

În prezent, în proces de elaborare în cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului de pe lângă Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” se află un șir de preparate combinate Neamon sașete, Kaliumcel comprimate masticabile.

#### Bibliografie selectivă

1. Sorin Leucuța. Tehnologie farmaceutică industrială, Ed. Dacia, 2000.
2. Iuliana Popovici, Dumitru Lupuleasa. Tehnologie farmaceutică, vol. I, Ed. Polirom, Colecția BIOS, Iași, 1997.
3. Parii B., Rusnac L., Valica V., Parii S. Some directions of pharmaceutical industry development in the Republic of Moldova. Curierul medical. 2009, Nr.2 (308), pp. 57-62.
4. Tajiri K, Miyakawa H, Izumi N, et al. Systemic hypotension and diuresis by L-arginine in cirrhotic patients with ascites: role of nitric oxide. Hepatology. 1995; 22(5): 1430-5.
5. Kakumitsu S, Shijo H, Yokoyama M, et al. Effects of L-arginine on the systemic, mesenteric, and hepatic circulation in patients with cirrhosis. Hepatology. 1998; 27(2): 377-82.
6. Condrățchi Ludmila. Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică. Teză de doctor în medicină, Chișinău 2009. 109p.
7. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003; 39: 187-92.

#### Rezumat

Produsul medicamentos combinat autohton Neamon-Hepa, capsule, a demonstrat efect hepatoprotector pronunțat asupra șoarecilor tratați cu CCl<sub>4</sub>. Administrarea remediei Neamon-Hepa a redus semnificativ declinul masei corporale, a diminuat substanțial hepatomegalia și a ameliorat starea funcțională a ficatului exprimată prin reducerea bilirubinei totale, alaninaminotransferazei aspartataminotransferazei, fosfatazei alcaline, lactatdehidrogenazei și colesterolului seric. În cadrul Centrului Științific în Domeniul Medicamentului a fost inițiată elaborarea produselor medicamentoase combinate noi Neamon sașete și Kaliumcell comprimate masticabile.

#### Summary

The new domestic drug Neamon-Hepa capsules was shown to exhibit potent hepatoprotective effects in mice treated with CCl<sub>4</sub>. So, Neamon-Hepa treatment produced a normalizing effect on body weight and liver/body weight ratio, significantly lowering alanine and aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, total bilirubin, lactatdehidrogenase activity and serum cholesterol level. The Scientific Center of Medicines got under way with elaboration of new fixed combination drugs Neamon sachets and Kaliumcell chewable tablets.

## EVALUAREA BIOFARMACEUTICĂ ȘI FARMACOCINETICĂ A MEDICAMENTELOR

**Eugen Diug**, dr. hab. în farmacie, prof. univ., **Diana Guranda**, dr. în farmacie, conf. univ.,  
**Octavian Diug**, dr. în farmacie, cercet. șt., **Cristina Ciobanu**, masterandă,  
USMF „Nicolae Testemițanu“

Progresele din domeniul *Farmacologiei* și, în special, cele de *Farmacocinetică* și *Farmacodinamie* au contribuit la apariția și dezvoltarea unei noi științe farmaceutice – **Biofarmacia**, care, la rândul ei, a determinat evoluția *Tehnologiei farmaceutice* și sporirea exigențelor ce se impun în realizarea calității unui medicament, prin introducerea unui nou parametru, cum ar fi **biodisponibilitatea** substanței medicamentoase din forma sau din sistemul farmaceutic în care a fost încorporată [5, 8].

Astfel, obiectivele majore ale formulării medicamentelor țin de asigurarea unui profil optim al eliberării substanței medicamentoase și transportul acesteia, **nemodificate**, la locul acțiunii sale farmacologice.

Eficacitatea terapeutică a unui medicament este demonstrată prin interacțiunea substanței me-

dicamentoase cu receptorii biologici specifici, evaluată prin *screening* farmacologic, clinic și prin testul biologic de control – determinarea biodisponibilității.

