

**RECEȚIONAT**

Agencia Națională pentru Cercetare  
și Dezvoltare \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

**AVIZAT**

Secția AȘM \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 2024

## **RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL**

**pentru etapa 2023**

**privind implementarea proiectului din cadrul  
Programului de Stat (2020–2023)**

Proiectul (titlul) „Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare”

Cifrul proiectului           **20.80009.8007.14**

Prioritatea Strategică       **Sănătate**

Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”

**CEBAN Emil**

*E. Ceban*

Președintele Consiliului Științific

**GROPPA Stanislav**

*Stanislav Groppa*

Conducătorul proiectului

**VALICA Vladimir**

*V. Valica*



Chișinău 2024

*Mitod*

## CUPRINS:

1. Scopul și obiectivele etapei 2023
2. Acțiunile planificate și realizate în 2023
3. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba română (Anexa nr. 1)
4. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect 2023 în limba engleză (Anexa nr. 1)
5. Impactul științific/social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute
6. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect 2023:
  - Lista publicațiilor științifice 2023 (Anexa nr. 2)
  - Lista participărilor la conferințe
  - Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media
7. Executarea devizului de cheltuieli (Anexa nr. 3)
8. Componenta echipei proiectului pentru anul 2023 (Anexa nr. 4)
9. Informații suplimentare (Anexa nr. 5)

### 1. Scopul etapei 2023 conform proiectului depus la concurs (obligatoriu)

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

### 2. Obiectivele etapei 2023 (obligatoriu)

- I. Obținerea principiilor active prin sinteză, introducerea în cultură și cultivarea produselor vegetale / plantelor producătoare; studii de compatibilitate fizico-chimică.
- II. Studii fizico-chimice și fitochimice; obținerea substanțelor active; cercetări de preformulare.
- III. Evaluarea preclinică a activității, inofensivității și a potențialului farmacologic a produselor medicamentoase antiinfecțioase.
- IV. Cercetarea activității antimicrobiene *in vitro* a substanțelor active investigate și a amestecurilor model.
- V. Studii tehnologice, farmacocinetice, de biodisponibilitate, de validare, stabilitate, standardizare și elaborarea DAN.

### 3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei 2023 (obligatoriu)

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

- Obținerea izomerului 2,4- diclorofenilviniltriazolonei, purificare, confirmarea stării/gradului de puritate, caracterizarea fizico-chimică a compusului obținut prin metode fizico-chimice.
- Cultivarea speciilor de *Solidago* în cadrul colecției CȘPDPM a USMF „Nicolae Testemițanu”: optimizarea condițiilor de creștere, analiza fitochimică, colectarea și uscarea materiei prime.
- Cultivarea speciei *Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘPDPM, USMF „Nicolae Testemițanu” pentru asigurarea cu materie primă necesară la îndeplinirea unor sarcini din proiect; optimizarea condițiilor de creștere a monardei.
- Recoltarea și procesarea produsului vegetal „Herbă de monardă”.

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

- Studii fizico- chimice asupra 4- clorofenilviniltriazolonei și elaborarea metodelor de analiză.
- Cercetări fitochimice asupra speciilor *Solidago virgaurea* și *Solidago canadensis* din flora Republicii Moldova: obținerea produselor extractive din diferite produse vegetale obținute de la speciile genului *Solidago*, analiza calitativă și cantitativă a principalelor grupe de compuși chimici din speciile genului *Solidago* (saponozide, flavonoide, compuși fenolici, carotenoide, uleiuri volatile) – finalizarea studiilor.
- Obținerea substanțelor active (ulei volatil cu și fără timochinonă) din herbă de monardă pentru studii farmaceutice și farmacologice.
- Analiza fito-chimică a plantelor de monardă, anul IV de vegetație, în faza optimă de recoltare.

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

- Determinarea toxicității cronice a compusului obținut prin sinteză, a extractelor obținute din produsele vegetale ale speciilor genului *Solidago*, a formulării optimale de picături auriculare pe animale de laborator (șoareci și șobolani) și *in vitro*, cu investigații biochimice.
- Determinarea activității antibacteriene a extractelor obținute din produsele vegetale din *Solidago*, a formulării optimale de picături auriculare pe culturi de fungi din g. *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*; și culturi microbiene implicate în dezvoltarea otitelor și otomicozelor.
- Efectuarea sarcinilor tehnologice și bioanalitice în studiile preclinice, unde va fi cazul, în acest proiect.
- Studii de biodisponibilitate și farmacocinetică a substanțelor active din formele farmaceutice stomatologice din monardă.

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

- Determinarea activității antibacteriene și antifungice a produselor vegetale din sp. *Solidago* aplicând testele PCR în timp real (RT-PCR) cu timp scurt de transformare.

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

- Studii de stabilitate pentru formele farmaceutice elaborate; analiza periodică a seriilor cercetate în timpul depozitării experimentale. Prelucrarea datelor obținute, întocmirea rapoartelor de stabilitate, stabilirea termenului de valabilitate.
- Cercetări de preformulare și formulare a capsulelor cu extractele obținute din speciile genului *Solidago*. Standardizarea produsului vegetal din speciile genului *Solidago* și a formei farmaceutice elaborate. Analiza, standardizarea și elaborarea DAN pentru picăturile auriculare combinate.
- Studii de stabilitate pentru formele farmaceutice stomatologice pe bază de monardă.

**4. Acțiunile realizate (obligatoriu)**

- Au fost sintetizate următoarele serii de 4-clorofenilviniltriazolonă, cantități suficiente pentru cercetările planificate în anul 2023.
- Au fost antrenate metode moderne de sinteză organică determinate de obiectivele ce stau la baza cercetării curente, ce țin de studiul reacției de obținere a viniltriazolului substituiți stereoizomeri cu participarea aminelor secundare și acizilor organici.
- Au fost realizate observații fenologice și lucrări de întreținere a plantației cu splinută *Solidago virgaurea* din cadrul colecției CȘPDPM a USMF „Nicolae Testemițanu”. În perioada martie - iunie, s-au întreprins măsuri de întreținere și de separare a tufelor plantelor de *S. virgaurea*. Rizomii de splinută *S. virgaurea* și de sânziene-de-grădină *S. canadensis*, în perioada martie - aprilie, au fost colectați și uscați în aer liber și apoi utilizați în calitate de materie primă pentru obținerea extractelor uscate și în cercetările fitochimice. Rizomii de *S. virgaurea* au fost

colecții din flora spontană, din cadrul rezervației peisagistice „Trebujeni”, raionul Orhei, iar rizomii de *S. canadensis* – din cadrul colecției CȘPDPM a USMF „Nicolae Testemițanu”.

- A fost determinată activitatea antibacteriană și antifungică a produselor vegetale din *sp. Solidago*.
- Au fost determinați unii parametri de standardizare pentru produsele vegetale de tip *Herba* ale speciilor g. *Solidago*.
- A fost studiată activitatea antibacteriană a formulării optimale de picături auriculare.
- Au fost realizate și evaluate în timp real și accelerat studiile de stabilitate pentru a defini termenul de valabilitate și a evidenția condițiile primordiale de păstrare conformă.
- A fost elaborată și validată metoda cromatografică HPLC de dozare a acetatului de dexametazonă (Dex), clorhidratului de loradină (Lor) și a clorhidratului de ciprofloxacina (Cip) din forma farmaceutică combinată cu ulei volatil de busuioc.
- Au fost testate și determinate condițiile optimale de cultivare a *sp. Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘPDPM (concentrația fertilizanților minerali N, P, K, regimul de irigare, factorii pedologic și orografic).
- Au fost efectuate observații și măsurări morfologice asupra părților vegetale și generative ale plantelor de *M. fistulosa* L.
- S-au elaborat procedee tehnologice de obținere a două substanțe individuale timochinonă (TQ) și timohidrochinonă (THQ) din *sp. Monarda fistulosa* L.
- Au fost obținute substanțe active: ulei volatil de monardă cu și fără TQ, extract fluid de monardă, substanțele (TQ) și (THQ) pentru studii farmaceutice și farmacologice.
- Evaluarea mostrelor de srot obținute după hidrodistilarea uleiului volatil din herba de monardă ca sursă de flavonozide și acizi hidroxicinamici..
- Au fost realizate studii de stabilitate pentru formele stomatologice pe bază de monardă.

