



60  
ani ai Facultății de Farmacie

# ABSTRACT BOOK

**MATERIALELE CONGRESULUI**  
al X-lea al farmaciștilor din Republica Moldova  
cu participare internațională

**FACULTATEA DE FARMACIE – ȘASE  
DECENII DE INOVAȚIE ȘI PROGRES**



*Sponsor general*



*Sponsori de platina*



*Sponsor de aur*



*Sponsori de bronz*



*Sponsori*





**MATERIALELE CONGRESULUI**  
al X-lea al farmaciștilor din Republica Moldova  
cu participare internațională

**FACULTATEA DE FARMACIE – ȘASE  
DECENII DE INOVAȚIE ȘI PROGRES**

dedicat aniversării de 60 de ani de la fondarea  
Facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu” și  
90 de ani de la nașterea profesorului universitar,  
dr. hab. șt. farm., m.c. al AȘM VASILE PROCOPIȘIN

Chișinău, Complexul Sociocultural USMF „Nicolae Testemițanu”,  
22-23 noiembrie 2024

*Responsabilitatea privitor la conținutul  
publicațiilor aparține autorilor*

Imprint Star SRL  
Chișinău 2024

# CONGRESUL

al X-lea al farmaciștilor din Republica Moldova  
cu participare internațională cu genericul

## FACULTATEA DE FARMACIE – ȘASE DECENII DE INOVAȚIE ȘI PROGRES

organizat de Facultatea de Farmacie a Universității de Stat de  
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în parteneriat cu  
Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova

### Responsabili de ediție:

1. **Stela ADAUJI**, dr. hab. șt. farm., conferențiar universitar, șefa Catedrei de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu”, vicepreședinta Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova
2. **Vladimir VALICA**, dr. hab. șt. farm., profesor universitar, șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Nicolae CIOBANU**, decanul Facultății de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., șef Catedră de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu”
4. **Livia UNCUCU**, prodecană Facultății de Farmacie, dr. hab. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu”
5. **Cristina CIOBANU**, responsabilă pentru activitatea de cercetare, Facultatea de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu”
6. **Liliana DOGOTARI**, dr. șt. farm., conferențiar universitar, Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu”

---

### DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

**"Facultatea de Farmacie – șase decenii de inovație și progres", congresul farmaciștilor cu participare internațională (10 ; 2024 ; Chișinău).** Materialele congresului al X-lea al farmaciștilor din Republica Moldova cu participare internațională "Facultatea de Farmacie – șase decenii de inovație și progres" : dedicat aniversării de 60 de ani de la fondarea Facultății de Farmacie a USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 22-23 noiembrie 2024 : [Abstract book] / comitetul științific: Vladimir Valica (președinte) [et al.]. – Chișinău : Imprint Star, 2024. – 472, [8] p. : fig., tab.

Antetit.: Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Facultatea de Farmacie, Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova. – Rez.: lb. rom., engl. – Referințe bibliogr. la sfârșitul art. – Ind. alf.: p. 465-472. – [100] ex.

ISBN 978-9975-3619-8-9.

615(082)

F 12

---

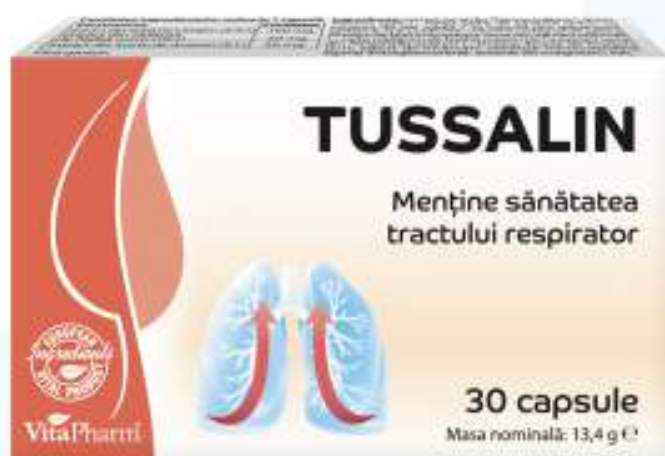


# Eficient în orice tip de tuse

Antitusiv

Expectorant

*Copii de la 7 ani  
și adulți*




*Copii de la 1 an  
și adulți*

**VitaPharm**<sup>®</sup>  
*In armonie cu natura*


# Zile fără stres, noapți fără insomnii



## Capsula "zi"

 diminuează stările  
de neliniște, frică și  
tensiune nervoasă

## Capsula "noapte"

 îmbunătățește  
calitatea și durata  
somnului

  
*In armonie cu natura*

# Susține funcția sistemului:



nervos



muscular



cardiovascular



Copii de la 11 ani  
și adulți



Copii de la 1 an  
și adulți

**VitaPharm**<sup>®</sup>  
*In armonie cu natura*



## COMITETUL ORGANIZATORIC

### **PREȘEDINTE DE ONOARE**

**Emil CEBAN**, rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”, dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c. al AȘM, Republica Moldova

### **PREȘEDINȚI CONGRES**

**Nicolae CIOBANU**, decanul Facultății de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., șef Catedră de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Ion ZGÎRCU**, președintele Asociației Farmaciștilor din Republica Moldova

### **VICEPREȘEDINȚI CONGRES**

**Livia UNCU**, prodecana Facultății de Farmacie, dr. hab. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Stela ADAUJI**, Șefa Catedrei de farmacie socială „Vasile Procopișin”, dr. hab. șt. farm., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### **SECRETARI RESPONSABILI**

**Liliana DOGOTARI**, responsabilă pentru activitatea practică studenți Facultatea de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Cristina CIOBANU**, responsabilă pentru activitatea de cercetare, Facultatea de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### **MEMBRI**

**Vladimir VALICA**, Șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică, șef Centrul de Dezvoltare a Medicamentului, dr. hab. șt. farm., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Tatiana CALALB**, Șefa Catedrei de farmacognozie și botanică farmaceutică, dr. hab. șt. biol., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Corina SCUTARI**, Șefa Catedrei de farmacologie și farmacie clinică, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău

**Silvia MELNIC**, Șefa Catedrei de chimie generală, dr. șt. chim., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Mihail BRUMĂREL**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Valentina BULIGA**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Diana GURANDA**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Maria COJOCARU-TOMA**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Elena BODRUG**, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Elena DONICI**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Rodica PEREDELUCU**, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Anna BENEĂ**, dr. șt. farm., asist. univ., Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Tatiana ȘCHIOPU**, asist. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Lucia SÎBII**, asist. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Ecaterina MAZUR**, cercetător științific, Centrul de Dezvoltare a Medicamentului, asist. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Daniela DONEA**, șefa Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Cristina STAHI**, studentă anul IV, Facultatea de Farmacie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

## COMITETUL ȘTIINȚIFIC

### PREȘEDINȚI

**Vladimir VALICA**, Șef Catedră de chimie farmaceutică și toxicologică, șef Centrul de Dezvoltare a Medicamentului, dr. hab. șt. farm., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Nicolae CIOBANU**, decanul Facultății de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., șef Catedră de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### VICEPREȘEDINȚI

**Stela ADAUJI**, Șefa Catedrei de farmacie socială „Vasile Procopișin”, dr. hab. șt. farm., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Livia UNCŪ**, prodecană Facultății de Farmacie, dr. hab. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### SECRETARI RESPONSABILI

**Cristina CIOBANU**, responsabilă pentru activitatea de cercetare, Facultatea de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Liliana DOGOTARI**, responsabilă pentru activitatea practică studenți Facultatea de Farmacie, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova



## **MEMBRI**

**Vladimir SAFTA**, dr. hab. șt. farm., prof. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Eugen DIUG**, dr. hab. șt. farm., prof. univ., Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Anatolie NISTREANU**, dr. șt. farm., prof. univ., Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Daniela Lucia MUNTEAN**, Decana Facultății de Farmacie, Dr. ab. farm., prof. univ., UMFST „G. E. Palade” Târgu Mureș, România

**Lenuța PROFIRE**, Decana Facultății de Farmacie, Dr. ab. farm., prof. univ., UMF „Grigore T. Popa” Iași, România

**Gianina Cristina CRIȘAN**, Decana Facultății de Farmacie, Dr. ab. farm., prof. univ., UMF „Iulia Hațieganu” Cluj-Napoca, România

**Doina DRĂGĂNESCU**, Decana Facultății de Farmacie, Dr. ab. farm., prof. univ., UMF „Carol Davila” București, România

**Radu Nicolae OPREAN**, Prorector Asigurare calitate și Relații internaționale, Dr. ab. farm., prof. univ., șef Disciplina Chimie analitică și analiza instrumen-tală, Facultatea de Farmacie, UMF „Iulia Hațieganu” Cluj-Napoca, România

**Adriana-Elena TĂEREL**, prodecană pentru cooperare internațională, Facultatea de Farmacie, Șefa Disciplinei Management, Marketing Farmaceutic, Dr. ab. farm., prof. univ., UMF „Carol Davila” București, România

**Simona NEGREȘ**, Șefa Disciplinei Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Președinta Colegiului farmaciștilor București, Dr. ab. farm., prof. univ., UMF „Carol Davila” București, România

**Monica HÂNCIANU**, Directoarea Consiliului Studiilor Universitare de Doctorat, Dr. ab. farm., prof. univ., UMF „Grigore T. Popa” Iași, România

**Adriana CIURBA**, șefa Disciplinei Tehnologie farmaceutică și cosmetologie, Dr. ab. farm., prof. univ., Facultatea de Farmacie, UMFST „G. E. Palade” Târgu Mureș, România

**Tatiana CALALB**, Șefa Catedrei de farmacognozie și botanică farmaceutică, dr. hab. șt. biol., prof. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Corina SCUTARI**, Șefa Catedrei de farmacologie și farmacie clinică, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Silvia MELNIC**, Șefa Catedrei de chimie generală, doctor în științe chimie, conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Mihail BRUMĂREL**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Diana GURANDA**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Maria COJOCARU-TOMA**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Elena DONICI**, dr. șt. farm., conf. univ., Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Elena BODRUG**, dr. șt. med., conf. univ., Catedra de farmacologie și farmacie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

# START FRUMOS

IA-ȚI STARTUL ÎN CARIERĂ CU  
♥ Felicia Healthcare Group



Îți dorești o profesie nobilă? • Ești captivat  
de medicină? • Vrei să ajuți oamenii? •  
Vrei să dispui de un loc de muncă garantat?

**Aplică la proiectul START FRUMOS și beneficiază  
de studii achitate integral la:**

- specialitatea farmacie în cadrul USMF (5 ani de studii)
- specialitatea optometrie în cadrul USMF (4 ani de studii)
- specialitatea Asistent Farmacist în cadrul Centrului de  
Excelență în medicină și farmacie "Raisa Pacalo"  
(3 ani de studii)

Fii propriul tău erou,  
ia-ți startul într-un viitor sigur!

**STARTFRUMOS.MD**



STARTFRUMOS.MD



# INELDEA

LABORATOIRES

**PUTEREA NATURII, PENTRU SĂNĂTATEA TA!**

**INELDEA - suplimente alimentare create cu grijă de experții francezi.**



De la uleiuri esențiale, până la minerale și vitamine bazate pe ingrediente naturale, gama INELDEA îți oferă opțiuni variate pentru sănătate și bunăstare.

OLIOSEPTIL - combinație perfectă de uleiuri esențiale pentru rezultate eficiente.

**INELDEA - minerale și vitamine pentru o imunitate de fier**

## Gama Pediakid - Laboratoires Ineldea

Produsele Pediakid, realizate din soluții naturale de nutriție, sunt special concepute pentru a ajuta la ameliorarea diverselor tulburări fiziologice la copii, de la vârstă mică până la pre-adolescență. Fie că este vorba de somn, anxietate, apetit, energie, imunitate sau echilibrul intestinal, **Pediakid oferă soluții naturale și eficiente pentru sănătatea celor mici.**



**Felicia**  
FARMACII • SĂNĂTATE • FRUMUȘETE

Toată gama de produse aici [www.felicia.md](http://www.felicia.md) sau in farmacii



FARMACIE

■ **ORIENTI** ■



**WE  
ARE 30  
ONE YEARS**

*Celebrating Success*

**CENTRO  
IMPEX**

---





**CENTRO  
IMPEX**



**FARMACIE  
ORIENT**

Susținem studenții la farmacie prin oportunități de practică și dezvoltare profesională, contribuind astfel la formarea viitorilor specialiști.







# HIPPOCRATES

mereu alături, mereu cu grijă

S.C. „Prodiafarm” SRL - „Farmacia Hippocrates” este o companie cu o vastă experiență în domeniul farmaciei, dedicată furnizării de servicii farmaceutice de înaltă calitate și promovării sănătății în comunitate.

Unul dintre obiectivele fundamentale ale companiei noastre este sprijinirea și consolidarea colaborării cu instituțiile educaționale, iar Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” reprezintă un partener important în acest demers.

Prin diverse inițiative, S.C. „Prodiafarm” SRL - „Farmacia Hippocrates” susține activitățile educaționale, științifice și de cercetare ale universității, contribuind la dezvoltarea continuă a formării profesionale a studenților și tinerelor talente din domeniul farmaceutic și medical.



Colaborarea noastră cu USMF „Nicolae Testemițanu” include organizarea de stagii de practică pentru studenți, sesiuni de formare continuă pentru profesioniștii din domeniul sănătății și susținerea unor proiecte de cercetare științifică. De asemenea, suntem implicați în dezvoltarea de programe educaționale care vizează îmbunătățirea cunoștințelor teoretice și practice ale studenților, contribuind astfel la formarea unor specialiști capabili să răspundă cerințelor unui sistem farmaceutic în continuă schimbare.

Prin această cooperare strânsă, ne propunem să sprijinim nu doar dezvoltarea academică a studenților, dar și să contribuim activ la progresul științific și la aplicarea cunoștințelor în beneficiul pacienților.

Odată cu creșterea companiei, viziunii, scopului și a indicatorilor pregătirii profesionale s-a dezvoltat și segmentul retail, reprezentat prin compania S.C. „Prodiafarm” SRL - „Farmacia Hippocrates” fondată în data de 19.09.2003. La moment compania deține 190 farmacii în toată țara și peste 500 de angajați, orientați spre asigurarea unei deserviri de calitate și profesionale.

Pacienții, achiziționând medicamente și alte produse în rețeaua noastră, pot fi siguri de calitatea și siguranța acestora. Toate mărfurile dețin certificate de calitate, care atestă faptul că au fost fabricate în strictă conformitate cu standardele medicale înalte, au fost depozitate și transportate cu respectarea cerințelor practicii internaționale de distribuție.

S.C. „Prodiafarm” SRL - „Farmacia Hippocrates” este un exemplu al angajamentului nostru față de excelență și responsabilitate socială, consolidând astfel punțile între educație, cercetare și practică în domeniul sănătății



Suntem mândri de colaborarea noastră cu USMF „Nicolae Testemițanu” și suntem dedicați să susținem continuu acest parteneriat, cu scopul de a contribui la creșterea calității actului educațional și profesional în domeniul farmaceutic și medical.



Cu peste trei decenii în urmă, ca companie de import și distribuție a medicamentelor, a fost fondată compania „Tetis International CO” SRL, care s-a transformat în timp într-o companie de top pe plan național. Cei 250 de salariați ai săi, asigură o gamă completă de medicamente farmaceutice și parafarmaceutice la cele mai bune și noi standarde de certificare. Importator și distribuitor oficial al mărcilor: Novartis, GSK, Sanofi-Aventis, KRKA, Berlin-Chemie, Abbott, Bosnalijek, Alcon, Dr. Theiss, Feron, etc.

Pentru comoditatea clienților dispunem și de un serviciu de rezervare online a medicamentelor ([www.hippocrates.md](http://www.hippocrates.md), [www.medicamente.md](http://www.medicamente.md)), care oferă reduceri la majoritatea produselor.









*pentru întreaga familie!*

De asemenea, o altă ramură de dezvoltare sunt cele 4 centre specializate de vaccinare din mun. Chișinău și mun. Bălți “Immuno +”, unde pacienții beneficiază de servicii complexe, deservire profesionistă și preparate calitative. Furnizorii vaccinurilor sunt producătorii mondiali de medicamente și vaccinuri: companiile GSK (Marea Britanie) și Sanofi-Aventis (Franța).

Toate vaccinurile sunt înregistrate în Uniunea Europeană și în Republica Moldova sunt de cea mai înaltă calitate. Serviciile sunt prestate de medici și asistente medicale, cu o calificare înaltă și special instruiți.

În legătură cu faptul că ne dorim să fim cei mai buni și să dezvoltăm competențele profesionale ale salariaților noștri, am creat centrul de instruire “Academia Hippocrates”, unde angajații beneficiază de traininguri interne și externe, de la mentorii și trainerii acreditați local și internațional.

**Angajații S.C. „Prodiafarm” SRL „Farmacia Hippocrates” beneficiază de:**

-  Siguranță și încredere în viitor
-  Libertate financiară
-  Dezvoltarea și creșterea carierei
-  Ingrijire și sprijin
-  Importanță socială a muncii
-  Formarea tinerilor profesioniști



+373 61 166 081

[job@hippocrates.md](mailto:job@hippocrates.md)

 bilim

# inaprol<sup>®</sup> fort

Naproxen 500 mg

Spune durerii -

 STOP



**Doze și mod de administrare**

Câte 1 sau 2 comprimate pe zi \*





# Driving change for generations

Pentru milioane de oameni care trăiesc cu o boală cronică gravă, un secol de inovații fără precedent a permis o viață mai lungă și mai sănătoasă. Astăzi, eforturile noastre sunt alimentate și de inovații în noi platforme tehnologice, știința datelor și soluții digitale care ar putea revoluționa impactul tratamentului. Fiecare nou tratament și fiecare nou dispozitiv de administrare de la prima noastră seringă Novo concepută pentru injecții cu insulină până la stilourile noastre discrete și precise și stilourile inteligente reutilizabile - au contribuit la simplificarea vieții persoanelor cu boli cronice grave.

Descoperă mai mult la [novonordisk.md](https://www.novonordisk.md)

MD.NN.27.12.2024



## CUPRINS

|  |    |
|--|----|
| <b>VALORI ÎN FORMAREA FARMACISTULUI – MOȘTENIRE DE LA PATRIARHUL FARMACIEI MOLDAVE VASILE PROCOPIȘIN</b><br><i>Stela ADAUJI, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Olga STAHI</i>   | 18 |
| <b>ACTUALITĂȚI ÎN DESIGN-NUL MEDICAMENTULUI</b>  |    |
| <b>ARTICOLE IN EXTENSO</b>   |    |
| <b>COMPUSUL COORDINATIV AL MANGANULUI CU ACIDUL ADAMANTANIC CA PERSPECTIVĂ ÎN DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR</b><br><i>Elena GLOBA, Silvia MELNIC</i>  | 22 |
| <b>PROGRESUL SINTEZELOR ȘI CERCETĂRILOR COMBINAȚIILOR COMPLEXE ALE PALADIULUI (II) CU TIOSEMICARBAZONE</b><br><i>Elena JORA</i>  | 28 |
| <b>SELECTAREA METODEI OPTIMALE PENTRU SINTEZA DIHIDROPIRIMIDIN-2-ONELOR (THIONE) FOLOSIND DIVERȘI CATALIZATORI</b><br><i>Natalia CIOBANU, Elena GORINCIOL, Natalia OCOPNAIA, Liudmila OZOL</i>   | 35 |
| <b>REZUMATE</b>  |    |
| <b>CARACTERIZAREA FARMACO-TOXICOLOGICĂ A UNUI NOU SISTEM TERAPEUTIC PRODRUG CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE</b><br><i>Teodor Octavian NICOLESCU, Cornel CHIRIȚĂ, Simona NEGREȘ, Octavian Tudorel OLARU, Florica NICOLESCU, Oana Cristina ȘEREMET</i>   | 39 |
| <b>SISTEME HIBRIDE IMPLANTABILE CU ELIBERARE LOCALĂ BAZATE PE PLGA ȘI CIPROFLOXACINĂ CU POSIBILE APLICAȚII ÎN TRATAMENTUL OSTEOMIELITEI</b><br><i>Maria Viorica CIOCÎLTEU, Andreea Gabriela MOCANU, Andrei BIȚĂ, Costel Valentin MANDA, Gabriela RĂU, Denisa AMZOIU, Oana Elena NICOLAESCU</i> | 41 |
| <b>EFFECTUL INHIBITOR AL COMBINAȚIILOR HIBRIDE TACRINĂ-FLAVONOID ASUPRA BOLII ALZHEIMER</b><br><i>Manuel Ovidiu AMZOIU, Emilia AMZOIU, Oana TAISESCU, Maria Viorica CIOCÎLTEU, Gabriela RĂU, Mariana POPESCU, Mihaela Simona NAIDIN</i>  | 43 |
| <b>RELAȚII ÎNTRE ACTIVITATEA SULFAMIDICĂ ȘI CONSTANTA DE ACIDITATE</b><br><i>Constantin CHEPTĂNARU</i>   | 45 |
| <b>POLIMERUL COORDINATIV POROS PE BAZĂ DE ZINC PENTRU APLICAȚII FARMACEUTICE</b><br><i>Silvia MELNIC, Vadim DRUȚĂ, Vasile LOZAN</i>  | 47 |
| <b>UTILIZAREA MICROELECTROZILOR CU DISC ÎN STUDIUL VITEZEI DE COROZIUNE A CUPRULUI</b><br><i>Viorica MÎRZAC</i>  | 49 |
| <b>SINTEZA ȘI EVALUAREA DERIVAȚILOR DE NAFTOCHINONĂ PENTRU APLICAȚII ANTICANCERIGENE</b><br><i>Natalia SUCMAN, Fliur MACAEV</i>  | 51 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA DERIVAȚILOR DE TRIAZOL CU PROPRIETĂȚI FUNGICIDE PENTRU APLICAȚII ÎN MEDICINĂ ȘI AGRICULTURĂ</b><br><i>Natalia SUCMAN, Vsevolod POGREBNOI, Serghei POGREBNOI, Serjiu COJOCARI, Cristina GRAJDIERU, Lucian LUPASCU, Fliur MACAEV</i> | 53  |
| <b>SINTEZA STEROIZILOR NOI CU FRAGMENT AZOLIC PENTRU DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR ÎMPOTRIVA CANCERULUI</b><br><i>Natalia SUCMAN, Eugenia STÎNGACI, Dmitri BILAN, Fliur MACAEV</i>   | 55  |
| <b>6-(2,4-DICLOROBENZOIL)-7-(2,4-DICLOROFENIL) INDOLO[3,4-jk]FENANTHRIDIN-5(4H)-ONA PREZINTĂ EFECTE ANTICANCER ȘI DE ȚINTIRE A STRUCTURILOR NON-CANONICE ALE ADN-ULUI</b><br><i>Elena GORINCIOI, Natalia SUCMAN, Vsevolod POGREBNOI, Fliur MACAEV</i>           | 58  |
| <b>SINTEZA 3,5- DISUBSTITUIȚI -4,5-DIHIDRO-(1H-PYRAZOL-4-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOLI</b><br><i>Marina ZVEAGHINȚEVA, Natalia SUCMAN, Fliur MACAEV</i>  | 61  |
| <b>ASPECTE CONTEMPORANE ALE MANAGEMENTULUI, LEGISLAȚIEI ȘI ASISTENȚEI FARMACEUTICE</b>  |     |
| <b>ARTICOLE IN EXTENSO</b>  |     |
| <b>PROVOCĂRILE ASISTENȚEI FARMACEUTICE PEDIATRICE ÎN FARMACIA COMUNITARĂ</b><br><i>Lucia SÎBII</i>  | 64  |
| <b>EVALUAREA CONDIȚIILOR DE DEPOZITARE ȘI PĂSTRARE A PRODUSELOR FARMACEUTICE ÎN CADRUL FARMACIILOR</b><br><i>Ina GOLOVEI, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Anatolie PESCHIN, Stela ADAUJI</i>   | 75  |
| <b>ANALIZA ATRIBUȚIILOR DE FUNCȚIE ALE FARMACISTULUI COMUNITAR</b><br><i>Mădălina BĂDĂRĂU, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Tatiana ȘCHIOPU, Stela ADAUJI</i>   | 81  |
| <b>STUDIUL COMPARATIV PRIVIND CIRCULAȚIA OPIOIDELOR: STATELE UNITE ALE AMERICII – REPUBLICA MOLDOVA</b><br><i>Cristina STAHI, Olga STAHI, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Stela ADAUJI</i>   | 84  |
| <b>POTENȚIALUL JURIDIC AL REPUBLICII MOLDOVA PRIVIND DREPTURILE CONSUMATORULUI DE MEDICAMENTE</b><br><i>Alexandru ZNAGOVAN, Vladimir SAFTA</i>  | 87  |
| <b>REZUMATE</b>   |     |
| <b>ASPECTE PRIVIND DINAMICA CONSUMULUI DE ANTIBIOTICE ÎN FARMACIA DE SPITAL</b><br><i>Cristina RAIS, Adriana-Elena TĂEREL, Valentina SOROCEANU</i>  | 95  |
| <b>CONȚINUTUL FUNDAMENTAL AL PRINCIPIILOR SECURITĂȚII FARMACEUTICE</b><br><i>Valentina BULIGA, Vladimir SAFTA, Stela ADAUJI</i>   | 97  |
| <b>PROGRAME NAȚIONALE DE SĂNĂTATE DERULATE ÎN ROMÂNIA</b><br><i>Adriana-Elena TĂEREL, Radu-Daniel DUVLEA, Ana-Maria ATĂNĂSOIE</i>   | 100 |
| <b>PĂRERILE PĂRINȚILOR PRIVIND AFECȚIUNILE DERMATOLOGICE LA COPII</b><br><i>Romina BOTNARIUC, Liliana DOGOTARI</i>  | 102 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>ROLUL COMUNICĂRII ÎN PROMOVAREA UTILIZĂRII RAȚIONALE A MEDICAMENTELOR</b><br><i>Liliana DOGOTARI, Alina FRUNZA</i>  | 104 |
| <b>PRODUSE DE FRONTIERĂ ÎN FARMACIE: DISPOZITIV MEDICAL, MEDICAMENT SAU SUPLIMENT ALIMENTAR?</b><br><i>Simona MIREL</i>  | 106 |
| <b>STRATEGII DE PREVENIRE A VIOLENȚEI ÎN MEDIUL FARMACEUTIC: ANALIZA FACTORILOR DE RISC ȘI PROPUNERI DE INTERVENȚIE</b><br><i>Camelia CAZACU-STRATU, Elena CIOBANU</i> | 108 |
| <b>ORGANIZAREA SISTEMULUI DE CONTROL FARMACEUTIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA</b><br><i>Alina DOROȘCHEVICI</i>   | 110 |
| <b>INSTITUIREA MECANISMULUI NAȚIONAL DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE</b><br><i>Gabriela JELEZNÎI, Ion DODON, Alina MACARI, Angela BUZU</i>                        | 112 |

## ACTUALITĂȚI ÎN DEZVOLTAREA, PREPARAREA/ PRODUCEREA, ANALIZA ȘI CONTROLUL MEDICAMENTELOR

### ARTICOLE IN EXTENSO

|  |     |
|--|-----|
| <b>DETERMINAREA STABILITĂȚII SPIRONOLACTONEI LA INFLUENȚA FACTORILOR DE STRES</b><br><i>Ecaterina MAZUR, Cristina COJOCARI, Eugen DIUG, Sergiu PARII, Vladimir VALICA, Livia UNCU</i>  | 116 |
| <b>EVALUAREA PERFORMANȚEI UNUI PRODUS COSMECEUTIC CU ACȚIUNE HIDRATANTĂ</b><br><i>Magdalena BÎRSAN, Alin Viorel FOCȘA, Maria DRĂGAN, Cătălina Daniela STAN, Paula ANTONOAEA, Cornelia-Titiana COTOI, Robert Alexandru VLAD, Adriana CIURBA</i> | 123 |
| <b>DE LA MEDICAMENTUL HOMEOPAT UNITAR LA FORMULE HOMEOPATICE COMPLEXE</b><br><i>Eugen DIUG, Cristina CIOBANU, Rodica SOLONARI, Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU, Octavian DIUG</i>   | 130 |
| <b>FORMULATION STRATEGIES OF QUERCETIN FOR CANCER PREVENTION AND THERAPY</b><br><i>Daniela-Ioana MITROFAN-BANDOL, Ema-Teodora NIȚU, Luciana-Elena BULIGA, Laura SBÂRCEA</i>  | 141 |
| <b>METODE BIOLOGICE DE SINTEZĂ A NANOPARTICULELOR DE AUR</b><br><i>Eugen DIUG, Cristina CIOBANU, Mihail ANTON, Diana GURANDA, Ecaterina GHEORGHITĂ, Nicolae CIOBANU</i>  | 152 |

### REZUMATE

|  |     |
|--|-----|
| <b>CERCETĂRI FARMACEUTICE DE ELABORARE A PRODUSULUI COMBINAT „KALIUMCEL”</b><br><i>Ecaterina MAZUR</i> | 161 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| <b>STUDIUL UNUI SISTEM PARTICULAT CU ELIBERARE MODIFICATĂ A RIFAMPICINEI PENTRU ADMINISTRARE TOPICĂ ÎN ÎNGRIJIREA PLĂGILOR</b><br><i>Tudor BIBIRE, Cristina Mihaela GHICIUC, Alina Diana PANAINTE, Alexandru SAVA, Larisa PĂDURARU, Nela BIBIRE</i>                 | 164 |
| <b>NOI HIDROGELURI BIOMUCOADEZIVE ÎNCĂRCATE CU PROGESTERON CU POTENȚIAL TERAPEUTIC ÎN PREVENIREA NAȘTERII PREMATURE</b><br><i>Oana Teodora AFLOAREA, Liliana VEREȘTIUC, Isabella NACU, Alina Diana PANAINTE, Mădălina VIERIU, Larisa PĂDURARU, Nela BIBIRE</i>      | 166 |
| <b>DETERMINAREA TOXICITĂȚII ACUTE ȘI CRONICE A DERIVATULUI NESATURAT DE 1, 2, 4 -TRIAZOL CU ACȚIUNE ANTIFUNGICĂ - NITROTRIAZON</b><br><i>Maria DRUMEA, Ianoș COREȚCHI, Vladimir VALICA</i>  | 168 |
| <b>APLICAREA DESIGNULUI FACTORIAL ÎN OPTIMIZAREA PREFORMULĂRII PICĂTURILOR AURICULARE</b><br><i>Livia UNCU</i>  | 170 |
| <b>PROBLEMA ELABORĂRII PREPARATELOR ANTIBACTERIENE NOI ÎN CONTEXTUL ANTIBIOTICOREZISTENȚEI MICROBIENE</b><br><i>Viorel PRISACARI, Iana BARANEȚCHI, Ștefan ROBU</i>  | 173 |
| <b>IDENTIFICAREA ULEIURILOR VOLATILE DIN PLANTELE MEDICINALE FOLOSIND GAZ-CROMATOGRAFIA CU SPECTROMETRIE DE MASĂ (GC-MS)</b><br><i>Violeta Alexandra ION, Oana-Crina BUJOR, Liliana BĂDULESCU, Alina ORȚAN, Cornelia FURSESCO, Cristina CIOBANU, Tatiana CALALB</i> | 175 |
| <b>DETERMINAREA PURITĂȚII DIOXOINDOLINONEI PRIN METODA CROMATOGRAFIEI LICHIDE DE ÎNALTĂ PRESIUNE</b><br><i>Tatiana ȘTEFANEȚ, Eugenia STÎNGACI, Ecaterina MAZUR, Tatiana TREAPIȚÎNA, Vladimir VALICA, Fliur MACAEV</i>   | 178 |
| <b>STANDARDIZAREA PICĂTURILOR AURICULARE COMBinate</b><br><i>Eugeniu NICOLAI, Sergiu PARII, Vladimir VALICA, Livia UNCU</i>   | 180 |
| <b>ELABORAREA METODEI DE DOZARE A TIMOCHINONEI ÎN PLASMĂ SANGUINĂ</b><br><i>Pavel BULGAC, Vladimir VALICA</i>   | 183 |
| <b>EVALUAREA APLICĂRII METODELOR INSTRUMENTALE ÎN ANALIZA POLIFENOLILOR DIN A. MELANOCARPA (MICHX.) ELLIOT</b><br><i>Iulia BOZBEI, Anastasia TIPA, Tatiana CALALB, Livia UNCU</i>   | 185 |
| <b>APLICAREA METODEI SPECTROFOTOMETRICE ÎN INFRAROȘU PENTRU IDENTIFICAREA DIOXOINDOLINONEI</b><br><i>Tatiana ȘTEFANEȚ, Eugenia STÎNGACI, Silvia MELNIC, Vladimir VALICA, Fliur MACAEV</i>   | 189 |
| <b>DETERMINAREA PURITĂȚII DIOXOINDOLINONEI PRIN METODA CROMATOGRAFIEI LICHIDE DE ÎNALTĂ PRESIUNE</b><br><i>Tatiana ȘTEFANEȚ, Eugenia STÎNGACI, Ecaterina MAZUR, Tatiana TREAPIȚÎNA, Vladimir VALICA, Fliur MACAEV</i>   | 192 |
| <b>EVALUAREA STABILITĂȚII EXTRACTULUI DE PĂDUCEL INDIVIDUAL ȘI DIN CAPSULE COMBinate ÎN CONDIȚII DE STRES OXIDATIV, HIDROLITIC, TERMIC ȘI FOTOLITIC</b><br><i>Daniela FORNEA, Livia UNCU</i>  | 194 |
| <b>DETERMINAREA SENSIBILITĂȚII ȘI EXACTITĂȚII ÎN PROCESUL DE VALIDARE A METODEI HPLC DE ANALIZĂ A CAPSULELOR COMBinate</b><br><i>Alina CERENIUC, Livia UNCU</i>   | 197 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>ELABORAREA TEHNICII HPLC DE DOZARE A COENZIMEI Q0 ÎN SUPLIMENTE ALIMENTARE ȘI NUTRICOSMETICE</b><br><i>Ionela DULGHER, Luca DAMASCHIN, Livia UNCU.</i>   | 200 |
| <b>METODE DE ANALIZĂ APLICATE ÎN DOZAREA MELATONINEI</b><br><i>Maximilian GUȘAN, Elena DONICI, Natalia SPÎNU, Livia UNCU</i>  | 203 |
| <b>METODE FIZICO-CHIMICE APLICATE ÎN ANALIZA INDOCIANINEI VERDE</b><br><i>Tatiana ZUGRAV, Daniela MUNTEANU, Ecaterina MAZUR, Gheorghe ANGHELICI, Vladimir VALICA, Livia UNCU</i>  | 206 |
| <b>DEZVOLTAREA ȘI CARACTERIZAREA GELURILOR PE BAZĂ DE ALGINAT DE CALCIU: STUDII DE PREFORMULARE</b><br><i>Robert-Alexandru VLAD, Paula ANTONOAEA, Maria MOLNAR, Emőke Margit RÉDAI, Cornelia-Titiana Cotoi, Magdalena BÎRSAN, Adriana CIURBA</i>                          | 209 |
| <b>DEZVOLTAREA ȘI EVALUAREA FARMACOTEHNICĂ A NOI FORMULĂRI DE PREPARATE DERMICE CU SALICILAT DE METIL PENTRU TRATAMENTUL DURERILOR MUSCULARE</b><br><i>Paula ANTONOAEA, Robert-Alexandru VLAD, Emőke Margit RÉDAI, Maria-Oana BOARU, Magdalena BÎRSAN, Adriana CIURBA</i> | 211 |
| <b>FORMULAREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR CUBOZOMI CA NANOTRANSPORTORI PENTRU ELIBERAREA CUTANATĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE</b><br><i>Ana Maria COTAN, Georgeta CONEAC, Vicențiu VLAIA, Ioana OLARIU, Bianca CIUP, Lavinia VLAIA</i>                                       | 213 |
| <b>FORMULAREA, OBTINEREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR PREPARATE SOLIDE DESTINATE ZONEI OROFARINGIENE</b><br><i>Cătălina Ancuța FIȚA, Teodora Dalila BALACI, Emma Adriana OZON, Dumitru LUPULIASA, Georgiana NIȚULESCU, Mihaela Afrodita DAN</i>                                 | 215 |
| <b>ELABORAREA CREMEI CU PROPRANOLOL - ÎN TERAPIA HEMANGIOAMELOR LA COPII</b><br><i>Diana GURANDA, Rodica SOLONARI, Nicolae CIOBANU, Eugen DIUG, Cristina CIOBANU</i>  | 217 |
| <b>EVALUAREA EFECTELOR UNEI NANOEMULSII CU ACID MASLINIC LA NIVELUL MEMBRANEI CORIOALANTOIDE</b><br><i>Ioana Zinuca MAGYARI-PAVEL, Corina DANCIU, Lavinia VLAIA, Ioana OLARIU, Daliana MINDA, Cristina Adriana DEHELEAN, Stefana AVRAM</i>                                | 220 |
| <b>STUDIUL PRELIMINAR PRIVIND DEZVOLTAREA UNOR NOI GELURI HIDROFILE TOPICE CU TENOXICAM POTASIC</b><br><i>Ioana OLARIU, Ana Maria COTAN, Vicențiu VLAIA, Georgeta CONEAC, Ștefania NEAMU, Tudor OLARIU, Lavinia VLAIA</i>   | 222 |
| <b>DEZVOLTAREA ȘI CARACTERIZAREA GELURILOR TERMOREVERSIBILE CU MOMETAZONĂ</b><br><i>Emőke Margit RÉDAI, Beáta FERENCZ, Robert-Alexandru VLAD, Paula ANTONOAEA, Cornelia-Titiana Cotoi, Nicoleta TODORAN, Emese SIPOS, Adriana CIURBA</i>                                  | 224 |
| <b>MIOPIA - TRATAMENTE MAGISTRALE EFICIENTE ÎN TERAPIA PEDIATRICĂ</b><br><i>Rodica SOLONARI, Cristina CIOBANU, Diana GURANDA</i>  | 226 |



|  |     |
|--|-----|
| <b>OBȚINEREA ȘI EVALUAREA UNOR EXTRACTE ULEIOASE DE USNEA BARBATA ÎN DIFERITE ULEIURI VEGETALE</b><br><i>Mihaela Afrodita DAN, Teodora Dalila BALACI, Emma Adriana OZON, Mircea HÎRJĂU, Cătălina Ancuța FIȚA, Dumitru LUPULIASA</i>  | 228 |
| <b>TEHNICI ȘI METODE DE DETERMINARE A NEECHIVALENȚEI FARMACEUTICE</b><br><i>Ionela SMUC, Ecaterina MAZUR, Ana GRIȚCAN, Livia UNCU</i>  | 230 |
| <b>NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL AFECȚIUNILOR ANALIZATORULUI AUDITIV ȘI VESTIBULAR</b><br><i>Sergiu PARII, Livia UNCU, Alina UNGUREANU, Adrian SOCHIRCĂ, Vladimir VALICA</i>  | 234 |
| <b>MODIFICĂRILE FIZIOLOGICE ȘI INFLUENȚA ACESTORA ÎN TERAPIA GERIATRICĂ</b><br><i>Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU, Eugen DIUG, Tatiana SÎLNIC, Cristina CIOBANU</i>   | 237 |
| <b>FILME ORODISPERSABILE – PENTRU TRATAMENTE PERSONALIZATE</b><br><i>Cristina CIOBANU, Eugen DIUG, Diana GURANDA, Rodica SOLONARI, Tatiana SÎLNIC, Nicolae CIOBANU</i>   | 240 |
| <b>TENDINȚE ACTUALE PENTRU DEZVOLTAREA SISTEMELOR CU CEDARE MODIFICATĂ ȘI CONTROLATĂ A OPIOIDELOR</b><br><i>Cristina CIOBANU, Eugen DIUG, Diana GURANDA, Corina SCUTARI, Alina CHIRCU, Nicolae CIOBANU</i>   | 243 |
| <b>EVALUAREA PIETEI EUROPENE A SUPLIMENTELOR ALIMENTARE CU SULFAT DE CONDROITINĂ</b><br><i>Paola-Daniela TOMȘA, Ana GRIȚCAN, Livia UNCU</i>  | 246 |
| <b>DETERMINAREA CANTITATIVĂ A BENZOATULUI DE SODIU UTILIZAT ÎN CALITATE DE CONSERVANT ÎN UNELE PRODUSE ALIMENTARE</b><br><i>Elena DONICI, Daniela CIOBANU, Tatiana CALALB, Oana-Crina BUJOR, Liliana BĂDULESCU, Livia UNCU</i>   | 249 |
| <b>SORBAT DE POTASIU – BENEFICII, RISCURI ȘI SIGURANȚĂ</b><br><i>Elena DONICI, Nicolae ȚURCAN, Tatiana CALALB, Vladimir VALICA, Alina ORȚAN, Violeta Alexandra ION, Livia UNCU</i>   | 252 |
| <b>FORMULAREA ȘI TEHNOLOGIA SUPLIMENTELOR ALIMENTARE</b><br><i>Ina PILAT, Alexandru ZNAGOVAN</i>   | 255 |
| <b>PERSPECTIVE DE FORMULARE ȘI UTILIZARE TOPICĂ A VITAMINEI D ÎN TRATAMENTUL PSORIAZISULUI</b><br><i>Cristina CIOBANU, Diana GURANDA, Rodica SOLONARI, Sonia IURIAN, Artiom JUCOV, Nicolae CIOBANU</i>   | 257 |
| <b>MATERII PRIME ȘI FORME FARMACEUTICE MODERNE ALE INSULINEI</b><br><i>Adriana-Mari CIOBANU, Alexandru ZNAGOVAN</i>  | 260 |
| <b>UTILIZAREA BIOTEHNOLOGIEI ÎN ELABORAREA PRODUSELOR COSMETICE</b><br><i>Cristina CIOBANU, Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU</i>   | 262 |
| <b>EVALUAREA FARMACOTEHNICĂ A UNOR CREME PE BAZĂ DE FOSFOLIPIDE CONȚINÂND CLORHIDRAT DE METFORMINĂ, DESTINATE TERAPIEI INDIVIDUALIZATE A ALOPECIEI</b><br><i>Ștefania NEAMU, Ana Maria COTAN, Georgeta CONEAC, Vicențiu VLAIA, Emese SIPOS, Ioana OLARIU, Bianca CIUP, Lavinia VLAIA</i> | 265 |



|   |     |
|---|-----|
| <b>OPTIMIZAREA TEHNOLOGIEI DE PREPARARE A DERMATOCOSMETICELOR<br/>MAGISTRALE ÎN TRATAMENTUL ACNEEI</b><br><i>Diana GURANDA, Iulia DOBRIN, Adrian VÎRLAN, Victoria GURANDA</i>         | 267 |
| <b>TRATAMENTE EFICIENTE ÎN AFECȚIUNI ALE SCALPULUI</b><br><i>Diana GURANDA, Iulia DOBRIN, Alexandrina TIMOFTII, Victoria GURANDA,<br/>Rodica SOLONARI</i>                             | 270 |
| <b>IMPACTUL CERAMIDELOR ASUPRA INTEGRITĂȚII PIELII ȘI INCLUDEREA<br/>ACESTORA ÎN FORMULĂRILE DERMATOCOSMETICE</b><br><i>Diana GURANDA, Magdalena-Mădălina IGNAT, Cristina CIOBANU</i> | 273 |

## PLANTELE MEDICINALE – ACTUALITĂȚI ÎN CERCETARE ȘI UTILIZAREA TERAPEUTICĂ

### ARTICOLE IN EXTENSO

|  |     |
|--|-----|
| <b>PROFILUL ANTIOXIDANT ȘI ANTIMICROBIAN AL EXTRACTULUI POLIFENOLIC<br/>DIN PĂRȚI AERIENE DE <i>AGRIMONIA EUPATORIA</i> L.</b><br><i>Maria COJOCARU-TOMA</i>   | 276 |
| <b>COMPOZIȚIA FITOCHIMICĂ A FRUCTELOR DE MUR – <i>RUBI FRUTICOSI FRUCTUS</i><br/>ÎN DIFERITE FAZE FIZIOLOGICE DE MATURIZARE</b><br><i>Irina POMPUȘ</i>   | 283 |
| <b>DETERMINATION OF PHOTOSYNTHETIC PARAMETERS OF PLANTS OF THE<br/><i>GALIUM VERUM</i> AND <i>HELICHRYSUM ITALICUM</i> FROM THE FLORA OF THE<br/>REPUBLIC OF MOLDOVA AND ROMANIA</b><br><i>Lucian COPOLOVICI, Angelica OHINDOVSKI, Mihaela NARTEA, Andreea LUPITU,<br/>Cristian MOISA, Flavia BORTEȘ, Dana Maria COPOLOVICI, Maria COJOCARU-TOMA</i> | 289 |
| <b>CARACTERISTICI DISTINCTIVE ALE SPECIILOR GENULUI <i>HYPERICUM</i> L. DIN<br/>FLORA REPUBLICII MOLDOVA</b><br><i>Anna BENEĂ</i>  | 295 |
| <b>STUDII FARMACEUTICE A EXTRACTELOR DE LEVĂNȚICĂ</b><br><i>Adina ORGAN, Veaceslav KULCIȚKI, Nicon UNGUR, Natalia BÎRCĂ, Tamara COTELEA</i>  | 301 |

### REZUMATE

|  |     |
|--|-----|
| <b>SCREENING VIRTUAL AL COMPUȘILOR CHIMICI DIN GENUL <i>HELIANTHUS</i><br/>PENTRU POTENȚIALA ACTIVITATE DE INHIBARE A HMG-CoA REDUCTAZEI</b><br><i>Robert-Viorel ANCUCEANU, Mihaela-Alexandra-Ioana GIUVELEA-TILICI,<br/>Beatrice-Elena LASCU, Marilena Viorica HOVANETȚ,<br/>Adriana Iuliana ANGHEL, Mihaela DINU</i> | 305 |
| <b>STUDIUL CHIMIC AL TANINURILOR ÎN DIFERITE ORGANE LA SPECIA <i>ARONIA<br/>MELANOCARPA (MICHX.) ELLIOT</i></b><br><i>Tatiana CALALB, Anastasia CHIVIRIGA</i>  | 307 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>CERCETAREA COMPUȘILOR CHIMICI DIN PRODUSELE VEGETALE ȘI EXTRACTIVE ALE SPECIILOR GENULUI <i>SOLIDAGO</i> DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA</b><br><i>Cornelia FURSENCO</i>   | 310 |
| <b>DETERMINAREA CAPACITĂȚII ANTIOXIDANTE A SPECIILOR GENULUI <i>GALIUM</i> L.</b><br><i>Angelica OHINDOVSKI, Andreea LUPITU, Cristian MOISĂ, Flavia BORTEȘ, Dana Maria COPOLOVICI, Lucian COPOLOVICI, Maria COJOCARU-TOMA</i>  | 313 |
| <b>STUDIUL FLAVONOIDELOR DIN VARIETĂȚI (<i>ALBUS, ROSEUS ȘI CYANEUS</i>) DE <i>ISOP HYSSOPUS OFFICINALIS</i> L.</b><br><i>Tatiana CALALB, Alexandrina GOLUB</i>  | 316 |
| <b>EVALUAREA CONȚINUTULUI DE POLIFENOLI ȘI ANTOCIANI DIN TESCOVINA DE ARONIA</b><br><i>Oana-Crina BUJOR, Violeta Alexandra ION, Andrei Cătălin PETRE, Liliana BĂDULESCU, Tatiana CALALB, Oana-Mărgărita GHIMPEȚEANU</i>  | 319 |
| <b>DETERMINAREA TOTALULUI DE POLIFENOLI ÎN EXTRACTE ETANOLICE ȘI METANOLICE PENTRU SPECIILE GENULUI <i>HELICHRYSUM</i></b><br><i>Mihaela NARTEA, Lucian COPOLOVICI, Angelica OHINDOVSKI, Andreea LUPITU, Cristian MOISĂ, Flavia BORTEȘ, Dana Maria COPOLOVICI, Maria COJOCARU-TOMA</i> | 322 |
| <b>EVALUAREA EFECTULUI ANTIBACTERIAN AL FRUNZELOR DE COACĂZ NEGRU (<i>RIBES NIGRI FOLIUM</i>)</b><br><i>Oana-Adla COMAN, Delia MUNTEAN, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL</i>  | 324 |
| <b>OPTIMIZAREA TEHNICILOR DE ÎNMULȚIRE <i>IN VITRO</i> PENTRU ARONIA <i>MELANOCARPA, RUBUS IDAEUS ȘI LONICERA CAERULEA</i></b><br><i>Oana VENAT, Ioana-Cătălina NICOLAE, Maria TABARA, Nina CIORCHINĂ, Tatiana CALALB, Liliana BĂDULESCU</i>   | 326 |
| <b>STUDIUL FARMACOBOTANIC ȘI TOXICOLOGIC AL UNOR SPECII DIN GENUL <i>SEDUM</i> (CRASSULACEAE)</b><br><i>Emanuela GHEORGHITA, Robert-Viorel ANCUCEANU, Ioana-Cristina MARINAS, Adriana Iuliana ANGHEL, Mihaela DINU</i>   | 328 |
| <b>STUDII FITOCHIMICE COMPARATIVE ALE SPECIILOR GENULUI <i>GALIUM</i> (<i>G. VERUM ȘI G. APARINE</i>)</b><br><i>Angelica OHINDOVSKI</i>  | 331 |
| <b>ACTIVITATEA ANTIOXIDANTĂ ȘI ANTIBACTERIANĂ A EXTRACTULUI METANOLIC DIN RĂDĂCINĂ DE <i>GLYCYRRHIZA GLABRA</i> L. OBȚINUT DIN ROMÂNIA</b><br><i>Iulia SEMENESCU, Ștefana AVRAM, Diana SIMILIE, Daliana MINDA, Zorița DIACONEASA, Delia MUNTEAN, Corina DANCIU</i>                     | 333 |
| <b>DATE PRIVIND EFECTULUL ANTITUMORAL AL PSEUDOFRICTELOR DE <i>JUNIPERUS COMMUNIS</i></b><br><i>Alina-Arabela JOJIĆ, Alexandra-Denisa SEMENESCU, Codruța-Marinela ȘOICA, Cristina-Adriana DEHELEAN, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL</i>  | 336 |
| <b>SPECII DE CONIFERE – SURSĂ DE REZINE CU APLICARE TERAPEUTICĂ</b><br><i>Tatiana CALALB, Cornelia FURSENCO, Valeria TIMCIUC</i>   | 338 |

|  |     |
|--|-----|
| <p><b>EVALUAREA POTENȚIALULUI IRITANT AL EXTRACTELOR DIN SEMINȚE DE CAFEĂ VERDE (<i>COFFEA ARABICA</i>) PRIN TESTUL HET-CAM</b><br/> <i>Grațiana RUSE, Ștefana AVRAM, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL</i></p>  | 340 |
| <p><b>STUDIES ON THE PHYTOTOXIC EFFECTS OF AN EXTRACT FROM <i>AJUGA GENEVENSIS</i></b><br/> <i>Georgiana NIȚULESCU, George Mihai NIȚULESCU, Maria-Bianca IONIȚĂ, Ana-Maria GRIGORE, Remus-Ștefan ISTRĂTESCU, Cerasela Elena GÎRD, Emanuela-Alice LUȚĂ, Octavian Tudorel OLARU</i></p>  | 342 |
| <p><b>STUDIUL FARMACO-BOTANIC ȘI TOXICOLOGIC AL UNEI SPECII DIN FAMILIA EUPHORBIACEAE</b><br/> <i>George Mihai NIȚULESCU; Ana-Maria GRIGORE; Maria-Bianca IONIȚĂ; Remus-Ștefan ISTRĂTESCU; Dragoș-Paul MIHAI; Georgiana NIȚULESCU; Corina ANDREI; Octavian Tudorel OLARU</i></p>   | 345 |
| <p><b>APORTUL SPECIEI <i>ARNICA MONTANA L. (COMPOSITAE)</i> ÎN MANAGEMENTUL CLINIC AL TRAUMEI GENERATOARE DE INFLAMAȚIE</b><br/> <i>Claudia-Crina TOMA, Luminița Ioana PILAT, Marelli MARIANGELA, Giancarlo STATI</i></p>  | 348 |
| <p><b>EVALUAREA COMPOZIȚIEI CHIMICE A UNOR SPECII DIN GENUL <i>HYPERICUM L.</i> DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA</b><br/> <i>Anna BENEĂ, Anatolie NISTREANU</i></p>  | 350 |
| <p><b>ACTUALITĂȚI PRIVIND UTILIZAREA TRITERPENOIDELOR PENTACICLICE DE TIP ACID URSOLIC, ACID OLEANOLIC ȘI DERIVATI AI ACESTORA CA POTENȚIALI CANDIDAȚI ANTICANCEROSI</b><br/> <i>Diana UNGUREANU (Similie), Daliana MINDA, Larisa BORA, Vladislavs KROŠKINS, Jevgeņija LUGIŅINA, Māris TURKS, Cristina Adriana DEHELEAN, Corina DANCIU</i></p> | 352 |
| <p><b>STUDIUL COMPARATIV MICROSCOPIC ȘI TOXICOLOGIC AL UNOR SPECII DIN GENUL <i>SILPHIUM</i></b><br/> <i>Ionuț-Bogdan VOINICU, Mihaela-Alexandra-Ioana VOINICU, Robert-Viorel ANCUCEANU, Marin CĂPRAR, Mihaela DINU</i></p>  | 356 |
| <p><b>GENUL <i>AMARANTHUS</i> – SURSĂ DE FIBRE ALIMENTARE CU APLICARE TERAPEUTICĂ</b><br/> <i>Tatiana CALALB, Cornelia FURSENCO, Anastasia RUȘICA</i></p>  | 359 |
| <p><b>BRASICACEELE – SURSE DE FIBRE ALIMENTARE ÎN REGIMUL ALIMENTAR ȘI APLICAȚIA TERAPEUTICĂ</b><br/> <i>Laura CIUREA, Tatiana CALALB, Simona SPÎNU, Liliana BĂDULESCU, Alina ORȚAN</i></p>  | 362 |
| <p><b>DATE RECENTE DESPRE POTENȚIALUL ANTITUMORAL AL FRUNZELOR DE <i>ERIOBOTRYA JAPONICA</i></b><br/> <i>Andreea Maria CRISTEA, Cristina Adriana DEHELEAN, Diana Simona TCHIAKPE-ANTAL</i></p>   | 365 |
| <p><b>COROLOGIA SPECIILOR <i>HELICHRYSUM</i> DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA ȘI A ROMÂNIEI</b><br/> <i>Mihaela NARTEA</i></p>   | 368 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>STEVIA REBAUDIANA BERTONI - SURSĂ IMPORTANTĂ DE PRINCIPII BIOLOGICE ACTIVE</b><br><i>Rodica TOPCHIN-MATEI, Maria COJOCARU-TOMA, Alexandru ZNAGOVAN</i>  | 370 |
| <b>IMPACTUL SUPLIMENTĂRII CU FRUCTE DE CORN (<i>CORNUS MAS L.</i>) ASUPRA FACTORILOR DE RISC CARDIOMETABOLICI: O META-ANALIZĂ A STUDIILOR CLINICE RANDOMIZATE</b><br><i>Oleg FRUMUZACHI, Gianina Cristina CRIȘAN, Andrei MOCAN</i> | 372 |
| <b>STUDIUL FITOCHIMIC ȘI TEHNOLOGIC AL SPECIEI <i>MONARDA FISTULOSA L.</i> CLONATĂ PRIN METODA DE MICROPROPAGARE <i>IN VITRO</i></b><br><i>Igor CASIAN, Ana CASIAN, Tatiana CALUGARU-SPATARU, Ion UNGUREANU</i>                    | 374 |
| <b>OBȚINEREA ȘI ANALIZA LIOFILIZATELOR DIN PRODUSUL VEGETAL <i>CYNARAE FOLIA</i></b><br><i>Cristina CIOBANU, Tatiana CALALB, Violeta Alexandra ION, Oana-Crina BUJOR, Alina ORȚAN, Liliana BĂDULESCU</i>                           | 377 |
| <b>NANOPARTICULE DE ARGINT OBȚINUTE DIN EXTRACTE VEGETALE: CARACTERIZARE ȘI APLICAȚII TERAPEUTICE</b><br><i>Bianca IVĂNESCU, Flavia BURLEC, Irina MACOVEI, Cristina LUNGU, Andreia CORCIOVĂ</i>                                    | 380 |
| <b>SILIMARINA – ADJUVANT AL TERAPIEI REMISIVE LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ</b><br><i>Georgeta Ștefanovici ZUGRAVU, Monica HĂNCIANU, Ana Clara APROTOSOAI, Oana CIOANĂ, Adriana TRIFAN, Anca MIRON</i>                        | 382 |
| <b>METODE DE DETERMINARE A TOXICITĂȚII PENTRU EXTRACTELE VEGETALE</b><br><i>Ana CECANȘCIUC, Cornelia FURSESCO, Livia UNCU</i>  | 384 |
| <b>SIGURANȚA MEDICAMENTULUI DIN PERSPECTIVA FARMACOLOGIEI, FARMACOTERAPIEI ȘI FARMACIEI CLINICE</b>  |     |
| <b>ARTICOLE IN EXTENSO</b>   |     |
| <b>ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MANAGEMENTUL TUSEI</b><br><i>Corina SCUTARI, Ruxanda REPEȘCIUC, Elena BODRUG, Rodica PEREDELICU</i>  | 387 |
| <b>MTHFR GENOTYPE FOR METHOTREXATE TREATMENT MONITORING IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS</b><br><i>Vladimir IACOMI, Ninel REVENCO, Stela ADAUJI, Livia BOGONOVSKI, Silvia FOCA</i>   | 393 |
| <b>ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN SIGURANȚA FARMACOTERAPIEI LA PERSOANELE VÂRSTNICE</b><br><i>Valeriu OPREA, Corina SCUTARI</i>  | 401 |
| <b>SITUAȚIA ÎN UTILIZAREA DE ANTIBIOTICE ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ ÎN SPITALE</b><br><i>Emilian BERNAZ, Diana MANEA, Ion BERDEU</i>   | 407 |



**REZUMATE**

|  |     |
|--|-----|
| <b>ACTIVITATEA DE FARMACIE CLINICĂ PENTRU EVALUAREA INTERACȚIUNILOR<br/>MEDICAMENTOASE ÎN TERAPIE INTENSIVĂ</b><br><i>Laura CONSTANTIN, Elena MĂTĂSARU, Simona NEGREȘ</i>  | 414 |
| <b>PERSONALIZAREA BIOMARKERILOR ÎN NEUROBLASTOM PENTRU PACIENȚII<br/>ONCOLOGICI CE URMEAZĂ IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ</b><br><i>Alina Crenguța NICOLAE, Cornelia NIȚIPIR, Ion-Bogdan DUMITRESCU,<br/>Cristina Manuela DRĂGOI</i>                             | 416 |
| <b>CARACTERIZAREA FARMACO-TOXICOLOGICĂ A UNUI NOU SISTEM<br/>TERAPEUTIC PRODRUG CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE</b><br><i>Teodor Octavian NICOLESCU, Cornel CHIRIȚĂ, Simona NEGREȘ,<br/>Octavian Tudorel OLARU, Florica NICOLESCU, Oana Cristina ȘEREMET</i> | 418 |
| <b>INTERVENȚIA FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MANAGEMENTUL<br/>FARMACOLOGIC AL TULBURĂRILOR DE RITM CARDIAC LA NOU-NĂSCUT</b><br><i>Dora Mihaela STOICA, Cătălin Gabriel CÎRSTOVEANU, Simona NEGREȘ</i>  | 420 |
| <b>EVALUAREA ALODINIEI ȘI HIPERALGIEI LA ROZATOARE CU NEUROPATIE<br/>DIABETICA INDUSA PRIN ALOXAN</b><br><i>Simona NEGREȘ, Ciprian PUȘCAȘU, Nicoleta Mirela BLEBEA</i>   | 422 |
| <b>CONTRIBUȚII PRIVIND CERCETAREA CHIMICO-TOXICOLOGICĂ A<br/>AMINOGLICOZIDELOR DIN LICHIDE BIOLOGICE</b><br><i>Elena Ines DIMA, Livia UNCU, Andrei UNCU, Nicoleta Carmen PURDEL,<br/>Florica NICOLESCU, Emil ȘTEFĂNESCU, Teodor Octavian NICOLESCU</i>   | 424 |
| <b>ALGORITMI UTILIZAȚI ÎN ANALIZA DATELOR PRIVIND CONSUMUL DE<br/>MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE ȘI ANXIOLITICE, LA NIVELUL UNEI POPULAȚII</b><br><i>Ana-Maria Ramona STANCU, Livia UNCU, Andrei UNCU,<br/>Andrei NICOLESCU, Dan NICOLESCU</i>                | 427 |
| <b>CONSUMUL DE BĂUTURI ÎNDULCITE ÎN RÂNDUL TINERILOR – O PROBLEMĂ<br/>REALĂ A SECOLULUI XXI</b><br><i>Camelia OPREAN, Szavu DEBORA, Angela CAUNII</i>  | 430 |
| <b>DE LA OTC LA DROG E DOAR UN TRANSPORT</b><br><i>Bianca-Eugenia ÓSZ, Camil-Eugen VARI, Ruxandra ȘTEFĂNESCU,<br/>Amelia TERO-VESCAN</i>   | 432 |
| <b>SUBSTANȚE ANTIOXIDANTE ȘI MICRONUTRIENȚI CU EFECT POZITIV ÎN<br/>EVOLUȚIA TELOGEN EFFLUVIUM</b><br><i>Angela CAUNII, Camelia OPREAN, Bianca-Damaris CAUNII</i>  | 434 |
| <b>COMPUȘI VEGETALI POLIFENOLICI CA INHIBITORI AI GLICOPROTEINEI P ÎN<br/>MULTIREZISTENȚA LA MEDICAMENTE</b><br><i>Florina ARDELEAN, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL</i>   | 437 |
| <b>DEFICITUL DE VITAMINA D ÎN AFECȚIUNILE CRONICE. CÂND ȘI CÂT<br/>SUPLIMENTĂM ?</b><br><i>Simona NEGREȘ, Nicoleta-Mirela BLEBEA, Ciprian PUȘCAȘU</i>  | 439 |

|   |     |
|---|-----|
| <b>PARTICULARITĂȚI ÎN TRATAMENTUL NEFROANGIOSCLEROZEI HIPERTENSIVE BENINGNE</b><br><i>Nicoleta-Mirela BLEBEA, Alina Mihaela STĂNIGUȚ, Simona NEGREȘ</i>   | 442 |
| <b>EVALUAREA INTERACȚIUNII MEDICAMENTELOR LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ</b><br><i>Irina BOICO, Stela ADAUJI, Lucia MAZUR-NICORICI</i>   | 444 |
| <b>EFICACITATEA CRONOBIOLOGICĂ A TERAPIEI COMBINATE ÎN BOLILE METABOLICE</b><br><i>Cristina Manuela DRĂGOI, Ion-Bogdan DUMITRESCU, Alina Crenguța NICOLAE</i>   | 446 |
| <b>METODE EFICIENTE DE TRATAMENT A HEPATITELOR VIRALE CRONICE</b><br><i>Adrian SOCHIRCĂ, Stela ADAUJI, Diana GURANDA, Sergiu PARII</i>  | 449 |
| <b>STRATEGII PENTRU PRESCRIEREA OPIOIDELOR ȘI PENTRU TRATAMENTUL DEPENDENȚEI</b><br><i>Parascovia BOTNARI, Rodica PEREDELUCU</i>  | 452 |
| <b>MĂSURI DE PREVENIRE A POPULAȚIEI ÎN CAZUL INTOXICAȚIILOR CU CIUPERCI</b><br><i>Diana-Anastasia CAISIN, Tamara COTELEA</i>  | 454 |
| <b>ROLUL STUDIILOR FARMACOECONOMICE ÎN TERAPIA PERSONALIZATĂ A DEPRESIEI</b><br><i>Vladimir ELENI, Corina SCUTARI, Inga SCURTU</i>  | 457 |
| <b>RELAȚIA TEMPORALĂ A FEBREI REUMATISMALE ACUTE DUPĂ INFECȚIA CU COVID-19</b><br><i>Olga JALBA, Rodica PEREDELUCU</i>  | 459 |
| <b>APLICAȚII INOVATIVE ALE INTELIGENȚEI ARTIFICIALE (IA) PENTRU A AVANSA TOXICOLOGIA PREDICTIVĂ ȘI A SPORI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI</b><br><i>Feriani Nour ELHOUDA, Vladimir ELENI Corina SCUTARI</i> | 461 |
| <b>ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MONITORIZAREA INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE ÎN TERAPIA CU PREPARATELE ANTIMICROBIENE</b><br><i>Daniela CIOBANU, Vladimir ELENI, Corina SCUTARI</i>               | 463 |
| <b>INDICE ALFABETIC DUPĂ AUTORI</b>   | 465 |

CZU: 615.15:378.661(478)

**VALORI ÎN FORMAREA FARMACISTULUI – MOȘTENIRE DE LA PATRIARHUL FARMACIEI MOLDAVE VASILE PROCOPIȘIN**

**VALUES IN PHARMACIST TRAINING – LEGACY FROM THE PATRIARCH OF MOLDOVAN PHARMACY VASILE PROCOPIȘIN**

**Stela ADAUJI\*, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Olga STAHI**

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [stela.adauji@usmf.md](mailto:stela.adauji@usmf.md)

Într-o lume aflată în continuă schimbare, în care sub influența tehnologizării și ultramodernizării, sistemele sociale, profesiile și relațiile interumane trec prin transformări ireversibile, vizibilitatea unei personalități, a cărei valoare rămâne nealterată de trecerea timpului, reprezintă un fenomen care merită apreciere și recunoștință.