Biofarmacia se ocupă de stabilirea relațiilor dintre proprietățile fizico-chimice ale substanțelor medicamentoase și cele ale formelor sau sistemelor farmaceutice, pe de o parte, și efectele observate, pe de altă parte, precum și de studiul factorilor fiziologici susceptibili de a modifica efectul terapeutic.

Indiferent de calea de administrare, între momentul administrării medicamentului și cel al acțiunii efectului terapeutic, substanța medicamentoasă trebuie să străbată o serie de etape, grupate în **trei faze** distincte: **farmaceutică**, **farmacocinetică** și **farmacodinamică**, desemnate clasic sub numele de *transformare* – un proces dinamic, care conduce la efectul terapeutic [15].

Principiile de bază ale biofarmaciei și farmacocineticii cunosc o răspândire largă în cercetarea farmaceutică legată de formularea medicamentului pe principii biofarmaceutice, precum și medicale, în vederea utilizării raționale a medicamentului [5, 8, 10, 11].

În procesul optimizării formulării medicamentelor, destinate administrării pe cale orală, tot mai pe larg este folosit sistemul biofarmaceutic de clasificare a substanțelor medicamentoase (SBFC) propus de Amidon G.L (1995) și acceptat de FDA USA [1].

SBFC exprimă relația dintre solubilitatea substanței medicamentoase și permeabilitatea membranelor traectului gastrointestinal, stabilind concomitent relațiile posibile ale datelor *in vitro/in vivo* (CIVIV) (*tab. 1*).

Tabelul 1

#### Clasele de substanțe medicamentoase conform SBFC

| Clasa   | Solubilitate | Permeabilitate | Corelări <i>in vitro/in vivo</i> (CIVIV)  |
|---|--------------|----------------|---|
| I   | Mare         | Înaltă         | Corelare de așteptat dacă $VD < VEG$  |
| II  | Mică         | Înaltă         | Corelare de așteptat dacă $VD \text{ in vitro} = VD \text{ in vivo}$ (cu excepția cazului când doza este foarte mică) |
| III   | Mare         | Joasă          | Corelare slabă sau lipsa acesteia (permeabilitatea este determinată de viteza de absorbție)                           |
| IV  | Mică         | Joasă          | Corelarea așteptată este limitată sau lipsește  |
| <i>VD – viteza de dizolvare (solubilizare); VEG – viteza de evacuare gastrică</i> |              |                |   |

**Clasa I.** Substanța medicamentoasă se absoarbe bine. Etapa limitantă de viteză este dizolvarea SM sau evacuarea gastrică, dacă dizolvarea este rapidă. Exigența principală cere ca substanța medicamentoasă să se dizolve 85% din forma farmaceutică, în cel puțin 15 minute. *Exemple:* verapamil, teofilină, ketoprofen, metoprolol, L-DOPA etc.

**Clasa II.** Dizolvarea *in vivo* constituie etapa limitantă de viteză și absorbția este mai mică decât la substanțele din clasa I. Este important mediul de dizolvare (pH).

*Exemple:* grizeofulvină, ciclosporină, naproxen, carbamazepină, cimetidină, ranitidină etc.

**Clasa III.** Permeabilitatea intestinală este etapa limitantă de viteză a absorbției. Viteza și mărirea absorbției sunt date de variabilitatea tranzitului intestinal, conținutul luminal și permeabilitatea membranei intestinale. *Exemple:* captopril, atenolol, enalaprilat etc.

**Clasa IV.** Prezintă probleme însemnate la administrarea orală. *Exemple:* mebendazol, neomicină, furosemid, hidroclortiazidă etc.

Evaluarea **solubilității** în cadrul SBFC este prezentată în *tabelul 2*.

Tabelul 2

#### Clasificarea substanțelor medicamentoase conform gradului de solubilitate

| Solubilitatea | Valorile pH = 1–8     | Volumul de soluție |
|---------------|-----------------------|--------------------|
| Mare          | Toate valorile pH     | < 250 ml           |
| Medie         | Oricare valoare de pH | < 250 ml           |
| Mică          | Nici o valoare de pH  | >250 ml            |

Unele substanțe medicamentoase, a căror solubilitate depinde de valoarea pH-ului, se pot regăsi la limita acestor clase (ketoconazol, piroxicam etc.). De obicei, clasa intermediară este reprezentată de compuși cu valori ale pKa în intervalul de variație a pH-ului fiziologic în traiectul gastrointestinal (pH = 1,0 – 8,0).

