil și la pierderea totală a efectului terapeutic [14]. Aceasta se poate realiza, datorită interacțiunii substanțelor farmaceutice atât în procesul de preparare a formei farmaceutice cât și după, în timpul conservării. La baza acestor interacțiuni se află formarea de compuși complecși care au proprietatea de a schimba rapid viteza și capacitatea de absorbție a substanțelor medicamentoase. Astfel înlocuirea oricărei substanțe auxiliare în procesul preparării unguentelor magistrale necesită studii biofarmaceutice suplimentare [3].

Din aspect biofarmaceutic utilizarea substanțelor auxiliare sau a excipienților pentru formularea unguentelor la nivel de farmacie, constă în cunoașterea acțiunii lor asupra proprietăților fizico-chimice ale formei medicamentoase, asupra parametrilor farmacocineticii și asupra eficacității terapeutice a substanțelor active [12]. Așa dar substanțele auxiliare nu pot fi inerte, acestea direct ori indirect influențează asupra sistemului: forma farmaceutică - macroorganism.

SCOPUL LUCRĂRII

Constă în evaluarea și descrierea substanțelor auxiliare (excipienților) utilizați la formularea și prepararea formelor farmaceutice semisolide în condiții de farmacie.

MATERIAL ȘI METODE

PENTRU REALIZAREA ACESTUI STUDIU CA MATERIALE AU SERVIT SURSELE BIBLIOGRAFICE Naționale și internaționale referitor la substanțele auxiliare și rolul lor în formularea, prepararea și acțiunea terapeutică a formelor farmaceutice semisolide.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pielea este un organ de apărare și protecție, nepermițând transferul substanțelor din mediu extern în mediul intern al organismului. Totuși în anumite condiții această barieră poate fi străbătută de anumite substanțe medicamentoase în diferite moduri. Există în general două modalități de absorbție cutanată a medicamentelor: 1) transcelular, prin osmoză (substanțele lipofile trec prin epiderm); 2) intercelular, care se realizează prin intermediul glandelor sebacee, sudoripare respectiv și prin anexele pielii (figura 1) [11].

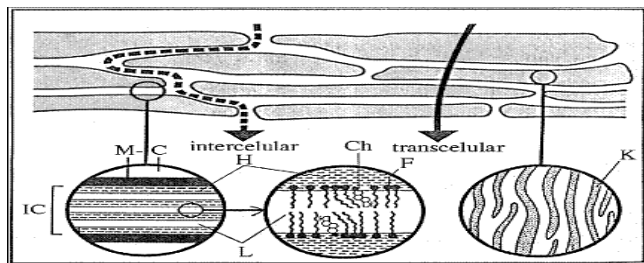


Figura 1. Căile de penetrație transcelulară și intercelulară

Actualmente, în Centrul Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin” și în alte farmacii cu secții de producere din municipiul Chișinău, se prepară forme farmaceutice semisolide, cu acțiune locală, conform prescripțiilor medicale și a celor oficinale [10], la prepararea cărora se folosesc substanțe medicamentoase solide dispersate omogen în baza de excipient.

În farmacii pentru prepararea unguentelor se folosesc substanțe auxiliare autorizate pentru utilizarea acestora în medicină și farmacie. Unguentele se prepară pe bază de excipienți care sunt indicați în monografiile farmaceutice generale [4, 5]. La prepararea unguentelor magistrale, în cazul în care medicul nu a indicat excipientul, aceasta se va selecta de către farmacist, reieșind din compatibilitatea fizico-chimică a componentelor unguentului și activitatea lor farmacologică.

În calitate de substanțe auxiliare la prepararea formelor semisolide în farmacii se utilizează baza de excipient, ce acționează asupra vitezei și cantității de substanțe medicamentoase cedate la locul de acțiune, precum și influențează efectul terapeutic. Acestea trebuie să fie inertă chimic și biologic (să nu modifice funcțiile și pH-ul pielii, să nu irite și să nu sensibilizeze pielea, să asigure consistența necesară unguentului). Baze pentru unguent ideale nu există, de aceea pentru obținerea acestora deseori se combină diferite substanțe, numite și componente ale bazelor pentru unguent. Reieșind din aceasta, excipientul poate consta din una sau mai multe componente [13].

În practica farmaceutică excipienții pentru unguente se împart în: hidrosolubili, liposolubili, baze emulsive de tip A/U sau U/A și excipienți de absorbție.

Bazele de unguent hidrosolubile îmbină o grupă de excipienți, care se obțin din substanțe macromoleculare hidrosolubile naturale sau sintetice. La această categorie de excipienți se referă numeroase baze hidrofil- coloidale, algații, hidrogelurile pectinice, conținând componente care se umectează și sunt solubile în apă. Din componente solubile în apă putem menționa: gelurile de metilceluloză (MC) de 2%, 3%, 5%, 7 %; gelurile de carboximetilceluloză sodică (NaCMC) de 5% (mai frecvent cu adăug de glicerină de 10-20%); soluțiile de collagen de 15%; macrogoli sau polietilenglicoli (PEG) în diferite combinații [2,16].

Gelurile de metilceluloză sunt binevenite în unguente, având rol de protector contra razelor UV, protector al pielii mâinilor de diverse substanțe nocive și agresive, acestea sunt formate din substanțe macromoleculare organice sau anorganice

care au capacitate ridicată de hidratare și care după îmbibare cu apă formează geluri. Utilizarea hidrogelurilor se bazează pe următoarele avantaje: sunt preferate pentru persoanele cu pielea sensibilă la grăsimi, pentru tratamentul afecțiunilor oculare și pentru tratamentul regiunilor păroase sau pe mucoase; prezintă toleranță cutanată bună; resorbția substanțelor medicamentoase din aceste baze este superioară bazelor grase; sunt compatibile cu multe substanțe active ținându-se totuși cont de caracterul ionogen atât al bazelor de unguent cât și de substanțele active încorporate; sunt ușor lavabile. O gamă de substanțe medicamentoase hidrosolubile (rezorcina, tanina, soluția de amoniac, soluția de iod) sunt incompatibile cu hidrogelurile de MC [6] precum și cu cele de NaCMC. Structura chimică a MC este prezentată în figura 2.

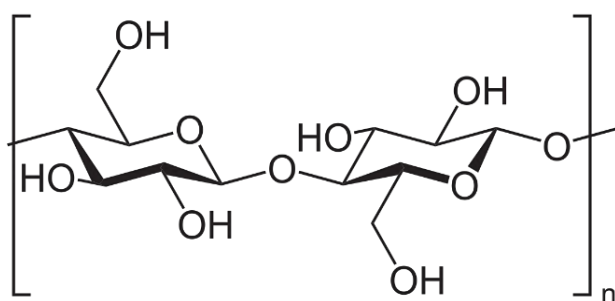


Figura 2. Structura chimică a metilcelulozei

Hidrogelul de NaCMC se obține prin dispersarea substanței în concentrații de 5-6% în prezența a 10% glicerol, acesta are caracter anionic [16]. Baza de unguent cu collagen constă din soluție de collagen de 15% cu adaos de glicerină de 6%.

Excipienții hidrofilii formați din *macrogoli* (polietilenglicoli) pot fi utilizați în combinație cu substanțe medicamentoase din diferite grupe farmacoterapeutice: antibiotice, vitamine, fermenți, hormoni etc., iar unguentele magistrale preparate pe astfel de excipienți posedă o eficacitate terapeutică ridicată. Cercetările biofarmaceutice au demonstrat că, unguentele preparate pe baze hidrofile sunt mai eficiente pentru substanțele hidrosolubile, acestea fiind aplicate pe suprafața pielii afectate sau pe mucoase. Ca exemplu de excipienți hidrofilii cu macrogoli pot fi următoarele compoziții:

- Macrogol 400 (40% sau 50%) + macrogol 400 (60% sau 50%);
- Macrogol 4000 (60%) + macrogol 400 (3,6%) + oxid de zinc (4%) + apă purificată (2,4%).

Excipienții cu conținut de macrogoli posedă o acțiune osmotică înaltă, ca de exemplu efectul osmo-

tic a soluției de macrogol de 30% depășește de 10-13 ori efectul soluției de clorură de sodiu de 10%, cu o durată de 10-12 ore (figura 3).

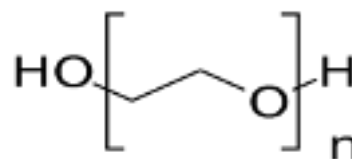


Figura 3. Formula chimică a macrogolului

Baze de unguent care conțin polietilenglicoli rezultă de regulă prin amestecarea în proporție bine determinată a unui polietilenglicol lichid cu un polietilenglicol solid [8]. Utilizarea bazelor de unguent cu polietilenglicoli prezintă următoarele avantaje: sunt lavabile; nu produc iritații ale pielii; nu obturează porii pielii; favorizează drenajul exudatelor ameliorând astfel curățirea plăgilor; au bune calități reologice (etalare pe tegument); au efect bactericid [15].

În condițiile actuale, gelurile *gelatin-glicerinice* se utilizează foarte rar datorită stabilității reduse, iar componentele excipienților care gonflează în apă sunt prezentate de gelurile de bentonit de 13-20%, glicerină de 10-20%, apă până la 100%, prezintă sisteme stabile, chimic inerte. În ele se pot introduce substanțe medicamentoase cu structură chimică diferită [3]. Conform regulilor de preparare a unguentelor, acestea se obțin suficient de omogene dacă la substanțele medicamentoase se introduce baza de unguent, excepție fac unguentele-emulsii, la prepararea căruia bentonita se amestecă cu componentele lichide apoi se adaugă apa purificată. La această grupă de excipienți se referă și bazele fitosterinice.

La grupa de excipienți hidrofobi se referă: lipogelurile (grăsimi naturale, uleiuri vegetale și hidrogenizate ș.a.); hidrații de carbon (vaselina, petrolatul, uleiul de vaselină, ozokerita, cerezina ș.a.); gelurile de polietilen (aliaje de polietilen cu densitate mică și presiune ridicată în combinație cu uleiurile minerale de 5%, 20%, 30%, 40%, 50%) și baze de silicon [9].

Grăsimile și derivații acestora se folosesc la prepararea unguentelor încă din antichitate. Ele prezintă trigliceride a acizilor grași, sunt insolubili în apă, ușor solubili în alcool etilic, eter și clorofom. Grăsimea de porc reprezintă amestec trigliceridelor cu acizii stearic, oleic, palmitic și linoleic. Unguentele pe bază de acest excipient bine se absorb prin piele, ușor se îndepărtează de pe suprafața pielii și a părului, dar având o compoziție asemănătoare lipozilor pielii, are dezavantaj de a nu încorpora apa, o stabilitate redusă, astfel actualmente în practica farmaceutică nu se utilizează.

Uleiurile minerale: de floarea-soarelui, de piersic,

de migdale se caracterizează prin conținut ridicat de gliceride a acizilor nesaturați. Acestea ușor pătrund prin epiderma pielii, asigurând o bună absorbție a substanțelor medicamentoase din unguente și liniamente. Ca baze de unguent se folosesc în tehnologia linimentelor iar în unguente se utilizează doar ca adaos la excipienți (datorită consistenței lichide) [3].

În prezent în CFU „Vasile Procopișin” la prepararea unguentelor magistrale se utilizează excipientul liposolubil vaselina. Aceasta a fost introdus în practica farmaceutică din 1876, prezintă un excipient insolubil în apă, puțin solubil în alcool etilic, solubil în eter medicinal și cloroform. Se amestecă în orice proporții cu grăsimile, uleiurile și ceara. Se absoarbe lent prin piele și mucoase și greu cedează substanțele medicamentoase la locul de acțiune, are proprietatea de a astupa porii și de a produce acțiune iritantă. Uleiul de vaselină din aspect chimic este identic cu vaselina, se utilizează ca substanță auxiliară pentru dispersarea substanțelor active introduse după tipul suspensiei.

Bazele de absorbție au capacitatea de a încorpora 50% și mai mult apă și soluții apoase a substanțelor medicamentoase cu formare de emulsii A/U, care absorb o cantitate suficientă de apă datorită emulgatorilor. În componența excipienților de absorbție sunt prezenți emulgatori A/U precum: lanolina anhi-

dră, emulgator T-1, emulgator T-2, alcooli, fitosterina ș.a. Cel mai utilizat excipient de absorbție la nivel de farmacie este lanolina anhidă de regulă în combinație cu vaselina. Din aspect chimic este inertă, stabilă la păstrare și posedă o capacitate ridicată de emulsionare. Adăos de lanolină la grăsimi sau carbonhidrați duce la capacitatea acestora de a se amesteca cu apa și soluțiile apoase. Din dezavantaje putem menționa: vâscozitate mare, miros neplăcut, apariția unor reacții alergice [2].

Bazele emulsive A/U se obțin din componente hidrofobe cu adaos de emulgator și apă. Un exemplu de emulsie consistentă este apa-vaselina, care ușor absoarbe lichidele apoase și alcoolice.

Baze de unguent-emulsie de tipul A/U, creme grase sau „cold-creme” se obțin prin dispersarea fazei hidrofile (faza internă) în faza lipofilă (grasă), topită (faza externă). Baze de unguent-emulsie de tipul U/A, creme hidrofile sau „creme lavabile” se prepară prin dispersarea fazei lipofile topite în faza hidrofilă ce conține dizolvat emulgatorul de tip U/A (anionic, cationic, neionic sau amfifil), iar bazele de unguent mixte, creme amfifile, se prepară din emulgatori ca fosfolipide dizolvate în baza hidrofilă. Toate bazele de unguent manifestă efecte asupra hidratării și permeabilității pielii [13] (tabel).

Tabel. Efectele bazelor de unguent asupra hidratării și permeabilității pielii

Substanțe auxiliare	Componente	Efectele asupra hidratării pielii	Efectele asupra permeabilității pielii
Baze de unguent hidrosolubile	hidrogeluri, propilenglicoli, macrogoli	pot reține apa, scad hidratarea	pot micșora permeabilitatea sau acționează ca promotori de absorbție
Baze de unguent lipofile	parafine, grăsimi, acizi grași, alcooli grași, esteri	previn pierderea apei, hidratare totală	creștere însemnată
Baze de unguent de absorbție	substanțe lipofile+emulgatori A/U	previn pierderea apei, hidratare însemnată	creștere însemnată
Baze de unguent emulsive	substanțe lipofile+emulgatori U/A	previn pierderea apei, hidratare însemnată	creștere însemnată
Baze emulsive A/U	unguente, creme grase	întârzie pierderea apei, hidratare însemnată	crește permeabilitatea
Baze emulsive U/A	unguente, creme hidrofile	poate ceda apa, crește ușor hidratarea	crește ușor permeabilitatea

Astfel, în funcție de natura bazei de unguent s-a stabilit următoarea ordine de cedare a substanțelor medicamentoase: baze de unguent hidrocarburi> baze de unguent cu grăsimi animale și vegetale> baze de unguent emulsii de tipul A/U> baze de unguent emulsii de tipul U/A> baze de unguent hidrofiele.

CONCLUZII

În practica farmaceutică se cunoaște un sortiment vast de excipienți cu diverse proprietăți utilizați pentru prepararea formelor farmaceutice semisolide. Folosirea acestor baze pentru unguente la nivel de farmacie va oferi posibilitatea de a îmbunătăți calitatea și efectul terapeutic al unguentului ca formă farmaceutică. Utilizând diverse combinații ale substanțelor auxiliare se poate controla viteza și durata acțiunii terapeutice, prin influența procesului de cedare a principiului activ și a biodisponibilității substanțelor medicamentoase. Din excipienții hidrosolubili, macrogolii sunt avantajoși, cu capacitate puternică de emulsionare, stabilitate microbiologică, lipsa acțiunii iritante asupra pielii. Unguentele pe baze emulsive manifestă o acțiune resorbtivă ridicată a substanțelor medicamentoase, oferă pielii elasticitate și aspect plăcut. Folosirea acestora și a altor substanțe auxiliare moderne, va duce la mărirea stabilității fizice a formelor farmaceutice moi care se prepară actualmente în farmaciile din Republica Moldova.

Rezolvarea acestor obiective care stau în fața practicii farmaceutice, va duce la elaborarea noilor tehnologii de preparare și metodelor de analiză a unguentelor magistrale, cu utilizare largă în tratamentul medicamentos.