Noțiunea de patriarh derivă din limba greacă „*patriarchēs*”, care înseamnă „*șeful sau tatăl unei familii*”, o combinație dintre „*patria*”, care înseamnă „*familie*” și „*archein*” care înseamnă „*a conduce*”. Din punct de vedere istoric, patriarhul era cel care exercita o activitate autocratică, în calitate de „*pater familias*”, asupra întregii familii privită în sens larg, până la gradul al IV-lea (Wikipedia).

Având în vedere conținutul și ideile ce rezultă din aceste definiții, propunem următoarea definiție a noțiunii de ***Patriarch al farmaciei*** – *personalitate venerabilă cu numeroși discipoli, fondator sau cu contribuții esențiale în temelia domeniului farmaceutic, cu un evident tezaur științific în acest domeniu, recunoscut de marea majoritate a specialiștilor din domeniul farmaceutic. Această definiție se referă în totalitate la patriarhul farmaciei moldave – Vasile Procopișin.*

Vasile Procopișin, un remarcabil savant al Republicii Moldova, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, a avut o contribuție enormă la dezvoltarea sistemului farmaceutic, a educației farmaceutice, a practicii profesionale și consolidării rolului farmacistului în cadrul sistemului

de sănătate. Devotamentul față de profesia aleasă, viziunea inovatoare, capacitatea extraordinară de muncă și aptitudinea de a mobiliza echipa pe care a format-o au generat o evoluție semnificativă în standardele de calitate ale profesiei farmaceutice.

Dintre multitudinea activităților desfășurate de patriarhul Vasile Procopișin trebuie menționate: farmacia practică, coordonarea și conducerea, didactică, științifică, obștească.

Activitatea în domeniul farmaciei practice o începe în a.1957 în funcția de șef al farmaciei raionale din Borispol, regiunea Kiev, Ucraina, apoi - șef al farmaciei nr. 172, din Kiev.

Începând cu a.1958 se încadrează în diverse activități de coordonare și conducere din cadrul sistemului farmaceutic:

- Șef al secției aprovizionare cu medicamente a Direcției Farmaciilor din Kiev, Ucraina;
- Șef al Direcției Farmaciilor din regiunea Cerkasî, Ucraina;
- Șef-adjunct al Direcției Principale a Farmaciilor a MS RSSM;
- Șef al Direcției „Moldmedtehnica” a MS RSSM;
- Șef al Direcției Principale a Farmaciilor a MS RSSM;
- Decan al Facultății Farmacie a ISMC, USMF „Nicolae Testemițanu”;
- Viceministru al Sănătății Republicii Moldova.

În activitatea de coordonare și conducere profesorul V.Procopișin se străduia să ofere un sfat bun, să acorde o consultanță de folos, dar cum iubea el să repete, *„principalul e să nu încurci lumea să lucreze”*.

Educația farmaceutică constituie fundamentul pregătirii unor profesioniști capabili să răspundă nevoilor societății. Activitatea în domeniul educației și instruirii profesionale a farmaciștilor o începe în anul universitar 1967-1968. A continuat o creștere profesională ascendentă după cum urmează:

- Lector (prin cumul) al cursului „Organizarea serviciului farmaceutic al F/F a ISMC (1967-1970);
- Șef al catedrei Tehnologia Medicamentelor și Organizarea activității farmaceutice a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (ISMC) (1970-1972);
- Șef al catedrei Farmacie a ISMC (1972-1984);
- Șef al catedrei Organizarea și Economia Farmaceutică a ISMC, ulterior al USMF „Nicolae Testemițanu” (1984-1999);
- Șef al Catedrei de farmacie socială a USMF „Nicolae Testemițanu” (1999-2007);
- Decan al Facultății Farmacie a ISMC, USMF „Nicolae Testemițanu” (1971-2007).

Pe parcursul activității sale ca șef de catedră, și decan al facultății profesorul Procopișin a contribuit semnificativ la modernizarea și dezvoltarea Facultății de Farmacie, atât din punct de vedere didactic, cât și științific, prin reevaluarea sistematică a curriculei și prin formarea unui colectiv devotat al facultății.

Sub coordonarea sa au luat naștere instituții de o importanță crucială, precum Farmacia Universitară (actualmente Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, Institutul Național de Farmacie (actualmente Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale), Asociația Farmaciștilor din Republica Moldova.

Odată cu implicarea în activitatea didactică începe și activitatea științifică pe care o realizează pe parcursul întregii activități profesionale:

- Lucrul asupra tezei de doctor (candidat) în științe;
- Susținerea tezei de doctor (candidat) în științe „Научное обоснование оптимизации размещения аптек в сельских районах Молдавской ССР” (1969);
- Titlul de docent (conferențiar) (1973);



- Lucrul asupra tezei de doctor habilitat;
- Susținerea tezei de doctor habilitat „Теоретические основы и методические принципы интеграции медицинской и лекарственной помощи населению” (1987);
- Titlul de profesor universitar (1989);
- Membru corespondent al AȘM (1993);
- Conducerea realizării tezelor de doctorat – 11 teze



Domnul academician Procopișin posedă o capacitate enormă de a pătrunde în esența situațiilor și problemelor sistemului farmaceutic, a fost un cercetător cinstit, onest, cu viziuni sistematice asupra cercetării. Principalele domenii de cercetare științifică ale Patriarhului farmaciei moldave au fost:

1. Integrarea farmaciei cu medicina și a asistenței farmaceutice cu asistența medicală
2. Farmacia clinică. Rolul farmacistului în asigurarea utilizării raționale a medicamentului
3. Dezvoltarea industriei farmaceutice naționale
4. Perfecționarea procesului de pregătire a cadrelor farmaceutice

Un aspect esențial al viziunii sale a fost reorientarea farmaciei comunitare ca fiind mai mult decât un simplu spațiu destinat depozitării și eliberării medicamentelor. În viziunea Domniei Sale, farmacia comunitară trebuie să devină un loc al consilierii și educării pacientului, rolul principal în acest context revenind unicului specialist în domeniul medicamentului – farmacistului. Profesia farmaceutică necesită și o cercetare continuă sub toate aspectele medicamentului și activității farmaceutice: elaborare, producere, păstrare, distribuire, utilizare, monitorizarea efectelor etc.

Cu o intuiție profesională remarcabilă, profesorul Procopișin a anticipat și promovat necesitatea serviciilor farmaceutice, echitatea și accesul egal al pacienților la aceste servicii, siguranța farmaceutică, regulile de bună practică și principiile farmaciei moderne. De asemenea, a demonstrat importanța implicării active a organizațiilor profesionale în elaborarea cadrului legislativ al domeniului farmaceutic, toate acestea contribuind la protejarea prestigiului farmacistului modern.

Un domeniu valoros al preocupărilor Patriarhului a fost cel consacrat activităților

obștești, el realizând funcțiile de:

- Președinte al Societății Științifice a Farmaciștilor din Republica Moldova (1985-1996);
- Redactor-șef al Revistei Farmaceutice a Moldovei (1993-1997);
- Specialist principal netitular al MS pentru probleme farmaceutice (1993-2008);
- Membru al Prezidiului CSA a RM (1996-2008);
- Președinte al AFRM (1996-2004);
- Președinte al Comisiei pentru problemele persoanelor de vârstă a treia pe lângă Președintele Republicii Moldova (1997-2001);
- Președinte al Consiliului Științific Specializat DH 15.99.62. (1999-2008).

Analizând durata perioadelor de activitate în diverse funcții s-a constatat că în cei 47 ani de activitate profesională, profesorul, academicianul, șeful, președintele, etc. **PATRIARHUL Vasile Procopișin** a lucrat 235 ani, sau, în medie, într-un an astronomic – 5 ani de activitate.

Posteritatea Patriarhului Vasile ROCOPIȘIN include:

1. Un doctor habilitat și 10 doctori în științe farmaceutice;
2. Peste 2600 absolvenți ai Facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu”;
3. Sute de mii de absolvenți ai instituțiilor de învățământ farmaceutic, care și-au făcut studiile după manualele și îndrumările lui Vasile Procopișin.

Tezaurul metodico-didactic și științific constituie:

- 5 manuale;
- 11 îndrumare;
- 74 elaborări metodice,
- 3 monografii;
- 83 articole științifice;
- peste 120 teze științifice.

La fel ca tezaur poate fi apreciată activitatea de colaborare internațională a Facultății de Farmacie a USMF „Nicolae Testemițanu”, temelia cărei a fost pusă de către profesorul, m.a. al AȘM: Vasile Pricopișin: toate țările foste în cadrul URSS, România, Bulgaria, Polonia, Siria, Turcia precum OMS și EurofarmForum.

Fiecare farmacist, la locul său de muncă, trebuie să contribuie constant la obținerea beneficiilor pentru sănătatea comunității, să rămână ferm convins că ceea ce face și cum face este pentru binele omului, să evolueze prin comunicare și cooperare, să apere prestigiul profesiei de farmacist printr-o activitate bazată pe știință și conștiință farmaceutică, toate cultivate pe băncile facultății de farmacie așa cum propovăduia Patriarhul Farmaciei Moldave. Să fie uniți într-o comunitate profesională ghidată de vechile principii ale artei farmaceutice, la fel de vechi precum profesia însăși dar actuale și în prezent: „**primum non nocere**”.

În loc de concluzie:

*De când sunteți plecat în ceruri,  
N-a fost o zi să nu Vă cerem  
Un sfat sau o destăinuire  
Privind a noastră **farmacie**.*

#### ORCID-ul autorilor

Stela Adauji <https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>  
 Vladimir Safta <https://orcid.org/0000-0001-8851-9701>  
 Mihail Brumărel <https://orcid.org/0000-0003-1126-9884>

## ACTUALITĂȚI ÎN DESIGN-NUL MEDICAMENTULUI

### ARTICOLE IN EXTENSO

CZU: 615.31.014:[546.71+547.21]

#### COMPUSUL COORDINATIV AL MANGANULUI CU ACIDUL ADAMANTANIC CA PERSPECTIVĂ ÎN DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR

#### THE COORDINATION COMPLEX OF MANGANESE WITH ADAMANTANE ACID AS A PROSPECT IN DRUG DESIGN

Elena GLOBALA\*, Silvia MELNIC

*Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [elena.globa@usmf.md](mailto:elena.globa@usmf.md)

**Rezumat.** Adamantanii sunt compuși chimici cu structură rigidă și stabilă, utilizați frecvent în sinteza medicamentelor datorită proprietăților lor unice, precum activitatea antivirală, antiparkinsoniană și antibacteriană. Versatilitatea acestei structuri oferă perspective promițătoare pentru dezvoltarea de noi terapii în virusologie, neurologie și oncologie. În acest context, a fost sintetizată o combinație complexă de tip  $\mu_3$ -oxo-trinuclear cu valență mixtă Mn(III) și Mn(II), utilizând acidul 1-adamantanocarboxilic, cu compoziția chimică  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3] \cdot 4\text{mrph}$ . Compusul a fost caracterizat prin analiză elementală, spectroscopie IR, spectrometrie de masă și difracție cu raze X pe monocristal.

**Cuvinte cheie:** adamantan, lipofilitate, bariera hemato-encefalică.

**Summary.** The adamantanes are chemical compounds with a rigid and stable structure, frequently used in drug synthesis due to their unique properties, such as antiviral, antiparkinsonian, and antibacterial activity. The versatility of this structure offers promising prospects for the development of new therapies in virusology, neurology, and oncology. In this context, a complex  $\mu_3$ -oxo-trinuclear compound with mixed Mn(III) and Mn(II) valency was synthesized using 1-adamantanecarboxylic acid, with the chemical composition  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3] \cdot 4\text{mrph}$ . The compound was characterized by elemental analysis, IR spectroscopy, X-ray spectroscopy and mass spectrometry.

**Cuvinte cheie:** adamantan, lipofilitate, bariera hemato-encefalică.

#### INTRODUCERE

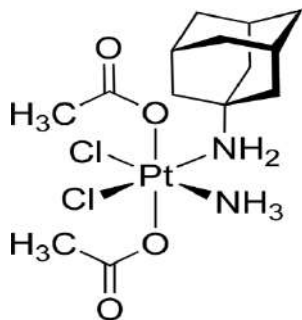
Adamantanul, descoperit în 1933, a captivat atenția chimiștilor datorită simplității și simetriei sale, fiind o hidrocarbură tricyclică cu formula  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}$  care conține trei cicluri de ciclohexan interconectate într-o conformație tip scaun, analog structurii unei rețele de diamant. Are o structură rigidă lipsită practic de tensiune unghiulară. Este un compus chimic cristalin incolor cu un miros asemănător celui de camfor. Geometria tetraedrică și voluminoasă a moleculei de adamantan dă naștere unei game de proprietăți fizico-chimice atipice, cum ar fi: stabilitatea termică și oxidativă excelentă, lipofilitatea extremă și energia redusă, reflectate în înalta sa stabilitate structurală [1].

Ulterior, a fost sintetizat un șir de derivați ai adamantanului, activitatea biologică a cărora a condus la descoperirea medicamentelor, care în prezent se folosesc în practica

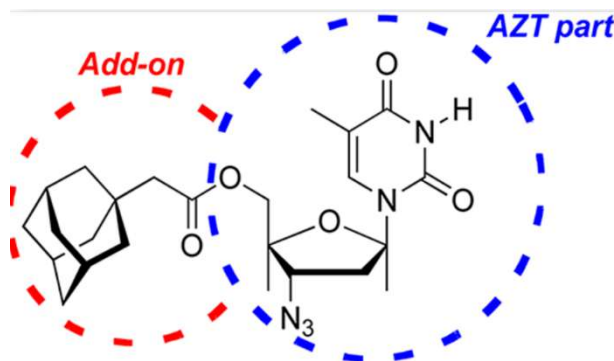


clinică [2-4]. Grupa adamantil este prezentă în substanțe medicamentoase, care manifestă acțiune antivirală, hipoglicemică, antibacteriană, antiinflamatoare și acțiune asupra SNC. Astfel de preparate sunt: Amantadin [5], Memantin [6-8], Rimantadin [9], Tromantadin [10-11], Adapalen, Vildagliptin [12], Saxagliptin [13].

Introducerea adamantanului în moleculele diferitor combinații biologice active în mare măsură modifică acțiunea lor farmacologică [14, 15]. Astfel, au fost modificate structurile unui șir de preparate antimicrobiene, hormonale, antidiabetice, analgezice, antiinflamatoare, neurotrope.



**Figura 1. Dezvoltarea analogilor de cisplatină care includ liganzi aminoadamantan[16]**



**Figura 2. Modificarea medicamentelor Anti-HIV (AZT) prin introducerea adamantanului [24-25], [30]**

Derivații adamantanului au fost utilizați în modificarea medicamentelor anticancerigene, utilizate în clinică de mulți ani. La modificarea Cisplatinului prin adăugarea nucleului adamantanic s-a obținut un complex (Figura 1) cu citotoxicitate înaltă contra celulelor canceroase ovariene rezistente la Cisplatin [16]. Acest complex a ajuns în stadiul întâi a studiilor clinice.

Alt exemplu este modificarea medicamentului antidiabetic popular Talbutamid pe baza sulfonilureei. La substituirea radicalului n-butil cu derivați ai adamantanului s-a observat o creștere semnificativă a activității hipoglicemice de durată mai lungă [17-19].

Introducerea grupei adamantil la medicamente sau farmacoforele cunoscute a fost de asemenea abordată în domeniul descoperirii medicamentelor legate de HIV. AZT (azidotimidina,) a fost primul tratament aprobat pentru HIV. Deoarece AZT nu poate trece bariera hemato-encefalică, diverși esteri lipofilici de 5'-AZT cu acizi carboxilici substituiți cu 1-adamantil au fost sintetizate și studiate în vitro (Figura 2). Acestea au fost detectate în creierul șobolanilor într-o concentrație de 18 ori mai mare decât AZT-ul în sine [20, 21].

Un exemplu care arată rolul adamantanului în modificarea și proiectarea medicamentelor este Gabapentin (Neurotin)[22, 23] - agent anticonvulsiv, utilizat atât în tratamentul convulsiilor epileptice cât și în combaterea durerii neurogene. Substituirea ciclohexanului cu unitatea adamantanului, care este mai lipofilică a arătat acțiunea anticonvulsivă remarcabilă [24, 25].

Astfel, adamantanul joacă un rol esențial în dezvoltarea medicamentelor moderne, iar studiile recente subliniază importanța actualizării cunoștințelor despre aplicabilitatea sa în acest domeniu. Analiza literaturii de specialitate evidențiază nu doar rolul adamantanului, ci și pe cel al acidului 1-adamantancarboxilic în proiectarea și optimizarea medicamentelor. Integrarea acestor compuși poate îmbunătăți proprietățile farmacologice și eficacitatea terapeutică într-o gamă largă de afecțiuni, dar este nevoie de

cercetări suplimentare privind compușii coordinativi cu acidul 1-adamantancarboxilic pentru a dezvolta strategii noi de design farmaceutic [26, 27].

În ultimele decenii, combinațiile complexe de metale tranzitionale și-au extins aplicabilitatea în domenii precum chimia, biologia, medicina și farmacia. Compușii coordinativi prezintă proprietăți biologice valoroase, datorită implicării metalelor esențiale în procese biochimice esențiale. De exemplu, manganul, un oligoelement esențial pentru organismul uman, acționează ca un cofactor pentru numeroase enzime și este esențial în metabolismul carbohidraților, lipidelor și proteinelor, sinteza ADN-ului, apărarea antioxidantă prin activarea superoxid dismutazei, precum și dezvoltarea sănătoasă a oaselor și țesuturilor conjunctive. Interesul pentru sinteza compușilor care implică mangan și acidul 1-adamantancarboxilic a crescut datorită potențialului acestora în dezvoltarea de noi agenți terapeutici, structura adamantanului conferindu-le stabilitate și hidrofobicitate. Studiul acestor compuși deschide noi direcții în designul de medicamente, mai ales prin prisma rolului manganului în mecanismele antioxidante și de reglare a funcțiilor organismului. Totodată, structura adamantanului facilitează interacțiunea cu ținte biologice specifice, crescând astfel eficiența și selectivitatea agenților terapeutici propuși.

### SCOPUL LUCRĂRII

Sinteza, obținerea formelor policristaline și analiza compoziției chimice a compusului coordinativ al manganului cu acidul 1-adamantancarboxilic, având ca obiectiv ulterior investigarea proprietăților biologice ale acestui compus și a avantajelor sale structurale în proiectarea medicamentelor.

### MATERIAL ȘI METODE

Toți reagenții și solvenții utilizați pentru sinteză au fost obținuți din sursele comerciale și utilizați fără purificare preventivă.

*Microanaliza* elementelor a fost efectuată în Laboratorul Microanalitic a Institutului de Chimie folosind Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer.

*Spectrul IR* a compușilor a fost măsurat la spectrofotometrul Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR în regiunea 250-4000 $\text{cm}^{-1}$ .

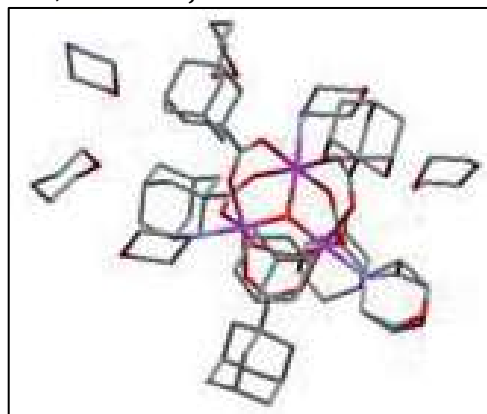
*Difracție cu raze X pe monocristal* Max-Planck-Institute for Bioinorganic Chemistry, Muelheim an der Ruhr, Germany.

### REZULTATELE

Printr-un procedeu original a fost sintetizat un nou compus coordinativ de tip  $\mu_3$ -oxo-trinuclear, cu valență mixtă Mn(III) și Mn(II), utilizând acidul 1-adamantancarboxilic. Compusul obținut are compoziția chimică  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3] \cdot 4\text{mrph}$  (Figura 3), unde  $\text{AdCO}_2$  reprezintă anionul acidului 1-adamantancarboxilic, iar  $\text{mrph}$  morfolina. În 15 ml de morfolină au fost dizolvate 0,36 g (2 mmol) de acid 1-adamantancarboxilic și 0,17g (0,7 mmol)  $\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ . Soluția de culoare sură a fost filtrată și lăsată la temperatura camerei. După o zi, precipitatul cristalin gri sub formă de monocristale, a fost filtrat, spălat și uscat la aer. Randament: 75%. Calc. Pentru  $\text{C}_{94}\text{H}_{153}\text{N}_7\text{O}_{20}\text{Mn}_3$ : C, 62.53; H, 7.70; N, 2.76; Mn, 10.86. Găsit: C, 61.74; H, 6.92; N, 2.62; Mn, 10,45. Compusul este solubil în DMFA, DMSO, cloroform.

Compusul coordinativ a fost caracterizat prin analiză elementală la Mn, C, N, și H, spectrometrie de masă, spectroscopie IR, difracție cu raze X pe monocristal.

Structura combinației complexe a fost determinată prin metoda de difracție cu raze X pe monocristal. Din acest studiu s-a stabilit, că complexul cristalizează în grupul de simetrie monoclinică  $P2_1/m$  cu următorii parametri a celulei elementare:  $a = 13.1363(3)$  Å,  $b = 20.3823(6)$  Å,  $c = 18.3138(5)$  Å și  $\beta = 107.155(5)^\circ$ . Doi ioni de Mn(III) și ionul Mn(II) sunt distribuiți statistic și se află în vârfurile unui triunghi isoscel. Centrul triunghiului este ocupat de atomul  $\mu_3\text{-O}$ , care este coplanar cu ionii de metal:  $\text{Mn}^{\text{III}}\text{-O} = 1,82$  Å și  $\text{Mn}^{\text{II}}\text{-O} = 2,13$  Å. Ionii metalici au o coordonare octaedrică, cu înconjurare similară. Sfera de coordonare a fiecărui ion de metal este constituită din patru atomi de O de la patru liganzi adamantanati monodeprotonați de tip punte, atomul  $\mu_3\text{-oxo}$  central și ligandul apical. Poziția apicală externă a ionilor de mangan este ocupată de trei molecule de morfolină, care sunt coordonate la ionii de metal prin atomi de azot. Structura în ansamblu, parametrii geometrici precum și distanțele interatomice și unghiurile, sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate pentru compuși analogi [28].



**Figura 3. Fragmentul structurii cristaline a compusului  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3]\cdot 4\text{mrph}$**

Rezultatele spectrofotometriei în domeniul IR au demonstrat formarea unui compus nou și prezența grupelor carboxilice, morfolinei și fragmentului  $\{\text{Mn}_3\text{O}\}$ . Atribuirea numeroaselor benzi de absorbție observate a fost făcută în concordanță cu datele din literatura de specialitate [29]. În spectrele IR, cele mai reprezentative semnale sunt localizate în regiunea  $1700 - 500 \text{ cm}^{-1}$ . Frecvențe caracteristice pentru liganzii carboxilici sunt  $\nu_s(\text{COO})$  și  $\nu_{as}(\text{COO})$  ale oscilațiilor de valență ale grupelor  $\text{COO}^-$ . Ele se caracterizează prin prezența a două benzi de absorbție intensive la  $1602 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}(\text{COO})$ ) și  $1407 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_s(\text{COO})$ ). Diferența  $\Delta = [\nu_{as}(\text{COO}^-) - \nu_s(\text{COO}^-)]$  constituie aproximativ  $\sim 195 \text{ cm}^{-1}$ , ceea ce indică o coordonare bidentată punte, ce a fost confirmat prin difracția cu raze X pe monocristal. Frecvențe caracteristice pentru morfolină apar la  $1103 \text{ cm}^{-1}$  și  $2954 \text{ cm}^{-1}$ . Pentru identificarea oscilațiilor de valență a fragmentului  $\{\text{Mn}_3\text{O}\}$  a fost efectuat studiul în intervalul de  $600\text{-}700 \text{ cm}^{-1}$ . Banda medie intensă la  $676 \text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{as}(\text{Mn}_3\text{O})$ ) este caracteristică pentru clusterul  $\mu\text{-oxo}$  trinuclear [29].

Combi-nația complexă  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3]\cdot 4\text{mrph}$  a fost investigată cu spectrometria de masă prin procedeul ESI („electrospray ionization”). La dizolvarea substanțelor studiate în dimetilformamidă, toți liganzii apicali au fost substituiți cu moleculele DMF. În mod analogic cu clusterii  $\mu_3\text{-oxo}$ -trinucleari cunoscuți în literatură [30] la procesul de ionizare a complecșilor studiați a avut loc eliminarea liganzilor neutri de DMF. Ca rezultat, în spectrele de masă s-au înregistrat picurile ionilor moleculari obținuți. Analiza spectrelor de masă demonstrează că cea mai mare intensitate îi aparține speciilor  $[\text{core}+\text{Na}]^+$  și  $[\text{core}(\text{mrph})+\text{H}]^+$ . Valorile  $m/z$  sunt respectiv egale cu 1278 și 1345. Din datele obținute, putem concluziona că combinația complexă studiată face parte din clasă compușilor coordinativi  $\mu_3\text{-oxo}$ .

## CONCLUZII

Studiul realizat a evidențiat rolul important al adamantanului în proiectarea și optimizarea medicamentelor moderne. În multe cazuri, relația structură-activitate nu este complet elucidată, necesitând cercetări suplimentare. În acest context, a fost sintetizat un complex al manganului cu acidul 1-adamantanocarboxilic, având compoziția chimică  $[\text{Mn}_2^{\text{III}}\text{Mn}^{\text{II}}\text{O}(\text{AdCO}_2)_6(\text{mrph})_3]\cdot 4\text{mrph}$ . Complexul a fost caracterizat prin analiză



elementară, spectroscopie IR, spectrometrie de masă și difracție cu raze X pe monocristal. Compusul cristalizează în sistemul monoclinic, grupul spațial  $P2_1/m$ , și prezintă o structură tipică  $\mu_3$ -oxo-trinucleară, cu trei ioni de mangan situați în vârfurile unui triunghi isoscel, având un atom de oxigen tridentat în centru. Valorile  $m/z$  din spectrele de masă confirmă apartenența combinației complexe sintetizate la clasa compușilor coordinativi  $\mu_3$ -oxo.

#### BIBLIOGRAFIE.

1. Bagriy E. I. Methods for hydrocarbon adamantane series. Adamantane: Synthesis, properties, application. Moscow: Nauka. 1989, p. 58–123. ISBN 5-02-001382-X.
2. Chianna D., Cumbers G. A., Allen B. et al. Unlocking therapeutic potential: the role of adamantane in drug discovery. *Australian Journal of Chemistry*. 2024, 77, CH24075.
3. Ragshaniya A., Kumar V., Tittal R.K., Lal K. Nascent pharmacological advancement in adamantane derivatives. *Arch Pharm*. 2024, 357(3), p. 2300595.
4. Shokova É.A., Kovalev V.V. Biological Activity of Adamantane-Containing Mono- and Polycyclic Pyrimidine Derivatives (A Review). *Pharm Chem J*. 2016, 50, p. 63–75.
5. Davies W. L., Grunert R. R., Haff R. F., McGahen J. W., Neumayer E. M., Paulshock M., Watts J. C., Wood T. R., Hermann E. C., Hoffmann C. E. Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). *Science*. 1964, 144, p. 862.
6. Schwab R. S., England A. C. Jr., Poskanzer D. C., Young R. R. Amantadine in the Treatment of Parkinson's Disease. *J. Am. Med. Assoc*. 1969, 208, p. 1168.
7. Sonkusare S. K., Kaul C. L., Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders—memantine, a new hope. *Pharmacol. Res*. 2005, 51, p.1.
8. Danyasz W., Parsons C. G., Quack G. NMDA channel blockers: memantine and aminoaklylcyclohexanes –In vivo characterization. *Amino Acids*. 2000, 19, p. 167.
9. Tsunoda A., Maassab H. F., Cochran K. W., Eveland W. C. Antiviral activity of alpha-methyl-1-adamantanemethylamine hydrochloride. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1965, p. 553.
10. Fanta D. Treatment of herpes simplex using tromantadine hydrochloride. *Wien. Med. Wochenschr*. 1976, 126, p. 315.
11. Rosenthal K. S., Sokol M. S., Ingram R. L., Subramanian R., Fort R. C. Tromantadine: inhibitor of early and late events in herpes simplex virus replication. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1982, 22, p. 1031.
12. Villhauer E. B., Brinkman J. A., Naderi G. B. et al. 1-[[[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl]-2-cyano-(S)-pyrrolidine: a potent, selective, and orally bioavailable dipeptidyl peptidase IV inhibitor with antihyperglycemic properties. *J. Med. Chem*. 2003, 46, p. 2774.
13. Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract*. 2006, 60, p. 1454.
14. Gerzon K., Tobias D. J., Holmes R. E., Rathbun R. E., Kattau R. W. The adamantyl group in medicinal agents. IV. Sedative action of 3,5,7-trimethyladamantane-1-carboxamide and related agents. *J. Med. Chem*. 1967, 10, p. 603.
15. Swift, P. A.; Stagnito, M. L.; Mullen, G. B.; Palmer, G. C.; Georgiev, V. S. 2-(Substituted amino)-2-[2'-hydroxy-2'-alkyl(or aryl)]ethyltricyclo-[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decane derivatives: a novel class of anti-hypoxia agents. *Eur. J. Med. Chem*. 1988, 23, p. 465.
16. Kozubík, A. (2008). Novel Anticancer Platinum(IV) Complexes with Adamantylamine: Their Efficiency and Innovative Chemotherapy Strategies Modifying Lipid Metabolism. *Metal-Based Drugs*, 2008, p. 1–15.
17. Gerzon K., Krumalns E. V., Brindle R. L., Marshall F. J., Root M. A. The adamantyl group in medicinal agents. I. Hypoglycemic N-arylsulfonyl-N' -adamantylureas. *J. Med. Chem*. 1963, 6, p. 760.
18. Hinman A., Du Bois J. A Stereoselective Synthesis of (-)-Tetrodotoxin. *J. Am. Chem. Soc*. 2003, 125, p. 11510.
19. Berg T., Kronenberger B., Hinrichsen H. et al. Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003, 37, p. 1359.

20. Tsuzuki N., Hama T., Kawada M. et al. Adamantane as a brain-directed drug carrier for poorly absorbed drug. 2. AZT derivatives conjugated with the 1-adamantane moiety. *Pharm. Sci.* 1994, 83, p. 481.
21. Balzarini J., De Clercq E., Kaminska B., Orzeszko A. Synthesis and antiviral activity of some 5'-N-phthaloyl-3'-azido-2',3'-dideoxythymidine analogues. *Antiviral Chem. Chemother.* 2003, 14, p. 139.
22. Zoidis G., Papanastasiou I., Dotsikas I. et al. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin. *Med. Chem.* 2005, 13, p. 2791.
23. Schreiner P. R., Wanka L. New aminoadamantane derivatives useful for treating e.g. viral diseases, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, autism, tinnitus, Tourette syndrome, hypertension, sleep disorders and psychosis. *Ger. Offen. DE13042006010362*, Mar 16, 2006.
24. Bryans J. S., Davies N., Gee N. S. et al. Identification of novel ligands for the gabapentin binding site on the alpha2delta subunit of a calcium channel and their evaluation as anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* 1998, 41, p. 1838.
25. Zoidis G., Papanastasiou I., Dotsikas I. The novel GABA adamantane derivative (AdGABA): design, synthesis, and activity relationship with gabapentin. *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, p. 2791.
26. Kovtun V. Y., Plakhotnik V. M. Use of adamantanecarboxylic acid for the modification of drugs and biologically active compounds. *Pharm. Chem. J.* 1987, 21, p. 555-563.
27. Wanka L., Iqbal K., & Schreiner P. R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. *Chemical Reviews.* 2013, 113(5), p. 3516–3604.
28. Cannon R. D. and White R. P. *Prog. Chemical and Physical Properties of Triangular Bridged Metal Complexes.* *Inorg. Chem.* 1988, 36, p. 196.
29. Nakamoto K. *Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.* John Wiley & Sons. New York-London. 1963.
30. Pališ S. P. et al. Mixed-terminal-ligand oxo-centered carboxylate-bridged trinuclear complexes: gas phase generation by means of electrospray ionization FT-ICR MS, condensed phase synthesis. *Inorg.Chim. Acta.* 2001, 319, p. 23-42.

#### ORCID-ul autorilor

Elena Globa            <https://orcid.org/0000-0001-5421-0124>  
 Silvia Melnic        <https://orcid.org/0000-0002-8498-024X>

CZU: 549.271.1+547.497.1

**PROGRESUL SINTEZELOR ȘI CERCETĂRILOR COMBINAȚIILOR COMPLEXE  
ALE PALADIULUI (II) CU TIOSEMICARBAZONE**

**PROGRESS IN SYNTHESIS AND RESEARCH OF COMPLEX COMBINATIONS OF  
PALLADIUM (II) WITH THIOSEMICARBAZONES**

**Elena JORA**

*Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [elena.jora@usmf.md](mailto:elena.jora@usmf.md)

**Rezumat.** Cercetătorii acordă o atenție sporită compușilor biologic activi, în special, în industria farmaceutică, iar comportamentul paladiului(II) în reacțiile cu reactivi organici a devenit un subiect de mare actualitate. Paladiul(II) și compușii săi de coordonare au numeroase aplicații importante în cataliză datorită proprietăților chimice și capacității de a stabiliza intermediarii în reacții de cuplare, hidrogenare și oxidare. Totodată, interesul crescut pentru tiosemicarbazone și combinațiile lor complexe reflectă varietatea proprietăților biologice ale acestor compuși, inclusiv activitățile antibacteriană, antifungică, antimicrobiană, antioxidantă, antituberculoasă și antitumorală.

**Cuvinte cheie:** tiosemicarbazone, paladiu (II), combinații complexe, catalizatori, antitumoral, antifungic, antibacterian.

**Summary.** Researchers are paying increased attention to biologically active compounds, especially in the pharmaceutical industry, while the behavior of palladium (II) in reactions with organic reagents has become a highly relevant topic. Palladium (II) and its coordination compounds have numerous important applications in catalysis due to their chemical properties and ability to stabilize intermediates in reactions such as coupling, hydrogenation, and oxidation. Additionally, the heightened interest in thiosemicarbazones and their complex combinations reflects the wide range of biological properties exhibited by these compounds, including antibacterial, antifungal, antimicrobial, antioxidant, antitubercular, and antitumor activities.

**Key words:** thiosemicarbazones, palladium(II), complex combinations, catalysts, antitumor, antifungal, antibacterial.

### **INTRODUCERE**

În ultimii ani, se studiază destul de intens substanțele cu activitate biologică, în special, în industria farmaceutică. De asemenea, studiul comportamentului paladiului(II) în reacțiile cu reactivii organici a devenit un subiect de mare actualitate.

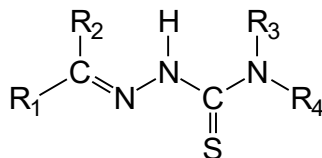
Compușii coordinativi ai paladiului(II) constituie o clasă importantă de substanțe chimice, având aplicații variate în chimia de coordonare, supramoleculară și cataliza omogenă. Acești compuși se formează prin coordonarea atomului de paladiu(II) cu diverși liganzi, generând o gamă largă de complecși cu geometrii și proprietăți fizico-chimice distincte. În funcție de relevanța, posibilitățile și limitările metodelor de analiză, sunt utilizate diverse substanțe organice [1].

Caracteristicile structurale ale tiosemicarbazonelor și combinațiilor complexe ale acestora permit utilizarea lor într-un număr mare de aplicații analitice, inclusiv în analiza ionilor metalici sau pentru obținerea de chemosenzori colorimetrici pentru anioni. De asemenea, ele se întrebuințează în dispozitive destinate comunicațiilor, procesării de calcule optice, depozitării și prelucrării informației.



Perspectiva tiosemicarbazonelor și combinațiilor complexe ale acestora reiese și din varietatea largă de proprietăți biologice manifestate de acești compuși: activitatea antibacteriană, antifungică, antimicrobiană, antioxidantă, antituberculoasă, anti-HIV și antitumorală [2-4].

Tiosemicarbazonele sunt baze Schiff obținute în urma reacției de condensare a unei aldehide sau cetone cu o tiosemicarbazidă. Formula de bază a tiosemicarbazonelor este prezentată în figura 1. Substituenții R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> pot fi identici, dar și diferiți și, în funcție de natura acestora, se obțin diverse clase de liganzi.



**Figura 1. Formula generală a tiosemicarbazonelor**

Este cunoscut faptul că reacția de complexare sporește activitatea biologică, sugerând rolul esențial al metalelor în aceste procese [6]. În plus, în anumite cazuri, tiosemicarbazonele inactive în stare liberă dobândesc, prin coordonarea cu anumiți ioni metalici, proprietăți antibacteriene sau antitumorale puternic exprimate [7]. Ca rezultat al coordonării, în complex apare adesea un efect sinergic, a cărui mecanism este dificil de studiat și explicat [8].

Atomul central de paladiu(II) are o configurație electronică d<sup>8</sup>, preferând o geometrie plan-pătrată în compușii de coordonare, ceea ce îi conferă o stabilitate deosebită. O gamă variată de liganzi, inclusiv mono-, bi- sau polidentați, precum și liganzi macro-ciclici, poate fi coordonată la atomul central de Pd(II). Proprietățile electronice ale liganzilor influențează direct stabilitatea și reactivitatea compușilor. Solubilitatea în apă sau solvenți organici depinde de polaritatea și sarcina complexului, liganzii ionici sau polari mărind solubilitatea în apă. Compușii coordinativi ai Pd(II) se caracterizează, în general, printr-o stabilitate termică și chimică ridicată, datorită legăturilor covalente puternice metal-ligand.

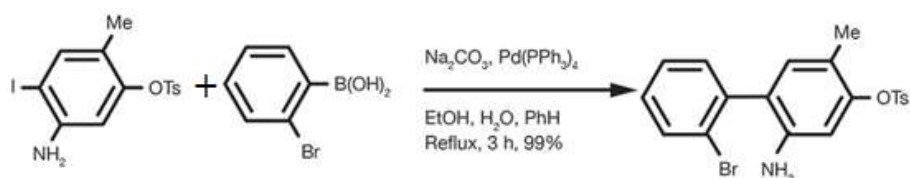
### MATERIAL ȘI METODE

Studiul este unul analitic și descriptiv, realizat prin evaluarea literaturii de specialitate, folosind baze de date electronice renumite, cum ar fi National Library of Medicine, PubMed, Scopus, EBSCO, Oxford University Press, Google Scholar și Elsevier. Pentru identificarea literaturii relevante, au fost utilizate cuvinte-cheie legate de compuși coordinativi ai Pd(II), liganzi pe bază de tiosemicarbazone, cunoscuți pentru activitatea lor antitumorală, antifungică, antibacteriană și antimalarială.

### REZULTATE

Paladiul(II) și compușii de coordonare ai acestuia au numeroase aplicații importante în cataliză, datorită proprietăților lor chimice și capacității de a stabili intermediarii în diverse reacții, printre care se numără reacții de cuplare, hidrogenare și oxidare.

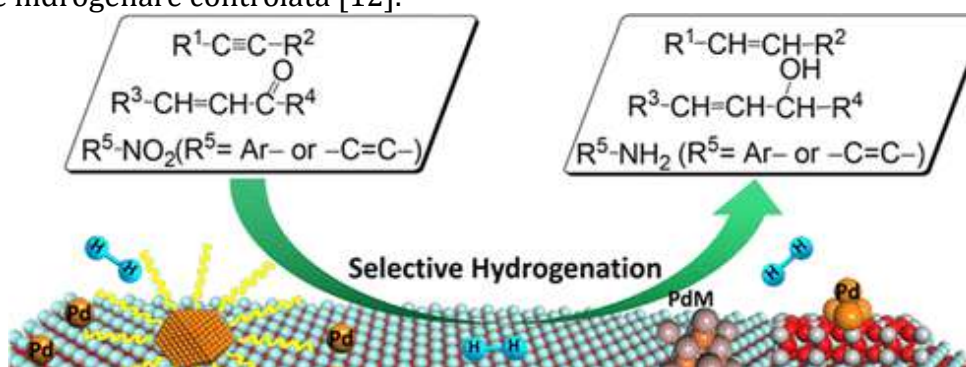
**Reacțiile de cuplare încrucișată (cross-coupling)** joacă un rol deosebit în sinteza polimerilor, liganzilor, produselor sintetice și medicamentelor care conțin structuri aromatice substituie sau bifenilice. Printre cele mai notabile reacții catalizate de complecși de Pd(II) se numără reacțiile Suzuki-Miyaura, Heck și Sonogashira, utilizate pe larg pentru formarea legăturilor carbon-carbon și carbon-azot, fiind esențiale în sinteza farmaceutică, chimia materialelor și sinteza produselor chimice fine [9].



**Figura 2. Reacția de cuplare Suzuki-Miyaura**

Paladiul este un catalizator eficient pentru reacția Suzuki-Miyaura datorită mai multor proprietăți favorabile. Paladiul se coordonează ușor cu liganzi și substraturi, stabilizând intermediarii necesari pentru ciclurile catalitice. Flexibilitatea redox a Pd(0) și Pd(II) facilitează etapele critice ale reacției. Reacțiile catalizate de Pd se desfășoară la temperaturi moderate, reducând degradarea produselor și formarea substanțelor secundare. Catalizatorii de Pd pot fi adesea recuperați și reutilizați, promovând astfel procese sustenabile [10-11].

**Reacțiile de hidrogenare** sunt catalizate eficient de paladiul (II), care este extrem de valoros datorită capacității sale de a promova reducerea selectivă, în special în cazul alchenelor și alchinelor, esențiale în sinteza intermediarilor farmaceutici și în procesele industriale. Catalizatorii pe bază de Pd, precum Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, prezintă o selectivitate ridicată în transformarea compușilor nesaturați, cum ar fi alchinolii, în produsele dorite, cu formarea minimă a subproduselor (Figura 3). Flexibilitatea Pd în tranzițiile redox și capacitatea sa de a stabiliza intermediarii contribuie la utilizarea sa pe scară largă în reacțiile de hidrogenare controlată [12].



**Figura 3. Hidrogenarea selectivă a legăturilor nesaturate, utilizând catalizatori de paladiu.**

**Oxidarea compușilor organici** în prezența complexilor Pd(II) este un subiect bine documentat în literatură. Studiile arată că Pd(II) este eficient în transformarea alchenelor în alcooli, cetone și aldehide. Aceste procese se desfășoară în condiții de temperatură și presiune moderată, ceea ce face ca Pd(II) să fie un catalizator ușor de utilizat și foarte eficient. Mecanismul general al acestor reacții implică etape precum adăția oxidativă, eliminarea  $\beta$ -hidrogenului și eliminarea reductivă, ceea ce face ca Pd(II) să fie optim pentru astfel de reacții.

Un studiu detaliat este oxidarea alcoolilor primari, cum ar fi alcoolul benzilic (PhCH<sub>2</sub>OH), în benzaldehidă (PhCHO), folosind catalizatori de Pd(II) în condiții blânde. Catalizatorul formează un complex plan-pătrat de Pd(II), facilitând formarea produsului cu selectivitate ridicată. Caracterul exergonic al reacției, indicat de energia liberă negativă, sugerează că aceste procese nu doar că sunt eficiente, dar și favorabile din punct de vedere termodinamic [13].

**Reacțiile de funcționalizare C-H** cu Pd(II) au devenit eficiente în chimia organică modernă, oferind o cale directă de introducere a grupărilor funcționale în molecule complexe. Multiple studii recente au demonstrat utilizarea catalizatorilor pe bază de Pd(II) în reacții de arilare și alte transformări funcționale. În reacții, acești catalizatori

permit selectivitatea și eficiență ridicată în condiții mai blânde, chiar și la temperatura camerei.

Cercetările au arătat că anumiți aditivi, cum ar fi surfactanții sau alți aditivi redox, pot îmbunătăți randamentele acestor reacții, iar solvenții organici sunt adesea preferați pentru solubilizarea precursorilor de Pd, în special la temperaturi scăzute. Această metodă oferă avantaje considerabile în sinteza organică, mai ales în domenii precum dezvoltarea farmaceutică, unde este nevoie de procese eficiente și selective [14].

*Știința materialelor* beneficiază semnificativ de complexii paladiului(II), care au aplicații esențiale în fabricarea senzorilor, dispozitivelor electronice și semiconductorilor. Aceste combinații joacă un rol crucial în electrocataliză, facilitând transformările electrochimice organice și reacțiile catalitice de formare a legăturilor C-C și C-X. Datorită selectivității și stabilității lor ridicate, conferite de structurile electronice unice și suprafața mare de contact, complexii Pd(II) cresc eficiența în transferul de electroni în procesele electrochimice.

*Medicina modernă* se confruntă în prezent cu o problemă majoră legată de bolile oncologice. Cercetarea de noi medicamente cu activitate antineoplazică reprezintă o prioritate în chimia medicală modernă. În pofida progreselor semnificative realizate în chimioterapia cancerului, toxicitatea sistemică mare și rezistența la preparate antineoplazice rămân o provocare majoră pentru farmacoterapia oncologică contemporană. Până în prezent, sunt cunoscute câteva sute de agenți antitumorali eficienți pentru diverse patologii maligne, însă aproape toți acești compuși utilizați în practica clinică sunt neselectivi și toxici [2-4].

Astfel, este important ca medicamentele anticancerigene să exercite activitate antiproliferativă și citotoxică în celulele tumorale, fără a afecta celulele sănătoase. Având în vedere cele expuse mai sus, elaborarea de noi chimioterapice cu efecte adverse minime este de mare importanță teoretică și practică. În acest domeniu, deosebit de valoroase s-au dovedit a fi cercetările științifice privind sinteza dirijată a compușilor coordinați ai metalelor 3d. Anumite combinații complexe ale Pd(II) prezintă activitate citotoxică și sunt investigate pentru potențiale aplicații în tratamentul cancerului și altor boli [15].

În general, utilizarea Pd (II) și a combinațiilor sale complexe în medicină este limitată. Singura aplicație este a Pd<sub>103</sub> ca izotop radioactiv în tratamentul cancerului de prostată de grad înalt cu creștere rapidă [16, 17]. Cu toate acestea, chelații Pd(II) cu liganzi inerti, de exemplu, sulf sau azot, au fost sugerați de Das și Livingstone [4] ca agenți antitumorali mai eficienți decât cei ai altor metale, ei având labilitatea adecvată pentru a aduce metalul la țintă (ADN) și a-i permite să interacționeze cu ea. În tabelul 1 sunt prezentate unele combinații complexe ale paladiului testate *in vitro* și *in vivo*, care au manifestat activitate biologică.

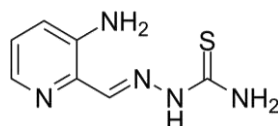
**Tabelul 1. Combinații complexe ale paladiului testate *in vitro* și *in vivo*, care au manifestat activitate biologică**

| Substanța   | Screening de succes <i>in vitro</i> sau <i>in vivo</i> (linie celulară) | Lucrarea |
|---|---|----------|
| Pd(en)(XO) <sub>3</sub><br>(X = SeO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> sau TeO <sub>3</sub> <sup>2-</sup> ) | Leucemia limfocitară murină P-388                                       | [18]     |
| Pd(Spd)Cl <sub>2</sub>  | Cancer mamar uman MDA-MB 468  | [19]     |
| Pd <sub>3</sub> (Spd)Cl <sub>6</sub>  |   |          |
| Pd <sub>2</sub> (Put <sub>2</sub> )Cl <sub>4</sub>  | Cancer mamar uman MDA-MB 468  | [20]     |
| Pd(Spm)Cl <sub>2</sub>  |   |          |
| Pd <sub>2</sub> (Spm)Cl <sub>4</sub>  |   |          |
| [Pd(en)Cl] <sub>2</sub> (L)<br>(L = bpse sau bpsu)  | Adenocarcinom ileocecal uman HCT-8                                      | [21]     |



| Substanța  | Screening de succes <i>in vitro</i> sau <i>in vivo</i> (linie celulară)   | Lucrarea |
|--|---|----------|
| [trans-PtCl(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ][μ-(H <sub>2</sub> N(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> NH <sub>2</sub> )]<br>[trans-PdCl(NH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]   | Cancer ovarian uman A2780, d<br>A2780cisR și<br>d A2780ZD0473R  | [22]     |
| Pd <sub>3</sub> (Spd <sub>2</sub> )Cl <sub>6</sub>   | Epitelioma linguală umană HSC-3   | [23]     |
| Pd <sub>2</sub> (Spm)Cl <sub>4</sub>   | Cancer ovarian uman A2780 și<br>A2780cisR   | [24]     |
| Pd <sub>2</sub> (Spm)Cl <sub>4</sub>   | Cancer mamar uman MDA-MB-231 și<br>MCF-7  | [25]     |
| [Pd(sac)(terpy)](sac)·4H <sub>2</sub> O<br>(sac=saccharinate, și terpy=2,2':6',2''-<br>terpiridină)  | Activitate antitumorală împotriva<br>celulelor MDA-MB-231 și MCF-7<br><i>in vitro</i> și <i>in vivo</i>   | [26]     |
| Compușii ciclici ai paladiului obținuți din<br>N,N-dimetil-1-feniletilamină (dmpa),<br>fenil-2-piridil-acetilenă și 1-fenil-3-N,N-<br>dimetilamină-propină complexați cu<br>ligandul 1,2-<br>etilenbis(difenilfosfină)(dppe) | <i>in vitro</i> și <i>in vivo</i> împotriva celulelor<br>de melanoma murin B16F10-Nex2 cu<br>imunogenicitate scăzută implantate<br>subcutanat la șoareci                  | [27]     |
| Cinci complecși ai paladiului (II) cu<br>salicilalhidele substituie (X = 4-Et2N,<br>3,5-diBr, 3,5-diCl, 5-F sau 4-OMe)   | două tulpini bacteriene Gram-pozitive<br>(Staphylococcus aureus și Bacillus<br>subtilis) și două tulpini Gram-negative<br>(Escherichia coli și Xanthomonas<br>campestris) | [28]     |
| trans-PdCl <sub>2</sub> L <sub>2</sub> , unde L = 3-hidroxi-piridină,<br>2-hidroxi-piridină și 4-hidroxi-piridină  | linii de celule canceroase ovariene:<br>A2780, A2780cisR și A2780ZD0473R  | [29]     |
| en: etilendiamină; Put: putrescină; Spd: spermidină; Spm: spermină; bpse: bis(3-metil-4-piridil)selenit; bpsu: bis(3-metil-4-piridil)sulfit; pyr: piridină; dien: dietilenetriamină; NSpd: norspermidină.                    |   |          |

Cel mai recent și inovativ **studiu clinic de faza III** este axat pe triapină.



**Figura 4. Structura triapinei (tiosemicarbazona 3-aminopiridin-2-carboxalhidei)**

Triapina a demonstrat activitate antitumorală prin inhibarea ribonucleotidei reductazei umane, o enzimă esențială pentru sinteza ADN-ului. Această inhibare este crucială în tratamentul diferitor tipuri de cancer, inclusiv cancerul pulmonar. De asemenea, există dovezi că coordonarea triapinei cu un metal îmbunătățește activitatea sa biologică, iar complexe triapinei cu metale de tranziție, cum ar fi paladiul, ar putea oferi proprietăți farmacologice superioare comparativ cu triapina liberă.

**În biochimie**, unii compuși ai Pd(II) pot fi utilizați ca sonde biochimice și agenți terapeutici, datorită interacțiunii lor cu acizii nucleici.

## CONCLUZII

Tiosemicarbazonele s-au dovedit a fi liganzi importanți datorită diversității structurale și aplicațiilor biologice. Acești liganzi permit formarea unei game largi de complexe de coordonare, de la mononucleare la polimerice, cu aplicații în diverse domenii. Totuși, deși există o multitudine de date despre activitatea tiosemicarbazonelor, numeroase aspecte ale mecanismului lor de acțiune rămân insuficient înțelese, fiind observate fenomene neexplicate cu cunoștințele actuale.

Compușii coordinativi ai Pd(II) reprezintă o clasă fascinantă de substanțe cu o chimie diversă și un potențial remarcabil pentru aplicații în cataliză, medicină, știința materialelor și biochimie. Proprietățile lor structurale, electronice și redox permit utilizări variate, iar odată cu progresul în sinteza și înțelegerea lor, se așteaptă noi descoperiri și dezvoltări pentru valorificarea completă a acestui potențial.

În ciuda succeselor obținute cu medicamentele pe bază de metale, cum este cisplatina aprobată în 1978 pentru tratamentul cancerului ovarian, este necesară dezvoltarea unor agenți antitumorali noi pentru a combate eficient rezistența și toxicitatea.

Strategii noi, precum țintirea specifică și activarea agenților antitumorali, sunt esențiale pentru crearea generațiilor viitoare de medicamente capabile să depășească limitările tratamentelor existente.

#### BIBLIOGRAFIE.

1. Revenco M. D. et al. Ambident nature and reactivity of salicylaldehyde S-methylisothiosemicarbazone in palladium(II) complexes. In: Zh. Neorg. Khim., 2009, no54, p.756-765.
2. Pantea V., Lesnic E. The anti-neoplastic activity of the coordinative compounds, thiosemicarbazide derivatives. *Arta Medica*, vol. 86 No. 1 (2023), DOI: 10.5281/zenodo.7830773, p.19 – 24.
3. Hale K.E. Toxicities of Chemotherapy. In: Hall JB, Schmidt GA, Kress JP. eds. *Principles of Critical Care*, 4e. McGraw-Hill Education; 2014.
4. Ramasubbu S. K., Pasricha R. K., Nath U. K., Das B. Frequency, nature, severity and preventability of adverse drug reactions arising from cancer chemotherapy in a teaching hospital. *J Family Med Prim Care*. 2020 Jul 30.
5. Revenco M.D. et al. Specificity of salicylaldehyde S-alkylisothiosemicarbazones coordination in palladium(II) complexes. In: *Polyhedron*, 2014, no80, p.250-255. DOI: 10.1016/j.poly.2014.05.006.
6. Double E. B. cis-Diamminedichloroplatinum (II): effects of a representative metal coordination complex on mammalian cells. In: *Pharmacology & therapeutics* 25.3 (1984), pp. 297-326. DOI: 10.1016/0163-7258(84)90003-2.
7. Rosenberg, B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. In: *The Science of Nature – Naturwissenschaften*. 60, pp. 399–406 (1973). DOI: 10.1007/BF00623551.
8. Stepanenko I. et al. Coumarin-Based Triapine Derivatives and Their Copper (II) Complexes: Synthesis, Cytotoxicity and mR2 RNR Inhibition Activity. In: *Biomolecules* 11.6 (2021), pp. 862. DOI: 10.3390/biom11060862.
9. Norio Miyaura, Kinji Yamada. Akira Suzuki. [A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)95429-2). *Tetrahedron Letters* 20 (36): 3437–3440. 1979. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)95429-2.
10. Norio Miyaura, Akira Suzuki. [Stereoselective synthesis of arylated \(E\)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst](https://doi.org/10.1039/C39790000866). *Chem. Comm.* 1979. (19): 866–867. DOI: 10.1039/C39790000866.
11. Norio Miyaura, Akira Suzuki. [Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds](https://doi.org/10.1021/cr00039a007). *Chemical Reviews* 95 (7): 2457–2483. 1995. DOI: 10.1021/cr00039a007.
12. Gonzalez Fernandez, A, Pischetola, C and Fernando Cardenas-Lizana. Gas Phase Catalytic Hydrogenation of C4 Alkynols over Pd/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *Catalysts* 2019, 9(11), 924; DOI: [org/10.3390/catal9110924](https://doi.org/10.3390/catal9110924).
13. Yang Li, Zhenyang Lin. Understanding the reaction mechanisms of Pd-catalysed oxidation of alcohols and domino oxidation–arylation reactions using phenyl chloride as an oxidant. *Organic Chemistry Frontiers*, v. 1, (10), December 2014, p. 1188-1196. DOI: 10.1039/C4QO00214H.
14. Daeun Kim; Geunho Choi; Weonjeong Kim; Dongwook Kim; Youn K. Kang and Soon Hyeok Hong. The site-selectivity and mechanism of Pd-catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H arylation of simple arenes. <https://doi.org/10.1039/D0SC05414C>.

15. Pavan F.R. et al. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/hydrazones: Anti-Mycobacterium tuberculosis activity and cytotoxicity. In: Eur. J. Med. Chem., vol. 45, no. 5, pp. 1898–1905, 2010. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.028.
16. N.N. Stone *et al.* Eur. Urol. (2002). DOI: 10.1016/j.eururo.2003.09.015.
17. L. Potters *et al.* Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. (2001) DOI: 10.1016/s0360-3016(01)01578-4.
18. H. Mansuri-Torshizi, R. Mital, T. S. Srivastava, H. Parekh, and M. P. Chitnis. Synthesis, characterization, and cytotoxic studies of  $\alpha\alpha$ -diimine/1,2- diamine platinum(II) and palladium(II) complexes of selenite and tellurite and binding of some of these complexes to DNA. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 44, no. 4, pp. 239–247, 1991.
19. C. Navarro-Ranninger, F. Zamora, J. M. Perez et al., Palladium(II) salt and complexes of spermidine with a six-member chelate ring. Synthesis, characterization, and initial DNA binding and antitumor studies. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 46, no. 4, pp. 267–279, 1992.
20. C. Navarro-Ranninger, J. M. Perez, F. Zamora, V. M. Gonzalez, J. R. Masaguer, and C. Alonso. Palladium(II) compounds of putrescine and spermine. Synthesis, characterization, and DNA-binding and antitumor properties. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 52, no. 1, pp. 37–49, 1993.
21. G. Zhao, H. Lin, S. Zhu, H. Sun, and Y. Chen. Dinuclear palladium(II) complexes containing two monofunctional [Pd(en)(pyridine)Cl]<sup>+</sup> units bridged by Se or S. Synthesis, characterization, cytotoxicity and kinetic studies of DNA-binding. Journal of Inorganic Biochemistry, vol. 70, no. 3-4, pp. 219–226, 1998.
22. F. Huq, H. Dagherri, J. Q. Yu, H. Tayyem, P. Beale, and M. Zhang. Synthesis, characterisation, activities, cell uptake and DNA binding of [{trans-PtCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>}{ $\mu\mu$ -(H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>)}{trans-PdCl(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>](NO<sub>3</sub>)Cl. European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 39, no. 11, pp. 947–958, 2004.
23. S. M. Fiuza, A. M. Amado, P. J. Oliveira, V. A. Sardão, L. A. E. Batista de Carvalho, and M. P. M. Marques. Pt (II) vs Pd (II) polyamine complexes as new anticancer drugs: a structureactivity study. Letters in Drug Design and Discovery, vol. 3, no. 3, pp. 149–151, 2006.
24. R. Tummala, P. Diegelman, S. M. Fiuza et al. Characterization of Pt-, Pd-spermine complexes for their effect on polyamine pathway and cisplatin resistance in A2780 ovarian carcinoma cells. Oncology Reports, vol. 24, no. 1, pp. 15–24, 2010.
25. S. M. Fiuza, J. Holy, L. A. E. Batista de Carvalho, and M. P. M. Marques. Biologic activity of a dinuclear Pd(II)-spermine complex toward human breast cancer. Chemical Biology and Drug Design, vol. 77, no. 6, pp. 477–488, 2011.
26. Engin Ulukaya *et al.* Anti-cancer activity of a novel palladium (II) complex on human breast cancer cells in vitro and in vivo. European Journal of Medicinal Chemistry. Volume 46, Issue 10, October 2011, Pages 4957-4963.
27. Rodrigues, E.G., *et al.* Cyclopalladated compounds as chemotherapeutic agents: Antitumor activity against a murine melanoma cell line.
28. Ariadni Zianna *et al.* Palladium (II) Complexes of Substituted Salicylaldehydes: Synthesis, Characterization and Investigation of Their Biological Profile. *Pharmaceuticals* 2022, 15(7), 886; <https://doi.org/10.3390/ph15070886>.
29. Fazlul Huq 1, Hasan Tayyem, Philip Beale, Jun Qing Yu. Studies on the activity of three palladium(II) compounds of the form: trans-PdL<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> where L=2-hydroxypyridine, 3-hydroxypyridine, and 4-hydroxypyridine. J Inorg Biochem. 2007 Jan. doi: 10.1016/j.jinorgbio.2006.08.001.

#### ORCID-ul autoarei:

Elena Jora <https://orcid.org/0000-0002-9301-9848>



CZU: 547.853.05

**SELECTAREA METODEI OPTIMALE PENTRU SINTEZA DIHIDROPIRIMIDIN-2-ONELOR (THIONE) FOLOSIND DIVERȘI CATALIZATORI****SELECTION OF THE OPTIMAL METHOD FOR THE SYNTHESIS OF DIHYDROPYRIMIDIN-2-ONES (THIONES) USING VARIOUS CATALYSTS**Natalia CIOBANU<sup>1\*</sup>, Elena GORINCIOI<sup>1</sup>, Natalia OCOPNAIA<sup>2</sup>, Liudmila OZOL<sup>2</sup><sup>1</sup>Universitatea de Stat din Moldova, <sup>2</sup>Universitatea Liberă Internațională din MoldovaAutor corespondent\*: [karakuinat@mail.ru](mailto:karakuinat@mail.ru)

**Rezumat.** Recent, numărul publicațiilor despre chimia 3,4-dihidropirimidinelor obținute prin condensare în condițiile reacției Biginelli a crescut semnificativ. Acest lucru se datorează nu numai disponibilității dihidropirimidinelor, ci și manifestării lor a unei game largi de activități farmacologice: analgezice, anticancerigene, antifungice etc. Această lucrare oferă un stimulent pentru căutări ulterioare pentru noi compuși din seria dihidropirimidinelor și studiul lor. . .

Relevanța pirimidinelor este bine cunoscută datorită gamei lor largi de activități biologice datorită diferitelor fragmente farmacoforice ale structurilor lor constitutive. Întrucât joacă un rol important în viața umană, iar utilizarea lor în domeniul cercetării medicamentelor a stimulat extinderea gamei de metode de producție sintetică, disponibilitatea lor în laborator și transformările lor chimice, mai ales în condiții de respect pentru protecția ecologie și mediu în general. Experimentele au explorat cataliza și rolul acesteia, caracteristicile lor de mediu, poluarea, deșeurile și costurile, precum și aplicarea acestor concepte la sinteza dihidropirimidinelor și, ca membru important al acestei serii, monastrol. Monastrol, sintetizat printr-o reacție Biginelli cu trei componente într-o etapă în prezența diferiților catalizatori biodisponibili și biodegradabili, prezintă un interes semnificativ în tratamentul cancerului. Monastrol și compușii înrudiți care leagă alte proteine decât tubulina pot avea mai puțină toxicitate și mai puține efecte secundare decât agenții de legare a tubulinei utilizați în prezent.

**Cuvinte-cheie.** Dihidropirimidinele, monastrol, oximonastrol, reacția Biginelli, lichide ionice.

**Summary.** Recently, the number of publications on the chemistry of 3,4-dihydropyrimidines obtained by condensation under Biginelli reaction conditions has increased significantly. This is due not only to the availability of dihydropyrimidines, but also to their manifestation of a wide range of pharmacological activities: analgesic, anticancer, antifungal, etc. This work provides an incentive for further searches for new compounds of the dihydropyrimidine series and their study.

The relevance of pyrimidines is well known due to their wide range of biological activities due to the different pharmacophoric fragments of their constituent structures. Since they play an important role in human life, and their use in the field of drug research has stimulated the expansion of the range of synthetic production methods, their availability in the laboratory and their chemical transformations, especially in conditions of respect for the protection of ecology and the environment in general. The experiments explored catalysis and its role, their environmental characteristics, pollution, waste and costs, and the application of these concepts to the synthesis of dihydropyrimidines and, as an important member of this series, monastrol. Monastrol, synthesized by a one-step three-component Biginelli reaction in the presence of various bioavailable and biodegradable

catalysts, is of significant interest in cancer treatment. Monastrol and related compounds that bind proteins other than tubulin may have less toxicity and fewer side effects than currently used tubulin-binding agents.

**Key words.** Dihydropyrimidines, monastrol, oxymonastrol, Biginelli reaction, ionic liquids.

### INTRODUCERE

Recent, numărul publicațiilor despre chimia 3,4-dihidropirimidinelor obținute prin condensare în condițiile reacției Biginelli a crescut semnificativ. Acest lucru se datorează nu numai disponibilității dihidropirimidinelor, ci și manifestării lor a unei game largi de activități farmacologice: analgezice, anticancerigene, antifungice etc. Această activitate oferă un stimulent pentru căutări ulterioare pentru noi compuși din seria dihidropirimidinelor și studiul lor.

Relevanța pirimidinelor este bine cunoscută datorită gamei lor largi de activități biologice datorită diferitelor fragmente farmacoforice ale structurilor lor constitutive. Întrucât joacă un rol important în viața umană, iar utilizarea lor în domeniul cercetării medicamentelor a stimulat extinderea gamei de metode sintetice de producție, disponibilitatea în laborator și transformările chimice ale acestora, mai ales în condiții de respect pentru protecția ecologiei și a mediu în general. Experimentele au explorat cataliza și rolul acesteia, caracteristicile lor de mediu, poluarea, deșeurile și costurile și aplicarea acestor concepte la sinteza dihidropirimidinelor și, ca membru important al acestei serii, monastrol. Monastrol, sintetizat printr-o reacție Biginelli cu trei componente într-o etapă în prezența diferiților catalizatori biodisponibili și biodegradabili, prezintă un interes semnificativ în tratamentul cancerului. Monastrol și compușii înrudiți care leagă alte proteine decât tubulina pot avea mai puțină toxicitate și mai puține efecte secundare decât substanțele care leagă tubulina utilizate în prezent.