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

- A fost elaborată o metodă stereoselectivă pentru sinteza viniltriazolului în condițiile reacției lui Kneuvengel. Cu ajutorul cromatografiei în strat subțire a fost monitorizată decurgerea reacției și puritatea produselor. Substanțele de interes au fost purificate prin recristalizare, cromatografie pe coloană și cromatografie preparativă în strat subțire. Structura și puritatea compușilor a fost stabilită prin metode fizico-chimice moderne de analiză, cum ar fi spectroscopia în infraroșu, spectroscopia RMN, analiza cu raze X, analiză elementară, HPLC, punctul de topire.
- Au fost obținute extracte uscate din produse vegetale de tip *Folia*, *Flores* și *Herba* – frunze, flori și părți aeriene de la speciile de *S. virgaurea* și *S. canadensis*. Produsele vegetale respective de la plantele speciilor de *Solidago* au fost extrase cu alcool etilic de 60% timp de 30 minute de agitare continuă, procedeul fiind repetat de 5 ori, până la epuizarea maximă. Extractele au fost filtrate prin hârtia Whatman nr. 2 sub vid, utilizând pâlnia Buchner. Extractele combinate s-au evaporat la rotovapor până la uscat la presiune redusă, temperatura 40<sup>0</sup> C și au fost păstrate la frigider până la analiză.
- Studiul de determinare a activității antibacteriene și antifungice a produselor vegetale din *sp. Solidago* a avut la bază stabilirea *in vitro* a capacității de inhibiție a creșterii și multiplicare a

agenților patogeni prin determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) a probelor studiate (Proba 3a. Extract din *Solidago virgaurea* părți aeriene; Proba 3b. Extract din *Solidago virgaurea* rădăcini cu rizomi; Proba 3c. Extract din *Solidago canadensis* părți aeriene; Proba 3d. Extract din *Solidago canadensis* rădăcini cu rizomi) utilizând tulpinile certificate de microorganisme *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Candida albicans* (ATCC 60193), *Aspergillus flavus* (ATCC9643), *Aspergillus fumigatus* (ATCC 204305), *Aspergillus niger* (ATCC 16888). Determinarea activității antibacteriene și antifungice a fost realizată prin testele PCR în timp real, cu aplicarea metodei diluțiilor de serie pe medii lichide cu obținerea concentrațiilor de 25 – 150 mg/ml pentru fiecare component individual (tabelul 1-3).

Tabel 1. Determinarea activității antibacteriene și antifungice a produselor extractive din sp. *Solidago* după expoziția de 24 ore.

Microorganism	Proba 3a				Proba 3c				Proba 3b	Proba 3d	Control
	150	100	50	25	150	100	50	25	150	150	
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
<i>Candida albicans</i>	-	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+
<i>Aspergillus flavus</i>	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+

Tabel 2. Determinarea activității antibacteriene și antifungice a produselor extractive din sp. *Solidago* după expoziția de 48 ore.

Microorganism	Proba 3a				Proba 3c				Proba 3b	Proba 3d	Control
	150	100	50	25	150	100	50	25	150	150	
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
<i>Aspergillus flavus</i>	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+
<i>Aspergillus niger</i>	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+

Tabel 3. Determinarea activității antibacteriene și antifungice a produselor extractive din sp. *Solidago* după expoziția de 120 ore.

Microorganism	Proba 3a				Proba 3c				Proba 3b	Proba 3d	Control
	150	100	50	25	150	100	50	25	150	150	
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
<i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+

- Pentru parametrul „Pierdere la uscare” s-au obținut următoarele date: pentru produsul vegetal *Solidaginis virgaureae herba* – 11,2% (Ph. Eur. – maxim 12,0%), iar pentru produsul vegetal *Solidaginis canadensis herba* – 9,6% (Ph. Eur. – maxim 10,0%). Rezultatele testului la „Cenușa totală” relevă o valoare de 4,8% pentru *Solidaginis virgaureae herba* (Ph. Eur. – maxim 8,0%) și un conținut de cenușă de 3,5% pentru *Solidaginis canadensis herba* (Ph. Eur. – maxim 7,0%). Pentru parametrul „Cenușă insolubilă” în acid clorhidric s-au determinat următoarele rezultate: *Solidaginis virgaureae herba* – 0,8%, iar pentru *Solidaginis canadensis herba* – 0,5% (Ph. Eur. – maxim 1,0%).
- Rezultatele studiului **activității antibacteriene a formulării optimale de picături auriculare** a avut la bază stabilirea *in vitro* a capacității de inhibiție a creșterii și multiplicare a agenților patogeni prin determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) a probelor studiate (Proba 2a. Forma farmaceutică picături auriculare combinate; Proba 2b. Amestec mecanic clorhidrat de ciprofloxacina 0,1 g + nitrat de econazol 0,1 g; Proba 2c. Amestec mecanic nitrat de econazol 0,1 g + ulei volatil de busuioc 0,1g; Proba 2d. Amestec mecanic nitrat de econazol 0,1 g + clorhidrat de ciprofloxacina 0,1 g + ulei volatil de busuioc 0,1g; Proba 2e. Nitrat de econazol 0,1 g; Proba 2f. Ulei volatil de busuioc 0,1g; Proba 2g. Soluția Placebo. Proba 2h. Clorhidrat de ciprofloxacina 0,1; Proba 2i. Clorhidrat de ciprofloxacina 0,1 g + ulei volatil de busuioc 0,1g), utilizând tulpinile certificate de microorganisme *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Candida albicans* (ATCC 60193), *Aspergillus flavus* (ATCC9643), *Aspergillus fumigatus* (ATCC 204305), *Aspergillus niger* (ATCC 16888). Determinarea activității antibacteriene a fost realizată prin teste PCR în timp real, cu aplicarea metodei diluțiilor de serie pe medii lichide obținerea concentrațiilor de concentrații de 0,25 – 2 mg/ml pentru fiecare component individual.

Tabel 4. Determinarea activității antibacteriene după expoziția de 24 ore.

Microorganism	Proba 2a				Proba 2b				Proba 2c				Proba 2d				Proba 2e				Proba 2f				Proba 2g				Proba 2h				Proba 2i				Control				
	6	3	1.5	0.75	4	2	1	0.5	4	2	1	0.5	6	3	1.5	0.75	2	1	0.5	0.25	2	1	0.5	0.25	6	3	1.5	0.75	2	1	0.5	0.25	4	2	1	0.5					
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Candida albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+
<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+

Tabel 5. Determinarea activității antibacteriene după expoziția de 48 ore.

Microorganism	Proba 2a				Proba 2b				Proba 2c				Proba 2d				Proba 2e				Proba 2f				Proba 2g				Proba 2h				Proba 2i				Control				
	6	3	1.5	0.75	4	2	1	0.5	4	2	1	0.5	6	3	1.5	0.75	2	1	0.5	0.25	2	1	0.5	0.25	6	3	1.5	0.75	2	1	0.5	0.25	4	2	1	0.5					
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+



Tabel 6. Determinarea activității antibacteriene după expoziția de 120 ore.

Microorganism	Proba 2a				Proba 2b				Proba 2c				Proba 2d				Proba 2e				Proba 2f				Proba 2g				Proba 2h				Proba 2i				Control				
	6	3	1.5	0.75	4	2	1	0.5	4	2	1	0.5	6	3	1.5	0.75	2	1	0.5	0.25	2	1	0.5	0.25	6	3	1.5	0.75	2	1	0.5	0.25	4	2	1	0.5					
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
<i>Candida albicans</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
<i>Aspergillus flavus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	+	+	+
<i>Aspergillus fumigatus</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+
<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+

NOTA: + prezenta creșterea, - lipsa creșterea

Rezultate menționate în tabel denotă că forma farmaceutică picături auriculare combinate (Proba 2a) și-a manifestat activitatea antibacteriană pe toate tulpinile testate, fiind stabilite CMI= 0,8 mg/ml, fără a-și modifica activitatea după 48 și 120 ore de expoziție.

- Studiile de stabilitate au fost realizate și evaluate în timp real și accelerat pentru a defini termenul de valabilitate și a evidenția condițiile primordiale de păstrare conformă. Picăturile auriculare cercetate reprezintă o suspensie, care din punct de vedere cinetic are tendință spre instabilitate, fapt ce a determinat necesitatea efectuării studiilor. În studiul degradării în condiții de stres, cei mai importanți factori sunt hidroliza acidă și bazică, oxidarea, fotoliza și degradarea termică. Pentru a evidenția influența acizilor asupra formei farmaceutice studiate – picături auriculare combinate cu conținut de ciprofloxacina, econazol și ulei volatil de busuioc s-a utilizat soluția HCl 0,1 mol/l. Pentru a evidenția influența bazelor asupra formei farmaceutice s-a utilizat soluția NaOH 0,1 mol/l. Determinările la spectrofotometru s-au efectuat imediat după hidroliză, la 3, 24 ore și 20 zile. S-a determinat că atât ciprofloxacina cât și econazol sunt stabile la hidroliza acidă, iar după 24 de ore clorhidratul de ciprofloxacina oferă fluctuații de concentrație, explicate prin inițierea unor procese de degradare în mediu bazic. Acțiunea oxidanților a fost determinată prin interacțiunea formei farmaceutice cu soluția H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 3%, în urma căreia s-a constatat că ambele substanțe sunt stabile. În urma evaluării acțiunii fotolitice asupra formei farmaceutice la lumina lămpii ultraviolete și la lumina soarelui s-a demonstrat fotosensibilitatea ambelor substanțe analizate. Rezultatele determinărilor au arătat că ambele substanțe sunt stabile sub acțiunea stresului termic de 40<sup>0</sup> C și 60<sup>0</sup> C.

