

## **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;
3. **Farmacopeea Europeană**, Ed. a IV-a, 2002;
4. **Iurie Tihon, Livia Uncu, Vladimir Valica, Oxana Vislouh, Roman Ciobanu**, Elaborarea metodei spectrofotometrice de dozare a metiferonului, *Anale științifice a USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 2008*;
5. **Liviu Roman, Marius Bojita, Robert Sandulescu, Radu Oprean**, Analiza și controlul medicamentelor (vol. 1: Bazele teoretice și practice; vol. 2: Metode instrumentale în analiza și controlul medicamentelor), Ed. Intelcredo, 2003.

## **PERSPECTIVE DE ELABORARE ȘI UTILIZARE A PREPARATELOR MEDICAMENTOASE NOI. FLORALGHIN GEL ȘI FLORALGHIN UNGUENT**

**Liliana Rusnac, Aureliu Postolachi, Sergiu Parii, Gheorghe Dodu, Vladimir Valica**

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului de pe lângă  
USMF „Nicolae Testemițanu”, Î.S. S.P.B. „Constructorul”

### **Summary**

*Perspectives of elaboration and medical use of new drugs.  
Floralghin gel and Floralghin ointment*

The project of innovation and technological transfer “Implementation of Floralghin, ointment and dental adhesive paste in medical practice” N 09.824.09.101T intends to elaborate and place into medical use two new domestic drugs. The drugs Floralghin, ointment and dental adhesive paste are made according to a innovative formula, on the base of standardized extracts from medicinal plants *Arnica montana*, *Symphytum officinalis* and *Matricaria chamomilla*, also *Apis mellifera*. The methods of extraction and processing of those new compositions and the original formula determines the optimal therapeutic effects.

### **Rezumat**

În cadrul proiectului de inovare și transfer tehnologic „Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adezivă” N 9.824.09.101T se preconizează elaborarea și implementarea terapeutică a două produse indigene noi. Produsele Floralghin, unguent și pastă dentară adezivă sunt fabricate după formule originale, având la bază extracte standardizate și controlate în nivelul de substanțe active a plantelor *Arnica montana*, *Symphytum officinalis* și *Matricaria chamomilla*, precum și *Apis mellifera*. Metodele de extracție și procesare a acestor compoziții noi, precum și formula originală asigură obținerea unor efecte terapeutice scontate optime.

Medicina naturistă, veche de mii de ani, cunoaște astăzi o renaștere în climatul modern de interes fără precedent față de vindecarea naturală și de insatisfacție față de medicina convențională. Numeroase reacții adverse la medicina clasică, înregistrate anual determină pe bolnavi în primul rând să caute o medicație care să nu le facă rău ci numai bine. De aceea asistăm în ultimul timp, la o creștere vertiginoasă a utilizării plantelor medicinale și aromatice, atât ca materii prime în industria de medicamente cât și sub forme simple tradiționale chiar și în țările cu o industrie farmaceutică foarte dezvoltată [4].

Tehnicile terapiei naturale s-au îmbogățit simțitor în toată lumea; s-au acumulat date importante de cercetare fundamentală, s-au nuanțat foarte mult metodele de individualizare, s-au mărit numărul de medici, laboratoare, farmacii, institute care lucrează în acest domeniu. Astăzi progresele fitoterapiei depind în mare măsură de cunoașterea compoziției chimice a produsului

vegetal utilizat, de stabilirea proprietăților farmacologice ale acestuia, a complexului de principii active izolate, sau a indivizilor chimici puri izolați, de cunoașterea efectelor chimice experimentate pe forme farmaceutice cu doze bine precizate, standardizate în principii active, care permit aprecierea efectelor terapeutice în funcție de doză, cunoașterea efectelor secundare, dozele toxice și durata tratamentului [8, 9].

Fără a subestima rolul chimioterapiei, tratamentul bolilor cu ajutorul medicamentelor de sinteză, izvorâte din inteligența umană, care în prezent joacă un rol important în special ca prim ajutor acordat bolnavului în stare gravă, fitoterapia în special și medicina naturală în general vin să complimenteze ansamblul de metode preventive și curative practicate în prezent. Dar nu numai să le complimenteze, deoarece numeroase substanțe active din plante, cele cu acțiune puternică, sunt considerate tratamente de bază și nu adjuvante, în terapia modernă. Astăzi industria farmaceutică a inversat raportul între procentul medicamentelor de sinteză în favoarea celor obținute din plante.

În strategiile naționale componente ale programului OMS – *Sănătate pentru toți* un loc central este rezervat mecanismelor de asigurare a utilizării complete a resurselor floristice menționate în etnofarmacologie și în datele etnofarmacopeelor locale, pentru ocrotirea sănătății. Pentru aceasta sunt elaborate strategii naționale, planuri de cercetare, sisteme educaționale și informative. Rezultatele de până acum obținute în domeniul respectiv al OMS, relevă importanța resurselor floristice și etnofarmaceutice ale fiecărei țări în transpunerea în viață a obiectivelor acestui program [7].

În medicina populară a țării noastre sunt folosite circa 870 specii, dintre acestea aproximativ 200 sunt studiate din punct de vedere chimico-farmacodinamic, iar circa 100 de plante sunt utilizate curent în automedicație [7]. Deși nu există nici o strategie la nivel național privind integrarea tradiționalului din țara noastră în fitoterapia modernă și utilizarea acestuia ca un ansamblu de metode preventive și curative necesar în terapeuica modernă, numeroși cercetători își desfășoară activitatea pentru identificarea, izolarea și testarea substanțelor active din plante, în scopul obținerii de noi medicamente naturale eficiente, în cele mai diferite afecțiuni și pentru o masă cât mai mare de oameni. În acest context se înscriu și preocupările activității de cercetare din cadrul proiectului „Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adezivă” co-finanțat de Î.S. S.P.B. „Constructorul” înscris în Registrul de Stat al proiectelor din sfera științei și inovării cu cifrul 09.824.09.101T, conform Hotărârii Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică nr.121 din 30.07.2009. Aceste produse sunt fabricate după formule originale, având la bază extracte standardizate și controlate în nivelul de substanțe active a plantelor *Arnica montana*, *Symphytum officinalis* și *Matricaria chamomilla*, precum și *Apis mellifera*. Metodele de extracție și procesare a acestor compoziții noi, precum și formula originală asigură obținerea unui efect terapeutic scontat optim.

Cele mai răspândite afecțiuni ale cavității bucale, care îl afectează aproape pe fiecare om, este caria dentară și afecțiunile parodontiului - gingivitele și parodontitele [2]. Problema tratamentului și profilaxiei afecțiunilor parodontiului ocupă un loc de frunte în stomatologia contemporană. Importanța acestei probleme este determinată de frecvența înaltă a bolilor parodontiului înregistrată în toată lumea, de severitatea evoluției lor, influența negativă asupra sănătății omului, stării lui psihoemoționale. Barer G. M. et al. (1955) la cercetarea complexă a persoanelor cu vârsta cuprinsă între 35 și 44 ani au stabilit, că la 95 % din cei examinați se depistează diverse manifestări parodontopatie - procese patologice sau modificări de diferit grad ale țesuturilor parodontiului [10]. Analiza cercetărilor, efectuate la catedra Stomatologie Terapeutică a USMF „Nicolae Testemițanu” (Gh. Nicolau, N. Carcea, 1999) denotă că în Republica Moldova cazurile de îmbolnăvire de parodontită cu un grad ușor de severitate la vârsta de până la 29 ani constituie 37,9%; 30-39 ani – 40%; 40-49 ani – 22,1%. [15].

Căutarea mijloacelor și metodelor eficiente noi de tratament a gingivitei și parodontitei are o însemnătate incontestabilă în stomatologia contemporană. În ultimii ani tot mai frecvent se utilizează preparate antihomotoxice în terapia de bază sau în complex cu metodele tradiționale de

tratament. În acest context de idei se înscrie preparatul antihomotoxic Floralghin, pasta dentară adezivă, constituit din valoroase componente de origine vegetală și *Apis mellifera* în cantități homeopatice. Acest preparat medicamentos cu acțiuni antiinflamatoare, antiexudativă, regeneratoare, imunostimulatoare, anestezică și ameliorează respirația tisulară precum și procesele microcirculatorii se preconizează de a fi utilizat sub formă de pasta dentară adezivă. Mecanismul acțiunii Floralghin este determinat de prezența componentelor vegetale și veninului de albini, care se caracterizează prin următoarele însușiri:

1. acțiune antiinflamatoare și antivirotică a componentelor din *Chamomilla*;
2. ridicarea tonusului vaselor și comprimarea vaselor sangvine (*Arnica*), înlăturarea stazelor venoase, rezistența la formarea trombilor (*Symphytum*);
3. susținerea și îmbunătățirea respirației celulare și a proceselor de restabilire – oxidare cu ajutorul componentelor din *Chamomilla*;
4. activarea cicatrizării plăgilor cu ajutorul componentelor vegetali (*Arnica*, *Chamomilla*, *Symphytum*);
5. acțiune anestezică (*Arnica*, *Chamomilla*);
6. oprirea hemoragiilor (*Arnica*).

În inflamare se înregistrează o creștere a sintezei citochinelor, care participă la diverse mecanisme reglatoare [1]. De exemplu interleuchina-6 (IL-6) stimulează sinteza citochinelor antiinflamatoare IL-1, IL-2 și TNF. Aceste citochine sunt eliminate de limfocitele Th1 antiinflamatoare. În scop antiinflamator se utilizează cu succes preparatele antihomotoxice complexe ce au acțiuni reglatoare asupra rețelei de citochine [12, 14]. În calitate de exemplu se poate numi TGF-b, care este sintetizat de limfocitele reglatoare (celulele Th3) sub acțiunea preparatului Floralghin, care are capacitatea de a reduce nivelul citochinei antiinflamatoare de bază TNF [14]. Inflamația țesuturilor parodontiului este însoțită de intensificarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor (OPL), ceea ce provoacă dezechilibrul proceselor metabolice din țesutul parodontiului. Intensificarea proceselor OPL în membranele celulelor, dezechilibrul sistemului de protecție antioxidantă sub influența endo- și exotoxinelor microflorei patogene exercită acțiuni distrugătoare asupra tuturor componentelor membranelor celulare. Formarea produselor primare și secundare OPL contribuie la dereglarea microcirculației, inflamarea și distrucția țesutului parodontiului [5, 11, 13]. De menționat ipoteză de lucru apărută recent despre posibilitatea pronostică și tratamentul patologiilor însoțite de inflamație, cu ajutorul „terapii de genă”, care prevede utilizarea preparatelor biologic active, inclusiv și homeopatice [3]. Neutralizarea radicalilor liberi și a produselor toxice trebuie efectuată cu ajutorul metodelor atenuante, în special, cu utilizarea preparatelor antihomotoxice. Compușii organici care se conțin în aceste preparate în cantități mici pot neutraliza cu succes radicalii și toxinele [6].

Astfel, preparatul antihomotoxic Floralghin poate fi recomandat în terapia leziunilor, proceselor inflamatorii și distructive, precum și în tratamentul complex al gingivitelor și parodontitelor, tratamentul stomatitei aftoase, gingivitei herpetice, bolilor piointamatoare a regiunii maxilofaciale, stomatitei și indurațiilor apărute la copii după chimioterapie, precum și la jugularea sindromului dureros după extirparea dintelui, posedând proprietăți antiinflamatorii, antioxidante, imunostimulante. Acțiunea preparatului este îndreptată spre activarea respirației tisulare și procesele de oxido-reducere ale celulelor țesuturilor parodontiului.

Complexitatea acțiunii preparatelor antihomotoxice permite evitarea prescrierii unui număr mare de preparate alopatiche (xenobioticilor), necesare pentru obținerea unor rezultate terapeutice scandate. În afară de aceasta, preparatele antihomotoxice nu au efecte secundare, contraindicații, este posibilă utilizarea lor combinată, sunt suportate bine de pacienți [16].

În lume, dar și în Republica Moldova, bolile dermatologice cunosc astăzi o răspândire din ce în ce mai mare. Acest fapt este motivat de creșterea frecvenței călătoriilor, de virulența agenților patogeni, de scăderea imunității grupurilor populaționale cu risc, de lipsa igienei și educației sanitare. Marea suprafață a pielii, dar și caracteristica ei specială de organ, de legătură între organism și mediul înconjurător o fac vulnerabilă în fața factorilor de risc amintiți. Pielea este astfel expusă unei duble posibile agresii patologice, atât din afară, cât și din interior.

Afecțiunile dermatologice rezultă dintr-un cumul de factori, deoarece pielea preia prin transpirație o disfuncționalitate a rinichilor, sau prin acumularea de toxine o disfuncționalitate la nivel digestiv (bila leneșă, ficat gras, colon – constipație, prezența paraziților intestinali, alergii alimentare, disbacterioze intestinale etc.) sau pe sistem nervos se pot manifesta o serie de afecțiuni cum ar fi: psoriazis, lupus eritematos, zoster, herpes; dezechilibre endocrine cum ar fi: acneea; dermatite, dermatoze de diferite etiologii; alergii; eczeme etc.

Tratamentul modern al acestor afecțiuni trebuie să fie bazat astăzi pe noile achiziții și cuceriri în domeniul științei medicale și trebuie să țină cont de conceptele fundamentale ale fiziopatologiei. Biochimia și imunologia ne ajută în studiul fenomenelor alergice, alături de industria farmaceutică, dar și de psihosomatică, ce întregește posibilitățile de tratament eficient în dermatologie. Pentru tratamentul unor afecțiuni dermatologice, fitoterapia furnizează în prezent o gamă de produse în continuă diversificare, cu organotropism pentru piele și mucoase. Aceste remedii cu acțiune dermoprotectoare și de reglare a funcțiilor pielii exercită activități farmacodinamice complexe: antiinflamatorii, antiseptice, antibacteriene, antivirale, calmante, antialergice, etc.

Numeroasele afecțiuni dermatologice care beneficiază de unguentul Floralghin ar fi împărțite în: acnee, alergii, dermatită, dermatoză, eczemă, eritem, prurit, seboree, urticarie. Produsul Floralghin s-a dovedit a fi de un real folos în profilaxia și tratamentul numeroaselor afecțiuni dermatologice.

Proiectul „Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adezivă” elaborat de comun acord cu Î.S. S.P.B. „Constructorul” și Centrul Științific în Domeniul Medicamentului de pe lângă USMF „N. Testemițanu” își propune crearea și fabricarea unor noi fitopreparate obținute prin prelucrarea avansată a unor specii vegetale autohtone și utilizabile în contracararea anumitor maladii.

Întrucât administrarea medicamentului de sinteză chimică s-a dovedit a fi adesea devastatoare asupra sănătății populației umane, reîntoarcerea la folosirea preparatelor naturale în profilaxia și tratamentul diverselor boli constituie o realitate de necontestat. Din acest punct de vedere, considerăm că valorificarea superioară a plantelor medicinale și aromatice reprezintă o preocupare căreia trebuie să i se acorde o atenție din ce în ce mai mare. Investigațiile și studiile se raportează în special la medicina tradițională, ca un model de prevenire și tratare a maladiilor umane, bazat pe utilizarea produselor naturale. În acest context se remarcă un interes deosebit pentru identificarea de surse vegetale care conțin principii active care acționează sinergic, se adresează mai multor direcții de acțiune (multi target) și se potențează reciproc.

În cadrul proiectului ne propunem valorificarea unor produse vegetale autohtone precum arnica (*Arnica montana*), tătâneasa (*Symphytum officinalis*) și mușețelul (*Matricaria chamomilla*). Originalitatea realizării proiectului menționat constă în obținerea unor asocieri originale, complexe atât prin compoziția chimică (lactone sesquiterpenice, compuși polifenolici, alantoină, alcaloizii pirolizidinici, cumarine și chamazulenă și multe altele) cât și prin acțiunea farmacologică (antiinflamatoare, cicatrizantă, membranoprotectoare și antioxidantă) pe bază de plante medicinale indigene.

Complexitatea cercetării derivă din aspectele multiple abordate:

- asocierea principiilor din clase farmacologic active ceea ce conferă un efect „multitarget”, bine definit (antiinflamator, analgezic, cicatrizant, membranoprotector, antioxidant, ș.a.);
- prelucrarea complexă a plantelor medicinale (se vor avea în vedere soluții de valorificare complexă a principiilor active din produsul vegetal);
- elaborarea unor tehnologii de extracție moderne și selective;
- metodele distincte de extracție ce își propun obținerea unui fitocomplex caracterizat doar de anumite grupe de principii (răspunzătoare de acțiunea pe care o au în definirea preparatelor) din totalul cu potențial activ;
- tehnicile de condiționare protective care nu modifică calitatea principiilor active din extractele selective (umiditate, temperatură, factori oxidanți, ș.a.);

- caracterizarea fizico-chimică (prin CSS, HPLC, densitometrie, spectrofotometrie UV-VIS) a extractelor selective, efectuarea de teste in vitro pentru determinarea potențialului antioxidant;
- fitopreparatele obținute vor fi caracterizate complex: fizico-chimic (HPLC, gaz-cromatografie, densitometrie), microbiologic și farmacologic.

Astfel, putem spune că se urmărește aplicarea unor metode originale de extracție, incorporare în baza de unguent și pastă, precum și condiționare a principiilor active din *Arnica montana*, *Symphytum officinalis*, *Matricaria chamomilla*, specii autohtone puțin sau incomplet valorificate în Republica Moldova.

Produsele Floralghin unguent și Floralghin pastă dentară adezivă reprezintă rezultatul final al unor tehnologii originale de obținere în condiții industriale. Conform etapelor fluxului tehnologic, vor fi utilizate mecanisme, dispozitive, utilaje, procedee de monitorizare a calității materiei prime, a calității și stabilității preparatelor respective ce corespund documentației analitice de normare pentru preparatele cu destinație medicinală.

Până în prezent au fost petrecute lucrări de:

- Cercetare documentară privind plantele și principiile active cu acțiune antiinflamatoare, analgezică, cicatrizantă, membranoprotectoare, antiedemică, antimicrobiană;
- Screening fitochimic calitativ și cantitativ al speciilor vegetale selectate (*Arnica montana*, *Symphytum officinalis*, *Matricaria chamomilla*) - identificarea și dozarea principalelor clase de principii active;
- Experimentări de laborator în vederea stabilirii condițiilor de extracție selectivă a principalelor clase de principii active (lactone sesquiterpenice, flavonoide, uleiuri esențiale, acizi fenolcarbonici, alcaloizi pirolizidinici, alantoină, uleiuri eterice, polizaharide);
- Elaborare a metodelor de obținere a fracțiunilor extractive la faza de laborator;
- Caracterizare fizico-chimică și microbiologică a fracțiunilor extractive;
- Elaborare a tehnologiei de obținere a fracțiunilor extractive;
- Obținere a extractelor standardizate la faza pilot;
- Investigare a activității biologice a extractelor compuse (testarea acțiunii antiinflamatoare, analgezice, antimicrobiene);
- Elaborare a specificațiilor tehnice pentru produsele vegetale și pentru extractele obținute;
- Elaborare a formulelor de asociere a extractelor selective standardizate;
- Obținere a fitopreparatelor (unguent și pastă dentară adezivă);
- Elaborare a documentației tehnice de realizare a fitopreparatelor.

Relevanța proiectului este asigurată de:

- întărirea capacității de inovare a agentului economic beneficiar (cofinanțatorului de proiect) și creșterea gradului de înnoire a portofoliului de produse;
- obținerea de noi fitopreparate, originale, cu caracter de noutate pe plan național, ce răspund cerințelor actuale din domeniul produselor medicamentoase vegetale de uz uman;
- introducerea noilor fitopreparate în fabricația curentă a cofinanțatorului de proiect care este în același timp și beneficiarul rezultatelor obținute din activitatea de cercetare;
- gradul de noutate ce rezultă din complexitatea metodelor de analiza fitochimică, testarea fitobiologică (citogenitate, citotoxicitate), screeningul in vitro al acțiunii antioxidante și a materialului vegetal și a extractelor selective;
- obținerea noilor fitopreparate printr-o tehnologie originală, modernă și ecologică care permite prelucrarea superioară și valorificarea optimă a potențialului produselor vegetale;
- interpretarea statistică a rezultatelor obținute;
- parteneri care dispun de specialiști și dotări necesare lucrărilor de documentare, precum și aplicare în producție a noilor tehnologii elaborate;
- materia primă propusă care provine din producție indigenă, aspect ce conferă mai multe avantaje și anume: uniformitate în ceea ce privește conținutul în principii active, certitudinea unor plante provenite din culturi ecologice, achiziție facilă, preț scăzut;

- strategia generală pe termen mediu a agentului economic beneficiar care are ca obiectiv distinct înnoirea continuă a portofoliului de produse pe baza creșterii capacității, prin crearea de mărci proprii, elaborarea de tehnologii proprii, folosind echipamente și tehnologii performante și pregătind continuu resurse umane (atragera de tineri cercetători cu preocupări în acest domeniu, stimularea personalului în atingerea unui înalt nivel de pregătire științifică);

- instituțiile implicate în realizarea proiectului sunt recunoscute în țară pe deoparte grație existenței îndelungate și pe de altă parte grație produselor de bună calitate elaborate înregistrând de la an la an o creștere a indicatorilor de eficiență și bonitate.

Derularea proiectului presupune desfășurarea unor activități din domenii de graniță: biochimie, chimie farmaceutică, fitochimie, farmacognozie, tehnologie farmaceutică, farmacologie, medicină clinică.

Calitatea materiei prime vegetale va fi confirmată prin certificatele de calitate însoțitoare a partidei, standardele de calitate corespund Farmacopeei Române și celei Europene. Astfel, normele UE în vigoare, relative la securitatea produselor farmaceutice pentru uz uman, au în vedere pe lângă calitatea superioară a principiilor active, realizată printr-un control riguros al acesteia, standardizarea proceselor tehnologice de extracție din plantele medicinale, iar produsele farmaceutice obținute trebuie să asigure securitatea consumatorilor, pe de o parte, și măsuri de securitate ale mediului înconjurător pe de alta parte.

Deoarece plantele medicinale și/sau produsele farmaceutice obținute din acestea au de obicei o încărcătură în impurități de metale grele și pesticide, de germeni patogeni, de ciuperci, (mucegaiuri), insecte etc., în vederea utilizării materiei prime calitative, conforme standardelor europene, ea va fi supusă unui control și supraveghere minuțioasă, la toate etapele începând cu obținerea și terminând cu procesarea.

Tehnologiile de obținere a preparatelor Floralghin unguent și Floralghin pastă dentară adezivă sunt inofensive prin lipsa elementelor nocive (lipsa unor extragenți și agenți de separare și purificare interziși spre utilizare). Atât calitatea fitopreparatelor elaborate, cât și procesul de obținere, condiționare și distribuire sunt reglementate conform Monografiilor Farmacopeice, însoțite de Notele explicative, Regulamentelor tehnologice de producere, diverse prescripții ca: DAN (Documente Analitice de Normare), Standarde de referință, Certificate de calitate și conformitate a produselor, GPP (Good Production Practice), GMP (Good Manufacturing Practice), GLP (Good Laboratory Practice) GDP(Good Distribution Practice). De menționat este, că întreg ciclul de producere decurge fără deșeuri de producere și prin urmare fără riscuri de poluare a mediului.

Ca potențiali beneficiari ai rezultatelor proiectului pot fi:

- Instituțiile medicale (centre medicale specializate, clinici și spitale, centre de sănătate și de reabilitare) - vor dispune de două remedii medicamentoase autohtone, polifuncționale și de o complianță terapeutică înaltă, produse din materie primă vegetală autohtonă;
- Populația, în special păturile social vulnerabile: cu venituri mici și medii, persoanele vârstnice, persoanele cu dizabilități, vor beneficia de medicamente polivalente oferite la prețuri rezonabile;
- Întreprinderile de producere cu profil farmaceutic - vor dispune de variantele tehnologice industriale ale întreg ciclului și fluxului de producere în serie a produselor Floralghin unguent și pastă dentară adezivă (cu regulamente tehnologice de producere, monografiile farmacopeice, standarde de calitate, etc.);
- Industria farmaceutică (la solicitare) vor beneficia de materia primă și prescripțiile de rigoare în vederea producerii medicamentelor Floralghin unguent și pastă dentară adezivă.

Fără a subestima rolul chimioterapiei, tratamentul bolilor cu ajutorul medicamentelor de sinteză, izvorâte din inteligența umană, care în prezent joacă un rol important în special ca prim ajutor acordat bolnavului în stare gravă, fitoterapia în special și medicina naturală în general vin să complimenteze ansamblul de metode preventive și curative practicate în prezent. Dar nu numai să le complimenteze, deoarece numeroase substanțe active din plante, cele cu acțiune puternică, sunt considerate tratamente de bază și nu adjuvante, în terapia modernă. Întrucât

administrarea medicamentului de sinteză chimică s-a dovedit a fi adesea devastatoare asupra sănătății populației umane, reîntoarcerea la folosirea preparatelor naturale în profilaxia și tratamentul diverselor boli constituie o realitate de necontestat. Din acest punct de vedere, considerăm că valorificarea plantelor medicinale și aromatice reprezintă o preocupare căreia trebuie să i se acorde o atenție din ce în ce mai mare. În acest context se remarcă un interes deosebit pentru identificarea și valorificarea de surse vegetale care conțin principii active ce acționează sinergic, se adresează mai multor direcții de acțiune (multi target) și se potențează reciproc.

În medicațiile contemporane lipsesc remedii înalt eficiente prin funcționalitatea lor complexă, reducerea sau lipsa efectelor adverse. Același rezultat se resimte și pe piața farmaceutică a R. Moldova, unde acestea lipsesc sau sunt în cantități insuficiente. Includerea remediilor elaborate în schemele terapeutice și de reabilitare va contribui la suplینirea acestui deficit și la rezolvarea unor probleme ce țin de ameliorarea sănătății umane. Unul din principalele argumente rămâne a fi acțiunea polivalentă a acestora, confirmată prin suportul studiilor clinice ce vor veni să confirme potențialul curativ - profilactic înalt a lor.

### **Bibliografie**

1. ABBAS, A. *Cellular and Molecular Immunology*. 3-rd ed. Philadelphia, London: W.B. Saunders, 2000. p. 250-277.
2. American Academy of Periodontology: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol*, 1996, vol. 67, p. 935-945.
3. BLUM, K, MESHKIN, B, DOWNS, B.W. DNA based customized nutraceutical “gene therapy” utilizing a genoscore. *Med Hypotheses*, 2006, vol. 66, no. 5, p. 1008-1018.
4. Bojor O., Popescu O., 1993. Miracolele terapeutice ale plantelor. Mica enciclopedie de fitoterapie. Edit. Edimpex, București
5. FANG, Y.Z, YANG, S, WU, G. Free radical homeostasis. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2004, vol. 35, no. 3, p. 199-204.
6. GOODSON, J.M, TANNER, A.R, HAFFAJEE, A.D, SOCRANSKY, S.S. Evidence for episodic periodontal diseases activity. *J Dent Res*, 1981, vol. 60, p. 300-305.
7. Grigorescu Em., Silva F., 1997. De la etnomedicină la fitoterapie. Tezaurul verde al medicinei. Edit. Spiru Haret, București
8. Percek A., 1981. *Mundus medicamenti*. Edit. Medicală, București
9. Racz G., Laza A., Evdochia Coiciu, 1970. *Plantele medicinale și aromatice*. Edit. Ceres, București
10. БАРЕР, Г.М, ЛАКШИН, А.М, ФЕТИСОВА, С.Г. О системе лечебно- диагностических и организационных мероприятий при заболеваниях пародонта. *Стоматология*, 1995, том. 74, №1, с. 73-75.
11. ВОСКРЕСЕНСКИЙ, О.Н, ТКАЧЕНКО, Е.К. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе пародонтита. *Стоматология*, 1991, том. 4, с. 5-10.
12. ГОТТВАЛЬД, Р, ВАЙЗЕР, М. Гомеопатическая терапия хронических заболеваний, возникших вследствие нарушений метаболизма. *Биологическая медицина*, 2001, №2, с. 15-20.
13. ГРИГОРЬЯН, А.С, ГРУДЯНОВ, А.И. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследований. *Стоматология*, 2001, том. 80, №1, с. 5-8.
14. ГРУДЯНОВ, А.И, БЕЗРУКОВА, Н.В, АЛЕКСАНДРОВСКАЯ, И.Ю. Сравнительное изучение клинической эффективности гомеопатических препаратов в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта с отягощенным аллергологическим статусом. *Стоматология*, 2006, том. 2, №2, с. 25-28.
15. НИКОЛАУ, Г.Ю, КАРЧА, Н. *Материалы компании Босналек*. Киев, 2001, с. 17-21.

16. ШПИГЕЛЬ, А.С, СЕРЕДАВИНА, Н.Ю. Антигомотоксическая фармакотерапия и оценка её эффективности при травмах и хирургических вмешательствах на ЛОР-органах. *Биологическая медицина*, 2001, №2, с. 33-41.

## **METOCLOPRAMIDA – MEDICAMENT ANTIEMETIC ȘI GASTROPROKINETIC , SUBSTRAT ȘI INHIBITOR AL CITOCROM P450 CYP 2D6**

**Tatiana Cotorobai, Tamara Cotelea**

Catedra Chimie Farmaceutică și toxicologică a USMF "N.Testemițanu"

### **Summary**

#### ***Metoclopramide –the gastroprokinetic and antiemetic drug, substrate and inhibitor of Cytochrome P450 2D6***

Based on a study of selective sciens was characterized the pharmacokinetics of metoclopramide monohydrochloride, the interaction between metoclopramide and Cytochrome P450, the ability of the substance to inhibit drug – metabolizing P450 CYP 2D6 and CYP 3A. There were made conclusions regarding the influence of isoform –specific inhibitors P450 drugs on the metabolism of metoclopramide and formation of monodeethylmetoclopramide, presumably causal factor of the toxic effects of this substances. These conclusions as a good basis for further research in vivo and for an effective pharmacotherapy to patients.

### **Rezumat**

În baza studiului literaturii științifice, s-a analizat caracteristica farmacocinetică a clorhidratului de metoclopramidă, interacțiunea dintre metoclopramidă și sistemul citocromului P450, capacitatea substanței de analizat de a inhiba izoformele CYP 2D6 și CYP 3A a P450. S-au făcut concluzii despre influența unor medicamente specific-inhibitoare de izoforme P450 asupra metabolismului metoclopramidei și formării metabolitului monodietilmetoclopramida, presupus factor cauzal al efectelor toxice ale acestei substanțe medicamentoase. Aceste concluzii servesc ca o bună bază pentru cercetările ulterioare in vivo și pentru o farmacoterapie eficientă a pacienților.

### **Actualitatea temei**

Clorhidratul de metoclopramida [clorhidratul de 4-amino-5cloro-N-[(2-dietilamino)etil-2 metoxibenzamidă] este substanța medicamentoasă ce se utilizează în greață și vărsături după operații, iradiere, medicamente (digitalice, citostatice, antibiotice); în practica gastroenterologică și-a găsit utilizare în esofagita de reflux, dispepsie, sughiț, meteorism. Metoclopramida este un antivomitiv cu acțiune centrală, ce acționează prin creșterea tonusului sfîncterului inferior al esofagului, prin stimularea peristaltismului gastric și relaxarea sfîncterului piloric, favorizînd astfel golirea stomacului.

În literatură sunt documentate cazuri de aritmie, bloc atrio-ventricular, hipertensiune, distonie și dereglări de oxidare ale hemoglobinei (methemoglobinemie, sulfhemoglobinemie). S-a presupus formarea unor metaboliți toxici care duc la apariția acestor efecte adverse severe. Pentru a elucidă apariția acestor efecte adverse , în cadrul catedrei de Chimie Farmaceutică și Toxicologică a USMF "N.Testemițanu" s-a analizat izolarea și extragerea metoclopramidei din lichidele biologice „in vitro”, s-a studiat și literatura cu anumite cercetări farmacocinetice „in vitro” efectuate în SUA la catedra Farmacologie Clinică din Washington[1,3,5,7,].

### **Obiectivele lucrării**

De a studia literatura de specialitate si a prezenta calea de metabolizare a metoclopramidei influențată de sistemul P450.