### SCOPUL LUCRĂRII

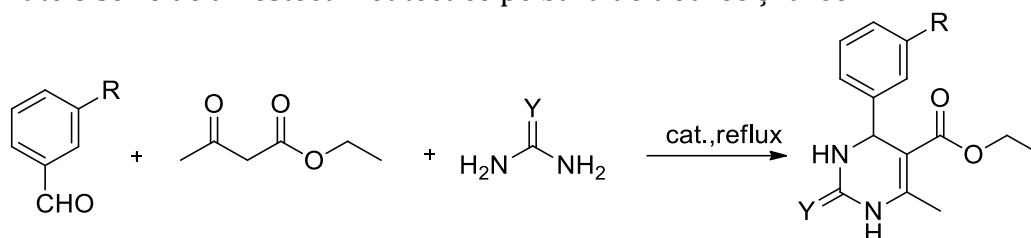
În sinteza dihidropirimidinelor, scopul este de a selecta reactivi și de a testa diferiți catalizatori și condiții, în special în dezvoltarea strategiilor de abordare a condițiilor catalitice ecologice pentru utilizare ulterioară în lucrare. Aliajele eutectice pot servi ca alternativă la catalizatorii moderni toxici și scumpi pentru o astfel de sinteză.

### MATERIAL ȘI METODE

Pentru a efectua sinteze în condițiile reacției Biginelli, s-au luat în cantități echimolare benzaldehide, acetoacetat de etil și tiouree sau uree. Reacțiile au fost efectuate în prezența catalizatorilor de amestecuri eutectice de ES (0,5 mmol%), la  $T = 79^{\circ}\text{C}$  timp de 5,5-7,5 ore, în alcool etilic. Rezultatele acestor lucrări au dat randamente bune de produse, cu simplitate a reacțiilor și în condiții de reacție destul de blânde. Identificarea structurii chimice a produselor a fost efectuată folosind metode fizico-chimice moderne de analiză. Punctele de topire au fost determinate pe o etapă de încălzire Boetius. Spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru FT-IR Perkin Elmer Spectrum 100. Spectrele  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  și  $^{15}\text{N}$  RMN au fost înregistrate pe un spectrometru Avance III Bruker 400 (400, 100 și 40,5 MHz) în DMSO- $d_6$ . Deplasările chimice sunt raportate pe scara  $\delta$  în ppm. raportat la semnalele TMS. Atribuirea semnalelor în spectrele  $^{13}\text{C}$  RMN a fost efectuată folosind experimentele  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  DEPT,  $^1\text{H}/^1\text{H}$  COSY – 45,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMQC,  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}/^1\text{H}$  NOESY,  $^1\text{H}/^{15}\text{N}$  HMQC și  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  HMBC/1. Evoluția reacțiilor a fost monitorizată prin TLC pe plăci de Silufol, dezvoltare cu o lampă UV ( $\lambda_{\text{max}} = 254$  sau  $365$  nm) și prin pulverizare cu o soluție apoasă acidă de sulfat de ceriu (III) sau o soluție 20% de  $\text{KMnO}_4$ .

## REZULTATE

Unul dintre produșii importanți ai reacției cu trei componente în condițiile reacției Biginelli este monastrolul (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidină-5-carboxil). Pentru a studia activitatea catalizatorului au fost sintetizate o serie de amestecuri eutectice pe bază de tiouree și uree.



1,2 3,4 5-8

**Figura 1. Schema de preparare a dihidropirimidinelor (5-8).**

R: H (1), OH(2); Y: O(3), S (4);

5: Y=O, R=H; 6: Y=O, R=OH; 7: Y= S, R=H; 8: Y= S, R=OH

S-au obținut amestecuri eutectice (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: tiouree)(A) și respectiv bromură de acid (3-vinil-imidazolil acetic: uree) (B).

**Tabelul 1 . Prepararea dihidropirimidinetionelor.**

| Nu. | Reactive adehidic | reactiv Y | produs | Catalizator: |            | R,%  | t, ora |
|-----|-------------------|-----------|--------|--------------|------------|------|--------|
|     |                   |           |        | A= [  ]      | B= [  ]    |      |        |
|     |                   |           |        | ES           | raport     |      |        |
| 1   | 1                 | 3         | 5      | B            | 1:1        | 29,0 | 5.5    |
| 2   | 1                 | 3         | 5      | B            | unsprezece | 11.0 | 5.5    |
| 3   | 2                 | 3         | 6      | B            | 1:2        | 54,0 | 6      |
| 4   | 2                 | 3         | 6      | B            | 1:2        | 28.0 | 6.0    |
| 5   | 1                 | 4         | 7      | A            | 1:1        | 14.3 | 7      |
| 6   | 1                 | 4         | 7      | A            | 1:1        | 11.0 | 7.5    |
| 7   | 2                 | 4         | 8      | A            | 1:2        | 16.0 | 7.5    |
| 8   | 2                 | 4         | 8      | A            | 1:2        | 33.0 | 7.5    |

Amestecuri eutectice au fost sintetizate în proporții de săruri de imidazoliu și tiouree sau uree, cum ar fi (1:1) și (1:2) și utilizate în reacție pentru a obține dihidropirimidine precum monastrol și oximonastrol (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil).

Rezultatele comparative ale sintezei folosind catalizatori eutectici (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: tiouree) și (bromură de acid 3-vinil-imidazolil acetic: uree) în raport de 1:1 și 1:2 sunt prezentate în tabelul 1.

## CONCLUZII

Obținerea oximonastrolului (etil-6-metil-4-(3-hidroxifenil)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carboxil) în condiții identice este mai eficientă decât obținerea monastrolului: sinteza se desfășoară mai rapid în timp iar randamentul produsului final



este mai mare. Avantajele metodei propuse sunt: disponibilitatea reactivilor utilizați, simplitatea metodei de sinteză și purificare a produsului final, respectarea principiilor teoretice ale ecologiei moderne, caracteristicile abordării maxime a condițiilor catalitice favorabile mediului. Producția de oximonastrol în condiții identice este mai eficientă decât producerea de monastrol: sinteza se desfășoară mai rapid în timp și randamentul produsului final este mai mare.

### **BIBLIOGRAFIE.**

1. MAYER, T. U. et al. *Small Molecule Inhibitor of Mitotic Spindle Bipolarity Identified in a Phenotype-Based Screen*. Science, 1999, vol. 286, p. 971-974.
2. *Dihydropyrimidinones as Potent Anticancer Agents*. 2023, Editors: Mashooq Ahmad Bhat, Muneeb U. Rehman, Amita Verma, Elsevier, 2023, 279 pag.
3. BIGINELLI, P. *Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids*. Gazz. Chim. Ital., 1893, vol. 23, p. 360-413.
4. MALIGA, Z. et al. *Evidence that monastrol is an allosteric inhibitor of the mitotic kinesin Eg5*. Chem. Biol., 2000, vol. 9, p. 989-996.

### **ORCID-ul autorilor**

Natalia Ciobanu <https://orcid.org/0000-0002-1321-9277>

Elena Gorincioi <https://orcid.org/0000-0002-5087-2777>

## REZUMATE

CZU: 615.276.07:616.34-002

**CARACTERIZAREA FARMACO-TOXICOLOGICĂ A UNUI NOU SISTEM TERAPEUTIC PRODRUG CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE****Teodor Octavian NICOLESCU<sup>1</sup>, Cornel CHIRIȚĂ<sup>2</sup>, Simona NEGREȘ<sup>2</sup>, Octavian Tudorel OLARU<sup>3</sup>, Florica NICOLESCU<sup>4\*</sup>, Oana Cristina ȘEREMET<sup>2</sup>***<sup>1</sup>Disciplina de Chimie Organică, <sup>2</sup>Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, <sup>3</sup>Disciplina de Botanică Farmaceutică, <sup>4</sup>Disciplina de Toxicologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România*Autor corespondent\*: [florica.nicolescu@umfcd.ro](mailto:florica.nicolescu@umfcd.ro)

**Introducere.** Ținând seama de clasificarea Montreal, după severitate și localizare, inflamația cronică a tractului gastrointestinal include două patologii: boala Crohn și colita ulceroasă. Abordarea terapeutică a bolii Crohn presupune utilizarea a patru grupe de substanțe active: antiinflamatoare AINS (sulfasalazina, mesalazina), corticoterapie (budesonid, prednisolon), imunosupresoare (azatioprina, etc.), anticorpi monoclonali împotriva citokinelor inflamatorii (basiliximab, etc.). Mesalazina rămâne totuși substanța de elecție cu o serie de avantaje dar și dezavantaje terapeutice.

**Scopul lucrării.** Testarea farmaco-toxicologică a unui nou prodrug pH-sensibil care eliberează mesalazina (5-ASA) la locul de acțiune.

**Material și metode.** Mesalazina a fost legată chimic într-o fosfatidilcolina naturală. A fost realizat un studiu preliminar de docking molecular pentru a se stabili modul de legare pe enzimele implicate în procesul inflamator (mieloperoxidaza, interleukina 6 și factorul de necroză tisulară, alfa-TNF) și capacitatea prodrug-ului de a modifica expresiile acestora. A fost determinată acțiunea inhibitoare a prodrug-ului asupra mieloperoxidazei, toxicitatea asupra speciilor de *Artemia salina* și *Daphnia magna*, precum și o evaluare anatomo-patologică a colonului de șoarece, prin administrarea prodrug-ului pe un model experimental de colită indusă.

**Rezultate.** Studiul de docare moleculară sugerează faptul că prodrug-ul nu modifică esențial expresiile enzimelor și deci acțiunea farmacologică se datorează 5-ASA eliberată prin hidroliză la locul de acțiune. Între 0,75 și 15 mg/mL, potența inhibitoare a prodrug-ului a crescut semnificativ față de 5-ASA. Examenul histopatologic a demonstrat o eficacitate similară a prodrug-ului comparativ cu 5-ASA.

**Concluzii.** Noul produs este capabil de a elibera 5-ASA în funcție de pH la locul de acțiune, având o potență similară cu mesalazina dar la doze mult mai mici.

**Cuvinte cheie:** mesalazina, 5-ASA, boala Crohn, prodrug pH-sensibil

**Bibliografie.**

1. A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, B. Ślaska, *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review, *Science of The Total Environment*. 763 (2021) 143038. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143038>.
2. X.-P. Miao, J.-S. Li, Q. Ouyang, R.-W. Hu, Y. Zhang, H.-Y. Li, Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2>.
3. C. Stolfi, V. de Simone, F. Pallone, G. Monteleone, Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci*. 14 (2013) 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>.

CZU: 615.276.07:616.34-002

## PHARMACOTOXICOLOGICAL CHARACTERIZATION OF A NEW PRODRUG THERAPEUTIC SYSTEM WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTION

Teodor Octavian NICOLESCU<sup>1</sup>, Cornel CHIRIȚĂ<sup>2</sup>, Simona NEGREȘ<sup>2</sup>, Octavian Tudorel OLARU<sup>3</sup>, Florica NICOLESCU<sup>4\*</sup>, Oana Cristina ȘEREMET<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Organic Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Botany and Cell Biology, <sup>4</sup>Department of Toxicology, Bucharest „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Romania

Corresponding author\*: [florica.nicolescu@umfcd.ro](mailto:florica.nicolescu@umfcd.ro)

**Introduction.** Taking into account the Montreal classification, by severity and location, chronic inflammation of the gastrointestinal tract includes two pathologies: Crohn's disease and ulcerative colitis. The therapeutic approach to Crohn's disease involves the use of four groups of active substances: NSAIDs (sulfasalazine, mesalazine), corticosteroid therapy (budesonide, prednisolone), immunosuppressants (azathioprine, etc.), monoclonal antibodies against inflammatory cytokines (basiliximab, etc.). Mesalazine, however, remains the substance of choice with a number of advantages and therapeutic disadvantages.

**Aim of the study.** Pharmacotoxicological testing of a novel pH-sensitive prodrug that releases mesalazine (5-ASA) at the site of action.

**Material and methods.** Mesalazine has been chemically bound in a natural phosphatidylcholine. A preliminary molecular docking study was performed to establish the binding mode on the enzymes involved in the inflammatory process (myeloperoxidase, interleukin 6 and tissue necrosis factor, alpha-TNF) and the ability of the product to modify their expressions. The inhibitory action of prodrug on myeloperoxidase, toxicity on *Artemia salina* and *Daphnia magna* species, as well as an anatomic-pathological evaluation of the mouse colon were determined by administering prodrug on an experimental model of induced colitis.

**Results.** The molecular docking study suggests that the product does not substantially alter enzyme expressions and therefore the pharmacological action is due to 5-ASA released by hydrolysis at the site of action. Between 0.75 and 15 mg/mL, the inhibitory potency of the product was significantly increased compared to 5-ASA. Histopathological examination demonstrated a similar efficacy of prodrug compared to 5-ASA.

**Conclusions.** The new product is able to release 5-ASA according to pH at the site of action, having a potency similar to mesalazine but at much lower doses.

**Key words:** mesalazine, 5-ASA, Crohn's disease, pH-sensitive prodrug

### Bibliography

1. A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, B. Ślaska, *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review, *Science of The Total Environment*. 763 (2021) 143038. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143038>.
2. X.-P. Miao, J.-S. Li, Q. Ouyang, R.-W. Hu, Y. Zhang, H.-Y. Li, Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2>.
3. C. Stolfi, V. de Simone, F. Pallone, G. Monteleone, Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci*. 14 (2013) 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>.

### AUTHORS' ORCID

Nicolescu Florica <https://orcid.org/0009-0003-5977-9442>  
Nicolescu Teodor Octavian <https://orcid.org/0000-0001-5399-1758>  
Chiriță Cornel <https://orcid.org/0000-0002-4564-5182>  
Negreș Simona <https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>  
Olaru Tudorel Octavian <https://orcid.org/0000-0001-6904-3066>  
Șeremet Oana Cristina <https://orcid.org/0000-0002-0816-0012>



CZU: 616.71-002-089.843:615.33

## SISTEME HIBRIDE IMPLANTABILE CU ELIBERARE LOCALĂ BAZATE PE PLGA ȘI CIPROFLOXACINĂ CU POSIBILE APLICAȚII ÎN TRATAMENTUL OSTEOMIELITEI

Maria Viorica CIOCÎLTEU<sup>1\*</sup>, Andreea Gabriela MOCANU<sup>2</sup>, Andrei BIȚĂ<sup>3</sup>, Costel Valentin MANDA<sup>1</sup>, Gabriela RĂU<sup>4</sup>, Denisa AMZOIU<sup>4</sup>, Oana Elena NICOLAESCU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Chimie analitică și instrumentală, <sup>2</sup>Disciplina de Tehnică Farmaceutică, <sup>3</sup>Disciplina de Farmacognozie și Fitoterapie, <sup>4</sup>Disciplina Chimie Organică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, Dolj, România

Autor corespondent\*: [maria.ciocilteu@umfcv.ro](mailto:maria.ciocilteu@umfcv.ro)

**Introducere.** Strategia actuală de tratament pentru osteomielită implică intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea biofilmului și a țesutului necrotic, terapie cu antibiotice (sistemice și orale), și utilizarea de cimente și schele 3D pentru a umple defectele osoase și a livra agenți terapeutici.

**Scopul lucrării.** Cercetarea noastră a avut ca scop dezvoltarea unui material hibrid cu cost redus, bazat pe PLGA și ciprofloxacină, depus pe discuri de titan folosind tehnica MAPLE, pentru potențiala utilizare în implanturi în tratamentul osteomielitei.

**Material și metode.** PLGA-CIP a fost formulat prin emulsie s/o/w și caracterizat prin FT-IR, SEM, HPLC. PLGA-CIP a fost depus pe discuri de Ti prin MAPLE. Au fost efectuate teste de activitate antibacteriană și studii de eliberare in vitro.

**Rezultate.** S-a reușit formularea unor nanoparticule cu dimensiunea de 92.5 nm, potențial zeta negativ favorabil osteointegrării, având o eficiență de încapsulare de aproximativ 30%. Scaffolfulurile de nanoparticule PLGA-CIP au avut o eliberare susținută timp de 45 de zile, fiind astfel potrivite pentru uzul în infecțiile osoase.

**Concluzii** Materialul depus a demonstrat proprietăți antibacteriene, toate probele inhibând creșterea bacteriilor, confirmând eliberarea substanțelor active din biocompozit. Eliberarea bruscă observată în primele 2 zile asigură o concentrație eficientă ridicată, urmată de o eliberare constantă, prelungită în zona adiacentă implantului.

**Cuvinte cheie:** hibrizi; biopolimeri; infecție osoasă, nanoparticule

### Referințe

1. Ciocîlteu, M.V.; Scorei, I.R.; Rău, G.; Nicolicescu, C.; Biță, A.; Ene, V.L.; Simionescu, A.; Turcu-Știolică, A.; Dinescu, V.C.; Neamțu, J.; Mogoantă, L.; Mogoșanu, G.D. Zinc-Boron-PLGA biocomposite material: preparation, structural characterization, and in vitro assessment. Rom J Morphol Embryol. 2023, 64, 567-577. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.4.14>
2. Turcu-Știolică, A.; Ciocîlteu, M.V.; Podgoreanu, P.; Neacșu, I.; Ionescu (Filip), O.L.; Nicolicescu, C.; Neamțu, J.; AmzoIU, E.; AmzoIU, E.; Manda, C.V. PLGA-Gentamicin and PLGA-hydroxyapatite-gentamicin microspheres for medical applications. Pharm. Chem. J. 2022, 56, 645-653, <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02689-w>.

CZU: 616.71-002-089.843:615.33

## HYBRID IMPLANTABLE LOCAL RELEASE SYSTEMS BASED ON PLGA AND CIPROFLOXACIN WITH POSSIBLE APPLICATIONS IN THE TREATMENT OF OSTEOMYELITIS

Maria Viorica CIOCÎLTEU<sup>1\*</sup>, Andreea Gabriela MOCANU<sup>2</sup>, Andrei BIȚĂ<sup>3</sup>, Costel Valentin MANDA<sup>1</sup>, Gabriela RĂU<sup>4</sup>, Denisa AMZOIU<sup>4</sup>, Oana Elena NICOLAESCU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Instrumental and Analytical Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Technique, <sup>3</sup>Department of Pharmacognosy & Phytotherapy, Faculty of Pharmacy, <sup>4</sup>Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Dolj County, Romania;

Corresponding author\*: [maria.ciocilteu@umfcv.ro](mailto:maria.ciocilteu@umfcv.ro)

**Introduction.** The current osteomyelitis treatment strategy involves surgery to remove biofilm and necrotic tissue, antibiotic therapy (systemic and oral), and using cements and 3D scaffolds to fill bone defects and deliver therapeutic agents.

**Aim of the study.** Our research aimed to develop a low-cost hybrid material with PLGA and ciprofloxacin, deposited on Ti discs using matrix-assisted pulsed laser evaporation, for potential use in osteomyelitis implants.

**Material and methods.** PLGA-CIP was formulated by s/o/w emulsion and characterized by FT-IR, SEM, HPLC. PLGA-CIP was deposited on Ti discs by MAPLE. Antibacterial activity tests and *in vitro* release studies were performed.

**Results.** We succeeded to formulate nanoparticles with a size of 92.5 nm, negative Zeta potential which is favorable to osseointegration, with an encapsulation efficiency of approximately 30%. PLGA-ciprofloxacin nanoparticle scaffolds provided sustained release over 45 days, offering promise for bone infections.

**Conclusions.** The deposited material showed antibacterial properties, with all samples inhibiting bacterial growth, confirming active substance release from the biocomposite. The burst release ensures high drug concentration, followed by prolonged, steady release around the implant.

**Key words:** hybrids; biopolymers; bone infection; nanoparticles

### Bibliography

1. Ciocîlteu, M.V.; Scorei, I.R.; Rău, G.; Nicolicescu, C.; Biță, A.; Ene, V.L.; Simionescu, A.; Turcu-Știolică, A.; Dinescu, V.C.; Neamțu, J.; Mogoantă, L.; Mogoșanu, G.D. Zinc-Boron-PLGA biocomposite material: preparation, structural characterization, and *in vitro* assessment. *Rom J Morphol Embryol.* 2023, 64, 567-577. <https://doi.org/10.47162/RJME.64.4.14>
2. Turcu-Știolică, A.; Ciocîlteu, M.V.; Podgoreanu, P.; Neacșu, I.; Ionescu (Filip), O.L.; Nicolicescu, C.; Neamțu, J.; Amzoiu, E.; Amzoiu, E.; Manda, C.V. PLGA-Gentamicin and PLGA-hydroxyapatite-gentamicin microspheres for medical applications. *Pharm. Chem. J.* 2022, 56, 645-653, <https://doi.org/10.1007/s11094-022-02689-w>.

### AUTHORS' ORCID

Maria Viorica Ciocîlteu <https://orcid.org/0000-0002-0173-7157>  
Andreea Gabriela Mocanu <https://orcid.org/0000-0002-9356-6593>  
Andrei Biță <https://orcid.org/0000-0003-4715-1423>  
Costel Valentin Manda <https://orcid.org/0000-0002-4261-1497>  
Gabriela Rău <https://orcid.org/0000-0009-6589-9110>  
Denisa AMZOIU <https://orcid.org/0009-0009-1659-90942>  
Oana Elena Nicolaescu <https://orcid.org/0000-0003-1815-780X>

CZU: 615.276:[577.15+547.972]:616.894-053.8

## EFECTUL INHIBITOR AL COMBINAȚIILOR HIBRIDE TACRINĂ-FLAVONOID ASUPRA BOLII ALZHEIMER

Manuel Ovidiu AMZOIU<sup>1\*</sup>, Emilia AMZOIU<sup>1</sup>, Oana TAISESCU<sup>2</sup>, Maria Viorica CIOCÎLTEU<sup>1</sup>, Gabriela RĂU<sup>1</sup>, Mariana POPESCU<sup>1</sup>, Mihaela Simona NAIDIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie, <sup>2</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, Dolj, Romania

Autor corespondent\*: [manuel.amzoiu@umfcv.ro](mailto:manuel.amzoiu@umfcv.ro)

**Introducere.** Medicamentele utilizate pentru tratarea bolii Alzheimer (AD) reduc simptomele bolii și astfel contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacientului, însă prezintă și o serie de reacții adverse. O abordare farmacologică complexă a bolii Alzheimer este preferabilă unei strategii simple de tratament datorită naturii multifactoriale observate nu doar în această boală, ci și în altele.

**Scopul lucrării.** În ultimii ani, a crescut interesul pentru explorarea unor abordări inovative pentru a viza multiple căi implicate în patogeneza AD. O astfel de abordare implică combinarea diferitelor agenți farmacologici pentru a crea efecte sinergice și a îmbunătăți rezultatele terapeutice.

**Material și metode.** QSAR, andocare moleculară

**Rezultate.** Compușii chimici studiați de noi sunt combinații hibride de tacrină și flavonoide, iar studiul constă în andocare moleculară folosind programul Hex pentru a determina capacitățile de legare ale acestor substanțe la enzima acetilcolinesterază (AChE). În plus, studiul implică corelarea cantitativă a energiilor de interacțiune și a structurii chimice reprezentate de amprenta de electronegativitate și sarcinile atomice ale descriptorilor moleculari. Legarea compușilor hibridi studiați la situl activ al enzimei AChE se realizează prin intermediul atomilor de oxigen ca acceptori de electroni și al atomilor de azot atât ca donori, cât și ca acceptori de electroni.

De asemenea, eficacitatea superioară a complexelor studiate în inhibarea AChE comparativ cu tacrina este indicată de o energie de interacțiune mult mai mică (-392,38 kcal/mol pentru compusul tacrină-miricetină comparativ cu -186,34 kcal/mol pentru tacrină). Din acest motiv, combinațiile hibride sunt recomandate ca alternative terapeutice mai bune pentru tratarea AD.

**Concluzii** În acest context, combinația de tacrină, un inhibitor al colinesterazei, cu flavonoide, o clasă de compuși naturali cu proprietăți antioxidante și antiinflamatorii, a atras atenția datorită efectelor sale potențiale inhibitoare asupra AD.

**Cuvinte cheie:** tacrină, flavonoide, QSAR, andocare moleculară

### Referințe

1. Amzoiu E, Anoaica P.G., Lepădatu C. QSAR study of toxicity of aromatic nitroderivatives using the electronegativity of OMO/UMO states as fingerprint descriptors, Revue Roumaine de Chimie, 56(7), 711-716, 2011.



CZU: 615.276:[577.15+547.972]:616.894-053.8

## INHIBITORY EFFECT OF TACRINE-FLAVONOID HYBRID COMBINATIONS ON ALZHEIMER'S DISEASE

Manuel Ovidiu AMZOIU<sup>1\*</sup>, Emilia AMZOIU<sup>1</sup>, Oana TAISESCU<sup>2</sup>, Maria Viorica CIOCÎLTEU<sup>1</sup>, Gabriela RĂU<sup>1</sup>, Mariana POPESCU<sup>1</sup>, Mihaela Simona NAIDIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Dolj County, Romania

Corresponding author\*: [manuel.amzoiu@umfcv.ro](mailto:manuel.amzoiu@umfcv.ro)

**Introduction.** The medications used to treat Alzheimer's disease (AD) reduce the symptoms of the disease and thus contribute to improving the patient's quality of life, but they also present a series of adverse reactions. A complex pharmacological approach to AD is preferable to a simple treatment strategy due to the multifactorial nature observed not only in this disease but in others as well.

**Aim of the study.** In recent years, there has been growing interest in exploring innovative approaches to target multiple pathways implicated in AD pathogenesis. One such approach involves the combination of different pharmacological agents to create synergistic effects and enhance therapeutic outcomes.

**Material and methods.** QSAR, Molecular docking

**Results.** The chemical compounds studied by us are tacrine flavonoid hybrid combinations, and the study consists of molecular docking using the Hex program to determine the binding abilities of these substances to the enzyme acetylcholinesterase (AChE). Additionally, the study involves the quantitative correlation of interaction energies and chemical structure represented by the electronegativity fingerprint and atomic charges of the molecule descriptors. The binding of the studied hybrid compounds to the active site of the AChE enzyme is achieved through oxygen atoms as electron acceptors and through nitrogen atoms both as electron donors and electron acceptors.

Also, the better efficacy of the studied complexes in inhibiting AChE compared to tacrine is indicated by a much lower interaction energy (-392.38 kcal/mol for the tacrine-myricetin compound compared to -186.34 kcal/mol for tacrine). For this reason, hybrid combinations are recommended as better therapeutic alternatives for treating AD.

**Conclusions.** In this context, the combination of tacrine, a cholinesterase inhibitor, with flavonoids, a class of naturally occurring compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, has garnered attention for its potential inhibitory effects on AD

**Key words:** tacrine, flavonoid, QSAR, molecular docking

### Bibliography

1. Amzoiu E, Anoaica P.G., Lepădatu C. QSAR study of toxicity of aromatic nitroderivatives using the electronegativity of OMO/UMO states as fingerprint descriptors, *Revue Roumaine de Chimie*, 56(7), 711-716, 2011.

### AUTHORS' ORCID

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Manuel Ovidiu Amzoiu    | <a href="https://orcid.org/0009-0001-8513-9719">https://orcid.org/0009-0001-8513-9719</a> |
| Emilia Amzoiu           | <a href="https://orcid.org/0009-0005-5110-8833">https://orcid.org/0009-0005-5110-8833</a> |
| Maria Viorica Ciocîlteu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0173-7157">https://orcid.org/0000-0002-0173-7157</a> |
| Gabriela Rău            | <a href="https://orcid.org/0000-0009-6589-9110">https://orcid.org/0000-0009-6589-9110</a> |
| Mariana Popescu         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1925-3118">https://orcid.org/0000-0002-1925-3118</a> |

CZU: [544.362+547.368]:615.33

## RELAȚII ÎNTRE ACTIVITATEA SULFAMIDICĂ ȘI CONSTANTA DE ACIDITATE

Constantin CHEPTĂNARU

*Catedra de chimie general, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [constantin.cheptanaru@usmf.md](mailto:constantin.cheptanaru@usmf.md)

**Introducere.** Sulfanilamidele (SA) au fost utilizate clinic de mulți ani, iar interesul pentru dezvoltarea substanțelor bioactive care includ subunitatea sulfamidică a crescut constant, datorită proprietăților lor biologice remarcabile, cum ar fi activitatea antibacteriană, antifungică, antiparazitară, antioxidantă și antitumorală.

**Scopul lucrării.** Investigarea influenței constantei de aciditate (pKa) asupra eficienței terapeutice a SA în diverse medii fiziologice, corelând structura chimică cu activitatea biologică antibacteriană, și antifungică, pentru a optimiza utilizarea lor clinică și a facilita dezvoltarea unor derivați noi cu proprietăți îmbunătățite.

**Material și metode.** Datele utilizate au fost prelevate din surse bibliografice, incluzând studii randomizate internaționale, cărți, articole științifice și monografii.

**Rezultate.** Studiul a evidențiat o corelație clară între constanta de aciditate (pKa), structura chimică și activitatea biologică a SA, confirmând ipoteza conform căreia pKa influențează semnificativ eficiența terapeutică în funcție de mediul fiziologic. Conform teoriei lui Woods și Fields privitoare la mecanismul de acțiune al SA, acceptată astăzi în mod general se bazează pe antagonismul competitiv dintre acidul p-aminobenzoic și SA. Ținând cont de legătura dintre exponentul de aciditate *pKa* și activitatea sulfamidică, precum și de conceptul antagonist-metabolit, s-a emis o teorie care permite să se prevadă activitatea bacteriostatică a unei SA de tipul *p*-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHR. După această teorie, un derivat substituit la azotul sulfamidic va fi cu atât mai activ, cu cât caracterul electronegativ al grupei SO<sub>2</sub> va fi mai accentuat, după natura substituentului. S-a constatat, că SA în care substituentul R este un heterociclu sunt dintre cele mai active, printr-un efect de conjugare între electronii neparticipanți ai atomului de azot sulfamidic și electronii π ai sistemului heterociclic. Deaceia SA cu pKa scăzut (sub 6,5), precum sulfadiazina, sulfametoxazolul și sulfisoxazolul, au demonstrat o activitate antibacteriană sporită la pH-ul fiziologic (7,4), datorită proporției mai mari de molecule neionizate. Este posibil deci să se prevadă activitatea *in vitro* a unei SA de tipul *p*-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>NHR, pe baza constantei de disociere, cunoscând efectul substituentului R.

**Concluzii.** Cercetarea a demonstrat că ajustările structurii chimice și ale valorii pKa pot optimiza activitatea antimicrobiană și extinde aplicațiile terapeutice ale SA. Intervalul de pKa optim pentru o activitate sistemică eficientă a fost identificat între 5 și 7, indicând că SA cu pKa mai mic ar trebui prioritizate în dezvoltarea noilor agenți antimicrobieni.

**Cuvinte cheie.** Preparate sulfanilamide, constanta de aciditate, proprietăți antimicrobiene.

### Bibliografie.

1. Shoaib Ahmad Shah S., Rivera G. & Ashfaq M. Recent Advances in Medicinal Chemistry of Sulfonamides. Rational Design as Anti-Tumoral, Anti-Bacterial and Anti-Inflammatory Agents. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2012, 13(1), p. 70–86

CZU: [544.362+547.368]:615.33

## CORRELATION BETWEEN SULFANILAMIDE ACTIVITY AND ACIDITY CONSTANT

Constantin CHEPTĂNARU

*General Chemistry Department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author: [constantin.cheptanaru@usmf.md](mailto:constantin.cheptanaru@usmf.md)

**Introduction.** Sulfanilamides (SAs) have been clinically used for many years, and the interest in developing bioactive compounds containing the sulfanilamide moiety has steadily increased due to their remarkable biological properties, such as antibacterial, antifungal, antiparasitic, antioxidant, and antitumor activities.

**Aim of the study.** To investigate the influence of the acidity constant (pKa) on the therapeutic effectiveness of SAs in various physiological environments, correlating chemical structure with antibacterial and antifungal biological activity to optimize their clinical use and facilitate the development of new derivatives with improved properties.

**Material and Methods.** Data were gathered from bibliographic sources, including international randomized studies, books, scientific articles, and monographs.

**Results.** The study highlighted a clear correlation between the acidity constant (pKa), chemical structure, and biological activity of SAs, confirming the hypothesis that pKa significantly influences therapeutic efficacy depending on the physiological environment. According to Woods and Fields' theory on the mechanism of SA action, now widely accepted, it is based on competitive antagonism between p-aminobenzoic acid and SAs. Considering the link between the pKa exponent and sulfanilamide activity, as well as the antagonist-metabolite concept, a theory was proposed that allows predicting the bacteriostatic activity of an SA of the type  $p\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHR}$ . According to this theory, a nitrogen-substituted sulfanilamide derivative will be more active as the electronegative character of the  $\text{SO}_2$  group increases, depending on the nature of the substituent. It was found that SAs in which the substituent R is a heterocycle are among the most active due to a conjugation effect between the non-participating electrons of the sulfanilamide nitrogen atom and the  $\pi$  electrons of the heterocyclic system. Thus, SAs with a low pKa (below 6.5), such as sulfadiazine, sulfamethoxazole, and sulfisoxazole, showed enhanced antibacterial activity at physiological pH (7.4) due to the higher proportion of unionized molecules. It is possible to predict the in vitro activity of an SA of the type  $p\text{-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHR}$  based on the dissociation constant, taking into account the effect of the substituent R.

**Conclusions.** The research demonstrated that adjustments in chemical structure and pKa values can optimize antimicrobial activity and extend the therapeutic applications of SAs. The optimal pKa range for effective systemic activity was identified between 5 and 7, indicating that SAs with a lower pKa should be prioritized in developing new antimicrobial agents.

**Key words.** Sulfanilamide preparations, acidity constant, antimicrobial properties.

### Bibliography.

1. Shoab Ahmad Shah S., Rivera G. & Ashfaq M. Recent Advances in Medicinal Chemistry of Sulfonamides: Rational Design as Anti-Tumoral, Anti-Bacterial, and Anti-Inflammatory Agents. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2012, 13(1), p. 70–86.

### AUTHOR'S ORCID

Constantin Cheptănaru <https://orcid.org/0000-0003-3281-6613>

CZU: [544.236:546.47]:615.2/.3

## POLIMERUL COORDINATIV POROS PE BAZĂ DE ZINC PENTRU APLICAȚII FARMACEUTICE

Silvia Melnic<sup>1\*</sup>, Vadim Druță<sup>2</sup>, Vasile Lozan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;* <sup>2</sup>*Laboratorul de Chimie Bioanorganică și Nanocompozite, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova*

Autor corespondent\*: [silvia.melnic@usmf.md](mailto:silvia.melnic@usmf.md)

**Introducere.** Polimerii coordinativi cu structură metal-organică (MOF) sunt compuși hibridi poroși, formați din componente organice și anorganice. MOF-urile sunt materiale extrem de versatile, cu multiple aplicații, inclusiv în biomedicină, datorită proprietăților lor unice și designului structural flexibil. Utilitatea polimerilor coordinativi poroși provine din porozitatea lor ridicată și capacitatea de a ajusta structura pentru a îndeplini funcții specifice. În biomedicină, MOF-urile sunt studiate pentru caracteristici precum biodegradabilitatea, biocompatibilitatea, capacitatea mare de încărcare și ușurința de modificare a suprafeței. Porozitatea excepțională, suprafața specifică mare și structurile ajustabile le conferă avantajul de a fi vectori ideali pentru livrarea medicamentelor, permițând încărcarea eficientă și eliberarea controlată a acestora.

**Scopul lucrării.** Sinteza și caracterizarea polimerului coordinativ poros pe bază de zinc, cu scopul ulterior de a investiga proprietățile biologice ale acestui compus.

**Material și metode.** Toți reagenții și solvenții utilizați au fost obținuți din sursele comerciale. Microanaliza elementelor a fost efectuată folosind Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer. Spectrul IR a fost măsurat la spectrofotometrul Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR.

**Rezultate.** Un polimer coordinativ nou a fost sintetizat utilizând ligandul rigid 3,3',5,5'-tetrakis(4-carboxifenil)-2,2',4,4',6,6'-hexametil-1,1'-bifenil (H<sub>4</sub>L) și Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, în condiții solvotermale. Analiza difracției de raze X pe monocristal a arătat că H<sub>4</sub>L, în forma sa deprotonată, acționează ca ligand tetradentat, coordonându-se cu ionii de zinc pentru a forma o rețea metal-organică tridimensională. Compusul coordinativ al Zn(II) cristalizează în sistem triclinic, grup spațial P-1. Stabilitatea arhitecturii de coordonare a fost evaluată prin analiză termogravimetrică pe materialul cristalin, evidențiind o stabilitate termică excelentă pentru complexul studiat. Caracterizarea suplimentară a polimerului de Zn(II) s-a realizat prin spectroscopie IR și analiză elementală.

**Concluzii.** S-a realizat sinteza unui nou polimer coordinativ poros pe bază de zinc. Complexul a fost studiat prin analiză elementală, spectroscopie IR, analiză termogravimetrică și difracție cu raze X pe monocristal.

**Cuvinte cheie.** Polimer coordinativ, MOF, zinc, livrarea medicamentului.

**Bibliografie.** Benny A. et al. Metal organic frameworks in biomedicine: Innovations in drug delivery. În: Results in Chemistry. 2024, 7, p. 101414

---

**Studiul face parte din subproiectul SSMCCLP code 010602, Institutul de Chimie al Universității de Stat din Moldova.**

---



CZU: [544.236:546.47]:615.2/.3

## ZINC-BASED METAL-ORGANIC FRAMEWORK FOR PHARMACEUTICAL APPLICATIONS

Silvia Melnic<sup>1\*</sup>, Vadim Druță<sup>2</sup>, Vasile Lozan<sup>2</sup>

<sup>1</sup> General Chemistry Department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>2</sup> Laboratory of Bioinorganic Chemistry and Nanocomposite, Institute of Chemistry, Moldova State University

Corresponding author\*: [silvia.melnic@usmf.md](mailto:silvia.melnic@usmf.md)

**Introduction.** Metal-organic frameworks (MOFs), also known as porous coordination polymers are hybrid organic-inorganic compounds. MOFs are versatile materials with diverse applications, including biomedicine, due to their unique properties and flexible design. Their usefulness stems from their high porosity and the ability to adjust their structure to fulfill specific functions. In biomedicine, MOFs have been studied for features such as biodegradability, biocompatibility, high loading capacity, and ease of surface modification. Thanks to their exceptional porosity, large surface area, and adjustable structures, they are ideal vehicles for drug delivery, allowing for efficient loading and controlled release.

**Aim of the study.** The synthesis and characterization of a porous zinc coordination polymer, with the aim of investigating its biological properties.

**Material and methods.** All reagents and solvents used in the synthesis were commercially sourced. Elemental microanalysis was performed using a Vario-EL-III-CHNOS Elemental Analyzer, while the IR spectrum was recorded using a Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrophotometer in the 250-4000 cm<sup>-1</sup> range.

**Results.** A new coordination polymer was synthesized using the rigid ligand 3,3',5,5'-tetrakis(4-carboxyphenyl)-2,2',4,4',6,6'-hexamethyl-1,1'-biphenyl (H4L) and Zn(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> under solvothermal conditions. X-ray single-crystal diffraction analysis showed that deprotonated H4L acts as a tetradentate ligand, coordinating with zinc ions to form a three-dimensional metal-organic network. The Zn(II) coordination compound, as shown in the figure, crystallizes in the triclinic system, space group P-1. Thermogravimetric analysis of the crystalline material confirmed the excellent thermal stability of the complex. Additional characterization was conducted using IR spectroscopy and elemental analysis.

**Conclusions.** A new zinc-based coordination polymer was successfully synthesized. The complex was characterized using elemental analysis, IR spectroscopy, thermogravimetric analysis, and single-crystal X-ray diffraction.

**Key words.** Coordination polymer, MOF, zinc, drug delivery.

**Bibliography.** Benny A. et al. Metal organic frameworks in biomedicine: Innovations in drug delivery. În: Results in Chemistry. 2024, 7, p. 101414

---

**This study is a part of subprogram SSMCCLP code 010602, Institute of Chemistry, Moldova State University.**

---

### AUTHORS' ORCID

Silvia Melnic  
Vadim Druță  
Vasile Lozan

<https://orcid.org/0000-0002-8498-024X>  
<https://orcid.org/0000-0001-5527-6459>  
<https://orcid.org/0000-0002-6951-6115>

CZU: 544.653.2:546.56

**UTILIZAREA MICROELECTROZILOR CU DISC ÎN STUDIUL VITEZEI DE COROZIUNE A CUPRULUI****Viorica MÎRZAC***Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent: [viorica.mirzac@usmf.md](mailto:viorica.mirzac@usmf.md)

**Introducere.** Microelectrozii au dimensiuni comparabile cu grosimea stratului difuz, astfel transportului masei din volumul soluției spre electrod are loc în condiții diferite în comparație cu electrozii cu dimensiuni obișnuite [1]. Organizarea specifică a stratului de difuzie le permite determinarea parametrilor cinetici ai proceselor care decurg la electrozi, de aceea microelectrozii se folosesc în investigații și pentru soluționarea unor probleme din ecologie, biologie, medicină etc.

**Scopul lucrării.** Cercetarea vitezei de coroziune a microelectrozilor cu depunere de cupru în soluția de pirofosfat de sodiu prin spectre de impedanță electrochimică.

**Material și metode.** Depunerea electrochimică și înregistrarea spectrelor de impedanță [2] au fost efectuate cu potențostatul Autolab PGSTAT 302N (software NOVA) cu utilizarea microelectrozilor cu disc cu diametrul de 10, 25, 50 și 500 μm.

**Rezultate.** Pentru studiul coroziunii cuprului inițial s-a depus cupru din electrolitul pirofosfat cu compoziția:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - 0,05 mol/L;  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - 0,28 mol/L; pH = 8;  $t = 20 \pm 2^\circ\text{C}$  la potențialul -1,0 V pe microelectrozii cu disc cu diametrul de 10, 25, 50 și 500 μm. Spectrele de impedanță electrochimică au fost înregistrate în soluția de pirofosfat de sodiu cu concentrația 0,28 mol/L la potențialul staționar (OCP) și la valori cu 100 mV mai pozitive în intervalul de frecvențe  $10^4 - 10^{-3}$  Hz, cu amplitudinea 10 mV și determinarea a 80 puncte. Diagramele Nyquist obținute reprezintă semicercuri. Cel mai potrivit circuit echivalent primit cu ajutorul programului ZView2 la fitare constă din elementele: rezistența ohmică a soluției  $R_e$ , capacitatea stratului dublu  $C_1$ , rezistența la transfer de sarcină  $R_1$ , rezistența la adsorbție  $R_2$  și capacitatea de adsorbție  $C_2$ .  $R_1$  este conectat în serie cu  $R_e$  și  $R_2$  și în paralel cu  $C_1$ . Valorile rezistențelor la coroziune obținute la modelare sunt mai mari la potențialul staționar în comparație cu cele obținute la potențialul cu 100 mV mai pozitiv. Odată cu mărirea diametrului de la 10 la 500 μm și, respectiv, a suprafeței microelectrozilor cu disc ( $S = \pi r^2$ ), crește rezistența la coroziune. Pentru microelectrozii cu diametrul 10, 25 și 50 μm dependența vitezei de coroziune (care este invers proporțională cu rezistența la coroziune) de suprafața lor este mai evidentă, iar pentru cei cu diametrul de 50 și 500 μm este puțin pronunțată.

**Concluzii.** Evaluarea spectrelor de impedanță electrochimică a microelectrozilor cu depunere de cupru a arătat că viteza de coroziune este dependentă de dimensiunile liniare ale lor. S-a determinat că viteza de coroziune a cuprului în soluția de pirofosfat de sodiu este mai mare pentru suprafețe mai mici (în domeniul micronic) la potențialul staționar și la valori cu 100 mV mai pozitive.

**Cuvinte cheie.** Microelectrozi cu disc, coroziunea cuprului, spectre de impedanță electrochimică.

**Bibliografie.**

1. Galus, Z. *Fundamentals of Electrochemical Analysis*, Ch. 5, New York: Horwood and Polish Sci. Publ. PWN, 1994. <https://www.gbv.de/dms/ilmenau/toc/120513625.PDF>
2. Tiginyanu, I., Topală, P., Ursaki, V. *Nanostructures and Thin Films for Multifunctional Applications*. Springer, International Publishing, 2016, 576 p. ISBN 978-3-319-30197-6.

CZU: 544.653.2:546.56

## THE USE OF DISC MICROELECTRODES IN THE STUDY OF THE CORROSION RATE OF COPPER

Viorica MÎRZAC

*Department of General Chemistry, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author: [viorica.mirzac@usmf.md](mailto:viorica.mirzac@usmf.md)

**Introduction.** Microelectrodes have dimensions comparable to the thickness of the diffuse layer, thus mass transport from the volume of the solution to the electrode occurs under different conditions compared to electrodes with regular dimensions [1]. The specific organization of the diffusion layer allows them to determine the kinetic parameters of the processes that occur at the electrodes, therefore microelectrodes are used in investigations and to solve some problems in ecology, biology, medicine, etc.

**Aim of the study.** Investigation of corrosion rate of copper deposited microelectrodes in sodium pyrophosphate solution by electrochemical impedance spectra.

**Material and methods.** Electrochemical deposition and recording of impedance spectra [2] were performed with the Autolab PGSTAT 302N potentiostat (NOVA software) using disk microelectrodes with diameters of 10, 25, 50 and 500  $\mu\text{m}$ .

**Results.** For the copper corrosion study, initially copper was deposited from the pyrophosphate electrolyte with the composition:  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - 0.05 mol/L;  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  - 0.28 mol/L; pH = 8;  $t = 20 \pm 2^\circ\text{C}$  at -1.0 V potential on disc microelectrodes with diameters of 10, 25, 50 and 500  $\mu\text{m}$ . Electrochemical impedance spectra were recorded in sodium pyrophosphate solution with a concentration of 0.28 mol/L at stationary potential (OCP) and at 100 mV more positive values in the frequency range  $10^4$  -  $10^{-3}$  Hz, with an amplitude of 10 mV and determining 80 points. The obtained Nyquist diagrams represent semicircles. The best-fit equivalent circuit obtained with ZView2 program when fitting consists of the elements: solution ohmic resistance  $R_e$ , double layer capacitance  $C_1$ , charge transfer resistance  $R_1$ , adsorption resistance  $R_2$  and adsorption capacitance  $C_2$ .  $R_1$  is connected in series with  $R_e$  and  $R_2$  and in parallel with  $C_1$ . The values of the corrosion resistances obtained in the modeling are higher at the stationary potential compared to those obtained at the potential 100 mV more positive. With the increase of the diameter from 10 to 500  $\mu\text{m}$  and the surface area of disc microelectrodes ( $S = \pi r^2$ ), respectively, the corrosion resistance increases. For microelectrodes with a diameter of 10, 25 and 50  $\mu\text{m}$ , the dependence of the corrosion rate (which is inversely proportional to the corrosion resistance) on their surface is more obvious, and for those with a diameter of 50 and 500  $\mu\text{m}$ , it is slightly pronounced.

**Conclusions.** Evaluation of the electrochemical impedance spectra of copper-deposited microelectrodes showed that the corrosion rate is dependent on their linear dimensions. The corrosion rate of copper in sodium pyrophosphate solution was determined to be higher for smaller surfaces (in the micron range) at stationary potentials and values 100 mV more positive.

**Key words.** Disc microelectrodes, copper corrosion, electrochemical impedance spectra.

### Bibliography

1. Galus, Z. *Fundamentals of Electrochemical Analysis*, Ch. 5, New York: Horwood and Polish Sci. Publ. PWN, 1994. <https://www.gbv.de/dms/ilmenau/toc/120513625.PDF>
2. Tiginyanu, I., Topală, P., Ursaki, V. *Nanostructures and Thin Films for Multifunctional Applications*. Springer, International Publishing, 2016, 576 p. ISBN 978-3-319-30197-6.

### AUTHOR'S ORCID

Viorica Mîrzac <https://orcid.org/0000-0003-2343-5990>

CZU: 547.655.6:615.277.3

**SINTEZA ȘI EVALUAREA DERIVAȚILOR DE NAFTOCHINONĂ PENTRU APLICAȚII ANTICANCERIGENE**

Natalia SUCMAN\*, Fliur MACAEV

*Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova*Autor corespondent\*: [natalia\\_sucman@yahoo.com](mailto:natalia_sucman@yahoo.com)

**Introducere.** Cancerul rămâne o cauză principală de mortalitate la nivel global, cu aproximativ 10 milioane de decese anual, iar incidența acestuia este așteptată să crească. Tratamentele convenționale, inclusiv chimioterapia, suferă adesea de lipsă de selectivitate, rezultând în efecte secundare severe și eficacitate limitată din cauza mecanismelor de rezistență multidrog (MDR) [1,2]. Naftochinonele, recunoscute pentru proprietățile lor farmacologice diverse, au demonstrat potențial în țintirea selectivă a celulelor canceroase. Acestea manifestă activitate anticancerigenă prin mecanisme multiple, cum ar fi generarea de specii reactive de oxigen (ROS) [3], inhibarea topoizomerazei ADN [4] și inducerea apoptozei, făcându-le o clasă promițătoare pentru dezvoltarea terapiilor multimodale împotriva cancerului [5].

**Scopul lucrării.** Explorarea potențialului derivaților de naftochinonă ca agenți anticancerigeni multifuncționali, cu citotoxicitate selectivă asupra diverselor linii celulare de cancer.

**Material și metode.** S-au utilizat substanțe chimice de calitate reactivă. Compușii sintetizați au fost caracterizați structural utilizând  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR, GC-MS și analiză elementală. Proprietățile anticancerigene au fost evaluate prin teste de citotoxicitate pe mai multe linii celulare de cancer, inclusiv adenocarcinom pancreatic (Capan-1), carcinom colorectal (HCT-116), glioblastom (LN229) și diverse linii de leucemie, conform metodelor descrise în [6].

**Rezultate.** Au fost sintetizați mai mulți derivați noi de 2,5-dihidroxi-1,4-naftochinonă, folosind 2-hidroxi-juglona și aldehide în prezența esterului Hantzsch. Această sinteză a implicat utilizarea diferitelor aldehide aromatice, precum și aldehide alifatiche de origine naturală și sintetică. Studiile au demonstrat că, în cazul aldehydelor aromatice, adăugarea la 2-hidroxi-juglona decurge conform metodei stabilite. Cu toate acestea, când au fost utilizate aldehide naturale, reacția a dus la formarea unor produse neașteptate. Unii dintre derivații nou sintetizați au fost testați pentru activitate anticancerigenă pe un spectru larg de linii celulare, inclusiv adenocarcinom pancreatic, carcinom colorectal, glioblastom, carcinom pulmonar, leucemie limfoblastică acută, leucemie mieloidă acută, leucemie mieloidă cronică și limfom non-Hodgkin. Rezultatele preliminare au indicat că anumiți compuși au prezentat o bioactivitate semnificativă, cu valori  $\text{IC}_{50}$  în intervalul 1–2  $\mu\text{M}$ , evidențiind potențialul lor ca agenți anticancerigeni puternici (rezultate nepublicate).

**Concluzii** Acest studiu a sintetizat și caracterizat derivați de 2-hidroxi-juglona cu fragmente alifatiche diferite, care au demonstrat activitate anticancerigenă semnificativă. Aceste rezultate subliniază potențialul juglonelor 2-hidroxi ca agenți versatili, capabili să depășească limitările terapiilor convenționale în ceea ce privește rezistența și toxicitatea.

**Cuvinte cheie:** naftochinone, juglona, activitate anticancerigenă, citotoxicitate

**Bibliografie.**

1. Mir S. A., et al., *Molecules*, 2022, 27, 4473.
2. Holohan C., et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 714-726.
3. Pereyra et al. *Cancer Cell International*, 2019, 19, 207.
4. Bastow et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001, 47(3), 187–198
5. Liu et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(1):103–110
6. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.



CZU: 547.655.6:615.277.3

## SYNTHESIS AND EVALUATION OF NAPHTHOQUINONE DERIVATIVES FOR ANTICANCER APPLICATIONS

Natalia SUCMAN\*, Fliur MACAEV

*Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University*

Corresponding author\*: [natalia\\_sucman@yahoo.com](mailto:natalia_sucman@yahoo.com)

**Introduction.** Cancer remains a major cause of mortality globally, accounting for approximately 10 million deaths annually, and its incidence is expected to rise. Conventional treatments, including chemotherapy, often suffer from a lack of selectivity, resulting in severe side effects and limited efficacy due to multidrug resistance (MDR) mechanisms [1,2]. Naphthoquinones, recognized for their diverse pharmacological properties, have shown promise in selectively targeting cancer cells. They exhibit anticancer activity through multiple mechanisms, such as reactive oxygen species (ROS) generation [3], DNA topoisomerase inhibition [4], and apoptosis induction, making them a promising class for developing multimodal cancer therapies [5].

**Aim of the study.** To explore the potential of naphthoquinone derivatives as multifunctional anticancer agents with selective cytotoxicity across various cancer cell lines.

**Material and methods.** Reagent-grade chemicals were used. Synthesized compounds were structurally characterized using  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR, IR, GC-MS, and elemental analysis. Anticancer properties were assessed using cytotoxicity assays across multiple cancer cell lines, including pancreatic adenocarcinoma (Capan-1), colorectal carcinoma (HCT-116), glioblastoma (LN229), and several leukemia lines via methods described in [6].

**Results.** The number of new 2,5-dihydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives were synthesized from 2-hydroxy-juglone and aldehydes in the presence of Hantzsch ester. This synthesis utilized a variety of aromatic aldehydes, such as anisic, vanillic, and 4-N,N-dimethylaminobenzaldehyde, as well as aliphatic aldehydes of both natural and synthetic origin. The studies have demonstrated that with aromatic aldehydes, the addition to 2-hydroxy-juglone proceeds as per the established method. However, when natural aldehydes were used, the reaction led to the formation of some unexpected products. Some of the newly synthesized derivatives were tested for anticancer activity across a range of cancer cell lines, including Pancreatic Adenocarcinoma, Colorectal Carcinoma, Glioblastoma, Lung Carcinoma, Acute Lymphoblastic Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, and non-Hodgkin Lymphoma. Preliminary results indicated that select compounds exhibited significant bioactivity, with  $\text{IC}_{50}$  values in the 1–2  $\mu\text{M}$  concentration range, highlighting their potential as potent anticancer agents (unpublished results).

**Conclusions.** This study synthesized and characterized 2-hydroxyjuglone derivatives with different aliphatic fragments, which demonstrated significant anticancer activity. These results underscore the potential of 2-hydroxyjuglones as versatile agents capable of addressing resistance and toxicity limitations in conventional therapies.

**Key words:** Naphthoquinones, juglone, Anticancer Activity, Cytotoxicity

### Bibliography

1. Mir S. A., et al., *Molecules*, 2022, 27, 4473.
2. Holohan C., et al., *Nature Reviews Cancer*, 2013, 13, 714-726.
3. Pereyra et al. *Cancer Cell International*, 2019, 19, 207
4. Bastow et al. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2001, 47(3), 187–198
5. Liu et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015; 466(1):103–110
6. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

### AUTHORS' ORCID

Natalia Sucman

<https://orcid.org/0000-0001-8733-3040>

Fliur Macaev

<https://orcid.org/0000-0002-3094-1990>

CZU: 547.792:615.282:[61+63]

## SINTEZA ȘI CARACTERIZAREA DERIVAȚILOR DE TRIAZOL CU PROPRIETĂȚI FUNGICIDE PENTRU APLICAȚII ÎN MEDICINĂ ȘI AGRICULTURĂ

Natalia SUCMAN<sup>1\*</sup>, Vsevolod POGREBNOI<sup>1</sup>, Serghei POGREBNOI<sup>1</sup>, Serjiu COJOCARI<sup>1</sup>, Cristina GRAJDIERU<sup>2</sup>, Lucian LUPASCU<sup>1</sup>, Fliur MACAEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie; <sup>2</sup>Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [natalia\\_sucman@yahoo.com](mailto:natalia_sucman@yahoo.com)

**Introducere.** Cetonele triazolil și viniltriazolii sunt clase versatile de compuși heterociclici care conțin azot, studiate pe larg în chimia medicinală datorită diversității activităților lor biologice. Aceștia au demonstrat un potențial semnificativ ca structuri de bază în designul medicamentelor, în special datorită stabilității lor și capacității de a participa la legături de hidrogen și interacțiuni  $\pi$ - $\pi$ . Aceste caracteristici le conferă o valoare deosebită în dezvoltarea agenților antibacterieni și antifungici [1, 2].

**Scopul lucrării.** Sinteza compușilor noi și dezvoltarea formulărilor bioactive cu proprietăți fungicide pentru utilizarea în medicină și agricultură.

**Material și metode.** S-au utilizat substanțe chimice de calitate reactivă. Pentru sinteza organică s-au aplicat diverse reacții chimice. Structura compușilor obținuți a fost determinată folosind diverse metode fizico-chimice: <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-RMN, IR, analiza elementală, analiza GC-MS.

**Rezultate.** Compozițiile țintă au fost sintetizate prin reacția bromurilor corespunzătoare de acil cu 1H-1,2,4-triazol. Este important de menționat că sinteza a fost realizată în condiții care au asigurat un grad înalt de stereoselectivitate, așa cum a fost confirmat de datele NOESY. Protonul vinilic nu a interacționat cu protonii triazolului, indicând formarea izomerului Z. Calea sintetică pentru compușii țintă urmează metoda descrisă în [3], unde triazolii alkilici sau fenacilici au fost refluxați cu aldehida corespunzătoare în benzen, cu piperidină și acid acetic ca catalizatori. Derivatele dorite de triazol alkilic sau fenacilic au fost obținute cu succes, cu randamente cuprinse între 60% și 70%. În plus, activitatea fungică a compușilor a fost evaluată prin teste in vitro, demonstrând rezultate promițătoare în inhibarea creșterii mai multor patogeni ai plantelor și oamenilor. Aceste descoperiri sugerează că compușii sintetizați ar putea fi candidați eficienți pentru aplicații agricole și farmaceutice, în special în dezvoltarea unor noi formulări pentru protecția plantelor și medicamente. Mai mult, au fost realizate studii pentru a optimiza concentrațiile și metodele de livrare ale acestor compuși pentru a le spori eficacitatea în condițiile reale de agricultură. În continuare, se planifică studierea comportamentului diferitelor formulări în condiții farmaceutice.

**Concluzii** O bibliotecă de derivați de triazol a fost sintetizată și caracterizată utilizând diverse metode fizice și chimice. Evaluarea antifungică a acestor compuși a relevat o activitate semnificativă împotriva diferitelor tulpini fungice.

**Cuvinte cheie:** ceton triazolic, viniltriazol, triazol, activitatea fungică

### Bibliografie.

1. Zveaghintseva, M. et al. (2021) *Molecules*, 26, 4304.
2. Sucman N. et al. (2024) *Chem. Biodiversity*, 2024, e202400316.
3. Stingaci, E. Et al. (2020) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 127368.

CZU: 547.792:615.282:[61+63]

## SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF TRIAZOLE DERIVATIVES WITH FUNGICIDAL PROPERTIES FOR APPLICATIONS IN MEDICINE AND AGRICULTURE

Natalia SUCMAN<sup>1\*</sup>, Vsevolod POGREBNOI<sup>1</sup>, Serghei POGREBNOI<sup>1</sup>, Serjiu COJOCARI<sup>1</sup>, Cristina GRAJDIERU<sup>2</sup>, Lucian LUPASCU<sup>1</sup>, Fliur MACAEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry; <sup>2</sup>Institute of Genetics, Physiology and Plant Protection, Moldova State University

Corresponding author\*: [natalia\\_sucman@yahoo.com](mailto:natalia_sucman@yahoo.com)

**Introduction.** Triazolyl ketones and vinyltriazoles are versatile classes of nitrogen-containing heterocyclic compounds widely studied in medicinal chemistry due to their diverse biological activities. They have demonstrated significant potential as scaffolds in drug design, particularly for their stability and ability to engage in hydrogen bonding and  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions. These characteristics have made them valuable in developing antibacterial, and antifungal agents [1,2].

**Aim of the study.** Synthesis of new compounds and development of bioactive formulations with fungicidal properties for use in medicine and agriculture.

**Material and methods.** The chemicals used were of reagent grade. For organic syntheses different chemical reactions were used. The structure of the obtained compounds was determined by using different fizico-chemical methods: <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, IR, elemental analysis, GC-MS analysis.

**Results.** The target compounds were synthesized by reacting the corresponding acylbromides with 1*H*-1,2,4-triazole. Notably, the synthesis was carried out under conditions that ensured a high degree of stereoselectivity, as confirmed by the NOESY data. The vinyl proton did not interact with the triazole protons, indicating the formation of the *Z*-isomer. The synthetic pathway for the target compounds follows the method described in [1], where alkyl- or phenacyl triazoles were refluxed with the corresponding aldehyde in benzene, with piperidine and acetic acid serving as catalysts. The desired alkyl- or phenacyl triazole derivatives were successfully obtained with yields ranging from 60% to 70%. Additionally, the fungicidal activity of the compounds was evaluated through in vitro assays, showing promising results in inhibiting the growth of various plant and human pathogens. These findings suggest that the synthesized compounds could serve as effective candidates for both agricultural and pharmaceutical applications, particularly in the development of new formulations for plant protection and medicinal drugs. Furthermore, studies were conducted to optimize the concentrations and delivery methods of these compounds in order to enhance their efficacy in real-world agricultural settings. Future plans include investigating the behavior of different formulations in pharmaceutical conditions.

**Conclusions.** A library of triazole derivatives was synthesized and characterized using various physical and chemical methods. Antifungal evaluation of these compounds revealed significant activity across various fungal strains.

**Key words:** Triazolyl ketone, vinyltriazole, antifungal activity

### Bibliography

1. Zveaghintseva, M. et al. (2021) *Molecules*, 26, 4304.
2. Sucman N. et al. (2024) *Chem. Biodiversity*, 2024, e202400316.
3. Stingaci, E. Et al. (2020) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 127368.

CZU: 543.645.2:615.277.3

**SINTEZA STEROIZILOR NOI CU FRAGMENT AZOLIC PENTRU DEZVOLTAREA MEDICAMENTELOR ÎMPOTRIVA CANCERULUI**

Natalia SUCMAN\*, Eugenia STÎNGACI, Dmitri BILAN, Fliur MACAEV

*Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova*Autor corespondent\*: [natalia\\_sucman@yahoo.com](mailto:natalia_sucman@yahoo.com)

**Introducere.** Derivații steroizilor funcționalizați cu azoli au atras o atenție semnificativă datorită potențialului lor ca agenți anticancerigeni, mai ales având în vedere succesul medicamentelor pentru cancerul de prostată, cum ar fi abirateronul și galeteronă, care include heterocicluri cu azot [1,2].

**Scopul lucrării.** Extinderea clasei de steroizi cu activitate antitumorală.

**Material și metode.** S-au utilizat substanțe chimice de calitate reactivă. Pentru sinteza organică s-au aplicat diverse reacții chimice. Structura compușilor obținuți a fost determinată folosind diverse metode fizico-chimice:  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -RMN, IR, analiza elementală, analiza GC-MS. Testul de inhibare a CYP17A1 a fost realizat prin titrare spectrofotometrică a compușilor selectați conform metodei [3]. Testul de citotoxicitate a fost efectuat pe un spectru larg de linii celulare canceroase (Capan-1, HCT-116, NCI-H460, LN-229, HL-60, K-562, Z-138 și DND-41) conform procedurii respective [3]. Fiecare compus a fost testat în două experimente independente. Inducerea apoptozei în PBMC-uri a fost realizată printr-o metodă fluorescentă [3]. Toți compușii au fost testați în două experimente independente, utilizând PBMC-uri de la doi donatori sănătoși diferiți.

**Rezultate.** S-a sintetizat o serie de derivați steroizi conținând grupări de imidazol sau triazol. Metodologia sintetică a implicat transformarea 16,17-epoxizilor în  $\alpha$ -clorocetone utilizând HCl, urmată de reacții cu diferiți 1-substituiți de imidazol și transformarea epoxizilor corespunzători în derivați de azide, folosiți ulterior pentru obținerea fragmentelor de triazol. Pentru toți acești compuși s-au evaluat proprietățile anticancerigene pe nouă linii celulare, inclusiv cancerul de prostată, colorectal, glioblastom, adenocarcinom pancreatic, carcinom pulmonar și diverse subtipuri de leucemie, demonstrând o citotoxicitate și selectivitate promițătoare. În plus, derivații de imidazol-steroid au fost evaluați prin teste de citotoxicitate și andocare moleculară față de ținte precum CYP17A1, o enzimă cheie implicată în biosinteza androgenilor. S-a relevat că includerea fragmentelor de azol crește afinitatea de legare și citotoxicitatea, în special în cancerele hormono-dependente. Dintre compușii testați, derivații cu legături simple între carbonii  $\text{C}^5$  și  $\text{C}^6$  au arătat activitate citotoxică sporită, cu o potență remarcabilă asupra liniilor celulare de adenocarcinom pancreatic (Capan-1), carcinom colorectal (HCT-116) și glioblastom (LN229), dincolo de cancerul de prostată. Analiza structură-activitate (SAR) a evidențiat rolul crucial al substituenților de azol, demonstrând o selectivitate superioară în liniile celulare de leucemie (K562, HL-60 și Z138). Cei mai activi compuși au demonstrat valori scăzute ale IC50, indicând potențialul lor ca agenți anticancerigeni multifuncționali.

**Concluzii** S-a sintetizat o bibliotecă de derivați steroizi, caracterizați prin diferite metode fizice și chimice. Evaluarea antitumorală a acestor compuși a arătat o activitate



semnificativă pe diverse linii celulare canceroase, inclusiv cancerul de prostată, alte tumori solide și malignități hematologice.