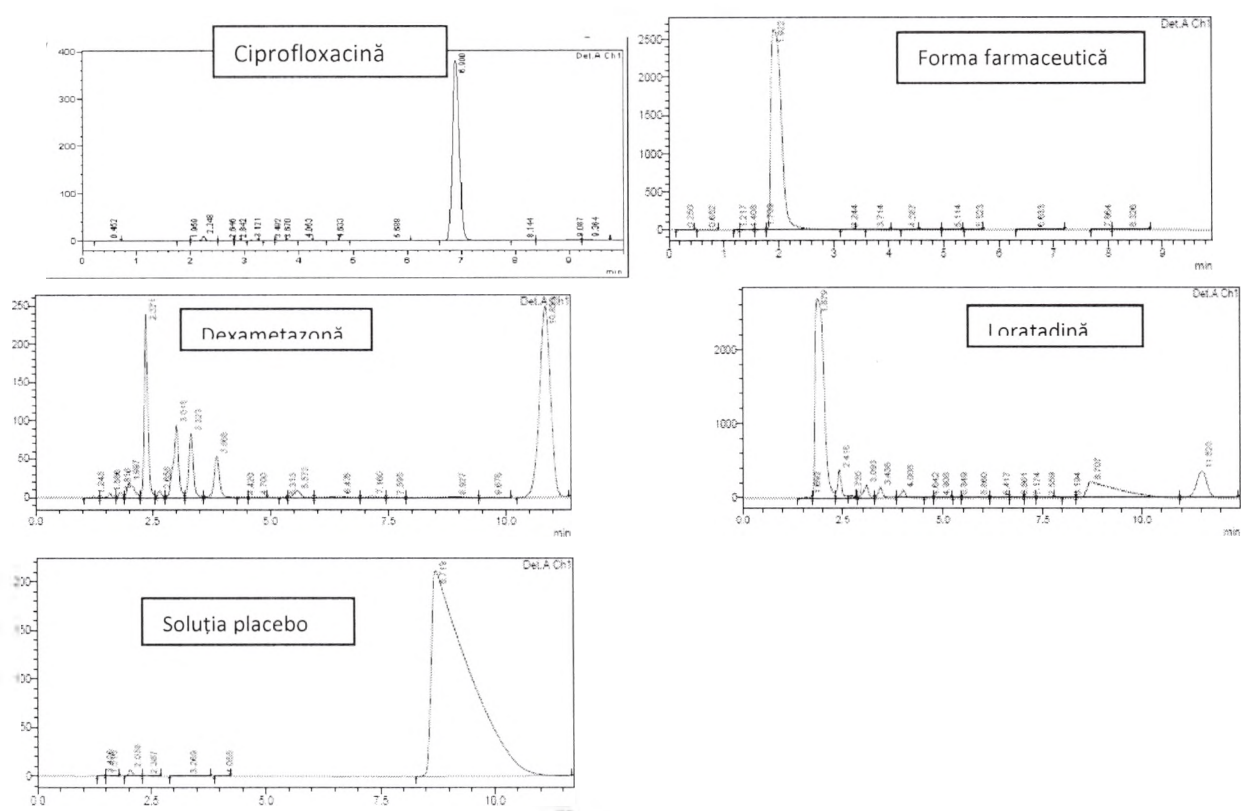
Forma a fost depozitată pentru o perioadă îndelungată de timp, în condiții obișnuite, la temperatura de 25<sup>0</sup> C ± 2<sup>0</sup> C; umiditatea relativă 60% ± 5%. Periodicitatea testului în timp real s-a efectuat la intervale egale de timp: 0, 1, 2, 3, 6 luni. În această perioadă s-au monitorizat principalii parametri de calitate: identificare, pH, aspect, vâscozitate și conținutul substanțelor active.

Pe baza analizei datelor de stabilitate s-a concluzionat că clorhidrat de ciprofloxacină și nitrat de econazol, picături auriculare este stabil din punct de vedere fizico-chimic și microbiologic în ambalajul propus.

Durata de valabilitate propusă: la moment 15 luni; studiile de stabilitate continuă. Durata de valabilitate propusă estimativ 2 ani. Condiții de păstrare: Produsul se depozitează la temperaturi sub 25<sup>0</sup> C, în ambalajul original.

- A fost elaborată și validată metoda cromatografică HPLC de dozare a acetatului de dexametazonă (Dex), clorhidratului de loratadină (Lor) și a clorhidratului de ciprofloxacină (Cip) din forma farmaceutică combinată cu ulei volatil de busuioc. Pentru dozarea principiilor activi din forma farmaceutică elaborată s-au înregistrat cromatogramele soluțiilor standard de substanțe medicamentoase (Cip, Dex, Lor), a formei farmaceutice și a soluției placebo (figura 1). Condițiile separării cromatografice: faza staționară – coloana cromatografică NUCLEOSIL® 100-5 C18 5 μm particles cu dimensiunile 150 mm x 4,0 mm; faza mobilă – amestec din acid ortofosforic 0,1%, soluție de acetonitril și soluție de metanol aduse la un pH=3,0 cu trietilamina; debitul fazei mobile – 1 ml/min; temperatura 40<sup>0</sup> C; volumul de injecție-20μl; UV-detector – 280nm. Pentru determinarea cantitativă a fiecărui component a fost pregătită soluția amestecului de fază mobilă 0,1% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>-ACN(65:35)-MeOH(80:20), pH 3,0.

Figura 1. Cromatogramele soluțiilor standard de substanțe medicamentoase, a formei farmaceutice și a soluției placebo.



- S-a determinat conținutul cantitativ al fiecărui ingredient, care s-a încadrat în limitele 98-102%. A fost efectuată validarea metodei HPLC de dozare a Dex, Lor, Cip din picături combinate și s-a stabilit: limita de detecție (LOD) și limita de cuantificare (LOQ) pentru Dex, Lor, Cip. S-a cercetat linearitatea metodei spectrofotometrice de dozare a Dex, Lor, Cip din picături combinate pe domeniile de concentrație 160-360 μg/ml. Determinările au fost efectuate în triplicate. Valoarea  $R^2$  (regresia liniară prin metoda celor mai mici pătrate) este mai mare de 0,97 pentru Dex, Lor, Cip. A fost determinată repetabilitatea pentru 6 probe, la nivelul de concentrație a substanței medicamentoase de 100%, în aceeași zi, respectându-se aceleași condiții; precizia intermediară (de către diverși operatori cercetată în 2 zile diferite, în aceleași condiții, efectuându-se câte 6 determinări) și robustețea metodei. Rezultatele obținute denotă că, metoda spectrofotometrică elaborată este repetabilă, precisă și robustă ( $RSD < 2$ ).
- Biomasa de monardă recoltată, uscată și procesată în anul 2022 și 2023 s-a utilizat pentru optimizarea parametrilor tehnologici de obținere a uleiului volatil cu timochinonă (TQ). Ca rezultat s-a propus un nou procedeu, care permite obținerea uleiului volatil cu conținut mai înalt de TQ (48-56% vs. 20-32% conform metodei precedente) și conținut mai jos de fenoli reziduali (până la 12% vs. 23-32%). Randamentul TQ s-a majorat prin optimizarea parametrilor de fermentație a produsului vegetal și prin utilizarea hidrodistilării în două etape cu oxidarea intermediară a timohidrochinonei (THQ) formate în prima etapă. Prin optimizarea ulterioară a perioadei de colectare și a condițiilor de uscare și depozitare pentru materia primă s-a reușit creșterea conținutului de TQ în uleiul volatil până la 58-63% și micșorarea conținutului fenolilor volatili reziduali până la 4-5%. Uleiul volatil cu astfel de componență este mult mai potrivit pentru izolarea substanțelor individuale TQ și THQ. Totodată, utilizarea hidrolatului rezidual, obținut în cadrul procesului tehnologic al seriilor anterioare, în loc de apă, a îmbunătățit umectarea produsului vegetal și a crescut randamentul uleiului volatil și a TQ cu aproximativ 8-9%.
- S-au elaborat procedee tehnologice de obținere a substanței THQ prin reducerea TQ direct din uleiul volatil de monardă cu acid ascorbic sau acid sulfuros și a substanței TQ prin oxidarea THQ cu peroxid de hidrogen sau acid azotos. Ambele substanțe, obținute în formă cristalină, au puritatea circa 98% și pot fi utilizate în diferite studii farmacologice.
- Au fost obținute substanțe active: ulei volatil de monardă cu și fără timochinonă, extract fluid de monardă, substanțele individuale TQ și THQ, în cantități suficiente, pentru studiile farmaceutice și preclinice planificate. Substanțele enumerate au fost standardizate conform documentației analitico-normative elaborate anterior.
- Evaluarea mostrelor de șrot, după hidrodistilarea materiei prime proaspete, a arătat că o mare parte (32 - 66%, în dependență de timpul distilării) a acidului monardic A (componentul principal din grupul acizilor salvianolici) se transformă în acid salvianolic A, care la fel posedă acțiune farmacologică, dar se oxidează ușor la păstrare sau procesare. Însă, micșorarea timpului de distilare, benefic pentru menținerea acidului monardic A, duce la extragerea incompletă a uleiului volatil. Alte grupe de compuși polifenolici s-au păstrat bine (de la 77.3±12.7% până la 85.2±3.6%) și mai puțin dependent de parametrii procesului de distilare. În șrotul rămas după distilarea materiei prime fermentate s-au regăsit doar glicozide flavonice în cantități semnificative (circa 41%). Alte grupe de polifenoli s-au oxidat aproape complet. Astfel, șrotul

obținut după hidrodistilarea uleiului volatil din herbă proaspătă de monardă poate fi o sursă de flavonozide și acizi hidroxicinamici, iar cel rămas din materia primă fermentată nu prezintă interes în acest sens.