BIBLIOGRAFIE

1. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Compendiu. – Ed.: Universul, Chișinău, 2019. 204 p.
2. Diug E., Guranda D., Polișciuc T., Solonari R. Tehnologie farmaceutică extemporală. Compendiu. Ed. „Universul”. Chișinău, 2013. 160 p.
3. Diug E., Trigubenco I. Tehnologia medicamentelor în farmacie. Ed. “Universitas”, Chișinău, 1992. 390 p.
4. European Pharmacopoeia, 7th ed., Council of Europe, Strasbourg, 2011.
5. Farmacopeea Română, ed.a-X-a, Ed. Medicală, București, 2009, pp. 951-952.
6. Guranda D. Indicații metodice la lucrările de laborator pentru studenții anului III, facultatea de Farmacie. Chișinău, 2011. 185 p.
7. Guranda D., Ciobanu C., Ciobanu N., Polișciuc T., Solonari R. Aspecte biofarmaceutice ale unguentelor. În: Revista Sănătate Publică, economie, și management în medicină. Chișinău, 2020, pp. 40-42. ISSN 1729-8687.
8. Guranda D., Polisciuc T., Ciobanu C. et al. Perspectivele utilizării nitrofuranilor în tratamentul plăgilor. În: Revista Farmaceutică a Moldovei. 2019, nr. 1-4, pp. 59-62. ISSN 1812-5077.
9. Leucuță S., Achim M., Dinte E. Prepararea medicamentelor. Îndrumător pentru studenții de la farmacie. Ediția II-a. Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”. Cluj- Napoca, 2009.
10. Ordinul MS RM nr. 960 din 01.10.2012 „Cu privire la modul de prescriere și livrare a medicamentelor”.
11. Popovici I., Lupuleasa D. Tehnologie farmaceutică (tratat), vol.I.- Ed. a 4-a. Iași, 2017. 720 p.
12. Shrewsbury R. Applied pharmaceuticals in contemporary compounding (2nd Edition). Morton Publishing Company, 2008. 288 p.
13. Tudoran N., Redai E., Antonoaea P., Ciurba A. Ghidul activităților practice de Tehnologie farmaceutică. Vol.3. Târgu-Mureș, România, 2016, pp.30-42.
14. Краснюка И.И. Практикум по технологии лекарственных форм. М., 2006. с. 165-194.
15. Краснюка И.И., Михайловой Г.В. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм. М.: Академия, 2004. с. 546-583.
16. Тихонов А. И., Ярных Т. Г. Технология лекарств. Харьков, 2006. стр. 41-48.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
 Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>

FARMACOLOGIE ȘI FARMACIE CLINICĂ

CZU 616.1-085.22:575.174.015.3

POLIMORFISMUL GENETIC AL BETA-ADRENOBLOCANTELOR ȘI EFICACITATEA ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ
GENETIC POLYMORPHISM OF BETA-ADRENOBLOCKERS AND EFFECTIVENESS IN CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Georgel Bacinschi

Catedra de farmacologie și farmacie clinică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova

Autor corespondent: bacinschi.george@yahoo.com

Abstract. The genetic polymorphism of beta-1-adrenoreceptors and cytochrome P-450 enzymes may determine the efficacy and harmlessness of beta-adrenoblockers in the treatment of cardiovascular disease (hypertension, ischemic heart disease, arrhythmias and heart failure). The genetic polymorphism of the ADRB1 and GRK4 genes, through G protein-coupled receptors, determines the response to drugs by influencing beta1-adrenergic receptor-mediated intracellular signaling. Most isoenzymes (CYP2D6, CYP3C9, CYP3C19, CYP3A4) involved in the metabolism of beta-adrenoblockers have genetic polymorphism, which may influence the results of treatment and the probability of adverse reactions depending on cardiovascular disease and concomitant diseases. Most isoenzymes involved in the metabolism of beta-adrenoblockers have genetic variations, which may determine the efficacy and harmlessness of these drugs. For these reasons, the study of pharmacogenetic peculiarities in the patient is considered the primary tool in the realization of personalized medicine.

Keywords: genetic polymorphism, beta-adrenoblockers, cytochrome P-450, beta-adrenoreceptors.

Rezumat. Polimorfismul genetic al beta-1-adrenoreceptorilor și enzimelor citocromului P-450 poate determina eficacitatea și inofensivitatea beta-adrenoblocantelor în tratamentul maladiilor cardiovasculare (hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice, aritmiilor și insuficienței cardiace). Polimorfismul genetic al genelor ADRB1 și GRK4, prin receptorii cuplați cu proteina G, determină răspunsul la medicamente prin influențarea semnalizării intracelulare mediată de receptorul beta1-adrenergic. Majoritatea izoenzimelor (CYP2D6, CYP3C9, Cyp3C19, CYP3A4) implicate în metabolismul beta-adrenoblocantelor prezintă polimorfism genetic, care poate influența rezultatele tratamentului și probabilitatea reacțiilor adverse în funcție de patologia cardiovasculară și maladiile concomitente. Majoritatea izoenzimelor implicate în metabolismul beta-adrenoblocantelor prezintă variații genetice, care pot determina eficacitatea și inofensivitatea preparatelor respective. Din aceste considerente studiul particularităților farmacogenetice la pacient se consideră instrumentul primordial în realizarea medicinei personalizate.

Cuvinte cheie: polimorfismul genetic, beta-adrenoblocante, citocromul P-450, beta-adrenoreceptorii.

INTRODUCERE

Progresele în genomică și tehnologii tind să exercite un impact semnificativ asupra medicinei cardiovasculare. Tratamentul maladiilor cardiovasculare, circa 10%, se efectuează în baza medicamentelor eliberate pe bază de rețetă, cu un cost peste 300 de miliarde de euro pe an în SUA. Concomitent, s-a estimat că peste 100.000 de decese în SUA în fiecare an sunt datorate reacțiilor adverse la medicamente, iar diferențele farmacogenetice în răspunsul la medicamente pot fi un factor care contribuie la aceste decese [8, 9].

Variabilitatea individuală a răspunsului la medicament, concomitent cu doza prescrisă, depinde

de mulți factori clinici și demografici, precum vârsta, sexul, funcțiile organelor, comorbiditățile, subtipurile de maladie, comedicațiile, polifarmacia, interacțiunile medicamentoase și farmacogenetica. Variația genetică poate servi drept unul dintre principalii factori determinanți ai acestei variabilități, iar majoritatea studiilor farmacogenomice se străduie să includă factori clinici și demografici nongenomici pentru descoperirea adevăratelor efecte genetice și detectarea asociațiilor genetice adevărate. O atenție tot mai mare se acordată impactului diferențelor farmacogenetice asupra efectelor clinice și reacțiilor adverse ale tratamentului medicamentos și, în special, a rolului polimorfismelor genetice al enzime-

lor metabolizante ale medicamentelor. Variabilitatea interindividuală a acțiunii medicamentelor poate fi determinată de procesele de absorbție, distribuție, metabolism, excreție, de interacțiunea cu receptorii și organele țintă. Selectarea medicamentelor și dozelor acestora la pacientul concret ține de medicina personalizată, care își propune să definească bolile mai precis, să asigure un diagnostic cât mai exact și un tratament cât mai adecvat în funcție de caracteristicile malafiei și starea individuală a pacientului [4, 10, 15].

Variabilitatea considerabilă a răspunsului la medicament între persoanele care administrează doze similare de medicament se poate exprima prin lip-

să de eficacitate la unii pacienți, supradozare și/sau toxicitate la alții. Eficacitatea unui medicament este determinată de proprietățile sale farmacocinetice (adsorbția, transportul către țesuturile țintă, metabolism și eliminare) și farmacodinamice (relația dintre concentrația și efectul medicamentului, afinitatea față de substraturi). Polimorfismele genetice ale țăintelor și căilor de metabolizare sau căilor de transport a medicamentelor pot afecta așa parametri precum aria de sub curbă concentrației (expunerea totală a organismului la medicament), tipul relației doză-efect (lipsa răspunsului la doze terapeutice) și modificarea eliminării medicamentului (figura 1) [4].

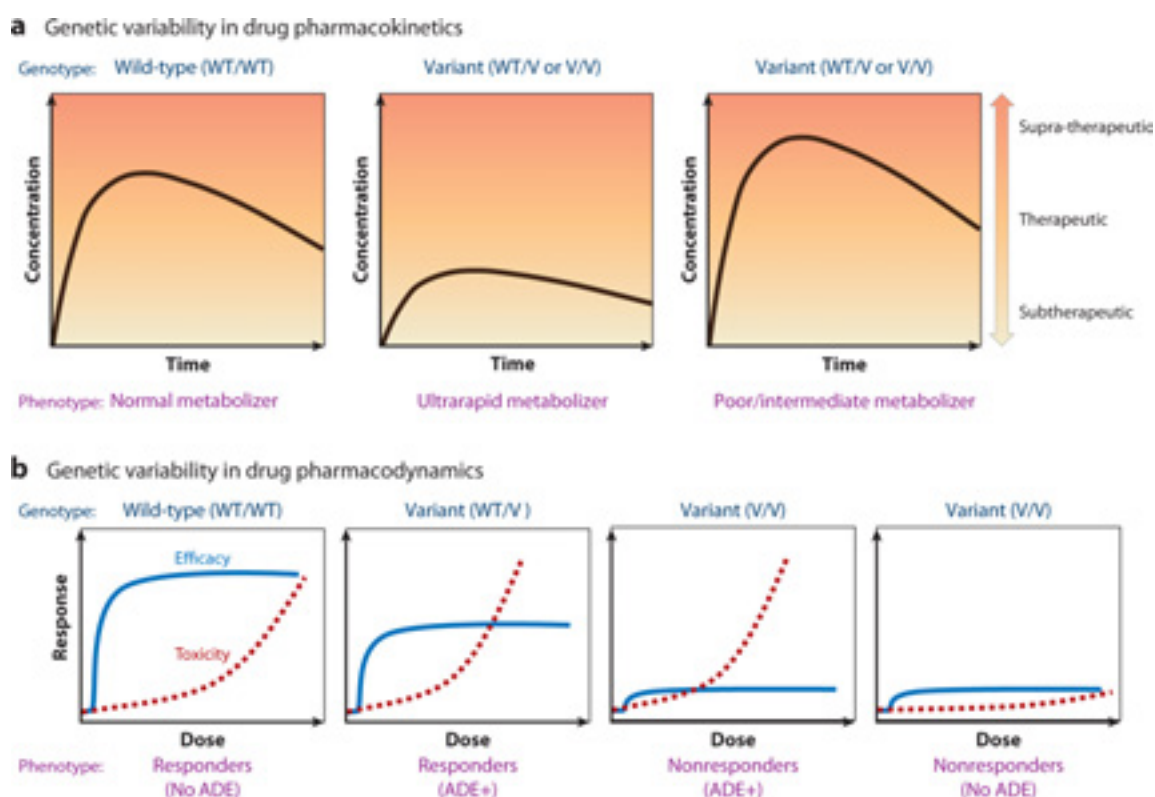


Figura 1. Efectele potențiale ale variației genetice asupra variabilității (a) farmacocineticii și (b) farmacodinamiei medicamentului [4].

(a) Deși pacienții cu alele homozigote de tip sălbatic (WT/WT) pot avea concentrații terapeutice normale ale unui medicament (metabolizatori normali), prezența unuia (WT/V) sau a două copii (V/V) de alele polimorfă (s) pot duce la concentrații subterapeutice datorate metabolismului crescut (prin urmare metabolizatori ultrarapizi) sau concentrații supaterapeutice datorate metabolismului scăzut (metabolizatori slabi/intermediari), așa cum este ilustrat de schimbarea zonei sub curbă pentru fiecare genotip. (b) Un medicament în intervalul normal de dozare terapeutică la pacienții cu alele de tip sălbatic (WT/WT) va avea un răspuns eficient, cu toxicitate scăzută sau lipsită de toxicitate și, prin urmare, nici o reacție adversă la medicament (ADE), în timp ce prezența unui exemplar de o variantă alele (WT/V) poate avea eficacitate scăzută a medicamentului, ceea ce poate duce la creșterea dozelor și a toxicității. Prezența a două copii ale variantei de alele (V/V) poate duce fie la cea mai mică sau nulă eficacitate cu riscul de toxicitate al medicamentului (de obicei legat de reacțiile adverse la medicamente) sau fără efect și fără toxicitate (de obicei observate la medicamente în care efectul terapeutic și toxicitatea sunt legate de ținta medicamentului).

MATERIALE ȘI METODE.

S-a efectuat un studiu bibliografic cu selectarea și analiza a 16 surse bibliografice științifice din bazele de date Pubmed și revistele de specialitate referitor la polimorfismul genetic al beta-1-adrenoreceptorilor și izoenzimelor citocromului P-450 (CYP2D6, CYP3C9, CYP3C19, CYP3A4) care pot determina eficacitatea și inofensivitatea beta-adrenoblocanților în tratamentul bolilor cardiovasculare.

REZULTATE ȘI DISCUȚII.

Efectele farmacogenomice continuă să atragă atenția medicilor și a oamenilor de știință, deoarece acestea pot afecta semnificativ răspunsul terapeutic al medicamentelor. Beta-adrenoblocanții (β -AB) sunt o grupă esențială în tratamentul hipertensiunii arteriale, cardiopatiei ischemice (angina pectorală, infarct miocardic), aritmiilor și insuficienței cardiace. Genele beta-adrenoreceptorilor (β -AR) sunt foarte polimorfe, care, după toate probabilitățile, afectează incidența, prognosticul și răspunsul terapeutic în bolile cardiovasculare. Polimorfismul Arg389Gly al genei β_1 -AR codifică substituția Gly cu Arg389. Studiile *in vitro* au demonstrat că polimorfismul Arg389 al genei β_1 -AR, în comparație cu Gly389, crește legarea la proteina Gs cu creșterea activității adrenergice a receptorilor. În cazul polimorfismului genei Gly389 β_1 -AR au sensibilitate scăzută la stimularea exogenă. Studiile controlate a pacienților cu insuficiență cardiacă (HF-ACTION) au demonstrat că, cu polimorfismul Arg389Arg al β_1 -AR a determinat o doză mai mare a β_1 -AB în comparație cu pacienții cu alela Gly. Polimorfismul Ser49Gly al genei β_1 -AR, cauzat de substituția adeninei cu guanină în poziția 145, determină înlocuirea glicinei cu serină la poziția 49 a proteinei receptorului. Genotipul 49GlyGly este asociat cu o frecvență cardiacă scăzută, indiferent de utilizarea β -AB. Deși, implicarea β_2 -AR în reglarea funcțiilor cardiace nu prezintă semnificație clinică, o serie de studii au demonstrat că alela Glu27 a β_2 -AR, în comparație cu varianta Gln, îmbunătățește semnificativ funcția sistolică în cazul tratamentului cu carvedilol. Polimorfismele β_1 - și β_2 -AR manifestă diferențe interetnice semnificative, care pot afecta variabilitatea clinică a reacției la β -AB. Astfel, afro-americanii s-au dovedit a fi mai puțin sensibili la β -AB, iar chinezii sunt mai sensibili la β -AB în comparație cu europenii, ceea ce necesită utilizarea unor doze mai mici de medicamente. Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă poate necesita dozarea individuală a preparatelor, datorită influenței semnificative a polimorfismului genetic asupra eficacității β -AB [16].

Gena β_1 -AR a fost centrul principal al cercetării asupra factorilor determinanți genetici ai răspunsurilor la β -AB în hipertensiune și boli cardiovasculare.

Beta1-adrenoreceptorii, localizați în cord și rinichi, sunt implicați în reglarea ritmului și contractilității cardiace și tensiunii arteriale. Există două polimorfisme cu un singur nucleotid non-sinonime comune în β_1 -AR la codonii 49 (p.Ser49Gly) și 389 (p.Arg389Gly), care se află într-un puternic dezechilibru de legătură. Haplotipul Ser49-Arg389 este asociat cu un risc crescut de deces la pacienții cu boli coronariene. Polimorfismele cu un singur nucleotid a β_1 -AR Ser49Gly și Arg389Gly par, de asemenea, să moduleze tensiunea arterială și răspunsurile clinice la blocarea β_1 -AR. Pacienții hipertensivi, homozigoti pentru haplotipul Ser49-Arg389, s-au dovedit a avea reduceri mai mari ale tensiunii arteriale cu metoprolol, comparativ cu purtătorii alelelor Gly49 și/sau Gly389. Tratamentul cu atenolol la pacienții cu boli coronariene pare să elimine risc crescut de mortalitate asociat cu haplotipul Ser49-Arg389. La pacienții cu insuficiență cardiacă, genotipul Arg/Arg389 a fost asociat cu o fracție de ejeție a ventriculului stâng mai mare la tratament cu carvedilol și metoprolol și beneficii mai mari de supraviețuire cu bucindolol. Aceste date sugerează că genotipul β_1 -AR poate fi un factor determinant al răspunsului la tratament cu β -AB al hipertensiunii arteriale, al supraviețuirii la persoanele cu boli coronariene și ameliorării funcției cardiace și ale rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pacienții hipertensivi ce nu reușesc să obțină o reducere adecvată a TA la monoterapia β -AB, capacitatea de a prezice probabilitatea de răspuns pe baza genotipului ar avea implicații clinice importante. Astfel, β -AB ar putea fi inițiate la pacienții care se așteaptă să răspundă bine la această clasă de medicamente pe baza genotipului lor, în timp ce alte clase de preparate antihipertensive ar putea fi folosiți la cei cu răspuns slab la β -AB. Beta-adrenoblocanții ar putea fi utilizați ca terapie de primă linie pentru pacienții hipertensivi cu boli coronariene și genotipul β_1 -AR predictiv al supraviețuirii slabe. În timp ce β -AB sunt indicate în prezent la toți pacienții cu insuficiență cardiacă, genotipul β_1 -AR poate fi util la identificarea pacienților care pot obține beneficii mai mici din β -AB [3].