**Cuvinte cheie:** Azoli, Steroizi, Activitate Anticancerigenă, Citotoxicitate

**Bibliografie.**

1. R. Ferraldeschi et al. *Annu. Rev. Med.* 64 (1) (2013) pp.1–13.
2. D.A. Bastos, E.S. Antonarakis. *Drug Des. Devel. Ther.* 10 (2016) pp. 2289–2297.
3. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

**CZU:** 543.645.2:615.277.3

**SYNTHESIS OF NEW STEROIDS WITH AZOLE FRAGMENT FOR THE DEVELOPMENT OF ANTI-CANCER DRUGS**

**Natalia SUCMAN\***, Eugenia STÎNGACI, Dmitri BILAN, Fliur MACAEV

*Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University*

Corresponding author\*: [natalia\\_sucman@yahoo.com](mailto:natalia_sucman@yahoo.com)

**Introduction.** Azole-functionalized steroid derivatives have garnered significant attention for their potential as anticancer agents, especially with the success of prostate cancer drugs such as abiraterone and galeterone, which incorporates nitrogen heterocycles [1,2].

**Aim of the study.** Expanding the steroid class of drugs with antitumor activity.

**Material and methods.** The chemicals used were of reagent grade. For organic syntheses different chemical reactions were used. The structure of the obtained compounds was determined by using different fizico-chemical methods: <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, IR, elemental analysis, GC-MS analysis. CYP17A1 inhibitory assay was carried out using spectrophotometric titration of selected compounds via method [3]. Cytotoxicity assay for a broad-spectrum panel of cancer cell lines (Capan-1, HCT-116, NCI-H460, LN-229, HL-60, K-562, Z-138, and DND-41) was performed following the respective procedure [3]. Each compound underwent testing in two independent experiments. Apoptosis induction in PBMCs was performed via a fluorescence approach [3]. All compounds were tested in two independent experiments, implying PBMC originated from two different healthy donors.

**Results.** It was synthesized a series of steroidal derivatives containing imidazole or triazole groups. The synthetic methodology involved the transformation of 16,17-epoxides into  $\alpha$ -chloroketones using HCl, followed by reactions with various 1-substituted imidazoles and the transformation of corresponding epoxides into azides derivatives which were used for preparing of triazoles moieties. For all of these compounds it was evaluated anticancer properties across nine cell lines, including prostate, colorectal, glioblastoma, pancreatic adenocarcinoma, lung carcinoma, and various leukemia subtypes, demonstrating promising cytotoxicity and selectivity. Furthermore, the imidazole-steroid derivatives were assessed using cytotoxicity assays and molecular docking against targets like CYP17A1, a key enzyme involved in androgen biosynthesis. It was revealed that the inclusion of azole fragments enhances binding affinity and cytotoxicity, especially in hormone-dependent cancers. Among the compounds tested, derivatives with single-bond structures between carbons C<sup>5</sup> and C<sup>6</sup> showed enhanced cytotoxic activity, with notable potency against pancreatic

adenocarcinoma (Capan-1), colorectal carcinoma (HCT-116), and glioblastoma (LN229) cell lines, beyond prostate cancer. Structure-activity relationship (SAR) analysis highlighted the critical role ofazole substituents showing superior selectivity in leukemia cell lines (K562, HL-60, and Z138). The most active compounds demonstrated low IC<sub>50</sub> values, indicating their potential as multifunctional anticancer agents.

**Conclusions.** It was synthesized a library of steroid derivatives, which were characterized via different physical and chemical methods. Antitumoral evaluation of these compounds revealed significant activity across various cancer cell lines, including prostate cancer, other solid tumors, and hematologic malignancies.

**Key words:** Azoles, Steroids, Anticancer Activity, Cytotoxicity

### Bibliography

1. R. Ferraldeschi et al. *Annu. Rev. Med.* 64 (1) (2013) pp.1–13.
2. D.A. Bastos, E.S. Antonarakis. *Drug Des. Devel. Ther.* 10 (2016) pp. 2289–2297.
3. N. Sucman et al. *Steroids*, 210, 2024, 109475.

### AUTHORS' ORCID

|                  |   |
|------------------|---|
| Natalia Sucman   | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8733-3040">https://orcid.org/0000-0001-8733-3040</a> |
| Eugenia Stîngaci | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0731-3424">https://orcid.org/0000-0003-0731-3424</a> |
| Dmitri Bilan     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4283-2510">https://orcid.org/0000-0003-4283-2510</a> |
| Fliur Macaev     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3094-1990">https://orcid.org/0000-0002-3094-1990</a> |

CZU: 547.7::615.277.3

**6-(2,4-DICLOROBENZOIL)-7-(2,4-DICLOROFENIL) INDOLO[3,4-*jk*]FENANTHRIDIN-5(4*H*)-ONA PREZINTĂ EFECTE ANTICANCER ȘI DE ȚINTIRE A STRUCTURILOR NON-CANONICE ALE ADN-ului**

**Elena GORINCIOI\*, Natalia SUCMAN, Vsevolod POGREBNOI, Fliur MACAEV**

*Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova*

Autor corespondent\*: [elena.gorincioi@sti.usm.md](mailto:elena.gorincioi@sti.usm.md)

**Introducere.** Adresarea ADN-ului, și în special a structurilor sale non-canonice, cum ar fi G-cvadruplexele (G4), oferă o cale promițătoare pentru terapia cancerului prin modularea expresiei oncogenelor [1]. Unii liganzi specifici pot stabiliza structurile G4, prin aceasta manifestând un potențial sporit de influențare a genelor-cheie care intervin în apariția și dezvoltarea cancerului [2]. Noi am identificat recent compusul din titlu, conținând molecula fuzionată cu farmacofori de fenantridină și indolinonă, care a prezentat activitate antiproliferativă pe liniile celulare de glioblastom LN229 și carcinom pulmonar NCI-H460 [3].

**Scopul lucrării.** Evaluarea compusului din titlu ca ligand ADN-specific pentru recunoașterea a două structuri diferite de ADN G4, prin metoda spectroscopiei dicroismului circular (CD).

**Material și metode.** Sinteza compusului din titlu a fost realizată utilizând protocolul descris [4]. Secvențele de ADN G4 utilizate: 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT-3' (htG4)- mostră comercială, Metabion AG (Planegg, Germania) și 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT-3' (M2 G4)- mostră sintetizată pe sintetizator H-8 (K&A LaborGeräte) cu utilizarea chimiei fosforamidit standard, urmată de deprotecție cu amoniac apos [5]. Spectrele CD au fost înregistrate pe un spectrofotometru Chirascan Plus (Applied Photophysics Ltd., Leatherhead, Surrey, Marea Britanie).

**Rezultate.** Studiile interacțiunilor dintre compusul din titlu și ADN G4 cu două topologii diferite: 1) telomeric uman de structură hibridă [3+1] (htG4) și 2) M2 G4 cu catena paralelă au fost realizate prin experimente de titrare CD. Acestea au demonstrat, că compusul recunoaște în mod selectiv structurile G4, contrar cazului ADN-ul duplex [3], prezentând modele distincte de legare pentru ambele secvențe G4 testate. În special, în spectrele CD ale htG4, compusul a crescut intensitatea benzii pozitive la 290 nm, sugerând stabilizarea G4 prin interacțiuni de stivuire cu tetradele acestuia. Dimpotrivă, la titrarea M2 G4 cu compusul din titlu, a fost observată o scădere a benzilor caracteristice ale G4 (265 nm pozitivă și 243 nm negativă), indicând asupra interacțiunilor care cel mai probabil destabilizează structura G4 [6].

**Concluzii.** Cercetarea a confirmat, că compusul din titlu are potențial de legare și stabilizare în mod selectiv a conformațiilor non-canonice ale ADN-ului de structură G4, ceea ce este un succes promițător vizând terapia țintită în oncologie.

**Cuvinte-cheie.** Anticancer, ADN, G-quadruplex, spectroscopie, dicroism circular.

**Bibliografie.**

1. R. Palchadhuri, P.J. Hergenrother. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007, 18, 497–503.
2. J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian. *Trends Chem.* 2020, 2, 123–136.
3. E. Gorincioi, V. Pogrebnoi, D. Iunac, G. Balan, A. Rotaru, N. Sucman, F. Macaev. The 10th ed. of MSCMP-2024 int. conf., Chișinău, Moldova, October 1-4, 2024, Book of Summaries, pag. 107.
4. V. Pogrebnoi. PhD thesis, Institute of Chemistry of the ASM, 2017, 147 pag.
5. M. Trajkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata et al. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, 4301–4315.
6. J. Kypr, I. Kejnovska, D. Renciuik et al. *Nucleic Acids Res.* 2009, 37, 1713–1725.

---

**Mulțumiri: Autorii aduc mulțumiri subprogramului 010601 finanțat de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova și Dr. M. Trajkovski de la Centrul Sloven de RMN din or. Ljubljana, Slovenia pentru oferirea secvenței de M2 G4 ADN.**

---

**CZU: 547.7::615.277.3**

**6-(2,4-DICHLOROBENZOYL)-7-(2,4-DICHLOROPHENYL)INDOLO[3,4-*jk*]PHENANTHRIDIN-5(4*H*)-ONE PRESENTS ANTICANCER AND TARGETING THE NON-CANONICAL DNA STRUCTURES EFFECTS**

**Elena GORINCIOI\*, Natalia SUCMAN, Vsevolod POGREBNOI, Fliur MACAEV**

*Institute of Chemistry, Moldova State University*

Corresponding author\*: [elena.gorincioi@sti.usm.md](mailto:elena.gorincioi@sti.usm.md)

**Introduction.** Targeting DNA, especially *via* non-canonical structures such as G-quadruplexes (G4s), offers a promising route for cancer therapy by modulating oncogene expression [1]. Specific ligands can stabilize G4 structures, potentially influencing key cancer-related genes [2]. We have recently identified the title-compound, containing a fused molecule with phenanthridine and indolinone pharmacophores that showed antiproliferative activity in Glioblastoma LN229 and Lung Carcinoma NCI-H460 cell lines [3].

**Aim of the work.** Evaluation of the title compound as a plausible specific DNA binder for recognizing two different G4 DNA structures by circular dichroism (CD) spectroscopy.

**Material and methods.** Synthesis of the title compound has been performed by using a described protocol [4]. The used G4 DNA sequences: 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT- 3' (htG4)- commercial sample, Metabion AG (Planegg, Germany) and 5'-TTG GGA TTG GGA TTG GGA TTG GGA TT- 3' (M2 G4)- synthesized on H-8 synthesizer (K&A LaborGeräte) with the use of standard phosphoramidite chemistry, followed by deprotection with aqueous ammonia [5]. CD spectra were recorded using a Chirascan Plus spectrophotometer (Applied Photophysics Ltd., Leatherhead, Surrey, UK).

**Results.** Binding studies between the title compound and DNA comprising two different G4 topologies: the human telomeric hybride [3+1] (htG4) and the parallel-stranded M2 G4 were assessed by CD titration experiments. They indicate that compound selectively recognizes G4 structures over duplex DNA [3], showing distinct binding patterns for both



tested G4 sequences. Particularly, in the CD spectra of htG4, compound increased the positive band intensity at 290 nm, suggesting G4 stabilization through stacking interactions with its G-tetrads. For M2 G4, however, a dose-dependent decrease in characteristic G4 bands (265 nm positive, 243 nm negative) was observed, indicating end-stacking interactions that more likely destabilize the G4 structure [6].

**Conclusions.** We demonstrate that title compound has potential to selectively bind and stabilize specific non-canonical DNA G4 structures, being a promising step toward targeted cancer therapies.

**Key-words.** Anticancer, DNA, G-quadruplex, circular dichroism, spectroscopy.

#### **Bibliography.**

1. R. Palchaudhuri, P.J. Hergenrother. *Curr. Opin. Biotechnol.* 2007, 18, 497–503.
2. J. Spiegel, S. Adhikari, S. Balasubramanian. *Trends Chem.* 2020, 2, 123–136.
3. E. Gorincioi, V. Pogrebnoi, D. Iunac, G. Balan, A. Rotaru, N. Sucman, F. Macaev. The 10th ed. of MSCMP-2024 int. conf., Chișinău, Moldova, October 1-4, 2024, Book of Summaries, pag. 107.
4. V. Pogrebnoi. PhD thesis, Institute of Chemistry of the ASM, 2017, 147 pag.
5. M. Trajkovski, T. Endoh, H. Tateishi-Karimata et al. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, 4301–4315.
6. J. Kypr, I. Kejnovska, D. Renciuik et al. *Nucleic Acids Res.* 2009, 37, 1713–1725.

---

**Acknowledgements.** Authors thank the subprogram 010601 funded by Ministry of Education and Research of Rep. of Moldova and Dr. M. Trajkovski from Slovenian NMR centre (Ljubljana, Slovenia) for providing the M2 G4 DNA sequence.

---

#### **AUTHORS' ORCID**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Elena Gorincioi    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5087-2777">https://orcid.org/0000-0002-5087-2777</a> |
| Natalia Sucman     | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8733-3040">https://orcid.org/0000-0001-8733-3040</a> |
| Vsevolod Pogrebnoi | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4882-3140">https://orcid.org/0000-0002-4882-3140</a> |
| Fliur Macaev       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3094-1990">https://orcid.org/0000-0002-3094-1990</a> |

CZU: 547.79+547.77

**SINTEZA 3,5- DISUBSTITUIȚI-4,5-DIHIIDRO-(1H-PYRAZOL-4-IL)-1H-1,2,4-TRIAZOLI****Marina ZVEAGHINȚEVA\*, Natalia SUCMAN, Fliur MACAEV***Laboratorul de Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Universitatea de stat din Moldova*Autor corespondent\*: [marina.zeaghinteva@ichem.md](mailto:marina.zeaghinteva@ichem.md)

**Introducere.** Este cunoscut faptul, că heterociclurile cu cinci membri care conțin atomi de azot sau de oxigen sunt fragmente structurale ale unui număr de compuși naturali și sintetici, a unor substanțe biologice active [1-2]. Un interes deosebit prezintă compușii care conțin fragmente din mai multe clase biologice active, cum ar fi pirazoli și triazoli. După cum a fost arătat anterior, vinil triazolii care conțin în calitate de a doua funcție halogen, nitro sau gruparea alchil sunt substanțe disponibile [3]. Interesul nostru pentru chimia acestui grup de substanțe este legat de investigarea posibilității de a introduce în moleculele lor un fragment pirazolic, care reprezintă clase importante de compuși heterociclici cu cinci membri biologici activi.

**Scopul lucrării.** Sinteza a unor noi 3,5-disubstituiți-4,5-dihidro-(1H-pirazol-4-il)-1H-1,2,4-triazoli, studiul structurii și proprietăților acestora.

**Material și metode.** Produsele chimice utilizate au fost de calitate reactiv și au fost folosite așa cum au fost primite. Spectrele  $^1\text{H}$  și  $^{13}\text{C}$  RMN au fost înregistrate pentru soluții de DMSO-  $d_6$  2% pe un aparat „Bruker-Avance III” (400,13 și 100,61 MHz). Spectrele IR au fost înregistrate pe un spectrofotometru Spectrum 100 FT-IR (Perkin - Elmer) utilizând accesoriul universal ATR pentru probe. Toate produsele au fost analizate prin analiză elementală CHN (analizor Elementar Vario EL). Punctele de topire (necorectate) au fost determinate pe un aparat Boetius. Cromatografia pe strat subțire a fost realizată pe plăci TLC de aluminiu Merck, acoperite cu gel de silice 60 și indicator fluorescent F254.

**Rezultate.** În cadrul acestei lucrări s-a constatat, că interacțiunii enonei cu hidratul de hidrazină în acid acetic, împreună cu formarea perechii diastereomere din șirul 4,5-dihidro-1H-pirazolinic decurge acilarea produsului de ciclizare și eliminarea fragmentului triazolic cu formarea pirazolului 3,5-disubstituit. Acest proces deschide calea pentru sinteza substanțelor construite specific în seria de pirazoli. Reacția de adiție conjugată a hidratului de hidrazină în acid acetic are loc printr-un mecanism de eliminare bimoleculară  $E_2$ , cu formarea ciclului cel mai substituit (regula lui Zaitsev) sau prin conversia bazelor de amoniu cuaternar, cu formarea unui compus alternativ (regula lui Hofmann) - pirazolul 3,5-disubstituit (19%). Adductul țintă al hidratului de hidrazină cu viniltriazolul se formează în principal ca *trans*-izomerul de 4,5-dihidro-1H-pirazolinic (18%), iar *cis*-izomerul în cantități urme (1,4%). Structura izomerului *cis* a fost confirmată prin analiză cu raze X.

**Concluzii.** Datele obținute pentru reacția de cicloadiție dipolară și reacția de eliminare completează noile idei teoretice despre reactivitatea cetonelor  $\alpha,\beta$ - nesaturate. pentru prepararea într-un singur reactor a compușilor care conțin fragmentul din două clase biologice active, cum ar fi pirazoli și triazoli cu activitate biologică potențială.

**Cuvinte cheie:** pirazol, triazol. reacție de cicloadiție, activitate biologică.

## Bibliografie.

1. I. Frota de Fariasa et al. Synthesis, characterization and molecular docking study of pyrazolines synthesized from chalcones: Antioxidant and acetylcholinesterase activities. *Journal of Molecular Structure*. [1291](#)(5), 2023, pp.135961.
2. M. K. Elgoharya et al. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 139, 2023, pp. 106724.
3. Stingaci, E et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 30(17), 2020, pp. 127368.

---

**Mulțumiri. Acest studiu a fost susținut de proiectul de cercetare nr. 010601, finanțat de Ministerul Educației și Cercetării al Republicii Moldova.**

---

CZU: 547.79+547.77

## SYNTHESIS OF 3,5-DISUBSTITUTED-4,5-DIHYDRO-(1H-PYRAZOL-4-YL)-1H-1,2,4-TRIAZOLES

Marina ZVEAGHINȚEVA\*, Natalia SUCMAN, Fliur MACAEV

*Laboratory of Organic Synthesis, Institute of Chemistry, Moldova State University*

Corresponding author\*: [marina.zveaghinteva@ichem.md](mailto:marina.zveaghinteva@ichem.md)

**Introduction.** Five-membered heterocycles containing nitrogen atom are known to be structural fragments of a number of natural and synthetic compounds and biologically active substances [1-2]. Of interest are compounds containing fragments of several biologically active classes such as pyrazoles and triazoles. As was shown previously [3], vinyltriazoles containing halogen, nitro- or alkyl groups at the second level of function are accessible substances. Our interest in the chemistry of this group of substances is related to the investigation of the possibility of introducing a pyrazoline fragment into their molecules, which represent important classes of biologically active five-membered heterocyclic compounds.

**Aim of the study.** Synthesis of new 3,5-disubstituted-4,5-dihydro-(1H-pyrazol-4-yl)-1H-1,2,4-triazoles, study of their structure and properties.

**Material and methods.** The chemicals used were of reagent grade and used as received. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra have been recorded for DMSO- *d*<sub>6</sub> 2% solutions on a „Bruker-Avance III” (400.13 and 100.61 MHz). IR spectra were recorded on a Spectrum 100 FT-IR spectrophotometer (Perkin - Elmer) using the universal ATR sampling accessory. All products were analysed by CHN elemental analysis (Elementar Vario EL analyser). Melting points (uncorrected) were determined on a Boetius apparatus. Thin-layer chromatography was carried out on Merck aluminum TLC plates, silica gel 60 coated with fluorescent indicator F254.

**Results.** Within the framework of this work it was found that the interaction of enones with hydrazine hydrate in acetic alongside with the process of heterocyclization, both acetamides are formed and the triazole substituent is eliminated. This process paves the way for the synthesis of specifically constructed substances in the pyrazole series. The reaction of conjugated addition of hydrazine hydrate in acetic acid proceeds by the mechanism of bimolecular elimination E<sub>2</sub> with the formation of the most substituted cycle

(Zaitsev's rule) or conversion of quaternary ammonium bases, with the formation of an alternative compound (Hofmann's rule) - 3,5-disubstituted pyrazole (19%). The target adduct of hydrazine hydrate to the vinyltriazole is formed mainly as the trans-isomer- 4,5-dihydro-1*H*-pyrazol with triazol fragment (18%), and the cis-isomer in trace amounts (1,4%). The structure of compound was confirmed by X-ray analysis.

**Conclusions.** The obtained data on the dipolar cycloaddition reaction and the elimination reaction complement the new theoretical ideas about the reactivity of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. The developed new effective method for the one-pot preparation of compounds containing fragment of two biologically active classes such as pyrazoles and triazoles with potential biological activity.

**Key words:** pyrazole, triazole. cycloaddition reaction, biological activity

### Bibliography

1. I. Frota de Fariasa et al. Synthesis, characterization and molecular docking study of pyrazolines synthesized from chalcones: Antioxidant and acetylcholinesterase activities. *Journal of Molecular Structure*. 1291(5), 2023, pp.135961.
2. M. K. Elgoharya et al. Fragment merging approach for the design of thiazole/thiazolidine clubbed pyrazoline derivatives as anti-inflammatory agents: Synthesis, biopharmacological evaluation and molecular modeling studies. *Bioorganic Chemistry*. 139, 2023, pp. 106724.
3. Stingaci, E et al. New vinyl-1,2,4-triazole derivatives as antimicrobial agents: Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 30(17), 2020, pp. 127368.

---

**Acknowledgments.** This study was supported by the research project no. 010601, funded by the Ministry of Education and Research of the Republic of Moldova.

---

### AUTHORS' ORCID

|                      |   |
|----------------------|---|
| Marina Zveaghintseva | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1553-5246">https://orcid.org/0000-0003-1553-5246</a> |
| Natalia Sucman       | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8733-3040">https://orcid.org/0000-0001-8733-3040</a> |
| Fliur Macaev         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3094-1990">https://orcid.org/0000-0002-3094-1990</a> |



## ASPECTE CONTEMPORANE ALE MANAGEMENTULUI, LEGISLAȚIEI ȘI ASISTENȚEI FARMACEUTICE

### ARTICOLE IN EXTENSO

CZU: 615.1:616-053.2

#### PROVOCĂRILE ASISTENȚEI FARMACEUTICE PEDIATRICE ÎN FARMACIA COMUNITARĂ

#### CHALLENGES OF PEDIATRIC PHARMACEUTICAL CARE IN COMMUNITY PHARMACY

Lucia SÎBII

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopisin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [lucia.sibii@usmf.md](mailto:lucia.sibii@usmf.md)

**Rezumat:** Asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare implică numeroase provocări, de la dificultățile în adaptarea dozelor și formelor farmaceutice pentru copii, până la asigurarea aderenței la tratament și gestionarea comunicării eficiente cu părinții. Farmaciștii trebuie să facă față diverselor bariere, inclusiv lipsa resurselor și informațiilor adecvate, toate acestea în timp ce oferă o îngrijire de calitate și personalizată. Soluțiile inovatoare, formarea continuă și colaborarea strânsă cu medicii și părinții sunt esențiale pentru a răspunde nevoilor specifice ale pacienților pediatrici și pentru a îmbunătăți rezultatele tratamentelor.

Cercetarea efectuată pentru evaluarea provocărilor în asistența farmaceutică pediatrică, s-a făcut prin analiza a 291 de chestionare. Chestionarele au conținut 5 întrebări în partea generală și 31 întrebări în partea specială. Datele au fost colectate și prelucrate utilizând programul Microsoft Excel, permițând obținerea de statistici descriptive relevante pentru a evidenția provocările întâmpinate de farmaciști.

Analiza celor 291 de chestionare a relevat multiple provocări în asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare. Majoritatea farmaciștilor (82,86%) lucrează în mediul urban, iar 84,86% au studii superioare. Dificultățile întâmpinate includ lipsa formelor farmaceutice adecvate (64,86%) și alegerea medicamentelor potrivite (55,71%). Aproximativ 68,86% dintre farmaciști consideră că ar trebui să fie implicați în promovarea aderenței la medicamente. Presiunea timpului (72,57%) și lipsa unui spațiu privat pentru consultanță (68,57%) sunt de asemenea provocări semnificative. În plus, 54,29% dintre farmaciști întâlnesc bariere lingvistice în comunicarea cu pacienții pediatrici și părinții/tutorii lor. Datele prelucrate au subliniat necesitatea unor strategii de formare continuă și îmbunătățiri infrastructurale pentru a optimiza asistența farmaceutică pediatrică, asigurând astfel o îngrijire de calitate și personalizată.

Analiza chestionarelor evidențiază multiple provocări în asistența farmaceutică pediatrică în farmacii comunitare, inclusiv lipsa formelor farmaceutice adecvate și presiunea timpului. Necesitatea formării continue și îmbunătățirea infrastructurii sunt esențiale pentru a asigura o îngrijire de calitate și personalizată pacienților pediatrici.

**Cuvinte-cheie:** farmaciști, îngrijiri farmaceutice pediatrice, asistență farmaceutică, provocări, formare continuă.

**Summary:** Pediatric pharmaceutical care in community pharmacies involves numerous challenges, from difficulties in adapting dosages and pharmaceutical forms for children, to ensuring adherence to treatment and managing effective communication with parents. Pharmacists must face various barriers, including the lack of adequate resources and information, all while providing quality and personalized care. Innovative solutions, continuous training and close collaboration with doctors and parents are essential to meet the specific needs of pediatric patients and improve treatment outcomes.

The research conducted to assess the challenges in pediatric pharmaceutical care was done by analyzing 291 questionnaires. The questionnaires contained 5 questions in the general part and 31 questions in the special part. The data were collected and processed using the Microsoft Excel program, allowing for the obtaining of relevant descriptive statistics to highlight the challenges faced by pharmacists.

The analysis of the 291 questionnaires revealed multiple challenges in pediatric pharmaceutical care in community pharmacies. The majority of pharmacists (82.86%) work in urban areas, and 84.86% have higher education. The difficulties encountered include the lack of appropriate pharmaceutical forms (64.86%) and the choice of appropriate medications (55.71%). Approximately 68.86% of pharmacists believe that they should be involved in promoting medication adherence. Time pressure (72.57%) and the lack of a private space for consultation (68.57%) are also significant challenges. In addition, 54.29% of pharmacists encounter language barriers in communicating with pediatric patients and their parents/guardians. The processed data highlighted the need for continuous training strategies and infrastructural improvements to optimize pediatric pharmaceutical care, thus ensuring quality and personalized care.

The analysis of the questionnaires highlights multiple challenges in pediatric pharmaceutical care in community pharmacies, including the lack of appropriate dosage forms and time pressure. The need for continuous training and improved infrastructure are essential to ensure quality and personalized care for pediatric patients.

**Key words:** pharmacists, pediatric pharmaceutical care, pharmaceutical assistance, challenges, continuing education.

## INTRODUCERE

În contextul sistemului de sănătate actual, asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare reprezintă un domeniu esențial, dar plin de provocări. Furnizarea de servicii farmaceutice copiilor implică o complexitate considerabilă, datorată atât diversității afecțiunilor pediatrice, cât și nevoii de adaptare a dozelor și formelor farmaceutice adecvate pentru această categorie de pacienți [1]. Farmaciștii comunitari se confruntă cu multiple dificultăți în asigurarea unei îngrijiri eficiente și sigure pentru pacienții pediatrici, aspecte care necesită o analiză detaliată și soluții inovatoare.

Una dintre principalele provocări identificate este legată de aderența la tratament în rândul pacienților pediatrici. Copiii, spre deosebire de adulți, prezintă dificultăți specifice în ceea ce privește respectarea regimului de medicație, din cauza factorilor precum gustul neplăcut al medicamentelor, dificultatea de a înghiți comprimate sau lipsa de înțelegere a importanței tratamentului [2]. Această problemă este accentuată de lipsa unor forme farmaceutice adecvate pentru copii, ceea ce determină farmaciștii să adopte soluții creative pentru a facilita administrarea medicamentelor.

Asistența farmaceutică pediatrică în mediul comunitar este influențată și de limitările legate de resursele disponibile. În multe cazuri, farmaciile comunitare din zonele rurale sunt afectate de un deficit de resurse materiale și umane, ceea ce îngreunează furnizarea unei îngrijiri adecvate [3]. În plus, diferențele semnificative între mediul urban și cel rural, în ceea ce privește accesul la servicii medicale și farmaceutice, subliniază necesitatea unor politici de redistribuire echitabilă a resurselor.

Un alt aspect important este necesitatea formării continue a farmaciștilor comunitari în domeniul asistenței farmaceutice pediatrice. Întrucât tratamentele și protocoalele medicale sunt într-o continuă evoluție, este esențial ca farmaciștii să fie la curent cu cele mai recente ghiduri și recomandări [4, 17]. Prin participarea la programe de educație continuă și cursuri de specializare, farmaciștii pot dezvolta competențele necesare pentru a gestiona cu succes provocările specifice asistenței farmaceutice pediatrice.

Provocările întâmpinate în asistența farmaceutică pediatrică sunt accentuate de complexitatea afecțiunilor pediatriche și variabilitatea nevoilor individuale ale pacienților [16]. De exemplu, copiii cu afecțiuni cronice necesită un regim de tratament personalizat și o monitorizare constantă pentru a asigura eficacitatea terapiei și minimizarea efectelor adverse [5]. Acest lucru presupune o colaborare strânsă între farmaciști, medici și părinți, pentru a dezvolta un plan de tratament optimizat care să răspundă nevoilor specifice ale fiecărui copil.

În plus, integrarea tehnologiilor moderne în practica farmaceutică poate juca un rol crucial în îmbunătățirea asistenței farmaceutice pentru copii. Utilizarea sistemelor informatice de gestionare a medicamentelor, a aplicațiilor mobile pentru monitorizarea tratamentului și a platformelor online pentru educația pacienților poate facilita comunicarea și colaborarea între farmaciști și pacienți, precum și creșterea aderenței la tratament [6].

De asemenea, este important să se recunoască și să se abordeze barierele culturale și lingvistice care pot afecta asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare. În comunitățile diverse, farmaciștii se confruntă adesea cu pacienți și familii care au diverse niveluri de înțelegere a tratamentelor și care pot vorbi diferite limbi. Adaptarea serviciilor farmaceutice pentru a răspunde acestor nevoi specifice este esențială pentru a asigura o asistență farmaceutică eficientă și echitabilă pentru toți pacienții [12,14].

Nu în ultimul rând, trebuie menționat că asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare necesită o abordare pro activă și empatică din partea farmaciștilor. Acest lucru implică nu doar furnizarea de informații și recomandări precise, ci și sprijinirea pacienților și familiilor lor prin educație continuă și consiliere. Farmaciștii trebuie să fie capabili să comunice eficient cu copiii și părinții, să răspundă întrebărilor și preocupărilor lor și să ofere soluții practice pentru gestionarea tratamentelor [15].

Concluzionând, asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare implică o serie de provocări complexe care necesită soluții adaptate și inovatoare. De la problemele legate de aderența la tratament și disponibilitatea resurselor, până la necesitatea formării continue și utilizarea tehnologiilor moderne, toate aceste aspecte subliniază importanța unui efort concertat pentru îmbunătățirea îngrijirii farmaceutice oferite copiilor [7,9].

Acest demers este esențial pentru a asigura o îngrijire farmaceutică de calitate, adaptată nevoilor specifice ale pacienților pediatriche și pentru a sprijini farmaciștii în activitatea lor de zi cu zi, în beneficiul sănătății copiilor [11]. Integrarea unor practici inovatoare și adaptarea la cerințele moderne reprezintă pași importanți către un sistem de sănătate mai eficient și mai echitabil [13].

Pe măsura investigațiilor și abordărilor acestor provocări, este crucial să menținem un dialog deschis și constructiv între toți actorii implicați – farmaciști, medici, pacienți și autorități din domeniul sănătății [18]. Colaborarea interdisciplinară și schimbul de bune

practici pot facilita dezvoltarea unor soluții durabile și eficiente, menite să îmbunătățească rezultatele de sănătate pentru pacienții pediatrici și să susțină dezvoltarea profesională continuă a farmaciștilor comunitari [19].

Studiul de față și-a propus să exploreze în profunzime aceste provocări și să identifice soluții practice care pot fi implementate în farmaciile comunitare. Prin analiza datelor colectate și prezentarea lor, acest articol urmărește să ofere o perspectivă comprehensivă asupra provocărilor asistenței farmaceutice pediatrice și să contribuie la dezvoltarea unor strategii eficiente pentru îmbunătățirea serviciilor farmaceutice pentru copii.

### MATERIAL ȘI METODE

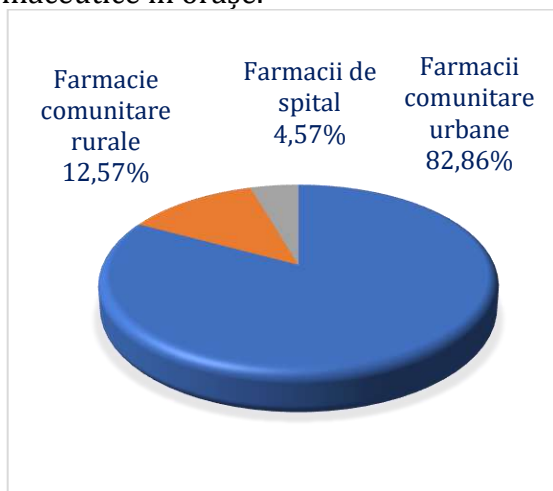
În vederea evaluării provocărilor și identificării soluțiilor în asistența farmaceutică pediatrică în farmacii comunitare, a fost realizat un studiu transversal, bazat pe analiza răspunsurilor obținute din chestionare. Studiul a inclus un eșantion de 291 de farmaciști care activează în diferite tipuri de farmacii comunitare, atât urbane cât și rurale. Farmaciștii selectați au fost invitați să participe la completarea unui chestionar structurat, conceput pentru a colecta informații detaliate privind experiențele lor în asistența farmaceutică pediatrică.

Chestionarul utilizat în cadrul acestui studiu a fost structurat în două părți principale. Partea generală, care a cuprins 5 întrebări menite să colecteze date demografice și profesionale despre farmaciști, cum ar fi vârsta, genul, numărul de ani de experiență profesională, tipul de farmacie în care activează și localizarea acesteia. Iar partea specială a inclus 31 de întrebări specifice, orientate spre identificarea provocărilor și practicilor farmaceutice în asistența pediatrică. Întrebările au abordat aspecte precum: provocările întâmpinate în prescrierea și administrarea medicamentelor pentru copii; tipurile de afecțiuni pediatrice gestionate frecvent; resursele disponibile și necesare pentru optimizarea asistenței farmaceutice; interacțiunile cu pacienții și părinții acestora.

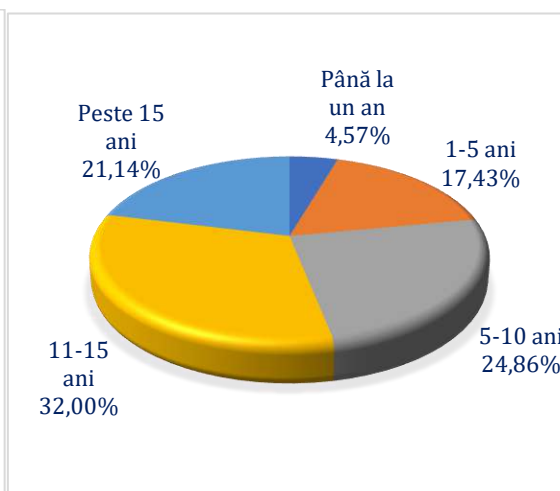
Datele obținute din chestionare au fost prelucrate utilizând programul Microsoft Excel.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

Majoritatea respondenților (82,86%) lucrează în farmacii comunitare urbane, în timp ce un procent semnificativ mai mic activează în farmacii comunitare rurale (12,57%) și farmacii de spital (4,57%). Aceasta sugerează o concentrare a farmaciștilor în mediul urban, posibil datorită densității populației mai mari și a cererii crescute pentru servicii farmaceutice în orașe.



**Figura 1. Tipul întreprinderii farmaceutice**



**Figura 2. Vechimea în muncă pe specialitate**

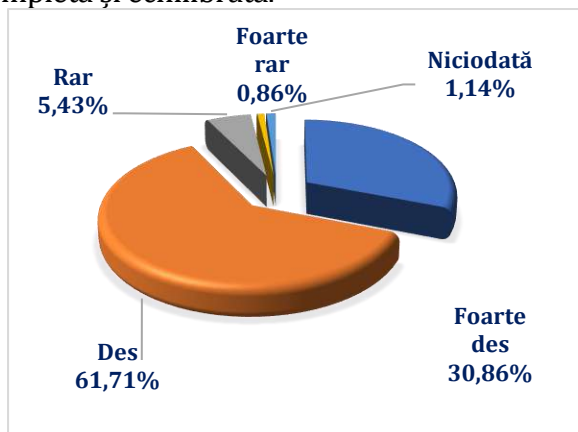


Dintre farmaciștii respondenți, 84,85% au studii superioare, iar 15,14% au studii medii speciale. Acest lucru indică un nivel ridicat de calificare în rândul farmaciștilor comunitari, ceea ce este esențial pentru furnizarea unor servicii farmaceutice de calitate.

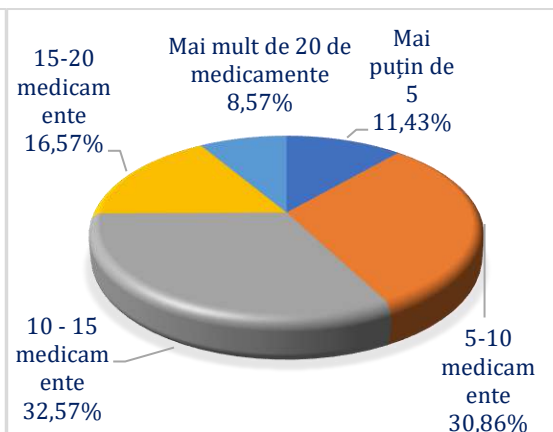
Majoritatea respondenților sunt farmaciști (56,00%), urmași de asistenți sau laboranți-farmaciști (16,28%) și șefi de filială (15,71%). Un procent mai mic sunt farmaciști-diriginți (10,57%), farmaciști-diriginți-adjuncți (0,57%) și alte poziții (0,86%).

Un număr considerabil de farmaciști dețin categoria a doua (39,14%) și prima categorie (28,85%). Procentajul farmaciștilor fără categorie este de 22,00%, în timp ce 10,00% dețin categoria superioară. Aceste date reflectă nivelurile variate de experiență și competențe în rândul farmaciștilor.

Cele mai multe răspunsuri provin de la farmaciști cu 10-15 ani de experiență (25,63%), urmași de cei cu 5-10 ani de experiență (19,91%) și cei cu peste 15 ani de experiență (16,93%). Procentajul cel mai mic este reprezentat de farmaciștii cu mai puțin de un an de experiență (3,66%). Acest lucru sugerează că farmaciștii mai experimentați sunt mai bine reprezentați în acest studiu. Ei pot oferi perspective valoroase datorită anilor îndelungați de practică și experiențelor acumulate. Pe de altă parte, farmaciștii cu mai puțin de un an de experiență reprezintă doar 3,66% din respondenți, indicând o participare limitată a acestui grup. Aceasta ar putea reflecta dificultatea tinerilor farmaciști de a-și exprima opiniile sau poate indica faptul că nu sunt suficient de integrați în procesele decizionale ale farmaciilor. În ansamblu, aceste date subliniază importanța experienței în percepțiile și atitudinile farmaciștilor privind acordarea asistenței farmaceutice la copii, și evidențiază necesitatea de a încuraja și sprijini implicarea farmaciștilor tineri în astfel de studii pentru a obține o imagine completă și echilibrată.



**Figura 3. Frecvența eliberării medicamentelor pentru copii**



**Figura 4. Numărul de medicamente pentru copii eliberate zilnic**

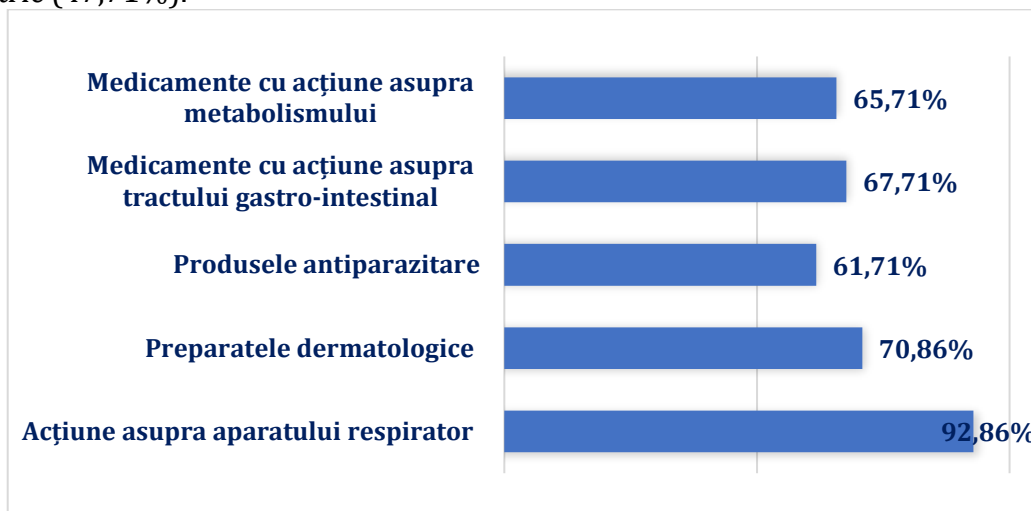
Majoritatea farmaciștilor eliberează medicamente pentru copii des (61,71%) sau foarte des (30,86%). Un procent mai mic eliberează rar (5,43%) sau foarte rar (0,86%), iar un procent nesemnificativ nu eliberează niciodată (1,14%).

Farmaciștii eliberează în mod obișnuit între 10 și 15 medicamente pentru copii zilnic (32,57%), urmat de 5-10 medicamente (30,86%) și 15-20 medicamente (16,57%). Doar un procent mic eliberează mai puțin de 5 (11,43%) sau mai mult de 20 de medicamente (8,57%).

Cele mai frecvent eliberate medicamente sunt cele cu acțiune asupra aparatului respirator (92,87%), urmate de preparatele dermatologice (70,86%) și produsele antiparazitare (61,71%). Alte grupe de medicamente frecvent eliberate includ antiinfecțioase de uz sistemic (57,71%) și medicamente cu acțiune asupra tractului gastro-intestinal și metabolismului.

Un procent semnificativ de farmaciști (68,86%) întâmpină dificultăți în acordarea asistenței cu medicamente pentru copii, în timp ce 31,14% nu întâmpină astfel de dificultăți.

Principalele dificultăți identificate includ lipsa formelor farmaceutice potrivite (64,86%), dificultăți în alegerea unui medicament ținând cont de manifestările clinice ale bolii (55,71%) și cunoștințe insuficiente cu privire la particularitățile pacientului pediatric (47,71%).

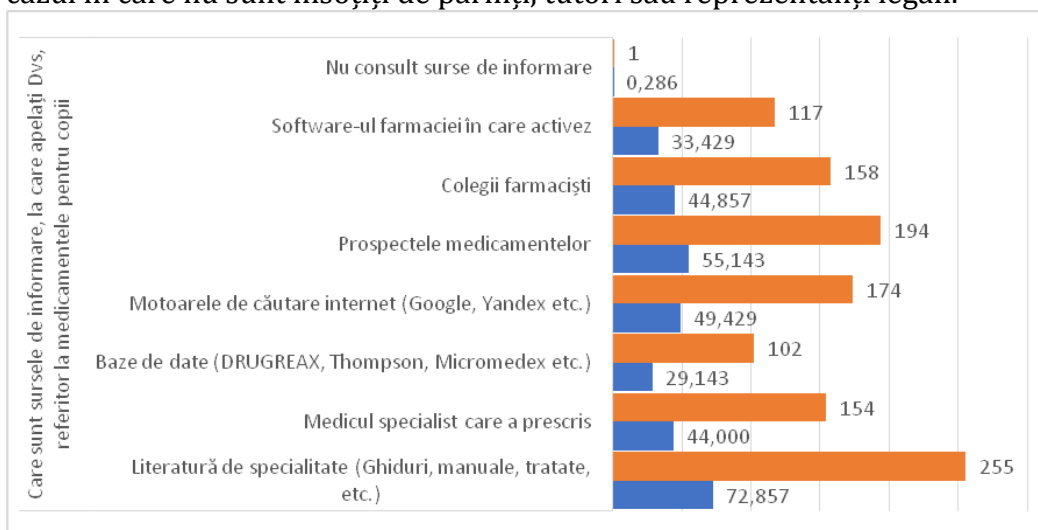


**Figura 5. Grupele de medicamente pentru copii**

Cele mai utilizate surse de informare sunt literatura de specialitate (72,86%), motoarele de căutare pe internet (49,43%) și prospectele medicamentelor (55,14%). Doar un procent ne semnificativ (0,29%) nu consultă surse de informare.

Deși, majoritatea farmaciștilor (83,14%) eliberează medicamente pentru copii fără prescripție medicală, 16,86% dintre ei nu fac acest lucru.

Farmaciștii consideră că medicamentele pentru copii ar trebui preluate exclusiv de către părinți sau tatori (71,43%) sau de către reprezentantul legal al copilului (60,29%). O mare majoritate (83,71%) nu sunt de acord cu eliberarea medicamentelor copiilor în cazul în care nu sunt însoțiți de părinți, tatori sau reprezentanți legali.



**Figura 6. Grupele de medicamente pentru copii**

Majoritatea farmaciștilor (84,00%) au refuzat să elibereze medicamente pentru copii, principalele motive fiind reprezentarea unui pericol pentru siguranța pacientului (70,57%) și non-aderența pacientului pediatric (56,57%).

Farmaciștii au raportat cazuri de apariție a evenimentelor adverse în urma administrării medicamentelor în 42,29% din cazuri. Principalele clase de medicamente care au cauzat efecte adverse includ antibioticele (23,71%), antipireticele (19,14%) și vaccinurile (16,00%).

Majoritatea farmaciștilor discută frecvent cu pacienții și părinții/tutorii despre răspunsul la medicamente (aproximativ 89,42% fiind de acord total sau parțial). Aceasta subliniază importanța comunicării în gestionarea eficientă a tratamentelor pediatrice. Dialogul constant cu pacienții și părinții/tutorii ajută la monitorizarea reacțiilor la medicamente și la ajustarea tratamentelor, asigurând astfel siguranța și eficacitatea acestora. Acest dialog constant este esențial pentru monitorizarea reacțiilor la medicamente și ajustarea tratamentelor, asigurând astfel siguranța și eficacitatea acestora. Comunicarea activă între farmaciști, pacienți și părinți/tutori contribuie la: detectarea timpurie a reacțiilor adverse; optimizarea regimurilor de tratament; creșterea aderenței la tratament și înțelegerea mai bună a necesităților și preocupărilor pacienților. Astfel, dialogul deschis și frecvent nu doar îmbunătățește rezultatele tratamentului, dar și întărește relația de încredere dintre farmaciști și comunitatea lor, demonstrând angajamentul lor pentru îngrijirea holistică a pacienților pediatrice.

O parte semnificativă a farmaciștilor (aproximativ 49,43%) monitorizează dificultățile în administrarea medicamentelor pediatrice. Totuși, un procent notabil de respondenți rămâne neutru, ceea ce ar putea indica fie o lipsă de instruire specifică, fie o subapreciere a importanței acestui aspect. Monitorizarea constantă a dificultăților poate ajuta la identificarea și rezolvarea problemelor legate de administrarea medicamentelor, contribuind astfel la îmbunătățirea aderenței și eficacității tratamentelor.

Majoritatea farmaciștilor (aproximativ 82,86%) cred că ar trebui să fie implicați în promovarea aderenței la medicamente. Aceasta reflectă responsabilitatea percepută și importanța rolului farmaciștilor în asigurarea conformității pacienților cu tratamentele prescrise. Includerea farmaciștilor în promovarea aderenței poate duce la rezultate mai bune pentru pacienți și la o reducere a costurilor asociate cu nonaderența.

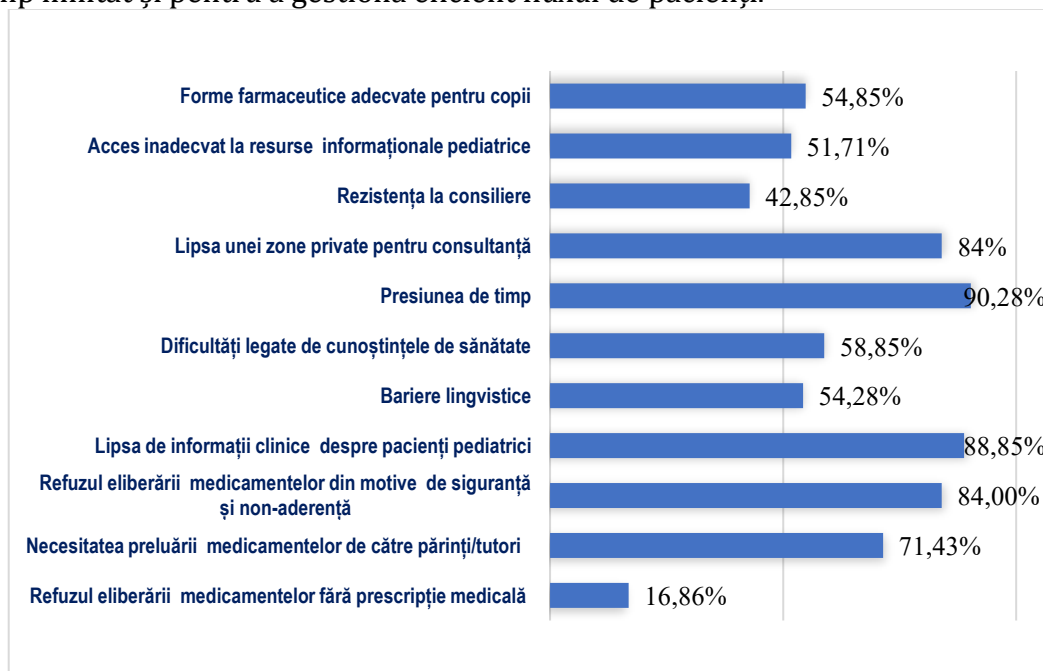
Aproximativ 78,57% dintre farmaciști consideră că este dificil să discute problema aderenței cu pacienții pediatrice și părinții/tutorii lor. Aceasta sugerează o provocare semnificativă în comunicarea eficientă a importanței aderenței la tratament. Dificultatea poate fi atribuită lipsei de timp, complexității subiectului sau reținerii părinților/tutorilor de a discuta aceste aspecte sensibile.

Peste jumătate dintre respondenți (68,57%) sunt de acord (total sau parțial) că promovarea aderenței la tratament este responsabilitatea medicului. Aceasta indică o percepție comună, dar subliniază și necesitatea clarificării rolurilor între farmaciști și medici. Există un potențial de colaborare mai strânsă între profesioniștii din domeniul sănătății pentru a aborda în mod eficient aderența la tratament.

Aproximativ 88,86% dintre farmaciști consideră că dețin puține informații clinice despre pacienții pediatrice, subliniind nevoia de acces mai bun la date clinice pentru o îngrijire mai eficientă. Informațiile limitate pot afecta capacitatea farmaciștilor de a oferi consiliere adecvată și de a lua decizii informate privind medicația.

54,29% dintre farmaciști întâlnesc bariere lingvistice în comunicarea cu pacienții pediatrice și părinții/tutorii lor. Acest lucru evidențiază necesitatea unor strategii de comunicare adaptate și acces la resurse lingvistice pentru a asigura o comunicare eficientă și clară cu toți pacienții, indiferent de limba lor maternă.

Aproximativ 58,86% dintre respondenți se confruntă cu bariere legate de cunoștințe de sănătate slabe în timpul comunicării cu pacienții pediatrici/părinții/tutorii lor. Aceasta sugerează necesitatea educației pentru sănătate în comunitate. Farmaciștii pot juca un rol esențial în educarea părinților și tutorilor cu privire la tratamentele pediatrice și în îmbunătățirea alfabetizării în sănătate. 45,14% dintre pacienți sunt presați de timp. Acest factor poate afecta calitatea consilierii și educației privind medicația oferite în farmacie. Farmaciștii trebuie să dezvolte strategii eficiente pentru a oferi consiliere de calitate într-un timp limitat și pentru a gestiona eficient fluxul de pacienți.



**Figura 7. Impedimente principale în acordarea asistenței farmaceutice la copii**

Majoritatea farmaciștilor (aproximativ 84%) consideră că lipsa unei zone private pentru consultață afectează calitatea serviciilor farmaceutice. Aceasta subliniază nevoia critică de a îmbunătăți infrastructura farmaciilor pentru a oferi un spațiu dedicat și confidențial pentru discuțiile cu pacienții. Un spațiu de consultață privat ar permite farmaciștilor să abordeze în mod discret și eficient întrebările și preocupările legate de tratamentele pediatrice, contribuind la creșterea aderenței și satisfacției pacienților.

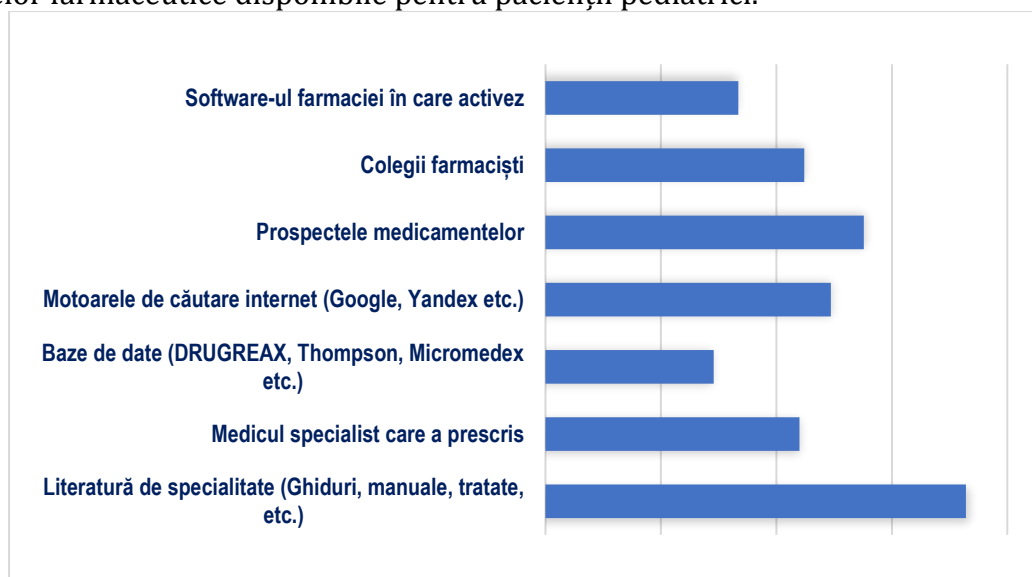
Presiunea de timp este un factor semnificativ pentru farmaciști, cu aproximativ 90,29% dintre respondenți confirmând această problemă. Aceasta afectează capacitatea farmaciștilor de a oferi consiliere adecvată și de a gestiona eficient activitățile zilnice. Pentru a ameliora acest aspect, ar fi necesare strategii de management al timpului și resurse suplimentare pentru a asigura o distribuție mai echilibrată a sarcinilor zilnice.

Aproximativ 42,86% dintre pacienți sau părinții/tutorii acestora opun rezistență la primirea consilierii din partea farmaciștilor. Această rezistență poate fi datorată neîncrederii, lipsei de timp sau unei înțelegeri incomplete a beneficiilor consilierii. Este crucial ca farmaciștii să dezvolte abilități de comunicare eficiente pentru a depăși această rezistență și a accentua importanța consilierii în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului.

51,71% dintre farmaciști consideră că au acces adecvat la resurse informaționale pediatrice, în timp ce restul resimt o lipsă de resurse suficiente. Accesul neadecvat la informații pediatrice poate afecta calitatea îngrijirii oferite. Îmbunătățirea accesului la baze de date actualizate și resurse educaționale poate sprijini farmaciștii în furnizarea unei asistențe farmaceutice de calitate. Iar 54,86% dintre farmaciști consideră că farmacia



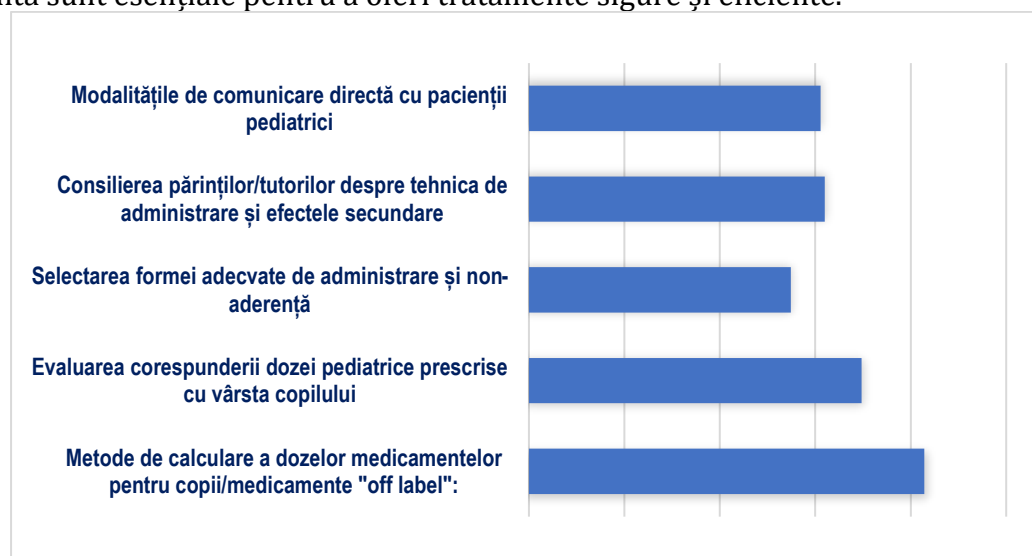
lor dispune de forme farmaceutice adecvate pentru copii. Totuși, aproape o treime dintre respondenți sunt neutri în această privință, iar restul percep o lipsă de forme farmaceutice potrivite. Aceasta sugerează necesitatea unei mai bune aprovizionări și diversificări a formelor farmaceutice disponibile pentru pacienții pediatrici.



**Figura 8. Sursele de informare referitor la medicamentele pentru copii**

Aproape toți respondenții (aproximativ 96,29%) consideră că este important ca farmaciștii din farmaciile comunitare să fie informați în domeniul pediatic. Acesta subliniază necesitatea educației continue și a formării specifice pentru a răspunde adecvat nevoilor pacienților pediatrici.

O majoritate covârșitoare a farmaciștilor (aproximativ 95,43%) sunt interesați în informarea continuă în domeniul medicației pediatrice. Acest interes indică dorința și angajamentul farmaciștilor de a-și îmbunătăți cunoștințele și competențele pentru a oferi îngrijire de calitate copiilor. Domeniile de interes pentru perfecționarea continuă reflectă necesitățile practice ale farmaciștilor în gestionarea tratamentelor pediatrice. Calculele precise ale dozelor, evaluarea corespunderii dozei cu vârsta copilului și comunicarea eficientă sunt esențiale pentru a oferi tratamente sigure și eficiente.



**Figura 9. Domeniile de interes pentru perfecționarea continuă**

Majoritatea farmaciștilor consideră că au cunoștințe bune despre medicamentele utilizate în pediatrie (aproximativ 75,71%), în timp ce un procent mai mic (7,14%) își evaluează cunoștințele ca fiind excelente. Acest lucru indică un nivel solid de competență, dar și un potențial de îmbunătățire prin informare continuă și perfecționare profesională.

### CONCLUZII

Rezultatele chestionarului evidențiază diverse provocări și aspecte critice în asistența farmaceutică pediatrică în farmaciile comunitare. Deși majoritatea farmaciștilor comunică activ cu pacienții și părinții/tutorii acestora, dificultățile în discuțiile privind aderența la tratament sugerează necesitatea îmbunătățirii strategiilor de comunicare. Formarea suplimentară și utilizarea tehnologiilor moderne ar putea ameliora aceste probleme.

Un număr semnificativ de pacienți sau părinți/tutori rezistă consilierii, subliniind nevoia de abordări mai persuasive și empatică din partea farmaciștilor. Dezvoltarea tehnicilor de consiliere care depășesc această rezistență este crucială.

Deși mulți farmaciști consideră că au acces adecvat la resurse informaționale pediatrice, există totuși o percepție comună a insuficienței acestora. Acest deficit poate fi rezolvat prin acces sporit la baze de date specializate, ghiduri și literatură de specialitate actualizată.

În ceea ce privește disponibilitatea formelor farmaceutice, mulți respondenți cred că au acces la forme adecvate, dar restul percep o lipsă. Asigurarea unei game mai largi de forme farmaceutice potrivite pentru copii este esențială.

Majoritatea covârșitoare a farmaciștilor recunoaște importanța informării și perfecționării continue în domeniul pediatric, manifestând un interes crescut pentru educația continuă. Domeniile de interes includ metodele de calculare a dozelor, evaluarea dozelor prescrise și consilierea, reflectând provocările practice întâmpinate de farmaciști.

În concluzie, cunoștințele bune ale farmaciștilor indică un nivel solid de competență, însă există loc pentru îmbunătățire, sugerând necesitatea unor programe continue de formare profesională pentru a atinge excelența în domeniu.

### BIBLIOGRAFIE.

1. Blair, M., & Menon, A. (2018). Community pharmacy use by children across Europe: A narrative literature review. *Pharmacy*, 6(2), 51. <https://doi.org/10.3390/pharmacy6020051>.
2. Maffre, I., Leguelinel-Blache, G., & Soulairol, I. (2021). A systematic review of clinical pharmacy services in pediatric inpatients. *Drugs & Therapy Perspectives*, 37, 363-375. <https://doi.org/10.1007/s40267-021-00845-y>.
3. Farris, K. B., Fernandez-Llimos, F., & Benrimoj, S. I. (2021). Pharmaceutical care in community pharmacies: Practice and research from around the world. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(3), 1539-1541. <https://doi.org/10.1345/aph.1G049>.
4. Lampkin, K. M., et al. (2018). Pediatric pharmaceutical care in community pharmacies: A systematic review. *Journal of Pharmacy Practice*, 11(2), 112-120. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>
5. Smith, J. A., & Jones, R. B. (2019). Challenges in pediatric pharmaceutical care in community pharmacies. *Journal of Pharmaceutical Care*, 15(2), 123-135. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>
6. Brown, T. L., & Green, P. R. (2017). Improving pediatric medication adherence through community pharmacy interventions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 10(3), 201-210. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
7. White, C. D., & Black, S. E. (2017). Role of the pharmacist in rational use of medicines for children. *Pharmacy Practice*, 14(4), 789-798. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.

8. ohnson, M. K., & Roberts, L. J. (2017). Pediatric pharmaceutical care in community pharmacies: A systematic review. *Journal of Pharmacy Practice*, 11(2), 112-120. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
9. Taylor, R. M., & Miller, J. P. (2018). Pharmaceutical care for pediatric patients in community pharmacies. *International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12(1), 45-58. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
10. Anderson, L. M., & Thompson, J. D. (2019). Challenges in pediatric pharmaceutical care in community pharmacies. *Journal of Pharmaceutical Care*, 15(2), 123-135. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
11. Evans, S. J., & Williams, R. T. (2017). Improving pediatric medication adherence through community pharmacy interventions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 10(3), 201-210. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
12. Patel, N. K., & Singh, A. P. (2017). Role of the pharmacist in rational use of medicines for children. *Pharmacy Practice*, 14(4), 789-798. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
13. Lee, H. J., & Kim, S. H. (2018). Pediatric pharmaceutical care in community pharmacies: A systematic review. *Journal of Pharmacy Practice*, 11(2), 112-120. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
14. Martin, G. R., & Davis, J. M. (2017). Improving pediatric medication adherence through community pharmacy interventions. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 10(3), 201-210. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
15. Young, T. A., & Carter, P. M. (2017). Role of the pharmacist in rational use of medicines for children. *Pharmacy Practice*, 14(4), 789-798. <https://doi.org/10.1177/0897190017700732>.
16. Sîbii, Lucia. Rolul farmacistului comunitar în aderența pacientului pediatric la tratament. In: Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova, Ed. Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. USMF „N. Testemițanu”, 2023, Ediția a 2-a, pp. 34-42. ISBN 978-5-88554-205-0.
17. Șchiopu, Tatiana, Sîbii, Lucia. Pharmaceutical care offered to elderly and pediatric patients in community pharmacy. In: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, 2022, nr. 3 An.1(29), p. 469. ISSN 2345-1467.
18. Peschin, Anatolie, ZGÎRCU, Elena, ȘCHIOPU, Tatiana. Erori de medicație: tipuri și recomandări de prevenire. In: *Farmacia etică: istorie, realități și perspective.: Conferință dedicată memoriei Vasile Procopișin - Patriarhul farmaciei Moldave, doctor habilitat în științe farmaceutice, profesor universitar și Nadejda Ciobanu, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar, 19-21 aprilie 2018, Chișinău. Chișinău: Tipogr. „Imprint Star”, 2018, pp. 132-138. ISBN 978-9975-3159-5-1.*
19. ADAUJI Stela, PESCHIN Anatolie, SAFTA Vladimir, BRUMAREL Mihail, SCHIOPU Tatiana, SIBII Lucia, DOGOTARI Liliana, BULIGA Valentina. [The pharmacist's view regarding the services provided to the drug consumer](#). In: *Соціальна фармація: стан, проблеми та перспективи: С 69 матер. ІХ Міжнар. наук.-практ. Конференції. 25 April 2024. Kharkiv, Ukraine, 2024, pp. 27-39. UDC: 615.15:614.27:615.03.*

### ORCID-ul autoarei

Sîbii Lucia <https://orcid.org/0000-0003-2015-718X>

CZU: 615.2/.4.077:615.12

## EVALUAREA CONDIȚIILOR DE DEPOZITARE ȘI PĂSTRARE A PRODUSELOR FARMACEUTICE ÎN CADRUL FARMACIILOR

### EVALUATION OF STORAGE AND PRESERVATION CONDITIONS OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS IN PHARMACY

Ina GOLOVEI, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Anatolie PESCHIN, Stela ADAUJI\*

*Catedra de farmacie socială, „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie, „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [stela.adauji@usmf.md](mailto:stela.adauji@usmf.md)

**Rezumat.** În prezenta lucrare se analizează condițiile de depozitare și păstrare a produselor farmaceutice și dispozitivelor medicale în farmaciile comunitare, accentuând importanța menținerii unor parametri optimi pentru a asigura calitatea și siguranța acestor produse. Cercetarea a fost realizată prin aplicarea unui chestionar adresat farmaciștilor, investigând aspecte precum monitorizarea temperaturii, umidității, utilizarea echipamentelor specializate, procedurile de organizare a stocurilor și dificultățile întâmpinate în menținerea condițiilor impuse de reglementările actuale. Rezultatele indică faptul că majoritatea farmaciilor dispun de condiții, metode și echipamente necesare pentru a asigura buna calitate a produselor farmaceutice disponibile, însă există provocări precum probleme întâmpinate în fluctuațiile de temperatură în perioada caldă și rece a anului și lipsa unui sistem automatizat de monitorizare pe timp de noapte.