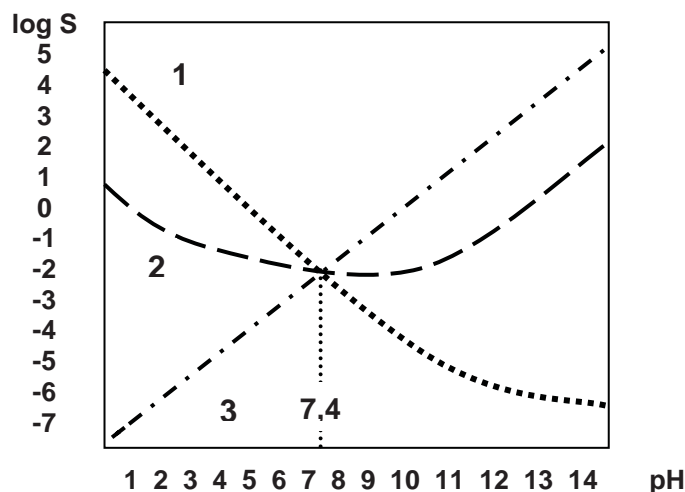


Figura 1. Dependenta solubilității SM cu diferite molecule chimice în funcție de pH:  
1 – SM cu caracter bazic; 2 – SM amfotere; 3 – SM cu caracter acid (după Cimpan G. și Box K., 2001)

De regulă, moleculele de SM, cu valori ridicate ale Log P, sunt greu solubile în apă, însă condiția principală pentru absorbție este ca SM să fie dizolvată la locul de absorbție. Moleculele de SM cu diferit caracter: acid bazic sau amfoter au aceeași solubilitate la valoarea pH= 7,4, pe când la diverse valori ale pH-ului au profiluri diferite de solubilitate (fig. 1).

**Permeabilitatea** unei substanțe medicamentoase prin membranele gastro-intestinale, în majoritatea cazurilor, este direct dependentă de LogP, adică de coeficientul de partiție lipide/apă. Mecanismul principal de absorbție este reprezentat de difuzia pasivă datorate caracterului preponderent lipidic al membranelor celulare. Coeficientul de partiție octanol/apă reprezintă o măsură termodinamică a balanței lipofil/hidrofile și poate fi determinat experimental. Distribuția unei substanțe medicamentoase în n-octanol simulează eficient difuzia pasivă prin membranele celulare (partea lipidică). Coeficientul de partiție lipide/apă se determină experimental, la o valoare a pH-ului soluției apoase în care substanța medicamentoasă se află în stare neionizată și se notează ClogP (partiție).

În cercetările experimentale calculul atomilor lipofilici și hidrofilici poate varia pentru fiecare din ei până la 73%, necesitând aplicarea *corecției Moriguchi*, iar valoarea obținută se notează cu MlogP. Coeficienții respectivi constituie măsura lipofiliei substanțelor medicamentoase. Acest factor structural major determină biodisponibilitatea substanței active, farmacocinetica și intensitatea răspunsului biologic la acțiunea ei. La unele grupări lipofile, valoarea LogP scade în ordinea: **naftil>fenil>propil>etil>metil>H**. În cazul moleculelor polare mici și relativ insolubile, procesul de absorbție presupune traversarea porilor membranari [3, 7, 14, 16].

Pentru o biodisponibilitate bună se cer anumite valori limită pentru principalele date structurale moleculare [9, 13, 21]:

- aria suprafeței polare  $\leq 140 \text{ \AA}^2$ ;
- numărul total al legăturilor de rotație (flexibilitate moleculară), maximum 10.

Micșorarea ariei suprafeței polare a moleculei (N; O; H atașat la N sau O) duce la creșterea permeabilității și are o corelare mai bună decât lipofilia (fig. 2).