Frecvența hipertensiunii arteriale, a mortalității prin boală cardiacă hipertensivă, accident vascular cerebral și boală renală hipertensivă este mai mare la persoanele de origine africană decât la alte etnii. Mai multe studii au arătat că afro-americanii răspund mai puțin favorabil la monoterapie cu β -AB în comparație cu populația albă. Eficacitatea β -AB este atenuată la afro-americieni, probabil din cauza activității scăzute a reninei plasmatică și a proporțiilor mai mari de hipertensiune arterială cu nivelul scăzut al reninei. La bărbații chinezi s-a observat o micșorare mai mare a tensiunii arteriale și a eliberării de renină

plasmatică ca răspuns la propranolol, comparativ cu bărbații albi din SUA. Diferențele de populație observate ca răspuns la medicamentele antihipertensive ar putea reflecta modificări genetice ale sensibilității la blocarea β_1 -adrenoreceptorilor. Au fost raportate două polimorfisme comune nesinonime, rs1801252 (Ser49Gly) și rs1801253 (Arg389Gly), în gena β_1 -AR și se consideră a fi importante din punct de vedere funcțional pe baza studiilor *in vitro*. La pacienții hipertensivi tratați cu metoprolol, a fost observată o reducere de trei ori mai mare a tensiunii arteriale diastolice diurne la pacienții homozigoti de tip sălbatic Arg389 comparativ cu cei care au purtat alela variantei Gly389. Polimorfismul Ser49Gly a arătat o gradație a răspunsului hipotensiv, care a fost mai mare pentru purtătorii dublu de tip sălbatic homozigot (Arg389/Ser49) și neglijabilă la purtătorii dubli ai alelelor de risc (389G/49G). Frecvența mai mare a alelei Gly389 la afro-americieni în comparație cu albi ar putea fi o posibilă explicație pentru răspunsul lor redus la β -AB [4].

Evaluarea inițială a β -adrenoblocantului bucindolol, în studiul BEST, la pacienții cu insuficiența cardiacă clasele III și IV a fost dezamăgitoare și nu a atins semnificația statistică. Cu toate acestea, atunci când investigatorii au analizat răspunsul la tratament pe baza genotipului β_1 -AR, au găsit o asociere puternică cu aminoacidul în poziția 389. Homozigoții Arg389 de tip sălbatic au răspuns semnificativ mai bine decât purtătorii de polimorfism Arg389Gly la tratamentul medicamentos cu o reducere de 38% a mortalității. Răspunsul Arg389 de tip sălbatic a fost chiar mai bun decât cel raportat anterior pentru carvedilol. Comportamentul diferit al celor două variante alelice se explică prin faptul că alela de tip sălbatic este mai receptivă la stimularea agonistă decât alela variantei Arg389Gly, răspuns confirmat de alte studii care implică alte β -AB, inclusiv metoprolol și carvedilol (figura 2) [8].

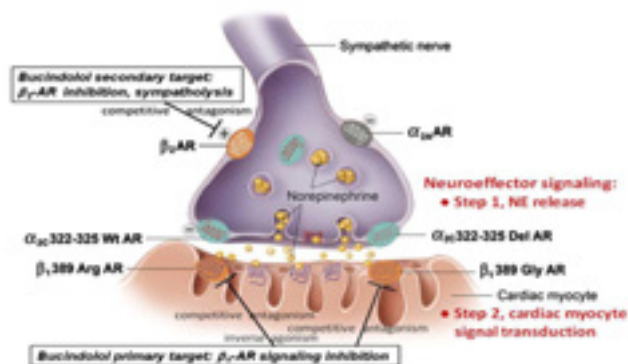


Figura 2. Joncțiune neuroefectore adrenergică cardiacă [8].

Sunt prezentați receptori adrenergici presinap-

tici (AR) care reglează eliberarea de norepinefrină (NE) și β_1 -AR postsinaptici care sunt ținta principală de transducție a semnalului NE. Receptorii α_2C reglează eliberarea NE. Un polimorfism cu funcție de pierdere a funcției (322-325 Del) produce dereglare și predispune la un grad mult mai mare de scădere a NE de către β -AB bucindolol care scade NE prin blocarea β_2 -AR presinaptici. Beta1-AR postsinaptici sunt, de asemenea, polimorfi, varianta 389Arg având o capacitate de transducție a semnalului mult mai mare, activitate constitutivă și afinitate NE decât varianta 389Gly cu funcție redusă.

Insuficiența cardiacă este un sindrom caracterizat prin procese fiziopatologice primare, care interacționează cu mecanisme fiziopatologice secundare interconectate complexe. Insuficiența cardiacă este mediată de mutații rare la gene mendeliene unice, care pe lângă polimorfisme genetice comune la gene modificatoare pot modifica istoricul natural al bolii cardiace. Polimorfismele genetice ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron și ale sistemelor adrenergice (receptorii adrenergici β_1 și α_2) pot modifica răspunsul la terapie prin schimbarea interacțiunilor genă-genă [8].

Teoria neuroumorală a patogenezei insuficienței cardiace a definit rolul activității sistemului simpatoadrenal în progresia disfuncției și remodelării miocardului și modificarea radicală a tratamentului sindromului respectiv. Studiile experimentale și clinice au demonstrat capacitatea β -AB de a preveni remodelarea ventriculului stâng, dilatarea camerilor cordului și de a ameliora funcția contractilă a cardiomiocitelor. Utilizarea de durată a β -AB în studii experimentale a determinat o scădere a ratei apoptozei cardiomiocitelor. Studiile, privind utilizarea diferitor β -AB în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă, au demonstrat că acestea reduc riscul de deces cu 22% și internările repetate cu 24%. Tratamentul cu bisoprolol, β_1 -AB fără activitate simpatomimetică intrinsecă și acțiune vasodilatatoare, timp de 2 ani a determinat o scădere a riscului de respitalizare și punctului final combinat (deces și spitalizare sau administrarea intravenoasă a diureticelor de ansă). Tratamentul insuficienței cardiace cu bisoprolol în doză de peste 5 mg a redus riscul de reinternare și unui punct final combinat în prezența polimorfismul G/A Ser49Gly (c.145A>G) al genei β_1 -AR și genotipului homozigot C (C/C) al genei Gln27Glu (c.79C>G) a β_2 -AR. Rezultatele relatate au permis să se concluzioneze că diferențele genetice congenitale ale căilor β -AR pot afecta eficacitatea bisoprololului în insuficiența cardiacă [16].

Eșecul tratamentului hipertensiunii arteriale, de rând cu respectarea insuficientă a regimului de ad-

ministrare a preparatelor, ar putea fi determinată de variabilitatea genetică interindividuală. Studiile genetice ale familiilor au arătat că ereditatea reprezintă de la 30% până la 50% din variația interindividuală a tensiunii arteriale (TA). Factorii genetici nu numai că afectează creșterea TA, ci și contribuie la variabilitatea interindividuală a răspunsului la tratamentul antihipertensiv (diuretice, β -AB, inhibitori ai ECA, BRA și BCC). Polimorfismele genetice pot influența răspunsurile medicamentelor prin gene implicate în patogeniza hipertensiunii arteriale care sunt capabile să modifice efectele medicamentelor, interacțiunile medicamente-gene, polimorfismele enzimelor de metabolizare ale medicamentelor, gene ale transportatorilor medicamentelor și gene care participă la cascade complexe și reacții metabolice. Rezultatele numeroaselor studii confirmă faptul că terapiile antihipertensive bazate pe genotip sunt cele mai eficiente și pot ajuta la evitarea apariției reacțiilor adverse majore, precum și la scăderea costurilor tratamentului [11].

Principala țintă proteică a tuturor β -AB este receptorul codificat de gena β_1 -AR. Numeroase studii au demonstrat că două polimorfisme (rs1801252: Ser49Gly și rs1801253: Arg389Gly) influențează semnificativ intracelulară mediată de β_1 -AR. Alelele Ser49 și Arg389 au stimulat răspunsurile intracelulare la agonistii β_1 -AR, comparativ cu celelalte variante de alele. Observarea răspunsurilor diferențiale la β -AB în rândul populațiilor negre și caucaziene a pus bazele analizelor care vizează găsirea polimorfismelor asociate etniei. Studiul INVEST-GENES, care cuprindea o populație vârstnică diversă din punct de vedere etnic cu hipertensiune arterială și boală coronariană, a demonstrat că haplotipul β_1 -AR Ser49-Arg389 este asociat cu un risc considerabil de deces din toate cauzele indiferent de numărul de alele prezente (1 sau 2). Riscul de mortalitate a fost mai evident la persoanele tratate cu verapamil, dar nu și cu atenolol. Astfel, persoanele cu haplotipul Ser49-Arg389 ar trebui să primească preferențial terapia cu β -AB, deoarece a scăzut riscul de mortalitate. Rezultatele studiului de prevenire secundară a accidentelor vasculare subcorticale mici au arătat că la purtătorii alelei Gly49 a β_1 -AR, tratați cu atenolol, riscul evenimentelor cardiovasculare adverse majore a fost mai mare decât la BCC. Răspunsurile la tratamentul hipertensiunii arteriale cu metoprolol în rândul purtătorilor albi, afro-americi și hispanici ai genotipului Arg/Arg (Arg389Gly) au fost mai bune în comparație cu cele ale purtătorilor de alele Gly. Tratamentul cu carvedilol la pacienții chinezi hipertensivi cu 389Arg/Arg, a redus TA într-o măsură mai mare decât la persoanele cu alela Gly [11].

Transducția semnalului adrenergic mediată prin receptorii adrenergici și calea proteinei G are o importanță cheie pentru ajustarea rapidă la cerințele cardiovasculare crescute. Polimorfismele recepto-

rilor cuplați cu proteina G (GPCR) pot influența răspunsurile la medicamente. Studiile PEAR și INVEST au identificat polimorfismele genei GRK4, care modulează reducerea TA de atenolol și rezultatele cardiovasculare. Gena GRK4 joacă un rol în homeostazia TA prin fosforilarea GPCR-urilor, care sunt vitale pentru reglarea TA, și potențial prin β_1 -AR, țintele cheie ale β -AB. SNP-urile genei GRK4, A142V (rs1024323) și R65L (rs2960306) și SN48 A486V (rs1801058) pot manifesta polimorfisme funcționale care îmbunătățesc capacitatea GRK4 de a se lega, de a fosforila și desensibiliza GPCR-urile. S-a demonstrat că variantele GRK4 65L și 142V, precum și prezența haplotipului 65L-142V reduc în mod semnificativ răspunsurile la monoterapia cu β -AB și, de asemenea, cresc riscul de efecte adverse cardiovasculare pe termen lung. GRK4 65L și 142V sunt asociate cu răspunsuri reduse ale TA la atenolol la caucaziene și la afro-americi [11].

Un șir de gene au fost asociate cu variații interindividuale, inclusiv CYP2D6, în răspunsurile la β -AB. Variantele de disfuncției a CYP2D6 sunt asociate cu fenotipurile metabolizatorilor slabi pentru propranolol, timolol și metoprolol. Aproximativ 5-10% din populație poartă două sau mai multe alele CYP2D6 cu pierderea funcției și, prin urmare, vor avea concentrații plasmatice crescute de medicamente. Nu toate β -AB sunt metabolizate preponderant prin CYP2D6 (atenolol, nadolol, carvedilol) din care considerente disfuncția izoenzimei nu întotdeauna influențează efecte clinice. Relația echivocă cauză-efect dintre polimorfismele genetice ale CYP2D6 și răspunsul la β -AB se reflectă în avertismentul etichetei Food and Drug Administration (FDA). Astfel, eticheta pentru metoprolol tartrat afirmă că metabolismul dependent de CYP2D6 poate să aibă un efect redus sau absent asupra siguranței sau tolerabilității medicamentului. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncția alelei CYP2D6 pot fi deosebit de vulnerabili la concentrații mari de medicamente și, prin urmare, trebuie să evite β -AB [15].

Izoenzima 2D6 (CYP2D6) a citocromului P450 constituie circa 20% din expresia enzimei hepatice și este una dintre cele mai bine studiate enzime polimorfe genetic implicate în metabolismul a circa 25% medicamente. Baza de cunoștințe farmacogenomică regroupează dovezi care demonstrează o relație causală între variantele alelice ale genei CYP2D6 și răspunsul variabil la anumite medicamente. Gena CYP2D6 este foarte variabilă, cu 100-140 de variante cunoscute. Aceste variante sunt clasificate ca grupuri funcționale, nefuncționale și cu funcție redusă pe baza efectului lor asupra activității CYP2D6, de la metabolismul slab la cel ultrarapid al substraturilor. Unele dintre aceste variante au ca rezultat o activitate redusă sau o pierdere completă a funcției, în timp ce altele determină o activitate crescută. Au

fost elaborate 3 linii directe pentru clasificarea activității metabolice a CYP2D6 în 4 fenotipuri de duse genetic: metabolizatori ultrarapizi (UM), metabolizatori extensivi sau normali (EM, NM), metabolizatori intermediari (IM) și metabolizatori slabi (PM) (figura 3). Prevalența prezisă a fenotipului CYP2D6 în funcție de genotip este estimată la 1-21%, 67-90%, 0,4-11% și 0,4-5,4%, pentru UM, EM, IM și PM respectiv, în funcție de populația studiată. Una dintre cele mai frecvente variații ale genei CYP2D6 este variația numărului de copii.

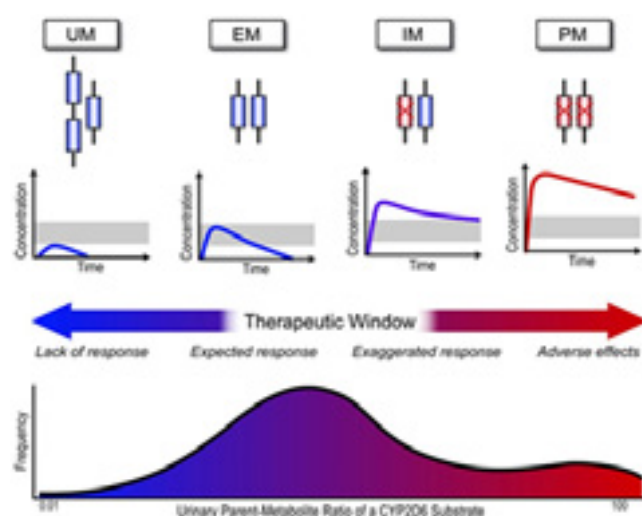


Figura 2. Grupuri de metabolizare a medicamentelor clasificate după rate de metabolism.[4]

La persoanele ale căror gene CYP2D6 sunt total pierdute (zero copii), β -AB nu pot fi metabolizate în mod eficient de către ficat. Aceste persoane aparțin grupului PM și vor avea probabil efecte adverse, iar cei care poartă mai mult de două copii ale genei CYP2D6 sau persoanele din grupul UM, medicamentele vor fi probabil metabolizate prea repede și vor

avea un efect redus. Există mari diferențe etnice în frecvența acestor variante, alele cu funcție nulă CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, CYP2D6*6 și alele cu funcție redusă CYP2D6*41 mai frecvente la caucazieni, CYP2D6*10 (activitate scăzută) mai frecventă la asiatici și CYP2D6*17 (activitate scăzută) frecventă la persoanele cu ascendență africană, dar cu o prevalență sau absență considerabil mai scăzută în alte grupuri etnice. Duplicările genei CYP2D6 (cel puțin trei copii) cu fenotipul metabolizatorului UM sunt prezente la aproximativ 28% dintre nord-africani, etiopieni și arabi, 10% din caucazieni, 3% dintre afro-americani și 1% dintre hispanici, chinezi și japonezi. Astfel, β -AB care suferă o biotransformare mediată de CYP2D6 în metaboliti inactivi pot provoca efecte adverse la metabolizatorii PM și lipsa de eficacitate la metabolizatorii UM. În populațiile caucaziene, proporția PM este mai mare decât în alte grupuri etnice, în timp ce proporția UM este mai mare în regiunile sudice și nordice ale globului. Acțiunea sistemică și doza efectivă a medicamentelor, care sunt supuse metabolismului mediat de CYP2D6, este foarte dependentă de genotipul CYP2D6. Doza relativă eficientă poate varia de până la zece ori în diferite subgrupuri de genotipuri CYP2D6, ce poate implica un mare potențial de variabilitate a răspunsului terapeutic pentru dozele care nu sunt ajustate pentru genotip. Pentru persoanele în vârstă, unde căile secundare de eliminare sunt adesea reduse (filtrarea sau secreția renală), efectul genotip ar putea fi chiar mai pronunțat, ce va necesita ajustarea dozelor pentru a evita efecte excesive sau adverse [4, 7, 10, 12, 13].

Thomas C.D. și Johnson J.A. (2020) în cadrul studiului au analizat incidența fenotipului CYP2D6 și variantelor alelelor β_1 -AR în diferite etnii (tabel).

