

## **Bibliografie**

1. Balaescu C., Metode spectrofotometrice aplicate în controlul medicamentelor, *Editura medicală, București, 1996;*
2. Farmacopeea Română, *Ed. a X-a, Editura medicală, București, 2000;*

## **EVOLUȚIA CERCETĂRILOR PRIVIND DESCOPERIREA DE NOI AGENȚI ANTITUBERCULOȘI**

**<sup>1</sup>Andrei Uncu, <sup>2</sup>Vladimir Valica, <sup>1</sup>Elena Bobrov, <sup>2</sup>Oxana Vişlough, <sup>1</sup>Ana Moiseev<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Catedra Chimie Farmaceutică și Toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Laboratorul Analiză, standardizare și controlul medicamentelor al CȘDM

### **Summary**

#### ***The evolution of researches in finding of the new antituberculosis agents***

Was performed a comprehensive analysis of the state of development of new antimycobacterial agents. The premises for the development and research of new drug substances with anti-mycobacterial activity were evaluated.

### **Rezumat**

S-a efectuat o analiză amplă a stadiului de dezvoltare a unor noi agenți antimicobacterieni. S-au evaluat premisele de elaborare și cercetare de noi substanțe medicamentoase cu acțiune antimicobacteriană.

### **Actualitatea**

Actualmente o treime din populația lumii este infectată cu *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) și, prin urmare, sunt supuși riscului de a dezvolta tuberculoză activă (TB). În fiecare an 8,8 milioane de pacienți noi sunt diagnosticați cu tuberculoză (TB) activă și 1,6 milioane de pacienți mor de TBC. Răspândirea rapidă a virusului imunodeficienței umane (HIV) a alimentat epidemia de TBC, în special în Africa sub-Sahariană, unde 28% dintre pacienții cu TB sunt HIV pozitivi [49]. La momentul actual prima linie de tratament pentru TBC este un regim multidrug, format din rifampicină, izoniazida, pirazinamida și etambutol (RHZE). Aceste medicamente trebuie să fie administrate cel puțin 6 luni pentru a atinge rate ridicate de vindecare. Există mai multe probleme majore asociate, cu tratamentul TB disponibil în prezent. În primul rând, durata și complexitatea tratamentului, rezultate din noncooperarea la medicație. Acest lucru duce la un răspuns suboptimal, apariția rezistenței și răspândirea continuă a bolii [46]. În al doilea rând, reacțiile adverse în medicația anti-TB sunt comune și ele la fel contribuie la problema de noncooperare [10]. În al treilea rând, creșterea incidenței multidrog-rezistenței (MDR, rezistența la rifampicină și izoniazida) și extensiv a consumului de remedii rezistente (XDR; rezistența MDR plus rezistența la fluorochinolone și aminoglicozide) în TB este un motiv serios de îngrijorare. TB persistă la utilizarea concentrațiilor parțial supresive de medicamente, care permit replicarea bacteriilor, formarea de mutații, și creșterea exagerată a tulpinilor de mutații de tip „sălbatic” (presiunea selectivă) [48]. Prevalența TB MDR la cazurile noi de TBC au variat de la 0% în unele țări din Europa de vest până la mai mult de 22% în Azerbaidjan (2002-2007 sondaj); 14 din 72 de țări participante au raportat o prevalența TB MDR mai mult de 5% [50]. Medicamentele de linia a doua pentru TBR nu sunt disponibile peste tot și sunt mai puțin eficiente, mai toxice, plus mai există necesitatea de a utiliza și medicamente de prima linie [24]. În al patrulea rând, coinfectia de TBC și HIV este o problemă în sine. Tratamentul combinat de TBC și HIV implică un număr mare de medicamente, asociate cu probleme de interacțiuni, de suprapunere a profilurilor de toxicitate ale medicamentelor antiretrovirale și anti-TB, de interacțiuni medicamentoase între rifampicină și inhibitorii de protează, precum și riscul de

sindrom de reconstituire imună [35]. În al cincilea rând tratamentul și profilaxia de TB latentă (TB fara simptome) cu izoniazida este, de asemenea, asociat cu probleme de noncooperare [51].