Creșterea numărului total al legăturilor de rotație peste valoarea 10 poate influența negativ permeabilitatea (absorbția se micșorează).

În cercetarea biofarmaceutică un rol important îl are identificarea și evaluarea proprietăților moleculare care limitează biodisponibilitatea medicamentelor administrate pe cale orală. În acest domeniu drept călăuză poate servi *regula lui LIPINSKI* sau „*regula celor 5*” (tab.3).

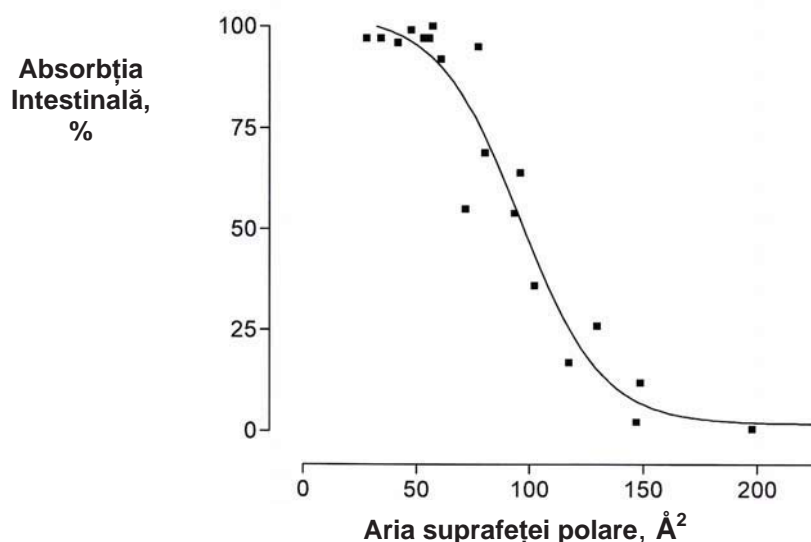


Figura 2. Dependenta absorbtiei intestinale de aria suprafetei polare a moleculei (după Palm, K. et al. 1997)

Pentru prima dată această regulă a fost formulată de către Christopher A. Lipinski în 1997 (*Exploratory Medicinal Sciences Department at the Pfizer Global Research and Development Groton Laboratories, Connecticut USA*) [9].

Pentru o bună biodisponibilitate (absorbție și permeabilitate) a substanțelor medicamentoase, datele structurale moleculare trebuie să se încadreze în următoarele limite:

- nu mai mult de 5 donori de hidrogen (atomi de N sau O cu unu sau mai mulți atomi de H);
- nu mai mulți de 10 acceptori de hidrogen (atomi de N sau O);
- masa moleculară sub 500 Da;
- ClogP < 5 sau MlogP < 4,15 (Moriguchi).

Tabelul 3

### Gradul de absorbție și permeabilitate a SM conform regulii Lipinski

| Scorul = numărul de parametri (în afară de 4) care satisfac „regula celor 5” | Precizarea proprietăților de absorbție și permeabilitate |
|--|--|
| 4  | bună   |
| 3  | nedeterminat   |
| 2  | nedeterminat   |
| 1  | nedeterminat   |
| 0  | slabă  |

O măsură a capacității de traversare a celulelor membranare de SM este coeficientul de partiție octanol/apă. Această măsură se caracterizează prin două valori: **LogP** – capacitatea de partiție a formelor neionizate și **LogD** – capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (diferite lichide biologice ale organismului), atunci când faza apoasă reprezintă o soluție tampon cu un anumit pH (forme ionizate + forme neionizate). În aceste cazuri, există următoarea dependență (1) [6, 12, 17, 19]:

$$\text{LogD} = \text{LogP} - \text{Log} (1 + 10^{(\text{pH} - \text{pKa})}) \quad (1)$$

Pentru o traversare benefică a barierelor membranare valoarea Log D trebuie să fie mare (de la 1,5 la 3,5). La administrarea pe cale orală (valoarea medie a pH = 6,5), pKa pentru medicamentele cu caracter acid trebuie să fie < 4,5, iar pentru cele cu caracter bazic > 8,5.