Tabel. Frecvența fenotipului CYP2D6 și variantelor alelelor beta-1-adrenoreceptorilor [14]

Indicatori	Populația europeană	Populația africană	Populația asiatică
Frecvența fenotipului CYP2D6			
Metabolizatori slabi (PM)	6	2	2
Metabolizatori intermediari (IM)	38	45	29
Metabolizatori normali (NM)	51	44	66
Metabolizatori ultraactivi (UM)	4	4	2
Frecvența variantelor alelelor β_1-AR			
rs1801252 (Gly49)	13	16	5
rs1801253 (Gly389)	31	37	38
GRK5			
rs2230345 (Leu41)	2	16	0

Un șir de studii au arătat o mare variabilitate farmacocinetică interindividuală care variază semnificativ la diferite β -AB. Pe baza ariei de sub curba concentrației (ASC) metoprololul, propranololul, carvedilolul și nebivololul au prezentat o variabilitate farmacocinetică mare, în timp ce bisoprololul, atenololul, sotalolul, labetalolul, nadololul și pindololul au prezentat o variabilitate mică până la moderată. O abordare mai personalizată a tratamentului pacienților poate fi obținută prin combinarea informațiilor farmacocinetice cunoscute despre variabilitate, farmacogenetică și farmacodinamică și caracteristicile pacientului, pentru a evita reacțiile adverse sau absența efectului terapeutic [1].

Studiile clinice privind eficacitatea β -AB la pacienții cu insuficiență cardiacă au demonstrat că din cei 85% doar jumătate au realizat doze țintă. Efectele adverse care limitează doza (bradicardie, hipotensiune arterială sau oboseală) sunt principalul impediment în prescrierea β -AB, iar incidența și severitatea acestora sunt probabil influențate de expunerea sistemică modificată la medicamente, secundară consumului concomitent de medicamente, stări de boală sau polimorfisme genetice. Metoprololul și carvedilolul sunt metabolizate de CYP2D6, izoenzimă extrem de polimorfă cu o variabilitate fenotipică a metabolizator (UM, EM, IM, PM), care poate fi un factor determinant al tolerabilității β -AB. Polimorfismele funcționale ale CYP2D6 sunt frecvente, cu alela scăderii funcției CYP2D6*10 prezentă la aproape 40% dintre pacienții cu ascendență asiatică și alela CYP2D6*4 nefuncțională prezentă la aproape 20% dintre pacienții cu ascendență europeană. Aceste polimorfisme, de rând cu particularitățile de evoluție a insuficienței cardiace (edem, leziuni hepatocelulare, hipoxie, majorarea citokinelor pro-inflamatorii) și a stării organismului (micșorarea citocromului hepatic P450 cu circa 40%), pot modifica dramatic farmacocinetica β -AB (creșterea cu 50% a ariei de sub curba concentrației) [5].

Proprietățile extrem de polimorfe ale CYP2D6 contribuie la variații largi între pacienți în activitatea catabolică a CYP2D6 și răspunsul la medicamente. Scorul de activitate (SA) al CYP2D6, determinat pe baza genotipului și a interacțiunilor medicamentoase (folosirea inhibitorilor CYP2D6), este utilizat pentru a atribui fenotipul CYP2D6 în conformitate cu liniile directe ale Consorțiului de implementare farmacogenetică clinică. Sistemul SA al CYP2D6 este utilizat clinic pentru a prezice fenotipul metabolizatorului CYP2D6. De exemplu, o persoană cu SA de 0 este clasificată ca un metabolizator PM fără activitate enzimatică preconizată, în timp ce o persoană

cu variație a numărului de copii CYP2D6 cu SA>2,25 i s-ar atribui fenotipul metabolizatorului UM. Pe măsură ce rezultatele testelor clinice farmacogenetice devin mai ușor disponibile, atribuirea adecvată a fenotipului CYP2D6 pe baza SA este esențială pentru a prezice în mod optim răspunsul la medicamente și pentru a adapta terapia [13].

Metoprololul, utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale, infarctului miocardic, insuficienței cardiace și altor boli cardiovasculare, servește ca substrat model pentru CYP2D6 prin care se compară farmacocinetica cu SA a CYP2D6 deoarece metoprololul se metabolizează 70-80% prin această izoenzimă. Mai multe studii au arătat că farmacocinetica metoprololului este influențată de fenotipul metabolizatorului determinat de genotipul CYP2D6, demonstrând în mod consecvent un efect al dozei între fenotipul CYP2D6 și disponibilitatea metoprololului. Aceste studii arată că clearance-ul metoprololului crește odată cu majorarea numărului de alele parțial sau complet funcționale. În comparație cu fenotipul CYP2D6 NM, acest lucru se traduce prin creșterea clearance-ului metoprololului la UM și scăderii la PM și IM. Variabilitatea concentrațiilor plasmatice de metoprolol prin fenotipul CYP2D6 se traduce prin diferențe farmacodinamice cu reduceri mai mari ale FCC la PM și IM comparativ cu NM, dar fără a prezenta diferențe în răspunsul la TA sau riscul de efecte adverse [13].

Metoprololul, caracterizat prin permeabilitate și solubilitate înaltă, după absorbția rapidă suferă un metabolism extins la primul pasaj hepatic cu o biodisponibilitate de 40% la metabolizatorii NM și circa 100% la metabolizatorii PM ai CYP2D6. Metoprololul se supune O-demetilării, α -hidroxilării și N-dezalchilării de către CYP2D6 și, într-o măsură mai mică, CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4, cu formarea, exclusiv prin CYP2D6, a α -hidroximetoprololului, metabolit farmacologic activ ce prezintă un interes clinic deosebit. Raportul α -hidroximetoprolol/metoprolol în urină este utilizat pentru fenotiparea CYP2D6. Se estimează că CYP2D6 este responsabil pentru metabolizarea a 80% metoprololul la metabolizatorii normali. În funcție de fenotipul CYP2D6, doar 1,5-12% din metoprolol administrat oral este excretat nemodificat în urină. Metoprololul este comercializat ca un amestec racemat de (R)- și (S)-metoprolol, enantiomeri cu proprietăți farmacodinamice și farmacocinetice diferite. Enantiomerul (S) s-a dovedit a fi de 33 de ori mai puternic în blocarea β 1-AR decât (R)-enantiomerul. La metabolizatorii UM și NM, dar nu și în metabolizatorii PM, aria de sub curba concentrației plasmatice-timp (ASC) la (S)-metoprolol

este semnificativ mai mare decât la (R)-metoprololului. Distribuția genotipurilor CYP2D6 variază substanțial între etnii. Astfel, 5,7% din populațiile SUA și 0,9% din Orientul Mijlociu sau Oceania s-au dovedit a fi metabolizatori PM, în timp ce prevalența metabolizatorilor UM a fost respective de 2,2% și 11,2%. Interesant este că alela CYP2D6*10 cu funcție redusă apare mai des la populațiile din Asia de Est decât alela CYP2D6*1 (42% față de 34%), ce rezultă o activitate generală CYP2D6 scăzută comparativ cu alte populații. Concomitent s-a estimat, că impactul variațiilor activității izoenzimelor CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4 asupra farmacocineticii metoprololului poate fi considerat neglijabile [12].

Conform fenotipurilor CYP2D6 definite de genotip, 30% pacienți au fost metabolizatori EM (NM), 55% IM și 13% PM ai metoprololului. Concentrațiile minime ale metoprololului ajustate în funcție de doză au fost semnificativ mai mari în grupurile IM (de 2 ori) și PM (6,2 ori) față de grupul EM. Determinarea FCC în timpul testului cu efort a demonstrat, că doar 35% dintre pacienții PM au atins punctul final primar comparativ cu 78% în grupul cu EM. În schimb, doza de întreținere a metoprololului, TA, capacitatea de efort, numărul de vizite la medic, frecvența și severitatea reacțiilor adverse potențiale ale metoprololului auto-raportate nu au fost semnificativ diferite între grupuri. Genotiparea CYP2D6 a demonstrat o creștere de peste 6 ori a concentrației plasmatice a metoprololului ajustat la doză la metabolizatorii PM CYP2D6 versus frecvența sau severitatea efectelor adverse auto-raportate ale medicamentului, fapt ce poate indica că astfel de metabolizatori ar putea beneficia de creșterea concentrației plasmatice în funcție de [2,7].

Se consideră că β -AB, inclusiv metoprololul, au un efect modest de scădere a TA. Rezultatele metaanalizelor indică faptul că fenotipurile genotipului CYP2D6 ar putea fi utile pentru a ghida selectarea β -AB în tratamentul hipertensiunii arteriale. S-a arătat că TA sistolică și diastolică au fost reduse mai esențial la metabolizatorii PM comparativ cu alte fenotipuri. Reducerea TA diastolice cu doar 2 mmHg poate determina o scădere a incidenței accidentului vascular cerebral cu 15%, iar o micșorare similară a TA sistolice ar micșora semnificativ incidența anuală a bolilor coronariene, accidentului vascular cerebral și insuficienței cardiace [7].

Implementarea farmacogeneticii și farmacogenomicii în cardiologie va necesita o activitate multidisciplinară între medicii asistenței medicale primare, farmacologii clinicieni, farmaciști, cardiologi, geneticieni, bioinformaticieni, medicii practicieni și

parteneri din industrie. Cuplarea seturilor de date mari la inteligența artificială și abordările de învățare automată vor oferi informații suplimentare, ce vor facilita interpretarea combinațiilor de variante necaracterizate anterior. Un model de rețea neuronală a îmbunătățit traducerea genotip-fenotip CYP2D6 din date secvențiate, care pot fi utile pentru administrarea flecainidei și propafenonei, precum și a metoprololului și altor β -AB metabolizate prin CYP2D6. Farmacogenomica va oferi o cale de înțelegere a reacțiilor adverse ce survin pe parcursul tratamentului, iar studiile farmacogenomice de siguranță ar putea fi informative și esențiale pentru medicii cardiologi [6].

CONCLUZII

Farmacogenetica și farmacogenomica reprezintă o nouă eră a medicinei personalizate indispensabilă pentru practica medicală pentru adaptarea terapiei bazate pe teste farmacogenomice ce ar salva vieți și ar îmbunătăți îngrijirea pacientului. Aplicarea farmacogeneticii în managementul maladiilor cardiovasculare va permite medicilor, inclusiv cardiologi, să comunice și să gestioneze informațiile genomice noi pentru a oferi pacientului recomandări adecvate de educație și management. Polimorfismele genelor β_1 -AR, GRK5 și citocromului P-450 CYP2D6 pot determina variabilitatea eficacității și siguranței β -AB. Metabolizatorii intermediari și slabi ai CYP2D6, spre deosebire de cei normali și ultraactivi, au concentrații plasmatice semnificativ mai mari de β -AB la o doză echivalență, ce determină o reducere mai mare a FCC sau o acțiune β -adrenoblocantă eficientă la doze mai mici decât dozele obișnuite. Eficacitatea mai mare a β -AB la pacienții cu genotipul Arg389Arg al β_1 -AR, relevant pentru efectele cardiovasculare, poate prezenta un risc mai mare de evenimente cardiovasculare în acest grup de genotip, care este compensat de terapia cu β -AB.

BIBLIOGRAFIE

1. Agesen F.N., Weeke P.E., Tfelt-Hansen P. et al. Pharmacokinetic variability of beta-adrenergic blocking agents used in cardiology. *Pharmacol Res Perspect.* 2019; e00496. doi.org/10.1002/prp2.496.
2. Anstensrud A.K., Molden E., Haug H.J. et al. Impact of genotype-predicted CYP2D6 metabolism on clinical effects and tolerability of metoprolol in patients after myocardial infarction - a prospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2020 May;76(5):673-683. doi: 10.1007/s00228-020-02832-0.
3. Cavallari L.H., Lam Y. Pharmacogenetics. In:

- DiPiro J.T. et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 10e. McGraw Hill; Accessed August 04, 2021. <https://accesspharmacy.mh-medical.com/Content.aspx?book=1861§ionid=146077703>.
4. De T., Park C.S., Perera M.A. Cardiovascular Pharmacogenomics: Does It Matter If You're Black or White? *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2019 Jan 6;59:577-603. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021154.
 5. Luzum J.A., Sweet K.M., Binkley P.F. et al. CYP2D6 Genetic Variation and Beta-Blocker Maintenance Dose in Patients with Heart Failure. *Pharm Res*. 2017 Aug;34(8):1615-1625. doi: 10.1007/s11095-017-2104-8.
 6. Magavern E.F., Kaski J.C., Turner R.M. et al. The Interface of Therapeutics and Genomics in Cardiovascular Medicine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Jun;35(3):663-676. doi: 10.1007/s10557-021-07149-3.
 7. Meloche M., Khazaka M., Kassem I. et al. CYP2D6 polymorphism and its impact on the clinical response to metoprolol: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Jun;86(6):1015-1033. doi: 10.1111/bcp.14247.
 8. Mestroni L., Begay R.L., Graw S.L., Taylor M.R. Pharmacogenetics of heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2014 May;29(3):227-34. doi: 10.1097/HCO.0000000000000056.
 9. Micaglio E., Locati E.T., Monasky M.M. et al. Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 30;12:651720. doi: 10.3389/fphar.2021.651720.
 10. Romskaug R., Wyller T.B., Straand J. et al. Prescribed Doses of CYP2D6-Metabolized Drugs and Hemodynamic Responses in Relation to CYP2D6 Genotype Among Older Patients Exposed to Polypharmacy. *Drugs Aging*. 2020 Jun;37(6):425-433. doi: 10.1007/s40266-020-00763-0.
 11. Rysz J., Franczyk B., Rysz-Górzyńska M., Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 1;21(13):4709. doi: 10.3390/ijms21134709.
 12. Rüdeshheim S., Wojtyniak J.G., Selzer D. et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Metoprolol Enantiomers and β -Hydroxymetoprolol to Describe CYP2D6 Drug-Gene Interactions. *Pharmaceutics*. 2020 Dec 11;12(12):1200. doi: 10.3390/pharmaceutics12121200.
 13. Thomas C.D., Mosley S.A., Kim S. et al. Examination of Metoprolol Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Across CYP2D6 Genotype-Derived Activity Scores. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2020 Dec;9(12):678-685. doi: 10.1002/psp4.12563.
 14. Thomas C.D., Johnson J.A. Pharmacogenetic factors affecting β -blocker metabolism and response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Oct;16(10):953-964. doi: 10.1080/17425255.2020.1803279.
 15. Zhou Z.. Pharmacogenomics in cardiovascular precision medicine. *J Lab Precis Med* 2020;5:30. [dx.doi.org/10.21037/jlpm-2019-cpm-05](https://doi.org/10.21037/jlpm-2019-cpm-05).
 16. Пивовар С.Н., Рудык Ю.С., Исаева А.С., Лозик Т.В., Гальчинская В.Ю., Бондарь Т.Н. Полиморфизм генов β_1 - и β_2 -адренорецепторов и эффективность бисопролола у больных с сердечной недостаточностью. *Georgian Medical News*. 2019; 10 (295): 76-84.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Georgel Bacinschi
<https://orcid.org/0000-0003-0046-5943>

STUDIUL PLANTELOR MEDICALE

CZU 615.322.074:582.715(498)

CONȚINUTUL DE ROSAVIN ȘI SALIDROZID
ÎN EXTRACTELE DIN RIZOMII PLANTELOR
DE *Rhodiola rosea* L.
DIN POPULAȚIA CARPATINĂ, ROMÂNIA

ROSAVIN AND SALIDROSIDE CONTENT
IN EXTRACTS FROM RHIZOMES
OF ROMANIAN CARPATHIAN POPULATION
OF *Rhodiola rosea* L.

Călugăru-Spătaru Tatiana

Laboratorul Biochimia Plantelor,

Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: tcalugaru@yahoo.com

Abstract. *Rhodiola rosea* L. (golden root) is a valuable medicinal plant, which due to its precious properties is intensively collected and is in danger of extinction in many regions of the globe. The active components, characteristic of the species *R. rosea*, accumulate mainly in rhizomes, having adaptogenic, biostimulatory, and antioxidant properties. The curative properties of this species are largely due to phenylpropanoids (glycosides of cinnamic alcohol - rosavin, rosarin, and rosin), phenylethanoids (*p*-tyrosol and its glycoside salidroside), and terpenes. The aim of the research was to determine the content of rosavin and salidroside in ethanolic extracts from the rhizomes of *R. rosea* plants in the Carpathian population, Romania. Ethanolic extracts (40–70% EtOH) were analyzed by thin-layer chromatography (CSS) and UV-VIS spectrometry at λ_{\max} 254 and 276 nm wavelengths, recalculated to rosavin and salidroside. The intensity of the Rf bands characteristic of rosavin and salidroside in the chromatogram of the extract in the 40% ethyl alcohol solution was the highest, compared to that characteristic of other extracts. Increasing the concentration of ethyl alcohol from 40% to 50, 60 and 70% led to a gradual decrease in the intensity of all components. The results obtained by UV-VIS spectrometry reveal that the rosavin content in *R. rosea* rhizome extracts is $1.25 \pm 0.19\%$ and salidroside $1.53 \pm 0.98\%$. Based on the data obtained by CSS and spectrophotometric method, we can conclude that rosavin and salidroside from *R. rosea* rhizomes are best extracted in 40% ethyl alcohol solution, and the content of active principles in rhizomes collected in the Carpathian Mountains, Romania, falls within the characteristic data for *R. rosea* rhizomes collected in other regions of the Earth.

Keywords: *Rhodiola rosea* L., adaptogen, secondary metabolites, rosavin, salidroside.