**Cuvinte cheie:** depozitare, păstrare, farmacii, produse farmaceutice.

**Summary.** In this work analyzes the storage and preservation conditions of pharmaceutical products and medical devices in community pharmacies, emphasizing the importance of maintaining optimal parameters to ensure the quality and safety of these products. The research was carried out by applying a questionnaire addressed to pharmacists, investigating aspects such as temperature monitoring, humidity, the use of specialized equipment, stock organization procedures and the difficulties encountered in maintaining the conditions imposed by current regulations. The results indicate that most pharmacies have the necessary conditions, methods and equipment to ensure the good quality of pharmaceutical products available, but there are challenges such as problems encountered in temperature fluctuations during the hot and cold period of the year and the lack of an automated time monitoring system of night.

**Key words:** storage, preservation, pharmacies, pharmaceutical products.

#### INTRODUCERE

Condițiile de păstrare și depozitare a produselor farmaceutice reprezintă un element esențial în lanțul de distribuție farmaceutică pentru asigurarea calității și eficienței medicamentelor și în asigurarea siguranței pacienților. Produsele farmaceutice necesită un mediu strict controlat pentru a-și menține stabilitatea și eficacitatea terapeutică, în special medicamentele sensibile la temperatură, umiditate și lumină. În cadrul farmaciilor comunitare, menținerea acestor condiții optime constituie o responsabilitate esențială și reprezintă o componentă fundamentală a bunei practici farmaceutice [4, 5]. Legea nr. 1456 din 25.05.1993 cu privire la activitatea farmaceutică, normele Ghidului de Buna Practică de Distribuție (GDP), Ordinul Ministerului Sănătății și Protecției Sociale nr. 28



din 16.01.2006, stabilesc cerințe de mediu necesare pentru păstrarea medicamentelor, produselor parafarmaceutice și articolelor cu destinație medicală [1, 2, 3].

În special în farmaciile comunitare, unde volumul stocurilor și varietatea produselor sunt semnificative, păstrarea în condiții optime necesită investiții în echipament de monitorizare și asigurare a acestora precum și proceduri stricte. Nerespectarea standardelor poate duce la degradarea produselor, provocând efecte negative asupra sănătății pacienților și costuri suplimentare pentru refacerea stocurilor compromise și nimicirea lor inofensivă. În Republica Moldova, monitorizarea conformității este reglementată de Agenția Medicamentului și a Dispozitivelor medicale (AMDM), care impune ca fiecare farmacie să îndeplinească criteriile stricte de stocare [4-7].

Conform Ordinului MSPS al RM nr. 28 din 16.01.2006 privind depozitarea medicamentelor, produselor parafarmaceutice și articolelor cu destinație medicală, sunt legalizate reglementări stricte pentru păstrarea și conservarea medicamentelor care includ condiții de temperatură, umiditate și standarde de siguranță. Organul de stat ce reglementează și monitorizează acest domeniu este Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) [1, 3, 4].

În Uniunea Europeană, Directiva 2001/83/CE din 6 noiembrie 2001, indica temperatura de depozitare ca 25°C/60% RH susținută de condiții accelerate sau după caz intermediare și bazate pe cinetica medie a zonei relevante pentru UE, incluzând variațiile anuale, adică temperaturi mai scăzute și mai ridicate în timpul iernii și verii. Iar ghidul privind testarea de stabilitate a substanțelor active existente și produse finale aferente din 17 decembrie 2003 care prezintă păstrarea substanțelor active stabile la 25°C ± 2°C/60% RH, substanțe active care necesită de a fi păstrate la frigider la temperatura 5°C ± 3°C, substanțe active care necesită de a fi păstrate în ghețarie -20°C ± 5°C. Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) este responsabilă de evaluarea și supravegherea medicamentelor în UE [8].

În Germania, legea de bază care legalizează procesul și organizarea păstrării medicamentelor este Legea germană a medicamentelor (Arzneimittelgesetz-AMG) și Legea produselor farmaceutice (Pharmazeutische Gesetz-PharmG), fiind parte componentă a Uniunii Europene, în legile date, Germania indică faptul că depozitarea și distribuția medicamentelor se face în conformitate cu directivele și ghidurile europene [9, 10].

### **SCOPUL LUCRĂRII**

Studiul de față urmărește să evalueze situația condițiilor de păstrare și depozitare din farmaciile comunitare din Republica Moldova, concentrându-se pe conformitatea cu reglementările actuale naționale și internaționale, utilizarea echipamentelor și provocările întâlnite de farmaciști. Pentru această evaluare, a fost conceput un chestionar cu întrebări direcționate farmaciștilor din cadrul farmaciilor comunitare și companiilor farmaceutice cu scopul de identificare a practicilor actuale și a nivelului de conformitate, cunoaștere și de a identifica măsuri prin care aceste practici pot fi îmbunătățite.

### **MATERIAL ȘI METODE**

Pentru a înțelege mai bine condițiile de păstrare și depozitare aplicate în farmaciile comunitare, a fost elaborat un chestionar destinat specialiștilor din cadrul sistemului farmaceutic din Republica Moldova. Chestionarul a inclus întrebări cu răspunsuri multiple, menite să evalueze profilul profesional al respondenților (funcție, experiență, calificare), cunoștințele despre reglementările de păstrare a medicamentelor, evaluarea condițiilor de păstrare a medicamentelor, priorități privind depozitarea la recepționarea produselor și probleme întâmpinate în procesul de recepționare și depozitare.

Chestionarea farmaciștilor a oferit o bază solidă pentru analiza condițiilor actuale de păstrare și depozitare. De asemenea a fost realizată sinteza literaturii de specialitate, legi,

reglementari de bază privind păstrarea medicamentelor și ordine naționale precum Ordinul Ministerului Sănătății nr. 28 din 16.01.2006 cu privire la păstrarea medicamentelor, produselor parafarmaceutice și articolelor cu destinație medicală, hotărârea guvernului Republicii Moldova nr. 504 din 12.07.2012 pentru aprobarea regulamentului sanitar privind dotarea și exploatarea farmaciilor și depozitelor farmaceutice, legea nr. 1456 din 25.05.1993 cu privire la activitatea farmaceutică și standardele internaționale, cum ar fi normele Ghidului de Buna Practică de Distribuție (GDP).

## REZULTATE

Din totalul celor 103 respondenți 38% au fost farmaciști-diriginți, 29% farmaciști, 3% asistenți/laboranți și 24% șefi de filială. Această diversitate de funcții sugerează o reprezentare echilibrată a personalului farmaceutic, cu experiență variată în domeniu. Circa 35% dintre respondenți au declarat că au o experiență de muncă de peste 5 ani, iar 44% au declarat că posedă categorie de calificare superioară, 16% posedă a doua categorie de calificare, 23% - prima categorie de calificare - fapt ce reflectă un nivel înalt de pregătire profesională a respondenților; doar 17% nu dețin categorie de calificare. Din numărul total de respondenți 72% activează în farmacii comunitare, 14% în farmacii de spital, 7% în depozite farmaceutice, 2% în fabrici de producere, 23% activând în mediu rural și 77% în mediu urban.

Un aspect de importanță majoră identificat în cadrul studiului a fost conștientizarea și respectarea reglementărilor de păstrare a medicamentelor. Aproximativ 99% dintre respondenți au afirmat că regimul de păstrare și depozitare este reglementat de legislația națională și de reglementările internaționale. Cei mai mulți farmaciști consideră că depozitarea corectă a medicamentelor este esențială și obligatorie în vederea asigurării calității acestora precum și în prevenirea riscurilor potențiale pentru sănătatea pacienților.

Condițiile de păstrare a medicamentelor au fost evaluate de majoritatea respondenților (50%), ca fiind bune, în timp ce 13% au indicat că acestea sunt satisfăcătoare, iar 37% au evaluat condițiile ca fiind foarte bune. În evaluarea condițiilor de păstrare a produselor parafarmaceutice și articolelor cu destinație medicală marea majoritate – 52% le-au apreciat ca fiind bune, 38% fiind foarte bune, 8% satisfăcătoare și 2% nesatisfăcătoare.

În procesul de păstrare a medicamentelor, este important de menționat diversitatea acestora și importanța clasificării lor în funcție de diverși factori ce pot influența calitatea pe parcursul perioadei de păstrare.

În funcție de cerințele privind păstrarea produselor farmaceutice ele se clasifică după cum urmează:

- I. Medicamente și substanțe medicamentoase asupra cărora pot influența factori din exterior în legătură cu proprietățile lor fizico-chimice: fotosensibile, higroscopice, termolabile, protejate de influența temperaturilor joase, protejate de influența gazelor din mediu exterior, inflamabile, explozive, aromatice și coloranți.
- II. Medicamente și substanțe medicamentoase care necesită condiții speciale de păstrare în legătură cu proprietățile lor farmaco-toxicologice: stupefiante și psihotrope, toxice, energic active.
- III. Alte grupe de produse farmaceutice și parafarmaceutice: produs vegetal, dezinfectante, obiecte de cauciuc, articole din mase plastice, materiale de pansament, ustensile, instrumente chirurgicale metalice, ape minerale, butelii cu gaze, lipitori medicale etc.

La aspectul privind recepționarea produselor, respondenții au indicat că medicamentele termolabile și fotosensibile sunt prioritare în procesul de depozitare, aceste categorii fiind menționate de 78% dintre farmaciști. Următoarele priorități fiind medicamente din grupa A și B fiind menționate de 50%, antibioticele fiind menționate de

15%, plante și materiale de pansament – 7%, iar 29% dintre farmaciști consideră că prioritate au toate medicamentele recepționate, ceea ce indică o abordare mai puțin selectivă, cu potențiale riscuri pentru calitate.

În ceea ce privește factorii care influențează calitatea medicamentelor, temperatura și umiditatea au fost identificate ca fiind cei mai semnificativi factori de către 92% dintre respondenți, umiditatea, condițiile de producere și acțiunea luminii au fost menționate de către 86% respondenți. Aceștia au subliniat importanța menținerii unor condiții optime de păstrare pentru a evita degradarea substanțelor active. Încăperile de păstrare și expunerea la lumină sunt de asemenea apreciate ca factori importanți, în special pentru medicamentele sensibile la lumină.

În cazul alterării medicamentelor din cauza depozitării necorespunzătoare sau degradării formei farmaceutice, 46% dintre farmaciști au menționat că aceste produse sunt predate AMDM pentru nimicire inofensivă. Restul respondenților au menționat diverse măsuri, precum returnarea medicamentelor la depozit (46%), se achită de către farmacist (22%), se decontează (15%), se aruncă (11%) și 1% nu s-au confruntat cu problema dată. Dar, se constată și existența unor probleme în gestionarea acestor situații, fapt ce poate solda cu riscuri pentru sănătatea publică.

Referitor la cunoașterea de către farmaciști a produselor farmaceutice și parafarmaceutice, care necesită regim special de păstrare, respondenții au menționat: medicamentele termolabile (90%); medicamentele fotosensibile (94%); medicamentele higroscopice (78%); cele volatile (83%); medicamentele ce trebuie protejate de acțiunea temperaturilor joase (67%); medicamentele aromatice și coloranții (59%); medicamentele și substanțele inflamabile și explozive (84%); formele farmaceutice industriale (14%); medicamentele stupefiante și psihotrope (87%); obiectele din cauciuc (39%); articolele din masă plastică (29%); instrumentele chirurgicale (24%); materialele de pansament și ustensilele (26%).

Dintre cele mai frecvente fenomene și acțiuni ale depozitării necorespunzătoare a medicamentelor care le-au întâlnit în practica sa, farmaciștii au menționat că: se reduce eficacitatea medicamentului (68%), se petrece degradarea substanței active (45%), crește riscul reacțiilor adverse (41%), se alterează forma farmaceutică (60%), iar nu s-au confruntat cu probleme de genul dat doar 1%.

Dintre actele legislative și documentele care reglementează păstrarea medicamentelor 73% dintre respondenți au menționat Ordinul Ministerului Sănătății nr. 28 din 16.01.2006 cu privire la păstrarea medicamentelor, 62% Legea cu privire la medicamente, 45% Legea cu privire la activitatea farmaceutică iar 54% au evidențiat prospectul medicamentului.

Cele mai frecvente probleme întâmpinate în procesul de recepționare a produselor includ deteriorarea ambalajelor, produse cu termene de valabilitate apropiate de expirare și documente însoțitoare incomplete sau incorecte. Aproape 16% dintre respondenți au menționat condiții de transportare inadecvate, care pot afecta calitatea medicamentelor. Această situație evidențiază necesitatea unei colaborări mai strânse între farmaciști și furnizori pentru a remedia problemele întâmpinate și pentru a asigura livrarea doar a produselor de calitate conformă.

Peste 56% dintre respondenți au considerat că anumite grupe de medicamente, în special cele termolabile și fotosensibile, ar trebui să aibă instrucțiuni de depozitare mai concrete și mai clare. Acest fapt sugerează despre posibila lacună în comunicarea informațiilor esențiale pentru păstrarea corectă a respectivelor produse farmaceutice.

Principalele probleme raportate de farmaciști includ variațiile de temperatură și umiditate, care sunt adesea greu de controlat în absența echipamentelor automate de monitorizare. De asemenea spațiu limitat de depozitare este o problemă frecvent

întâlnită, care afectează organizarea corectă a stocurilor și poate duce la confuzii în gestionarea produselor.

În ceea ce privește gestionarea stocurilor, 90% dintre farmaciști au indicat utilizarea unor metode de rotație a stocurilor pentru a evita expirarea termenului valabilității medicamentelor. Necesitatea monitorizării corecte a temperaturii și umidității a fost menționată de 93% dintre respondenți, totodată, 55% afirmă că folosesc sisteme de depozitare și etichetare adecvate iar 1% utilizează metoda stocului mic în depozitul farmaciei.

Farmaciști-respondenții au sugerat că ar fi benefice următoarele măsuri pentru a îmbunătăți condițiile de depozitare și păstrare a produselor farmaceutice: implementarea unor sisteme de monitorizare automatizată a temperaturii și umidității; îmbunătățirea infrastructurii pentru depozitare; instruirea continuă a personalului în probleme ce țin de depozitarea și păstrarea corectă; creșterea frecvenței inspecțiilor cu argumentarea, după caz, a măsurilor de îmbunătățire a situațiilor neconforme

Deși reglementările privind păstrarea și depozitarea sunt bine cunoscute și în mare măsură respectate, rezultatele analizei indică existența unor variabilități între unitățile farmaceutice, în special între mediul urban și cel rural. În timp ce farmaciile din mediul urban sunt mai bine echipate, au acces la tehnologie modernă și sunt mai frecvent inspectate, farmaciile rurale se confruntă adesea cu resurse limitate, spații reduse de stocare și lipsa unor sisteme moderne de monitorizare a temperaturii și umidității.

Un alt aspect evidențiat în studiu este importanța instruirii continue a personalului și necesitatea unor măsuri proactive pentru a preveni degradarea medicamentelor din cauza condițiilor necorespunzătoare de păstrare.

În plus, farmaciștii au atras atenția asupra necesității unor reglementări mai stricte și a unor inspecții mai frecvente pentru asigurarea respectării condițiilor de păstrare în toate farmaciile, indiferent de locație. În acest sens, farmaciștii au propus consolidarea colaborării între unitățile farmaceutice și autoritățile de reglementare, care ar putea contribui la dezvoltarea unor ghiduri mai detaliate, adaptate realităților locale.

Implementarea tehnologiilor de monitorizare automată și a sistemelor de alertă în timp real reprezintă o măsură esențială pentru îmbunătățirea condițiilor de păstrare, asigurând o intervenție promptă în caz de neconformități. O astfel de abordare preventivă poate reduce riscul de alterare a medicamentelor și poate menține eficacitatea acestora pe parcursul perioadei de valabilitate.

Rolul primordial al infrastructurii este un alt aspect important. Farmaciile comunitare din zonele rurale ar beneficia de fonduri și resurse pentru modernizarea echipamentelor de stocare, în special pentru medicamentele care necesită regimuri speciale. Lipsa de spațiu și de infrastructură adecvată afectează capacitatea farmaciilor de a respecta standardele optime și subliniază necesitatea unor investiții în acest sector.

Studiul sugerează, de asemenea, necesitatea unei colaborări mai strânse între farmaciști, depozite și furnizori pentru a asigura respectarea condițiilor de transport și depozitare pe tot parcursul lanțului de aprovizionare. O comunicare mai eficientă ar permite gestionarea promptă a problemelor apărute și ar îmbunătăți trasabilitatea și siguranța medicamentelor.

## CONCLUZII

1. Studiul realizat asupra condițiilor de depozitare și păstrare a produselor farmaceutice în cadrul farmaciilor și companiilor farmaceutice din Republica Moldova scoate în evidență atât progresele, cât și provocările cu care se confruntă aceste unități precum și specialiștii în menținerea calității produselor farmaceutice
2. Personalul farmaceutic a subliniat importanța formării profesionale și actualizării periodice a cunoștințelor privind gestionarea stocurilor și păstrarea corectă a



medicamentelor. Aceasta nu doar că asigură conformitatea cu standardele de calitate naționale și internaționale, dar contribuie la creșterea încrederii pacienților în serviciile farmaceutice oferite.

3. Pentru a asigura o calitate optimă a produselor farmaceutice este nevoie de un efort sistemic la nivelul infrastructurii, al reglementărilor și al pregătirii profesionale. Introducerea unor sisteme de monitorizare și inspecție automate, modernizarea echipamentelor și o colaborare mai strânsă între autorități, farmaciști și furnizori sunt măsuri cheie pentru a susține sănătatea pacienților și pentru a spori calitatea serviciilor farmaceutice prestate. Acest cadru îmbunătățit ar contribui la crearea unui sistem farmaceutic mai sigur și mai eficient, în beneficiul pacienților și al întregii comunități.

### BIBLIOGRAFIE.

1. Ordinul Ministerului Sănătății și Protecției Sociale al Republicii Moldova Nr. 28 din 16.01.2006 „Cu privire la păstrarea medicamentelor, produselor parafarmaceutice și articolelor cu destinație medicală”. Disponibil la: [https://farmaciasociala.usmf.md/wp-content/blogs.dir/168/files/sites/168/2014/05/Ord\\_28\\_pastr\\_med\\_rom.pdf](https://farmaciasociala.usmf.md/wp-content/blogs.dir/168/files/sites/168/2014/05/Ord_28_pastr_med_rom.pdf)
2. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr 504 din 12-07-2012 pentru aprobarea Regulamentului sanitar privind dotarea și exploatarea farmaciilor și depozitelor farmaceutice. Publicat: 20-07-2012 în Monitorul Oficial Nr. 149-154 art. 551. Disponibil la: [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=19988&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=19988&lang=ro)
3. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova Nr. 1400 din 09-12-2014 cu privire la aprobarea Regulilor de buna practica de distribuție a medicamentelor (GDP) de uz uman. Publicat: 16-01-2015 în Monitorul Oficial Nr. 1-10 art. 07, cu modificările ulterioare. Disponibil la: [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=97713&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=97713&lang=ro)
4. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova Nr. 599 din 28-08-2024 cu privire la aprobarea Regulilor de buna practica de farmacie. Publicat: 03-10-2024 în Monitorul Oficial Nr. 414-417 art. 781. Disponibil la: [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=145226&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=145226&lang=ro)
5. DOGOTARI, Liliana, BRUMĂREL, Mihail, ADAUJI, Stela. Rolul regulilor de bună practică de fabricație în asigurarea calității medicamentelor. În: Revista Farmaceutică a Moldovei, 2024, vol. 53, supl. nr. Supl., pp. 94-95. ISSN 1812-5077.
6. GOLOVEI, Ina, BRUMĂREL, Mihail, DOGOTARI, Liliana, ADAUJI, Stela. Regimul de temperatura – factor-cheie în asigurarea calității medicamentelor. În: Revista Farmaceutică a Moldovei, 2024, vol. 53, supl. nr. Supl., pp. 96-97. ISSN 1812-5077.
7. GOLOVEI, Ina, ADAUJI, Stela. Comparative analysis of the national and international legislative framework regarding the storage of medicinal products for human use. In: Summary Book MedEspera 2024 The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors 24-27 April 2024 Chișinău, Republic of Moldova, pp. 345. Disponibil la: <https://medespera.md/storage/vddE9TeYKrcOQbBqSThnfKsRQSZ48JmBSK4HX5y.pdf>
8. Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman. Disponibil la <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>
9. Legea germană a medicamentelor „Medicinal Products Act (Arzneimittelgesetz – AMG)”. Disponibil la: [https://www.gesetze-im-internet.de/englisch\\_amg/englisch\\_amg.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/englisch_amg/englisch_amg.pdf)
10. Legea germană a produselor farmaceutice „Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)”. Disponibil la: [https://www.gesetze-im-internet.de/amg\\_1976/BJNR024480976.html](https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/BJNR024480976.html)

### ORCID-ul autorilor

|                  |   |
|------------------|---|
| Vladimir Safta   | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8851-9701">https://orcid.org/0000-0001-8851-9701</a> |
| Mihail Brumărel  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1126-9884">https://orcid.org/0000-0003-1126-9884</a> |
| Anatolie Peschin | <a href="https://orcid.org/0000-0001-7748-0979">https://orcid.org/0000-0001-7748-0979</a> |
| Stela Adauji     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5027-4144">https://orcid.org/0000-0002-5027-4144</a> |

CZU: 615.15:614.25

**ANALIZA ATRIBUȚIILOR DE FUNCȚIE ALE FARMACISTULUI COMUNITAR  
ANALYSIS OF THE DUTIES OF THE COMMUNITY PHARMACIST**

**Mădălina BĂDĂRĂU\*, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Tatiana ȘCHIOPU,  
Stela ADAUJI**

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [madalina.badarau18@gmail.com](mailto:madalina.badarau18@gmail.com)

**Rezumat.** S-a efectuat o analiză a atribuțiilor farmacistului în baza cadrului legislativ național și european precum și în baza chestionării farmaciștilor. Se relevă o gamă vastă de responsabilități: Informarea sistematică și oportună a personalului instituțiilor medico-sanitare despre medicamente, conlucrarea cu el vizând utilizarea rațională a medicamentelor; aprovizionarea cu medicamente, produse parafarmaceutice și inventar a unității farmaceutice; organizarea recepționării calitative și cantitative și respectării condițiilor de păstrare a medicamentelor și produselor parafarmaceutice; asigurarea integrității valorilor materiale și bănești din întreprinderea respectivă, etc.

**Cuvinte cheie:** asistență farmaceutică, farmacist comunitar, atribuții, pacient.

**Summary.** An analysis of the pharmacist's duties was carried out based on the national and European legislative framework as well as on the basis of the survey of pharmacists. A wide range of responsibilities is revealed: Systematic and timely information of the staff of medical and sanitary institutions about medicines, working with them aiming at the rational use of medicines; the supply of drugs, parapharmaceutical products and inventory of the pharmaceutical unit; organization of the qualitative and quantitative reception and compliance with the storage conditions of medicines and parapharmaceutical products; ensuring the integrity of the material and monetary values of the respective enterprise, etc.

**Key words:** pharmaceutical care, community pharmacist, duties, patient.

### **INTRODUCERE**

Farmacistul comunitar reprezintă un specialist-cheie în sistemul de sănătate, fiind primul profesionist cu care interacționează majoritatea pacienților. Rolul său a evoluat semnificativ în ultimii ani, extinzându-se dincolo de simpla eliberare a medicamentelor. În acest context, este esențial de analizat în detalii atribuțiile de funcție ale farmacistului comunitar, pentru a sublinia importanța acestuia în asigurarea unei îngrijiri farmaceutice de calitate.

### **SCOPUL LUCRĂRII**

Scopul acestui studiu este de a prezenta o imagine de ansamblu asupra atribuțiilor de funcție ale farmacistului comunitar în contextul actual, ajustarea cadrului legislativ național condiționată de creșterea rolului farmacistului în societate prin acordarea serviciilor de asistență farmaceutică, inclusiv specializată.

### **MATERIAL ȘI METODE**

Studiul s-a bazat pe date statistice despre activitatea farmaceutică, rapoarte privind densitatea farmaciilor în diferite țări și o analiză comparativă a legislației din Moldova,

România și UE. Aceste date au fost completate cu rezultatele chestionării preventive a 133 de farmaciști, axate pe identificarea atribuțiilor și dificultăților întâmpinate zilnic în practica farmaceutică (cercetarea continuă).

### REZULTATE

Ordinul MS al RM nr. 70 din 3 martie 1999 reprezintă fundamentul profesional pentru practica farmaceutică din Republica Moldova, stabilind un set clar de competențe și responsabilități pentru farmaciști. Totodată, necătând la existența acestui cadru legal, sistemul farmaceutic se confruntă cu o serie de provocări semnificative, printre care se numără și o penurie de specialiști calificați [1].

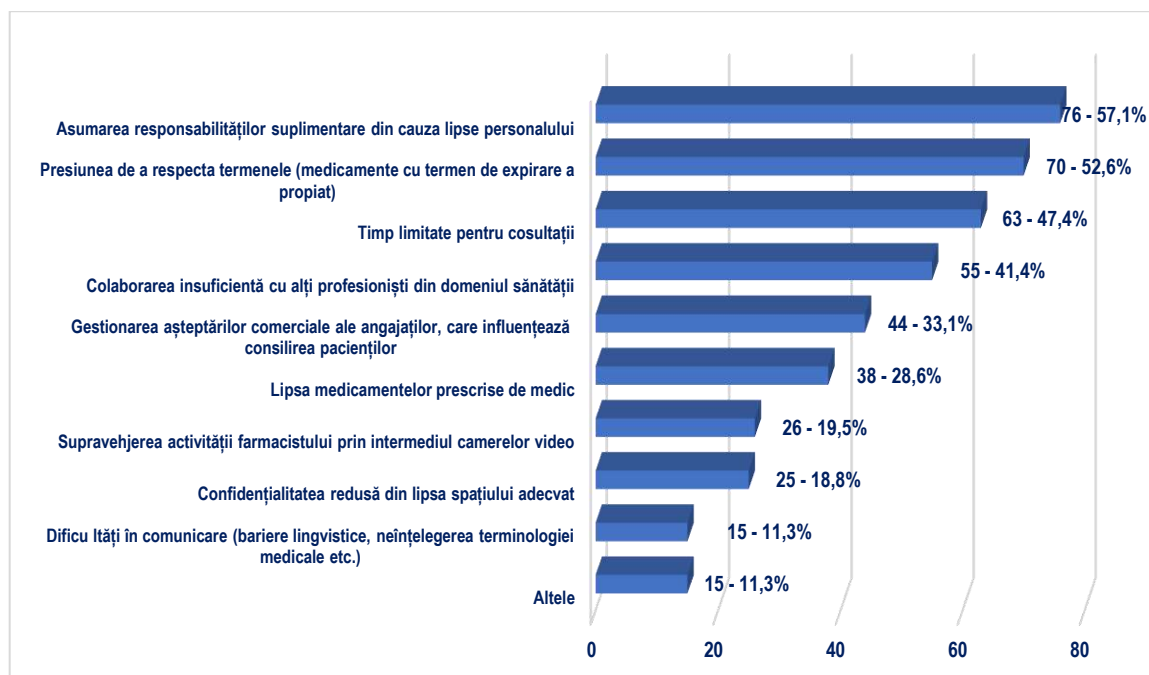
Analiza atribuțiilor farmacistului, așa cum sunt detaliate în cadrul legislativ național și european, inclusiv român și confirmate prin chestionarele adresate farmaciștilor din țară, relevă o gamă vastă de responsabilități [2, 3]. Acestea pornesc de la asigurarea aprovizionării cu medicamente și produse parafarmaceutice, până la informarea și conlucrarea cu ceilalți profesioniști din sănătate:

- ✓ informarea sistematică și oportună a conducătorilor și medicilor instituțiilor medico-sanitare (IMS) despre medicamente, cazurile de încălcare a regulilor de prescriere și administrare a medicamentelor, precum și conlucrarea cu personalul IMS vizând consumul rațional al medicamentelor;
- ✓ aprovizionarea sistematică cu medicamente, produse parafarmaceutice și inventar a unității farmaceutice;
- ✓ asigurarea respectării tuturor reglementărilor în vigoare, inclusiv celor legate de stocare distribuție și eliberare de medicamente, dar și reglementările de igienă și securitate;
- ✓ asigurarea respectării prevederilor Contractului colectiv de muncă, normelor de protecție a muncii, tehnicii securității și securității incendiare, regimului sanitar;
- ✓ organizarea recepționării calitative și cantitative și a asigurării condițiilor de păstrare a medicamentelor și produselor parafarmaceutice în strictă corespundere cu proprietățile lor și cerințele Farmacopeei de Stat, a ordinelor și altor acte normative ale MS al RM;
- ✓ asigurarea integrității valorilor materiale și bănești din întreprinderea respectivă;
- ✓ familiarizarea personalului unității farmaceutice cu ordinele, instrucțiunile, regulamentele și alte documente ce se referă la activitatea farmaceutică și a unității farmaceutice;
- ✓ organizarea instruirii practice a studenților farmaciști, repartizați de instituțiile de învățământ în unitatea farmaceutică;
- ✓ contribuirea la campanii locale sau naționale privind sănătatea publică;

Cu toate acestea, activitatea farmacistului este adesea influențată negativ de o serie de factori dintre care cei mai frecvenți, conform rezultatelor preventive ale chestionării efectuate, ar fi: supraîncărcarea cu responsabilități datorată timpul insuficient alocat pentru consultații (47,4%), subdimensionării echipei (57,1%), presiunea constantă de a respecta termenele limită (52,6%) și colaborarea insuficientă cu personalul medical (41,4%) (figura 1).

În plus farmaciștii din Republica Moldova își doresc să joace un rol mai activ și mai complex în sistemul de sănătate. Ei își exprimă dorința de a fi recunoscuți ca experți în domeniul medicamentelor și de a oferi pacienților o asistență farmaceutică de înaltă calitate, personalizată și centrată pe pacient. Aici apare și o dilemă în a angaja exclusiv farmaciști cu studii superioare: pe de o parte, se dorește asigurarea unei calități înalte a serviciilor farmaceutice, iar pe de altă parte, lipsa de personal calificat ar putea solda cu

lichidarea unor farmacii, mai ales în zonele rurale, unde și așa se întâlnește insuficiență de farmacii.



**Figura 1. Evaluarea celor mai mari provocări/impedimente în îndeplinirea atribuțiilor ca farmacist comunitar**

## CONCLUZIE

La moment, preventiv s-au pus în evidență părerile a 133 de farmaciști ce activează preponderent în farmaciile comunitare. Procesul de chestionare continuă dar trebuie menționată necesitatea modificării cadrului legal în ceea ce privește rolul farmacistului, atribuțiile sale și importanța formării profesionale *continue*.

## BIBLIOGRAFIE.

1. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova Nr. 70 din 03 martie 1999 Cu privire la pregătirea și utilizarea cadrelor farmaceutice în Republica Moldova. Disponibil la: [https://farmaciasociala.usmf.md/wp-content/blogs.dir/168/files/sites/168/2014/05/Ord\\_cadre\\_70\\_rom.pdf](https://farmaciasociala.usmf.md/wp-content/blogs.dir/168/files/sites/168/2014/05/Ord_cadre_70_rom.pdf)
2. Legea României nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății. Disponibil la: <https://lege5.ro/gratuit/g42tmnjsgi/sanatatea-publica-lege-95-2006?dp=hazdanbxgyztn>
3. Directiva 2001/83/ce a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman. Disponibil la <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/RO/TXT/?uri=CELEX%3A32001L0083>

## ORCID-ul autorilor

Mihail Brumărel <https://orcid.org/0000-0003-1126-9884>  
 Vladimir Safta <https://orcid.org/0000-0001-8851-9701>  
 Tatiana Șchiopu <https://orcid.org/0000-0001-6550-2261>  
 Stela Adauji <https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>



CZU: 615.212.7.035.3(73+478)

**STUDIU COMPARATIV PRIVIND CIRCULAȚIA OPIOIDELOR:  
STATELE UNITE ALE AMERICII – REPUBLICA MOLDOVA**

**COMPARATIVE STUDY ON OPIOID CIRCULATION: UNITED STATES OF  
AMERICA – REPUBLIC OF MOLDOVA**

**Cristina STAHI, Olga STAHI, Vladimir SAFTA, Mihail BRUMĂREL, Stela ADAUJI\***

*Catedra de farmacie socială, „Vasile Procopișin”, Universitatea de stat de Medicină și  
Farmacie, „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [stela.adauji@usmf.md](mailto:stela.adauji@usmf.md)

**Rezumat:** Criza opioidelor în Statele Unite ale Americii și riscurile emergente în Republica Moldova reflectă o problemă globală complexă, ce necesită măsuri adaptate la nevoile și contextul specific al fiecărei țări. În SUA, succesul măsurilor de prevenție depinde de extinderea accesului la tratamente și programe de reducere a riscurilor. Moldova, însă, are nevoie de colaborare internațională pentru a asigura resurse adecvate și de a combate stigma asociată cu dependența. Creșterea accesului la tratamentele de substituție și la educația preventivă ar putea diminua impactul crizei opioidelor și în această regiune.

**Cuvinte cheie:** medicamente opioide, stupefiante, criza opioidelor.

**Summary.** The opioid crisis in the United States and the emerging risks in the Republic of Moldova reflect a complex global problem that requires measures tailored to the specific needs and context of each country. In the United States, the success of prevention measures depends on expanding access to treatment and harm reduction programs. Moldova, however, needs international collaboration to ensure adequate resources and combat the stigma associated with addiction. Increasing access to substitution treatment and preventive education could also reduce the impact of the opioid crisis in this region.

**Key words:** opioid medications, narcotics, opioid crisis.

### **INTRODUCERE**

În ultimele decenii, criza opioidelor a devenit o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial, afectând grav Statele Unite ale Americii (SUA) și, într-o măsură mai redusă, Republica Moldova. În timp ce SUA se confruntă cu o epidemie națională a deceselor provocate de supradozajul cu opioide, în Republica Moldova criza este la un nivel mult mai scăzut, dar cu riscuri de intensificare în viitor.

### **SCOPUL LUCRĂRII**

Analiza privind criza opioidelor în SUA și Republica Moldova în termeni de factori de risc, politici, de reglementare și acces la tratamente, examinând totodată impactul socio-economic și provocările din fiecare țară. Analiza va sublinia măsuri eficiente de prevenție și lecții învățate care ar putea fi aplicate în alte contexte internaționale.

### **REZULTATE**

Statele Unite ale Americii se află în mijlocul unei crize opioidice de proporții fără precedent, descrisă de mulți specialiști drept o epidemie națională. Această criză a început în anii 90 ai secolului trecut, când companiile farmaceutice au început să promoveze opioidele, precum *OxyContin* și *Vicodin*, ca soluții eficiente și sigure pentru tratamentul durerii cronice. Încurajarea excesivă a prescripțiilor de opioide a soldat cu un val de dependență și de supradozaje, un fenomen care s-a intensificat și mai mult în ultimii ani, odată cu creșterea accesului la opioide sintetice precum *Fentanilul*, care este deosebit de

puternic și periculos [2, 5].

Conform Centrului pentru Controlul și Prevenire a Bolilor (CDC), între aa. 1990 și 2021 numărul deceselor cauzate de supradozaj cu opioide a crescut de zece ori – de la 8.000 decese anual în 1990 la peste 80.000 de decese în 2021. Această creștere alarmantă a fost alimentată de utilizarea necontrolată a opioidelor sintetice, adesea obținute prin canale ilicite, și de consumul combinat de opioide cu alte substanțe, precum benzodiazepinele, ceea ce a sporit riscul de supradozaj fatal. Noile date denotă că decesele prin supradozaj care implică opioide au crescut de la circa 70.029 în 2020 la 80.816 în 2021. Decesele prin supradozaj cauzate de opioide sintetice (în principal *fentanil*), *psihostimulatori* precum *metamfetamina* și *cocaina* au continuat să crească, de asemenea, în 2021, comparativ cu 2020 [2, 3].

Pentru a combate această criză, autoritățile americane au implementat o serie de măsuri riguroase și de politici de reglementare. Agenția de Combatere a Drogurilor (DEA) și CDC au coordonat eforturi la nivel federal și la nivelul statelor, introducând reglementări stricte pentru prescrierea opioidelor, restricționând astfel accesul la aceste medicamente. Un exemplu este capitolul 90, articolul 5 din legislația statului Carolina de Nord, care stipulează măsuri de control asupra prescripțiilor de substanțe opioide [6].

Mai mult, SUA a dezvoltat programe de prevenție bazate pe reducerea riscurilor, inclusiv centre de schimb de seringi, acces extins la naloxonă (un antidot care inversează efectele supradozajului) și distribuirea benzilor de testare pentru fentanil. Aceste benzi permit persoanelor să detecteze prezența fentanilului în substanțele pe care le consumă, ceea ce ajută la reducerea riscului de supradozaj accidental [5].

Cu toate acestea, eficiența acestor măsuri variază în funcție de regiune. În unele state, aceste intervenții au avut succes, ducând la o scădere a ratei deceselor prin supradozaj. În alte regiuni, problema continuă din cauza accesului facil la opioide sintetice disponibile prin piețele ilicite, iar măsurile de reducere a riscurilor nu sunt întotdeauna suficient de eficiente pentru a preveni decesele.

În Republica Moldova, criza opioidelor este deocamdată la un nivel redus, dar riscurile legate de utilizarea abuzivă a acestor substanțe sunt în creștere. Conform Raportului ANSP (2020), aproximativ 800 de consumatori primari de droguri sunt înregistrați anual, un procent semnificativ dintre aceștia utilizând opioide. Sistemul de sănătate publică din Moldova depune eforturi pentru a preveni o escaladare a problemei, dar resursele limitate și infrastructura subdezvoltată complică implementarea unor soluții eficiente [1].

Consumul de opioide este mai bine controlat decât în SUA, însă accesul la alternative pentru gestionarea durerii este limitat, ceea ce crește vulnerabilitatea la abuzul de opioide. În plus, resurse limitate pentru educație și prevenție, precum și accesul limitat la tratamentele necesare pentru persoanele cu dependență, constituie factori de risc importanți. În Republica Moldova, prescrierea medicamentelor cu conținut de substanțe stupefiante și psihotrope sunt reglementate prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 960 din 01.10.2012, iar circulația acestora este strict reglementată și monitorizată [7, 8, 9].

Cu toate acestea, accesul la tratamentele de substituție, cum ar fi *metadona* pentru persoanele dependente de opioide, este limitat. De asemenea, programele de prevenție și educație sunt insuficient dezvoltate, iar stigmatizarea socială împiedică accesul la serviciile de tratament pentru mulți pacienți.

Republica Moldova are o structură de reglementare a opioidelor similară cu cea a SUA, în ceea ce privește controlul prescripțiilor, însă resursele financiare și infrastructura de sănătate publică sunt limitate. Acest lucru restricționează capacitatea de a implementa programe de prevenție și tratament la scară largă. În plus, accesul la tratamente pentru persoanele dependente este limitat de fondurile disponibile, iar stigmatizarea asociată cu dependența de substanțe face dificilă integrarea pacienților în programe de tratament asistat.

Această combinație de limitări financiare și accesul redus la tratamente creează un

mediu vulnerabil la o potențială extindere a crizei opioidelor, mai ales în contextul unui acces redus la alternative non-opioide pentru gestionarea durerii. În lipsa unor măsuri mai robuste de prevenție și tratament, Moldova s-ar putea confrunta cu o creștere a problemelor legate de opioide, așa cum s-a întâmplat în SUA.

Analiza comparativă a situației opioidelor între SUA și Republica Moldova arată diferențe semnificative. În SUA, criza a atins nivelul de epidemie, iar principalii factori de risc includ prescripțiile excesive, opioidele sintetice și consumul combinat cu alte substanțe, precum *benzodiazepinele*. În Republica Moldova, problema opioidelor este mai controlată, dar riscurile sunt amplificate de lipsa resurselor educative și de accesul limitat la tratament. În SUA, au fost adoptate politici riguroase de reglementare și reducere a riscurilor, inclusiv distribuirea naloxonei și accesul la benzi de testare pentru fentanil. În Moldova, deși există reglementări stricte, infrastructura pentru programele de prevenție și tratament asistat este limitată.

### CONCLUZIE

Acest studiu comparativ evidențiază necesitatea unei abordări globale, dar și personalizate, în funcție de contextul socio-economic și de capacitatea fiecărei țări de a implementa programe de prevenție și tratament. Deși Republica Moldova nu se confruntă încă cu o criză de amploarea celei din SUA, lecțiile învățate din experiența americană pot servi ca ghid pentru prevenirea unei crize similare.

### BIBLIOGRAFIE

1. Consumul și traficul ilicit de droguri. Raport anual 2020. MS RM. Agenția Națională pentru Sănătate Publică. 55 p. Disponibil: [https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/02/Raport\\_anual\\_privind-consumul-si-traficul-de-droguri-RM\\_2020.pdf](https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/02/Raport_anual_privind-consumul-si-traficul-de-droguri-RM_2020.pdf).
2. U.S. Overdose Deaths In 2021 Increased Half as Much as in 2020 – But Are Still Up 15%. May 11, 2022. CDC, National Center for Health Statistics, Office of Communication (301) 458-4800. Available: [https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs\\_press\\_releases/2022/202205.htm#print](https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/202205.htm#print).
3. DOWELL, Deborah, et al. Prescribing Opioids for Pain – The New CDC Clinical Practice Guideline. In: *MMWR. Recommendations and Reports*, vol. 71, no. 3, 4 Nov. 2022, pp. 1–95. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/pdfs/rr7103a1-H.pdf>, [https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm?s\\_cid=rr7103a1\\_w](https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/rr/rr7103a1.htm?s_cid=rr7103a1_w).
4. Syringe and Naloxone Access. NCDHHS. Available: [www.ncdhhs.gov/about/department-initiatives/overdose-epidemic/syringe-and-naloxone-access](http://www.ncdhhs.gov/about/department-initiatives/overdose-epidemic/syringe-and-naloxone-access).
5. PHILLIPS, Mariava. Researchers find pharmacists are willing to provide potentially lifesaving fentanyl test strips. UNC Eshelman School of Pharmacy, 20 Feb. 2023. Available: <https://pharmacy.unc.edu/2023/02/researchers-find-pharmacists-are-willing-to-provide-potentially-lifesaving-fentanyl-test-strips/>.
6. North Carolina General Assembly. Controlled Substances Act, Chapter 90, Article 5. Available: [https://www.ncleg-net.translate.goog/enactedlegislation/statutes/html/byarticle/chapter\\_90/article\\_5.html?x\\_tr\\_sl=en&x\\_tr\\_tl=ro&x\\_tr\\_hl=ro&x\\_tr\\_pto=sc](https://www.ncleg-net.translate.goog/enactedlegislation/statutes/html/byarticle/chapter_90/article_5.html?x_tr_sl=en&x_tr_tl=ro&x_tr_hl=ro&x_tr_pto=sc).
7. Legea cu privire la circulația substanțelor stupefiante, psihotrope și a precursorilor nr. 382 din 06.05.1999. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 15.07.1999, nr. 73-77, art. 339. [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=138754&lang=ro#](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=138754&lang=ro#).
8. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova cu privire la modul de prescriere și eliberare a medicamentelor nr. 960 din 01.12.2010. În: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, 19.10.2012, nr. 216-220, art. 1223. [https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=134586&lang=ro#](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=134586&lang=ro#).
9. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova cu privire la modul de păstrarea, evidența și eliberarea produselor și substanțelor stupefiante, toxice și psihotrope nr. 71 din 03.03.1999. [https://farmaciasociala.usmf.md/wp-content/blogs.dir/168/files/sites/168/2014/05/Ord\\_stupef\\_71\\_rom.pdf](https://farmaciasociala.usmf.md/wp-content/blogs.dir/168/files/sites/168/2014/05/Ord_stupef_71_rom.pdf).

### ORCID-ul autorilor

Vladimir Safta <https://orcid.org/0000-0001-8851-9701>  
Mihail Brumărel <https://orcid.org/0000-0003-1126-9884>  
Stela Aдаuji <https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>

CZU: 614.253.83:615.2/.3:342.72

## POTENȚIALUL JURIDIC AL REPUBLICII MOLDOVA PRIVIND DREPTURILE CONSUMATORULUI DE MEDICAMENTE

### LEGAL POTENTIAL OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA REGARDING THE RIGHTS OF THE CONSUMER OF MEDICINAL PRODUCTS

Alexandru ZNAGOVAN<sup>1\*</sup>, Vladimir SAFTA<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [alexandru.znagovan@usmf.md](mailto:alexandru.znagovan@usmf.md)

**Rezumat.** În lucrare, este prezentat un studiu axat aspectelor juridice ale drepturilor consumatorului de medicamente, beneficiar final și subiect al raporturilor medico-farmaceutice din sistemul de sănătate, prin prisma respectării principiului „interesele consumatorului de medicamente (pacientului) mai presus de toate” în sistemul tridimensional „medic-farmacist-consumator de medicamente”. Un loc aparte revine „subiecților de drept” (persoane fizice, persoane juridice) autorizați în activitățile de aprovizionare cu medicamente a „consumatorului de medicamente”. Se constată faptul că, în Republica Moldova se întreprind eforturi susținute pentru ca potențialul juridic al noțiunii „drepturile consumatorului de medicamente” să corespundă metodologiei de armonizare a legislației naționale la standardele europene [1, 2].

**Cuvinte cheie:** drepturile consumatorului de medicamente, activitate farmaceutică, sistemul „medic-farmacist-consumator de medicamente”, raporturi juridice.

**Summary.** The paper presents a study focused on the legal aspects of the rights of the drug consumer, the final beneficiary and subject of medical-pharmaceutical relations in the health system, from the point of view of the principle of „the interests of the drug consumer (patient) above all” in the three-dimensional system „doctor-pharmacist-drug consumer”. A special place is given to the 'legal subjects' (natural and legal persons) authorized to supply medicinal products to the 'consumer of medicinal products'. In the Republic of Moldova, sustained efforts are being made to ensure that the legal potential of the concept of „the rights of the consumer of medicinal products” corresponds to the methodology of harmonization of national legislation with European standards [1,2].

**Key words:** rights and interests of the consumer of medicines, pharmaceutical activity, „doctor-pharmacist-consumer of medicines” system, social relations, legal relations.

#### SCOPUL LUCRĂRII

Analiza potențialului juridic al noțiunii „drepturile consumatorului de medicamente” în Republica Moldova.

#### MATERIAL ȘI METODE

În calitate de materiale au servit actele normative: Legea supremă - Constituția RM, legile organice și alte acte legislative din domeniul supus cercetării; drept metode: sinteza, deducția logico-juridică, abordarea sistemică și analiza secvențială bazată pe interogarea motoarelor de căutare Google, justice.md, utilizând cuvinte cheie adecvate și evaluarea manuală a articolelor returnate.



## REZULTATE

Analizând particularitățile specifice actelor legislative de reglementare juridică a relațiilor sociale privind ocrotirea sănătății prin activitate farmaceutică, observăm până în anul 2024 lipsa în sine a potențialului juridic al noțiunii de „consumator de medicamente” și a principiilor de bază de realizare a drepturilor lui. Aceasta se întâmpla la etapa când societatea, în egală măsură, așteaptă de la personalul sistemului de ocrotire a sănătății publice, inclusiv de la cel farmaceutic, asistență de înaltă calitate și performanță.

Totuși, dacă este permisă transpunerea către noțiunea de „consumator de medicamente”, în 27 octombrie 2005 în Republica Moldova, Parlamentul adoptă Legea organică Nr. 263 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului, versiune în vigoare din 24.09.18 în baza modificărilor prin LP191 din 27.07.18, MO321-332/24.08.18 art.535 [3]. Trei articole - 5, 6 și 7 ale capitolului 2 prevăd și prescriu drepturile și responsabilitățile pacientului. Printre drepturile fundamentale, garantate de către stat ale pacientului Legea enumeră 17: a) dreptul la asistență medicală gratuită în volumul stabilit de legislație; b) dreptul la atitudine respectuoasă și umană din partea prestatorului de servicii de sănătate, indiferent de vârstă, sex, apartenență etnică, statut socioeconomic, convingeri politice și religioase; c) dreptul la securitatea vieții personale, integritate fizică, psihică și morală, cu asigurarea discreției în timpul acordării serviciilor de sănătate; d) dreptul la reducerea suferinței și atenuarea durerii, provocate de o îmbolnăvire și/sau intervenție medicală, prin toate metodele și mijloacele legale disponibile, determinate de nivelul existent al științei medicale și de posibilitățile reale ale prestatorului de servicii de sănătate; e) dreptul la opinie medicală alternativă și primirea recomandărilor altor specialiști, la solicitarea sa ori a reprezentantului său legal (a rudei apropiate), în modul stabilit de legislație; f) dreptul la asigurare de asistență medicală (obligatorie și benevolă), în conformitate cu legislația; g) dreptul la informații cu privire la prestatorul de servicii de sănătate, profilul, volumul, calitatea, costul și modalitatea de prestare a serviciilor respective; h) dreptul la examinare, tratament și întreținere în condiții adecvate normelor sanitaro-igienice; i) dreptul la informații exhaustive cu privire la propria sănătate, metodele de diagnostic, tratament și recuperare, profilaxie, precum și la riscul potențial și eficiența terapeutică a acestora; j) dreptul la informație completă privind factorii nocivi ai mediului ambiant; k) dreptul la exprimare benevolă a consimțământului sau refuzului la intervenție medicală și la participare la cercetarea biomedicală (studiul clinic), în modul stabilit de prezenta lege și de alte acte normative; l) dreptul la acceptare sau refuz în ce privește efectuarea ritualurilor religioase în perioada spitalizării în instituția medico-sanitară, dacă aceasta nu afectează activitatea ei și nu provoacă prejudiciu moral altor pacienți; m) dreptul la asistența avocatului sau a unui alt reprezentant în scopul protecției intereselor sale, în modul stabilit de legislație; n) dreptul la informație privind rezultatele examinării plângerilor și solicitărilor, în modul stabilit de legislație; o) dreptul de atac, pe cale extrajudiciară și judiciară, a acțiunilor lucrătorilor medicali și ale altor prestatori ai serviciilor de sănătate, precum și a funcționarilor responsabili de garantarea asistenței medicale și a serviciilor aferente în volumul prevăzut de legislație; p) dreptul la îngrijire terminală demnă de o ființă umană; q) dreptul la despăgubire a daunelor aduse sănătății, conform legislației.

Pentru ca Legea Nr. 263 cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului să fie completă, de rând cu drepturile pacientului, se propun și responsabilitățile pacientului prevăzute de articolul 7 al Legii. Printre responsabilitățile impuse pacientului se numără: a) să aibă grijă de propria sănătate și să ducă un mod de viață sănătos, excluzând acțiunile premeditate ce dăunează sănătății lui și a altor persoane; b) să respecte măsurile de precauție în contactele cu alte persoane, inclusiv cu lucrătorii medicali, în cazul în care

știe că el suferă de o boală ce prezintă pericol social; b1) să fie înregistrat, în conformitate cu legislația, pe lista unui medic de familie titular al practicii medicului de familie; completat prin LP191 din 27.07.18, MO321-332/24.08.18 art.535 [4]; c) să întreprindă, în lipsa contraindicațiilor medicale, măsuri profilactice obligatorii, inclusiv prin imunizări, a căror neîndeplinire amenință propria sănătate și creează pericol social; d) să comunice lucrătorului medical informații complete despre bolile suportate și cele curente, despre maladiile sale ce prezintă pericol social, inclusiv în caz de donare benevolă a sângelui, a substanțelor lichide biologice, a organelor și țesuturilor; e) să respecte regulile de comportament stabilite pentru pacienți în instituția medico-sanitară, precum și recomandările medicului în perioada tratamentului ambulator și staționar; f) să excludă utilizarea produselor farmaceutice și a substanțelor medicamentoase fără prescrierea și acceptul medicului curant, inclusiv a drogurilor, a altor substanțe psihotrope și a alcoolului în perioada tratamentului în instituția medico-sanitară; g) să respecte drepturile și demnitatea altor pacienți, precum și ale personalului medico-sanitar. (2) În cazul încălcării de către pacient a regulilor de tratament și de comportament în instituția medico-sanitară, încălcare ce are drept consecință daune materiale și morale, acesta poartă răspundere în conformitate cu legislația.

Pentru tematica abordată este extrem de importantă cunoașterea acelor principii care au stat la baza implementării și realizării *drepturilor pacientului* prevăzute în articolul 2, Capitolul 1: a) respectarea drepturilor fundamentale ale omului și a demnității ființei umane în domeniul ocrotirii sănătății; b) recunoașterea vieții umane, a sănătății omului ca valoare supremă; c) orientarea spre menținerea vieții, a sănătății fizice și psihice a pacientului în procesul prestării serviciilor de sănătate; d) respectarea valorilor morale și culturale ale pacientului, a convingerilor lui religioase și filozofice; e) recunoașterea pacientului, iar în cazurile prevăzute de legislație, a reprezentantului său legal (a rudei apropiate), în calitate de participant principal la luarea deciziei privind intervenția medicală; f) reglementarea drepturilor, responsabilităților și a condițiilor de limitare a drepturilor pacientului în scopul protecției sănătății acestuia și respectării drepturilor altor persoane; g) încrederea reciprocă dintre pacient și lucrătorul medical.

Legislația privind *drepturile pacientului*, enumerată în Articolul 3, Capitolul 1 al susnumitei Legi are la bază mai multe acte legislative: în primul rând Constituția Republicii Moldova [5], Legea ocrotirii sănătății nr.411-XIII din 28 martie 1995, Legea Republicii Moldova cu privire la *drepturile și responsabilitățile pacientului*, nr. 263 din 27.10.2005 și alte acte normative ce reglementează relațiile sociale în domeniul drepturilor pacientului, al garantării și protecției lor. (2) Legile și alte acte normative nu pot limita drepturile pacientului stabilite de Constituția Republicii Moldova. (3) Dacă un tratat internațional la care Republica Moldova este parte stabilește alte norme decât cele prevăzute de prezenta lege, se aplică normele tratatului internațional.

*Dreptul la ocrotirea sănătății*, art.1 alin. (3) din *Constituția RM* se numără printre drepturile fundamentale ale cetățeanului Republicii Moldova și prevede printre altele, că Republica Moldova este un stat de drept, democratic, în care demnitatea omului, drepturile și libertățile lui, libera dezvoltare a personalității umane, dreptatea și pluralismul politic reprezintă valori supreme și sunt garantate. Art.16 alin.(1), în mod excepțional garantează aceste drepturi, respectarea și ocrotirea persoanei constituind o îndatorire primordială a statului. Art.36 din Constituție prevede că: 1) Dreptul la ocrotirea sănătății este garantat. 2) *Minimul* asigurării medicale oferit de către stat este gratuit. 3) Structura sistemului național de ocrotire a sănătății și mijloacele de ocrotire a sănătății fizice și mintale a persoanei se stabilește conform legii organice. Sănătatea omului, după cum se știe, depinde de mulți factori. În Constituția RM sunt enumerați factorii și mijloacele specifice de ocrotire a sănătății și categoriile de cetățeni cu drepturi garantate

specifice. Articolul 37 prevede „dreptul fiecăru om la un mediu înconjurător neprimejdios din punct de vedere ecologic pentru viață și sănătate, precum și la produse alimentare și obiecte de uz casnic inofensive, ș.a.; persoanele fizice și juridice poartă răspunderea juridică pentru daunele cauzate sănătății și averii unei persoane ca urmare a unor contravenții ecologice”. Articolul 47 prevede „Statul este obligat să ia măsuri pentru ca orice om să aibă un nivel de trai decent, care să-i asigure sănătatea și bunăstarea, lui și familiei lui, cuprinzând hrana, îmbrăcămintea, locuința, îngrijirea medicală, precum și serviciile sociale necesare. Cetățenii au dreptul la asigurare în caz de: șomaj, boală, invaliditate, văduvie, bătrânețe sau în alte cazuri de lipsă a surselor de existență, împrejurări independente de voința lor”. Articolul 50 prevede „dreptul la ajutor și asistență specială din partea statului pentru mame și copiii lor; copiii și tinerii se bucură de un regim special de asistență în realizarea drepturilor lor, etc.”. Articolul 51 prevede că „persoanele cu nevoi speciale (dizabilități) beneficiază de o protecție specială din partea întregii societăți, statul asigură pentru ele condiții normale de tratament, de readaptare, de învățământ, de instruire și de integrare socială. Nimeni nu poate fi supus nici unui tratament medical forțat, decât în cazurile prevăzute de lege” [5].

Multe dintre noțiunile de bază care au tangență directă cu domeniul vizat – consumator, producător, prestator, vânzător, produs falsificat (contrafăcut), calitate, termen de valabilitate, inofensivitatea produselor, lucrărilor, serviciilor se regăsesc în Legea Republicii Moldova „privind protecția consumatorilor” nr.105 din 13.03.2003. Articolele 7, 8, 9, 16 ale Legii susnumite stabilesc obligațiile producătorului, executorului, vânzătorului, iar articolul 6 stabilește prevederi specifice privind protecția vieții, sănătății, eredității și securității consumatorului, prin acestea garantând dreptul la inofensivitatea bunurilor, produselor, lucrărilor, serviciilor. Legea expres prevede dreptul la informarea completă, corectă și precisă a consumatorului, atât despre producător (executor, vânzător), cât și despre bunurile, lucrările, serviciile prestate. Având în vedere prezumția lipsei cunoștințelor speciale la consumator, articolul 21 a Legii invocă instruirea lui, care trebuie să fie asigurată prin utilizarea unor sisteme de informare a consumatorilor privind drepturile lor, prin realizarea măsurilor necesare pentru protecția acestor drepturi, prin organizarea de seminare, editarea de publicații cu tematică respectivă și prin alte acțiuni întreprinse de organele abilitate cu funcții de protecție a consumatorilor și de structurile non-guvernamentale, precum și prin mass-media și alte organe interesate [6].

Principiile legislative pentru domeniul ocrotirii sănătății se conțin în Legea RM Nr. 411-XIII din 28.03.1995 „cu privire la ocrotirea sănătății”, apărută în primii ani de independență: a) conducerea descentralizată a unităților curativ-profilactice, sanitaro-profilactice, sanitaro-antiepidevice, farmaceutice și de altă natură; b) responsabilitatea autorităților administrației publice centrale și locale, unităților economice și a factorilor de decizie pentru promovarea politicii statului în domeniul asigurării sănătății populației; c) responsabilitatea organelor și unităților medico-sanitare pentru accesibilitatea, oportunitatea, calitatea și volumul prestațiilor medico-sanitare, pentru calitatea pregătirii profesionale și perfecționarea calificării personalului medico-sanitar și farmaceutic; d) utilizarea realizărilor științei, tehnicii și practicii medicale moderne în activitatea unităților medico-sanitare; e) apărarea drepturilor personalului medico-sanitar și controlul asupra exercitării obligațiilor lui profesionale; f) orientarea profilactică a asigurării sănătății populației în toate sferele de activitate vitală; g) diversitatea formelor de asistență medicală (de stat, prin asigurare, privată); h) gratuitatea și accesibilitatea asistenței medicale în instituții medicale de stat, trecerea la acordarea acesteia de către medici de practică generală, conform unui program de stat, în limitele și volumul stabilit; i) libertatea (dreptul) pacientului de a alege medicul curant și unitatea curativă (în cazul

nostru, pentru consumatorul de medicamente se propune de completat cu .. „libertatea de a alege farmacia, farmacistul”) [7].

Noțiunile juridice de bază privind domeniul farmaceutic, pentru prima dată, au fost definite de Legea nr.1456-XII din 25.05.1993 „*cu privire la activitatea farmaceutică*” republicată în Monitorul Oficial al Republicii Moldova nr. 59-61/200 din 15.04.2005. Prezenta Lege, prin modificările survenite în 2017, art.18, în premieră prevede că „cetățenii Republicii Moldova, cetățenii străini și apatrizii au *dreptul să refuze folosirea medicamentelor* în cazul în care nu sunt siguri de calitatea, eficiența și inofensivitatea lor” [8].

Cât privește activitatea subiecților participanți în gestionarea și circuitul medicamentului, ea este prevăzută de *Legea RM nr.1409 din 17.12.1997 „cu privire la medicamente*”. Legea reglementează raporturile care apar în procesul de elaborare, preparare, fabricare, studii preclinice și clinice ale medicamentelor, control al calității, eficacității, inofensivității, autorizării, distribuiri și altor activități conexe. Deosebit de importante pentru tematica abordată reprezintă normele capitolului III „Elaborarea medicamentelor”, articolul 12, în care s-a întreprins încercarea de a proteja corespunzător drepturile subiecților, participanți la testările clinice ale medicamentelor [9].

*Dreptul constituțional* la asistență medicală al cetățenilor este garantat și de *Legea Nr.1585 din 27.02.1998 „cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală”* care determină temeiurile juridice, economice și organizaționale ale asigurării obligatorii de asistență medicală oferită cetățenilor Republicii Moldova. Având menirea de a amplifica cointeresarea și responsabilitatea cetățenilor și a statului, întreprinderilor, instituțiilor și organizațiilor în domeniul ocrotirii sănătății în noile condiții economice, conform prevederilor Legii, persoanele asigurate (de către instituțiile medico-sanitare contractate de Compania Națională de Asigurări în Medicină) au *dreptul la asistență medicală corespunzător volumului (tipuri de asistență medicală) și calității stipulat în contractul de asigurare și listei serviciilor medicale stabilite de Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală*, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr.1387 din 10.12.2007 cu privire la aprobarea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală [10, 11]. Conștientizând importanța, complexitatea și actualitatea dezideratelor legate de ocrotirea sănătății publice, Guvernul și-a stabilit, începând cu anul 2013, ca prioritate în Programul de activitate intitulat „Integrarea Europeană: Libertate, Democrație, Bunăstare” – „sporirea performanței prestatorilor de servicii medicale prin aplicarea standardelor minime de calitate”, având ca obiective îmbunătățirea calității serviciilor [12].

Nu mai puțin importantă pentru subiectul studiat este *Politica Națională de Sănătate* aprobată prin Hotărârea de Guvern nr. 886 din 06.08.2007 care prevede expres că „sănătatea populației reprezintă un obiectiv de o importanță primordială în politica oricărui Stat; sănătatea constituie valoarea cea mai de preț și componenta indispensabilă a dezvoltării și prosperării sociale, și se impune ca o prioritate în cadrul eforturilor pe care le depune Guvernul și societatea civilă în vederea fortificării continue a sănătății populației pe parcursul întregii vieți, îndeosebi în perioadele cu un risc sporit pentru sănătate: începutul vieții, perioada adolescenței și vârsta înaintată și redresării situației economico-sociale din țară”. *Politica Națională de Sănătate* are ca scop ajustarea cadrului legal la rigorile și standardele Uniunii Europene, precum și elaborarea unor noi acte normative pentru implementarea Politicii Naționale de Sănătate și a Planului de Acțiuni Republica Moldova – Uniunea Europeană. Actele legislative studiate evidențiază accentul pus de către stat pe declararea unor garanții de *asigurare a drepturilor cetățenilor și facilităților acordate unor categorii (aparte) de cetățeni în domeniul ocrotirii sănătății*.



Specific momentului și documentului este că, garanțiile statului în perspectivă nu vor mai fi tractate ca sarcini concrete și tangibile ale subiecților implicați, ci ca drepturi legitime recunoscute ale cetățenilor [13].

Dezvoltarea sistemului de sănătate în Republica Moldova, care dispune acordarea asistenței medicale cetățenilor pe principii de egalitate este prevăzută și de către *Politica de Stat în domeniul medicamentului* (PSM), componentă majoră a Politicii naționale de sănătate aprobată prin Hotărârea Parlamentului Republicii Moldova Nr.1352 din 03.10.2002. *Medicamentul* reprezintă unicul instrument neinvaziv, important în profilaxia, diagnosticul și tratamentul diferitelor boli. Dezvoltarea coordonată a sectorului farmaceutic, grație importanței sociale, este una dintre problemele prioritare de dezvoltare ale ocrotirii sănătății. Politica a fost preconizată pentru a servi drept bază pentru elaborarea programelor de dezvoltare a sistemului farmaceutic din Republica Moldova (elaborarea, testarea, autorizarea, fabricarea, distribuirea și utilizarea rațională a medicamentelor), precum și a legislației în domeniul medicamentelor și activității farmaceutice [14].