Din figura 3 se observă că lipofilitatea, exprimată prin valoarea LogD la pH=7,4, este aceeași atât pentru SM cu caracter acid, cât și pentru cele cu caracter bazic și, apare foarte diferită la mai multe valori ale pH-ului. Acest moment este foarte important în evaluarea biodisponibilității SM, deoarece moleculele lipofile (valori mari ale LogP) traversează mai ușor membranele biologice [19, 22].

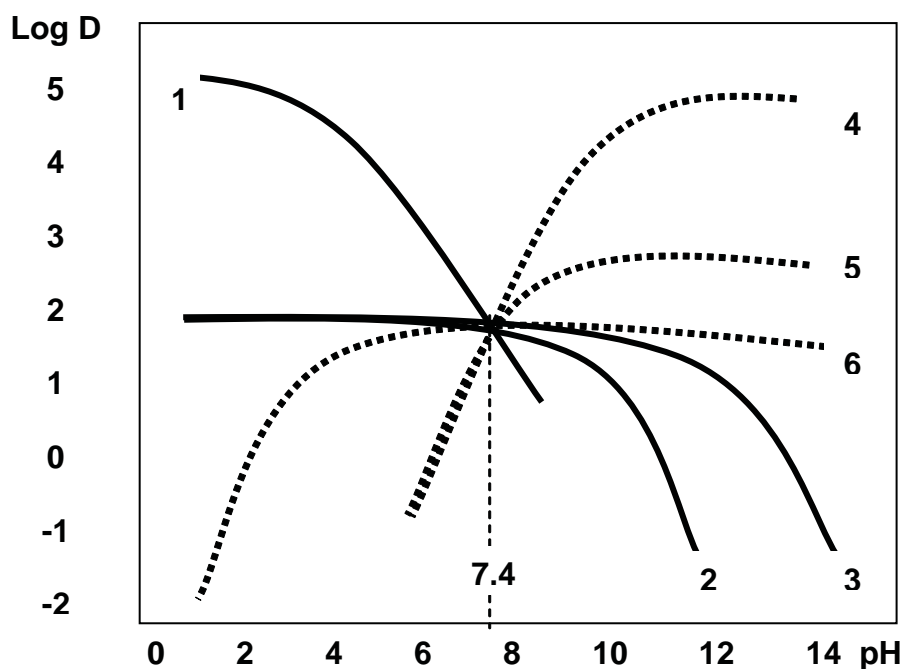


Figura 3. Dependența lipofilității (log D) de pH pentru unele SM cu caracter acid: 1 – Diclofenac (pKa=3,99); 2 – Fenobarbital (pKa=7,43); 3 – Nifuroxim (pKa= 10,56); cu caracter bazic: 4 – Dezipramin (pKa=10,14); 5 – Difenhidramin (pKa=8,26); 6 – Triamteren (pKa=3,92). (după Cimpan G., Box K., 2001)

Potențialul de absorbție (PA) pentru o SM poate fi calculat conform relației [18] (2):

$$PA = \log \left[ P \times F_{neion.} \times \frac{S \times V_L}{D_0} \right], \text{ în care:}$$

**P** – coeficientul de partiție octanol/apă;  
**F<sub>neion.</sub>** – fracția neionizată a SM la pH = 6,5;  
**S** – solubilitatea la pH = 6,5;  
**V<sub>L</sub>** – volumul luminal (≈ 250 mL);  
**D<sub>0</sub>** – doza administrată

Conceptul de absorbție maximă a dozei SM, administrată pe cale orală poate fi exprimată prin relația (3) [4].