### **Scopul**

Analiza stadiului de dezvoltare a unor noi agenți antimicobacterieni. Evaluarea premizelor de elaborare și cercetare de noi substanțe medicamentoase cu acțiune antimicobacteriană.

### **Materiale și metode**

Studiu bibliografic avansat; analiza Nomenclatoarelor și Registrelor de medicamente din RM, România; UE, Rusia, Ucraina, SUA, Canada.

### **Rezultate și discuții**

Dezvoltarea rapidă de noi medicamente anti-TB a întâlnit mai multe obstacole. În primul rând, piața medicamentelor anti-TB este asociată cu un profit insuficient, necesită investiții mari pentru a instiga industria farmaceutică în a dezvolta noi medicamente din această clasă. Ca răspuns la atitudinea rezervată a industriei farmaceutice, guverne și organizații nonguvernamentale au început să investească în cercetare și dezvoltarea de noi medicamente anti-TB. Spre exemplu, în anii 1990, în SUA Centrul pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) a stabilit un Consortium de supraveghere a Tuberculozei (Tuberculosis Trials Consortium (TBTC)). În anul 2000, parteneriatele între sectorul privat și public au format Alianța Globală pentru Dezvoltarea medicamentelor anti-TB (GATB), o societate non-profit care sprijină descoperirea și dezvoltarea de noi medicamente eficiente [22]. Diverse alte consorții de cercetare sunt create pentru testarea de noi medicamente în studiile preclinice și clinice.

O a doua provocare în dezvoltarea de medicamente anti-TB este dificultatea de a identifica noi compuși cu activitate împotriva *M. tuberculosis*. Acești compuși trebuie să aibă activitate bactericidă împotriva micobacteriilor, iar mecanismele moleculare, responsabile de micobacteriile în stare de hibernare, precum și problema rezistenței microbiene la medicamente nu sunt încă pe deplin înțelese [51]. Descifrarea genomului micobacterian în 1998 a fost extrem de util în elucidarea mecanismelor de parcurgere a căilor metabolice, dezvăluind astfel noi obiective în descoperirea de noi compuși antimicobacterieni [4, 12].

O altă provocare ar fi faptul, că în prezent nu există modele disponibile pe animale, care ar prezice cu acuratețe durata tratamentului necesar cu compușii noi identificați. Faza testărilor clinice de noi medicamente anti-TB este consumatoare de timp, deoarece actualul "standard de aur" în evaluarea eficacității regimurilor anti-TB în studii clinice de fază III, este rata de recidive după 2 ani de la terminarea tratamentului, ceea ce contribuie la lungirea procesului de dezvoltare a medicamentelor [32, 20, 39].

Evaluând starea actuală a terapiei antituberculoase, putem afirma, că rifampicina este considerată a fi piatra unghiulară în tratamentul TB. Rifampicină inhibă  $\beta$ -subunitățile ARN-polimerazei, o enzimă care transcrie multe subunități ale ARN-ului bacterian [9]. Rezistența micobacteriilor la rifamicine rezultă din mutații genomice ale polimerazei ARN [16]. Creșterea rezistenței micobacteriilor la rifampicină și izoniazidă (TB MDR) este un motiv serios de îngrijorare [50]. Datele disponibile sugerează, că doze zilnice mari de rifampicină pot scurta tratamentul tuberculozei, însă majorarea dozei în monoterapie necesită studii clinice suplimentare. Dezavantajele administrării rifampicinei este efectul ei inductor asupra sistemului enzimatic CYP450, care este implicat în metabolismul multor alte medicamente, și rata de creștere a rezistenței micobacteriene la rifampicină.

Din grupul rifampicinei face parte și rifapentina, care a fost aprobată pentru tratamentul tuberculozei pulmonare de către US Food and Drug Administration (FDA) în 1998 (Hoechst Marion Roussel, Kansas City, MO). Rifapentină este o rifamicină ciclopentilică care, ca și toate rifamicinele, inhibă sinteza ARN-ului micobacterian [25,33]. Însă regimuri de administrare cu rifapentina și izoniazida o dată pe săptămână în faza de continuare a tratamentului sunt ușor

inferioare regimurilor de administrare cu rifampicina și izoniazida de două ori pe săptămână [41]. Creșterea dozei de rifapentină poate determina scurtarea tratamentului TBC, în special în asociere cu moxifloxacină, și pot fi utile împotriva TB latente. Rifapentina cauzează mai puține probleme de interacțiuni medicamentoase decât rifampicina. Începutul unor noi studii de înregistrare a rifapentinei cu doze mai mari a fost anunțat de către Sanofi-Aventis (prezentare de D. Leboulleux la reuniunea TBTC, 16-17 mai 2008, Toronto, Canada).