- Studiile de stabilitate pentru formele stomatologice pe bază de monardă aflate în derulare, confirmă stabilitatea formelor elaborate timp de 18 luni pentru picături bucofaringiene pe bază de PEG, gel și pastă, păstrate în condiții normale (sub 25°C), iar pentru unguent – la temperatura sub 15°C.
- 6. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului (obligatoriu)**
- **Impactul științific** constă în creșterea competitivității și vizibilității activității de cercetare: articole publicate, participări la conferințe științifice. Toate acestea au creat premisele de a încheia parteneriate de cercetare, de a dezvolta proiecte comune cu alte instituții similare ale Uniunii Europene, inclusiv cele din România, și de a participa la concursurile anunțate de programele Horizon 2020 și Horizon Europe.
  - Ca **impact economic**, rezultatele obținute în cadrul proiectului contribuie semnificativ în perspectivă la apariția unor noi preparate autohtone antiinfecțioase stomatologice și auriculare inofensive pe piața farmaceutică, reducerea consumului de antibiotice și a rezistenței bacteriene și fungice. Ca urmare, va fi, la fel, posibil crearea noilor locuri de muncă și creșterea defalcărilor în bugetul consolidat.
  - Ca **impact social** proiectul contribuie la dezvoltarea și calificarea resurselor umane, prin atragerea și implicarea tinerilor cercetători în activități de cercetare complexe, interdisciplinare și multinaționale.

**7. Colaborare la nivel național și internațional în cadrul implementării proiectului (după caz)**

La nivel național pe parcursul derulării proiectului de cercetare aa. 2020-2023 au fost efectuate cercetări comune:

- în Laboratorul de infecții intraspitalicești au fost efectuate cercetări cu privire la determinarea activității antibacteriene;
- la Institutul de Chimie a fost realizată sinteza compusului antifungic;
- în Laboratorul Microbiologia și Morfologia tuberculozei al Institutului de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” a fost cercetată activitatea antimicrobiană in vitro a substanțelor active investigate și a amestecurilor model;
- în colaborare cu colegii din Laboratorul Biochimia Plantelor, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor al USM, s-a inițiat un experiment pilot de cultivare a monardei prin multiplicare vegetativă *in vitro*. Rezultatele primare ale studiului fitochimic, efectuat pe mostrele obținute, confirmă menținerea fenotipului și conținutului înalt de compuși fenolici volatili, ca și în planta mamă.

**8. Dificultățile în realizarea proiectului (financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.) (după caz)**

- *Legate de resursele umane:* În laboratoarele științifice se simte insuficiența de laboranți calificați, titulari, precum și lipsa personalului tehnic pentru întreținerea utilajului.
- *Tehnice:* Insuficiența utilajului de laborator specific pentru studii farmaceutice.
- *Financiare:* Lipsa surselor financiare de procurare a pieselor de schimb și pentru reparația utilajului analitic avut în dotare.
- *Organizatorice:* Dificultăți la achiziționarea reagenților și consumabilelor de laborator prin procedura complexă de achiziții, termeni foarte îndelungați și lipsa ofertelor.

**9. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de publicații (obligatoriu)**

*Lista publicațiilor din anul 2023 în care se reflectă doar rezultatele obținute în proiect, perfectată conform cerințelor față de lista publicațiilor (a se vedea Anexa 2)*

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

➤ *Comunicări orale:*

1. **FURSENCO, C.** Determinarea unor parametri de standardizare pentru produsele vegetale a speciilor genului Solidago. Săptămâna Medicală Balcanică, ediția a 37-a, „Perspective ale Medicinii Balcanice în Era Post Covid-19”, Chișinău, Republica Moldova, 7-9 iunie, 2023. Comunicare orală
2. **MAZUR, E.** Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. Săptămâna Medicală Balcanică, ediția a 37-a, „Perspective ale Medicinii Balcanice în Era Post Covid-19”, Chișinău, Republica Moldova, 7-9 iunie, 2023. Comunicare orală
3. **UNCU, L.** Peculiarities and challenges in the development of analytical methods for combined drugs. The 21<sup>st</sup> Symposium and Summer School on Bioanalysis, Session 6, L-34, Tîrgu Mureș, România, 10-15 iulie 2023. (CEEPUS CIII-RO-0010-18-22-23) (p. 7\_comunicare orală)
4. **UNCU, L.** Utilizarea metodelor instrumentale în cercetarea farmaceutică experimentală. Conferința științifico-practică cu participare internațională „Cercetarea în biomedicine și sănătate: calitate, excelență și performanță”, 18-20 octombrie 2023. p. 47 - raport în plen.
5. **UNCU, L., Valica, V.** Cercetări de elaborare și analiză a unor forme farmaceutice combinate pentru farmacoterapia maladiilor auriculare. Congresul Național de Farmacie 2023 Ediția a XIX-a, 27-29 septembrie 2023, Cluj-Napoca, România. (p.15\_comunicare orală)
6. **PARII, S.** Aspecte bioetice ale audiologiei clinic. Conferință științifică internațională: „Sănătatea, medicină și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare” ediția a VI-a. Chișinău. 6 octombrie 2023. (comunicare orală)

➤ *Postere:*

1. **BOGUȘ, D., BOZBEI, I., DONICI, E., UNCU, L.** Aplicarea spectroscopiei de masă în analiza uleiului volatil de busuioc. Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”, 28 noiembrie 2023. (p. 16)
2. **CARAMAN, A.-B., MAZUR, E., UNCU, L.** Evaluarea și selectarea unor excipienți utilizați în formularea pulberilor - poster (11). Conferința științifico-practică cu participare internațională ediția a 2-a „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”, Chișinău, R. Moldova, 28 aprilie 2023.
3. **CECANȘCIUC A., CORNELIA, F., UNCU, L.** Evaluarea metodelor de testare a acțiunii diuretice pentru extractele vegetale. - poster (20). Conferința științifico-practică „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, Chișinău, R. Moldova, 18-20 octombrie 2023. (p. 49)
4. **CECANȘCIUC, A., FURSENCO, C., UNCU, L.** Potentialul antidiabetic al speciilor din genul solidago. Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”, 28 noiembrie 2023. (p. 15)
5. **CERENIUC A., FORNEA, D., MAZUR, E., DONICI, E., UNCU, L.** Caracterizarea specificității în procesul de validare a unei metode HPLC de dozare pentru produsele combinate. - poster (9). Conferința științifico-practică „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, Chișinău, R. Moldova, 18-20 octombrie 2023. (p. 48)
6. **CERENIUC, A., FORNEA, D., GRITCAN, A., UNCU, L.** Metode de analiză a extractelor vegetale cu conținut de flavonozide și polifenoli. Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”, 28 noiembrie 2023. (p. 14)
7. **CERENIUC, A., FORNEA, D., UNCU, L.** Particularități de analiză HPLC a formelor farmaceutice combinate. - poster (15). Conferința științifico-practică cu participare internațională ediția a 2-a „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”, Chișinău, R. Moldova, 28 aprilie 2023.
8. **COJOCARI, C., MAZUR, E., UNCU, L.** Avantajele metodei refractometrice în analiza formelor farmaceutice combinate - poster (13). Conferința științifico-practică cu participare internațională ediția a 2-a „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”, Chișinău, R. Moldova, 28 aprilie 2023.
9. **DONICI, E., BOGUȘ, D., UNCU, L.** Evaluarea preclinică a formelor farmaceutice auriculare - poster (14). Conferința științifico-practică cu participare internațională ediția a 2-a „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”, Chișinău, R. Moldova, 28 aprilie 2023.
10. **DRUMEA, M.** The analysis of azole-derivatives antifungal pharmaceuticals products used in the Republic of Moldova. Săptămâna Medicală Balcanică, ediția a 37-a, „Perspective ale Medicinii Balcanice în Era Post Covid-19”, Chișinău, Republica Moldova, 7-9 iunie, 2023.
11. **GANDACOV, V., UNCU, L., MAZUR, E., VALICA, V.** Stability evaluation of combined ear drops with ciprofloxacin, econazole and basil volatile oil under different stress conditions.

*The 21<sup>st</sup> Symposium and Summer School on Bioanalysis*, Tîrgu Mureș, România, 10-15 iulie 2023. (CEEPUS CIII-RO-0010-18-22-23) (p.10)

12. MAZUR, E., GANDACOV, V., UNCU, L. Stabilitatea unei forme farmaceutice ototopice combinate în condiții de degradare accelerată. Conferința științifico-practică „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”, Chișinău, R. Moldova, 18-20 octombrie 2023. (p. 48)

#### 11. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute în proiect în mass-media (Opțional):

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei

Model: Nume, prenume / Emisiunea / Subiectul abordat

- Articole de popularizare a științei

Model: Nume, prenume / Publicația / Titlul articolului

#### 12. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2023 de membrii echipei proiectului (opțional)

##### CONCLUZII

Activitățile planificate pentru anul 2023 au fost realizate conform planului prestabilit.