Pentru o formulare cu o permeabilitate medie și doza de la 1 la 10 mg /kg, solubilitatea trebuie să fie de la 52 la 520 μg/mL la o valoare a pH-ului = 6,5.

$$DMA = S \times K_a \times VAIS \times TTIS, \text{ în care:}$$

**DMA** – doza maximă absorbabilă;  
**S** – solubilitatea (termodinamică sau de echilibru);  
 mg · mL<sup>-1</sup> la pH = 6,5;  
**K<sub>a</sub>** – constanta de viteză a absorbției;  
**VAIS** – volumul de apă al intestinului subțire (≈ 250 mL);  
**TTIS** – timpul de tranzit al intestinului subțire (≈ 270 min);

Datele structural-moleculare ale unor medicamente [9]

| Denumirea medicamentului | Masa moleculară (Da) | MLogP | Suma donatorilor de protoni (OH + NH) | Suma acceptorilor de protoni (N + O) |
|--------------------------|----------------------|-------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Acid valproic            | 144,22               | 2,06  | 1                                     | 2                                    |
| Aciclovir                | 225,21               | -0,09 | 4                                     | 8                                    |
| Aspirină                 | 180,16               | 1,70  | 1                                     | 4                                    |
| Atenolol                 | 266,34               | 0,92  | 4                                     | 5                                    |
| Captopril                | 217,29               | 0,64  | 1                                     | 4                                    |
| Carbamazepină            | 236,28               | 3,53  | 2                                     | 3                                    |
| Cloramfenicol            | 323,14               | 1,23  | 3                                     | 7                                    |
| Cimetidină               | 252,34               | 0,82  | 3                                     | 6                                    |
| Clonidină                | 230,10               | 3,47  | 2                                     | 3                                    |
| Diazepam                 | 284,75               | 3,36  | 0                                     | 3                                    |
| Diclofenac sodic         | 296,15               | 3,99  | 2                                     | 3                                    |
| Enalapril maleat         | 376,46               | 1,64  | 2                                     | 7                                    |
| Furosemid                | 330,75               | 0,95  | 4                                     | 7                                    |
| Hidroclortiazid          | 297,74               | -1,08 | 4                                     | 7                                    |
| Ibuprofen                | 206,29               | 3,23  | 1                                     | 2                                    |
| Ketaconazol              | 380,92               | 4,45  | 0                                     | 1                                    |
| Ketroprofen              | 254,29               | 3,37  | 1                                     | 3                                    |
| Lisinopril               | 405,50               | 1,11  | 5                                     | 8                                    |
| Omeprazol                | 267,25               | -4,38 | 2                                     | 9                                    |
| Piroxicam                | 331,35               | 0,00  | 2                                     | 7                                    |
| Propranolol HCl          | 259,35               | 2,53  | 2                                     | 3                                    |
| Ranitidină HCl           | 314,41               | 0,66  | 2                                     | 7                                    |

Este necesar de accentuat că circa 60-70% în moleculele substanțelor medicamentoase conțin grupe ionizabile, în rezultat solubilitatea, lipofilitatea și permeabilitatea acestor molecule fiind pH dependente [3].

În *tabelul 4* este prezentată lista unor medicamente cu informația referitoare la principalele date structural-moleculare. Conform regulii lui Lipinski, toate aceste medicamente se încadrează în limitele admise și, fiind administrate în forme farmaceutice orale, nu ar prezenta probleme de absorbție și permeabilitate intestinală.

Medicamente cu probleme de absorbție și permeabilitate intestinală conform regulii Lipinski C.A. [9]

| Denumirea medicamentului | Masa moleculară (Da) | MLogP | Suma donatorilor de protoni (OH + NH) | Suma acceptorilor de protoni (N + O) |
|--------------------------|----------------------|-------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Amlodipină               | 408,90               | 4,15  | 3                                     | 10                                   |
| Azitromicină             | 749,00               | 0,14  | 5                                     | 14                                   |
| Ciclosporină             | 1202,64              | -0,32 | 5                                     | 23                                   |
| Doxorubicină             | 543,53               | -1,33 | 7                                     | 12                                   |
| Eritromicină             | 733,95               | -0,14 | 5                                     | 14                                   |
| Itraconazol              | 705,65               | 5,53  | 0                                     | 12                                   |
| Metotrexat               | 454,45               | 1,60  | 7                                     | 13                                   |
| Vinblastin               | 811,00               | 2,96  | 3                                     | 13                                   |

Datele structural-moleculare ale medicamentelor din *tabelul 5* nu corespund regulii lui Lipinski,



deoarece masa lor moleculară depășește 500 Da, iar numărul total al donatorilor și acceptorilor de protoni este mai mare de 12. Aceste medicamente, fiind administrate pe cale orală, vor avea o biodisponibilitate și efect terapeutic scăzut. Doar calea parenterală poate fi cea mai optimă.