Rifabutină este încă o rifamicină, folosită în principal pentru prevenirea și tratamentul TB la pacienții cu infecție HIV avansată [8].

#### **Medicamente noi în tratamentul TBC.**

Fluorochinolone. Sunt o clasă de medicamente promițătoare pentru tratamentul TBC [18]. În special, acestea sunt distribuite în organism la toate nivelele, inclusiv în interiorul celulelor, ceea ce explică eficacitatea lor împotriva micobacteriilor intracelulare [6,21, 38, 44]. Fluorochinolonele sunt înregistrate ca a doua linie de medicamente anti-TB [7, 34, 47]. Moxifloxacină și gatifloxacină sunt candidați pentru scurtarea tratamentului tuberculozei, deoarece acestea au cele mai mici concentrații minime de inhibiție (CMI) [1, 15,17,19, 36] și cele mai mari valori de activitate bactericida, exprimată în rata de scădere a numărului de colonii (UFC) [19, 23, 26, 43]. La etapa studiilor clinice este investigată o nouă generație de chinolone, inclusiv TBK 613, care a trecut cercetarea preclinică (M. Spigelman, Toronto, Canada, 2008). Cu toate acestea, au fost exprimate preocupări cu privire la dezvoltarea rezistenței micobacteriene împotriva fluorochinolonei și asocieri între rezistență și utilizarea pe scară largă a fluorochinolonei pentru tratamentul altor infecții [14].

Diarilchinoline. Diarilchinolinele au fost identificate într-un proces de screening al diferiților compuși cu potențială activitate anti-TB [2]. Cel mai activ reprezentant din acest grup (TMC207, de asemenea numit și R 207910, sau J compus) este în curs de evaluare în studii clinice de fază II [29]. TMC207 inhibă enzima micobacteriană ATP- sintetază [2, 13] și are activitate bactericida mai mare decât standardul în terapia de primă linie la soareci, însă variabilitatea concentrațiilor plasmatice a TMC207 în funcție de aportul alimentar este un dezavantaj.

Nitroimidazopirane. Nitroimidazopiranele au fost derivate din nitroimidazofuranele biciclice, care au fost inițial dezvoltate pentru chimioterapia cancerului, dar, care posedă și activitate de inhibare în mod activ și inactiv a creșterii de *M. tuberculosis* [37, 45]. Compușii sunt înrudiți structural cu metronidazolul [5, 45]. PA-824 (o nitroimidazo-oxazină) și OPC-67683 (un dihidroimidazo-oxazol) sunt în prezent investigați în studii clinice. PA-824 este un pro-medicament care are nevoie de micobacterii glucozo-6-fosfat (FDG1) sau cofactorul său, pentru a fi transformat într-o formă activă. Activat, PA-824 inhibă sinteza de proteine și lipide ale peretelui celular [30, 45]. La soareci, PA-824 pare mai promițător în regimuri fără izoniazidă. OPC-67683 este un inhibitor al biosintezei acidului micolic [42]. În timp ce izoniazida inhibă sinteza tuturor subclaselor de acid micolic, OPC-67683 inhibă numai sinteza acidului metoxi și cetomicolic [31].

Diamine. Biblioteci combinatorii din mai mult de 60.000 de compuși au fost generate prin sinteza analogilor de etambutol cu 1,2-diamino-pharmacofori [11, 27, 28]. Până în prezent, cel mai promițător candidat diaminic pentru tratamentul TBC din această bibliotecă este SQ109 [28]. SQ109 inhibă sinteza peretelui celulei micobacteriene; ținta exactă nu este cunoscută încă [13]. SQ109 este un potențial medicament anti-TB, care a intrat în fază I / II a studiilor clinice. Are CMI scăzut față ambele tulpini MTB sensibile și rezistente, are proprietăți diferite și mai favorabile decât etambutolul, sugerând că acesta ar trebui să fie privit ca o diamină cu adevărat nouă și nu doar ca un analog al etambutolului. SQ109 ar putea fi inclus în regimuri, care contin rifampicină și izoniazidă, deoarece a fost demonstrat un sinergism cu ambele medicamente.