Referitor la dreptul la despăgubire a daunelor cauzate sănătății consumatorului de medicamente, analizând Legea Republicii Moldova nr.105 din 13.03.2003 „privind protecția consumatorilor” și Legea Nr.263 din 27.10.2005 „cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului” mai întâi ar trebui să se stabilească subiecții acestui raport juridic și cauzele prejudiciabile. Astfel, cererea de restituire a prejudiciului adus sănătății sau vieții consumatorului în urma administrării medicamentelor poate fi înaintată mai multor subiecți-participanți ai raportului juridic: 1. producătorului de medicamente - în caz de eroare de producere sau mențiuni eronate în instrucțiunea de utilizare a medicamentului, editată de către producător; 2. întreprinderii de distribuție angro/detailistă - în cazul încălcării regulilor de păstrare/distribuție și/sau a normelor de activitate farmaceutică, precum și 3. medicului care a prescris medicamentul. În acest caz apare întrebarea: poate consumatorul de medicamente (sau reprezentantul lui legal) să afle cauzele reale ale neconformității medicamentului, sau mai mult, să stabilească faptul uneia sau a mai multor abateri și încălcări comise de către subiecții pieței farmaceutice? Răspunsul este – *nici cum nu poate*, în primul rând, din lipsa cunoștințelor speciale, a posibilității de a le stabili, în al doilea rând, circumstanțele, probele și dovezile legal validate pot fi stabilite doar de către organele jurisdicționale, în strictă conformitate cu procedura stabilită de Lege (desfășurarea măsurilor operative și de investigație, interogarea, implicarea specialiștilor, numirea experților, etc). De asemenea, din varia motive, atât obiective, cât și subiective, chiar și în cazul măsurilor adecvate, circumstanțele și dovezile relevante trebuie să dea răspunsul la întrebarea esențială: „corespunde ori nu medicamentul care a cauzat prejudiciu sănătății sau vieții cetățeanului rigorilor declarate?”. Dacă nu corespunde, trebuie aflată cauza acestei necorespunderi: încălcarea regulilor de formulare, producere/ preparare, eliberare, păstrare, a termenului de valabilitate, falsificare etc., care, cu regret, nu întotdeauna poate fi, în mod veridic, stabilită.

### CONCLUZII ȘI RECOMANDĂRI

În temeiul analizei realizate, se conturează următoarele recomandări referitoare la drepturile consumatorilor de medicamente ca unul din elementele de bază ale dreptului farmaceutic:

- dreptul cetățenilor/pacienților la medicație și medicamente: accesibile, eficiente, inofensive;
- dreptul la informație bazată pe dovezi, orientată spre asigurarea accesibilității medicamentelor și a utilizării lor raționale [15];

- dreptul la restituirea prejudiciului, în cazul medicamentelor prescrise/ recomandate/ eliberate cu erori, necalitative, plasate ilegal pe piață etc;
- dreptul la medicamente gratuite/compensate conform normelor stabilite prin acte legislative/sublegislative;
- responsabilitatea medicilor/farmacivilor privind prescrierea, recomandarea, eliberarea medicamentelor, calitatea informării consumatorului de medicamente, supravegherea aderenței la tratamentul medicamentos etc.

Analiza drepturilor consumatorului de medicamente - beneficiar final al asistenței farmaceutice și subiect al relațiilor sociale din sistemul de sănătate ne permite să constatăm, că acest segment rămâne unul insuficient dezvoltat în legislația națională. Actele normative privind ocrotirea sănătății abordează mai mult problematica multifactorială a drepturilor consumatorului de servicii de sănătate, decât pe cea a drepturilor consumatorului de medicamente (cu o singură excepție - cea menționată în art.7, lit.f, din Legea 263/2005). În cazul în care studiul aspectelor juridice ale acestor norme v-a continua, cu siguranță se v-a ajunge și la stabilirea drepturilor și responsabilităților tuturor participanților la raporturile juridice de acordare a asistenței medicale și farmaceutice: -medic-asistent medical-pacient, -pacient-medic-IMSP (spital, policlinică), pacient-CNAM, -medic-Colegiul Medicilor, -medic-farmacist, -medic-consumatorul de medicamente, -farmacist-consumatorul de medicamente, și cel mai important, în sistemul trilateral: „medic - farmacist - consumatorul de medicamente” prin prisma respectării principiului „interesele de sănătate ale consumatorului de medicamente (pacientului, n.a.) mai presus de toate”.

În cazul în care nu se va respecta principiul „*interesele de sănătate ale consumatorului de medicamente (pacientului, n.a.) mai presus de toate*”, nu este exclusă extinderea sistemului trilateral: „medic - farmacist - consumatorul de medicamente” în unul:

a) *quadrilateral*: „medic - farmacist - consumator de medicamente - producător de medicamente” și/sau

b) *pentalateral*: „producător de medicamente - medic - farmacist - consumator de medicamente (pacient) - jurist” [16].

## BIBLIOGRAFIE

1. Metodologia de armonizare a legislației în Republica Moldova. Ministerul Justiției al Republicii Moldova, Chișinău, Mai, 2010. [citată 20.11.2023]. Disponibil la: [https://www.justice.gov.md/public/files/publication/Centrul\\_de\\_armonizare/Metodologia%20de%20armonizare%20a%20legislatiei%20RO.pdf](https://www.justice.gov.md/public/files/publication/Centrul_de_armonizare/Metodologia%20de%20armonizare%20a%20legislatiei%20RO.pdf)
2. Carta Organizației Națiunilor Unite, semnată la Conferința Națiunilor Unite din 26 iunie 1945; Declarația Universală a Drepturilor Omului, Viena, 1993; Declarația despre utilizarea progresului tehnico-științific în interesele păcii și spre binele omenirii, 1975; Declarația despre problemele etice ale proiectului „Genomul omului”, Valencia, 1990; Declarația despre avorturile medicale, Oslo, 1983; Convenția pentru Protecția Drepturilor Omului și Libertăților Fundamentale, adoptată de către Consiliul Europei la 04.11.1950; Declarația Asociației Mon-diale Medicale, Geneva, 1948; Codul internațional de etică medicală, ș.a.
3. Legea Republicii Moldova cu privire la drepturile și responsabilitățile pacientului nr. 263 din 27.10.2005. În: Monitorul Oficial, nr. 176-181 din 30.12.2005.
4. LP191 pentru modificarea unor acte legislative (Legea ocrotirii sănătății nr. 411/1995 din 27.07.18), În: Monitorul Oficial, nr. 321-332, art.535 din 24.08.2018.
5. Constituția Republicii Moldova din 29.07.1994. În: Monitorul Oficial, nr. 78, art. 140.
6. Legea nr.105 din 13.03.2003 „privind protecția consumatorilor”. În: Monitorul Oficial, nr. 126-131/507 din 27.06.2003.
7. Legea nr.411-XIII din 28.03.1995” cu privire la ocrotirea sănătății”. În: Monitorul Oficial, nr. 34 art. 373 din 22-06-1995.

8. Legea nr.1456 din 23.05.1993 „cu privire la activitatea farmaceutică”. În: Monitorul Oficial, nr. 59-61 art. 200 din 15-04-2005.
9. Legea nr.1409 din 17.12.1997 „cu privire la medicamente”. În: Monitorul Oficial, nr. 52-53 art. 368 din 11-06-1998.
10. Legea Nr.1585 din 27.02.1998 „cu privire la asigurarea obligatorie de asistență medicală”. În: Monitorul Oficial, nr. 38-39, art. 280 din 1998.
11. Hotărârea Guvernului RM nr.1387 din 10.12.2007 cu privire la aprobarea Programului unic al asigurării obligatorii de asistență medicală. În: Monitorul Oficial, nr. 198-202, art. 1443 din 2007.
12. Programul de activitate al Guvernului „Integrarea Europeană: Libertate, Democrație Bunăstare” pentru anii 2013-2014, aprobat prin Hotărârea Parlamentului nr.125 din 30.05.2013. În: Monitorul Oficial, nr. 161-166 art. 654 din 26-07-2013.
13. Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.886 din 06.08.2007 cu privire la Politica Națională de Sănătate. În: Monitorul Oficial, nr.127-130, art Nr: 931 din 17.08.2007
14. Hotărârea Parlamentului Republicii Moldova Nr.1352 din 03.10.2002 cu privire la aprobarea Politicii de Stat în domeniul medicamentului. În: Monitorul Oficial, nr. 149-150, art. 1161 din 2002.
15. 15.Regulamentul cu privire la promovarea etică a medicamentelor, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 944/2018. În: *Monitorul Oficial*, nr. 424-429, art. 1133 din 16.11.2018.
16. Znacovan, Alexandru. Legea, Medicamentul și Sănătatea. În: *Studia Universitatis Moldaviae*, 2019, nr.11. Seria „Științe sociale, p.3-7. ISSN 1814-3199, ISSN online 2345-1017

### ORCID-ul autorilor

Vladimir Safta

<https://orcid.org/0000-0001-8851-9701>

Alexandru Znacovan

<https://orcid.org/0000-0001-9344-8872>

## REZUMATE

CZU: 615.33.015.8:615.12:614.21

## ASPECTE PRIVIND DINAMICA CONSUMULUI DE ANTIBIOTICE ÎN FARMACIA DE SPITAL

**Cristina RAIS, Adriana-Elena TĂEREL\*, Valentina SOROCEANU**

*Departamentul de Management și Marketing Farmaceutic, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

Autor corespondent\*: [adriana.taerel@umfcd.ro](mailto:adriana.taerel@umfcd.ro)

**Introducere.** Supravegherea consumului de antibiotice și a rezistenței antimicrobiene reprezintă primul obiectiv al Strategiei naționale adoptate de Guvernul României pentru perioada 2023-2030 [1, 2]. În acest context, cercetarea realizată a avut ca **scop** colectarea de date comparabile și evidențierea tendințelor de prescriere și consum al medicamentelor antibiotice în farmacii de circuit închis.

**Materialele** folosite au fost informațiile înregistrate în bazele de date din 7 farmacii de circuit închis din București în perioada ianuarie – august 2024.

Datele colectate au vizat consumul de antibiotice pe secții și per total în spitale și au fost analizate comparativ folosind următoarele **metode**:

- statistica descriptivă (indicatori ai tendinței centrale),
- calculul dozei zilnice definite (DDD) pentru 100 de zile de spitalizare și
- frecvența prescrierii, conform clasificării AwaRe a publicată în anul 2017 de Comitetul de Experti ai OMS [3].

**Rezultatele** obținute indică: creșterea consumului de medicamente antibiotice eliberate în spital în primele 8 luni ale anului 2024; predominanța produselor de uz sistemic, cea mai frecventă categorie prescrisă este tipul Watch (50%-70%), urmată de Acces (25%-32%) și Rezerve (4%-11%); rezultatele contravin OMS care comandă ca la nivel național 60% din totalul antibioticelor consumate să fie de tipul Access.

### Concluzii

1. Cantitatea și tipul antibioticelor utilizate variază în raport cu specificul spitalelor și secțiilor acestora.
2. Produsele încadrate în grupurile Watch și Reserve, responsabile de o rezistență antimicrobiană crescută, sunt deseori administrate. Frecvența mare de prescriere reprezintă un semnal de alarmă pentru profesioniști.
3. Este imperios necesar ca decidenții din sistemul sanitar să monitorizeze continuu consumul de antibiotice și să actualizeze protocoalele de tratament (de câte ori este nevoie) pentru a controla cât mai eficient problema rezistenței la antibiotice și la nivel de spitale.

**Cuvinte cheie:** consumul de antibiotice, rezistența la antibiotice, farmacia de spital, Watch, Access, Reserve.

### Bibliografie.

1. HGR nr. 1005 privind Strategia Națională din 20 octombrie 2023 pentru prevenirea și limitarea infecțiilor asociate asistenței medicale și combaterea fenomenului de rezistență la antimicrobiene în România pentru perioada 2023-2030, publicată în M.Of. nr. 964 bis din 25.10.2023;
2. Popescu GA, Șerban R, Pistol A. Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2020, 2022;
3. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023, publicată în 26 iulie 2023, accesibilă la adresa: [AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023](#)



CZU: 615.33.015.8:615.12:614.21

## ASPECTS ON THE DYNAMICS OF ANTIBIOTIC CONSUMPTION IN THE HOSPITAL PHARMACY

Cristina RAIS, Adriana-Elena TĂEREL\*, Valentina SOROCEANU

*Department of Pharmaceutical Management and Marketing, Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [adriana.taarel@umfcd.ro](mailto:adriana.taarel@umfcd.ro)

**Introduction** The first objective of the National Strategy adopted by the Romanian Government for 2023-2030 is to supervise antibiotic consumption and antimicrobial resistance [1,2]. In this context, the research aimed to collect comparable data and highlight the prescription and consumption of antibiotic drugs in closed-circuit pharmacies.

The **materials** used were the information recorded in the databases of 7 closed circuit pharmacies in Bucharest between January and August 2024.

The data collected targeted the consumption of antibiotics on sections and overall in hospitals and were analyzed comparatively using the following **methods**:

- descriptive statistics (central tendency indicators),
- defined daily dose calculation (DDD) for 100 days of hospitalization and
- the frequency of prescription, according to the AWaRe classification, published in 2017 by the WHO Expert Committee [3].

The results obtained indicate: increasing the consumption of antibiotic drugs issued in the hospital in the first 8 months of 2024; the predominance of systemic products; the most common prescribed category is the Watch type (50%-70%), followed by access (25%-32%) and reserve (4%-11%); The results contravene the WHO which builds that at the national level, 60% of the total antibiotics consumed be of the access type.

### Conclusions.

1. The quantity and type of antibiotics used vary about the specificity of their hospitals and sections.
2. The products classified in the Watch and Reserve groups, responsible for increased antimicrobial resistance, are often administered. The high prescription frequency is an alarm signal for professionals.
3. It is imperative that the decision-makers in the health system continuously monitor the consumption of antibiotics and update the treatment protocols (whenever needed) to control the problem of antibiotic resistance in hospitals, also, as efficiently as possible.

**Key words:** antibiotic consumption, antibiotic resistance, hospital pharmacy, Watch, Access, Reserve

### Bibliography

1. Government Decision no. 1005 regarding the National Strategy of October 20th, 2023, for the prevention and limitation of infections associated with medical assistance and combating the phenomenon of antimicrobial resistance in Romania for the period 2023-2030, published in Official Journal no. 964 bis from 25.10.2023;
2. Popescu GA, Șerban R, Pistol A. Antibiotic consumption, microbial resistance and nosocomial infections in Romania - 2020, 2022;
3. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023, published on July 26th 2023, accessible at [AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use, 2023](#)

### Authors' ORCID:

Cristina Rais <https://orcid.org/0000-0003-2906-6794>

Adriana-Elena Tăerel <https://orcid.org/0000-0002-4451-1078>

CZU: 615.1:346.548-

## CONȚINUTUL FUNDAMENTAL AL PRINCIPIILOR SECURITĂȚII FARMACEUTICE

Valentina BULIGA\*, Vladimir SAFTA, Stela ADAUJI

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [valentina.buliga@usmf.md](mailto:valentina.buliga@usmf.md)

**Introducere.** Conform definiției prezentate în dicționarul DEXONLINE.RO noțiunea *principiu* reprezintă „Element fundamental, idee, lege de bază pe care se întemeiază o teorie științifică, un sistem politic, juridic, o normă de conduită etc.” [1]. Cercetările realizate anterior au permis să se concluzioneze faptul că pentru securitatea farmaceutică (SF) este relevant următorul scop: asigurarea din partea statului a unei protecții durabile a întregii comunități umane și a fiecărui locuitor de orice amenințare (pericol) ce ar solda ca rezultat al activității nesatisfăcătoare/neconforme, ilegale a sistemului farmaceutic sau a părților lui componente [2,3]. Pentru principiile SF se propune următoarea definiție: Principiile SF sunt elementele fundamentale ale farmaciei (F) și activității farmaceutice (AF) care sunt (sau dacă nu sunt, trebuie să fie) incluse în legislația farmaceutică și a sănătății și care sunt destinate să asigure buna funcționalitate a sistemului securității farmaceutice (SSF).

**Scopul lucrării.** Punerea în evidență a principiilor fundamentale care asigură sau trebuie să asigure buna funcționalitate a SSF și a conținutului principiilor evidențiate.

**Material și metode.** Acte legislative și sublegislative; analiza legislației, sinteza analitică a literaturii de specialitate la tema cercetării.

**Rezultate.** Analiza legislației farmaceutice și a publicațiilor privind SF, a permis evidențierea și formularea următoarelor 10 principii ale asigurării SF. 1. Principiul calității totale, care prevede asigurarea calității produselor, serviciilor, altor activități, condițiilor de desfășurare a activităților, etc. 2. Principiul asigurării accesibilității fizice și economice a medicamentelor și altor produse farmaceutice include: amplasarea rațională a rețelei de farmacii comunitare, autorizarea medicamentelor necesare, sistemul de aprovizionare, crearea rezervelor pentru situații excepționale, prețuri accesibile etc. 3. Principiul utilizării raționale a medicamentelor se bazează pe colaborarea rezultativă în triunghiul „medic-farmacist-consumator de medicamente”. 4. Principiul asigurării bunei funcționalități a sistemului de farmacovigilență care se bazează pe colaborarea rezultativă a AMDM cu producătorii/distribuitoarii angroșiști de medicamente. 5. Principiul legalizării tuturor normelor ce țin de asigurarea SF, rezultă din faptul că absența normelor legale, diminuează esența conceptului privind SF. 6. Principiul asigurării păstrării și transportării conforme a medicamentelor este un principiu ce poate fi abordat și ca parte componentă a calității totale, însă trebuie accentuat ca principiu deoarece impactul lui asupra SSF este major. 7. Principiul transparenței și informatizării oportune și corecte a populației privind retragerea de pe piața farmaceutică a unor produse, privind neadmiterea abuzului de medicamente etc. 8. Principiul responsabilității. Pentru ca normele ce prevăd responsabilitate „să lucreze” eficient, este necesar ca toate reglementările respective să prevadă cine și pentru ce domeniu este responsabil. 9. Principiul primatului sănătății publice. De rând cu toate principiile F și ale AF cele ale SF sunt parte componentă a

sistemului de sănătate, astfel, scopul general final al acestor principii este asigurarea sănătății omului. 10. Principiul asigurării corelației SF cu securitatea națională. Pentru ca SF să posede o aplicabilitate reușită, este necesar ca principiile respective să fie susținute/promovate și de securitatea națională. Aici, un rol aparte îl are obiectivul nimicirii inofensive a medicamentelor.

**Concluzie.** S-au evidențiat 10 principii ce asigură (sau trebuie să asigure) funcționalitatea SSF și s-a punctat conținutul lor de bază.

**Cuvinte cheie:** principii, farmacie, activitate farmaceutică, securitate, legislație.

**Bibliografie.**

1. [https:// dexonline.ro/](https://dexonline.ro/) definiția noțiunii „principiu”.
2. Buliga, V., Safta, V., Brumărel, M., Adauji, S. Repere manageriale privind asigurarea funcționalității sistemului securității farmaceutice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023, nr. 2(95), pp. 14-19. ISSN 2587-3873. .
3. Buliga, V.G., Safta, V.N., Adauji, S.B Theoretical and practical approaches to pharmaceutical [safety](#). In: *Social Pharmacy in Health Care*. 2023. vol. 9, no. 1, pp. 55-62. ISSN 2518-1564 (Online), ISSN 2413-6085.

**CZU: 615.1:346.548**

**FUNDAMENTAL CONTENT OF PHARMACEUTICAL SAFETY PRINCIPLES**

**Valentina BULIGA\*, Vladimir SAFTA, Stela ADAUJI**

*Vasile Procopișin Department of Social Pharmacy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [valentina.buliga@usmf.md](mailto:valentina.buliga@usmf.md)

**Introduction.** According to the definition presented in the DEXONLINE.RO dictionary, the notion of principle represents „Fundamental element, idea, basic law on which a scientific theory, a political, legal system, a norm of conduct, etc. is based.” [1]. Previous research has allowed us to conclude that the following purpose is relevant for pharmaceutical security (FS): ensuring by the state a sustainable protection of the entire human community and each inhabitant from any threat (danger) that would result as a result of the unsatisfactory/non-compliant, illegal activity of the pharmaceutical system or its component parts [2,3]. The following definition is proposed for the principles of SF: The principles of SF are the fundamental elements of pharmacy (F) and pharmaceutical activity (AF) that are (or if not, must be) included in pharmaceutical and health legislation and that are intended to ensure the proper functionality of the pharmaceutical security system (SSF).

**Aim of the study.** Highlighting the fundamental principles that ensure or must ensure the proper functionality of the SSF and the content of the highlighted principles.

**Material and methods.** Legislative and sub-legislative acts; analysis of legislation, analytical synthesis of specialized literature on the research topic.

**Results.** The analysis of pharmaceutical legislation and publications on SF allowed the highlighting and formulation of the following 10 principles of SF assurance. 1. The principle of total quality, which provides for ensuring the quality of products, services, other activities, conditions for carrying out activities, etc. 2. The principle of ensuring the

physical and economic accessibility of medicines and other pharmaceutical products includes: rational location of the community pharmacy network, authorization of necessary medicines, supply system, creation of reserves for exceptional situations, affordable prices, etc. 3. The principle of rational use of medicines is based on effective collaboration in the triangle „doctor-pharmacist-drug consumer”. 4. The principle of ensuring the good functionality of the pharmacovigilance system, which is based on the effective collaboration of the AMDM with the manufacturers/wholesalers of medicines. 5. The principle of legalization of all norms related to ensuring SF, results from the fact that the absence of legal norms diminishes the essence of the SF concept. 6. The principle of ensuring the proper storage and transportation of medicines is a principle that can also be approached as a component of total quality, but must be emphasized as a principle because its impact on the SF is major. 7. The principle of transparency and timely and correct information of the population regarding the withdrawal of certain products from the pharmaceutical market, regarding the non-admission of drug abuse, etc. 8. The principle of responsibility. In order for the norms that provide for responsibility to „work” efficiently, it is necessary that all the respective regulations provide for who is responsible and for what area. 9. The principle of the primacy of public health. Along with all the principles of F and AF, those of SF are a component part of the health system, thus, the general final goal of these principles is to ensure human health. 10. The principle of ensuring the correlation of SF with national security. In order for SF to have a successful applicability, it is necessary that the respective principles are also supported/promoted by national security. Here, a special role is played by the objective of harmless destruction of medicines.

**Conclusion.** 10 principles that ensure (or must ensure) the functionality of the SSF were highlighted and their basic content was highlighted.

**Key words:** principles, pharmacy, pharmaceutical activity, security, legislation.

### **Bibliography.**

1. <https://dexonline.ro/definitia/definitia-noiunii-principiu>.
2. Buliga, V., Safta, V., Brumărel, M., Adauji, S. Repere manageriale privind asigurarea funcționalității sistemului securității farmaceutice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023, nr. 2(95), pp. 14-19. ISSN 2587-3873. .
3. Buliga, V.G., Safta, V.N., Adauji, S.B Theoretical and practical approaches to pharmaceutical [safety](#). In: *Social Pharmacy in Health Care*. 2023. vol. 9, no. 1, pp. 55-62. ISSN 2518-1564 (Online), ISSN 2413-6085.

### **Authors' ORCID**

Valentina Buliga <https://orcid.org/0000-0001-6356-3319>  
 Vladimir Safta <https://orcid.org/0000-0001-8851-9701>  
 Stela Adauji <https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>



CZU: 614.2(498)

## PROGRAME NAȚIONALE DE SĂNĂTATE DERULATE ÎN ROMÂNIA

Adriana-Elena TĂEREL\*, Radu-Daniel DUVLEA, Ana-Maria ATĂNĂSOIE

*Departamentul de Management și Marketing Farmaceutic, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

Autor corespondent\*: [adriana.taerel@umfcd.ro](mailto:adriana.taerel@umfcd.ro)

**Introducere.** În România, Programele Naționale de Sănătate se derulează pe baza legii 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății. Conform reglementărilor în vigoare, Programele Naționale de Sănătate reprezintă un ansamblu organizat de activități și servicii, instituite prin lege în scopul prevenirii și tratării unor boli cu consecințe grave asupra stării de sănătate a populației și, în unele cazuri (SIDA, TBC), cu risc epidemiologic crescut.

**Scopul lucrării.** În lucrarea de față facem o analiză a tipurilor de programe (PNS) existente în România, în momentul de față, precum: clasificarea programelor la nivel național, exemplificarea și analiza programelor comunitare de sănătate publică, a programelor de prevenire și control al bolilor netransmisibile (curativ), obiectivele și domeniile de intervenție ale acestora. De asemenea se urmărește o analiză a bugetului dedicate acestor programe.

**Rezultate.** În urma studiului au fost identificate 13 programe naționale de sănătate publică și 16 programe naționale de prevenire și control al bolilor netransmisibile (curative). Prin studiul datelor s-a realizat și o analiză a bugetelor alocate pentru anul 2024.

**Concluzii** Activitățile specifice și tratamentul corespunzător acestor boli sunt finanțate din Bugetul statului și din Fondul Național Unic de Asigurări Sociale de Sănătate, în limite stabilite anual prin Legea Bugetului de Stat. Programele naționale de sănătate sunt elaborate de către Ministerul Sănătății, cu participarea Casei Naționale de Asigurări de Sănătate, iar derularea se realizează de către Ministerul Sănătății pentru programele naționale de sănătate publică și de către CNAS pentru programele naționale de sănătate curative. Beneficiarii programelor de sănătate publică sunt persoanele care au domiciliul în România, indiferent de calitatea de asigurat a acestora iar persoanele aflate în tranzit pot beneficia de programele de sănătate publică în situații de risc epidemiologic.

**Cuvinte cheie:** programe naționale de sănătate, programe curative, buget programe

### Bibliografie.

1. Legea României privind reforma în domeniul sănătății nr. 95/2006.
2. Hotărârea Guvernului României privind aprobarea programelor naționale de sănătate nr. 423/2022.
3. Ordinul MS României privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică nr. 964/2022.
4. Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate curative nr. 180/2022.

CZU: 614.2(498)

**NATIONAL HEALTH PROGRAMS IN ROMANIA****Adriana-Elena TĂEREL\*, Radu-Daniel DUVLEA, Ana-Maria ATĂNĂSOIE***Department of Pharmaceutical Management and Marketing, Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania*Corresponding author\*: [adriana.taerel@umfcd.ro](mailto:adriana.taerel@umfcd.ro)

**Introduction.** In Romania, the National Health Programs are developed according to the law 95/2006 on health reform. According to the regulations, the National Health Programs represent an organized set of activities and services, established by law for the purpose of preventing and treating diseases with serious consequences on the health of the population and, in some cases (AIDS, TB), with risk epidemiologically increased.

**The purpose of the paper:** In the present paper, we analyze the types of programs (NHP) existing in Romania, at the moment, such as: the classification of programs at the national level, the exemplification and analysis of community public health programs, prevention and control programs of non-communicable diseases (curative), their objectives and fields of intervention. An analysis of the budget dedicated to these programs is also being pursued.

**Results.** The study identified 13 national public health programs and 16 national programs for the prevention and control of non-communicable (curative) diseases. By studying the data, an analysis of the budgets allocated for the year 2024 was also carried out.

**Conclusions.** The specific activities and the corresponding treatment of these diseases are financed from the State Budget and from the Unique National Fund of Health Insurances, within the limits established annually by the State Budget Law. The national health programs are developed by the Ministry of Health, with the participation of the National Health Insurance House (NHIH), and the development is carried out by the Ministry of Health for the national public health programs and by the NHIH for the national curative health programs. The beneficiaries of the public health programs are the people who are domiciled in Romania, regardless of their insured status, also people in transit can benefit from the public health programs in situations of epidemiological risk.

**Key words:** National health programs, Curative programs, Program's budget

**Bibliography.**

1. Legea României privind reforma în domeniul sănătății nr. 95/2006.
2. Hotărârea Guvernului României privind aprobarea programelor naționale de sănătate nr. 423/2022.
3. Ordinul MS României privind aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică nr. 964/2022.
4. Ordinul președintelui Casei Naționale de Asigurări de Sănătate pentru aprobarea Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate curative nr. 180/2022.

**Authors' ORCID**

Adriana-Elena Tăerel

<https://orcid.org/0000-0002-4451-1078>

Ana-Maria Atănăsoie

<https://orcid.org/0009-0007-8048-1826>

CZU: 616.5-002-056.3-085-053.2

## PĂRERILE PĂRINȚILOR PRIVIND AFECȚIUNILE DERMATOLOGICE LA COPII

Romina BOTNARIUC, Liliana DOGOTARI\*

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [liliana.dogotari@usmf.md](mailto:liliana.dogotari@usmf.md)

**Introducere.** Dermatita alergică reprezintă o problemă frecvent întâlnită în rândul copiilor, având un impact semnificativ asupra calității vieții. Conform datelor statistice raportate de Organizația Mondială a Sănătății, la nivel mondial, 80% din copii suferă de afecțiuni cutanate, ceea ce provoacă o îngrijorare și preocupare crescută în rândurile specialiștilor. Țările nordice tind să aibă rate mai mari, în timp ce țările din sudul Europei au incidență mai scăzută. În Republica Moldova, prevalența dermatitei alergice este în creștere.

**Scopul lucrării.** Analiza și evaluarea nivelului de conștientizare al părinților cu copii privind dermatita alergică, inclusiv identificarea factorilor declanșatori și simptomelor asociate în rândul populației pediatrice.

**Material și metode.** Studiul s-a bazat pe elaborarea unui chestionar, care să evalueze problemele și factorii nocivi ce influențează pielea și afecțiunile dermatologice cu care se confruntă populația pediatrică. Au fost intervievați 120 de părinți cu copii, studiul s-a efectuat în perioada august-octombrie 2024. Chestionarul include 20 de întrebări, tip deschis, cu variante de răspuns.

**Rezultate.** Farmaciștii joacă un rol esențial în educarea pacienților, recomandarea tratamentelor adecvate și monitorizarea evoluției afecțiunii. 53,8% dintre părinți au menționat că există membri în familie cu alergii cunoscute, iar 32,3% dintre copii au avut probleme de piele. Cele mai frecvente afecțiuni dermatologice includ dermatita atopică (54,2%) și dermatita seboreică (18,6%). Majoritatea părinților (66,2%) gestionează igiena pielii copiilor prin evitarea anumitor substanțe. În ceea ce privește consultarea unui specialist în domeniu, 31,3% au consultat medicul dermatolog, iar 70% au folosit produse fără prescripție medicală la recomandarea farmacistului. Percepția părinților asupra eficienței tratamentului demonstrează că 68,3% sunt eficiente. Comunicarea cu medicii este apreciată ca fiind clară și informativă de 81,4% dintre respondenți.

**Concluzii.** Farmaciștii fac parte integrantă din echipa de îngrijire a sănătății. Aceștia, se numără printre cei mai de încredere și cei mai accesibili profesioniști din domeniul sănătății prin gestionarea și îmbunătățirea calității vieții pacienților. În mediul național de sănătate, influențat în permanență de schimbări, rolul farmacistului v-a continua să evolueze. Este esențial, ca sistemul de sănătate să continue să investească în formarea continuă a personalului medical, în actualizarea protocoalelor și schemelor de tratament, precum și în asigurarea accesibilității la medicamente pentru toți pacienții, inclusiv și cei din rândul copiilor.

**Cuvinte cheie:** dermatita alergică, dermatita atopică, afecțiuni dermatologice, produs medicamentos, asistență farmaceutică.

### Bibliografie.

1. <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/>
2. [https://www.crdm.md/images/ups/protocol/Dermatita\\_atopica\\_la\\_copil.pdf](https://www.crdm.md/images/ups/protocol/Dermatita_atopica_la_copil.pdf)
3. <https://library.usmf.md/sites/default/files/2020-09/Dermatita%20atopica%20la%20copii%202010.pdf>

CZU: 616.5-002-056.3-085-053.2

**PARENTS' OPINIONS REGARDING CHILDREN'S DERMATOLOGICAL DISEASES****Romina BOTNARIUC, Liliana DOGOTARI***Vasile Procopișin Department of Social Pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*Corresponding author\*: [liliana.dogotari@usmf.md](mailto:liliana.dogotari@usmf.md)

**Introduction.** Allergic dermatitis is a common problem among children, having a significant impact on the quality of life. According to statistics reported by the World Health Organization, worldwide, 80% of children suffer from skin conditions, which causes increased concern and concern among specialists. Nordic countries tend to have higher rates, while southern European countries have lower incidence. In Republic of Moldova, the prevalence of allergic dermatitis is increasing.

**Aim of the study.** To this end, we aimed to analyze the assessment of patients' level of awareness regarding allergic dermatitis, including the identification of triggers and associated symptoms among the pediatric population.

**Material and methods.** The study was based on the development of a questionnaire for patients to assess the problems and harmful factors influencing the skin and dermatological conditions faced by children. The study was carried out between August and October 2024, through Google Forms. The questionnaire includes 20 open-ended, multiple-choice questions distributed to parents with children.

**Results.** Pharmacists play an essential role in educating patients, recommending appropriate treatments and monitoring the progress of the condition. The analysis shows that 53.8% of parents reported having family members with known allergies, and 32.3% of children had skin problems. The most common dermatological conditions include atopic dermatitis (54.2%) and seborrheic dermatitis (18.6%). Most parents (66.2%) manage their children's skin hygiene by avoiding certain substances. Regarding the consultation of a specialist in the field, 31.3% consulted the dermatologist, and 70% used non-prescription products at the pharmacist's recommendation. The parents' perception of the effectiveness of the treatment shows that 68.3% are effective. Communication with doctors is valued as clear and informative by 81.4% of respondents.

**Conclusions.** Pharmacists are an integral part of the health care team. They are among the most trusted and accessible healthcare professionals by managing and improving the quality of life of patients. In our ever-changing healthcare environment, your role as a pharmacist will continue to evolve. It is essential that the health system continues to invest in the continuous training of medical personnel, in the updating of protocols and treatment schemes, as well as in ensuring the accessibility of medicines for all patients, including those among children.

**Key words:** allergic dermatitis, atopic dermatitis, dermatological conditions, medicinal product, pharmaceutical assistance.

**Bibliography**

1. <https://ms.gov.md/legislatie/ghiduri-protocoale-standarde/>
2. [https://www.crdm.md/images/ups/protocol/Dermatita\\_atopica\\_la\\_copil.pdf](https://www.crdm.md/images/ups/protocol/Dermatita_atopica_la_copil.pdf)
3. <https://library.usmf.md/sites/default/files/2020-09/Dermatita%20atopica%20la%20copii%202010.pdf>

**Author's ORCID**Liliana Dogotari <https://orcid.org/0000-0002-6083-7828>



CZU: 615.15:614.253.8:615.2/.3.035

## ROLUL COMUNICĂRII ÎN PROMOVAREA UTILIZĂRII RAȚIONALE A MEDICAMENTELOR

Liliana DOGOTARI\*, Alina FRUNZA

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [liliana.dogotari@usmf.md](mailto:liliana.dogotari@usmf.md)

**Introducere.** Comunicarea eficientă între farmacist și pacient este esențială pentru asigurarea unei îngrijiri de calitate și pentru creșterea aderenței la tratament. Rolul farmacistului depășește simpla eliberare a tratamentului și implică ascultarea empatică, ce ajută la crearea unei relații de încredere și la înțelegerea completă a nevoilor pacientului. Printr-o structură clară a comunicării, de la stabilirea contactului, oferirea de informații detaliate despre tratament, până la explicarea modului de administrare și a condițiilor de păstrare a medicamentelor la domiciliu, farmacistul contribuie semnificativ la siguranța și eficiența tratamentului. Informarea pacientului despre efecte adverse și interacțiuni este esențială pentru prevenirea automedicației și promovarea utilizării raționale a medicamentelor.

**Scopul lucrării.** Evidențierea importanței comunicării eficiente între farmacist și pacient în contextul asigurării unei îngrijiri de calitate, evidențierea rolului farmacistului în aderența la tratament și impactul unei relații de încredere asupra siguranței utilizării medicamentelor.

**Material și metode.** Studiul s-a realizat în perioada iulie-octombrie 2024, bazat pe analiza a două chestionare, unul adresat farmaciștilor și altul consumatorilor de medicamente, fiecare constituit din 20 de întrebări, atât deschise cât și închise pentru a evalua perspectivele ambelor grupuri asupra comunicării eficiente.

**Rezultate.** S-a evidențiat că 95% dintre farmaciști consideră comunicarea esențială pentru utilizarea corectă a medicamentelor, iar 80%, se bazează în principal pe interacțiunea verbală. Totuși, 60% dintre ei identifică lipsa de timp și diferențele de educație ca fiind principalele bariere în comunicare. Utilizarea tehnologiei este limitată la 20% dintre farmaciști, deși există un interes crescut pentru îmbunătățirea acesteia. Din partea pacienților, 90% consideră comunicarea cu farmaciștii foarte importantă, iar 85% preferă consilierea verbală. În plus, 75% sunt mulțumiți de claritatea explicațiilor primite, însă 30% sugerează că farmaciștii ar putea fi mai răbdători și să ofere informații suplimentare. Rezultatele evidențiază necesitatea instruirii continue a farmaciștilor în comunicare și extinderea utilizării tehnologiei pentru o informare eficientă.

**Concluzii.** Farmaciștii consideră comunicarea cu pacienții esențială, majoritatea folosind interacțiunea verbală pentru a explica utilizarea corectă a medicamentelor. Principalele bariere fiind lipsa de timp și diferențele de educație, dar feedbackul pacienților privind claritatea informațiilor rămâne pozitiv. Totodată, farmaciștii folosesc rar tehnologia digitală pentru comunicare, deși există interes pentru aceasta. Consumatorii de medicamente apreciază comunicarea cu farmaciștii, considerând-o esențială pentru informarea clară despre tratament. Sugestiile pacienților includ mai multă răbdare și detalii în consiliere, arătând încredere în informațiile oferite de farmaciști.

**Cuvinte cheie:** comunicare, eficiență, farmacist, pacient, aderență, siguranță, medicament.

### Bibliografie.

1. Standards for the Initial Education and Training of Pharmacists. General Pharmaceutical Council. 2021, p. 42.
2. [amdm.gov.md](http://amdm.gov.md)
3. <file:///C:/Users/44746/Downloads/Farmacia%20sociala%CC%86%20.pdf>  
[https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=109122&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=109122&lang=ro)

CZU: 615.15:614.253.8:615.2/.3.035

## THE ROLE OF COMMUNICATION IN PROMOTING THE RATIONAL USE OF MEDICINES

Liliana DOGOTARI\*, Alina FRUNZA

*Vasile Procopișin Department of Social Pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [liliana.dogotari@usmf.md](mailto:liliana.dogotari@usmf.md)

**Introduction.** Effective communication between pharmacist and patient is essential to ensure quality care and increase adherence. The pharmacist's role goes beyond simply dispensing medication and involves empathic listening, which helps build a trusting relationship and fully understand the patient's needs. Through a clear structure of communication, from establishing contact, providing detailed information about the treatment, to explaining how to administer and the conditions for keeping medicines at home, the pharmacist contributes significantly to the safety and efficiency of the treatment. Informing the patient about adverse effects and interactions is essential to prevent self-medication and promote the rational use of medications.

**Aim of the study.** Highlighting the importance of effective pharmacist-patient communication in the context of ensuring quality care, highlighting the pharmacist's role in treatment adherence and the impact of a trusting relationship on the safety of medication use.

**Material and methods.** The study was carried out between July- October, 2024, based on the analysis of two questionnaires, one addressed to pharmacists and another to drug users, each consisting of 20 questions, both open and closed to assess the perspectives of both groups on effective communication.

**Results.** It was revealed that 95% of pharmacists consider communication essential for the correct use of medicines, and 80% rely mainly on verbal interaction. However, 60% of them identify lack of time and differences in education as the main barriers to communication. Use of the technology is limited to 20% of pharmacists, although there is increased interest in improving it. On the part of patients, 90% consider communication with pharmacists very important, and 85% prefer verbal advice. In addition, 75% are satisfied with the clarity of the explanations they receive, but 30% suggest that pharmacists could be more patient and provide additional information. The results highlight the need for continuing training of pharmacists in communication and expanding the use of technology for effective information.

**Conclusions.** Pharmacists consider communication with patients essential, with most using verbal interaction to explain the proper use of medications. The main barriers are lack of time and differences in education, but patient feedback regarding the clarity of information remains positive. Also, pharmacists rarely use digital technology for communication, although there is interest in it. Drug users value communication with pharmacists, considering it essential for clear information about treatment. Patient suggestions include more patience and detail in counseling, showing confidence in the information provided by pharmacists.

**Key words:** communication, efficiency, pharmacist, patient, adherence, safety, medicine.

### Bibliography

1. Standards for the Initial Education and Training of Pharmacists. General Pharmaceutical Council. 2021, 42 p.
2. [amd.gov.md](http://amd.gov.md)
3. <file:///C:/Users/44746/Downloads/Farmacia%20sociala%CC%86%20.pdf>  
[https://www.legis.md/cautare/getResults?doc\\_id=109122&lang=ro](https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=109122&lang=ro)

### AUTHOR'S ORCID

Liliana Dogotari <https://orcid.org/0000-0002-6083-7828>

CZU: 615.2/.4+614.272

## PRODUSE DE FRONTIERĂ ÎN FARMACIE: DISPOZITIV MEDICAL, MEDICAMENT SAU SUPLIMENT ALIMENTAR?

Simona MIREL

*Disciplina de Dispozitive medicale. Practică farmaceutică, Facultatea de Farmacie,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România*

Autor corespondent: [smirel@umfcluj.ro](mailto:smirel@umfcluj.ro)

**Introducere.** Pe piața farmaceutică există numeroase produse de sănătate „de frontieră” care pot ridica semne de întrebare cu privire la încadrarea acestora ca dispozitiv medical, medicament, supliment alimentar sau produs dermatocosmetic.

**Scopul lucrării.** Lucrarea își propune identificarea unor produse de sănătate prezente în farmacie și analiza legitimității încadrării acestora în categoria dispozitivelor medicale.

**Material și metode.** Au fost identificate diverse dispozitive medicale solicitate în farmaciile comunitare din România care pot fi considerate „produse de frontieră”. Produsele au fost analizate conform prospectului și comparate cu produse similare, înregistrate diferit.

**Rezultate.** Au fost identificate peste 40 de produse de sănătate puse pe piață ca dispozitive medicale care au fost comparate cu produse similare, dar care sunt înregistrate diferit, ca medicamente sau suplimente alimentare. Analiza produselor identificate (pastile pentru durerile de gât, siropuri de tuse, picături sau spray-uri nazale, soluții oftalmice, comprimate pentru tulburări gastro-intestinale, supozitoare, plasturi antireumatici etc) s-a realizat în funcție de compoziție, mod de condiționare, recomandare medicală, mod de administrare și acțiunea exercitată pentru realizarea scopului medical propus. Discuțiile pe baza exemplurilor prezentate propun argumente pro și contra încadrării unor produse ca dispozitive medicale.

**Concluzii** Produse de sănătate asemănătoare din punct de vedere al compoziției și acțiunii terapeutice pot fi puse pe piață prin proceduri diferite, fiind înregistrate ca medicament, dispozitiv medical sau supliment alimentar. Au fost identificate numeroase situații în care încadrarea este discutabilă. Comparația între produse similare argumentează concluzia potrivit căreia aplicarea în practică a legislației (Regulamente EU) depinde de multe ori de interpretarea producătorului, responsabil pentru punerea pe piață a dispozitivelor medicale.

**Cuvinte cheie:** produse de sănătate, dispozitive medicale, medicamente, produse de frontieră.

### Bibliografie.

1. Rocco P, Musazzi UM, Minghetti P. Medicinal products meet medical devices: Classification and nomenclature issues arising from their combined use. *Drug Discov Today*. 2022;27(10):103324. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.009.
2. Leone, M. G. (2022). Medical devices made of substances: A new challenge. *Front. Drug Saf. Regul.* 2, 1–5. doi:10.3389/fdsfr.2022.9520
3. Fraga-García M, Taléns-Visconti R, Díez-Sales O, Nacher A. American and European legislation on border medical devices. *Expert Rev Med Devices*. 2022 ;19(9):687-698. doi: 10.1080/17434440.2022.2136521.
4. Medical Device Coordination Group (MDCG) (2022), Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices, [https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/mdcg\\_2022-5\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/mdcg_2022-5_en.pdf)

CZU: 615.2/.4+614.272

## BORDERLINE PRODUCTS IN PHARMACY: MEDICAL DEVICE, MEDICINE OR FOOD SUPPLEMENT?

Simona MIREL

*Discipline of Medical Devices. Pharmaceutical practice, Faculty of Pharmacy, „Iuliu Hațieganu” University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

Corresponding author: [smirel@umfcluj.ro](mailto:smirel@umfcluj.ro)

**Introduction.** There are many „borderline” health products on the pharmaceutical market that may raise questions about their classification as a medical device, drug, dietary supplement or dermatocosmetic products.

**Aim of the study.** The paper aims to identify some health products available in the pharmacy and to analyze the legitimacy of their inclusion in the category of medical devices.

**Material and methods.** Various medical devices requested in community pharmacies in Romania that can be considered „border products” have been identified. The products were analyzed according to the leaflet and compared with similar products, registered differently.

**Results.** More than 40 health products marketed as medical devices were identified and compared with similar products, which are registered differently, as drugs or dietary supplements. The analysis of the identified products (pills for sore throats, cough syrups, nasal drops or sprays, ophthalmic solutions, tablets for gastrointestinal disorders, suppositories, antirheumatic patches etc) highlighted similarities between different categories of products in concern of composition, way of conditioning, medical recommendation, way of administration and even action exercised to achieve the proposed medical goal. The discussions based on the presented examples propose pros and cons approaches regarding the registration of some products as medical devices.

**Conclusions./** Health products similar in terms of composition and therapeutic action can be placed on the market through different procedures, being registered as a medicine, medical device or nutritional supplement. Numerous situations were identified in which this framework is debatable. The comparison between similar products argues the conclusion that the practical application of the legislation (Regulations EU) often depends on the interpretation of the manufacturer, responsible for placing medical devices on the market.

**Key words.** health products, medical devices, medicine, borderline products.

### Bibliography.

1. Rocco P, Musazzi UM, Minghetti P. Medicinal products meet medical devices: Classification and nomenclature issues arising from their combined use. *Drug Discov Today*. 2022;27(10):103324. doi: 10.1016/j.drudis.2022.07.009.
2. Leone MG. Medical devices made of substances: A new challenge. *Front. Drug Saf. Regul*. 2022; 2, 1–5. doi:10.3389/fdsfr.2022.9520
3. Fraga-García M, Taléns-Visconti R, Díez-Sales O, Náchter A. American and European legislation on border medical devices. *Expert Rev Med Devices*. 2022;19(9):687-698. doi: 10.1080/17434440.2022.2136521.
4. Medical Device Coordination Group (MDCG) (2022), Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices, [https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/mdcg\\_2022-5\\_en.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2023-06/mdcg_2022-5_en.pdf)

### Author's ORCID

Simona Mirel <https://orcid.org/0000-0001-6318-3826>



CZU: 316.62:615.15

## STRATEGII DE PREVENIRE A VIOLENȚEI ÎN MEDIUL FARMACEUTIC: ANALIZA FACTORILOR DE RISC ȘI PROPUNERI DE INTERVENȚIE

Camelia CAZACU-STRATU\*, Elena CIOBANU

*Disciplina de igienă, Departamentul Medicină Preventivă, Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [cameliacazacu659@gmail.com](mailto:cameliacazacu659@gmail.com)

**Introducere.** Farmaciștii se află adesea în prima linie de interacțiune cu pacienții și pot deveni ținta unor comportamente agresive sau violente. Conștientizarea metodelor de prevenire include nu doar pregătirea farmacistului în recunoașterea semnelor de comportament agresiv, ci și înțelegerea tehnicilor de gestionare a conflictelor, implementarea unor proceduri de siguranță în farmacii și dezvoltarea unei comunicări eficiente.

**Scopul lucrării.** Lucrarea urmărește să ofere o înțelegere clară a tipurilor de violență care pot apărea în cadrul farmaciilor, să identifice factorii de risc asociați și să descrie măsurile și strategiile preventive ce pot fi implementate pentru a crea un mediu de lucru mai sigur.

**Materia și metode.** Un studiu descriptiv transversal în rândul a 155 de farmaciști cu vârste cuprinse între 20 și 60 de ani, a fost realizat în perioada februarie 2022 - mai 2023, utilizând chestionarul online „Supravegherea violenței la locul de muncă în rândul farmaciștilor”. Chestionarul a inclus trei secțiuni (informații generale, cel mai grav eveniment din experiența farmacistului și strategii de prevenire).

**Rezultate.** În studiu au participat 155 de farmaciști, dintre care 82,5% erau femei și 17,5% bărbați. Pe parcursul acestei perioade, respondenții s-au confruntat cu incidente de violență în farmaciile comunitare. Violența verbală a fost raportată în cele mai multe cazuri – 49,0%. Atunci când se confruntau cu un caz de agresiune verbală, respondenții anunțau farmacistul-diriginte – 17,4%, încercau să comunice calm cu agresorul – 12,2%, iar 8,3% discutau despre aceasta cu prietenii sau familia. Conform chestionarului, 62,5% au răspuns că farmacia contribuie la reducerea violenței prin sisteme CCTV, alarme, securitate, iluminat al zonelor periculoase. Cu toate acestea, 44,5% au menționat că alte forme de asigurare a siguranței la locul de muncă sunt necesare. Dintre aceștia 23,5% propun, instalarea de ferestre plexiglas, iar 21,9% își doresc montarea detectoarelor de metal în farmacii. De asemenea, 77,41% au raportat că nu există o comisie specializată care să evalueze riscurile potențiale ale acestor agresiuni, iar o preocupare semnificativă este numărul mare de farmaciști – 80% care nu au urmat niciun training privind gestionarea violenței.

**Concluzie.** Studiul evidențiază o nevoie clară de măsuri sporite de siguranță în farmaciile comunitare, unde farmaciștii se confruntă frecvent cu violență, în special verbală. Implementarea unor strategii de prevenire a violenței, precum dotarea cu sisteme de securitate avansate și pregătirea personalului pentru gestionarea conflictelor, este crucială.

**Cuvinte-cheie:** prevenire, măsuri, siguranță, violență, farmacie.

CZU: 316.62:615.15

## STRATEGIES TO PREVENT VIOLENCE IN THE PHARMACEUTICAL ENVIRONMENT: ANALYSIS OF RISK FACTORS AND INTERVENTION PROPOSALS

Camelia CAZACU-STRATU\*, Elena CIOBANU

*Discipline of Hygiene, Department of Preventive Medicine, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [cameliacazacu659@gmail.com](mailto:cameliacazacu659@gmail.com)

**Introduction.** Pharmacists often find themselves on the front lines of interaction with patients and may thus become targets of aggressive or violent behavior. Awareness of prevention methods includes not only training pharmacists to recognize signs of aggressive behavior but also understanding conflict management techniques, implementing safety procedures in pharmacies, and developing effective communication skills.

**Aim of the study.** The aim of this paper is to provide a clear understanding of the types of violence that can occur within pharmacies, to identify associated risk factors, and to describe preventive measures and strategies that can be implemented to create a safer working environment.

**Material and Methods.** A descriptive cross-sectional study involving 155 pharmacists aged between 20 and 60 years was conducted from February 2022 to May 2023 using the online questionnaire „Monitoring Workplace Violence among Pharmacists.” The questionnaire included three sections (general information, the most severe event from their experience, and prevention strategies).

**Results.** The study involved 155 pharmacists, of whom 82.5% were women and 17.5% were men. During this period, respondents faced incidents of violence in community pharmacies. Verbal violence- 49.0% was reported in most of the cases. When confronted with a verbal aggression incident, respondents reported to the supervising pharmacist in 17.4% of cases, attempted to communicate calmly with the aggressor in 12.2%, and discussed the incident with friends or family in 8.3% of cases. According to the questionnaire, 62.5% responded that the pharmacy contributes to reducing violence through CCTV systems, alarms, security, and lighting in dangerous areas. However, 44.5% noted that other forms of workplace safety assurance are also necessary. Among these, 23.5% proposed the installation of plexiglass windows, while 21.9% desired the installation of metal detectors in pharmacies. In cases involving violence, 77.41% reported that there is no specialized committee to assess potential risks, and a significant concern is the large number of pharmacists who have not undergone any training on violence, which accounts for 80% of respondents.

**Conclusion.** The study highlights a clear need for increased safety measures in community pharmacies, where pharmacists frequently encounter verbal violence. Implementing violence prevention strategies, such as equipping pharmacies with advanced security systems and training staff in conflict management, is crucial.

**Key words:** prevention, measures, safety, violence, pharmacy.

### Authors' ORCID

Camelia Cazacu-Stratu  
Elena Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0003-4529-966X>  
<https://orcid.org/0000-0002-8969-922X>

CZU: 615.1:614.35(478)

## ORGANIZAREA SISTEMULUI DE CONTROL FARMACEUTIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Alina DOROȘCHEVICI

*Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [al\\_dor26@yahoo.com](mailto:al_dor26@yahoo.com)

**Introducere.** În Republica Moldova, controlul farmaceutic reprezintă un mecanism fundamental pentru asigurarea calității și siguranței medicamentelor disponibile pentru populație. Acest sistem are la bază un cadru legislativ complex, reglementat de legi, hotărâri de guvern și ordine, care stabilesc direcțiile principale de acțiune și principiile ce trebuie respectate în activitatea de monitorizare.

**Scopul lucrării.** Scopul acestei lucrări este de a analiza organizarea sistemului de control farmaceutic din Republica Moldova și reglementările din domeniul respectiv și de a evalua aplicarea acestora în cadrul diferitelor tipuri de inspecții.

**Material și metode.** Studiul s-a bazat pe analiza legislației naționale, inclusiv a Legii nr. 1456/1993 privind activitatea farmaceutică, hotărâri de guvern, ordine și alte reglementări [1-4].

**Rezultate.** Organizarea sistemului de control farmaceutic se bazează pe câteva principii care sunt reglementate de norme clare. Dintre principiile de bază trebuie menționate: principiul (pr.) legalității, pr. obiectivității, pr. responsabilității, pr. al transparenței, pr. îmbinării reușite a diferitor tipuri de inspecție, pr. coordonării colective a activității de control farmaceutic, pr. libertății și respectării demnității umane, pr. asigurării calității activităților de control. Aceste principii, cuprinse în actele legislative – normative, stabilesc cadrul de acțiune pentru autoritățile competente. În ceea ce privește aplicarea acestor principii în cadrul inspecțiilor, s-a constatat că autoritățile din Republica Moldova efectuează inspecții în conformitate cu standardele internaționale de bune practici. Cu toate acestea, resursele limitate și numărul insuficient de inspectori reprezintă provocări în realizarea unui control farmaceutic sistematic și eficient.

**Concluzii.** Sistemul de control farmaceutic din Republica Moldova funcționează conform principiilor generale de reglementare farmaceutică, dar are nevoie de reforme pentru a se alinia pe deplin standardelor europene.

**Cuvinte cheie:** sistem de control farmaceutic, principii, reglementări

### Bibliografie.

1. Legea nr. 1456/1993 privind activitatea farmaceutică.
2. Hotărârea Guvernului Nr. 71 din 23-01-2013 cu privire la aprobarea Regulamentului, structurii și efectivului-limită ale Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale.
3. Hotărârea Guvernului Nr. 504 din 12-07-2012 pentru aprobarea Regulamentului sanitar privind dotarea și exploatarea farmaciilor și depozitelor farmaceutice.
4. Ghidul Organizației Mondiale a Sănătății/1996 privind Regulile de bună practică de farmacie în farmacia comunitară și de spital.

CZU: 615.1:614.35(478)

## ORGANIZATION OF THE PHARMACEUTICAL CONTROL SYSTEM IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Alina DOROSCHEVICI

*Vasile Procopișin Department of Social Pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of  
Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author: [al\\_dor26@yahoo.com](mailto:al_dor26@yahoo.com)

**Introduction.** In Republic of Moldova, pharmaceutical control is a fundamental mechanism for ensuring the quality and safety of medicines available to the population. This system is based on a complex legislative framework, regulated by laws, government decisions and orders, which establish the main directions of action and the principles to be respected in the monitoring activity.

**Aim of the study.** The purpose of this paper is to analyze the organization of the pharmaceutical control system in the Republic of Moldova and the regulations in the respective field and to evaluate their application in the framework of different types of inspections.

**Material and methods.** The study was based on the analysis of national legislation, including Law no. 1456/1993 regarding pharmaceutical activity, government decisions, orders and other regulations [1-4].

**Results.** The organization of the pharmaceutical control system is based on several principles that are regulated by clear rules. Among the basic principles should be mentioned: the principle (pr.) of legality, pr. of objectivity, pr. of responsibility, pr. of transparency, pr. of the successful combination of different types of inspection, pr. of collective coordination of the pharmaceutical control activity, pr. of freedom and respect for human dignity, pr. Of ensuring the quality of control activities. These principles are included in the legislative-normative acts and establish the action framework for the competent authorities. Regarding the application of these principles in inspections, it was found that the authorities of the Republic of Moldova carry out inspections in accordance with international standards of good practice. However, limited resources and an insufficient number of inspectors are challenges in achieving systematic and effective pharmaceutical control.

**Conclusions.** The pharmaceutical control system in the Republic of Moldova operates according to the general principles of pharmaceutical regulation, but it needs reforms to fully align with European standards.

**Key words:** pharmaceutical control system, principles, regulations

### Bibliography

1. Law no. 1456/1993 regarding pharmaceutical activity.
2. Government Decision No. 71 of 23-01-2013 regarding the approval of the Regulation, structure and staff limit of the Medicines and Medical Devices Agency.
3. Government Decision No. 504 of 12-07-2012 for the approval of the sanitary regulation regarding the equipment and operation of pharmacies and pharmaceutical warehouses.
4. Guideline of the World Health Organization/1996 regarding the Rules of good pharmacy practice in community and hospital pharmacy.

### Author's ORCID

Alina Doroschevici

<https://orcid.org/0000-0003-2611-4551>



CZU: [614.2+615](478)

## INSTITUIREA MECANISMULUI NAȚIONAL DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

Gabriela JELEZNÎ\*, Ion DODON, Alina MACARI, Angela BUZU

*Compania Națională de Asigurări în Medicină, Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [gabriela.jeleznii@cnam.gov.md](mailto:gabriela.jeleznii@cnam.gov.md)

**Introducere.** Evaluare a unei tehnologii medicale (ETM) - este un proces multidisciplinar care sintetizează informații despre aspecte medicale, sociale și referitoare la pacienți și aspectele economice și etice legate de utilizarea unei tehnologii medicale într-un mod sistematic, transparent, nepărtinitor și riguros.

**Scopul lucrării.** Instituirea mecanismului ETM în Republica Moldova prin crearea unui cadru instituțional eficient, precum și implementarea unor procese robuste, transparente, care prevăd aplicarea ETM pentru susținerea procesului decizional informat, capabil să stabilească prioritățile privind gama de servicii subvenționate în cadrul sistemului medical.

**Material și metode.** În scopul identificării unui mecanism ETM optimal și aplicabil pentru Republica Moldova au fost studiate exemple/modele ale mai multor țări privind domeniile de aplicabilitate ETM, procese de selectare a criteriilor de evaluare, utilizare rezultate, contestare ș.a. La elaborarea proiectului au fost studiate informațiile tehnice din ghidul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) „Institutionalizing health technology assessment mechanisms”, publicat în 2021, rezultatele „Health Technology Assessment Survey”, publicate de OMS în 2020/2021<sup>1</sup>, precum și Ghidului practic, publicat de Centrul Medical Universitar de Educație și Cercetare „Radboudumc”<sup>2</sup>.

**Rezultate.** Cadrul instituțional ETM și capacitățile esențiale (sisteme, procese, instrumente și competențe) vor respecta toate rigorile de transparență și asumare a deciziilor în baza unei evaluări clinice, farmacoeconomice și etice bazate pe principiile independenței, transparenței, eficienței, calității și uniformității.

*Obiectul evaluării îl constituie următoarele tehnologii medicale:*

- 1) medicamente (începând cu anul 2025);
- 2) dispozitive medicale (începând cu anul 2028);
- 3) servicii medicale de înaltă performanță, propuse spre includere în Programul unic al asigurării obligatorii de asistență medicală (începând cu anul 2030);
- 4) intervenții în sănătate publică (începând cu anul 2030);
- 5) vaccinuri (începând cu anul 2030).

*Criteriile de evaluare* au fost selectate în baza ghidurilor și metodologiilor ETM și includ:

- siguranța, eficacitatea și calitatea dovezilor – criterii generice în procesul ETM;
- cost-eficiența – maximizează beneficiile pentru sănătate într-o populație la un anumit buget;
- echitatea – captează valoarea corectitudinii, care necesită furnizarea de tehnologii pe baza nevoilor și reducerea inegalităților;
- protecția riscurilor financiare – criteriu esențial, deoarece utilizarea unor tehnologii pot provoca cheltuieli substanțiale unor categorii de cetățeni;
- fezabilitatea – se vor lua în calcul posibilitățile tehnice de realizare.

*Etapele ETM* sunt: inițierea procesului, expertiza tehnică, evaluarea și formularea recomandării.

- 1) Inițierea procesului *ETM* include:
  - depunerea cererii/dosarului de evaluare a tehnologiei medicale;
  - identificarea celor mai importante tehnologii de sănătate care necesită a fi evaluate prioritare și anume: sunt prioritate de sănătate publică (tratament în boli rare, boli transmisibile, cancer), vizează probleme de sănătate menționate ca prioritare în documentele de politici publice, acoperă nevoi medicale fără alternativă terapeutică finanțată din fonduri publice;
  - definirea domeniului de aplicare a tehnologiei medicale și anume: setul de parametri pentru cercetare/evaluare clinică în ceea ce privește populația de pacienți, intervenția, comparatorii și rezultatele privind sănătatea (model PICO).
- 2) Din grupul de expertiză fac parte angajați ai CNAM cu atribuții în domeniul *ETM* și experți externi, care sunt persoane cu pregătire și experiență profesională în domeniul medical, farmaceutic, economic sau al statisticii, contractați în funcție de domeniul de aplicare al tehnologiei medicale evaluate și tematica evaluării.
- 3) Evaluarea/ aprecierea (Appraisal) se realizează de Comitetul consultativ *ETM* (Comitetul) și prevede analiza independentă a dovezilor și concluziilor din Raportul *ETM* și formularea recomandărilor de includere a tehnologiei medicale spre finanțare sau excludere de la finanțare din fondurile publice.

Comitetul interpretează rezultatele expertizei într-o perspectivă mai largă și formulează o recomandare pentru informarea factorilor de decizie. Aceasta este o sarcină complexă, încărcată de valoare și necesită un proces de judecată atent din motiv că evaluarea implică judecăți sociale cu privire la importanța criteriilor de decizie, cum ar fi cântărirea valorii unui an de viață câștigat la persoanele foarte tinere sau în vârstă. Totodată etapa de apreciere are ca rezultat, diferite tipuri de dovezi (din diverse surse, articole, studii, etc.) care implică grade diferite de incertitudine, astfel Comitetul trebuie să judece relevanța acestor dovezi pentru decizia finală.

Acesta este un proces deliberativ, iar CNAM raportează aceste deliberări care includ argumentarea care a stat la baza recomandărilor pentru a asigura coerența și transparența recomandărilor și pentru a permite părților interesate să comenteze proiectele de recomandări.

- 4) Recomandările Comitetului consultativ *ETM* pot fi de următoarele tipuri:
  - recomandare necondiționată;
  - recomandare condiționată;
  - recomandare de neincluere;
  - recomandare de excludere.

[Proiectul de act normativ](#) elaborat este plasat pe transparență.

**Concluzii.** *ETM* are un impact profund asupra sectorului public, influențând nu doar calitatea și accesibilitatea serviciilor medicale, ci și sustenabilitatea și eficiența economică a întregului sistem de sănătate publică. Implementarea mecanismului de *ETM* este esențială pentru asigurarea unui sistem de sănătate public modern, eficient și echitabil.

#### **Bibliografie.**

1. Bertram, M., Gwenaël, D., & Tan-Torres Edejer, T. (2021). Institutionalizing health technology assessment mechanisms: a how-to guide. World Health Organization. ISBN: 978-92-4-002066-5<sup>1</sup>.
2. [https://www.radboudumc.nl/en/research/research-groups/1-offline-\(rgl\)/global-health-priorities-oud/our-products/guides/edps-guide](https://www.radboudumc.nl/en/research/research-groups/1-offline-(rgl)/global-health-priorities-oud/our-products/guides/edps-guide)<sup>2</sup>.

CZU: [614.2+615](478)

## ESTABLISHING THE NATIONAL MECHANISM FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Gabriela JELEZNÎ\*, Ion DODON, Alina MACARI, Angela BUZU

*National Health Insurance Company of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [gabriela.jeleznii@cnam.gov.md](mailto:gabriela.jeleznii@cnam.gov.md)

**Introduction.** Health Technology Assessment (HTA) is a multidisciplinary process that systematically, transparently, impartially, and rigorously synthesizes information on the medical, social, patient-related, economic, and ethical aspects of using a medical technology.

**Aim of the study.** To establish the HTA mechanism in the Republic of Moldova by creating an efficient institutional framework and implementing robust, transparent processes. These processes will support informed decision-making to set priorities regarding subsidized services within the medical system.

**Material and methods.** To determine the most suitable and applicable HTA mechanism for Moldova, examples and models from various countries were examined. This analysis encompassed areas such as HTA application domains, processes for selecting evaluation criteria, utilization of outcomes, and contestation procedures. Additionally, technical guidance was drawn from the World Health Organization (WHO) publications - *Institutionalizing Health Technology Assessment Mechanisms* (2021) and *Health Technology Assessment Survey*<sup>2</sup> (2020/2021), as well as a practical guide from Radboudumc Medical Center.