Astfel, putem concluziona că, pentru o preformulare și formulare corectă a medicamentelor, este necesar să cunoaștem datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase: masa moleculară; aria suprafeței polare; numărul total al legăturilor de rotație; suma donatorilor și acceptorilor de protoni. La fel este importantă și cunoașterea parametrilor biofarmaceutici: capacitatea de partiție a formelor neionizate (LogP); capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (LogD); solubilitatea (LogS); constanta de ionizare (pKa).

#### Bibliografie selectivă

1. Amidon G.L., Lennernas H., Shah V.P., Crison J.R., A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability, *Pharm. Res.*, 1995, Vol. 12., no. 3, p. 413 – 420.
2. Cimpan G., Box K., Measurement of Physicochemical Parameters ADMET- turning chemicals into drugs. *Nature-Biotechnology*, 2001, 19, p. 722-726.
3. Comer J., Tam K., Lipophilicity Profiles: Theory and Measurement, in *Pharmacokinetic Optimization in Drug Research: Biological, Physicochemical and Computational Strategies*, E: Testa, B.; van de Waterbeemd, H.; Folkers, G.; Guy, R.; VHCA: Zurich, 2001, p. 275-304.
4. Curatolo W. Physical chemical properties of oral drug candidates in the discovery and exploratory development settings. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 1998, Vol. 1, No. 9, p. 387 – 393.
5. Diug Eugen, Diana Guranda. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. “Universul”, Chișinău, 2009, 143 p.
6. Gilbert S., Banker C.R. Rhodes., *Modern pharmaceuticals*. 3<sup>rd</sup> ed., New York: Marcel Dekker, cop. 1996.
7. Leucuța S. Farmacocinetica în terapia medicamentoasă – București. Ed. Medicală, 1989, 272 p.
8. Leucuța S.E. Biofarmacie și farmacocinetică, ed. Dacia, Cluj-Napoca, 2002, 304 p.
9. Lipinski, C. A. et al. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1997, 23, p. 3-25.
10. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Ghiciuc Cristina, Mircioiu Ion. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.1, Fundamente. Editura Universitară Carol Davila, București, 2008, 190 p.
11. Mircioiu Constantin, Miron Dalia, Flavian Rădulescu, Mircioiu Ion, Anuța Valentina. Elemente de biofarmacie și farmacocinetică, Vol.2, Evaluări comparative și corelări. Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2008, 136 p.
12. Moisescu Ștefan. Chimie fizică. Sisteme farmaceutice. Ed. Univ., „Carol Davila”, București, 2003, p. 104 – 116.
13. Palm, K. et al. Polar Molecular Surface Properties Predict the Intestinal Absorption of Drugs in Humans. *Pharm. Res.* 1997, 14, p. 568-571.
14. Popovici A., Ban I., Tekes. Et. Bazele teoretice ale Tehnologiei farmaceutice, Capitolul 3. Evaluarea biofarmaceutică a formelor farmaceutice, Ed. „Mirton” ,Timișoara, 1998, p. 132 – 219.
15. Popovici Iu., Lupuleasa D., Tehnologie farmaceutică (tratat), vol.1, Ed. „Polirom”, Iași, 2001, p.157 – 207.
16. REMINGTON: The Science and Practice of Pharmacie. Chairman of the Editorial Board and Editor ALFONSO R.GENNARO. Copyright 2000, by University of the Sciences in Philadelphia, USA. Twentieth Edition. Part. 6., p.1053 – 1182.
17. Ritschel W. A., Kearns. G. L. Handbook of basic pharmacokinetics: including clinical applications., 5th ed., Washington: American Pharmaceutical Association, cop. 1999.
18. Sanghvi T., Nina Ni., Yalkovsky S.H. A Simple Modified Absorbtion Potential. *Pharmaceutical Research*, 2001, Vol. 18, no. 12, p. 1794-1796.
19. Sarfaraz K. Niazi, Handbook of Bioequivalence Testing, 2007, 550 pp.
20. Shargel Leon, Yu A.B.C. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics. 4th ed. – Stamford, 1999
21. Veber D. F., et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *J. Med. Chem.*, 2002, vol.45, no.12, p. 2615–2623.
22. Welling P.G. Pharmacokinetics: Processes, mathematics and applications, ACS, 1997.