- În rezultatul cercetării reacției de obținere a *viniltriazolului* substituiți stereoisomeri cu participarea aminelor secundare și acizi organici a fost elaborată o metodă stereoselectivă pentru sinteza viniltriazolului în condițiile reacției lui Kneuvengel. Structura și puritatea compușilor au fost stabilite prin metode fizico-chimice moderne de analiză, cum ar fi spectroscopia în infraroșu, spectroscopia RMN, analiza cu raze X, analiză elementară, HPLC, punctul de topire.
- Au fost obținute extracte uscate din produse vegetale de tip *Folia, Flores și Herba* – frunze, flori și părți aeriene de la speciile de *Solidago virgaurea* și *S. canadensis*.
- Studiul de determinare a activității antibacteriene și antifungice a produselor vegetale din *sp. Solidago* a avut la bază stabilirea *in vitro* a capacității de inhibiție a creșterii și multiplicare a agenților patogeni prin determinarea concentrației minime inhibitoare (CMI) a probelor studiate. Determinarea activității antibacteriene și antifungice a fost realizată prin testele PCR în timp real, cu aplicarea metodei diluțiilor de serie pe medii lichide cu obținerea concentrațiilor de 25 – 150 mg/ml pentru fiecare component individual.
- Pentru produsele vegetale de tip *Herba* ale speciilor g. *Solidago* au fost determinați unii parametri de standardizare.
- Rezultatele studiului activității antibacteriene a formulării optimale de *picături auriculare* au evidențiat că forma farmaceutică picături auriculare combinate (Proba 2a) și-a manifestat activitatea antibacteriană pe toate tulpinile testate, fiind stabilite CMI= 0,8 mg/ml, fără a-și modifica activitatea după 48 și 120 ore de expoziție.
- Au fost realizate și evaluate în timp real și accelerat studiile de stabilitate pentru picăturile auriculare și ca rezultat a fost definit termenul de valabilitate și au fost evidențiate condițiile primordiale de păstrare conformă.

- A fost elaborată și validată metoda cromatografică HPLC de dozare a acetatului de dexametazonă (Dex), clorhidratului de loratadină (Lor) și a clorhidratului de ciprofloxacina (Cip) din forma farmaceutică combinată cu ulei volatil de busuioc.
- Au fost testate și determinate condițiile optimale de cultivare a sp. *Monarda fistulosa* L. pe terenul CȘPDM (concentrația fertilizanților minerali N, P, K, regimul de irigare, factorii pedologic și orografic).
- Ca rezultat al optimizării parametrilor tehnologici de obținere a uleiului volatil cu timochinonă (TQ) s-a propus un nou procedeu, care permite obținerea uleiului volatil cu conținut mai înalt de TQ (48-56% vs. 20-32% conform metodei precedente) și conținut mai jos de fenoli reziduali (până la 12% vs. 23-32%).
- S-au elaborat procedee tehnologice de obținere a substanței THQ prin reducerea TQ direct din uleiul volatil de monardă cu acid ascorbic sau acid sulfuros și a substanței TQ prin oxidarea THQ cu peroxid de hidrogen sau acid azotos. Ambele substanțe, obținute în formă cristalină, au puritatea circa 98% și pot fi utilizate în diferite studii farmacologice.
- Au fost obținute substanțe active: ulei volatil de monardă cu și fără timochinonă, extract fluid de monardă, substanțele individuale TQ și THQ. Substanțele enumerate au fost standardizate conform documentației analitico-normative elaborate anterior.
- Pentru definirea termenului de valabilitate și condițiilor de păstrare conformă au fost realizate studii de stabilitate pentru formele stomatologice pe bază de monardă.
- Rezultatul cercetărilor produselor farmaceutice propuse în acest proiect s-a rezumat cu întocmirea documentelor care stabilesc criteriile și standarde pe care produsul respectiv trebuie să le îndeplinească pentru a fi considerat conform cu cerințele de calitate. Monografiile farmaceutice și Specificațiile de calitate oferă detalii clare și cantitative privind caracteristicile fizice, chimice, microbiologice și alte aspecte ale produsului și, totodată, sunt esențiale pentru a asigura uniformitatea, siguranța și eficacitatea produselor farmaceutice. Ca urmare a cercetărilor efectuate a fost elaborată și aprobată documentația analitico-normativă pentru următoarele produse:
  - „Ulei volatil de monardă” MF MD-USMF 08/5/4a din 15.06.2023
  - „Părți aeriene de monardă” MF MD-USMF 08/5/4b din 15.06.2023
  - „Ulei volatil de monardă cu timochinonă” MF MD-USMF 08/5/4c din 15.06.2023
  - „Monardă, gel gingival” SC MD-USMF 08/8/3a din 16.12.2023
  - „Monardă, pastă stomatologică adezivă” SC MD-USMF 08/8/3b din 16.12.2023
  - „Monardă, picături bucofaringiene” SC MD-USMF 08/8/3c din 16.12.2023
  - „Monardă, picături bucofaringiene pe bază de PEG” SC MD-USMF 08/8/3d din 16.12.2023
  - „Monardă, unguent stomatologic” SC MD-USMF 08/8/3e din 16.12.2023
  - „Părți aeriene de sânziene-de-grădină” MF MD-USMF 08/8/3f din 16.12.2023
  - „Extract uscat din părți aeriene de sânziene-de-grădină” MF MD-USMF 08/8/3g din 16.12.2023
  - „Părți aeriene de splinuță” MF MD-USMF 08/8/3h din 16.12.2023
  - „Extract uscat din părți aeriene de splinuță” MF MD-USMF 08/8/3i din 16.12.2023
- În perioada de referință rezultatele cercetărilor au fost diseminate la foruri științifice internaționale și naționale sub formă de prezentări: 6 comunicări orale, 9 postere și publicații: 7



articole (inclusiv două cu IF), 18 teze. A fost obținută Adeverința privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe, Seria OȘ Nr. 7516 din 25.04.2023 pentru opera științifică. *Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (Monarda fistulosa L.)* de către cercetătorii Casian Igor și Casian Ana.

- Au fost obținute 4 certificate de inovator în rezultatul cercetărilor efectuate.
- La Expoziția Internațională Specializată Euroinvent, editia a 15-a. Iasi, Romania, 2023, a fost obținută **Diplomă și medalie de bronz** de către Parii S., Ababii I., Rudic V., Valica V., Maniuc M., Gonciar V., Curocichin G., Uncu L., Buza A., Nicolai E. pentru invenția „Improvement of diagnosis and pharmacotherapy of the ear disorders”.
- Doamna Livia Uncu, dr. șt. farm., conferențiar universitar, pentru realizări științifice valoroase în activitatea de cercetare, cu prilejul Zilei Internaționale a femeilor cu activități în domeniul științei, a fost apreciată cu Diploma de onoare a Academiei de Științe din Republica Moldova.
- Membrii Centrului Științific al Medicamentului sau manifestat și în calitate de conducători științifici în activitatea studenților la participarea și publicarea rezumatelor la foruri științifice.

Conducătorul de proiect V. Val VALICA Vladimir

Data: 15.09.2024

LȘ



## Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect în anul 2023

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

Cifra proiectului: 20.80009.8007.14

#### RO

În anul 2023 în cadrul proiectului dat de cercetare obiectivele etapei anuale au fost atinse și activitățile au fost realizate conform planului prestabilit.

- ✓ A fost elaborată o metodă stereoselectivă pentru sinteza viniltriazolului.
- ✓ Au fost obținute extracte uscate din produse vegetale de tip *Folia*, *Flores* și *Herba* – frunze, flori și părți aeriene de la speciile de *S. virgaurea* și *S. canadensis*.
- ✓ Au fost determinați unii parametri de standardizare pentru produsele vegetale de tip *Herba* ale speciilor g. *Solidago*.
- ✓ A fost determinată activitatea antibacteriană și antifungică a produselor vegetale din *sp. Solidago*.
- ✓ A fost determinată activitatea antibacteriană a formulării optimale de picături auriculare.
- ✓ Au fost realizate și evaluate studiile de stabilitate pentru picăturile auriculare și ca rezultat a fost definit termenul de valabilitate și evidențiate condițiile de păstrare.
- ✓ A fost elaborată și validată metoda cromatografică HPLC de dozare a acetatului de dexametazonă (Dex), clorhidratului de loratadină (Lor) și a clorhidratului de ciprofloxacina (Cip) din forma farmaceutică combinată cu ulei volatil de busuioc.
- ✓ Au fost elaborate procedee tehnologice de obținere a substanțelor active: ulei volatil de monardă cu și fără timochinonă, extract fluid de monardă, timochinonă și timohidrochinonă.
- ✓ Au fost realizate studii de stabilitate pentru formele stomatologice pe bază de monardă și definit termenul de valabilitate și evidențiate condițiile de păstrare.
- ✓ Ca urmare a cercetărilor efectuate a fost elaborată și aprobată documentația analitico-normativă pentru următoarele produse :
  - „Ulei volatil de monardă” MF MD-USMF 08/5/4a din 15.06.2023
  - „Părți aeriene de monardă” MF MD-USMF 08/5/4b din 15.06.2023
  - „Ulei volatil de monardă cu timochinonă” MF MD-USMF 08/5/4c din 15.06.2023
  - „Monardă, gel gingival” SC MD-USMF 08/8/3a din 16.12.2023
  - „Monardă, pastă stomatologică adezivă” SC MD-USMF 08/8/3b din 16.12.2023
  - „Monardă, picături bucofaringiene” SC MD-USMF 08/8/3c din 16.12.2023
  - „Monardă, picături bucofaringiene pe bază de PEG” SC MD-USMF 08/8/3d din 16.12.2023
  - „Monardă, unguent stomatologic” SC MD-USMF 08/8/3e din 16.12.2023
  - „Părți aeriene de sânziene-de-grădină” MF MD-USMF 08/8/3f din 16.12.2023
  - „Extract uscat din părți aeriene de sânziene-de-grădină” MF MD-USMF 08/8/3g din 16.12.2023
  - „Părți aeriene de splinuță” MF MD-USMF 08/8/3h din 16.12.2023
  - „Extract uscat din părți aeriene de splinuță” MF MD-USMF 08/8/3i din 16.12.2023