Pirol. În căutare de compuși cu activitate împotriva micobacteriilor și a ciupercilor, au fost dezvoltate mai mulți compuși, derivați de pirol. Compusul LL3858 este investigat în studiile de fază I [3, 29]. O combinație cu doza fixă numită LL3848, care conține LL3858 și medicamente anti-TB standard, de prima linie, este, de asemenea, în curs de dezvoltare [40]. LL3858 este activ

împotriva tulpinilor de *M. tuberculosis*, care sunt rezistente la medicamentele anti-TB disponibile, dar mecanismul concret de acțiune nu este încă cunoscut.

**Diazoli.** În cadrul Laboratorului de sinteză organică a Institutului de chimie a AȘ din RM, sub conducerea prof. Fliur Macaev au fost sintetizate în jur de 80 de compuși, derivați substituți de 5-aril-1,3,4-oxadiazoli și tiouree. Compușii sintetizați au fost testați la activitate antimicobacteriană împotriva *M. tuberculosis* H37Rv în cadrul Southern Research Institute, Birmingham, USA. În seria cercetată, o activitate majoră (CMI 98%) a fost înregistrată pentru compusul monosubstituit al tioureei cu fragment alilic, precum și pentru derivatul monosubstituit în baza la 2,4-diclorfenacil și monoetanolamină [52].

### Concluzii

Actualmente în studii clinice sunt evaluate mai multe medicamente noi pentru tratarea TB. Datele disponibile arată diferite proprietăți ale agenților (tabelul 1), și provoacă speculații cu privire la viitoarele direcții de cercetare.

Tabelul 1

#### Conduita clinică a medicamentelor antituberculoase

Medicamentul	Faza de studiu	Potențialul de a scurta tratamentul	Profilul acceptabil de toxicitate	Activ împotriva TB MDR	Util la pacienții TB infectați cu HIV	Activ împotriva TB latente	Interacțiunea cu rifampicina
Rifampicină (doze mari)	II	Da	Se stabilește	Limitat	Da, dar nu împreună cu inhibitori de protează	Da, dar nu de preferință	-
Rifapentină (doze mari)	II	Da*	Se stabilește	Limitat	Se stabilește	Da	-
Moxifloxacin	III	Da	Da	Da	Da	Da*	Da
Gatifloxacin	III	Da	Da (provoacă disglucemie la vârstnici)	Da	Da	Necunoscut	Posibil
TMC207	II	Da*	Se stabilește	Da	Necunoscut	Necunoscut	Da
PA-824	II	Îndoielnic	Da (crește creatinina)	Da	Necunoscut	Da*	Nu
OPC-67683	I/II	Da*	Se stabilește	Da	Necunoscut	Necunoscut	Nu
SQ109	I/II	Da*	Se stabilește	Da	Necunoscut	Necunoscut	Sinergism in vitro
LL3858	I	Da*	Necunoscut	Da	Necunoscut	Necunoscut	Sinergism in vitro

\* date preclinice

Doze mai mari ale rifamicinelor sunt promițătoare și acesta poate fi primul pas, care urmează să fie implementat. Moxifloxacina și gatifloxacina ar putea scurta tratamentul tuberculozei, eventual în combinație cu rifapentină. Administrarea concomitentă de moxifloxacină și PA-824 ar avea efect benefic împotriva TBC latente. PA-824 și TMC207 sunt candidați pentru un regim fără rifampicină pentru tratamentul TB MDR și XDR. SQ109 ar putea îmbunătăți activitatea regimurilor cu rifampicină.

Din păcate, scheme de tratament mai scurte, bazate pe agenții noi, necesită a fi studiate și dezvoltate, pentru a putea fi implementate în practica clinică. Deoarece nu toți compușii noi sintetizați vor manifesta efecte clinice dorite, mai mult ca atât, în prezent doar câteva medicamente sunt în dezvoltare preclinică, este evidentă necesitatea unor studii ample pentru elaborarea a mai multor medicamente noi, cu implicarea producătorilor de medicamente.