**Results.** A draft regulatory act is available for review [here](#). The HTA institutional framework and essential capacities (systems, processes, tools, and skills) will comply with the principles of independence, transparency, efficiency, quality, and uniformity.

### *Domains of HTA application*

1. Medicines (starting from 2025)
2. Medical Devices (starting from 2028)
3. High-performance Medical Services proposed for inclusion in the National Health Insurance Program (starting from 2030)
4. Public Health Interventions (starting from 2030)
5. Vaccines (starting from 2030)

**Evaluation criteria.** Evaluation criteria were selected based on HTA guidelines and methodologies and include:

- Safety, efficacy, and evidence quality: Fundamental criteria in HTA processes that ensure the reliability of medical technologies.
- Cost-effectiveness: Aims to optimize health outcomes within the constraints of available budgets.
- Equity: Promotes fairness by prioritizing technologies based on healthcare needs and addressing disparities.
- Financial risk protection: Focuses on minimizing significant financial burdens for vulnerable population groups.
- Feasibility: Evaluates the technical and practical viability of implementing the technology.

### HTA Stages

1. The initiation of the HTA process includes:
  - Submission of the request/dossier for the evaluation of the medical technology;

- Identification of the most critical health technologies requiring priority evaluation, specifically those that: address public health priorities (e.g., treatments for rare diseases, communicable diseases, cancer); target health issues designated as priorities in public policy documents; meet medical needs lacking publicly funded therapeutic alternatives;
  - Defining the scope of the medical technology, including a set of parameters for clinical research/evaluation in terms of the patient population, intervention, comparators, and health outcomes (PICO model).
2. The technical assessment of health technologies includes: systematic evidence collection based on selected decision criteria; evidence synthesis, including quality analysis; independent evidence review and reporting of findings. The outcome of the assessment is the HTA Report, which consists of: clinical Section (a detailed analysis of the existing specialized literature, evidence-based medicine assessments, critical evaluation of evidence quality, clinical safety and efficacy of the technology compared to alternatives, and information on the costs associated with using the evaluated medical technology); non-Clinical Section (cost-effectiveness of the medical technology from the funder's perspective, budget impact analysis, and other ethical, social, or feasibility considerations).

The assessment team includes CNAM employees responsible for HTA and external experts with training and professional experience in medical, pharmaceutical, economic, or statistical fields. These experts are contracted based on the application domain of the evaluated medical technology and the specific evaluation topic.

3. Appraisal: the appraisal process is conducted by the HTA Advisory Committee (the Committee) and involves an independent analysis of the evidence and Conclusions. presented in the HTA Report. The Committee formulates recommendations on whether to include or exclude the assessed medical technology from public funding.

The Committee evaluates the findings from a broader perspective, providing recommendations to guide decision-makers. This is a complex task requiring careful deliberation, as it involves societal judgments on the importance of decision criteria, such as weighing the value of a life year gained for young or elderly individuals. The appraisal phase considers evidence from various sources (e.g., articles, studies) that may carry varying degrees of uncertainty, requiring the Committee to assess the relevance of this evidence to the final decision.

This is a deliberative process, and the National Health Insurance Company (CNAM) documents the rationale behind the recommendations. This ensures consistency and transparency, allowing stakeholders to provide feedback on draft recommendations.

4. *The recommendations of the HTA Advisory Committee* can be of the following types:
- Unconditional recommendation;
  - Conditional recommendation;
  - Recommendation for non-inclusion;
  - Recommendation for exclusion.

**Conclusion.** HTA profoundly impacts the public sector, influencing not only the quality and accessibility of medical services but also the sustainability and economic efficiency of the entire public health system. Implementing the HTA mechanism is essential for ensuring a modern, efficient, and equitable public health system.

### Bibliography

1. Bertram, M., Gwenaël, D., & Tan-Torres Edejer, T. (2021). Institutionalizing health technology assessment mechanisms: a how-to guide. World Health Organization. ISBN: 978-92-4-002066-5<sup>1</sup>.
2. [https://www.radboudumc.nl/en/research/research-groups/1-offline-\(rgl\)/global-health-priorities-oud/our-products/guides/edps-guide](https://www.radboudumc.nl/en/research/research-groups/1-offline-(rgl)/global-health-priorities-oud/our-products/guides/edps-guide)<sup>2</sup>.



## ACTUALITĂȚI ÎN DEZVOLTAREA, PREPARAREA/ PRODUCEREA, ANALIZA ȘI CONTROLUL MEDICAMENTELOR

### ARTICOLE IN EXTENSO

CZU: 615.254.1.014.4

#### DETERMINAREA STABILITĂȚII SPIRONOLACTONEI LA INFLUENȚA FACTORILOR DE STRES

#### DETERMINATION OF SPIRONOLACTON STABILITY UNDER THE INFLUENCE OF STRESS FACTORS

Ecaterina MAZUR<sup>1\*</sup>, Cristina COJOCARI<sup>2</sup>, Eugen DIUG<sup>3</sup>, Sergiu PARI<sup>1</sup>,  
Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Dezvoltare a Medicamentului, <sup>2</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică,  
<sup>3</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae  
Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [ecaterina.mazur@usmf.md](mailto:ecaterina.mazur@usmf.md)

**Rezumat:** Acest articol explorează stabilitatea spironolactonei într-o formulare farmaceutică combinată sub influența diferiților factori de stres, inclusiv aciditatea, alcalinitatea, oxidarea, lumina și temperatura ridicată. Testele au fost efectuate conform Farmacopeei Europene și au inclus expunerea probei la condiții de degradare forțată pentru a analiza procesele de degradare și pentru a identifica produsele de degradare. Metoda spectrofotometrică a fost utilizată pentru analiza probelor, iar parametrii de validare, cum ar fi liniaritatea, precizia și specificitatea, au asigurat acuratețea rezultatelor. Studiul a demonstrat că spironolactona este susceptibilă la degradare în condiții de stres acid și bazic, oxidare intensă și temperaturi ridicate, observându-se creșterea concentrației aparentă a substanței datorită formării de produse de degradare absorbante la aceleași lungimi de undă. Cele mai semnificative modificări s-au produs în mediul soluțiilor 1M de NaOH și 3% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, unde spironolactona a suferit degradare completă după 3 ore. De asemenea, expunerea la temperatură ridicată și la radiații UV a dus la creșteri moderate ale concentrației, iar lumina naturală a avut un impact mai redus. Rezultatele sugerează necesitatea unor condiții stricte de depozitare pentru menținerea stabilității spironolactonei și subliniază importanța evaluării stabilității în cadrul dezvoltării și autorizării farmaceutice.

**Cuvinte-cheie:** degradare, stabilitate, factori de stress, spironolactona

**Summary:** This article explores the stability of spironolactone in a combined pharmaceutical formulation under the influence of various stress factors, including acidity, alkalinity, oxidation, light, and high temperature. The tests were conducted according to the European Pharmacopoeia and included exposing the sample to forced degradation conditions to analyse degradation processes and identify degradation products. A spectrophotometric method was used for sample analysis, with validation parameters such as linearity, precision, and specificity ensuring the accuracy of results. The study demonstrated that spironolactone is susceptible to degradation under acidic and basic stress conditions, intense oxidation, and high temperatures, with an apparent increase in concentration observed due to the formation of degradation products that

absorb at the same wavelengths. The most significant changes occurred in 1M NaOH and 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solutions, where spironolactone underwent complete degradation after 3 hours. Additionally, exposure to high temperature and UV radiation led to moderate increases in concentration, while natural light had a lesser impact. The results suggest the necessity of strict storage conditions to maintain spironolactone stability and highlight the importance of stability evaluation during pharmaceutical development and authorization.

**Key words:** degradation, stability, stress factors, spironolactone

### INTRODUCERE

Determinarea stabilității unui medicament este o etapă esențială în procesul de dezvoltare și autorizare a acestuia. Această etapă asigură că produsul farmaceutic își menține siguranța, eficacitatea și calitatea pe întreaga perioadă de valabilitate, atunci când este depozitat și utilizat în condiții corespunzătoare. Stabilitatea medicamentului este influențată de mai mulți factori, inclusiv proprietățile fizico-chimice ale substanței active, formularea produsului, condițiile de depozitare și tipul de ambalaj utilizat.

În cadrul Centrului de Dezvoltare a Medicamentului a USMF „Nicolae Testemițanu” se petrec studii de elaborare a unui nou produs combinat cu conținut de spironolactonă. S-a efectuat testarea stabilității acestuia la acțiunea factorilor de stres, în conformitate cu rigorile Farmacopeei Europene ed. X. (*forced degradation testing*). Aceasta metodă presupune expunerea intenționată a produsului la condiții extrem de stresante – cum ar fi acizi, baze, agenți oxidativi și reducători, temperaturi înalte, expunerea la lumină naturală și la radiații ultraviolete – pentru a accelera procesele de degradare ale substanțelor active și ale excipienților. Scopul acestei testări este identificarea produselor de degradare și evaluarea stabilității substanței active sub influența diferiților factori de mediu.

Pentru analiza produselor de degradare generate în urma acțiunii acestor factori, s-a utilizat metoda spectrofotometrică, cunoscută pentru rapiditatea, precizia și repetabilitatea înaltă a rezultatelor, precum și pentru caracterul său nedistructiv. Metoda de analiză a spironolactonei din pulberea combinată a fost elaborată și validată prin parametri esențiali, cum ar fi liniaritatea, precizia, exactitatea, limita de detecție (LOD), limita de cuantificare (LOQ) și specificitatea, asigurând o evaluare robustă și de încredere a stabilității acestei substanțe farmaceutice.

### SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea stabilității spironolactonei în forma farmaceutică combinată la acțiunea factorilor de stres.

### MATERIAL ȘI METODE

Pentru evaluarea stabilității spironolactonei (Spir) din pulberile combinate, a fost utilizată metoda spectrofotometrică, cu ajutorul unui spectrofotometru Agilent 8543 (SUA) și cuve de cuarț de 10 mm. Absorbanța a fost măsurată la lungimea de undă maximă ( $\lambda_{max}$ ) de  $240 \pm 2$  nm, utilizând metanolul (CentroChem, Polonia) ca soluție de referință.

În acest studiu, au fost utilizate următoarele materiale:

- Standard de spironolactonă (European Pharmacopoeia (EP) Reference Standard, Strasbourg);
- Reagenți de puritate analitică: soluții de HCl 0,1 M și 1 M (ChemLab, Belgia), soluții de NaOH 0,1 M și 1 M (Riedel-deHaen, Germania), soluții de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0,1%, 1% și 3% (CentroChem, Polonia);
- Cameră cu lampă ultravioletă (UV) pentru expunere la radiații de 254 nm și 365 nm;
- Termostat setat la  $60 \pm 1^\circ\text{C}$ ;
- Baie cu ultrasunete (Sapfir, Sankt-Petersburg).

### Prepararea soluțiilor standard și a probelor

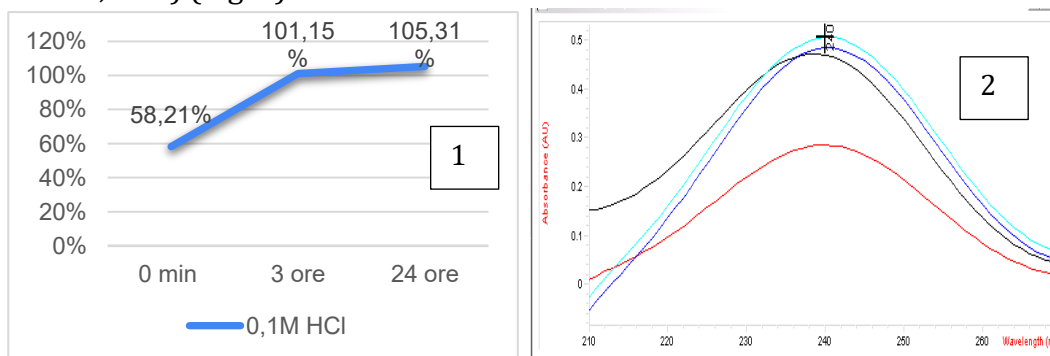
**Prepararea soluției standard de spironolactonă.** Circa 0,0025 g de spironolactonă (masă exactă) sunt introduse într-un balon cotat de 25 ml, dizolvate în 15 ml de metanol (MeOH) și menținute în baie de apă timp de 30 de secunde, cu amestecare periodică. După răcire la temperatura de  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , volumul este adus la cotă cu același solvent, iar soluția se omogenizează. O alicotă de 1 ml din această soluție (soluția A) este diluată într-un balon cotat de 10 ml, completând volumul cu metanol. Absorbanța soluției finale este măsurată spectrofotometric în cuva de 10 mm, cu metanol ca soluție de referință.

**Prepararea soluției probă.** Aproximativ 0,21 g de probă (masă exactă de formă farmaceutică) sunt introduse într-un balon cotat de 25 ml și dizolvate în 15 ml de metanol, apoi soluția este menținută în baie de apă timp de 30 de secunde, cu amestecare periodică. După răcirea la  $20 \pm 1^\circ\text{C}$ , soluția este filtrată prin hârtie de filtru pentru a obține soluția B. O alicotă de 1 ml din soluția B este diluată într-un balon cotat de 10 ml și se adaugă 1 ml de soluție de stres corespunzătoare (0,1 M HCl, 1 M HCl, 0,1 M NaOH, 1 M NaOH, sau  $\text{H}_2\text{O}_2$  0,1%, 1%, respectiv 3%), completând volumul la cotă cu metanol. Absorbanța fiecărui amestec este măsurată spectrofotometric la intervale de timp de 0 minute, 3 ore și 24 ore, fiecare determinare fiind repetată de cinci ori pentru acuratețe. Spectrul UV-Vis este înregistrat în intervalul 210 – 320 nm, cu  $\lambda_{\text{max}} = 239 \pm 2$  nm, iar metanolul servește ca soluție de referință.

Pentru testarea stabilității la factorii de stres fizici, au fost pregătite soluții conform metodei descrise și expuse la radiații ultraviolete (în camera UV), la lumina naturală și la temperatură ridicată ( $60^\circ\text{C}$  în termostat). Absorbanța acestor probe a fost măsurată la  $\lambda = 239 \pm 2$  nm la aceleași intervale de timp (0 minute, 3 ore și 24 ore), pentru a evalua variațiile stabilității spironolactonei sub acțiunea acestor factori de stres.

### REZULTATE

Probele de pulberi au fost supuse stresului hidrolitic acid (0,1M, 1M HCl) și bazic (0,1M, 1M NaOH), termic (temperatura de  $60^\circ\text{C}$ ), fotolitic (lumina zilei și UV) și oxidativ (soluții 0,1%-, 1%- și 3%  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Evaluarea gradului de influență a factorilor de stres asupra Spir s-a efectuat la intervale de timp: 0 minute, 3 ore și 24 ore de la acțiunea factorilor de stres. Rezultatele obținute semnaleză procese de degradare cu mărirea concentrației datorită formării produselor de descompunere și absorbție în același diapazon al spectrului: pentru Spir cu 38,84% în mediu acid 0,1M HCl (0 min – 59,21%, 3 ore – 101,15%, 24 ore – 105,31%) (Fig. 1) și cu 11,35% în mediu acid 1M HCl (0 min – 86,70%, 3 ore – 101,84%, 24 ore – 103,67%) (Fig. 2).



**Figura 1. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului hidrolitic acid: soluție 0,1 M HCl**

La hidroliză bazică în mediul 0,1M NaOH – 15,1% (0 min – 82,99%, 3h – 65,38%, 24h – 128,09%) (Fig. 3), iar în mediu bazic 1M NaOH la 0 min am avut o concentrație de 139,47%(Fig. 4), după care a avut loc degradarea completă a spironolactonei. Aceleași procese au loc la acțiunea luminii solare cu 4,64% (0 min – 98,55%, 3h – 98,26%, 24h –

103,19%) (Fig. 5), și iradiere UV cu 2,14% (0 min – 97,35%, 3h – 98,46%, 24h – 99,49%) (Fig. 6). Probele supuse stresului termic de 60°C au arătat o schimbare de 23,75% (0 min – 97,60%, 3h – 97,61%, 24h – 121,35%) (Fig. 7).

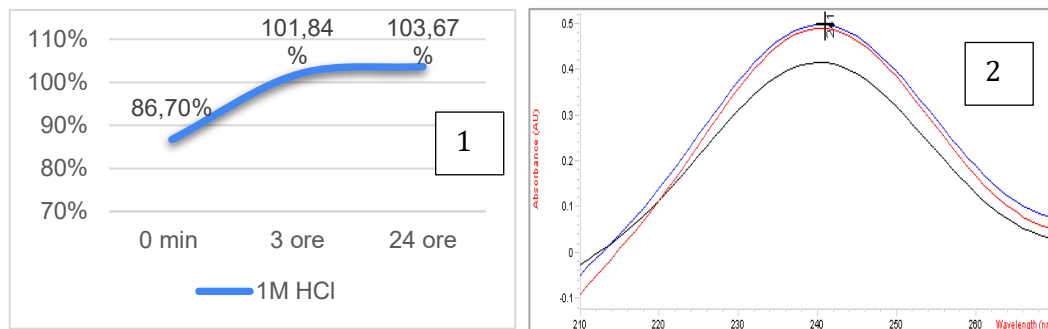


Figura 2. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului hidrolitic acid: soluție 1 M HCl

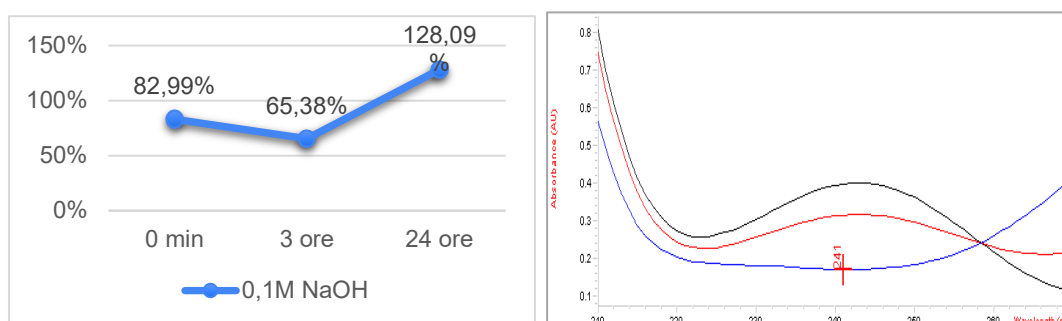


Figura 3. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului hidrolitic bazic: soluție 0,1M NaOH

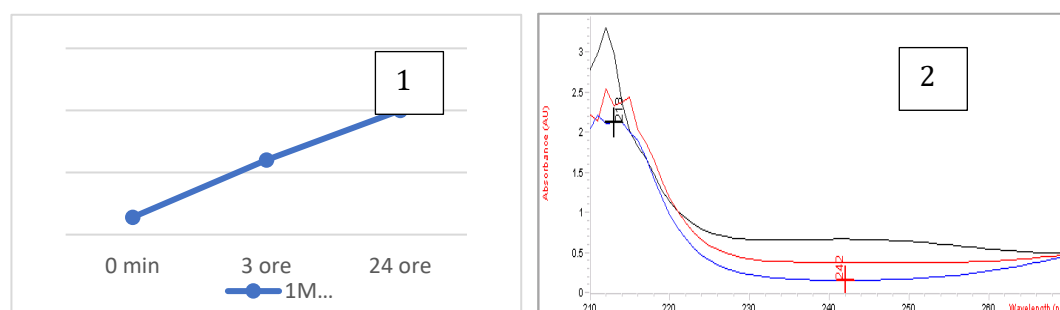


Figura 4. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului hidrolitic bazic: soluție 1M NaOH

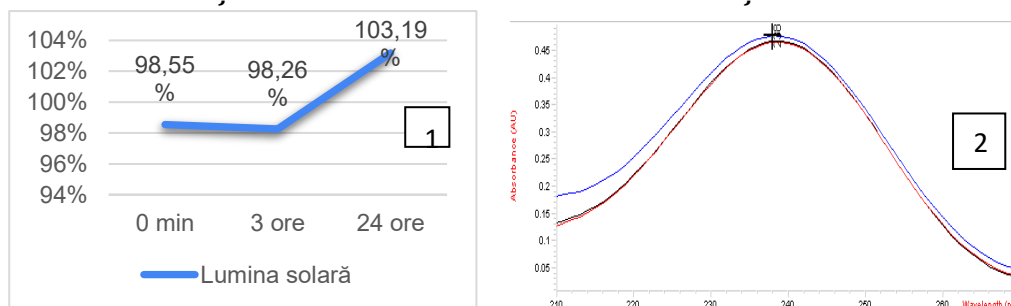
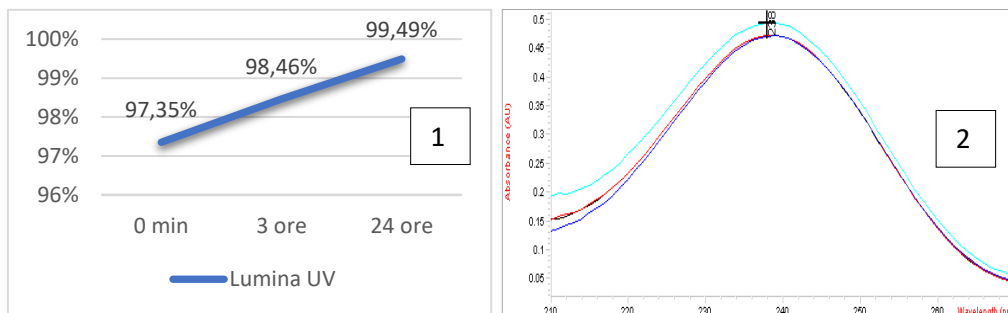
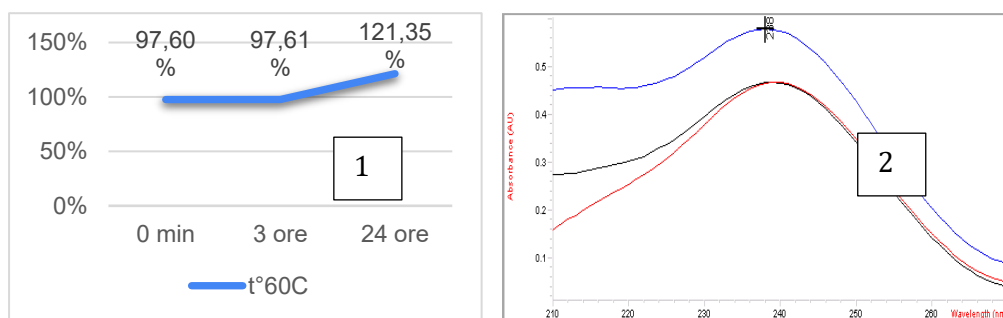


Figura 5. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului fotolitic: lumină solară

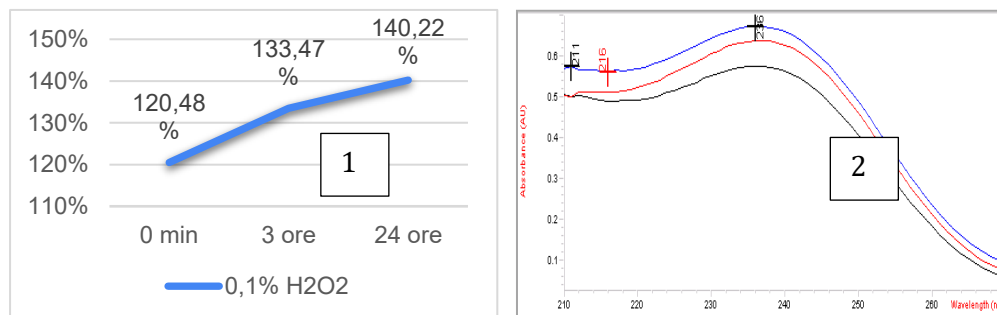




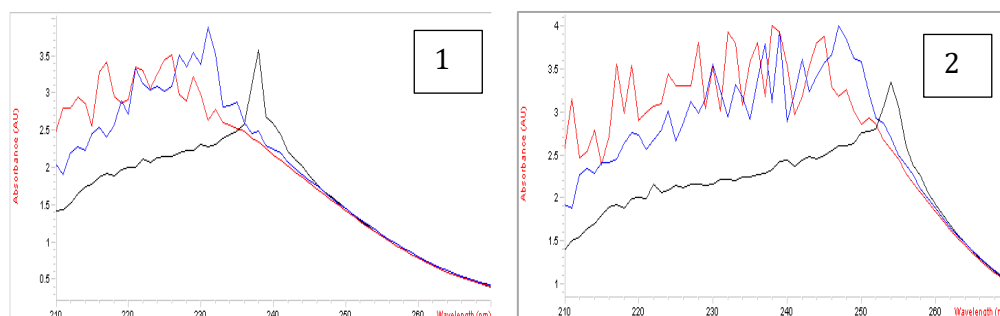
**Figura 6. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului fotolitic: iradiere UV**



**Figura 7. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului termic**



**Figura 8. Cinetica degradării (1) și spectrele de absorbție ale Spironolactonei (2) la acțiunea stresului oxidativ: soluție 0,1% H2O2**



**Figura 9. Spectrele de absorbție ale Spironolactonei la acțiunea stresului oxidativ: (1) soluție 1% H2O2; (2) soluție 3% H2O2**

La acțiunea stresului oxidativ s-au obținut următoarele Rezultate. 0,1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – o degradare de 22,43% (0 min – 120,48%, 3h – 133,47%, 24h – 140,22%) (Fig. 8), în mediul de 1,0% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> la 0 min am avut o concentrație de 674,55%, apoi o degradare totală, precum și la acțiunea 3,0% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Fig. 9). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

**Tabelul 1. Modificarea concentrațiilor spironolactonei la acțiunea factorilor de stres**

|                                    | t, min | Ax_1  | Ax_2  | Ax_3  | Ax_4  | Ax_5  | AxMed | C, %    | C, g   |
|------------------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|
| 0,1M HCL                           | 0 min  | 0.285 | 0.284 | 0.283 | 0.283 |       | 0.284 | 59.21   | 0.0142 |
|                                    | 3 ore  | 0.484 | 0.487 | 0.485 | 0.484 | 0.484 | 0.485 | 101.15  | 0.0243 |
|                                    | 24 ore | 0.506 | 0.505 | 0.504 | 0.505 | 0.504 | 0.505 | 105.31  | 0.0253 |
| 1M HCL                             | 0 min  | 0.414 | 0.416 | 0.415 | 0.416 | 0.416 | 0.416 | 86.70   | 0.0208 |
|                                    | 3 ore  | 0.488 | 0.489 | 0.488 | 0.488 | 0.489 | 0.488 | 101.84  | 0.0244 |
|                                    | 24 ore | 0.496 | 0.497 | 0.497 | 0.498 | 0.498 | 0.497 | 103.67  | 0.0249 |
| 0,1M NaOH                          | 0 min  | 0.402 | 0.397 | 0.396 | 0.399 | 0.396 | 0.398 | 82.99   | 0.0199 |
|                                    | 3 ore  | 0.317 | 0.313 | 0.315 | 0.310 | 0.312 | 0.313 | 65.38   | 0.0157 |
|                                    | 24 ore | 0.607 | 0.610 | 0.617 | 0.616 | 0.620 | 0.614 | 128.09  | 0.0307 |
| 1M NaOH                            | 0 min  | 0.666 | 0.672 | 0.668 | 0.668 | 0.669 | 0.669 | 139.47  | 0.0335 |
|                                    | 3 ore  | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 834.445 | 0.200  |
|                                    | 24 ore | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 4.000 | 834.445 | 0.200  |
| 0,1% H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 0 min  | 0.576 | 0.577 | 0.578 | 0.578 | 0.578 | 0.578 | 120.48  | 0.0289 |
|                                    | 3 ore  | 0.639 | 0.640 | 0.640 | 0.640 | 0.641 | 0.640 | 133.47  | 0.0320 |
|                                    | 24 ore | 0.671 | 0.671 | 0.674 | 0.671 | 0.671 | 0.672 | 140.22  | 0.0337 |
| UV                                 | 0 min  | 0.467 | 0.466 | 0.466 | 0.467 | 0.467 | 0.467 | 97.35   | 0.0234 |
|                                    | 3 ore  | 0.465 | 0.469 | 0.477 | 0.475 | 0.474 | 0.472 | 98.46   | 0.0236 |
|                                    | 24 ore | 0.476 | 0.477 | 0.477 | 0.477 | 0.477 | 0.477 | 99.49   | 0.0239 |
| Lumina                             | 0 min  | 0.472 | 0.473 | 0.473 | 0.472 | 0.472 | 0.472 | 98.55   | 0.0237 |
|                                    | 3 ore  | 0.470 | 0.471 | 0.471 | 0.471 | 0.472 | 0.471 | 98.26   | 0.0236 |
|                                    | 24 ore | 0.493 | 0.495 | 0.496 | 0.495 | 0.495 | 0.495 | 103.19  | 0.0248 |
| t=60C                              | 0 min  | 0.467 | 0.468 | 0.468 | 0.469 | 0.468 | 0.468 | 878.25  | 0.2108 |
|                                    | 3 ore  | 0.467 | 0.469 | 0.465 | 0.469 | 0.470 | 0.468 | 97.61   | 0.0234 |
|                                    | 24 ore | 0.578 | 0.579 | 0.580 | 0.580 | 0.591 | 0.582 | 121.35  | 0.0291 |

## CONCLUZII

Rezultatele obținute indică un profil de stabilitate variabil al spironolactonei în funcție de factorii de stres aplicat, evidențiind sensibilitatea sa în special în medii acide și oxidative.

Spironolactona a demonstrat un grad de degradare semnificativ în mediul acid, cu o creștere a concentrației aparentă în 0,1M HCl (de la 59,21% inițial la 105,31% după 24 de ore) și în 1M HCl (de la 86,70% la 103,67%). Acest comportament se poate datora apariției produselor de degradare ce prezintă absorbții similare în spectrul spironolactonei, ceea ce sugerează o instabilitate accentuată în mediu acid. Creșterea observată poate fi explicată prin formarea unor metaboliți care au capacitatea de a absorbi în același diapazon, ducând la o supraestimare a concentrației inițiale.

În mediu bazic (0,1M NaOH), s-a observat o degradare progresivă pe termen scurt (scădere la 65,38% după 3 ore), urmată de o concentrație mărită (128,09%) după 24 de ore. În schimb, în 1M NaOH, spironolactona a suferit o creștere rapidă a concentrației la 139,47%, urmată de degradare completă după 3 ore. Această instabilitate sugerează că spironolactona este susceptibilă la medii alcaline, unde reacțiile de hidroliză pot conduce la produse instabile.

Sub influența luminii solare, degradarea spironolactonei a fost redusă, având o creștere ușoară de la 98,55% la 103,19% după 24 de ore. Similar, expunerea la radiații UV a produs o schimbare nesemnificativă, de la 97,35% la 99,49% în același interval. Aceste rezultate indică o rezistență relativă a spironolactonei la lumina solară și UV, sugerând că factorii fotolitici nu influențează semnificativ stabilitatea moleculei pe termen scurt și mediu.

La expunerea la o temperatură de 60°C, spironolactona a prezentat o stabilitate inițială până la 3 ore, dar a suferit o degradare semnificativă după 24 de ore, cu o creștere de la 97,60% la 121,35%. Această creștere poate indica procese de degradare termică și formarea produselor secundare care absorb în spectrul analizat. Este evident că la temperaturi crescute, spironolactona devine instabilă, generând un profil de descompunere accelerat.

Expunerea la concentrații crescânde de peroxid de hidrogen a dus la degradarea rapidă și completă a spironolactonei. La concentrații de 0,1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, s-a observat o creștere a concentrației la 140,22% după 24 de ore, ceea ce sugerează formarea unor produse de oxidare. În prezența concentrațiilor mai mari (1% și 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), s-a constatat o degradare completă a spironolactonei imediat după aplicare. Acest lucru confirmă sensibilitatea ridicată a spironolactonei la stresul oxidativ, indicând că această substanță trebuie protejată de agenți oxidanți puternici pentru a menține stabilitatea sa.

Studiul evidențiază că spironolactona este instabilă în medii acide puternice și alcaline, la temperaturi ridicate și în prezența agenților oxidanți. Totodată, moleculele de spironolactonă se comportă stabil în medii fotolitice, sub influența luminii naturale și UV, însă expunerea prelungită la temperaturi înalte și agenți de oxidare accelerează procesele de degradare, fapt ce necesită condiții stricte de depozitare pentru a evita alterarea structurii și eficacității sale.

**DECLARAȚIA DE CONFLICT DE INTERESE.** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

### BIBLIOGRAFIE.

1. ICH, Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1b adopted in 1996, in Proceedings of the International Conference on Harmonization, Geneva, Switzerland, 2005.
2. ICH Topic Q 1A (R2), Stability Testing of new Drug Substances and Products. European Medicines Agency. 2003; CPMP/ICH/2736/99.
3. MAZUR, Ecaterina. Determinarea spironolactonei în amestec mecanic cu orotat de potasiu, aspartat de potasiu și magneziu prin spectrofotometrie UV-VIS. In: *Congresul Național de Farmacie*. Ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie 2021, Oradea. Oradea-Chișinău : Editura Universității din Oradea, 2021, p. 32. ISBN 978-606-10-2144-4. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/155320](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/155320)
4. Dinc E, Ustundag O. Spectrophotometric Quantitative Resolution of Hydrochlorothiazide and Spironolactone in Tablets by Chemometric Analysis Methods, *Farmaco*, 2003; 58; 1151-61.
5. Parimoo P, Bharathi A and Padma K. Simultaneous Determination of Spironolactone with Hydroflumethiazide and Spironolactone with Frusemide in Combination formulations by UV-Absorption Method, *Indian J. Pharm. Sci.*, 1995; 57(3);126-29
6. FORNEA, Daniela, CERENIUC, Alina, MAZUR, Ecaterina, UNCU, Livia. Evaluarea stabilității extractului de păducel în forme farmaceutice combinate. In: *Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor*. Ediția a 12-a, 28 octombrie 2023, Chișinău. Chișinău: SRL „Foxtrot”, 2023, pp. 96-99. ISBN 978-9975-89-295-7. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/196050](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/196050)
7. MAZUR, Ecaterina, GANDACOV, Vladilena, UNCU, Livia. Stabilitatea unei forme farmaceutice ototopice combinate în condiții de degradare accelerată. In: *Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță*. 18-20 octombrie 2023, Chișinău. Chișinău, Republica Moldova: 2023, p. 655. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/195210](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/195210)
8. COJOCARI, Cristina, MAZUR, Ecaterina, DIUG, Eugen, GRITCAN, Ana, UNCU, Livia. Evaluarea gradului de influență a factorilor de stres asupra degradării pulberii combinate. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei* . 2024, vol. 53, supl. nr. Supl., pp. 69-70. ISSN 1812-5077. [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/213737](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/213737)

---

**MULȚUMIRI.** Lucrarea a fost realizată cu suportul Departamentului Cercetare, Centrul de Dezvoltare a Medicamentului al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

---

### ORCID-ul autorilor

Ecaterina Mazur <https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>  
Cristina Cojocari <https://orcid.org/0009-0004-5272-9132>  
Eugen Diug <https://orcid.org/0000-0003-1963-9026>  
Sergiu Parii <https://orcid.org/0000-0003-2229-4444>  
Vladimir Valica <https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>  
Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 615.262+665.584.2

## EVALUAREA PERFORMANȚEI UNUI PRODUS COSMECEUTIC CU ACȚIUNE HIDRATANTĂ

### EVALUATION OF THE PERFORMANCE OF A COSMECEUTIC PRODUCT WITH MOISTURIZING ACTION

Magdalena BÎRSAN<sup>1</sup>, Alin Viorel FOCȘA<sup>1</sup>, Maria DRĂGAN<sup>1</sup>, Cătălina Daniela STAN<sup>1</sup>,  
Paula ANTONOAEA<sup>2\*</sup>, Cornelia-Titiana Cotoi<sup>2</sup>, Robert Alexandru VLAD<sup>2</sup>,  
Adriana CIURBA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Industria Medicamentelor și Biotehnologii Farmaceutice, Departament  
Științe Farmaceutice II, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie  
„Grigore T. Popa” Iași; <sup>2</sup>Disciplina de Tehnologie Farmaceutică și Cosmetologie, Facultatea  
de Farmacie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Știință și Tehnologie „George Emil  
Palade” din Târgu Mureș, România

Autor corespondent\*: [paula.antonoea@umfst.ro](mailto:paula.antonoea@umfst.ro)

**Rezumat.** Introducere. se poate observa cu ușurință că în ultimii ani s-a extins segmentul de piață a preparatelor cosmeceutice personalizate, iar demonstrarea eficienței acestora devine tot mai necesară. Scopul lucrării. obiectivul studiului a constat în evaluarea efectului produsului experimental nou formulat asupra nivelului de hidratare și pentru a confirma compatibilitatea cu tegumentul cutanat. Material și metode. testul screening s-a efectuat într-un centru autorizat, pe un panel de 6 subiecți umani, de sex feminin, cu vârste cuprinse între 25 și 65 de ani, cu evaluarea clinică a toleranței după o aplicare a produsului, urmată de măsurarea nivelului de hidratare. Rezultate. produsul cosmeceutic a prezentat o compatibilitate cutanată foarte bună la aplicare și crește gradul de hidratare cu un procent de variație față de T<sub>0</sub> în medie de 82,97%. Concluzii evaluarea nivelului de hidratare a straturilor superioare ale pielii prin măsurători de capacitanță (Corneometru® CM 825 de la Courage+Khazaka) a indicat ca produsul are un efect hidratant la patru ore de la aplicarea produsului.

**Cuvinte cheie:** cosmeceutic, hidratare, acid hialuronic

**Summary.** Introduction. in recent years, the market segment for personalized cosmeceutical formulations has experienced significant growth, and the demonstration of their efficacy has become increasingly essential. Aim of the study. the aim of the study was to assess the newly developed experimental formulation on skin hydration levels and to evaluate its dermatological compatibility. Material and methods. the screening test was performed in an authorized center, on a panel of 6 women, aged between 25 and 65 years, with the clinical evaluation of tolerance after one application of the product, followed by the measurement of the level of hydration. Results. the cosmeceutical product has a very good skin compatibility when applied and increases the degree of hydration with an average percentage variation compared to T<sub>0</sub> of 82.97%. Conclusions. the evaluation of the level of hydration of the upper states of the skin through capacitance measurements (Corneometer® CM 825 from Courage+Khazaka) indicated that the product has a moisturizing effect four hours after applying the product.

**Key words:** cosmeceutical, hydration, hyaluronic acid

#### INTRODUCERE

Inovarea industriei cosmetice prin intermediul produselor cosmeceutice reprezintă un pas semnificativ în evoluția îngrijirii pielii, combinând beneficiile cosmetice ale produselor tradiționale cu eficiența dovedită științific a ingredientelor active din



domeniul farmaceutic. Acest concept inovator a apărut ca răspuns la cerințele tot mai mari ale consumatorilor pentru soluții de îngrijire a pielii care nu doar că îmbunătățesc aspectul estetic, dar și tratează afecțiuni specifice ale pielii prin acțiuni terapeutice.

Astfel, produsele cosmeceutice reprezintă un punct de intersecție între cosmetice și produse farmaceutice, oferind beneficii vizibile și de lungă durată, susținute de dovezi științifice și studii clinice. Produsele cosmeceutice utilizează ingrediente bioactive care nu sunt întâlnite frecvent în produsele cosmetice convenționale. Aceste ingrediente includ peptide, biopolimeri hidratanti precum acidul hialuronic, antioxidanți, de exemplu vitamina C și E, retinoizi, sau substanțe active ce conduc la rejuvenarea cutanată.

Industria cosmeceutică evoluează pentru a răspunde nevoilor individuale ale consumatorilor, prin adaptarea formulărilor la diverse tipuri de piele și afecțiuni dermatologice. Aceasta presupune o abordare personalizată a tratamentelor, care poate include soluții destinate pielii sensibile, cu tendință acneică, uscată sau îmbătrânită.

Produsele cosmeceutice constituie o abordare inovativă în personalizarea formulărilor cosmetice, iar un număr tot mai mare de producători se orientează către integrarea unor substanțe active cu mare potențial în îngrijirea pielii, cu scopul de a asigura eficacitate demonstrabilă. Aceste preparate, adesea denumite și „farmaceutice”, sunt dezvoltate pentru a îmbunătăți integritatea structurală a pielii și pentru a interveni în repararea leziunilor provocate de afecțiuni cutanate specifice, cum ar fi semnele vizibile ale îmbătrânirii premature sau hiperpigmentarea. Ele reprezintă o punte între produsele cosmetice de uz general și cele care necesită prescripție medicală. În prezent, jurisdicția acestor produse în Uniunea Europeană sunt reglementate sub incidența legislației aplicabile produselor cosmetice, respectiv Regulamentul (CE) nr. 1223/2009. Conform acestuia, înainte de introducerea pe piață, produsele cosmeceutice trebuie să fie notificate în cadrul Cosmetic Products Notification Portal, conform cerințelor stipulate în reglementările europene relevante [1-5]. Un avantaj semnificativ al produselor cosmeceutice constă în posibilitatea încorporării unor principii active de mare eficacitate într-o formulă cosmetică stabilă și bine definită. Această delimitare între produsele cosmetice și cele farmaceutice deschide perspective pentru dezvoltarea unor soluții cu eficiență crescută, susținută de dovezi științifice obținute prin teste *in vivo* [6-9].

Inovarea industriei cosmetice prin produsele cosmeceutice nu doar că răspunde nevoilor estetice ale consumatorilor, dar și promovează sănătatea pielii prin utilizarea unor ingrediente active avansate, susținute de cercetări științifice și tehnologii de livrare inovatoare. Aceste produse nu sunt doar o alegere estetică, ci și o opțiune terapeutică validată, care se află într-o continuă dezvoltare și perfecționare, contribuind astfel la evoluția industriei de îngrijire personală [10-13].

Evaluarea unui produs cosmetic pe subiecți umani, realizată într-un laborator autorizat, reprezintă etapa fundamentală în constituirea dosarului tehnic al produsului și în procesul de autorizare a acestuia. Deși o companie poate dispune de un laborator propriu pentru testare, este imperativ ca testările să fie efectuate de către un centru autorizat, întrucât acesta asigură o evaluare obiectivă și imparțială a comportamentului produsului, fără influențe comerciale directe asupra rezultatelor. Buletinul de analiză emis de un astfel de centru autorizat conferă un nivel superior de credibilitate și rigurozitate științifică în cadrul dosarului tehnic al produsului cosmetic, comparativ cu documentele emise de laboratoarele interne ale unității de producție.

Obiectivul acestui studiu a fost de a evalua efectul preparatului cosmeceutic asupra nivelului de hidratare a straturilor superioare ale pielii, prin intermediul măsurărilor repetate de capacitanță pe un eșantion de subiecți umani sănătoși, după o singură aplicare. Din punct de vedere cosmetic, evaluarea gradului de hidratare pe subiecți umani servește ca validare a eficacității produsului pentru consumatori.

## MATERIAL ȘI METODE

### Material

Compoziția preparatului cosmeceutic este prezentată în tabelul 1.

**Tabelul 1. Formula produsului cosmeceutic propus: compoziția calitativă și cantitativă**

| Nr.  | Denumire INCI  | Nr. CAS    | Nr. EINECS | INCI Key | Funcția  |
|--|--|------------|------------|----------|--|
| 1.   | <i>Rosa damascena flower water</i><br>(apă de trandafiri)      | 90106-38-0 | 290-260-3  | C        | rejuvenare   |
| 2.   | <i>Calendula officinalis flower oil</i><br>(ulei de gălbenele) | 84776-23-8 | 283-949-5  | C        | antiseptic,<br>antiinflamator,<br>cicatrizant,<br>emolient |
| 3.   | <i>Achillea millefolium oil</i><br>(ulei de coada șoricelului) | 8022-07-9  | 282-030-6  | B        | antioxidant,<br>tonic,<br>antiinflamator                   |
| 4.   | <i>Tocopherol</i><br>(vitamina E)                              | 59-02-9    | 200-412-2  | D        | întreținere,<br>antioxidant                                |
| 5.   | <i>Cetyl palmitate</i><br>(Palmitat de cetil)                  | 540-10-3   | 208-736-6  | D        | emolient   |
| 6.   | <i>Beeswax</i><br>(ceară galbenă)                              | 8006-40-4  | 232-383-7  | D        | pseudo-emulgator,<br>văscozifiant                          |
| 7.   | <i>Hyaluronic acid</i><br>(acid hialuronic)                    | 9004-61-9  | 232-678-0  | E        | puternic hidratant,<br>umectant                            |
| 8.   | <i>Cholesterol</i><br>(colesterol)                             | 57-88-5    | 200-353-2  | E        | emulgator A/U,<br>văscozifiant,<br>emolient                |
| *INCI Key A >50%; 25% < B ≤ 50%; 10% < C ≤ 25%; 5% < D ≤ 10%; 1% < E ≤ 5%; |  |            |            |          |  |

### Metodă

S-au propus două evaluări, și anume:

- *Testarea compatibilității cutanate (toleranța locală la utilizare):* prin examinarea clinică de către investigator;
- *Gradul de hidratare al pielii:* prin măsurare cu dispozitivul Corneometer® CM825 – Courage & Khazaka, după aplicare unică (*studiul de eficacitate propriu-zis*).

### Verificarea compatibilității cutanate

Investigatorul (tehnicianul sau medicul dermatolog) observă și notează posibila apariție a semnelor de reacții adverse, precum eritem, prurit, vezicule, modificări cromatice caracteristice sau senzații de disconfort, consemnând aceste observații în raportul final emis.

### Evaluarea prin corneometrie

Evaluarea eficacității de hidratare a preparatului cosmeceutic a fost realizată într-un centru autorizat, prin intermediul unui studiu clinic pe voluntari sănătoși. Studiul a inclus măsurarea nivelului de hidratare al epidermului la patru ore după aplicare [15-19].

### Selectarea subiecților

Subiecții umani selectați din baza de date a centrului de investigație autorizat au fost convocați în ziua testării. Numărul de subiecți invitați a fost dublu față de cerințele

protocolului de testare, pentru a asigura selectarea celor mai potriviți participanți pentru studiu.

În studiu au participat șase subiecți umani adulți, de sex feminin, cu vârste cuprinse între 25 și 65 de ani, având un fototip Fitzpatrick între III și IV. Subiecții selectați au prezentat o piele deshidratată pe partea interioară a antebrațului, fără pilozitate excesivă, tulburări de pigmentare, cicatrici, arsuri solare, nevi sau pistrui în zona experimentală.

Criteriile specifice de excludere au fost: subiecți cu istoric familial sau personal de atopie. Participanților li s-a recomandat să nu îndepărteze firele de păr de pe antebrațe prin ras sau epilat, pentru a preveni eventualele reacții alergice.

#### *Principiul metodei instrumentale*

Corneometria se bazează pe măsurarea conductivității electrice, care este corelată cu gradul de hidratare la nivelul stratului cornos. Nivelul de hidratare a fost măsurat în diferite momente experimentale, după o singură aplicare am produsului, pe o singură zonă (Z1) și a fost evaluat prin compararea datelor obținute la momentul inițial ( $T_0$ ) cu datele obținute la diverse momente experimentale ulterioare aplicării, timp de 4 ore [20-24].

#### *Echipamentul utilizat*

Instrumentul utilizat pentru măsurarea nivelului de hidratare a straturilor superioare ale pielii a fost Corneometer® CM 825, fabricat de Courage+Khazaka (Koln, Germania). Dispozitivul funcționează la o frecvență medie de 1 MHz (variații între 0,95 MHz și 1,15 MHz), cu o acuratețe de  $\pm 3\%$ . Acesta prezintă o sondă de 0,64 cm care se aplică exercitând o presiune constantă asupra pielii de aproximativ 1,5 N, acoperind o suprafață de 49 mm<sup>2</sup>.

#### *Protocolul studiului clinic*

Aplicarea produsului testat a fost realizată de către un tehnician autorizat, sub supravegherea unui medic dermatolog, respectând protocolul stabilit și normele de bună practică clinică, conform recomandărilor internaționale ICH E6 (R1) din 10 iunie 1996 și Directivei 2001/20/EC a Parlamentului European și Consiliului din 1 mai 2001. De asemenea, s-au respectat toate cerințele etice, iar participanții au semnat un formular de consimțământ informat înainte de includerea în studiu. Au fost selectate patru zone de aplicare a produsului: două pe antebrațul stâng și două pe antebrațul drept, fiecare delimitată sub forma unui pătrat de 16 cm<sup>2</sup>, marcat cu un marker. Evaluarea a avut loc înainte de aplicarea produsului ( $T_0$ ), precum și la intervalele de 30 minute ( $T_{30min}$ ), două ore ( $T_{2h}$ ) și patru ore ( $T_{4h}$ ) după aplicare.

Măsurătorile au fost efectuate în cinci puncte distincte pentru fiecare interval de timp și pentru fiecare zonă testată. Studiul a fost realizat

#### *Exprimarea și interpretarea rezultatelor*

Nivelul de hidratare a straturilor superioare ale pielii a fost exprimat în unități arbitrare (indici corneometrici), cu valori de la 0 (fără hidratare) la 120 (hidratare intensă). Pentru zona tratată și pentru fiecare timp experimental ( $T_i$ ) s-au calculat următoarele date individuale:

- Mediile indicilor corneometrici în triplicate;
- Variațiile absolute (în comparație cu  $T_0$ ):  $\Delta = T_i - T_0$
- Variațiile relative (în comparație cu  $T_0$ ):  $\Delta \% = [(T_i - T_0) \cdot 100] / T_0$ .

#### *Analiza statistică a datelor:*

Pentru variațiile absolute în comparație cu  $T_0$  ( $\Delta = T_i - T_0$ ), următorii parametri au fost definiți sau calculați pentru zona tratată și pentru fiecare timp experimental ( $T_i$ ): număr subiecți (n), medie, deviație standard, minimum, maximum. Datele s-au analizat cu software-ul Spss versiunea Windows. Pentru testele statistice s-a folosit gradul de semnificație 5% (teste cu date perechi - semnificație statistică dacă valoarea  $p < 0,05$ ), iar pentru testele de normalitate 1%

## REZULTATE

### Verificarea compatibilității cutanate

La testarea produsului cosmeceutic nu a existat nici un semn clinic imputabil produsului testat nu a existat senzație de discomfort sau o altă reacție semnalată de către subiecți în timpul studiului.

### Evaluarea nivelului de hidratare în straturile superioare ale pielii

**Tabelul 2. Evaluarea nivelului de hidratare în straturile superioare ale pielii măsurat înainte ( $T_0$ ) și la patru ore după aplicarea produsului testat**

| Timp/Date experimentale                         | N                                  |          | Medie | Deviația Standard | Minum | Maxim  |       |
|---|------------------------------------|----------|-------|-------------------|-------|--------|-------|
|   | Valizi                             | Pierderi |       |                   |       |        |       |
| <b>Valori absolute</b>                          | Z <sub>1</sub> /T <sub>0</sub>     | 6        | 0     | 27.88             | 2.96  | 23.70  | 32.09 |
|   | Z <sub>1</sub> /T <sub>30min</sub> | 6        | 0     | 21.61             | 5.34  | 17.03  | 30.27 |
|   | Z <sub>1</sub> /T <sub>1h</sub>    | 6        | 0     | 35.16             | 5.78  | 26.89  | 39.60 |
|   | Z <sub>1</sub> /T <sub>4h</sub>    | 6        | 0     | 55.88             | 8.91  | 47.25  | 69.37 |
| <b>Variație (T<sub>i</sub> - T<sub>0</sub>)</b> | Z <sub>1</sub> /T <sub>30min</sub> | 6        | 0     | -10.66            | 5.97  | -15.30 | 1.03  |
|   | Z <sub>1</sub> /T <sub>1h</sub>    | 6        | 0     | 3.63              | 5.99  | -5.10  | 10.27 |
|   | Z <sub>1</sub> /T <sub>4h</sub>    | 6        | 0     | 22.35             | 8.91  | 13.57  | 37.83 |

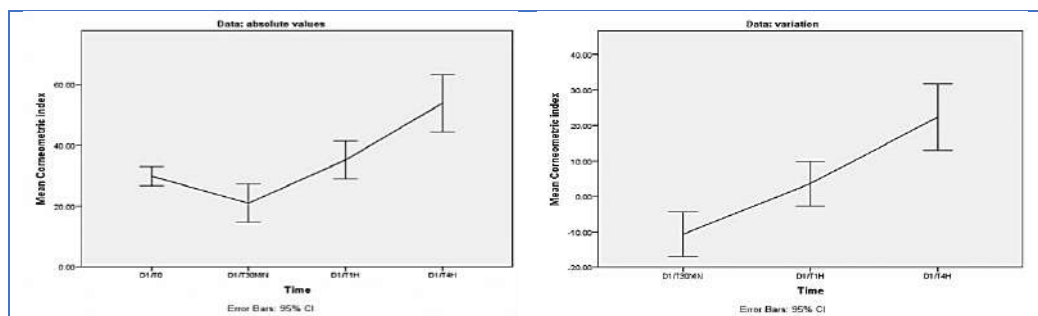
**\*Z1- o singură zonă de aplicat pentru produsul de testat**

Interpretarea comparativă a datelor:

**Tabelul 3. Mărimea variației efectului de hidratare pe zona tratată**

| Subiecți     | Variația indicelui corneometric (%)  |                                   |                                   |
|--------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|              | T <sub>30min</sub> vs T <sub>0</sub> | T <sub>1h</sub> vs T <sub>0</sub> | T <sub>4h</sub> vs T <sub>0</sub> |
| 1            | -48,55                               | -4,78                             | 76,23                             |
| 2            | -34,59                               | 49,82                             | 61,78                             |
| 3            | -41,79                               | -15,80                            | 72,22                             |
| 4            | 5,88                                 | 13,74                             | 120,25                            |
| 5            | -12,31                               | 65,98                             | 110,07                            |
| 6            | -41,90                               | 14,66                             | 41,09                             |
| N            | 6                                    | 6                                 | 6                                 |
| <b>Media</b> | <b>31,07</b>                         | <b>20,13</b>                      | <b>82,87</b>                      |
| <b>Minim</b> | <b>-35,44</b>                        | <b>12,33</b>                      | <b>74,74</b>                      |
| <b>Maxim</b> | <b>5,89</b>                          | <b>64,05</b>                      | <b>123,21</b>                     |

Analiza statistică descriptivă (mărimea variației):



**Figura 1. Eficiența de hidratare la aplicarea produsului cosmeceutic exprimată prin: Indicele Corneometric mediu (stânga) și Variația % față de T<sub>0</sub> (dreapta)**

–Analiza statistică inferențială (semnificația variației):



**Tabelul 4. Comparații multiple după interpretarea statistică a datelor clinice**

| Timp (I)                           | Timp (J)                       | N | Test      | Diferența medie (I-J) | P (valoare) | Interpretare |
|------------------------------------|--------------------------------|---|-----------|-----------------------|-------------|--------------|
| Z <sub>1</sub> /T <sub>30min</sub> | Z <sub>1</sub> /T <sub>0</sub> | 6 | Dunnett t | -8.90                 | 0.072       | NS*          |
| Z <sub>1</sub> /T <sub>1h</sub>    | Z <sub>1</sub> /T <sub>0</sub> | 6 | Dunnett t | 5.78                  | 0.562       | NS*          |
| Z <sub>1</sub> /T <sub>4h</sub>    | Z <sub>1</sub> /T <sub>0</sub> | 6 | Dunnett t | 23.11                 | <0.001      | S**          |

I- Valorile gradului de hidratare la un anumit timp experimental  
 J- Valorile gradului de hidratare la un momentul inițial înainte de aplicarea produsului

\*NS = ne semnificativ statistic (for  $p \geq 0.05$ ) \*\*S = semnificativ statistic (for  $p < 0.05$ )

Între timpii experimentali Z<sub>1</sub>/T<sub>0</sub> - Z<sub>1</sub>/T<sub>30min</sub> și Z<sub>1</sub>/T<sub>0</sub> - Z<sub>1</sub>/T<sub>1h</sub> nu au existat diferențe semnificative din punct de vedere statistic, dar la timpul experimental Z<sub>1</sub>/T<sub>4h</sub> comparat cu Z<sub>1</sub>/T<sub>0</sub> a existat o variație semnificativă din punct de vedere statistic.

**Discuții privind rezultatele studiului clinic:**

Produsul cosmeceutic determină o hidratare foarte bună care se menține minimum 4 ore de la aplicare. La compararea gradului de hidratare între momentul T<sub>0</sub> și T<sub>30min</sub> se poate observa o scădere a hidratării stratului cornos urmată de o creștere ulterioară a acesteia la următorii timpi de evaluare. Acesta se datorează faptului că produsul testat este o cremă lipofilă, de tip emulsie A/U care determină prezența suprafața pielii după 30 de minute a unei pelicule de fază lipofilă, faza hidrofilă traversând stratul cornos datorită emulgatorului prezent. După 1 oră, respectiv 4 ore, de la aplicare, produsul a penetrat stratul cornos, iar gradul de hidratare a fost reechilibrat. În compoziția propusă, acidul hialuronic contribuie în mare măsură la realizarea hidratării deoarece acesta favorizează acumularea apei din țesut sau chiar din faza hidrofilă a cremei la nivelul straturilor superioare ale pielii.

**CONCLUZII**

Testele de eficiență, inclusiv cele *in vivo*, sunt esențiale pentru a valida performanța și siguranța produselor, contribuind la creșterea încrederii consumatorilor și la conformitatea cu standardele internaționale de reglementare.

Conform datelor obținute în urma studiilor realizate, produsul testat exercită un efect semnificativ de hidratare la patru ore după aplicare. În condițiile experimentale utilizate în testul de screening, s-a observat o creștere medie a nivelului de hidratare de 82,97% față de valoarea inițială (T<sub>0</sub>). Din perspectiva eficacității, produsul cosmeceutic evaluat îndeplinește criteriile necesare pentru a fi clasificat drept un preparat hidratant.

**BIBLIOGRAFIE.**

1. disponibil la [https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pdf/files/documents/2020/May/un\\_2017\\_world\\_population\\_ageing\\_highlights\\_0.pdf](https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pdf/files/documents/2020/May/un_2017_world_population_ageing_highlights_0.pdf), accesat 09.10.2024.
2. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.
3. disponibil la [https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/cosmetic-product-notification-portal\\_en](https://single-market-economy.ec.europa.eu/sectors/cosmetics/cosmetic-product-notification-portal_en), accesat 05.10.2024.
4. disponibil la <https://eur-lex.europa.eu/legal>, accesat 05.10.2024.
5. disponibil la <https://www.ambujasolvex.com/blog/importance-of-research-and-development-for-the-cosmetic-industry/>, accesat 09.10.2024.
6. Bielfeldt S, Springmann G, Seise M, Wilhelm KP, Callaghan T. An updated review of clinical methods in the assessment of ageing skin - New perspectives and evaluation for claims support. Int J Cosmet Sci. 2018; 40(4):348-55.
7. Rorteau J, Chevalier FP, Fromy B, Lamartine J. Vieillesse et intégrité de la peau - De la biologie cutanée aux stratégies anti-âge (Functional integrity of aging skin, from cutaneous biology to anti-aging strategies). Med Sci. 2020;36(12).
8. Elias PM, Wakefield JS, Man MQ. Moisturizers versus Current and Next-Generation Barrier

- Repair Therapy for the Management of Atopic Dermatitis. *Skin Pharmacol Physiol.* 2019;32(1):1-7.
9. Mawazi SM, Ann J, Ohman N, Khan J, Alolayan SO, Al thagfan SS, et al. A review of Moisturizers; History Preparation, Characterization and Applications. *Cosmetics.* 2022;9(3):61
  10. Verallo-Rowell VM, Katalbas SS, Pangasinan JP. Natural (Mineral, Vegetable, Coconut, Essential) Oils and Contact Dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(7):51.
  11. Friberg SE, Ma Z. Stratum corneum lipids, petrolatum and white oils. *Cosmet Toilet.* 1993;107:55-59.
  12. Borumand M, Sibilla S. Effects of a nutritional supplement containing collagen peptides on skin elasticity, hydration and wrinkles. *J Med Nutr Nutraceut.* 2015;4:47-53.
  13. Rodrigues L. EEMCO guidance to the in vivo. Assessment of Tensile Functional Properties of the skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14:52-67.
  14. Bazin R, Fanchon C. Equivalence of face and volar forearm for the testing of moisturizing and firming effect of cosmetics in hydration and biomechanical studies. *Int J Cosmet Sci.* 2006;28(6):453-60.
  15. Pierard GE, Dekker M. Non invasive methods and instrumentation: A critical approach to in vivo mechanical testing of the skin. In *Cutaneous investigation in health and disease.* New York: Lévêque JL;1989.
  16. Pierard GE, Henry F. Tentative categorical classification of biomechanical properties of skin. Evaluation by the suction method. *Nouv Dermatol.* 1995;14:630-6.
  17. Couturand V, Courable J, Khaiat A. Skin biomechanical properties: in vivo evaluation of influence of age and body site by a non invasive method. *Skin Res Technol.* 1995;1:68-73.
  18. Cua A., Wilhem KP, Maibach HI. Elastic properties of human skin: relation to age, sex and anatomical region. *Arch Dermatol Res.* 1990;282:283-88.
  19. Elsner P, Bioengineering of the skin: methods and instrumentation. *Skin elasticity, chap.6,* CRE Press;1995.
  20. Załęcki P, Rogowska K, Wąs P, Łuczak K, Wysocka M, Nowicka D. Impact of Lifestyle on Differences in Skin Hydration of Selected Body Areas in Young Women. *Cosmetics.* 2024; 11(1):13.
  21. Dimitar A, Schliemann S, Elsner P, Methods for the assessment of barrier function. *Curr Probl Dermatol.* 2016; 49:61-70.
  22. Moldovan ML, Ionuț I, Bogdan C, Cosmetic products containing natural based emollients for restoring impaired skin barrier: formulation *and in vivo evaluation,* *Farmacia.* 2021;69(1): 129-133.
  23. Buraczewska BB, Lindberg M, Törmä H, Lodén M, Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. *British J Dermatol.* 2007;156(3):492-8.
  24. Voegeli R, Chereil M, Schoop R, Rawlings AV. A comprehensive comparison of facial skin hydration based on capacitance and conductance measurements in Chinese women. *Int J Cosmet Sci.* 2022;44(6):703-18.

#### ORCID-ul autorilor

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Magdalena Bîrsan      | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0749-8545">https://orcid.org/0000-0003-0749-8545</a> |
| Alin Viorel Focșa     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8462-9062">https://orcid.org/0000-0002-8462-9062</a> |
| Maria Drăgan          | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9138-1843">https://orcid.org/0000-0002-9138-1843</a> |
| Cătălina Daniela Stan | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0132-2442">https://orcid.org/0000-0003-0132-2442</a> |
| Paula Antonoaea       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8380-966X">https://orcid.org/0000-0002-8380-966X</a> |

CZU: 615.015.32

## DE LA MEDICAMENTUL HOMEOPAT UNITAR LA FORMULE HOMEOPATICE COMPLEXE

### FROM THE SINGLE HOMEOPATHIC MEDICINE TO COMPLEX HOMEOPATHIC FORMULAS

Eugen DIUG<sup>1\*</sup>, Cristina CIOBANU<sup>1</sup>, Rodica SOLONARI<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>,  
Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>, Octavian DIUG<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,* <sup>2</sup>*Farmaprim SRL, Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [eugen.diug@usmf.md](mailto:eugen.diug@usmf.md)

**Rezumat.** Din momentul anunțului de către S. Hahnemann a Homeopatiei, ca metodă holistică de tratament, conform principiului „*Similia similibus curant*” un șir de savanți au susținut și dezvoltat conceptul homeopatic de tratament: Hering C., Allen T.F, Kent J.T., Vithoukias G., Sankaran R, Dobrescu D. și a. Sunt descrise unele noțiuni legate de sănătatea-boală în viziunea Homeopatiei, care o face deosebită de alopatie; principiile homeopatiei; teoria *memoriei apei* care lămurește acțiunea medicamentului homeopat; anatomia energetică și rolul forței vitale în menținerea sănătății umane. Dezvoltarea contemporană a Homeopatiei este descrisă prin folosirea metodelor terapeutice pe bază de medicamente homeopatice complexe: Guna, HEEL, Flowerplex.

**Cuvinte cheie:** homeopatie, principiile homeopatiei, sănătate-boală, memoria apei, anatomia energetică umană, forța vitală, medicament homeopatic unitar, formule homeopatice complexe, Guna, HEEL, Flowerplex.

**Summary.** Since the announcement by S. Hahnemann of Homeopathy, as a holistic method of treatment, according to the „*Similia similibus curant*” principle, a number of scholars have supported and developed the homeopathic concept of treatment: Hering C., Allen T.F, Kent J.T., Vithoukias G., Sankaran R, Dobrescu D. and a. Some notions related to health-disease are described in the vision of Homeopathy, which makes it different from allopathy; principles of homeopathy; the theory of water memory which explains the action of homeopathic medicine; energetic anatomy and the role of the life force in maintaining human health. The contemporary development of Homeopathy is described by the use of therapeutic methods based on complex homeopathic medicines: Guna, HEEL, Flowerplex.

**Key words:** homeopathy, principles of homeopathy, health-disease, water memory, human energetic anatomy, life force, unitary homeopathic medicine, complex homeopathic formulas, Guna, HEEL, Flowerplex.