Aceste documente oferă detalii clare și cantitative privind caracteristicile fizice, chimice, microbiologice și alte aspecte ale produsului și, totodată, sunt instrumente esențiale pentru asigurarea standardelor de calitate și siguranță a produselor farmaceutice și sunt folosite atât de producători, cât și de autoritățile de reglementare în procesul de aprobare și monitorizare a

produselor.

- ✓ În perioada de referință rezultatele cercetărilor au fost diseminate la foruri științifice internaționale și naționale sub formă de prezentări: 6 comunicări orale, 9 postere și publicații: 7 articole (inclusiv două cu IF), 18 teze.
- ✓ A fost obținută Adeverința privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe, Seria OȘ Nr. 7516 din 25.04.2023 pentru opera științifică. *Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (Monarda fistulosa L.)* de către cercetătorii Casian Igor și Casian Ana.
- ✓ Au fost obținute 4 certificate de inovator în rezultatul cercetărilor efectuate.
- ✓ Rezultatele obținute în proiect la Expoziția Internațională Specializată Euroinvent au fost apreciate cu **Diplomă și medalie de bronz**.

## EN

In the year 2023, within the given research project, the objectives of the annual stage were achieved and the activities were carried out according to the predetermined plan.

- ✓ A stereoselective method was developed for the synthesis of vinyltriazole.
- ✓ Dry extracts were obtained from plant products of Folia, Flores and Herba types – leaves, flowers and aerial parts from *S. virgaurea* and *S. canadensis* species.
- ✓ Some standardization parameters were determined for Herb type plant products of g. *Solidago* species.
- ✓ The antibacterial and antifungal activity of plant products from sp. *Solidago*.
- ✓ The antibacterial activity of the optimal formulation of ear drops was determined.
- ✓ The stability studies for the ear drops were carried out and evaluated and as a result, the shelf life was defined and the storage conditions were highlighted.
- ✓ The HPLC chromatographic method for the dosage of dexamethasone acetate (Dex), loratadine hydrochloride (Lor) and ciprofloxacin hydrochloride (Cip) in the pharmaceutical form combined with volatile basil oil was developed and validated.
- ✓ Technological procedures for obtaining the active substances were developed: volatile oil of monard with and without thymoquinone, fluid extract of monard, thymoquinone and thymohydroquinone.
- ✓ Stability studies were carried out for the dental forms based on monarda the validity period was defined and the storage conditions were highlighted.
- ✓ As a result of the research carried out, the analytical-normative documentation for the following products was developed and approved:
  - „Volatile monarda oil” MF MD-USMF 08/5/4a from 15.06.2023
  - „Monarda aerial parts” MF MD-USMF 08/5/4b from 15.06.2023
  - „Volatile monarda oil with thymoquinone” MF MD-USMF 08/5/4c from 15.06.2023
  - „Monarda, gingival gel” SC MD-USMF 08/8/3a from 16.12.2023
  - „Monarda, adhesive dental paste, gingival paste” SC MD-USMF 08/8/3b from 16.12.2023
  - „Monarda, oropharyngeal drops” SC MD-USMF 08/8/3c from 16.12.2023
  - „Monarda, oropharyngeal drops based on PEG” SC MD-USMF 08/8/3d from 16.12.2023
  - „Monarda, dental ointment” SC MD-USMF 08/8/3e from 16.12.2023
  - „Aerial parts of *Solidaginis canadensis herba*” MF MD-USMF 08/8/3f from 16.12.2023
  - „Dry extract from *Solidaginis canadensis herba*” MF MD-USMF 08/8/3g from 16.12.2023
  - „Aerial parts of *Solidaginis virgureae herba*” MF MD-USMF 08/8/3h from 16.12.2023
  - „Dry extract from *Solidaginis virgureae herba*” MF MD-USMF 08/8/3i from 16.12.2023

These documents provide clear and quantitative details of the physical, chemical, microbiological and other aspects of the product and are also essential tools for ensuring the

quality and safety standards of pharmaceutical products and are used by both manufacturers and regulatory authorities in product approval and monitoring process.

- ✓ During the reference period, the research results were disseminated at international and national scientific forums in the form of presentations: 6 oral communications, 9 posters and publications: 7 articles (including two with IF) and 18 theses.
- ✓ The Certificate regarding the registration of copyright objects and related rights was obtained, OȘ Series No. 7516 of 25.04.2023 for the scientific work. Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (*Monarda fistulosa* L.) by researchers Casian Igor and Casian Ana.
- ✓ 4 innovator certificates were obtained as a result of the research carried out.
- ✓ The results obtained in the project at the Euroinvent International Specialized Exhibition were appreciated with a *Diploma and a bronze medal*.

Conducător de proiect V. Val VALICA Vladimir

Data: 15.01.2024

LȘ



**Lista lucrărilor științifice, științifico-metodice și didactice  
publicate în anul 2023 în cadrul proiectului din Programul de Stat**

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

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

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

**2. Capitole în monografii naționale/internaționale**

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

**4. Articole în reviste științifice**

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

1. RUSU, A., MOGA, I.-M., UNCU, L., HANCU, G. The Role of Five-Membered Heterocycles in the Molecular Structure of Antibacterial Drugs Used in Therapy. In: *Pharmaceutics* 2023, 15, 2554. (IF: 5,4). Disponibil: DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15112554>
2. КОЖОКАРЬ, С.В., КУРЛАТ, С.Н., МАКАЕВ. Ф.З. Синтез 1R-цис-дибромвинил-2,2-диметилциклопропанов изоксазольного и пиразольного ряда на основе (+)-3-карена. In: *Химия природных соединений*, 2024, №1, 114-116. (IF 1.02).

4.2. în alte reviste din străinătate recunoscute

3. CALUGARU-SPATARU, T., CASIAN, A., IVANOVA, R., DASCALIUC, A. Micropropagation of *Monarda fistulosa* L. plants by axillary bud proliferation. In: *Agrobiodivers Improv Nutr Health Life Qual*, 7, 2023(1):1-6. ISSN 2585-8246. DOI: <https://doi.org/10.15414/ainhlq.2023.0001>

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

- categoria B+

4. CASIAN, I., CASIAN, A. Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (*Monarda fistulosa* L.). *Moldovan Medical Journal*. 2023, vol. 66, Nr.2. ISSN 2537-6381 (Online).

**- categoria B**

5. OHINDOVSKI, A. ș.a. Qualitative and quantitative determination of proteins in extracts of some medicinal plants. În: *Mold J Health Sci.* 2023: 10(1). pp. 58-64. Disponibil DOI: <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.1.09>

4.4. în alte reviste naționale

**5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale**

5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare

5.2. culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

1. FURSENCO, C., DRĂGĂLIN, E., CALALB, T., UNCU, L. Comparative assessment of pharmacopoeia requirements regarding the standardization of herbal drugs. În: *Materialele conferinței „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”* Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. pp. 104-116. ISBN 978-5-88554-205-0.
2. PARII, S., UNGUREANU, A., VALICA, V. Cercetarea clinică a produselor medicamentoase: actualități și tendințe. În: *Materialele conferinței „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”* Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. pp. 199-210. ISBN 978-5-88554-205-0.