Dezvoltarea de noi medicamente ar trebui să aibă o abordare programată, coordonată, deoarece un singur medicament nou nu ar putea fi foarte promițător într-un regim cu medicamente standarde anti-TB, dar ar putea fi foarte activ în asociere cu alte medicamente noi. Este promițător explorarea potențialului de molecule bifuncționale cu mai mult de o țintă în MTB (*M. Spigelman*, prezentat la Workshop 1 International pe farmacologie clinică de droguri tuberculoza, Toronto, Canada, 2008). Ar trebui să fie explorate modalități de a scurta studiile clinice cu medicamente anti-TB noi. Evaluarea biomarkerilor surogat, care prezic riscul de recidivă, ar trebui să fie incluși cât mai mult posibil în studiile clinice. Pentru a facilita studiile

clinice, capacitatea de cercetare ar trebui să fie consolidată în țările în curs de dezvoltare, în care povara TB este cea mai mare.

În cele din urmă, controlul epidemiei TB implică mai mult decât dezvoltarea de noi medicamente. Ar trebui să fie îmbunătățite facilitățile diagnostice și terapeutice ale centrelor de îngrijire a sănătății, precum și statutul socio-economic, bunăstarea generală a pacienților cu TB.

### **Bibliografie**

1. ALVIREZ-FREITES, E. J., J. L. CARTER, AND M. H. CYNAMON. 2002. In vitro and in vivo activities of gatifloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1022-1025.
2. ANDRIES, K., P. VERHASSELT, J. GUILLEMONT, H. W. GOHLMANN, J. M. NEEFS, H. WINKLER, G. J. VAN, P. TIMMERMAN, M. ZHU, E. LEE, P. WILLIAMS, D. DE CHAFFOY, E. HUITRIC, S. HOFFNER, E. CAMBAU, C. TRUFFOT-PERNOT, N. LOUNIS, AND V. JARLIER. 2005. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 307:223-227.
3. ARRORA, S. K., N. SINHA, R. SINHA, R. BATEJA, S. SHARMA, AND R. S. UPADHAYAYA. 2004. Design, synthesis, modelling and activity of novel anti tubercular compounds, abstr. 63. *Abstr. Am. Chem. Soc. Meet.*
4. BARRY, C. E., III, R. A. SLAYDEN, A. E. SAMPSON, AND R. E. LEE. 2000. Use of genomics and combinatorial chemistry in the development of new antimycobacterial drugs. *Biochem. Pharmacol.* 59:221-231.
5. BARRY, P. J., AND T. M. O'CONNOR. 2007. Novel agents in the management of *Mycobacterium tuberculosis* disease. *Curr. Med. Chem.* 14:2000-2008.
6. BERNING, S. E. 2001. THE ROLE OF FLUOROQUINOLONES IN TUBERCULOSIS TODAY. *Drugs* 61:9-18.
7. BLUMBERG, H. M., W. J. BURMAN, R. E. CHAISSON, C. L. DALEY, S. C. ETKIND, L. N. FRIEDMAN, P. FUJIWARA, M. GRZEMSKA, P. C. HOPEWELL, M. D. ISEMAN, R. M. JASMER, V. KOPPAKA, R. I. MENZIES, R. J. O'BRIEN, R. R. REVES, L. B. REICHMAN, P. M. SIMONE, J. R. STARKE, AND A. A. VERNON for the American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. 2003. Treatment of tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 167:603-662.
8. BROGDEN, R. N., AND A. FITTON. 1994. Rifabutin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 47:983-1009.
9. BURMAN, W. J., K. GALLICANO, AND C. PELOQUIN. 2001. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin. Pharmacokinet.* 40:327-341.
10. CHAN, E. D., AND M. D. ISEMAN. 2002. Current medical treatment for tuberculosis. *BMJ* 325:1282-1286.
11. CHEN, P., J. GEARHART, M. PROTOPOPOVA, L. EINCK, AND C. A. NACY. 2006. Synergistic interactions of SQ109, a new ethylene diamine, with front-line antitubercular drugs in vitro. *J. Antimicrob. Chemother.* 58:332-337.
12. COLE, S. T., R. BROSCHE, J. PARKHILL, T. GARNIER, C. CHURCHER, D. HARRIS, S. V. GORDON, K. EIGLMEIER, S. GAS, C. E. BARRY III, F. TEKAIA, K. BADCOCK, D. BASHAM, D. BROWN, T. CHILLINGWORTH, R. CONNOR, R. DAVIES, K. DEVLIN, T. FELTWELL, S. GENTLES, N. HAMLIN, S. HOLROYD, T. HORNSBY, K. JAGELS, A. KROGH, J. MCLEAN, S. MOULE, L. MURPHY, K. OLIVER, J. OSBORNE, M. A. QUAIL, M. A. RAJANDREAM, J. ROGERS, S. RUTTER, K. SEEGER, J. SKELTON, R. SQUARES, S. SQUARES, J. E. SULSTON, K. TAYLOR, S. WHITEHEAD, AND B. G. BARRELL. 1998. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 393:537-544.