Rezumat. *Rhodiola rosea* L. (rădăcina de aur) este o plantă medicinală valoroasă, care datorită proprietăților sale prețioase este intensiv colectată și se află în pericol de dispariție în multe regiuni ale globului. Componentii activi, caracteristici speciei *R. rosea*, se acumulează preponderent în rizomi, având proprietăți adaptogene, biostimulatoare și antioxidante. Proprietățile curative ale speciei menționate se datorează în mare parte fenilpropanoidelor (glicozide ale alcoolului cinamic - rosavin, rosarin și rosin), feniletanoloidelor (*p*-tirozol și glicozidul său salidrozidul), și terpenelor. Scopul cercetărilor a constat în determinarea conținutului de rosavin și salidrozid în extractele etanolice din rizomii plantelor de *R. rosea* din populația carpatină, România. Extractele etanolice (EtOH 40–70%) au fost analizate prin cromatografie în strat subțire (CSS) și spectrometrie UV-VIS la lungimile de undă λ_{\max} 254 și 276 nm, recalculat la rosavin și salidrozid. Intensitatea benzilor cu Rf caracteristic pentru rosavin și salidrozid în cromatograma extractului în soluția de alcool etilic de 40% a fost cea mai înaltă. Mărirea concentrației alcoolului etilic de la 40% până la 50, 60 și 70% a dus la diminuarea graduală a intensității tuturor componentelor. Rezultatele obținute prin spectrometrie UV-VIS ne-a relevat, că conținutul de rosavin în extractele din rizomi de *R. rosea* constituie $1,25 \pm 0,19\%$ și salidrozid $1,53 \pm 0,98\%$. În baza datelor obținute putem concluziona că rosavinul și salidrozidul din rizomi de *R. rosea* se extrag cel mai bine în soluție de alcool etilic de 40%, iar conținutul principiilor active în rizomii colectați în Munții Carpați, România, se încadrează în limita datelor caracteristice pentru rizomii de *R. rosea* colectați în alte regiuni ale Terrei.

Cuvinte-cheie: *Rhodiola rosea* L., adaptogen, metaboliți secundari, rosavin, salidrozid.

INTRODUCERE

În ultimele decenii cercetările științifice au confirmat faptul că medicamentele tradiționale obținute din plante conțin metaboliți secundari (MS) [14]. De asemenea, a fost demonstrat că acumularea și biosinteza MS în plante depinde de condițiile de mediu din habitatele naturale. Printre condițiile de creștere care în primul rând influențează acumularea MS sunt: altitudinea, temperatura, iluminarea și umiditatea [3, 6].

Numeroase studii, care au demonstrat potențialele efecte bioactive ale speciei *Rhodiola rosea* (rădăcină de aur), au condus la clasificarea acesteia ca plantă medicinală de către Comitetul Farmacologic Rus al Ministerului Sănătății, Farmacopeea Națională Suedeză și Canadiană [7]. *R. rosea* L. este o plantă valoroasă, care datorită proprietăților sale prețioase este intensiv colectată și se află în pericol de dispariție în multe regiuni ale globului. Componentii activi, caracteristici speciei *R. rosea*, se acumulează preponderent în rizomi, având proprietăți adaptogene, biostimulatoare și antioxidante. În extractele obținute din rizomii acestei plante au fost identificate substanțe active aparținând diferitor clase de compuși chimici: fenilpropanoide, feniletanoloide, proantocianidine, monoterpenoide, flavonoide, taninuri și acizi organici [1, 16, 20]. A fost demonstrat că proprietățile curative ale speciei menționate se datorează în mare parte fenilpropanoidelor (glicozide ale alcoolului cinamic – rosavin, rosarin și rosin), feniletanoloidelor (*p*-tirosool și glicozidul său salidrozidul) [1, 7, 8, 11, 13, 17], și terpenelor. Din punct de vedere practic prezintă interes și alte componente ale speciei *R. rosea*: flavonoidele, uleiul volatil etc. [5, 10]. Din cele circa 200 specii cunoscute ale genului *Rhodiola* numai specia *R. rosea* conține rosavin și rosarin. Calitatea extractelor din *R. rosea* sunt standardizate după conținutul de rosavin și salidrozid [1]. Salidrozidul a fost identificat și în alte specii din genul *Rhodiola*, de aceea acest compus nu poate servi în calitate de marker unic al speciei *R. rosea* [15, 18].

Scopul cercetărilor noastre a fost de a determina și compara compoziția principiilor active extrase din rizomii de *R. rosea* din populația carpatină, România, cu cea descrisă în literatura de specialitate pentru rizomii de *R. rosea* colectați în Munții Altai și alte regiuni ale Rusiei (Ural, Saian) [2, 20]. Menționăm că în literatura de specialitate informații privind conținutul MS în rizomii plantelor colectate în Munții Carpați, în general, și din Carpații din România, în special, la momentul inițierii cercetărilor noastre practic lipseau. În acest articol sunt prezentate rezultatele obținute ce țin de studierea compoziției principiilor active în extractele din rizomii de *R. rosea* colectați din Munții Carpați, masivul Ineu, România, utilizând cromatografia în strat subțire (CSS) și analiza spectrofotometrică UV-VIS. În calitate de standarde au

fost utilizați MS precum acidul galic, *p*-tirosoolul, salidrozidul și rosavinul.

MATERIALE ȘI METODE

Analiza metaboliților secundari în extractele din rizomi de *R. rosea* cu ajutorul cromatografiei în strat subțire. Fragmente uscate ale rizomilor de *R. rosea* au fost mărunțite și extrase cu soluție de 40% etanol la temperatura camerei ($22\pm 2^\circ\text{C}$) cu agitare energetică timp de 1,5 ore. Extractele alcoolice obținute au fost supuse cromatografiei în strat subțire (CSS), pe plăci de „Sorbfil”, folosind în calitate de sistem eluant amestecul format din cloroform : metanol (3:1). Detecția a fost efectuată cu acid sulfuric concentrat cu carbonizarea ulterioară a componentelor. Prin comparare cu standardele au fost identificați *p*-tirosoolul, salidrozidul și rosavinul (Cromatograma CSS este reprezentată în Figura 3.1). În mod identic au fost obținute extractele din rizomi de *R. rosea* folosind soluții hidroetanolicе (de 50, 60 și 70%), care au fost analizate prin metoda UV-VIS.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Analiza compoziției extractelor prin cromatografia în strat subțire. Scopul inițial al cercetărilor a fost de a determina concentrația optimală a soluției de alcool etilic (40, 50, 60 și 70%) pentru extragerea principiilor active valoroase din rizomi, printre care menționăm rosavinul, *p*-tirosoolul și salidrozidul. Pentru analiza compoziției extractelor inițial a fost utilizată CSS, tehnică frecvent utilizată în identificarea și determinarea compușilor chimici. Rezultatele analizei cromatografice în strat subțire (CSS) a extractelor din rizomi de *R. rosea* au demonstrat că conținutul cel mai înalt al MS este caracteristic pentru extractul realizat cu soluție de alcool etilic de 40% (Figura 1).

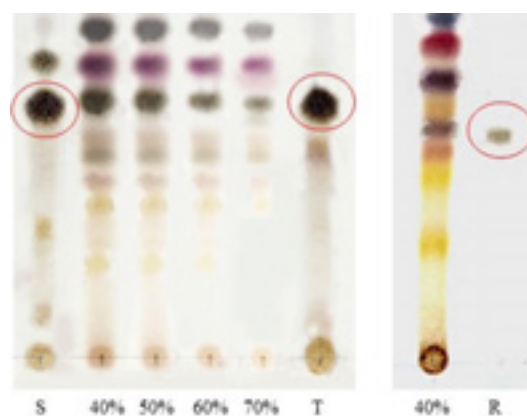


Figura 1. Analiza cromatografică (CSS) a metaboliților secundari în extractele hidroalcoolice (de 40, 50, 60 și 70 %), obținute din rizomi de *R. rosea*. Sistemul eluant format din cloroform:metanol (3:1). Soluțiile standard conțin salidrozid (S), *p*-tirosool (T) și rosavin (R).

Intensitatea benzilor cu Rf caracteristic pentru rosavin, *p*-tirosool și salidrozyd în cromatograma extractului în soluția de alcool etilic cu concentrația de 40% la fel este mai înaltă în comparație cu cea caracteristică pentru alte extracte. Mărirea concentrației alcoolului etilic de la 40% până la 50, 60 și 70% a dus la diminuarea graduală a intensității tuturor componentelor.

Analiza prin spectrofotometria UV-VIS a conținutului metaboliților secundari în extractele alcoolice din rizomi de *R. rosea*. Pentru a obține date cantitative privind conținutul MS în soluțiile hidroalcoolice cu concentrații diferite, componentii menționați în Figura 1, în special rosavinul, acidul galic și sali-

drozidul, au fost extrași, iar concentrația lor a fost determinată spectrofotometric. Pentru fiecare din acești componenți a fost construită curba de calibrare. Menționăm că densitatea optică a fost determinată pentru următoarele lungimi de undă: 276 nm pentru salidrozyd, 254 nm pentru rosavin și 750 nm pentru acidul galic. În baza curbelor au fost determinate concentrațiile substanțelor menționate în extractele din rizomi de *R. rosea* (Tabelul 1). Aceste date confirmă concluzia trasată anterior, care sugerează că odată cu creșterea în soluția de extragere a concentrației de alcool etilic mai sus de 40% se manifestă diminuarea graduală a conținutului fiecărui component.

Tabelul 1. Conținutul de acid galic, salidrozyd și rosavin în extractele alcoolice din rizomi de *R. rosea*.

Compusul Proba (% alcool etilic)	Acid galic, mg/mL	Salidrozyd, mg/mL	Rosavin, mg/mL
40%	9,69±1,15	2,23±0,58	1,24±0,11
50%	2,46 ±0,41	1,53±0,42	0,53±0,05
60%	1,11±0,3	0,63±0,25	0,12±0,03
70%	0,345±0,1	0,2±0,07	0,085±0,007

De exemplu, procentul salidrozidului și al rosavinului în extractul alcoolic de 40% este de 11 și, respectiv, de 14,5 ori mai înalt față de cel din extractul alcoolic de 70%. Aceste date demonstrează că extragerea principiilor active din rizomi de *R. rosea* depinde de gradul de hidrofilizare al solventului. De asemenea, rezultatele obținute ne relevă că conținutul de salidrozyd în extractele din rizomi de *R. rosea* constituie $1,53 \pm 0,98\%$, rosavin $1,25 \pm 0,19\%$, acid galic $0,18 \pm 0,09\%$, iar suma totală a compușilor fenolici reprezintă $4,09 \pm 0,19\%$ din masa uscată a rizomilor. Studiile efectuate de Kurkin [19], Węglarz [12] și Galambosi [4] au demonstrat că conținutul de salidrozyd în rizomii de *R. rosea*, colectați din diferite habitate naturale, variază de la 0,13% până la 2%, iar concentrația rosavinului de la 0,05 până la 2,8%. Prin urmare, datele obținute de noi pentru rizomii din populația carpatină se încadrează în valorile indicilor de acumulare a MS în rizomii de *R. rosea* caracteristici pentru rizomii plantelor din alte habitate naturale.

CONCLUZII

În baza datelor obținute prin metoda cromatografia în strat subțire și spectrofotometrică putem concluziona că MS din rizomi de *R. rosea* se extrag cel mai bine în soluție de alcool etilic în concentra-

ție de 40%, iar conținutul principiilor active în rizomii colectați în Munții Carpați, România, se încadrează în limita datelor caracteristice pentru rizomii de *R. rosea* colectați în alte regiuni ale Terrei.

Cercetările au fost realizate în cadrul proiectului Programului de Stat 20.80009.7007.07 „Determinarea parametrilor ce caracterizează rezistența plantelor cu nivel diferit de organizare la acțiunea temperaturilor extreme în scopul diminuării efectelor schimbărilor climatice, finanțat de Agenția Națională pentru Cercetare și Dezvoltare.

REFERINȚE

- BROWN, R.P., GERBARG, P.L., RAMAZANOV, Z., *Rhodiola rosea*: a phytomedicinal overview. In: *Herbal Gram*. 2002, 56, pp. 40–52.
- BYKOV, V.A., ZAPESOCHNAYA, G.G., KURKIN, V.A. Traditional and biotechnological aspects of obtaining medicinal preparations from *Rhodiola rosea* L. (a review). In: *Pharm. Chem. J.* 1999, nr 33(1), pp. 29–40. DOI:10.1007/BF02508414
- GALAMBOSI, B. Demand and availability of *Rhodiola rosea* L. raw material. In: *Bogers R., Craker L., Lange D. (eds.) Medicinal and Aromatic Plants*. Springer, 2006, pp. 223–236. ISBN 978-1-4020-5448-8.

4. GALAMBOSI, B., GALAMBOSI, ZS., HETHELYI, E., SZOKE, E., VOLODIN, V., POLETAEVA, I., LLJINA, I. Importance and quality of roseroot (*Rhodiola rosea* L.) growing in the European North. In: *Zeitschrift fur Arznei- und Gewurzpflanzen*. 2010, nr 4, pp. 160–169. ISSN 1431-9292.
5. HETHELYI, EB., HORANY, K., GALAMBOSI, B., DOMOKOS, J., PALINKAS, J. Chemical composition of the essential oil from rhizomes of *R. rosea* L. grown in Finland. In: *J Essent Oil Res*. 2005, vol. 17, nr 6, pp. 628–629. DOI: 10.1080/10412905.2005.9699016
6. LIU, W., YIN, D.X., WANG, D.M., LI, D.W. Influence of environmental factors on the active substances production and antioxidant activity in *Potentilla fruticosa* L. and its quality assessment. In: *Pak. J. Bot.* 2015, vol. 47, nr 6, pp. 2195–2205. DOI: 10.1038/srep28591
7. PANOSSIAN, A., WIKMAN, G., SARRIS, J. Roseroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. In: *Phytomedicine*. 2010, vol. 17, nr 7, pp. 481–493. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.02.002
8. PESCHEL, W.; PRIETO, J.M.; KARKOUR, C.; WILLIAMSON, E.M. Effect of provenance, plant part and processing on extract profiles from cultivated European *Rhodiola rosea* L. for medicinal use. In: *Phytochemistry*. 2013, vol. 86, pp. 92–102. DOI: 10.1016/j.phytochem.2012.10.005
9. Peschel W, Kump A, Zomborszki ZP, Pfosser M, Kainz W, Csupor D. 2018. Phenylpropenoid content in high-altitude cultivated *Rhodiola rosea* L. provenances according to plant part, harvest season and age. *Ind Crop Prod*. 111:446–456.
10. ROHLOFF, J. Volatilis from rhizomes of *Rhodiola rosea* L. In: *Phytochemistry*. 2002, vol. 59, nr 6, pp. 655–661. DOI: 10.1016/S0031-9422(02)00004-3
11. SUN, C., WANG, Z., ZHENG, Q., ZHANG, H. Salidroside inhibits migration and invasion of human fibrosarcoma HT1080 cells. In: *Phytomedicine*. 2012, vol. 19, nr 3–4, pp. 355–363. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.09.070
12. WEGLARZ, Z., PRZYBYŁ, J., GESZPRYCH, A. Roseroot (*Rhodiola rosea* L.): effect of internal and external factors on accumulation of biologically active compounds. In: *Ramawat K, Merillon J (eds) Bioactive molecules and medicinal plants*. Springer, Berlin Heilderberg. 2008, pp. 297–315. DOI: 10.1007/978-3-540-74603-4_16
13. WIEDENFELD, H., et.al. Phytochemical and analytical studies of extracts from *Rhodiola rosea* and *Rhodiola quadrifida*. In: *Pharmazie*. 2007, vol. 62, nr 4, pp. 308–311. DOI: 10.1691/ph.2007.4.6664
14. WINK, M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. In: *Medicines*. 2015, vol. 2, nr 3, pp. 251–286. ISSN 2305-6320. Disponibil: DOI: 10.3390/medicines2030251
15. КИРЬЯНОВ, А.А., БОНДАРЕНКО, Л.Т., КУРКИН, В.А., ЗАПЕСОЧНАЯ, Г.Г., ДУБИЧЕВ, А.Г., ВОРОНЦОВ, Е.Д. Определение биологически активных компонентов корневищ *Rhodiola rosea*. В: *Химия природных соединений*. 1991, Т. 3, сс. 320–323. ISSN 0023-1150.
16. КУРКИН, В.А., ЗАПЕСОЧНАЯ, Г.Г., ЩАВЛИНСКИЙ, А.Н., НУХИМОВСКИЙ, Е.Л., ВАИДЫШЕВ, В.В. Методы определения подлинности и качества корневищ родиолы розовой. В: *Химико-фармацевтический журнал*. 1985, Т. 19, № 3, сс.185–190. ISSN 0023-1134.
17. КУРКИН, В.А., ЗАПЕСОЧНАЯ, Г.Г. Химический состав и фармакологические свойства растений рода родиола. В: *Химико-фармацевтический журнал*. 1986, № 10, сс. 1231–1244. ISSN 0023-1134.
18. КУРКИН, В.А., ЗАПЕСОЧНАЯ, Г.Г., ГОРБУНОВ, Ю.В., НУХИМОВСКИЙ, Е.Л., ШРЕТЕР, А.И., ЩАВЛИНСКИЙ, А.Н. Химическое исследование некоторых видов родов *Rhodiola* L. и *Sedum* L. и вопросы их хемосистематики. В: *Растительные ресурсы*. 1986, Т. 22, №3, сс. 310–319. ISSN 0033-9946.
19. КУРКИН, В.А., ЗАПЕСОЧНАЯ, Г.Г., КИРЬЯНОВ, А.А., БОНДАРЕНКО, Л.Т., ВАИДЫШЕВ, В.В., МАЙНСКОВ, А.В., НУХИМОВСКИЙ, Е.Л., КЛИМАХИН, Г.И. О качестве сырья родиолы розовой. В: *Химико-фармацевтический журнал*. 1989, Т. 23, № 11. сс.1364–1367. ISSN 0023-1134.
20. САРАТИКОВ, А.С. Родиола розовая – ценное лекарственное растение: золотой корень. А.С. Саратиков, Е.А. Краснов. – Томск, 1987, 254 с. УДК 582 : 715 : 633.88

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Călugăru-Spătaru Tatiana
<https://orcid.org/0000-0002-9671-6948>

CZU 547.56:581.19(478)

**SURSE DE COMPUȘI FENOLICI | SOURCES OF PHENOLIC COMPOUNDS
DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA | FROM THE FLORA OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA****Maria Cojocaru-Toma^{1,3}, Nicolae Ciobanu^{2,3}, Cristina Ciobanu^{2,3},****Anna Benea^{1,3}, Angelica Ohindovschi¹, Anastasia Cuvaeva¹**¹Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,²Catedra de tehnologie a medicamentelor,³Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova**Autor corespondent:** maria.cojocaru@usmf.md

Abstract. Medicinal plants are an integral part of traditional medicine since ancient era, until now. Polyphenols are the most explored natural compounds due to their potential health benefits and the identification of new naturally sources rich in polyphenols is one of the main research goals in the development of the pharmaceutical industry. In the process of identifying of pharmaceutical forms and new drugs of plant origin, phytochemical studies are essential, by detecting and dosing the chemical compounds with pharmacotherapeutic potential. Medicinal plants: *Agrimonia eupatoria* L., *Cichorium intybus* L., *Cynara scolymus* L., *Hypericum perforatum* L., *Rubus fruticosus* L. are species rich in polyphenols with various pharmacological beneficial effects and can serve as sources of vegetal products for the national pharmaceutical industry.