**6. Articole în materiale ale conferințelor științifice**

6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

**7. Teze ale conferințelor științifice**

7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

1. GANDACOV, V., UNCU, L., MAZUR, E., VALICA, V. Stability evaluation of combined ear drops with ciprofloxacin, econazole and basil volatile oil under different stress conditions. În: *Abstract Book. The 21<sup>st</sup> Symposium and Summer School on Bioanalysis (21STISSSB)*, Volume 69, Supplement 5, Acta Marisiensis - Seria Medica 2023, p. 16 ISSN: 2668-7755.
2. MAZUR, E., GANDACOV, V., VALICA, V., UNCU, L. Analiza orotatului de potasiu în pulbere combinată. În: *Materialele Congresului Național de Farmacie „Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială”*. Ediția a XIX-a, 27-29 septembrie 2023, Oradea. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2023, p. 37. ISBN 978-606-075-203-5.
3. MAZUR, E., VALICA, V., GANDACOV, V., UNCU, L. Preformulation researches of a combined powder in the treatment of hypokalemia. În: *Abstract Book. The 21<sup>st</sup> Symposium and*

- Summer School on Bioanalysis (21STISSSB)*, Volume 69, Supplement 5, Acta Marisiensis - Seria Medica 2023, p. 27 ISSN: 2668-7755.
4. PARII, S. ș.a. Aspecte actuale ale managementului studiilor clinice și particularități în cercetarea clinică a surdității. În: *Materialele conferinței Zilele Spitalului Clinic de Recuperare „Paradigme în recuperarea medicală: de la consens la contradicții”* – Ediția a-XXXI-a. Iași, Romania, 2023, p.72. ISBN 978-973-1985-89-3.
  5. UNCU, L. Peculiarities and challenges in the development of analytical methods for combined drugs. În: *Abstract Book. The 21<sup>st</sup> Symposium and Summer School on Bioanalysis (21STISSSB)*, Volume 69, Supplement 5, Acta Marisiensis - Seria Medica 2023, p. 41 ISSN: 2668-7755.
  6. UNCU, L., VALICA, V. Cercetări de elaborare și analiză a unor forme farmaceutice combinate pentru farmacoterapia bolilor auzului. În: *Materialele Congresului Național de Farmacie „Farmacia de azi: de la tradiție la interdisciplinaritate și inteligență artificială”*. Ediția a XIX-a, 27-29 septembrie 2023, Oradea. Editura Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2023, p. 185. ISBN 978-606-075-203-5.
  7. UNCU, L.V. ș.a. Determinarea ciprofloxacinei hidroclore și econazolei nitrate în combinație în picături pentru urechi prin metoda HPLC. În: *Conference materials the 3rd All-Ukrainian scientific and practical conference with international participation YOUTH PHARMACY SCIENCE*, December 7-8, 2022, at the National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine. УДК 615.1–Харків: НФаУ, 2022, p. 86-88.

7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

8. PARII, S. Aspecte bioetice ale audiologiei clinice. În: *Materialele Conferinței științifice internaționale „Sănătatea, medicina și bioetica în societatea contemporană: studii inter și pluridisciplinare”* editia a 6-a. Chișinău, 2023, p. 102-104. ISBN 978-9975-82-334-0.

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

9. CARAMAN, A., MAZUR, E., UNCU, L. Evaluarea și selectarea unor excipienți utilizați în formularea pulberilor. În: *Materialele conferinței „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”* Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. pp. 123-124. ISBN 978-5-88554-205-0.
10. CERENIUC, A., FORNEA, D., UNCU, L. Particularități de analiză HPLC a formelor farmaceutice combinate. În: *Materialele conferinței „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”* Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. pp. 138-141. ISBN 978-5-88554-205-0.
11. COJOCARI, C., MAZUR, E., UNCU, L. Avantajele metodei refractometrică în analiza formelor farmaceutice combinate. În: *Materialele conferinței „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova”* Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. pp. 131-132. ISBN 978-5-88554-205-0.
12. DONICI, E., BOGUȘ, D., UNCU, L. Evaluarea preclinică a formelor farmaceutice auzului. În: *Materialele conferinței „Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva*

- cursului european al Republicii Moldova*” Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. pp. 135-137. ISBN 978-5-88554-205-0.
13. DRUMEA, M., VALICA, V., MACAEV, F. The analysis of azole-derivatives antifungal pharmaceuticals products used in the Republic of Moldova. In: *Abstract Book. The 37<sup>th</sup> Balkan Medical Week: „Perspectives of the Balkan Medicine in the post COVID-19 era and 8<sup>th</sup> Congress on Urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova with international participation: „New horizons in urology”*, Chișinău, Republic of Moldova, 7-9th June, 2023. p. 279., 2023 Balkan Medical Union. ISSN 1584-9244.
  14. FURSENCO, C., UNCU, L. Determination of some standardization parameters for the vegetal products of Solidago species. In: *Abstract Book. The 37<sup>th</sup> Balkan Medical Week: „Perspectives of the Balkan Medicine in the post COVID-19 era and 8<sup>th</sup> Congress on Urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova with international participation: „New horizons in urology”*, Chișinău, Republic of Moldova, 7-9th June, 2023, p. 282., 2023 Balkan Medical Union. ISSN 1584-9244.
  15. MAZUR, E., GANDACOV, V., VALICA, V., UNCU, L. Evaluation of some technological parameters for active pharmaceutical ingredient and excipients in the preformulation process of combined powder. In: *Abstract Book. The 37<sup>th</sup> Balkan Medical Week: „Perspectives of the Balkan Medicine in the post COVID-19 era and 8<sup>th</sup> Congress on Urology, dialysis and kidney transplant from the Republic of Moldova with international participation: „New horizons in urology”*, Chișinău, Republic of Moldova, 7-9th June, 2023. p. 270., 2023 Balkan Medical Union. ISSN 1584-9244.

#### 7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

16. BOGUȘ, D., BOZBEI, I., DONICI, E., UNCU, L. Aplicarea spectroscopiei de masă în analiza uleiului volatil de busuioc. În: *Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”*, 28 noiembrie 2023. (p.117). In press
17. CASIAN, A., CASIAN, I. Evaluarea șrotului de monardă după distilarea uleiului volatil ca sursă de compuși activi polifenolici. În: *Conferința științifico-practică cu participare internațională „Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*, 18-20 octombrie 2023. *Mold J Health Sci.* 2023;10(3). Editura „Lexon-Prim”, p. 676. ISSN 2345-1467.
18. CECANȘCIUC, A., FURSENCO, C., UNCU, L. Potentialul antidiabetic al speciilor din genul solidago. În: *Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”*, 28 noiembrie 2023. (p.111). In press
19. CERENIUC, A., FORNEA, D., GRIȚCAN, A., UNCU, L. Metode de analiză a extractelor vegetale cu continut de flavonozide și polifenoli. În: *Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”*, 28 noiembrie 2023. (p.100). In press



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

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

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

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

### ➤ *Certificat de drept de autor*

1. CASIAN, Igor, CASIAN, Ana. *Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (Monarda fistulosa L.)*. Adeverință privind înscrierea obiectelor dreptului de autor și ale drepturilor conexe, Seria OȘ Nr. 7516 din 25.04.2023 pentru opera științifică.

### ➤ *Certificat de inovator*

1. BUZA A., COLIBAN, I., BUTOVSCAIA C., PARII, S., SACARA, V., CUROCICHIN, G. Utilizarea metodei de diagnosticare molecular-genetică a surdității neuropsenzoriale nonsindromice și sindromului Wolfram de tip 1 prin tehnica MLPA. Certificat de inovator Nr. 6116 din 04.08.2023, *Act de Implementare a inovației – Nr. 146*. USMF „Nicolae Testemitanu”, Laboratorul de genetică din 2023.
2. CRUDU V., CODREANU A., CIOBANU N., NOROC E., CASIAN I., CASIAN A., VALICA V. Activitatea antibacteriană și antifungică a extractului fluid din monardă pe culturi de microorganisme gram pozitive, gram negative și fungi. Certificat de inovator nr. 64 din 22.12.2023
3. CRUDU V., CODREANU A., CIOBANU N., NOROC E., CASIAN I., CASIAN A., VALICA V. Determinarea activității antibacteriene și antifungice a uleiului volatil de monardă pe culturi de microorganisme gram pozitive, gram negative și fungi. Certificat de inovator nr. 65 din 22.12.2023.
4. CRUDU V., CODREANU A., CIOBANU N., NOROC E., CASIAN I., CASIAN A., VALICA V. Activitatea antibacteriană și antifungică a uleiului volatil de monardă cu timochinonă pe culturi de microorganisme gram pozitive, gram negative și fungi. Certificat de inovator nr. 66 din 22.12.2023.

### ➤ *Materiale la saloanele de invenții*

1. PARII S., ABABII I., RUDIC V., VALICA V., MANIUC M., GONCIAR V., CUROCICHIN G., UNCU L., BUZA A., NICOLAI E. Improvement of diagnosis and pharmacotherapy of the ear disorders În: Catalogul Oficial al Expoziției Internaționale Specializate Euroinvent, editia a 15-a. Iasi, Romania, 2023, p. 167-168. *Diplomă și medalie de bronz*.  
[https://www.euroinvent.org/cat/EUROINVENT\\_2023.pdf](https://www.euroinvent.org/cat/EUROINVENT_2023.pdf)

## 10. Lucrări științifico-metodice și didactice

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

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

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

1. ABABII I., VETRICEAN S., PARIU S., CHIABURU A., MANIUC M., VOVC V., DANILOV L., LOZOVANU S., CABAC V., DIACOVA S., ABABII P., CHIABURU-CHIOSA D. „Audiometrie-audioprotezare”. Program de educație continuă în medicină (EMC). Chișinău, 2023, 15 p.