13. DE JONGE, M. R., L. H. KOYMANS, J. E. GUILLEMONT, A. KOUL, AND K. ANDRIES. 2007. A computational model of the inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* ATPase by a new drug candidate R207910. *Proteins* 67:971-980.
14. DRLICA, K., X. ZHAO, AND B. KREISWIRTH. 2008. Minimising moxifloxacin resistance with tuberculosis. *Lancet Infect. Dis.* 8:273-275.
15. FUNG-TOMC, J., B. MINASSIAN, B. KOLEK, T. WASHO, E. HUCZKO, AND D. BONNER. 2000. In vitro antibacterial spectrum of a new broad-spectrum 8-methoxy fluoroquinolone, gatifloxacin. *J. Antimicrob. Chemother.* 45:437-446.
16. GILLESPIE, S. H. 2002. Evolution of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: clinical and molecular perspective. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:267-274.
17. GILLESPIE, S. H., AND O. BILLINGTON. 1999. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 44:393-395.
18. GILLESPIE, S. H., AND N. KENNEDY. 1998. Fluoroquinolones: a new treatment for tuberculosis? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2:265-271.
19. GILLESPIE, S. H., I. MORRISSEY, AND D. EVERETT. 2001. A comparison of the bactericidal activity of quinolone antibiotics in a *Mycobacterium fortuitum* model. *J. Med. Microbiol.* 50:565-570.
20. GINSBERG, A. M., AND M. SPIGELMAN. 2007. Challenges in tuberculosis drug research and development. *Nat. Med.* 13:290-294.
21. GINSBURG, A. S., J. H. GROSSET, AND W. R. BISHAI. 2003. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect. Dis.* 3:432-442.
22. d. 349:1977-1978.
23. HORWITH, G., M. PROTOPOPOVA, L. LYER, J. MIRSALIS, Y. LI, AND R. SWEZEY. 2008. Drug-drug interaction studies of SQ109 with first-line anti-TB drugs, abstr. 16. Abstr. 1st Int. Workshop Clin. Pharmacol. Tuberculosis Drugs. Toronto, Canada.
24. IBRAHIM, M., K. ANDRIES, N. LOUNIS, A. CHAUFFOUR, C. TRUFFOT-PERNOT, V. JARLIER, AND N. VEZIRIS. 2007. Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:1011-1015.
25. ISEMAN, M. D. 2002. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur. Respir. J. Suppl.* 36:87s-94s.
26. JAYARAM, R., S. GAONKAR, P. KAUR, B. L. SURESH, B. N. MAHESH, R. JAYASHREE, V. NANDI, S. BHARAT, R. K. SHANDIL, E. KANTHARAJ, AND V. BALASUBRAMANIAN. 2003. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of rifampin in an aerosol infection model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47:2118-2124.
27. JI, B., N. LOUNIS, C. MASLO, C. TRUFFOT-PERNOT, P. BONNAFOUS, AND J. GROSSET. 1998. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2066-2069.
28. JIA, L., J. E. TOMASZEWSKI, C. HANRAHAN, L. COWARD, P. NOKER, G. GORMAN, B. NIKONENKO, AND M. PROTOPOPOVA. 2005. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br. J. Pharmacol.* 144:80-87.
29. JIA, L., J. E. TOMASZEWSKI, P. E. NOKER, G. S. GORMAN, E. GLAZE, AND M. PROTOPOPOVA. 2005. Simultaneous estimation of pharmacokinetic properties in mice of three anti-tubercular ethambutol analogs obtained from combinatorial lead optimization. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 37:793-799.
30. LUBASCH, A., I. KELLER, K. BORNER, P. KOEPPE, AND H. LODE. 2000. Comparative pharmacokinetics of ciprofloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, trovafloxacin, and moxifloxacin after single oral administration in healthy volunteers. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44:2600-2603.
31. MANJUNATHA, U. H., R. LAHIRI, B. RANDHAWA, C. S. DOWD, J. L. KRAHENBUHL, AND C. E. BARRY III. 2006. *Mycobacterium leprae* is naturally resistant to PA-824. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50:3350-3354.