Keywords: medicinal plants, plant products, flora, phenolic compounds.

Rezumat. Plantele medicinale fac parte integrantă din medicina tradițională din epoca antică până în prezent. Polifenolii sunt cei mai explorați compuși chimici datorită beneficiilor potențiale pentru sănătate, iar identificarea de noi surse vegetale bogate în polifenoli este unul dintre principalele scopuri de cercetare în dezvoltarea industriei farmaceutice. În procesul de identificare a formelor farmaceutice și a medicamentelor noi de origine vegetală, studiile fitochimice sunt esențiale, prin detectarea și dozarea compușilor chimici cu potențial farmacoterapeutic. Plantele medicinale: *Agrimonia eupatoria* L., *Cichorium intybus* L., *Cynara scolymus* L., *Hypericum perforatum* L., *Rubus fruticosus* L. sunt specii bogate în polifenoli cu diverse efecte benefice farmacologice și pot servi ca surse de produse vegetale pentru industria farmaceutică națională.

Cuvinte cheie: plante medicinale, produse vegetale, flora, compuși fenolici.

INTRODUCERE

Regnul vegetal este considerat unul dintre principalele surse de produse, iar în ultimii ani se înregistrează utilizarea tot mai largă a medicamentelor și suplimentelor alimentare cu conținut de produse vegetale și extracte din plante [10, 39, 41]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) se estimează că 80% din populația de pe glob utilizează medicamente de origine vegetală. În ultimele decenii a crescut interesul pentru beneficiile potențiale în sănătate ale plantelor medicinale și a extractelor vegetale, iar efectele farmacologice sunt legate de prezența metaboliților secundari, în mare parte din grupul polifenolilor, care ocupă un loc deosebit în farmacie și medicină, constituind una dintre cele mai numeroase grupe de substanțe ce se conțin în plante și produse vegetale [10, 36]. Compușii polifenolici diferă nu numai în funcție de greutatea moleculară și

și prin structură chimică, pot fi formați din unul sau mai multe nuclee benzenice libere sau condensate, cum ar fi derivații antracenuului, sau din cicluri mixte benzenice și heterociclice, care se pot diferenția și după numărul de grupări hidroxilice, grefate pe nucleu sau după alte categorii funcționale ca: aldehide, cetone, etc [34]. Termenul de „polifenoli” poate fi utilizat pentru a defini în exclusivitate compușii derivați din shikimat/fenilpropanoid care conțin mai mult de o unitate fenolică și nu au funcții bazate pe azot [15, 27]. Actualmente sunt cunoscuți cca opt mii de compuși polifenolici de origine vegetală, care cuprind o mare varietate de molecule ce conțin cel puțin un inel aromatic cu unul sau mai multe grupări hidroxilice în plus față de alți substituenți [23, 29]. Acești compuși joacă funcții importante în organele plantelor, ajută în adaptarea plantelor la factorii biotici și abiotici, oferă produselor vegetale culoare,

gust și imprimă beneficii în sănătate cu un spectru larg farmacoterapeutic. Polifenolii se clasifică în flavonoizi și non-flavonoizi, *flavonoizii*, la rândul lor, includ flavone, flavonole, flavane, flavanole, izoflavone, catechine, antociani, în timp ce *non-flavonoizii* includ acizii fenolici, derivați antraceni, cumarine, substanțe tanante și stilbene [20, 26]. Cu toate că studiile disponibile în literatura de specialitate sunt ample, mecanismele de acțiune ale compușilor fenolici pe diverse aspecte nu sunt elucidate pe deplin și pentru a obține informații utile cu aplicare practică, se justifică evaluarea și identificarea plantelor cu conținut de compuși fenolici, ce cuprind mai multe clase de entități structurale diverse [28].

SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea publicațiilor științifice în scopul identificării plantelor medicinale și produselor vegetale cu conținut de compuși fenolici din flora Republicii Moldova.

MATERIALE ȘI METODE

Pentru realizarea obiectivului trasat în bazele de date online: PubMed, CrossRef, etc. a fost efectuată căutarea publicațiilor științifice cu privire la plantele din flora Republicii Moldova și produsele vegetale cu conținut de compuși fenolici. După examinarea publicațiilor au fost selectate lucrările care includ relații ale concepțiilor actuale asupra plantelor bogate în polifenoli, vizând acțiunea și rolul polifenolilor în regnul vegetal, cât și spectrul larg de proprietăți farmacoterapeutice.

REZULTATE

Polifenolii sunt cei mai studiați compuși fitochimici și sunt exploatați pe scară largă ca sisteme model în diferite domenii de cercetare a plantelor medicinale. În ultimii ani, compușii fenolici obținuți din produse vegetale au fost tot mai mult studiați prin prisma activităților antioxidante, antiinflamatorii, anti alergice, antihipertensive, cardioprotectoare, antimicrobiene și anticancerigene [21, 29]. Descoperirile anterioare au corelat și activitățile farmacologice ale polifenolilor cu efectele lor antioxidante datorită legăturii dintre compuși chimici și acțiune, rezultând astfel, principii active, care permit captarea radicalilor liberi [14, 27].

Flavonoidele, sunt compuși polifenolici, ce prezintă una dintre cele mai importante clase de substanțe chimice derivate din plante care conțin benzopirone și sunt responsabile pentru proprietățile biologice, cum ar fi: antiinflamatoare, antivirale, antibacteriene, neuroprotectoare, antiulceroase, antispastice, antitrombotice și anticancerogene [15, 20, 44]. Aproximativ 4000 de tipuri de flavonoide sunt

prezente în plante [22]. Rutozida, este una dintre primele cinci flavonozide majore, este un flavonol cu proprietăți antioxidante, citoprotectoare, vasoprotectoare, neuroprotectoare și cardioprotectoare [18, 29]. Produsele vegetale bogate în rutozidă sunt prescrise pentru a preveni deteriorarea oxidativă a celulelor endoteliale aortice, prin scăderea imuno-activității nitrotirozinei și protejarea celulelor endoteliale arteriale de efectele nocive ale stresului oxidativ și inducerea vasorelaxării prin eliberarea de NO [27, 32]. Efectul antihipercolesterolemiant al rutozidei s-a realizat în studii preclinice prin reducerea nivelului plasmatic al trigliceridelor la animalele experimentale și scăderea nivelului de colesterol total [31]. Quercetina este un flavonoid derivat din flavonă, un glicozid ușor hidrolizabil, remarcat și ca antioxidant natural [19, 30]. Este cunoscut faptul, că în urma formării agliconului de quercetină prin hidroliza glicozidelor și intensificarea proprietăților, activitatea antioxidantă este de două ori mai mare în comparație cu cea a glicozidului quercetinei [4, 16] și oferă protecție în bolile neurologice [38]. Apigenina, larg răspândită este întâlnită mai des în plante sub formă glicozilată [3, 24, 41]. Astfel, rutozida, quercetina și apigenina sunt flavonoidele cele mai frecvent întâlnite în produsele vegetale și considerate antioxidanți puternici. Cunoaștem, că îmbătrânirea este acțiunea proceselor degenerative ale celulelor și țesuturilor odată cu înaintarea în vârstă, rezultând o creștere a riscurilor de boli și decese, iar printre teoriile menite să explice mecanismul îmbătrânirii, cea a stresului oxidativ rămâne una dintre cele mai acceptate [40].

Acizii fenolici, ce abundă în plante, au fost studiați pe larg pentru funcțiile lor biologice și pot fi împărțiți în două clase: derivații acidului hidroxibenzoic și derivații acidului hidroxicinamic. Conținutul de acid hidroxibenzoic în plante este mai scăzut, cu excepția anumitor fructe de culoare roșie, violacee [42]. Acizii hidroxicinamici sunt întâlniți mai des în regnul vegetal sub formă de acid p-coumaric, cafeic, ferulic și sinapic [35].

Substanțele tanante sunt compuși naturali, care constau din polifenoli și flobafene, legate între ele, indiferent dacă posedă proprietăți de tăbăcire, cu acțiune antiinflamatoare, astringentă, antiseptică, analgezică, hemostatică, prin coagularea proteinelor și diminuarea sensibilității doliore a terminațiilor nervoase ale țesuturilor. Substanțelor tanante condensate, ce acționează ca vitamina P, li se atribuie și proprietăți anticancerigene [6, 9]. După gradul de toxicitate, de menționat că taninurile pirogalolice sau hidrolizabile sunt mai toxice, precipită oxalatul de calciu monohidrat sub formă de oxalat de calciu

insolubil și duce la micșorarea timpului de coagulare a sângelui [2, 33].

În cadrul proiectului de cercetare: *Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antimicrobiană și hepatoprotectoare*, s-au realizat studii fitochimice și biologice al unor plante din flora Republicii Moldova. În analiza chimică a unor produse vegetale se utilizează metode analitice ca: reacții de culoare, metode titrimetrice, gravimetrice, însă tendința este configurată de utilizarea metodelor fizico-chimice spectrale, electrochimice și de cromatografie. Prin aplicarea reacțiilor specifice de identificare, culoare, precipitare și cromatografie pe strat subțire s-au pus în evidență grupe de flavonoide: flavone, flavanone, flavonoli, flavononoli în produsele vegetale: *Cynarae folia*, *Hyperici herba*, *Agrimoniae herba*, *Cichorii herba*, și *Rubi fruticosi fructus* [11, 14]. Prin analiza HPLC în *Cynarae folia* s-au identificat acizi fenolici (clorogenic, cafeic, ferulic, p-coumaric), flavonoide (apigenină, luteolină); în *Hyperici herba* - 3 glicozide flavonoidice (rutozidă, quercitrină și hiperozidă), agliconi flavonoidici (quercetină), bioflavonoide (bi-apigenină) și acid clorogenic; în *Agrimoniae herba*- flavonoide (rutozidă, quercetină, apigenină, kaempferol, luteolină), acizi fenolici (cafeic, clorogenic); *Cichorii herba* este bogată în compuși fenolici prin flavonoide (rutozidă, quercetină, apigenină, kaempferol) și acizi fenolici identificați: cafeic, clorogenic, malic [7, 8, 13]. În produsele vegetale: *Cynarae folia*, *Hyperici herba*, *Agrimoniae herba*, *Cichorii herba*, și *Rubi fruticosi fructus* s-a determinat acțiunea bacteriostatică, bactericidă și antifungică prin metoda diluărilor în serie în medii nutritive [5]; acțiunea antioxidantă cu aplicarea a trei tehnici complementare (DPPH, ABTS, Testul Ferozin), datele fiind corelate cu conținut înalt de compuși polifenolici [1, 12, 17]. Efectele antimicrobiene ale polifenolilor se datorează capacității acestora de a neutraliza toxinele bacteriene și reprezintă o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente împotriva agenților patogeni rezistenți la antibiotic [21]. Astfel, compușii fenolici manifestă proprietăți antioxidante, citoprotectoare, vasoprotectoare, neuroprotectoare, exercită o varietate de mecanisme de acțiuni prin prevenirea deteriorării oxidative a celulelor endoteliale aortice, inhibarea enzimelor bacteriene replicabile, inducerea apoptozei în celulele tumorale, stimularea monocitelor, a macrofagelor pentru a produce citokine [35, 37, 42].

CONCLUZII

1. Compușii fenolici ocupă un loc important în regnul vegetal, constituind una din cele mai numeroase grupe de compuși chimici, ce inclu-

de flavonoide, acizi fenolici, cumarine, derivați antracenicici, substanțe tanante și stilbene.

2. Plantele medicinale bogate în compuși fenolici servesc drept surse în elaborarea formelor farmaceutice noi cu proprietăți anticancerigene, antioxidante, antiinflamatorii, antibacteriene și hepatoprotectoare.

MULȚUMIRI

Această lucrare a fost realizată cu suportul Departamentului Cercetare, Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" (Proiect de cercetare „*Studiul biologic și fitochimic al plantelor medicinale cu acțiune antioxidantă, antimicrobiană și hepatoprotectoare*”, 20.80009.8007).

BIBLIOGRAFIE

1. Abbas Z., Saggi S., Sakeran M. Phytochemical, antioxidant and mineral composition of hydroalcoholic extract of Chicory (*Cichorium intybus* L.) leaves, Saudi Journal of Biological Sciences 2015, 22 (3), p. 322–326.
2. Andriantsitohaina R. Regulation of vascular tone by plant polyphenols: Role of nitric oxide. Gen. Physiol. Biophys. 1999, 18, p. 3–5.
3. Ali F., Rahul F., Naz S. Health functionality of apigenin: A review. International Journal of Food Properties, vol. 20, no. 6, 2016, p. 1197–1238.
4. Athar M., Back J., Tang X., Kim K. Resveratrol, a review of preclinical studies for human cancer prevention. Toxicol Appl Pharmacol. 2007 (224), p. 274–283.
5. Benea A., Prisacari V. et al. Acțiunea antibacteriană și antifungică a uleiului volatil din *Hypericum perforatum* L. din flora Republicii Moldova. *Revista farmaceutică a Moldovei*, Chișinău, 2016, p. 88–90.
6. Cao G., Sofic E. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships. Free Radic. Biol. Med. 1997 (22), p. 749–760.
7. Ciobanu C. Dinamica acumulării principiilor active în frunzele de *Cynara scolymus* L., cultivată în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe. Științele vieții. Chișinău, 2015 (325), p.144–151.
8. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M. Ciobanu C., Benea A. Evaluation of polyphenolic profile and antioxidant activity of some species cultivated