## Rezumat

Pentru o preformulare și formulare corectă a medicamentelor este necesar să cunoaștem datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase: masa moleculară; aria suprafeței polare; numărul total al legăturilor de rotație; suma donatorilor și acceptorilor de protoni. La fel este important și cunoașterea parametrilor biofarmaceutici: capacitatea de partiție a formelor neionizate (LogP); capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (LogD); solubilitatea (LogS) și constanta de ionizare (pKa).

## Summary

For correct formulation of the drugs, the structural-molecular properties of the substances, such as molecular weight, polar surface area, total number of the rotate bound, total number of the donor and acceptor of protons are needed to be known. As well the biopharmaceutical parameters: partition coefficient octanol/water (LogP); distribution coefficient (LogD); solubility (LogS) and ionization constant (pKa) which are also very important.

## EFFECTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC AL UNOR COMPUȘI NOI

**Viorel Prisacari**<sup>1</sup>, dr.hab. în medicină, prof.univ., **Svetlana Buraciov**<sup>1</sup>, dr. în medicină, conf. cercetător, **Victor Țapcov**<sup>2</sup>, dr. în chimie, conf. univ., **Aurelian Gulea**<sup>2</sup>, dr.hab. în chimie, prof. univ., membru corespondent al AȘM  
USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>1</sup>, Universitatea de Stat din Moldova

### Actualitatea

Achiziționarea rezistenței agenților patogeni față de sulfanilamide și antibiotice tradiționale, prețurile înalte la remediile importate dictează necesitatea elaborării preparatelor antibacteriene noi autohtone cu activitate pronunțată și toxicitate joasă și, totodată, accesibile pentru populație [2,8,9,17].

În acest scop, în laboratorul „Infecții intraspitalicești” al USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor au fost investigate mai multe substanțe originale cu activitate antibacteriană și antifungică pronunțată, sintetizate la catedra de chimie anorganică și fizică a USM, care pot găsi aplicare în medicină și veterinărie în calitate de preparate antibacteriene și antifungice.

### Material și metode

Au fost cercetate proprietățile antibacteriene, antifungice și toxice (LD<sub>50</sub>) ale compușilor coordinați de Co, Ni, Zn, Fe cu baze Schiff și ale unor compuși organici noi de tipul sulfanilamidelor (etazol, streptocida, sulfadimezina, sulfacil Na) etc.

Cercetarea proprietăților antibacteriene ale compușilor noi s-a efectuat prin metoda diluărilor în serie în mediul nutritiv lichid ( bulion peptonat din carne 2%; pentru streptococi – în bulion zaharat și bulion pentru streptococi) [12]. Substanța cercetată inițial a fost dizolvată în dimetilforamidă în concentrație de 10 mg/ml, iar diluțiile ulterioare, până la concentrațiile necesare, au fost efectuate în bulion. În calitate de culturi de referință au fost folosite microorganismele grampozitive și gramnegative: Staphylococcus aureus (Wood-46, Smith, 209-P), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus grupei A și G, Enterococcus faecalis, Escherihia coli, Salmonella typhimurium, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, obținute de la Centrul Național Științifico Practic de Medicină Preventivă din R. Moldova. Proprietățile antimicotice au fost cercetate în bulion Saburo pe tulpini de laborator Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, Candida albicans și Penicillium.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual. Activitatea bacteriostatică a fost apreciată în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid, iar activitatea bactericidă a fost apreciată în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțarea repetată pe mediul nutritiv solid – geloză peptonată din carne cu termostatare ulterioară timp de 24 ore. Pentru levuri și micelii evaluarea rezultatelor s-a efectuat pe geloză Saburo peste 7 și 14 zile de incubare.