32. MITCHISON, D. A. 1995. Rifabutin in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tuber. Lung Dis.* 76:277.
33. MOR, N., B. SIMON, N. MEZO, AND L. HEIFETS. 1995. Comparison of activities of rifapentine and rifampin against *Mycobacterium tuberculosis* residing in human macrophages. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39:2073-2077.
34. MUNSIFF, S. S., C. KAMBILI, AND S. D. AHUJA. 2006. Rifapentine for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin. Infect. Dis.* 43:1468-1475.
35. MWINGA, A., AND F. P. BERNARD. 2004. Prospects for new tuberculosis treatment in Africa. *Trop. Med. Int. Health* 9:827-832.
36. NIKONENKO, B. V., M. PROTOPOPOVA, R. SAMALA, L. EINCK, AND C. A. NACY. 2007. Drug therapy of experimental tuberculosis (TB): improved outcome by combining SQ109, a new diamine antibiotic, with existing TB drugs. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51:1563-1565.
37. O'BRIEN, R. J., AND P. P. NUNN. 2001. The need for new drugs against tuberculosis. Obstacles, opportunities, and next steps. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163:1055-1058.
38. PAPADOPOULOU, M. V., W. D. BLOOMER, AND M. R. MCNEIL. 2007. NLCQ-1 and NLCQ-2, two new agents with activity against dormant *Mycobacterium tuberculosis*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 29:724-727.
39. PELOQUIN, C. A., D. J. HADAD, L. P. MOLINO, M. PALACI, W. H. BOOM, R. DIETZE, AND J. L. JOHNSON. 2008. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 52:852-857.
40. PRETET, S., A. LEBEAUT, R. PARROT, C. TRUFFOT, J. GROSSET, A. T. DINH-XUAN, et al. 1992. Combined chemotherapy including rifabutin for rifampicin and isoniazid resistant pulmonary tuberculosis. *Eur. Respir. J.* 5:680-684.
41. ROSENTHAL, I., M. ZHANG, J. GROSSET, AND E. NUERMBERGER. 2008. Is it possible to cure TB in weeks instead of months? abstr. 19. Abstr. 1st Int. Workshop Clin. Pharmacol. Tuberculosis Drugs, Toronto, Canada.
42. SALIU, O. Y., C. CRISMALE, S. K. SCHWANDER, AND R. S. WALLIS. 2007. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Antimicrob. Chemother.* 60:994-998.
43. SCHENTAG, J. J. 2000. Clinical pharmacology of the fluoroquinolones: studies in human dynamic/kinetic models. *Clin. Infect. Dis.* 31(Suppl. 2):S40-S44.
44. STASS, H., AND D. KUBITZA. 1999. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J. Antimicrob. Chemother.* 43(Suppl. B):83-90.
45. STEIN, G. E. 1996. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin. Infect. Dis.* 23(Suppl. 1):S19-S24.
46. VEZIRIS, N., N. LOUNIS, A. CHAUFFOUR, C. TRUFFOT-PERNOT, AND V. JARLIER. 2005. Efficient intermittent rifapentine-moxifloxacin-containing short-course regimen for treatment of tuberculosis in mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49:4015-4019.
47. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2002. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Stop TB communicable diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
48. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2003. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes, 3rd ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
49. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2006. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
50. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2007. W.H.O. Report 2007. Global tuberculosis control. Surveillance, planning and financing. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