- in the Republic of Moldova, Eurasian Journal of Analytical Chemistry, 2019, p. 441–447.
9. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M., Pompuș I., Chiru T., Ciobanu C., Benea A. Plante din colecția Centrului Științific de Cultivare a Plantelor Medicinale USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2019, Tipogr. Print Caro, p. 10–23.
 10. Ciocarlan N. Taxonomic diversity of medicinal plant collection from Botanical Garden (I) of ASM. Revista Botanică, 2015, p. 85–90.
 11. Cojocaru-Toma M. Identification and assay of the flavonoids in medicinal plants with hepatoprotective action, J. Modern Phytomorphology, 2015 (8), p. 61–64.
 12. Cojocaru-Toma M., Nistoreanu A., Ciobanu N., Crișan G. Studiul acțiunii antioxidante a unor plante medicinale din colecția CȘCPM USMF, Nicolae Testemițanu” prin utilizarea testului DPPH. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale, 2015 (1), p. 208–213.
 13. Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Soloviov M., Babileva A. Spectrophotometric analysis of flavonoids in herbal products and extracts from *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*. The Romanian National Congress of Pharmacy – 17th edition, Bucharest, Romania, Filodiritto Editore-Proceedings, 2018, p. 58–63.
 14. Correia H., Gonzáles-Paramás A., Amaral M. Polyphenolic profile characterization of *Agrimonia eupatoria* L. by HPLC with different detection devices. Biomed. Chromatogr. 2006, 20, p. 88–94.
 15. Corcoran M., McKay D., Blumberg J. Flavonoid basics: chemistry, sources, mechanisms of action, and safety. J Nutr Gerontol Geriatr. nr.31, 2012, p. 176–89.
 16. Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remesy C. Quercetin, but not its glycosides, is absorbed from the rat stomach. J Agric Food Chem. 2002 (50), p. 618–621.
 17. Elgengaihi S., Mossa A., Refaie A., Aboubaker D. Hepatoprotective efficacy of *Cichorium intybus* L. extract against carbon tetrachloride-induced liver damage in rats, J. Diet Suppl., 2016 (5), p.570–584. doi:10.3109/19390211.2016.1144230.
 18. Ganeshpurkar A. The Pharmacological potential of rutin. Saudi Pharm Journal, 2017 (25), p. 149–164.
 19. Gee J., Rhodes M., Johnson I. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. Free Radic Biol Med. 1998 (25), p. 19–25.
 20. Geissman T., Hinreiner E. Theories of the biogenesis of flavonoid compounds. Botan. Rev. nr.18, 1952, p. 77–164.
 21. Giao M., Pestana D., Faria A., et al. Effects of extracts of selected medicinal plants upon hepatic oxidative stress, J. Med Food., 2010,13 (1), p. 131–136. doi:10.1089/jmf.2008.0323.
 22. Guardia T. et al. Anti-inflammatory properties of plant flavonoids. Effects of rutin, quercetin and hesperidin on adjuvant arthritis in rat. In: Farmaco. 2001, 56 (9), p. 683–687.
 23. Halliwell B., Zhao K., Whiteman M. The gastrointestinal tract: a major site of antioxidant action. Free Radic Res. 2000 (33), p. 819 – 830.
 24. Harborne J., Baxter H. The Handbook of Natural Flavonoids, Wiley, Chichester, UK, 1999, p. 35–52.
 25. Harman D. Free radical theory of aging: an update. Ann N Y Acad Sci. 2006, p. 1–12.
 26. Haslam E., Lilley T., Warminski E. Polyphenol complexation. A study in molecular recognition. Symp. Ser., 506, 1992, p. 8–50.
 27. Hassan H., Yousef M. Ameliorating effect of Chicory (*Cichorium intybus* L.)-supplemented diet against nitrosamine precursors-induced liver injury and oxidative stress in male rats, Food Chem Toxicol., 2010 (48), p. 2163–2169. doi: 10.1016/j.fct.2010.05.023.
 28. Ivanova D. et al. *Agrimonia eupatoria* tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects, J. Arch PhysiolBiochem, 2016 (119), p. 32–37.
 29. Javed H. et al. Rutin prevents cognitive impairments by ameliorating oxidative stress and neuroinflammation in rat model of sporadic dementia of Alzheimer type. In: Neuroscience, 2012 (17), p. 340–352.
 30. Kamaraj S., Vinodhkumar R., Anandakumar P. The effects of quercetin on antioxidant status and tumor markers in the lung and serum of mice treated with benzopyrene. Biol Pharm Bull. 2007, p. 2268–2273.
 31. Kanashiro A. et al. Modulatory effects of rutin on biochemical and hematological parame-

- ters in hypercholesterolemic Golden Syrian hamsters. *An. Acad. Bras. Cienc.* 2009, 81 (1), p. 67–72.
32. Kim D. Germinated Buckwheat extract decreases blood pressure and nitrotyrosine immunoreactivity in aortic endothelial cells in spontaneously hypertensive rats. In: *Phytother. Res.* 2009, 23 (7), p. 993–998.
33. Kim J., Hwang J., Cho Y. Protective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on UVA and UVB-induced skin damage. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001 (14), p. 11–19.
34. Kondratyuk T., Pezzuto J. Natural Product Polyphenols of Relevance to Human Health. *Pharm Biol.* 2004 (42), p. 46–63.
35. Korkina L. et al. Molecular mechanisms underlying wound healing and anti-inflammatory properties of naturally occurring biotechnologically produced phenylpropanoid glycosides. *Cell. Mol. Biol.* 2007 (53), p. 84–91.
36. Kubinova R., Jankovska D., Bauerova V. Antioxidant and α -glucosidase inhibition activities and polyphenol content of five species of *Agri- monia* genus. *Acta Fytotech. Zootech.* 2012 (2), p. 38–41.
37. Lattanzio V. Some physiological and ecological role of plant phenolics. *Polyphenols Actualites.* 2006 (24), p. 5–9.
38. Letenneur L., Proust-Lima C., Dartigues J. Flavonoid intake and cognitive decline over a 10-year period. *Am J Epidemiol.* 2007 (165), p. 1364–1371.
39. Renee A. *Cichorium intybus*: traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology, *Complementary and Alternative Medicine*, 2003 (15), p. 579–595.
40. Rizvi S., Maurya P. Alterations in antioxidant enzymes during aging in humans. *Mol Biotechnol.* 2007 (37), p. 58–61.
41. Ruob M., Vosough M., Konigsrainer A. et al. Towards improved hepatocyte cultures: Progress and limitations, *Food Chem Toxicol.*, 2020 (138), p. 111–188. doi: 10.1016/j.fct. 2020.111188.
42. Shahidi F., Naczki M. Food phenolics, sources, chemistry, effects, applications. Lancaster, PA: Technomic Publishing Co Inc, 1995, p. 78–93.
43. Shukla S., Gupta S. Apigenin, a promising molecule for cancer prevention. In: *Pharmaceutical Research*, vol. 27, 2010, p. 962–978.
44. Ungureanu I. et al. Scientific Center for the Cultivation of Medicinal Plants, Chisinau, 2019, p. 3–28.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Maria Cojocaru-Toma

<https://orcid.org/0000-0002-8255-9881>

Nicolae Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>

Cristina Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>

Anna Benea

<https://orcid.org/0000-0001-9670-5045>

Angelica Ohindovschi

<https://orcid.org/0000-0001-5132-0782>

CZU 615.254.1+615.322:633.886

PRODUSE VEGETALE | VEGETABLE PRODUCTS ȘI PLANTE MEDICINALE CU ACȚIUNE DIURETICĂ | AND MEDICINAL PLANTS WITH DIURETIC ACTION

Maria Cojocaru-Toma^{1,3}, Nicolae Ciobanu^{2,3}, Cristina Ciobanu^{2,3},
Anna Benea^{1,3}, Diana Guranda², Angelica Ohindovschi¹, Olga Pislari¹

¹Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică,

²Catedra de tehnologie a medicamentelor,

³Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent: maria.cojocaru@usmf.md

Abstract. Diuretics are widely used in the treatment of diseases accompanied by liquid retention in the body, especially in circulatory insufficiency, nephrotic syndrome, hypertension, glaucoma and belong to a class of drugs that remove the excess of salt and water from the body. Studies demonstrated that medicinal plants used in traditional medicine as diuretics are in progressive elevation in the last decades, and might be an important tool used in the treatment of human pathologies. The therapeutic value of medicinal plants lies in the chemical active substances that produce a definite physiological action on the human body. The most important of these chemical constituents are: polyphenols, flavonoids, anthracene derivatives, glycosides, saponins and essential oils, active principles with a wide spectrum of action.

Keywords: diuretics, herbal products, herbs, chemicals.

Rezumat. Diureticele sunt utilizate pe scară largă în tratamentul maladiilor însoțite de retenția

lichidelor în organism, în special în insuficiență circulatorie, sindrom nefrolitic, hipertensiune arterială, glaucom și aparțin unei clase de medicamente care elimină excesul de sare și apă din organism. Studiile demonstrează că plantele medicinale utilizate în medicina tradițională ca diuretice sunt folosite în creștere progresivă în ultimele decenii și ar putea fi un instrument important folosit în tratamentul patologiilor umane. Valoarea medicamentoasă a plantelor medicinale constă în compușii chimici activi care produc o acțiune fiziologică asupra corpului uman. Cei mai importanți dintre acești constituenți chimici sunt: polifenolii, flavonoidele, derivații antracenicici, glicozidele, saponozidele și uleiurile volatile, principii active cu un spectru larg de acțiune.

Cuvinte cheie: diuretice, produse vegetale, plante medicinale, compuși chimici.

INTRODUCERE

Diureticele sunt substanțe care deprimă reabsorbția electrolitilor și a apei în tubii renali, măbind viteza și volumul diurezei, diminuând hidratarea țesuturilor și edemelor [11, 14]. Medicamentele diuretice acționează la nivelul rinichiului, iar ratele de excreție în urină a diverselor substanțe sunt influențate de procesele de bază: filtrarea glomerulară, reabsorbția substanțelor și secreția lor din circulație în tubii renali. Fiecare dintre aceste procese sunt adaptate în conformitate cu necesitățile organismului uman [1, 12, 17].

Menținerea unui volum relativ constant și a unei compoziții stabile a lichidelor organismului este esențială pentru homeostazie. Unele dintre cele mai frecvente și mai importante probleme întâlnite în practica medicală sunt consecințe ale disfuncției sistemelor de control cu rol în menținerea echilibrului lichidului în organism. Stabilitatea relativă a compoziției lichidelor organismului este remarcabilă, de-

oarece există un schimb permanent de solvenți între organism și mediul extern, precum și între diferitele organe ale organismului [13, 16].

Cu un conținut mediu de peste 70% de apă, organismul uman este un sistem complex, care trebuie menținut și bine hidratat în fiecare zi, iar sănătatea țesutului muscular, a organelor interne și a sistemului osos depinde de aportul zilnic de apă. Apa în organism provine din două surse principale:

- *alimentară*, reprezentată de lichidele ingerate și apa conținută în alimente;
- *metabolică*, reprezentată de apa formată în organism prin oxidarea carbohidraților, asigurându-se astfel, un aport hidric total de aproximativ 2000- 3000 ml/zi.

Acest aport variază de la o persoană la alta, în funcție de vârstă, climă, obiceiuri și de nivelul activității fizice. Odată cu aportul zilnic de apă, în corpul uman are loc și pierderea ei, prin mai multe căi: sudorația, evaporarea la nivelul tractului respirator,

eliminarea bolului fecal și nu în ultimul rând, la nivel renal. Din cauza unor motive patologice, tot mai des se întâlnește noțiunea de retenție de apă. Excesul de apă din organism, pe lângă aspectul inestetic, are și efecte nedorite asupra stării de sănătate [3, 8, 15].

Retenția de apă este una din manifestările neplăcute care dă senzația de balonare, talie îngroșată, favorizează celulita, picioarele umflate, cearcănele matinale, piele cu textură lucioasă și întinsă, inflamații ale gleznelor și articulațiilor. Printre cauzele retenției de apă se numără: gravitația (perioadele lungi de timp petrecute în picioare ce permit acumularea de lichide la nivelul membrelor inferioare), variații hormonale, sarcină, deficiențe alimentare (deficitul de vitamina B₆), consumul exagerat de sare și alcool, lipsa activității fizice, cât și consumul scăzut de apă pe parcursul zilei [2, 4].

Deficiențele unor minerale precum calciu și potasiu agravează simptomele retenției de apă în organism [3, 14]. Retenția de apă poate duce la boli de inimă, hipertensiune arterială și tulburări renale și hepatice. Hipertensiunea arterială se numără printre cele mai frecvente patologii la vârstnici la nivel mondial, cu o incidență de la 40% (pacienții de 65 ani) la 90% (pacienții cu vârsta peste 85 de ani) în țările dezvoltate [Fonarow, Barakat], patologie cu risc major de accident cardiovascular. În țările în curs de dezvoltare, utilizarea medicamentelor de origine vegetală în hipertensiune arterială este în creștere, deoarece medicamentele moderne sunt în mare parte costisitoare și nu sunt accesibile, cu toate că se cheltuie cca 40-50% din bugetele locale pentru asistență medicală [1].

SCOPUL LUCRĂRII

În scopul realizării aceste lucrări au fost identificate plantele medicinale, produsele vegetale și evaluate principiile active responsabile de acțiunea diuretică.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul și sinteza articolelor științifice, privind utilizarea diureticilor de origine vegetală, evaluarea compușilor chimici și mecanismelor lor de acțiune.

REZULTATE

Diureticele sunt terapia de primă linie pentru bolile cardiovasculare și noncardiovasculare răspândite, fiind prescrise în mod obișnuit pentru tratamentul pacienților cu hipertensiune, edem și insuficiență cardiacă, patologii renale, maladii cu rata mortalității mare. Utilizarea diureticilor sintetice prezintă un echilibru favorabil de risc/beneficiu și nu sunt lipsite de reacții adverse. În ultimii ani, se depun tot mai multe eforturi pentru a dezvolta medicamente noi inofensive, de origine vegetală, care nu cedează celor sintetice după efectul farmacologic. Plantele medicinale pot servi drept surse alternative pentru dezvoltarea noilor produse diuretice datorită activităților farmacologice.

Terapia pe bază de plante medicinale este considerată una mai avantajoasă prin siguranță în posibilitatea administrării diureticilor vegetale pe o perioadă mai îndelungată, minimizarea riscurilor reacțiilor adverse și interacțiunilor medicamentoase nedorite, lipsa riscului de disbioză. Menționăm și efectul sinergic, adică potențarea acțiunii diuretice a unor grupe de compuși chimici asupra altora (flavonoide și saponozide; heterozide cardiotonice și saponozide). Majoritatea diureticilor acționează prin reducerea reabsorbției tubulare de sodiu de către rinichi, reducând astfel gradientul osmotic al celulei lumenale, care limitează reabsorbția apei și duce la diureză. Dacă diureticul este puternic legat de proteine (> 96%), filtrarea glomerulară este limitată. Produsele vegetale și plantele medicinale cu acțiune diuretică se prezintă în tabelul 1.

Tabelul 1. Produse vegetale și plante medicinale cu acțiune diuretică

Nr. ord.	Denumirea latină a produsului vegetal, plantei medicinale, familie	Compuși chimici
I. Compuși fenolici, flavonoide		
1.1	<i>Vitis idaeae folia, Vitis idaeae cormus, Vaccinium vitis idaea</i> L., (merișor), fam. Ericaceae	arbutozida constituie 6-9%, metilarbutozida-identificată în cantități mai mici
1.2	<i>Uvae-ursi folia, Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng., (strugurii-ursului), fam. Ericaceae	până la 16 % de heterozide, dintre care arbutozida constituie 5-10 %, fiind însoțită de alți derivați ca metilarbutozida, pirozida, cafeoilarbutozida
1.3	<i>Centaurea cyani flores, Centaurea cyanus</i> L., (albăstrele), fam. Asteraceae	în florile marginale se conțin antociani: heterozida cianina (cianidol-3,5 diglucozida) și cumarine (cicorina)

Nr. ord.	Denumirea latină a produsului vegetal, plantei medicinale, familie	Compuși chimici
1.4	<i>Ononidis spinosae radices, Ononis spinosa</i> L., (osul-iepurelui), fam. Fabaceae	heterozide izoflavonice: ononina, care la hidroliză formează agliconul formononetolul și glucoză; onospina, formată, la rândul ei, din agliconul onogenina și glucoză
1.5	<i>Polygoni avicularis herba, Polygonum aviculare</i> L., (troscot) fam. Polygonaceae	flavonoide (avicularozida și quercitrozida), însoțite de vitaminele C și K, caroten, substanțe tanante
II. Derivații antracenicici		
2.1	<i>Rubiae rhizomata et radices, Rubia tinctorum</i> L., (roibă) fam. Rubiaceae	derivați ai antracenuului (5 %), unde componentul principal este acidul ruberitric, care ca aglicon are alizarina, cu hidroxigrupuri în poziția alfa și beta; se mai conțin acizi organici (citric, malic, tartric), flavonoide
III. Substanțe amare și ioni de potasiu		
3.1	<i>Taraxaci radices, Taraxaci herba, Taraxaci folia, Taraxacum officinale</i> L., (păpădie), fam. Asteraceae	în sucul laticifer se conține taraxacina, o substanță hidrosolubilă amară; rădăcinile sunt bogate în compuși triterpenici cu caracter alcoolici, inulină (25-40 %), steroli, vitamine: B, C, D; frunzele conțin flavonoide (derivați de apigenină și luteolină), săruri de potasiu
IV. Saponozide		
4.1	<i>Equiseti arvensis herba, Equisetum arvense</i> L., (coada-calului), fam. Equisetaceae	saponozide triterpenice (15%), principiul activ fiind equisetina; se mai conțin flavonoide și substanțe minerale bogate în bioxid de siliciu ce potențează acțiunea diuretică
4.2	<i>Herniariae herba, Herniaria glabra</i> L., (feciorică), fam. Caryophyllaceae	saponozide triterpenice (3-9%) derivați ai acidului cviliac și gipsogenolul: herniaria; flavonoide (2-5%)
4.3	<i>Orthosiphonis folia, Orthosiphon stamineus</i> Benth., (ortosifon), fam. Lamiaceae	saponozide triterpenice până la 3 % sapofonina (agliconul), identificată ca alfa-amirenonol; derivații acidului cafeic și rozmarinic
V. Uleiuri volatile		
5.1	<i>Betulae gemmae, Betulae folia, Betulae succus, Betula verrucosa</i> Ehrh., (mesteacăn), fam. Betulaceae	frunzele conțin 0,05% ulei volatil, până la 10 % taninuri, substanțe rezinoase, glucide, vitamina C; mugurii conțin până la 5 % ulei volatil (betulina și betulinolul)
5.2	<i>Foeniculi fructus, Foeniculum vulgare</i> Mill., (fenicul), fam. Apiaceae	ulei volatil 3-6 %, componentul principal trans-anetolul (50-75 %), însoțit de cis-anetol, derivați terpenici: pinen, camfen
5.3	<i>Juniperi fructus, Juniperus communis</i> L., (ienupăr), fam. Cupressaceae	fructele conțin până la 2 % ulei volatil, iar componenții principali sunt terpenele biciclice (pinen, camfen, sabinen, cardinen, izocardinen) și derivații lor oxigenați, însoțiti de sesquiterpene biciclice (terpinen, felandren și terpineol)
5.4	<i>Petroselinii herba, Petroselinum sativum</i> L. (pătrunjel) fam. Apiaceae	ulei volatil, flavonoide (apigenină), vitamine; extractul hidro-alcoolic manifestă acțiune diuretică similară cu furosemidul în doză de 25 mg/kg

Compușii fenolici sunt substanțe aromatice care conțin una sau mai multe grupe hidroxilice, legate cu atomii de carbon, aparținând unui nucleu aromatic. Produsele vegetale cu conținut de polifenoli se utilizează în tratamentul căilor urinare sub formă de decoct și în stări inflamatorii purulente, care ajută la buna funcționare a rinichilor. Fenolii simpli (*arbutozida*), în urma hidrolizei, în organismul uman disociază până la hidrochinonă, cu administrare în litiaze renale, care posedă și proprietăți bactericide față de *Staphylococcus aureus*, neutralizează infecțiile și reduce permeabilitatea și fragilitatea capilarelor. Derivații antrachinonei, care conțin oxigrupurile în poziția alfa și beta (*acidul ruberitric*) posedă acțiune nefrolitică și se folosesc în tratarea nefrolitiazelor [2, 3, 5]. Saponozidele, cunoscute în colorarea histochemică intracelulară pentru a permite accesul anticorpilor în proteinele intracelulare sunt utilizate ca produse ce măresc diureza, au proprietăți hipocolesterolemiante, antioxidante și imunomodulatoare. Glicozidele cardiace funcționează prin inhibarea pompei de Na^+/K^+ iar în prezența saponozidelor își manifestă efectul diuretic [7, 16]. Acest lucru determină o creștere a nivelului de ioni de sodiu în miocite, ceea ce duce apoi la o creștere a nivelului de ioni de calciu [10]. Această inhibiție mărește cantitatea de ioni Ca^{2+} disponibili pentru contracția mușchiului cardiac, ceea ce îmbunătățește debitul acestuia, fiind utilizate în tratamentul insuficienței și a aritmiilor cardiace. Substanțele tanante, cunoscute prin proprietăți astringente și antiinflamatoare, sunt utilizate și ca diuretice [6, 9]. Uleiurile volatile, terpenenele biciclice (*pinen*, *camfen*, *sabinen*, *betulină*, *betulinol*) elimină apa din țesuturi și normalizează nivelul de colesterol.

Plantele medicinale și extractele obținute din ele manifestă mecanismul divers de acțiune, în dependență de compoziția chimică, perioada de administrare și forma farmaceutică, nu se recomandă pentru administrate în perioade lungi de tratament, în patologii cronice, fiind des prescrise în tulburări acute ale infecțiilor urinare.

Produsele vegetale cu conținut de compuși fenolici sunt indicate în edeme, tulburări ale echilibrului hidro-electrolitic, pe când cele bogate în saponozide și heterozide se recomandă în hipertensiune arterială și insuficiență circulatorie. Astfel, la *diureticele de ansă* se referă produsele cu conținut sporit de flavonoide și minerale, unde efectul diuretic se manifestă prin blocarea receptorilor renali, responsabili de transportul electroliților și inhibarea reabsorbției în tubii renali, ce duce la o creștere semnificativă a excreției ionilor de sodiu, clor și potasiu. La *diureticele osmotice* se referă produsele vegetale cu un

conținut bogat în manitol, care determină creșterea osmolarității filtratului glomerular și limitează reabsorbția apei și a sărurilor, favorizând astfel diureza. *Diureticele economisitoare de potasiu* sunt cele cu conținut sporit de potasiu, ce acționează la nivelul receptorilor aldosteronului, stimulează excreția ionilor de sodiu și apă în schimbul celor de potasiu. *Antagoniștii aldosteronului* includ produsele cu conținut de saponozide, care favorizează reabsorbția sodiului la nivelul tubului contort distal și o inhibă pe cea de potasiu și apă [5, 9].

CONCLUZII

1. Diureticele sunt substanțe care deprimă reabsorbția electroliților și a apei în tubii renali, mărirind viteza și volumul diurezei și sunt utilizate pe scară largă în tratamentul maladiilor însoțite de retenția lichidelor în organism.
2. Din varietatea de substanțe active organismul selectează componentele care îi lipsesc și le include în procesul metabolic, activitate ce prezintă un avantaj pentru diureticele de origine vegetală.
3. Diureticele vegetale cu conținut de polifenoli, saponozide, heterozide, derivați ai antracenuului, uleiuri volatile, prezintă un echilibru favorabil de risc/beneficiu și înregistrează mai puține reacții adverse, comparativ cu diureticele de sinteză.

BIBLIOGRAFIE

1. Ashu A., Naidoo S. Ethnomedicinal plants used by traditional healers to treat oral health problems. Evidence-based complementary and alternative medicine, Hindawi Publishing Corporation. 2015, p. 102-123.
2. Barakat L., Mahmoud R. The antiatherogenic, renal protective and immunomodulatory effects of purslane, pumpkin and flax seeds on hypercholesterolemic rats. N Am J Med Sci. 2011 (3), p. 411-417.
3. Beaux D., Fleurentin J., Mortier F. Diuretic action of hydroalcohol extracts of *Foeniculum vulgare* var dulce (D.C.) roots in rats. Phytotherapy Research, 2003, p. 320-322.
4. Ciulei I., Grigorescu E., Stănescu U. Plante medicinale. Fitochimie și fitoterapie, vol. II, Editura Medicală, București, 1993, p. 67-92.
5. Cojocar -Toma M. Produse vegetale și fitopreparate din Republica Moldova. Chișinău CEP Medicina, 2017, 330 p.
6. Englert J., Harnischfeger G. Diuretic action of aqueous *Orthosiphon* extract in rats. Planta Medica 1999 (58), p. 237-238.

7. Fonarow GC, Smith EE, Reeves MJ, Pan W, Olson D, Hernandez AF, et al. Hospital-level variation in mortality and rehospitalization for medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. 2011 (42), p.159-166.
8. Gonciar V., Obrijanu D., Nisteanu A. Elemente de Fitofarmacologie, Ed. Tipografia Centrală, Chişinău, 2012, p. 67-200.
9. Heslem E. Plant polyphenol vegetal tannin re-listed-chemistry and pharmacology of natural products. Cambridge University Press, London, 1998. p. 169-170.
10. Horistberger J., Giebisch G. Potassium-sparing diuretics. *Ren Physiol.* 1987 (10), p. 198-199.
11. Martin N., Pantoja C., Chiang L. et al. Hemodynamic effects of a boiling water dialysate of maize silk in normotensive anaesthetised dogs. *J Ethnopharmacol.* 1991 (31), p. 259-262.
12. Messerli F. Do thiazide diuretics confer protection against strokes. *Arch Intern Med.* 2003, 24; 163 (21), p. 2557-2560.
13. Moreno E. A single nucleotide polymorphism alters the activity of the renal Na-Cl- cotransporter and reveal a role for transmembrane segment 4 in chloride and thiazide activity. *J Biol Chem.* 2004 (5), p. 91-97.
14. Reyes, A., Taylor S. Diuretics in cardiovascular therapy: the new clinicopharmacological bases that matter. *Cardiovascular Drugs and Therapy.* 2001, p. 371-398.
15. Rhiouani H., Settaf A., Lyoussi B. Effects of saponins from *Herniaria glabra* on blood pressure and renal function in spontaneously hypertensive rats. *Therapie*, 1999 (54), 735-739.
16. Tahri A., Yamani, S. Acute diuretic, natriuretic and hypotensive effects of a continuous perfusion of aqueous extract of *Urticae* extract in the rat. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003, p. 95-100.
17. Wright C. Herbal medicines as diuretics: A review of the scientific evidence. *Journal of ethnopharmacology*, 2007, p. 21- 30.

ID-UL ORCID AL AUTORILOR

Maria Cojocaru-Toma
<https://orcid.org/0000-0002-8255-9881>
Nicolae Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>
Cristina Ciobanu
<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>
Anna Benea
<https://orcid.org/0000-0001-9670-5045>
Diana Guranda
<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>
Angelica Ohindovschi
<https://orcid.org/0000-0001-5132-0782>

GHID PENTRU AUTORI

1. Tipurile de manuscrise

Revista Farmaceutică a Moldovei publică manuscrise recenzate din orice domeniu al farmaciei. Volumul lucrărilor nu trebuie să depășească 10 pagini. Numărul figurilor nu trebuie să fie mai mare de 9 și numărul referințelor nu mai mare de 50. Manuscrisele vor fi recenzate de referenți anonimi. Autorii pot să sugereze numele recenzentului, dar alegerea va rămâne prerogativa redacției.

2. Prezentarea manuscrisului

Articolele originale trebuie să conțină cercetări noi (originale), rezultatele cărora contribuie la acumularea de noi cunoștințe în domeniul publicat și cu condiția că rezultatele prezentate nu au mai fost publicate înainte sau nu sunt depuse, în paralel, la o altă revistă, în vederea publicării.

3. Structura manuscrisului

Manuscrisele trebuie să fie prezentate doar în formă electronică, în limba română sau engleză pe numele:

- redactorului șef Vladimir Safta, dr. hab., prof., catedra Farmacia Socială "Vasile Procopișin", Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, la e-mail: vladimir.safta@usmf.md
- secretarului Cheptanari-Bîrtă Nicoleta la e-mail: nicoleta.cheptanari@usmf.md;
- tel. 022 205 434, 088205 432

Manuscrisele vor fi însoțite de o scrisoare din numele autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va conține afirmația, că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date nu s-au publicat anterior.

4. Formatul Fișierelor

Se acceptă următoarele formate de text pentru manuscrisul principal: Microsoft Word (2003, 2007, 2010, 2011, 2013, 2019, 2021), “.doc”, “.docx” și următoarele formate pentru imagini: “.jpeg”, “.tiff”.

5. Structura manuscrisului

Caracterele folosite vor corespunde următoarelor cerințe: Times New Roman, mărimea 12 la 1,5 intervale și cu marginile 2 cm pe toate laturile. Manuscrisul trebuie să conțină următoarele compartimente:

CZU

TITLUL (ROMÂNĂ). Formulată laconic, relevant pentru conținutul manuscrisului, să reflecte tipul (design-ul) studiului și să nu depășească 25 de cuvinte. Nu se admit prezența abrevierilor în titlu.

TITLUL (ENGLEZĂ)

Numele și prenumele complete ale autorilor

Instituția reprezentată

Autorul corespondent: nume.prenume@email.com

Rezumat. Se va prezenta obligatoriu în limbile română și engleză. Trebuie să ofere un sumar concis al scopului, obiectivelor, rezultatelor semnificative și concluziilor studiului, în limitele la 350 de cuvinte.

Cuvinte cheie. Se vor prezenta obligatoriu în limbile română și engleză. Se enumeră 5-7 cuvinte cheie, care sunt reprezentative pentru conținutul articolului. Pentru a ușura găsirea articolului Dvs. de către motoarele de căutare ale bazelor de date, folosiți termeni recomandați din lista de titluri cu subiect medical de pe <https://www.nlm.nih.gov/>

Introducere. Trebuie să ofere informații care să definească actualitatea problemei abordate și să explice de ce aceasta este importantă

Materiale și metode. Trebuie să fie descrise procedurile și metodele aplicate. Aici se vor menționa protocoalele detaliate privind metodele utilizate precum și informații justificative. Se vor include: design-ul studiului, descrierea participanților și materialelor implicate, descrierea clară a tuturor intervențiilor și comparațiilor efectuate, precum și testele statistice aplicate. Se vor specifica denumirile generice de medicamente.

Rezultate și discuții. Autorii trebuie să prezinte rezultate exacte, clar formulate și explicate. Se va descrie impactul, relevanța și semnificația rezultatelor obținute. La necesitate se vor formula potențiale direcții viitoare de cercetare.

Concluzii. Această secțiune trebuie să concludă laconic întregul studiu. În concluzii nu se vor oferi informații noi și nu se vor repeta cele prezentate în secțiunea „Rezultate”.

Referințe. Vor fi scrise și vor fi numerotate în ordinea referinței în text. Stilul și punctuația referințelor vor corespunde reglementărilor (standardelor) naționale de perfectare a referințelor.

Pentru fiecare autor va fi indicat ORCID: Nume Prenume: <https://orcid.org/0000-0002-5027-0255>

Tabelele. Enumerarea tabelelor va fi consecutivă, cu cifre arabe, în ordinea primei lor citări în text, scris cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, deasupra tabelului.

Tabel 1. Denumirea tabelului

Legendele și notele explicative vor fi făcute sub Tabel.

Figurile. Figurile vor fi prezentate atât în manuscris, cât și în fișiere separate. În manuscris, figurile vor fi numerotate consecutiv, cu cifre arabe, în ordinea citării lor în text. Numerotarea va fi scrisă abreviat (Figura 1), cu caractere grase (bold), alinierea – pe stânga, sub figură.

Figura 1. Denumirea figurii

GUIDE FOR AUTHORS

1. Types of manuscripts

The Pharmaceutical Journal of Moldova publishes the reviewed manuscripts in any field related to pharmacy. Manuscripts should not exceed 10 pages. The total number of figures should exceed 9 and the number of references should not exceed 50. Manuscripts will be reviewed by an anonymous independent referee. Authors may suggest name of expert reviewer, but selection remains the prerogative of the Editors.

2. Criteria for publication

Original articles should contain new (original) results, which bring new knowledge in the field. The submitted manuscripts should contain data unpublished before and not submitted in parallel for publication to another journal.

3. The structure of the manuscript

Manuscripts must be submitted only in electronic form in Romanian or English. The manuscripts should be sent to:

- Editor-in-Chief Vladimir Safta, Pharm. D, PhD, department of Social Pharmacy "Vasile Procopisin", State Medical and Pharmaceutical University „Nicolae Testemițanu”,
- e-mail: vladimir.safta@usmf.md
- Secretary Cheptanari-Birtă Nicoleta, e-mail: nicoleta.cheptanari@usmf.md;
- tel. 022 205 434, 088205 432

Manuscripts must be accompanied by a covering letter from the corresponding author. The letter should contain a statement that the manuscript has been seen and approved by all authors and the material is previously unpublished.

4. Files format

The following file formats for manuscript text are accepted: Microsoft Word (2003, 2007, 2010, 2011, 2013, 2019, 2021), ".doc", ".docx". Pictures should be submitted in one of the following formats: ".jpeg", "... tiff".

5. Organisation of manuscript

The used font: 12 pt Times New Roman, 1,5 line spacing, with 2 cm margins all around. The manuscript should comprise the following sections:

CZU

TITLE (ROMANIAN). Formulated succinctly, relevant to the content of the manuscript, reflecting the type (design) of the study and not exceeding 25 words. The presence of abbreviations in the title is not allowed.

TITLE (ENGLISH)

Name and surname of authors

Represented institution

Corresponding author: name.surname@email.com

Abstract. It must be presented in Romanian and

English. The abstract should provide a concise summary of the purpose, objectives, significant results and conclusions of the study. The summary text should not exceed 350 words.

Keywords. They must be presented in Romanian and English. List 5-7 keywords that are representative for the contents of the article. To make it easier for database search engines to find your article, use recommended terms from the list of medical titles on <https://www.nlm.nih.gov/>

Introduction. Introduction - should provide information that would define the actuality of the addressed problem and explain why it is important.

Materials and methods. The procedures and methods applied must be described. Detailed protocols on the methods used as well as supporting information will be mentioned here. It will include: the design of the study, the description of the participants and the materials involved, the clear description of all the interventions and comparisons performed, as well as the applied statistical tests. Generic drug names will be specified.

Results and discussions. Authors must present results in a clear and accurate manner and describe the impact, relevance and significance of the obtained results for the field. If necessary, it could be draw potential future research directions.

Conclusions. This section should laconically include the entire study. In the conclusions, no new information will be provided and those presented in the „Results” section will not be repeated.

References. They will be written and numbered in the order of reference in the text. The style and punctuation of the references will correspond to the national regulations (standards) of writing references.

For each author will be indicated ORCID: First Name Last Name:

<https://orcid.org/0000-0002-5027-0255>

Tables. Tables numbering will be done using consecutive Arabic numerals in the order of their first citation in the text; it should be written in bold, align to left and place above the table.

Table 1. Table name

Legends and notes will be place under the table.

Figures. Figures will be included in the main manuscript, and also submitted as separate files. The manuscript figures should be numbered consecutively with Arabic numerals in the order of their citation in the text. Figure numbering will be written abbreviated (Figure 1), using bold fonts, left alignment, and placed under the figure.

Figure 1. Figures name