*Aprobat la Comisia științifico-metodică de profil „Chirurgie” a USMF „N.Testemițanu”, proces verbal 01 din 06.03.2023*

2. ABABII, I., PARIU, S., CHIABURU, A., VETRICEAN, S., MANIUC, M., CABAC, V., CHIRTOCA, D., CHIABURU-CHIOSA, D. *Protezarea auditivă convențională*. Ghid didactic. Chișinău, 2023, 50 p.

*Aprobat la Comisia științifico-metodică de profil „Chirurgie” a USMF „N.Testemițanu”, proces verbal 03 din 23.10.2023.*

**Executarea devizului de cheltuieli,  
conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023**

Cifrul proiectului 20.80009.8007.14

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	2049,6		2049,6
Contribuții de asigurări de stat obligatorii	212100	491,9		491,9
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	18,7		18,7
Alte prestații sociale ale angajatorilor	273900		40,0	40,0
Cheltuieli curente neatribuite la alte categorii	281900	3,4		3,4
Materiale pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	81,8		81,8
<b>Total</b>		<b>2645,4</b>	<b>40,0</b>	<b>2685,4</b>

Rector

CEBAN Emil

B. Cusa  
V. Vel

Conducătorul de proiect

VALICA Vladimir

Economist șef

LUPAȘCO Svetlana

S. Lupașco

Data:

15.01.2024

LS





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE  
AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ

INSTITUTUL DE FIZIOPNEUMOLOGIE

«CHIRIL DRAGANIUC»

MD-2025, mun. Chișinău, str. C. Virnav, 13

Tel.: 022 572-200, fax: 022 572 205

15.01.2024 Nr. 01-2/48

Anexa nr. 3

Executarea devizului de cheltuieli,

conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare pentru anul 2023

Cifra proiectului: 20.80009.8007.14

Denumirea	Cheltuieli, mii lei				
	Cod		Anul de gestiune		
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat	Executat
Cheltuieli	2	180,00			180,00
Cheltuieli de personal	21	<b>172,06</b>			<b>172,06</b>
Remunerarea muncii	211000	138,76			138,76
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	33,30			33,30
Servicii de editare	222910	33,30			33,30
Stocuri de materiale circulante	33	7,94			7,94
Procurarea materialelor pentru scopuri didactice, științifice și alte scopuri	335110	7,94			7,94
<b>Total</b>		<b>180,00</b>			<b>180,00</b>

Conducătorul organizației RUSU Doina / *Doina*

Contabil șef MACARI Mariana / *Mariana*

Conducătorul de proiect VALICA Vladimir / *V. Val*

Persoana responsabilă (partener) CRUDU Valeriu. / *Valeriu*



Data 15.01.2024

## Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului 20.80009.8007.14

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Valica Vladimir	1956	d.h.	0,5	31.01.2020	31.12.2023
2.	Ciobanu Sergiu	1963	d.h.	0,5	09.01.2023	31.12.2023
3.	Macaev Fliur	1959	d.h.	0,5	31.01.2020	31.12.2023
4.	Maniuc Mihail	1946	d.h.	0,25	01.03.2023	31.08.2023
5.	Parii Sergiu	1974	d.h.	1,0	31.01.2020	31.12.2023
6.	Todiraș Mihail	1966	d.h.	0,5	31.01.2020	31.12.2023
7.	Ciobanu Nicolae	1958	d.ș.	0,25	31.12.2020	31.12.2023
8.	Ungureanu Ion	1946	d.ș.	0,5	31.12.2020	31.12.2023
9.	Uncu Livia	1966	d.ș.	0,5	31.12.2021	31.12.2023
10.	Andronache Lilia	1968	d.ș.	0,5	01.01.2023	30.11.2023
11.	Cabac Vasile	1960	d.ș.	0,25	28.02.2023	31.08.2023
12.	Casian Ana	1964	d.ș.	1,0	31.01.2020	31.12.2023
13.	Casian Igor	1966	d.ș.	1,0	31.01.2020	31.12.2023
14.	Cociug Adrian	1977	d.ș.	0,25	01.03.2023	31.08.2023
15.	Corețchii Ianoș	1984	d.ș.	0,25	31.12.2020	31.12.2023
16.	Donici Elena	1986	d.ș.	0,25	31.12.2020	31.12.2023
17.	Marcu Diana	1974	d.ș.	0,25	01.03.2023	30.09.2023
18.	Pogrebnoi Serghei	1983	d.ș.	0,5	28.02.2023	30.11.2023
19.	Rusnac Liliana	1970	d.ș.	1,0	31.01.2020	31.12.2023
20.	Sucman Natalia	1983	d.ș.	0,25	28.02.2023	30.11.2023
21.	Butovscaia Cristina	1977	f/g	0,25	01.03.2023	31.08.2023
22.	Mazur Ecaterina	1986	f/g	1,0	31.01.2020	31.12.2023
23.	Movilă Liviu	1973	f/g	0,5	03.01.2023	30.11.2023
24.	Nicolai Eugen	1984	f/g	1,0	31.01.2020	31.12.2023
25.	Orlenco Irina	1974	f/g	0,5	23.08.2021	31.12.2023
26.	Pantea Valeriana	1973	f/g	0,5	01.01.2023	30.11.2023
27.	Smetanscaia Anastasia	1992	f/g	1,0	31.01.2020	31.12.2023
28.	Ungureanu Alina	1974	f/g	1,0	31.01.2020	31.12.2023

29.	Ungureanu Alina	1974	f/g	0,5	07.04.2021	31.12.2023
30.	Ababii Victoria	1992	f/g	0,25	01.03.2023	30.09.2023
31.	Cucu Dragoș	1990	f/g	0,5	01.01.2023	31.12.2023
32.	Drumea Maria	1990	f/g	0,25	15.02.2021	31.12.2023
33.	Fursenco Cornelia	1992	f/g	0,25	15.02.2021	31.12.2023
34.	Gandacov Vladilena	1998	f/g	1.0	01.01.2023	31.10.2023
35.	Lozovan Grigore	1993	f/g	0,25	01.03.2023	30.09.2023
36.	Spinosu Galina	1988	f/g	0,25	01.01.2023	31.12.2023
37.	Uncuță Diana	1975	d.h.	0,25	01.01.2023	31.12.2023
38.	Morar Ana	1999	f/g	stagiar	01.01.2023	31.12.2023
39.	Bodrug Dorin	2000	f/g	stagiar	01.01.2023	31.12.2023
40.	Dragalin Elena-Andrea	2000	f/g	stagiar	01.01.2023	31.12.2023

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare **28,2%**

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor

Rector

CEBAN Emil

*E. Ceban*

Economist șef

LUPAȘCO Svetlana

*S. Lupășco*

Conducătorul de proiect

VALICA Vladimir

*V. Valica*

Data: 15.01.2024



Componența echipei conform contractului de finanțare 2023

Cifrul proiectului 20.80009.8007.14

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului) pentru 2023						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Crudu Valeriu	1957	dr.st.med. conf.	0,25	03.01.2023	
2.	Codreanu Alexandru	1984	cercet.	1,0	03.01.2023	
3.	Noroc Ecaterina	1986	cercet.	0,25	03.01.2023	
4.	Ciobanu Nelly	1988	cercet.	0,25	03.01.2023	

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

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2023					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					

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

Conducătorul organizației

RUSU Doina /

*Doina Rusu*

Contabil șef

MACARI Mariana /

*Mariana Macari*

Conducătorul de proiect

VALICA Vladimir /

*V. Valica*

Persoana responsabilă (partener) CRUDU Valeriu. /

*Valeriu Crudu*



Data:

15.01.2024



## EXTRAS DIN DECIZIE

**16.01.2024**

**nr. 1/1e**

Cu privire la aprobarea rapoartelor anuale (etapa 2023) și finale (2020-2023) de implementare a proiectelor din concursul Program de Stat (2020-2023)

În conformitate cu prevederile Ordinului Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare nr. 99 din 5 noiembrie 2020 *cu privire la aprobarea Instrucțiunii privind raportarea anuală a implementării proiectelor din domeniile cercetării și inovării*, a Contractului de finanțare a proiectelor din cadrul Programului de Stat din domeniile cercetării și inovării (2020-2023), precum și în rezultatul audierii publice a rapoartelor anuale și finale de implementare a proiectelor, Consiliul științific

### A DECIS:

1. A aproba raportul anual (etapa 2023) și final (2020-2023) de implementare a proiectului „*Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare*”, cifrul 20.80009.8007.14, din concursul Program de Stat (2020-2023), responsabil de proiect dl Valica Vladimir, dr. hab. șt. farm., profesor universitar.
2. A prezenta raportul anual (etapa 2023) și final (2020-2023) de implementare a proiectului „*Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare*”, cifrul 20.80009.8007.14, din concursul Program de Stat (2020-2023), responsabil de proiect dl Valica Vladimir, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare.

Secretar al Consiliului științific,  
dr. șt. med., conf. univ.

Diana Calaraș



*Diana Calaraș*  
SECRETAR AL CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC