

CHIMIE FARMACEUTICĂ ȘI CONTROLUL MEDICAMENTULUI

CENTRUL ȘTIINȚIFIC AL MEDICAMENTULUI – LA 10 ANI DE ACTIVITATE *THE SCIENTIFICAL CENTER OF DRUG – 10 YEARS OF ACTIVITY*

Vladimir Valica, Liliana Rusnac

Centrul Științific al Medicamentului, IP USMF „N. Testemițanu”, Republica Moldova

Rezumat. Activitatea de cercetare în cadrul Centrului Științific al Medicamentului este orientată în sensul creșterii nivelului calitativ al unui șir de competențe, precum analizele fizico-chimice, formularea formelor farmaceutice, studii farmacologice moderne, studiul complex al plantelor medicinale autohtone, investigații clinice. Aceste competențe fiind esențiale pentru a dezvolta noi medicamente și tehnologii pentru acestea, în același timp acoperă mai multe domenii de cercetare, prin concentrarea resurselor în direcții de cercetare în care, pe de o parte, Centrul posedă experiență și expertiză și care, pe de altă parte, sunt actuale și de interes în Republica Moldova, Europa și în lume. Astfel, se pot găsi acele nișe în care cercetarea din Centru poate fi recunoscută și integrată spațiului european, aducându-și în acest fel contribuția la reducerea decalajelor tehnologice față de alte țări europene și la creșterea competitivității economice a Republicii Moldova.

Cuvinte cheie: Centrul Științific al Medicamentului, elaborare, medicamente, studii farmaceutice, preclinice, clinice.

Abstract. The research activity of Scientific Center of Drug Research is oriented to improve the quality of a range of skills, such as physico-chemical analyzes, pharmaceutical technology, modern pharmacological studies, complex study of domestic medicinal plants, clinical trials. These skills are essential for developing new drugs and technologies and at the same time cover several areas of research, by concentrating resources on research directions in which the Center has the experience and expertise and which are actual and of interest for Moldova, Europe and worldwide. Thus, one can find those niches where the Center research can be recognized and integrated into European area, thereby bringing its contribution to bridge the technology gap with other European countries and the economic competitiveness growth of the country.

Keywords: Scientific Center of Drug Research, elaboration, drugs, pharmaceutical, preclinical, clinical evaluation.

Principala misiune a Centrului Științific al Medicamentului (CȘM) este de a elabora noi produse, metode tehnologice și servicii de interes pentru industria de medicamente și practica terapeutică, această instituție fiind singura unitate de cercetare din domeniul medicamentelor din Republica Moldova capabilă să realizeze întregul ciclu de cercetare-dezvoltare a unui nou medicament, de la obținerea substanței farmacologic active, la documentația necesară punerii pe piață.

Având în vedere existența mai multor căi de obținere a produselor medicamentoase, CȘM și-a dezvoltat de-a lungul timpului o gamă largă de competențe în:

- Sinteza chimică
- Analize fizico-chimice
- Preformulare și formulare a formelor farmaceutice
- Studii farmacologice moderne (de toxicitate, de caracterizare a acțiunii medicamentelor (inclusive la nivel celular) și, ca alternativă experiențele pe animale)
- Testări clinice

Activitatea de cercetare în cadrul CȘM este orientată în sensul creșterii nivelului calitativ al competențelor sus-menționate, care sunt esențiale pentru a dezvolta noi medicamente și tehnologii pentru acestea și în același timp acoperă mai multe domenii de cercetare, prin concentrarea resurselor în direcții de cercetare în care, pe de o parte, Centrul posedă experiență și expertiză și care, pe de altă parte, sunt actuale și de interes în Republica Moldova, Europa și în lume. Astfel, se pot găsi acele nișe în care cercetarea din Centru poate fi recunoscută și integrată spațiului european, aducându-și în acest fel contribuția la reducerea decalajelor tehnologice față de alte țări europene și la creșterea competitivității economice a Republicii Moldova.

Valorile CȘM: competență profesională, creativitate, inventivitate, muncă, onestitate, responsabilitate, spirit de echipă și abilități de comunicare, flexibilitate, cultură a cercetării și performanței.

În prezent Centrul Științific al Medicamentului își desfășoară activitatea în baza proiectului instituțional

«Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor de origine vegetală și obținute prin sinteză», din cadrul direcției strategice – Biomedicina, farmaceutica, menținerea și fortificarea sănătății. Acest proiect va derula pe parcursul perioadei aa.2015-2018.

Activitatea CȘM își are ca obiective:

– **strategice**

Dominiul de cercetare este orientat spre elaborarea și implementarea medicamentelor destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi.

– **de dezvoltare a activității de cercetare**

- studiul compușilor biologic activi din diverse specii de plante și obținute prin sinteză;
- studii farmacologice și clinice ale produselor cu acțiune antibacteriană, antimicotică regenerantă, anestezică, expectorantă și anticolinesterazică;
- studiul complex al formelor farmaceutice elaborate;
- acordarea în permanență a serviciilor contractuale de transfer tehnologic pentru producătorii autohtoni de medicamente.

– **de dezvoltare a sectorului inovațional**

- noi metode de obținere a principiilor biologic active;
- noi metode de analiză a substanțelor biologic active și a formelor farmaceutice;
- noi procedee de fabricare a formelor farmaceutice;
- noi formule (compoziții) de medicamente;
- noi metode și procedee de tratament.

– **de management**

- dotarea CȘM cu tehnică și aparatură modernă;
- optimizarea structurii organizatorice a CȘM și pregătirea treptată pentru transformarea lui într-o instituție specializată de cercetare a medicamentului;
- elaborarea de noi proiecte investiționale;
- contribuție la elaborarea unui plan complex de dezvoltare a industriei farmaceutice autohtone.

Actualmente activitatea de cercetare se desfășurează în următoarea structură de organizare: Laboratorul Analiză, standardizarea și controlul medicamentelor, Laboratorul Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor, Laboratorul Plante medicinale și Fitochimie și Laboratorul Tehnologie Farmaceutică și Transfer Tehnologic. În cadrul structurilor menționate activează 39 colaboratori, inclusiv 31 cercetători, 7 doctori habilitați și 9 doctori.

În procesul realizării proiectului au fost elaborate și industrializate tehnologii de medicamente din mai multe grupe terapeutice, au fost elaborate metode și tehnici noi de analiză și standardizare a produselor obținute, au fost propuse forme farmaceutice optime din punct de vedere a biodisponibilității, și elaborate procese tehnologice adecvate, au fost demonstrate proprietățile farmacologice al acestor preparate, au fost apreciate efectele clinice și

gradul de inofensivitate. Cercetările din cadrul tematicii proiectului s-au soldat cu obținerea unor rezultate acceptabile:

- ✓ Optimizarea metodelor analitice și elaborarea documentației normative pentru unele produse farmaceutice noi cu substanțe active izolate din materia primă vegetală.

A fost obținută substanța farmaceutică “bisulfat de coptizină”. Substanța a fost standardizată conform metodelor incluse în proiectul de Monografie Farmaceutică. Au fost preparate câte o serie experimentală de forme farmaceutice (comprimate și capsule) cu bisulfat de coptizină, cât și cu hiperforină de dietilamoniu, în mai multe variante a compoziției substanțelor auxiliare, pentru investigarea compatibilității fizico-chimice, stabilității acestor forme și selectarea variantei optime. A fost formulată compoziția capsulelor operculate cu conținut de suc proaspăt stabilizat obținut din specia *Chelidonium majus L.*, standardizat după conținutul de coptizină. Conform analizei regresionale multiple de planificare a experiențelor, utilizând *design-ul factorial 3³* s-a obținut următoarea compoziție pentru o capsulă: suc de *rostopască* standardizat – cantitate necesară până la conținutul de 4,2 mg de coptizină; lactoză monohidrat – 140,3 mg; celuloză microcristalină – 55,5 mg; siliciu dioxid coloidal – 8,4 mg; stearat de magneziu – 4,2 mg; amidon de cartofi – până la 420 mg.

A fost efectuat studiul de preformulare a capsulelor operculate cu conținut de hiperforină sarea dietilamoniu pe bază de gliceride semisintetice (Suppocire) și Polietilenglicoli (PEG 400 + PEG 4000). S-a calculat coeficientul de substituție pentru excipienții cercetați folosind metoda de turnare ”Duble casting”. Ca rezultat al studiului s-au elaborat 4 proiecte de monografii farmaceutice pentru formele farmaceutice “Bisulfat de coptizină 10 mg, comprimate”, “Bisulfat de coptizină 10 mg, capsule”, “Capsule de hiperforină, 50 mg” și “Comprimate de hiperforină, 50 mg”. A fost prelungit studiul de stabilitate ale formelor farmaceutice cu Hiperforină de dietilamoniu și a produsului farmaceutic «Bisulfat de coptizină 50 mg, capsule» în timp real.

- ✓ Evaluarea conținutului substanțelor active în unele specii oficinale, crescute pe teritoriul Republicii Moldova, și corespunderii materiei prime cerințelor Farmacopeii Europene și ale altor farmacopei în vigoare.

Studiul farmaceutic a substanțelor active din *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde. Au fost elaborate tehnici de lucru pentru dozarea sanguinarinei și chelitrinei în frunze de maclee. Pentru populația plantelor cultivate de *Macleaya microcarpa* a fost evaluată dinamica acumulării sanguinarinei și chelitrinei în frunze de maclee pe întreaga perioadă de vegetație. Au fost studiate proprietățile tehnologice ale produsului vegetal „Frunze de maclee”. A fost elaborat procedeele de obținere și metode de standardizare a extractului fluid de maclee. Studiul

compușilor biologic activi din specia *Monarda fistulosa* L. Au fost elaborate tehnici de lucru pentru dozarea timolului și carvacrolului în frunze de monardă. A fost evaluată producerea timolului și carvacrolului de către *Monarda fistulosa* L., introduse în cultură, pe întreaga perioadă de vegetație. Studiul fitochimic al speciei *Monarda fistulosa* L. a fost efectuat comparativ cu speciile oficinale producătoare de timol și carvacrol – *Thymus vulgaris* L., *Thymus serpyllum* L., *Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (Link) Ietsw., cultivate în condiții asemănătoare. Studiul cumulării alcaloizilor în frunzele de maclee în diferite faze de vegetație. Alegerea termenului de colectare și a condițiilor de uscare optime pentru materia primă vegetală (continuarea studiului). Au fost puse în evidență condițiile optime de amlasare a plantelor macleea și monarda în teren pentru creșterea plantelor cu suprafață foliară maximă în perioada de înflorire (recoltare a produsului vegetal).

- ✓ Studiul compatibilității fizice și chimice a Izohidrafuralului cu Metiluracil; a Izohidrafuralului cu Fluocinalonă acetonid; a Izohidrafuralului cu Benzocaină. A fost studiată compatibilitatea fizică și chimică prin metode spectrale (spectroscopie IR, UV-VIS) și cromatografice (HPLC) prin evaluarea parametrilor esențiali de calitate a Izohidrafuralului cu Metiluracil; a Izohidrafuralului cu Fluocinalonă acetonid; a Izohidrafuralului cu Benzocaină. Au fost optimizate metodele de analiză (spectrale și cromatografice) pentru substanțele Izohidrafural și Metiluracil; Izohidrafural cu Benzocaină și Fluocinalonă acetonid în amestecuri mecanice. A fost alcătuit planul și inițiate studiile de stabilitate pentru amestecurile mecanice cu Izohidrafural, Metiluracil, Benzocaină, Fluocinalonă acetonid.
- ✓ *Studiu preclinic*: Evaluarea eficacității și inofensivității preparatului Otolcalmin (CB12). A fost determinată toxicitatea acută și cronică a produsului medicamentos Otolcalmin.
- ✓ Stabilirea eficacității preclinice a preparatelor medicamentoase cu potențial efect otoprotector (BioR). Au fost elaborate indicații noi la produsele medicamentoase BioR.
- ✓ Studiul clinic: „Sporirea eficienței diagnosticului prin testare genetică la pacienții cu surditate neurosenzorială”. A fost studiat spectrul mutațiilor genetice în surditatea neurosenzorială în scopul corectării corecției farmacologice.
- ✓ A fost elaborată o nouă formă farmaceutică din Păducel – sirop, cu o biodisponibilitate foarte mare. S-a constatat că această formă posedă acțiune hipotensivă și de reducere ale FCC mai pronunțată și mai rapidă comparativ cu extractul uscat și compri-matele care au la bază aceiași materie prima.

Paralel au fost derulate un șir de proiecte în cooperare cu România:

- Screening toxicologic și farmacologic asupra unui nou compus antimicobacterian, derivat al 5-aryl-2-tio-1,3,4-oxadiazolului (DIOX)
- Evaluarea profilului antidepresiv al unor principii active extrase din *Hypericum perforatum*
- Investigarea preclinică a potențialului farmacologic al unor noi N-(2 dialchilaminoetil)benzanilide în unele afecțiuni ale sistemului nervos central

Au fost realizate lucrări științifice de valoare, precum articole științifice în reviste naționale și internaționale, brevete, participări la conferințe și congrese științifice, simpozioane științifico-practice, ateliere de lucru, seminare de instruire, work-shop-uri, mese rotunde, expoziții, saloane și expoziții internaționale, organizarea conferințelor științifice. În ultimii ani, Centrul și-a menținut nivelul cunoscut și recunoscut de activitate creativă, în condițiile dificile și solicitante ale perioadei de tranziție, în perioada 2006 – 2016 fiind elaborate 5 produse noi (trei din ele trecând etapa transferului tehnologic la întreprinderile farmaceutice din RM), diverse metode de analiză și standardizare, procedee, acte normative.

Rezultatele originale obținute, cunoștințele și experiența dobândite în acest proiect au fost diseminate prin comunicări științifice, pagina web, publicații și work-shop-uri pe tematică. Studiile de implementare la scară industrială și a utilizării clinice a preparatelor obținute s-au soldat cu elaborarea dosarului farmaceutic, dosarului farmacologic cu documentația clinică și perfectarea documentației necesare pentru înregistrare. Cercetările din cadrul proiectului au fost realizate în colaborare cu instituțiile și întreprinderile din țară, precum Institutul de Chimie al AȘM, catedrele de profil a USMF, Întreprinderi farmaceutice industriale – ÎM “Farmaco” SA, ÎM “Eurofarmaco” SA, Farmaprim SRL, SC „CSK Grup Plus” SRL precum și de peste hotare – Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Institutul de Farmacologie și Toxicologie al Academiei de Științe Medicale din Ucraina, Centrul de Medicină Moleculară Max-Delbruck, Laboratorul de cercetarea a principiilor medicamentoase p/u sistemul cardiovascular.

Derularea noului proiectului instituțional „Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor de origine vegetală și obținute prin sinteză” din cadrul Centrului Științific al Medicamentului va contribui la dezvoltarea cercetării fundamentale pentru dobândirea de cunoștințe avansate, pentru asigurarea rezervei de metode, tehnici aplicative, proceduri, modele și teorii, pentru creșterea valorii și vizibilității științifice pe plan internațional.