51. YOSHIMATSU, T., E. NUERMBERGER, S. TYAGI, R. CHAISSON, W. BISHAI, AND J. GROSSET. 2002. Bactericidal activity of increasing daily and weekly doses of moxifloxacin in murine tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 46:1875-1879.
52. РЫБКОВСКАЯ З. Синтез и исследование 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тиолов и их производных. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук. Кишинёв, 2013.  
[http://www.cnaa.md/files/theses/2013/23169/zinaida\\_ribcovskaia\\_abstract\\_ru.pdf](http://www.cnaa.md/files/theses/2013/23169/zinaida_ribcovskaia_abstract_ru.pdf)

## EVALUAREA COMPOZIȚIEI SUBSTANȚELOR FENOLICE ALE UNOR SPECII DE PLANTE DIN FAMILIA *LAMIACEAE*

Igor Casian<sup>1</sup>, Ana Casian<sup>1</sup>, Ion Ungureanu<sup>2</sup>

Centrul Științific în domeniul Medicamentului<sup>1</sup>, Centrul de Cultivare a Plantelor Medicinale<sup>2</sup>,  
USMF “Nicolae Testemițanu”

### Summary

#### *Evaluation of the the phenolic substances composition of some plant species from Lamiaceae family*

Phytochemical analysis of 21 plant species from *Lamiaceae* family has been carried out. Two groups of biologically active compounds were developed: hydroxycinnamic acids, in particular rosmarinic acids, and flavone glycosides, including those methoxylated. The quantitative analysis results have shown, that in some species from *Origanum*, *Salvia* and *Monarda* genera the content of these substances is high enough to study them, as potential sources of new pharmaceutical products with hepato- and angioprotective, antiinflammatory, antioxidant and other effects. The most interesting, from this point of view, species are *Monarda fistulosa* L. and *Salvia sclarea* L., as well as two officinal species: *Origanum vulgare* L. and *Salvia officinalis* L.

### Rezumat

S-a efectuat analiza fitochimică a 21 specii de plante din familia *Lamiaceae*, în care s-au depistat două grupe de compuși biologic activi: acizii hidroxicinamici, în special acidul rozmarinic, și glicozidele flavonice, inclusiv cele metoxilate. Rezultatele analizei cantitative au arătat, că în unele specii din genurile *Origanum*, *Salvia* și *Monarda*, conținutul acestor substanțe este suficient de mare, fapt ce predispune la studierea lor în calitate de surse potențiale ale noilor produse farmaceutice cu acțiuni hepato- și angioprotectoare, antiinflamatoare, antioxidante și altele. Cele mai interesante din acest punct de vedere sunt speciile *Monarda fistulosa* L. și *Salvia sclarea* L., precum și două specii oficinale: *Origanum vulgare* L. și *Salvia officinalis* L.

### Actualitatea

Familia *Lamiaceae* include un spectru larg de genuri și specii de plante, majoritatea cărora produc uleiuri volatile, fapt ce determină diapazonul lor de aplicare. Unele specii sunt oficinale, altele sunt utilizate în industria alimentară și cosmetică. S-a format o tradiție conform căreia, dacă o plantă produce ulei volatil, anume acesta se consideră “chintesența plantei” și, ca urmare, atrage cel mai mult atenția cercetătorilor. Ca rezultat, compoziția chimică și proprietățile uleiurilor volatile au fost cel mai detaliat cercetate, în timp ce altor substanțe biologic active, prezente în plantele corespunzătoare, li se acordă puțină atenție, uneori până la ignorare. Acest fapt este reflectat și în abordarea standardizării plantelor medicinale. De exemplu, din 9 plante din familia *Lamiaceae*, incluse în Farmacopeia Europeană, numai 3 sunt standardizate după acizii hidroxicinamici, celelalte – după conținutul și compoziția uleiului volatil [1]. În același timp, în sursele bibliografice sunt descrise diverse efecte farmacologice ale acestor plante, care pot fi explicate prin prezența acizilor hidroxicinamici și / sau flavonoidelor. Concomitent se