#### INTRODUCERE

Homeopatia este o ramură a medicinei alternative care se ocupă cu tratamentul bolilor prin stimularea capacității de vindecare a organismului, la baza cărei stă principiul similitudinii (asemănările sunt vindecate prin mijloace asemănătoare) care caracterizează această modalitate terapeutică, diferențiind-o de alte metode. Teoria homeopatiei a fost dezvoltată de medicul saxon Samuel Hahnemann (1755–1843), enunțată în 1796 și extinsă în 1810 în lucrarea *Organon der Heilkunst* („Organon-ul artei de a vindeca”). Medicamentul homeopat este definit în Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 06 noiembrie 2001. Medicamentul homeopat se prepară prin procedee specifice descrise în HPUS, Ph. Eur. (11Th. Ed. 2023), FR ed. X-

a, (Supliment 2006). Pentru înțelegerea homeopatiei, important este să cunoaștem: principiile ei de bază; acele ipoteze și teorii, care vin să sprigine homeopatia; anatomia energetică imană, exprimată prin forța vitală; cum este explicată sănătatea și boala; dezvoltarea medicamentului homeopat de la unitar și până la noile metode cu folosirea formulelor homeopate complexe.

**„Homeopathy is the other song” – Dr. Rajan Sankaran**

### SCOPUL LUCRĂRII

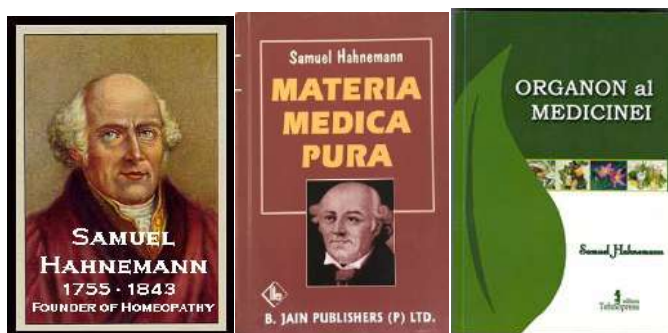
Descrierea Homeopatiei ca metodă terapeutică inclusă în Medicina Complementară și Alternativă, a principiilor de acțiune a medicamentului homeopat unitar și terapiilor cu formule homeopate complexe.

### MATERIAL ȘI METODE

Pentru a identifica cele mai relevante cercetări în acest context au fost procesate revistele de specialitate din bibliotecile electronice: Google Scholar, Science Direct, Pubmed, Scopus, Medline. Cuvintele cheie folosite la filtrarea surselor bibliografice s-au referit la: homeopatie, sănătate-boală în viziunea homeopatiei, organismul uman-corp electromagnetic, forța vitală, energia anatomică umană, principiile fundamentale ale homeopatiei, memoria apei, medicamente homeopate unitare, terapii cu formule homeopate complexe.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

**1. Scurt istoric al medicamentului homeopat.** HOMEOPATIA (de la greco-hómoios ὅμοιος - „ca-” pathos πάθος + „suferință” patimă) a pățimit asemănător. *„Metodă terapeutică care constă în a trata o boală cu doze infinitezimale de substanță care produce la omul sănătos tulburări asemănătoare celor prezentate de bolnav” (Le Petite Larousse, 1995).* Legea vindecării a fost determinată mai bine de 2000 ani în urmă de către Hippocrates: „Similia similibus curant” („similarul vindecă similarul” sau „cui pe cui scoate”). În anul 1796 au fost puse bazele unei noi științe – Homeopatia, fondatorul căreia a fost Samuel Hahnemann (1755-1843), (figura 1) [4,8].



**Figura 1. Fondatorul homeopatiei și lucrările sale fundamentale**

Câteva date cronologice din istoria homeopatiei. În Statele Unite ale Americii, C. Hering (1800-1881), medic de origine germană, elev al lui Hahnemann, a introdus metoda homeopată prin 1830. El publică *Materia Medica Homeopatica* în 10 volume. T.F. Allen este autor al *Encyclopedia of Materia Medica*, publicată în 1874-1879. J.T. Kent publică două volume, *Repertoriu și Materia Medica*, lucrări de valoare pentru homeopatie. Tot Kent este promotorul orientării terapeutice uniciste în homeopatie. George Vithoulkas este unul dintre marii homeopați contemporani, care predă la *International Academy of Classical Homeopathy*, o academie de prestigiu din Grecia, pe care a fondat-o în 1995. Este autorul mai multor cărți, printre care *„Homeopathy: Medicine of the New Man”* și *„The*



*Science of Homeopathy*". În prezent lucrează la „*Materia Medica Viva*”, o lucrare de referință cuprinsă în 16 volume [2,4,8, 13].

O contribuție semnificativă la dezvoltarea conceptului homeopat despre medicament o are, unica lucrare de acest gen, „*Farmacologia homeopată generală*” (2007), scrisă de renumitul medic, farmacolog român, Prof. Dr. Academician, Dumitru Dobrescu (1927-2020), care studiază interrelațiile dintre organismul uman și medicamentul homeopat, sub diversele lor aspecte (figura 2).



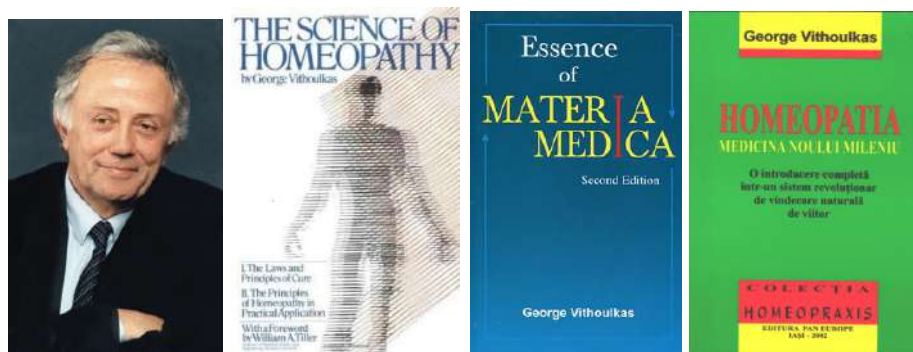
**Figura 2. Prof. Dr. Docent, Academician, Dumitru Dobrescu (1927-2020), autorul primei cărți de Farmacologie homeopată generală**

Conform Domnului Profesor, această lucrare ar avea mai multe sinonime: *farmacologia infimizezimalului*: medicamentele se folosesc în doze infimizezimale, imponderabile; *farmacologia ecologică*: protejează mediul intern al organismului, nefolosind substanțe xenobiotice, în doze ponderale; *farmacologia informației*: partea activă a medicamentului homeopat este informația, nu masa (substanța), ca în cazul medicamentului alopat; *nanofarmacologie*: se folosesc doze de ordinul nanograme. Homeopatia este prima formă de nanomedicină și nanoștiință, aplicată cu o vechime de 200 de ani, când nimeni nu intuia posibilitatea erei nano [1,3].

## 2. Conceptul sănătate-boală în viziunea homeopatiei

Definiția sănătății dată de OMS „*Stare de bine completă din punct de vedere fizic, mental și social, nu numai absența bolii sau a infirmității*”. Boala este privită ca ansamblu de fenomene anormale fizice sau psihice provocate la un subiect de către una sau mai multe cauze endogene sau exogene, care pot fi însoțite de transformări denumite modificări patologice, funcționale, biochimice sau morfologice. Există mai multe tipuri de boli: autoimună, comozomială, endemică, ereditară, genetică, moleculară [13]. Dacă nu ne doare nimic aceasta încă nu înseamnă că suntem sănătoși. Deseori, ne simțim obosiți, acuzăm lipsă de creativitate, probleme din cauza iritabilității, manifestăm indispoziție, deprimare etc. În homeopatie, fiind parte componentă a medicinei holistice, viziunea asupra sănătății este foarte asemănătoare cu cea definită de OMS, și anume: consideră persoana un tot întreg - trup, minte, spirit și emoții, scopul urmărit este obținerea echilibrului în viață. În lucrarea sa *The Science of Homeopathy*, profesorul din Grecia, George Vithoulkas (figura 3) scrie că: „*homeopatia este o terapie holistică iar abordarea pacientului trebuie făcută ținând cont de cele trei nivele fundamentale ale ființei umane, planul fizic, emoțional și mental, dar și de felul cum el reacționează și se integrează în mediul familial, social*” [7,15].

Scopul homeopatiei este să readucă pacientul la un nivel de echilibru mai bun, nu numai pe plan fizic, dar și mental-emoțional și să-l facă mai creativ. ([www.mariusradu.ro/homeopatie](http://www.mariusradu.ro/homeopatie)). Suntem influențați de diferiți factori, cum ar fi: predispoziția energetică, predispoziția genetică, factorii externi stresanți: alergii, radiații, stres geopatogen, poluare electromagnetică, variații extreme de temperatură, epuizare fizică, contaminare microbiologică și virală, stres psihologic și a.



**Figura. 3. George Vithoulkas. Principalele sale lucrări de Homeopatie: *The Science of Homeopathy*, 2014; *Essence of Materia Medica*, 2014; *Homeopatia – medicina noului mileniu*, 2002**

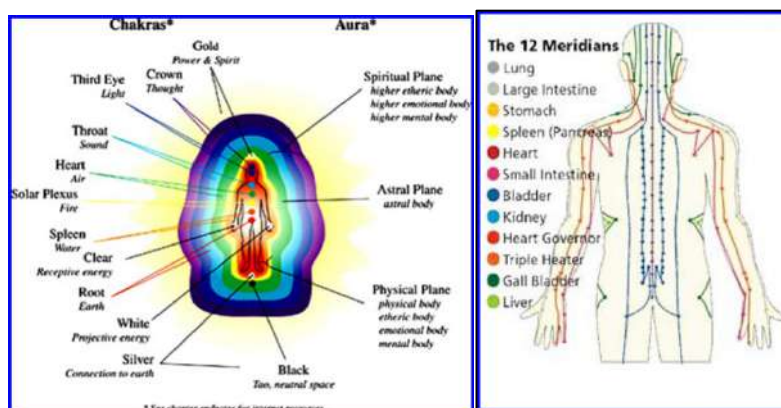
Aceștia afectează în primul rând *corpul energetic al organismului* și, apoi, apar dereglări la nivel fizic. Georges Lakhovsky postula, pe baza propriilor experimente, că: toate organismele biologice sunt „*ființe electromagnetice*”; celulele vii pot fi asemuite cu circuitele electrice oscilante (filamentele cromozomiale având funcții de inductanțe), adică sunt emițătoare/receptoare de radiații electromagnetice pe frecvențe proprii; celulele vii comunică între ele prin intermediul radiațiilor (bio)electromagnetice; organismele vii sunt în permanentă interacțiune electromagnetică cu mediul lor înconjurător; perturbările emisiilor electromagnetice normale ale celulelor provoacă îmbolnăvirea; aceste perturbări pot fi cauzate de modificări ale compoziției celulare, de prezența bacteriilor și virusurilor (care își „impun” propriile frecvențe) sau de fluctuațiile neobișnuite ale radiațiilor solare ori cosmice. „Viața este creată de radiație, menținută de radiație și distrusă de dezechilibrul oscilatoriu” [1,11]. Mecanismul de apărare face parte dintr-o structură energetică a organismului, câmp electromagnetic numit arbitrar „forța vitală” (principiul vital sau în engleză „spirit-like”). În paragraful 9 din Organon, S. Hahnemann, referindu-se la această forță vitală, afirmă că: *dinamismul (energia) care animă corpul material (sau anatomic) coordonează toate funcțiile vitale și părțile organismului și le menține într-o admirabilă armonie astfel încât mintea să poată acționa pentru atingerea scopurilor înalte ale existenței.*

*Corpul omenesc fără această structură numită forță vitală nu poate avea senzații, funcții și nu se poate autoconserva. Ea răspunde de senzații, de realizarea funcțiilor vitale vieții și animă organismul material atât în starea de sănătate cât și în cea de boală* (paragraful 10, Organon). Forța vitală asigură coeziunea între cele trei nivele ale ființei umane: fizic, emoțional și mental. Starea de sănătate presupune un echilibru dinamic între aceste planuri care nu pot fi separate de întreg. „*Cea care produce bolile este forța vitală dezechilibrată în mod patologic.*” (par. 12 Organon) [7].

Caracteristicile de bază ale forței vitale sunt descrise de renumitul medic homeopat din SUA, James Tyler Kent în lucrarea sa *Lectures of Homeopathic Philosophy*. Este o forță dotată cu *inteligență formatoare*, adică acționează inteligent și organizează toată economia organismului; este *constructivă*, ea menține organismul într-un echilibru permanent de construcție și reconstrucție; este supusă *schimbărilor* și se poate găsi în stare de ordine sau dezordine, în normalitate sau boală; *domină și controlează organismul*; prezintă *capacitate de adaptare*, astfel încât organismul să se poată menține în stare de funcționare în cele mai diverse condiții [1].

Anatomia energetică umană are cinci componente principale (figura 4): *chakrele*, transformatorii care preiau și distribuie energia; Chakrele modifică frecvența de vibrație a energiei universale primite din univers, în așa fel încât ea să aibă frecvența de vibrație mai mică, dar foarte apropiată de cea a corpului uman. (7-9 Hz) - 7,82 Hz frecvența Shuman); *aura*

*interioară* – un strat interior de energie vitală, ce pornește din corp și se propagă la aproximativ 15 cm în afara corpului (la un adult sănătos); *aura exterioară* – un strat exterior de energie vitală, ce pornește tot din interiorul corpului și se propagă la câțiva metri de aura interioară (la un adult sănătos). Aura exterioară păstrează energia corpului în interior, având rol de scut protector; *aura sănătății* – o aglomerare de raze lungi de 60 cm ce iradiază din porii corpului. La o persoană sănătoasă, razele de sănătate sunt drepte și bine definite, în timp ce la o persoană bolnavă ele sunt îndoite. Aurele sunt concentrice, asemănătoare cu straturile unei cepe sau inelele unui trunchi de copac; *meridianele* – canalele de energie ale corpului ce fac legătură între chakre și organele corpului (blocarea meridianelor duce la maladii) [11, 14].



**Figura 4. Chacrele, straturile aurei și meridianele energetice ale organismului uman**  
 (<http://deștepti.ro/centrii-de-energie-din-practicile-orientale-chakrele>; straturile aurei corpului uman: <https://energoprotect.wordpress.com/2010/03/auralayers-small.jpg/>)

### 3. Principiile fundamentale ale homeopatiei

**1. Principiul similitudinii** – „similia similibus curantur”. O substanță care în doză ponderală provoacă tulburări la om sanatos poate în doze infime vindeca aceleași tulburări la omul bolnav. Acest principiu formează cheia de bază a practicii medicale homeopate. Simptomele nu constituie boala, ele reprezintă mijloacele prin care organismul încearcă să-și recâștige echilibrul fiziologic pierdut, adică homeostazia.

**2. Principiul infimezimalității.** Matematicianul francez Maupertius spunea „Cantitatea de acțiune necesară pentru a produce orice schimbare este cea mai mică posibilă: cantitatea decisivă este întotdeauna minimă, infimezimală”. În paragraful 275 din Organon, S. Hahnemann scria „...un medicament administrat într-o doză prea mare, deși potrivit din punct de vedere homeopat și fiind benefic prin natura sa, va face rău pacientului, având o acțiune prea puternică asupra forței vitale...”. Diluția este un procedeu tehnic utilizat la prepararea remediilor homeopate, care aduce o fortificare a acțiunii sale, astfel încât în diluții înalte poate fi foarte rapidă și de lungă durată. Acțiunea dozei minime este în concordanță cu legea Arndt Schultz, care afirmă ca dozele mici stimulează, dozele medii paralizează și dozele mariucid.

**3. Principiul dinamizării.** Fiecare diluție succesiv realizată din remediul homeopat, constituit din materie primă naturală: plante, minerale, animale, se însoțește de un număr de sucuse puternice, ritmul optim fiind cel al băităilor inimii. Dinamizarea este o acțiune biofizică. Forțe (energie) reale sunt încorporate în materie, rolul dinamizării ar fi de a le elibera. Orice substanță pe măsura diluării ei se însoțește de condensare de forțe care eliberate prin dinamizare iradiază în diluție. Astfel, diluția devine purtătoare de energie, nu de substanță.

**4. Principiul experimentării pe om sănătos.** S. Hahnemann are meritul de a fi ridicat experimentul clinic la rang de metodă experimentală sistematizată pentru a cunoaște proprietățile curative ale medicamentelor. Numai experimentarea pe sine și pe



colaboratorii săi i-a permis să obiectiveze legea similitudinii pentru aflarea remediului cel mai potrivit terapeutic. Remediul vegetal *CHINA* este primul experimentat de către S. Hanneman, în 1790, experiment care a dus la înțelegerea principiului similitudinii. La utilizarea repetată a scoarței de Chinhona (*Cinchona succirubra*) observa simptome ale malariei, la sistare dispăreau simptomele.

**5. Principiul individualizării.** Homeopatia este o medicină a persoanei. Este necesară nu numai o individualizare a bolii, cum se practică în mod curent în alopatie prin punerea diagnosticului nosologic, ci o individualizare holistică a bolnavului cu tot ce prezintă el mai particular, a formei pe care o îmbracă boala la bolnavul în cauză.

**6. Principiul administrării unui remediu unic.** Pentru o vindecare de durată a pacientului, medicul trebuie să prescrie un remediu unic care a dovedit la testare cea mai mare similitudine cu complexul de simptome al pacientului.

**7. Doctrina miasmelor (diatezelor).** Pentru a explica trăsăturile eredo-familiale, S.Hahnemann a introdus miasmele: psora, sycosis și syphilis. În cursul evoluției homeopatiei s-au mai descris și alte miasme apărute în urma poluării atmosferice, a alimentației nesănătoase (mulți aditivi alimentari), a stresului. Unul dintre cei mai mari homeopați actuali Dr. Rajan Sankaran descrie 9 diateze: acută, tifoidică, malarică, dermatomicotică, sicitică, cancerinică, tuberculinică, leprozică, sifilitică [1,2,4,14].

**4. Unele ipoteze și teorii aduse în spriginul homeopatiei (Atât timp cât o ipoteză sau o teorie nu este demonstrată ea rămâne o problemă științifică).** Există mai multe ipoteze și teorii care ar explica homeopatia ca metodă terapeutică: ipoteza solventului reglat, teoria perturbării moleculare, teoria bifotonică, teoria cuantică a informației, teoria memoriei apei și a.. Din lipsa de spațiu, ne vom opri doar la teoria *memoriei apei*, care este una dintre cele mai controversate și discutate teorii. Memoria apei este conceptul folosit, în 1988, de Jacques Benveniste, medic și imunolog francez, când și-a publicat rezultatul cercetărilor legate de acest subiect, în revista „Nature”. Explicația succintă pe care medicul francez o dă noțiunii „*memoria apei*” este că apa, aflată în contact cu anumite substanțe, păstrează o „*amprentă*” a anumitor proprietăți ale substanței respective, chiar și când nici o moleculă din acea substanță nu mai este în apă. El afirma că moleculele de apă în care sunt diluate tincturile-mamă preiau informația și energia substanței cu care au venit în contact. Fenomenul „*memoria apei*”, insuficient argumentat de Jacques Benveniste, a rămas însă în preocuparea specialiștilor din diverse domenii, rezultate semnificative fiind obținute de către o echipă de cercetători condusă de Luc Montagnier, laureat al Premiului Nobel pentru medicină, în 2008.



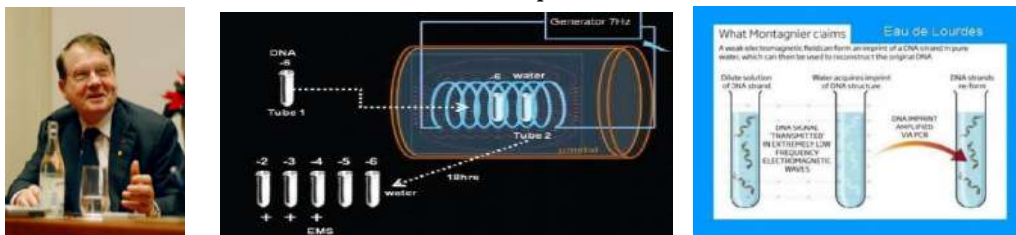
**Figura 6. Jacques Benveniste (1935-2004).**

(<https://sites.google.com/site/appliedmemwaterresearch/jacques-benveniste>)

În laboratorul prof. Luc Montagnier au fost obținute diferite diluții ale ADN (virus HIV). În diluția, care nu mai conținea nici urmă de ADN au fost înregistrate unde electromagnetice, care au fost digitalizate și transmise prin internet la Universitatea din Benevento (Italia), Laboratorul de Biologie Moleculară (prof. Vittorio Colantuoni). Experiența a fost efectuată în



mod invers. În prezența unui kit de nucleotide și polimerazei, fără să existe un model de ADN, însă, a fost replicat ADN-ul transmis din Franța. Secvențele au corespuns 98%. Practic, teleportarea ADN-ului este o dovadă că memoria apei există.



**Figura 7. Luc Antoine Montagnier (1932-2022)**

<http://www.sciencemag.org/news/2014/09/unesco-host-meeting-controversial-memory-water-research>

Tot în sprijinul teoriei doctorului Benveniste sunt și studiile medicului și biofizicianului japonez Masaru Emoto. Utilizând un microscop optic ultraperformant el a fotografiat moleculele de apă după înghețare și a observat că moleculele de apă înghețate prezintă forme diferite, funcție de mediul în care stau, de zonă sau de informația care le este transmisă (figura 8). M. Emoto a adus dovezi concrete despre faptul că energia vibrațională umană, gândurile, cuvintele, ideile și muzica afectează structura moleculară a apei. Această schimbare structurală a apei poate fi interpretată ca o formă de memorie a apei, sau de acumulare de informații. Cercetătorii au arătat că atunci când molecula solvită centrală este dislocată – așa cum se întâmplă la agitarea viguroasă a soluțiilor, prin sucusiuni succesive – ea este eliberată și formează șablonul pentru o nouă moleculă de clatrat.



**Figura 8. Masaru Emoto (1943 - 2014).**

<https://www.vatraeco.ro/masaru-emoto-memoria-apei/>

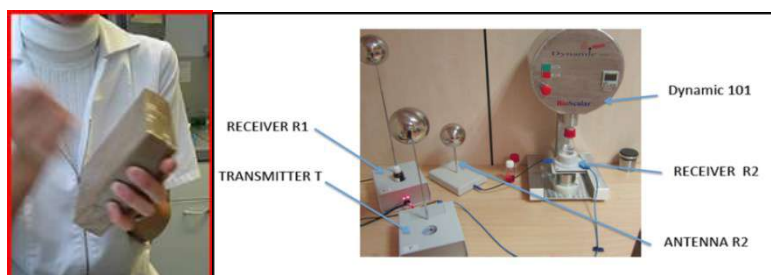
O agitare și diluare serială, cum are loc în prepararea medicamentelor homeopate, poate avea drept rezultat o soluție bogată în clatrați care sunt în legătură cu substanța ce a fost dizolvată la început, chiar dacă nu mai există molecule din substanța inițială. Există dovezi că remediile homeopatice conțin clatrați.

### 5. Tehnologia medicamentelor homeopate

Prepararea medicamentelor homeopate pornește de la obținerea tincturilor mamă din materie primă de origine vegetală (60%), animală și minerală. Metodele de preparare sunt în funcție de materia primă: *macerare*, *percolare*, *decoctie*, *fermentare*, *incubare*,

infuzare și a. Metodele de preparare sunt descrise în Ph. Eur. (11<sup>th</sup>. Edition, 2023), și *Guideline for manufacturing homeopathic medicines*, USP, 2024. (<https://www.hpus.com/document/guideline-for-manufacturing-homeopathic-medicines/>). Cerințele față de elaborarea monografiilor farmaceutice homeopate sunt descrise în: „*Guide for the elaboration of monographs on homeopathic preparations*” (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (2022).

Cea mai utilizată metodă este metoda de macerare. Din tinctura mamă obținută se prepară diferite diluții (deconcentrări), conform metodei Hahnemann (oficializată). Există diluții decimale, în care diluarea se realizează în raport de 1/10 se mai notează cu 1:10, sau D, DH sau X. cu indicele 1, 2, 3,, 30, astfel se notează treptele de diluare; centezimale, în care diluarea se realizează în raport de 1/100 se mai notează cu 1 :100 sau C, CH cu indicele 1, 2,, 30,, 200, treptele de diluare respective. Se folosesc și diluții foarte înalte -LM (1:50 000).



**Figura 10. Dinamizarea manuală și cu dispozitivul Dynamic 101**  
(<http://www.bioscalar.eu/en/homeopathics-dynamisations.html>)

În calitate de diluanți se folosesc, etanol în diferite concentrații pentru formele lichide și lactoză în cazul formelor solide. Diluarea și dinamizarea se efectuează conform cerințelor sectorului injectabil. Dinamizarea (potențarea) este etapa cheie în obținerea diluțiilor homeopate. Ea poate fi efectuată manual sau prin intermediul dispozitivelor (figura 10). [1,2, 6,12].

### **6. Terapii cu formule homeopate complexe.**

**Medicina Reglării Fiziologice, preparatele complexe Guna.** Această metodă poate fi privită ca o dezvoltare logică și naturală a homotoxicologiei la fel ca dezvoltarea fiziologică ulterioară a homeopatiei. Ea codifică viziunea corpului ca un ecosistem condus de o rețea neuro – imună - endocrină și reglat de sensibilitatea mecanismelor de control ligand - receptor (cantitate precisă minimă de hormoni, citokine și neuropeptide). Structura complexă a Medicinii reglării fiziologice (metoda Guna) este bazată pe: homeopatie, homotoxicologie, balanța psiho-neuro-endocrino-imună (B.P.N.E.I.), Suplimentare nutrițională

*Homotoxicologia* presupune: *recuperarea funcțională și structurală* (exprimată prin detoxificare și drenaj a țesutului conjunctiv, sistemului limfatic și refacerea metabolismului fiziologic celular); *neutralizarea cauzelor etiologice* (exprimată prin acțiunea imuno-terapeutică a nosodelor). *Balanța psiho-neuro-endocrino-imună* implică reglarea balanței neuro – endocrine (prin utilizarea hormonilor și neuropeptidelor în doză homeopatică). Refacerea eficienței imunologice (prin folosirea citokinelor în diluție homeopatică). *Suplimentarea nutrițională* implică: suportul plastic pentru sinteza proteinelor (prin integrarea cu *Master Amino Acid Patern* – combinația ideală a amino-acizilor pentru corpul uman), corectarea activității coenzimelor (oligoelemente și vitamine), protecție efectivă contra radicalilor liberi (antioxidanți). Metoda Guna are ca punct de plecare ultimele cercetări în domeniul biologiei moleculare, a fizicii cuantice, codificând viziunea corpului uman ca un ecosistem condus de o rețea neuro – imuno –

endocrină. Medicina reglării fiziologice reprezintă cea mai modernă formă de integrare a medicinei convenționale și a homeopatiei [16].

**Tratament cu medicamente complexe biologice și homeopatice HEEL.** Compania „-Heel” (Heel) a fost fondată de Dr. G.-G. Reckeweg în 1936 la Berlin. Numele „-HEEL” constă din majuscule cunoscute de expresia latină „Herba est ex luce”, care înseamnă „Plantă extrage puterea dătătoare de viață din lumină”. Reckeweg a concluzionat că bolile se dezvoltă ca procese biologice de protecție împotriva homotoxinelor endogene și exogene. Potrivit lui Reckeweg, sănătatea poate fi definită ca opusul celor spuse, adică ca stare liberă de homotoxinuri. Prin urmare, sănătatea poate fi considerată ca un obiectiv atins de către stimularea dirijată a eliminării homotoxinelor.

Pentru terapia antihomotoxică, compania „HEEL” propune următoarele tipuri de medicamente: Preparate complexe: **Speciale**, Engystol, Gripp-Heel, Lymphomyosot, Traumeel S, etc. **Homachords** - Nux vomica-Homaccord, Ignatia-Homaccord, etc. **Preparate compozite** (cu prefixul „compositum”) – Echinacea compositum C, Cerebrum compositum N etc. **Nosodes** – Influenza-Nosod-Inel, Trichomonaden-Fluor-Inel etc. **Catalizatori** – catalizatori ai ciclului acidului citric (Krebs). Medicamentele speciale sunt utilizate pe scară largă în domeniul medical datorită specificului (specific sau universal) de acțiune și, adesea, indicații destul de clare. Homaccords – un grup de preparate complexe originale ale companiei „-Heel”, conținând fiecare dintre componente în același timp diluții homeopate scăzute, medii și mari, adică sub forma unei combinații echilibrate de potențe [10].

**Esențele florale Bach.** Esențele de flori au fost dezvoltate pentru prima dată în 1934 de homeopatul și bacteriologul englez Edward Bach. De atunci, sute de esențe noi au fost descoperite cu proprietăți similare celor 38 de esențe originale de flori descoperite de Bach. Elixirele florale conservă parte din matricea vibrațională (energetică și informațională) a plantei, concentrată în floarea acesteia. Aceste matrici au calități terapeutice, fiind de același tip cu matricile armonice și echilibrate, responsabile de starea de sănătate la oameni, animale și plante. Boala se manifestă ca urmare a dezechilibrului sau dizarmoniei acestor matrici, fie că sunt mentale, emoționale sau fizice. Florile, prin frecvențele lor armonice, ajută la corectarea acestor matrici perturbate, prin procesul de rezonanță (proces evidențiat mai târziu și de Masaru Emoto, prin studiile sale asupra apei).

Edward Bach a clasificat cele 38 de remedii în 7 mari grupe, în funcție de următoarele stări sufletești și dispoziții de personalitate:

- Frică: Mimulus (Crețșoara), Aspen (Plop tremurător), Rock Rose (Trandafir sălbatic), Cherry Plum (Corcoduș), Red Chestnut (Castan roșu)
- Singurătate: Heather (Iarbă neagră), Impatiens (Slăbănog), Water Violet (Viorea de baltă)
- Incertitudine: Hornbeam (Carpen), Gentian (Gențiană), Gorse (Orz sălbatic), Scleranthus (Porumbac sălbatic), Wi Oat (Ovăz sălbatic), Cerato (Cerato), Olive (Măslin)
- Neatenție la mediul tău: Honeysuckle (Caprifoi), Clematis (Crupen), Chestnut Bud (Mugure de castan sălbatic), White Chestnut (Castan alb), Wild Rose (Măceș), Mustard (Muștar sălbatic)
- Descurajare și deznădejde: Star of Bethlehem (Balușcă), Willow (Salcie galbenă), Elm (Ulm), Pine (Pin), Larch (Lariță), Sweet Chestnut (Castan comestibil), Oak (Stejar), Crab Apple (Măr pădureț)
- Angajament excesiv pentru alții: Vine (Viță de vie), Vervain (Verbină), Beech (Fag), Chicory (Cicoare), Rock Water (Apă de izvor)
- Ușor influențabil: Agrimony (Turiță mare), Centaury (Țintaură), Holly (Ilice), Walnut (Nuc). [5,9].

**Preparatele FlowerPlex.** Preparatele din grupul Flowerplex sunt concepute pentru corectarea tulburărilor psiho-neuro-emoționale, eliminarea blocurilor bioenergetice, îmbunătățirea calității vieții și reprezintă o inovație în domeniul medicinei biologice. Preparatele Flowerplex constă din mai multe combinații de esențe de flori împreună cu ingrediente homeopatice care îmbunătățesc acțiunea celuilalt, făcând preparatele Flowerplex mai eficiente. Esențele de flori sunt prezentate în potențe homeopate. Se atrage atenția asupra gamei largi de potențe a esențelor de flori și a remediilor homeopate - zecimale, centezimale și milioane, ceea ce oferă o gamă largă de posibilități în corectarea condițiilor patologice. Afirmatiile verbale sunt o parte importantă a tratamentului, prin care forțele materiale și spirituale individuale sunt aduse în efectul tratamentului. Indicații pentru prescrierea preparatelor Flowerplex: tratamentul tulburărilor psiho-neuro-emoționale, bolilor psihosomatice, eliminarea blocajelor bioenergetice și a energiei negative, în dezvoltarea spirituală și personală, consolidarea și dezvoltarea abilităților creative, îmbunătățirea calității vieții, pregătirea pentru maternitate. Formularile din seria Flowerplex sunt rezultatul a zeci de ani de cercetări ale medicului și cercetătorului olandez Roy Martina. El este creatorul de remedii homeopatice complexe care sunt utilizate în tratamentul și prevenirea bolilor sistemului endocrin. Cele mai renumite serii sunt: Dentotox, Endocrinotox, Allergoplex, Flowerflow. În timpul cercetării, dr. Roy Martina a ajuns la concluzia că toate problemele umane se află în câmpul „emoțional” [16].

#### CONCLUZII

1. Homeopatia, fondată de S. Hahnemann, ca metodă holistică de tratament, conform principiului „*Similia similibus curant*” a fost susținută și dezvoltată de un șir de savanți: Hering C., Allen T.F, Kent J.T., Vithoulkas G., Sankaran R, Dobrescu D., Pavlovschi D. și a.
2. Conceptul sănătate-boală în viziunea homeopatiei și principiile homeopatice de tratament, sunt acele aspecte, care o fac să fie diferită de alopatie.
3. Medicamentul homeopat fiind purtător de energie, vibrație și informație, după administrare, interacționează cu corpul fizic bolnav, intră în rezonanță și îl readuce la o frecvență de vibrație normală în stare de sănătate.
4. Medicamentele homeopate unitare conțin un singur component și sunt obținute prin diluarea și dinamizarea tincturilor-mamă obținute din diverse materii prime vegetale, minerale sau animale. Ele sunt prescrise pacienților conform principiului similitudinii și în doze infinitezimale. Caracteristic pentru medicamentul homeopatic unitar este faptul ca nu prezintă prospect. Acest lucru se datorează faptului ca modalitatea de diagnosticare este diferită de cea alopată. După o consultație homeopată se stabilește medicamentul homeopatic individualizat, care este diferit de la o persoană la alta și ia în considerare totalitatea simptomelor, fiind o abordare holistică. Remediile unitare sunt prescrise doar de către medicii care dețin competența de homeopatie.
5. Formulele homeopatice complexe conțin mai multe componente, care acționează specific pentru o anumită afecțiune. Această abordare se încadrează în conceptul de homeopatie clinică, deoarece prezintă prospect, ca orice medicament. Medicamentul homeopatic complex conține, în general, combinații de diluții homeopatice cu indicații bine definite. Pot fi recomandate atât de către medicul homeopat, medicul alopat cât și de către farmacist, datorită prezenței prospectului.

#### BIBLIOGRAFIE.

1. Diug Eugen, Ciobanu Cristina, Diug Octavian. Tehnologie farmaceutică homeopată, Chișinău, 2023, 216 p (ediție electronică, pdf).
2. Diug Eugen, Ciobanu Cristina, Diug Octavian, Tehnologia medicamentelor homeopate, Chișinău, ed. Pontos, 2018, 188 p., ISBN 978-9975-51-964-9.
3. Dobrescu Dumitru . Farmacologie homeopată generală. Ed. Minesan, 2007, 267 p. ISBN 978-973-88194-1-2.



4. Ducot Emmanuel. Incursiune în homeopatie, ed. Polirom, Iași, 1999, 200 p. ISBN 973-683-301-1
5. Edzard Ernst (24 August 2010). „Bach flower remedies: a systematic review of randomised clinical trials”. *Swiss Medical Weekly*. 140: w13079. doi:10.4414/smw.2010.13079. PMID 20734279
6. European Pharmacopoeia 11th Edition 2024, Volume 8.0 (Homeopathic preparations. 8.3.). <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph.-eur.-11th-edition>
7. Hahnemann S. Organon al medicinei. Iași: Tehnopress, 2012. 323 p. ISBN 978-973-702-911-9
8. Homeopatie. Note de curs. Modulul: 1; 2; 3. Coordonator, Dr Doina Pavlovschi, 2009, 2010. <https://ru.scribd.com/document/443324664/Carte-Homeopatie-pdf>
9. [https://en.wikipedia.org/wiki/Bach\\_flower\\_remedies](https://en.wikipedia.org/wiki/Bach_flower_remedies)
10. [https://en.wikipedia.org/wiki/Heel\\_\(corporation\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Heel_(corporation))
11. Lakhovsky G. The Secret of Life: Electricity, radiation and your body in: Biological Coherence and Response to External Stimuli. Springer Berlin Heidelberg, 2011. 268 p. [https://books.google.md/books/about/The\\_Secret\\_of\\_Life.html?id=nAZCUB2U0PEC&redir\\_esc=y](https://books.google.md/books/about/The_Secret_of_Life.html?id=nAZCUB2U0PEC&redir_esc=y)
12. Lupuleasa D., Forme farmaceutice homeopate. În: Popovici Iu., Lupuleasa D. Tehnologie farmaceutică, Tratat, Polirom, Iași, 2017, vol. 3. capit. XLII, p. 795-813. ISBN 978-973-46-6910-3.
13. Popovici I., Lupuleasa D., Ochiuz L. Dicționar farmaceutic. Iași: Polirom, 2014, ed. a 3-ea, 943 p. ISBN 978-973-46-4383-7.
14. Trandafir T., Gheorghiu M. Introducere în medicina Vibrațională. București: Dao Psi, 2013, 184 p. ISBN: 978-606-8180-06-9.
15. Vithoukias G., Homeopatia. Medicina noului mileniu, Ed. Pan Europe, Iași, 2002. ISBN 973-99816-5-8.
16. Компендиум GUNA, Guna laborator, 2011, том 1 (183 p.), том 2 (202 p.). <https://www.guna.in.ua/category/komepndium-new/>.

### ORCID-ul autorilor

|                  |   |
|------------------|---|
| Eugen Diug       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a> |
| Ciobanu Cristina | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Rodica Solonari  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0709-1606">https://orcid.org/0000-0003-0709-1606</a> |
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |

CZU: 615.31:547.972.35:616-006.6-08-084

## FORMULATION STRATEGIES OF QUERCETIN FOR CANCER PREVENTION AND THERAPY

### STRATEGII DE FORMULARE ALE QUERCETINEI PENTRU PREVENIREA ȘI TERAPIA CANCERULUI

Daniela-Ioana MITROFAN-BANDOL<sup>1\*</sup>, Ema-Teodora NIȚU<sup>1,2</sup>,  
Luciana-Elena BULIGA<sup>1</sup>, Laura SBÂRCEA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy; <sup>2</sup>Advanced Instrumental Screening Center, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

Autor corespondent\*: [ioanamitrofan@yahoo.com](mailto:ioanamitrofan@yahoo.com), [ioana.mitrofan@umft.ro](mailto:ioana.mitrofan@umft.ro)

**Summary.** Quercetin (QUE) is a widely distributed polyphenolic flavonoid in nature, known for its antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticancer, and neuroprotective effects, particularly in Parkinson's pathology. However, the therapeutic potential of QUE is limited by its very low aqueous solubility. This paper summarizes strategies to improve the solubility, bioavailability, and biological activity of QUE, aiming to harness its therapeutic and preventive potential in various types of malignant tumors. The development of QUE inclusion complexes with cyclodextrins, various QUE nanoformulations, and cyclodextrin-based organometallic structures are strategies that have enhanced the compound's anticancer biological activity, demonstrating its therapeutic and preventive potential.

**Key words:** quercetin, cancer, cyclodextrin, inclusion complex, nanoformulation, nanoparticle

**Rezumat.** Quercetina (QUE) este un flavonoid polifenolic larg răspândit în natură, care se remarcă prin efectele ei antioxidante, antiinflamatoare, antimicrobiene, anticanceroase și prin activitatea neuroprotectoare în patologia Parkinson. Potențialul terapeutic al QUE este însă limitat de solubilitatea apoasă foarte scăzută a acesteia. Prezenta lucrare sumarizează strategiile de îmbunătățire a solubilității, biodisponibilității și a activității biologice a QUE în vederea exploatării potențialului ei terapeutic și preventiv în diferite tipuri de tumori maligne. Obținerea complexelor de incluziune ai QUE cu ciclodextrinele, diferitele tipuri de nanoformulări ale QUE și structurile organo-metalice pe bază de ciclodextrine ale acesteia sunt strategii care au îmbunătățit activitatea biologică anticanceroasă a compusului polifenolic, demonstrând potențialul ei terapeutic și preventiv.

**Cuvinte cheie:** quercetină, cancer, ciclodextrină, complex de incluziune, nanoformulare, nanoparticule

#### INTRODUCTION

Cancer refers to a group of diseases in which abnormal cells grow uncontrollably, invade surrounding tissues, and can spread (metastasize) to other organs, a leading cause of cancer mortality [1]. Cancer is primarily a genetic disease caused by the loss of control over cell growth and proliferation, with environmental and lifestyle factors playing a major role in its development [2]. Genetic factors contribute 5–10% to cancer risk, while environmental factors account for 90–95% [3]. Cancer is a leading global health issue, responsible for significant premature death. It is the second leading cause of death worldwide and varies widely across countries due to differences in risk factors and healthcare infrastructure, including access to prevention and treatment [2]. Smoking is a

major risk factor in human carcinogenesis and a significant public health concern. Lung cancer, now the most prevalent cancer globally, was linked to tobacco use as early as the 1950s [4]. Chronic alcohol use and heavy smoking are key risk factors for cancers of the upper aerodigestive tract, including the oropharynx, larynx, and esophagus. Alcoholic liver cirrhosis is also a precancerous condition. Additionally, moderate alcohol consumption can promote carcinogenesis in the colorectum and breast, particularly in those with higher cancer susceptibility [5]. A review covered around 200 studies on fruit and vegetable intake and various cancers, including lung, colon, breast, and stomach. Of the 156 studies assessing relative risk, 128 showed a significant protective effect from consuming fruits and vegetables. Individuals in the lowest intake group had approximately double the cancer risk compared to those with high intake, even after adjusting for confounding factors. Notably, 24 out of 25 studies found lung cancer protection after controlling for smoking. Fruits notably reduced risks for esophageal, oral, and laryngeal cancers, while significant protective effects were also observed for pancreatic, stomach, colorectal and bladder cancers. Additionally, 11 of 13 studies showed protection against cervical, ovarian, and endometrial cancers, with consistent findings for breast cancer in meta-analyses. Increasing fruit and vegetable consumption could yield substantial public health benefits [6]. Higher intake of total mixed fats is linked to an increased incidence of nutritionally associated cancers, including those of the postmenopausal breast, distal colon, prostate, pancreas, ovary, and endometrium [7].

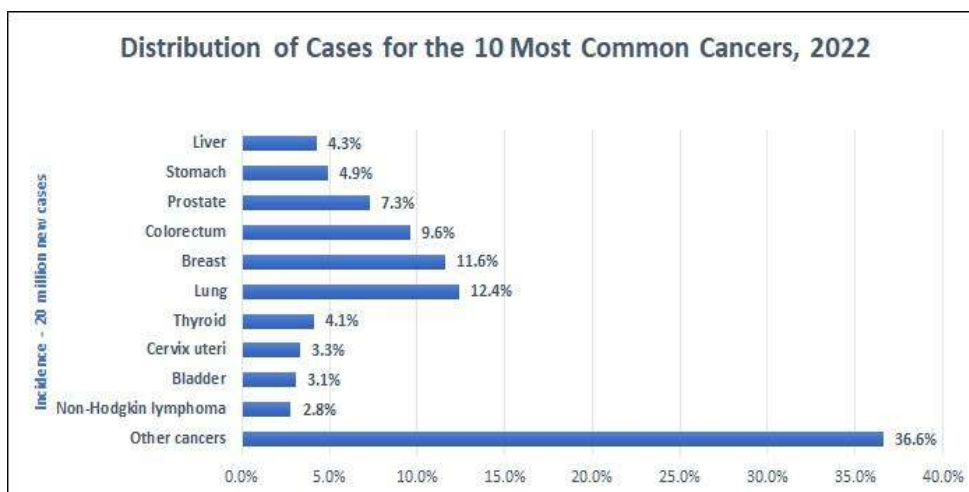
### RESULTS

In Western societies, obesity and sedentary lifestyles contribute to increased cancer risk, including breast, colon, and prostate cancers. Further research is needed to understand the links between energy intake, retention, expenditure, physical fitness, and cancer development, especially considering genetic and familial predispositions [8]. Malignant melanoma incidence and mortality rates are rising rapidly in Caucasians worldwide, with solar radiation likely playing a role. Evidence from epidemiological studies and the identification of susceptible phenotypes suggests sunlight contributes to melanoma development, though its exact role in pathogenesis remains unclear [9]. The global cancer burden is increasing, placing significant strain on individuals, families, and health systems. Many low- and middle-income countries lack the resources to manage this burden, resulting in limited access to timely diagnosis and treatment. However, in countries with strong health systems, survival rates are improving due to better early detection and quality care [1]. In 2022, there were 20 million new cancer cases and 9.7 million cancer deaths globally. Nearly 49% of new cases were in Asia, with China alone accounting for 24%. The Americas and Europe, despite smaller populations, contributed 21% and 22% of cases, reflecting higher cancer risk and better diagnostic access. Asia and Africa have higher cancer death rates than case rates due to the prevalence of fatal cancers and limited access to early diagnosis and treatment [10].

Lung cancer is the most common and deadliest cancer worldwide (*Figure 1*), with 2.5 million cases and 1.8 million deaths. In men, prostate, colorectal, and stomach cancers follow lung cancer in incidence, while liver, colorectal, and stomach cancers are the leading causes of death. In women, breast cancer is the most common for both incidence and mortality, followed by lung, colorectal, and cervical cancers [4].

### Physicochemical Properties and Pharmaceutical Applications of Quercetin

Quercetin (QUE), 2-(3,4-dihydroxy phenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one, is a polyphenolic flavonoid found abundantly in plants and plant-based foods [11]. Flavonoids are recognized for their antioxidant properties, which help plants cope with adverse conditions.



**Figure 1. Distribution of Cases for the 10 Most Common Cancers, 2022 [10]**

Due to their potential therapeutic effects on various acute and chronic human diseases, they have been the focus of numerous epidemiological studies. In addition to their antioxidant activity, flavonoids also exhibit antimicrobial, anti-inflammatory, and anticancer properties, as demonstrated by both in vitro and in vivo research, making them among the most promising secondary metabolites for biological activity [12]. QUE is yellow in color and is insoluble in cold water, only sparingly soluble in hot water, and minimally soluble in alcohol [13]. QUE is one of the most prevalent dietary flavonoids, found in a variety of foods including citrus fruits, green leafy vegetables, seeds, buckwheat, nuts, flowers, barks, broccoli, olive oil, apples, onions, green tea, red grapes, red wine, dark cherries, and berries like blueberries and cranberries. The highest concentrations of flavonols are found in vegetables such as onions and broccoli, fruits like apples, cherries, and berries, and beverages like tea and red wine [14]. Its health benefits, including antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, antiviral, and anticancer effects, have been widely studied [15].

Numerous researchers have been attracted to QUE in their in vitro and in vivo studies, demonstrating the chemoprotective benefits of this flavonoid. The results have shown that this substance works well in treating cancer due to its anticarcinogenic qualities such as suppression of mitotic processes and the ability to lead to cell senescence, the ability to induce apoptosis and decrease proliferation [12]. Several studies have shown that phenolic compounds, such as QUE, can be effective in stabilizing bilayer phospholipids against reactive oxygen species (ROS)-induced peroxidation in various cell types. A relevant example is the use of the QUE-albumin nano-complex as an antioxidant agent to prevent hydrogen peroxide-induced death of spinal cord neurons, thus providing a promising model for preventive care [16].

### **Quercetin Therapeutic Potential in Cancer Treatment and Safety Profile**

Under conditions of starvation or various forms of stress, a process of intracellular recycling takes place, thereby maintaining basal levels of metabolites and biosynthetic intermediates. This mechanism, called autophagy, is important for metabolic adaptation in cancer cells [17]. The Japanese scientist Dr. Yoshinori Ohsumi won the Nobel Prize in Physiology or Medicine on October 3, 2016 for his groundbreaking research on autophagy, processes that have implications in diseases like cancer [18]. A recent study showed that QUE caused a dose-dependent inhibition of cell proliferation compared to the control group, where 100  $\mu\text{M}$  of QUE was observed to be the most effective concentration. Also, it was shown that QUE can promote autophagy in A549 and H1299 cells. It was concluded that QUE triggers pro-apoptotic autophagy through the



SIRT1/AMPK signaling pathway in non-small-cell lung cancer cell lines in vitro. Combining QUE with an autophagy agonist may offer a more effective therapeutic strategy for lung cancer [19]. QUE, which has also been observed to arrest the cell cycle in several types of cancers, may be used as a supportive agent alongside existing chemotherapy treatments in cancer therapy [20]. Regarding ovarian cancer, in vitro data suggest that QUE may inhibit the proliferation of cancer cell lines, with inhibitory effects observed at a concentration of 5 ¼ g/mL. The process involves the activation of autophagy, the induction of apoptosis, and the inhibition of angiogenesis [21–23]. QUE also shows cytotoxic effects in thyroid cancer cells by inducing apoptosis through the intrinsic pathway [24]. Combining QUE with doxorubicin showed very promising potential for breast cancer therapy, as it enhanced doxorubicin's effects specifically in highly invasive breast cancer cells, while simultaneously reducing doxorubicin's cytotoxic side effects in non-tumour cells. This suggests that QUE, when paired with doxorubicin, may be highly effective in developing chemotherapeutic combinations for breast cancer treatment [25]. Research has shown QUE potential across various other cancer types: QUE inhibited growth in A549 lung cancer cells and induced apoptosis that led to inactivation of Akt1 protein and phosphorylation of ERK [26]. Also QUE induces mitochondrial-mediated apoptosis in A549 non-small cell lung cancer cells by down-regulating IL-6/STAT-3 signaling [27]. Several studies have highlighted QUE anticancer effects across different mechanisms and cancer types. For instance, in ovarian cancer, QUE has been shown to trigger both protective autophagy and apoptosis through ER stress by modulating the p-STAT3/Bcl-2 axis [28]. In gastric cancer cells, QUE also promotes protective autophagy, which involves the Akt-mTOR pathway and hypoxia-induced factor 1 $\alpha$  signalling [29]. Additionally, in breast cancer, QUE has been found to reduce cancer cell mobility by inhibiting glycolysis through autophagy induction, mediated via the Akt-mTOR pathway [30]. Together, these studies underline QUE ability to influence diverse cellular pathways, leading to potential therapeutic effects across various cancer types. Further research extends QUE anticancer potential to additional cancer types and mechanisms. In hepatocellular carcinoma, QUE has been found to inhibit tumor growth in mice by inducing apoptosis, partially through autophagy stimulation [31]. In primary effusion lymphoma cells, QUE triggers both apoptosis and autophagy via suppression of the PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signalling pathways [32]. Additionally, recent updates highlight QUE broad anticancer effects in blood, prostate, and lung cancers, underscoring its versatility in targeting multiple cancer-related pathways [32]. These studies collectively strengthen the evidence for QUE diverse anticancer activities across various cellular contexts.

D'Andrea review offers a thorough evaluation of the scientific evidence surrounding QUE safety profile. It examines findings from a range of studies on genotoxicity, mutagenicity, and both short- and long-term animal and human studies in the context of in vivo QUE exposure. To address the discrepancy between in vitro studies, which frequently show QUE-related mutagenicity, and the lack of carcinogenic effects observed in vivo, the review explores the mechanisms underlying in vitro mutagenicity and those that support QUE in vivo safety. Overall, the current body of evidence suggests that QUE is safe for inclusion in food products [33]. Although QUE is known for its antioxidant benefits, it has also demonstrated mutagenic properties, potentially due to its prooxidant activity. Studies suggest that QUE may undergo metabolic activation, producing ROS like superoxide and hydrogen peroxide, as well as quinoidal metabolites, which could contribute to its cytotoxicity. QUE dual role – acting as either an antioxidant or a prooxidant – depends on various conditions, including concentration, which influences whether its effects are protective or harmful. This complex balance between antioxidant and prooxidant behaviors should be carefully considered in biological assessments of QUE safety and efficacy [34].

### Formulation Strategies to Enhance Quercetin Bioavailability

QUE displays certain drawbacks that have prompted researchers to search for new strategies to overcome them. Its limitations include low aqueous solubility (1 $\mu$ g/mL), low intrinsic activity, low absorption (<10%), high metabolization rate (<1h), chemical instability, rapid clearance (>40%), low oral bioavailability (<17% in animals, <2% in people) and inactive metabolic product [35,36], [12]. Different approaches have been used to enhance QUE solubility and bioavailability and increase its therapeutical potential.

#### 4.1. Cyclodextrin and Cyclodextrin-Based Drug Delivery Systems of Quercetin

In 1891, French pharmacist and chemist Antoine Villiers discovered cyclodextrins (CDs) as digestion products of potato starch produced by the bacterium *Bacillus amylobacter*. CDs are cyclic oligosaccharides formed from starch or starch derivatives, consisting of six ( $\alpha$ CD), seven ( $\beta$ CD), eight ( $\gamma$ CD), or more glucopyranose monomers linked by  $\alpha$ -1,4-glycosidic bonds. These molecules have a unique truncated cone shape, with a hydrophilic outer wall and a less hydrophilic inner wall, creating a more apolar internal cavity. This structure makes CDs water-soluble while also allowing them to accommodate lipophilic guest molecules. The primary benefit of including lipophilic substances in CDs is an increase in their aqueous solubility [37].  $\beta$ CD is widely used among the three natural CDs due to its appropriate cavity size, commercial availability, desirable drug loading capacity, biocompatibility, and affordability. However, its limited solubility has led to the development of  $\beta$ CD derivatives, such as 2-hydroxypropyl- $\beta$ CD (HP $\beta$ CD) and 2,6-di-O-methyl- $\beta$ CD (DM $\beta$ CD), which enhance water solubility and address the limitations of the original  $\beta$ CD [38]. CDs possess properties that make them ideal for forming inclusion complexes (ICs) with drugs, offering potential in developing improved chemotherapeutic strategies for cancer, as an alternative to conventional therapeutic options for cancer management. Consequently, extensive research has focused in recent years on incorporating both conventional drugs and natural bioactive compounds into CD cavities, evaluating their effects on different cancer cell lines in vitro as well as in vivo in animal models [39].

The analyses performed on QUE, Rutin and QUE-Rutin incorporated HP $\beta$ CD ICs indicated the improvement of their water solubility and dissolution. Testing showed that these complexes had dose-dependent effects on cancer cell lines and preserved the antioxidant activity of QUE, though the activity of Rutin decreased. Combining QUE and Rutin didn't significantly boost antioxidant effects. Overall, these complexes may help develop more effective and bioavailable formulations of QUE and Rutin [40].

A nano-sized inclusion complex of QUE with  $\beta$ CD was formulated and evaluated for potential anticancer effects. This complex demonstrated a compact particle size of about 200 nm. Its formation was confirmed using techniques like SEM, DSC, XRD, FT-IR, and NMR. Cytotoxicity assays on MCF-7 and MDA MB 231 cell lines were performed to explore the efficacy of the QUE: $\beta$ CD nano-inclusion complex as an oral formulation of QUE. Findings suggest that these nano-complexes hold promise as a highly effective oral delivery approach for QUE. Nevertheless, ensuring safety and obtaining regulatory approval remain crucial before applications in food, dietary supplements, or pharmaceuticals are considered [41].

Recent studies highlight the potential of ginsenoside Rg3 as an inducer of immunogenic cell death (ICD), a process that enhances the visibility of cancer cells to the immune system by triggering the release of immune-stimulating signals. When paired with QUE in a CD-based nanoformulation which increases ROS levels, Rg3 exhibits enhanced chemotherapeutic effects in colorectal cancer models. The ability of QUE to elevate ROS in the tumour microenvironment supports ICD induction, making cancer cells more susceptible to immune attack. As ICD induction has proven beneficial in cancer immunotherapy, discovering, and optimizing new ICD inducers like Rg3 could advance

the field significantly, particularly in enhancing the efficacy of immune checkpoint blockade therapies. This combination approach could ultimately improve therapeutic outcomes by creating a synergistic effect, maximizing both immunogenic and immune-stimulating responses in cancer treatment [42].

#### **4.2 Nano delivery systems for quercetin**

In order to increase the selectivity of QUE, encapsulation into biocompatible and biodegradable nanoparticles (NP) was used. Variations in its metabolism and improved retention time in the blood are hallmarks of this strategy [43–45].

##### *4.2.1. Liposome nanoparticles*

The pharmaceutical products formulated with liposomes are approved by EMA and FDA. Liposomes have demonstrated target-specific efficacy, controlled release, protection of the active pharmaceutical ingredient from degradation by the action of enzymes, enhanced therapeutic action [46]. These drug delivery systems prevent the encapsulated components from physiological deterioration control release, lengthen the drug's shelf life, with great biocompatibility and safety [47,48]. Consequence of the use of liposomes is both raise the maximum tolerable dose, as well as improve therapeutic effects, also lessen systemic side effects by passively or actively guiding their payload to the sick region [49]. QUE can be conjugated with liposomes using the Elsana and Keshavarz methods [50,51]. QUE-loaded liposomes obtained by means of lipid thin-film hydration method exhibited a significant increased cytotoxic activity against SW48 colorectal cancer cells as compared with free QUE, and also, significantly induced apoptosis in cancer cells and decreased the expression of the epidermal growth factor receptor gene, which is crucial in tumor development [51]. A remarkable improvement in QUE anticancer activity against breast cancer cells MCF-7 and A549 lung cancer cells was obtained by co-loading gallic acid and QUE into nanoliposomes [52].

##### *4.2.2. Gold and silver nanoparticles*

Recent research has focused on the application of several novel metal-based NPs for therapeutic uses [53]. Studies have established that QUE-conjugated gold NPs have revealed their efficacy to impact on tumor cells namely human breast cancer, pancreatic, prostate. In further analysis of QUE anticancer properties, an improvement was observed in its ability to conjugate with gold NPs, as a consequence of its ability to reduce  $\text{Au}^{3+}$  to  $\text{Au}^0$  due to its polyphenol nature [54]. Silver NPs have attracted attention due to their significant antibacterial effects. Their advantages involve fast synthesis, bioinertness, and simple functionalization [12,55]. Synthesis involves reducing  $\text{AgNO}_3$  with  $\text{NaBH}_4$  in the presence of QUE [12,56]. Gold and silver NPs contribute to the targeting of QUE, with the ultimate goal of enhancing biological activity [12].

##### *4.2.3. Chitosan nanoparticles*

The first reports about nanocochleates were in 1975. Initially, the technique was applied only for gene delivery, but later on its applicability in many therapeutic areas became evident, proving its superiority over liposomes in terms of stability. As a novel rod-shaped drug delivery system it presents a high encapsulation efficiency. Also due to its structure, which is in double-layer, the drug molecule is more controlled. It is not without disadvantages, among them it can be mentioned the possibility of aggregation [57]. As a result of the encapsulation of QUE in nanocochleates it was observed an increase in tissue permeability, allows for controlled drug release, as well as improved efficacy. The literature mentions that curcumin and QUE synergistically inhibit cancer cell proliferation by apoptosis [58].

##### *4.2.4. PLGA nanoparticles*

PLGA, or poly (lactic-co-glycolic acid) has FDA authorization and is used to synthesize NPs in order to deliver the drug safely and effectively to the target area. Hyperthermia, gene therapy, photodynamic therapy and tumor-targeted medication delivery are only a few of the applications of PLGA-based NPs [12,59]. Arasoglu's method is used to synthesize QUE-conjugated PLGA NPs. Diffusion, characterized as slow, is the main route of QUE release from PLGA. The process can be accelerated under acidic conditions, which leads to facilitation of QUE delivery to the targeted cancer cell [60,61].

### 4.3. Cyclodextrin-Based Metal-Organic Frameworks

Metal-organic frameworks (MOFs) are highly porous, crystalline materials composed of metal nodes and organic linkers. Their customizable pore size, shape, and functionality make them promising for a range of applications, particularly in biomedical fields such as targeted drug delivery [62]. MOFs offer versatile synthesis methods, each with distinct pros and cons, and are increasingly used to encapsulate anticancer drugs, making them promising for cancer therapy applications [63]. Cyclodextrin metal-organic frameworks (CD-MOFs) show considerable advantages of edibility, degradability, low toxicity and high drug loading, which have attracted enormous interest, especially in drug delivery. However, it has yet to be comprehensively discussed the influence of CD-MOF structure on its drug encapsulation and release, appropriate administration methods, and therapeutic effects on various diseases [64]. CD-MOFs are valued in delivery systems for their edibility and high drug-loading capacity, yet their large size and brittleness in water limit practical applications. An ultrasonic-assisted method produced nanoscale CD-MOF (Nano-CMOF), enhanced with carbonate ester cross-linking for improved water stability while maintaining high porosity and cubic structure. Nano-CMOF effectively loaded and controlled the release of QUE, retained antioxidant activity, and showed excellent biocompatibility, positioning it as a promising candidate for nutritional and biomedical delivery systems [65]. QUE was encapsulated in  $\gamma$ CD-MOFs (forming Que-CD-MOFs) and characterized by several analytical methods, revealing a 100-fold increase in solubility and enhanced antioxidant activity. QUE-CD-MOFs exhibited reduced cytotoxicity toward HK-2 cells while retaining efficacy against HT-29 tumor cells, with G2 phase inhibition observed via flow cytometry. Molecular modelling suggested that QUE molecules preferentially occupy the  $\gamma$ CD cavities, supporting its stability and bioavailability. Encapsulating QUE in  $\gamma$ CD-MOFs significantly enhanced its solubility and bioavailability, positioning  $\gamma$ CD-MOFs as promising carriers for bioactive compounds in food and pharmaceutical applications [66].

### CONCLUSIONS

Malignant tumors are the second leading cause of death worldwide, reflecting a significant global health burden. Cancer incidence and mortality vary widely due to differences in risk factors and healthcare access, underscoring the need for better prevention and treatment strategies. QUE, a natural polyphenolic flavonoid with notable anticancer properties, found in plant-foods shows notable anticancer effects in cancers like lung, breast, prostate, ovarian, and gastric. Cancer treatment urgently needs low-toxicity drugs with fewer side effects. QUE is non-toxic at appropriate doses and can inhibit tumor growth through mechanisms like apoptosis promotion, autophagy, metastasis inhibition, and regulation of cell cycle and angiogenesis. Studies show that QUE also affects cancer epigenetically, modifying miRNA expression and DNA methylation, enhancing chemotherapy sensitivity. While initial clinical trials show promise, more extensive studies are required to confirm QUE's full potential as a cancer treatment. The development of QUE inclusion complexes with CD, different QUE nanoformulations, and



CD-based organometallic structures are strategies that have improved the compound's anticancer activity, showcasing its therapeutic and preventive potential.

#### BIBLIOGRAPHY

1. WHO. World Health Organization (WHO) [Internet]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1)
2. Ubago-Guisado E, Rodríguez-Barranco M, Ching-López A, Petrova D, Molina-Montes E, Amiano P, et al. Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2021;13. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/10/3582>
3. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm Res* [Internet]. 2008;25:2097–116. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9661-9>
4. World Health Organization IA for R on C. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking.
5. Pöschl G, Seitz HK. ALCOHOL AND CANCER. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 2004;39:155–65. Available from: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh057>
6. Gladys Block BP, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* [Internet]. 1992;18:1–29. Available from: <https://doi.org/10.1080/01635589209514201>
7. Weisburger JH. Lifestyle, health and disease prevention: the underlying mechanisms. *Eur J Cancer Prev* [Internet]. 2002 [cited 2024 Nov 4];11:S1--S7. Available from: <http://www.jstor.org/stable/45051291>
8. Simopoulos AP. Energy imbalance and cancer of the breast, colon and prostate. *Med Oncol Tumor Pharmacother* [Internet]. 1990;7:109–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF02988538>
9. Kopf AW, Kripke ML, Stern RS. Sun and malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1984;11:674–84. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0190962284702258>
10. Society American Cancer. Global cancer facts and figures [Internet]. *Am. Cancer Soc.* 2024. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/global-cancer-facts-and-figures/global-cancer-facts-and-figures-2024.pdf>
11. Baghel SS, Nikhil Shrivastava NS, Baghel RS, Preeti Agrawal PA, Sarlesh Rajput SR. A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. 2012;1:146–160.
12. Rajesh R U, Sangeetha D. Therapeutic potentials and targeting strategies of quercetin on cancer cells: Challenges and future prospects. *Phytomedicine* [Internet]. 2024;133:155902. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711324005609>
13. Mirza MA, Mahmood S, Hilles AR, Ali A, Khan MZ, Zaidi SAA, et al. Quercetin as a Therapeutic Product: Evaluation of Its Pharmacological Action and Clinical Applications—A Review. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023;16. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/16/11/1631>
14. Anand David AV, Arulmoli R, Parasuraman S. Overviews of Biological Importance of Quercetin: A Bioactive Flavonoid. *Pharmacogn Rev.* 2016;10:84–9.
15. Aghababaei F, Hadidi M. Recent Advances in Potential Health Benefits of Quercetin. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16.
16. Yuan F, Wang P, Yang Y, Shi P, Cheng L. Quercetin-albumin nano-complex as an antioxidant agent against hydrogen peroxide-induced death of spinal cord neurons as a model of preventive care study. *Arab J Chem* [Internet]. 2020;13:8172–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535220303853>
17. Li Yu YC, Tooze SA. Autophagy pathway: Cellular and molecular mechanisms. *Autophagy* [Internet]. 2018;14:207–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/15548627.2017.1378838>
18. Levine B, Klionsky DJ. Autophagy wins the 2016 Nobel Prize in Physiology or Medicine: Breakthroughs in baker's yeast fuel advances in biomedical research. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114:201–5.

19. Guo H, Ding H, Tang X, Liang M, Li S, Zhang J, et al. Quercetin induces pro-apoptotic autophagy via SIRT1/AMPK signaling pathway in human lung cancer cell lines A549 and H1299 in vitro. *Thorac cancer*. 2021;12:1415–22.
20. Shafabakhsh R, Asemi Z. Quercetin: a natural compound for ovarian cancer treatment. *J Ovarian Res* [Internet]. 2019;12:55. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0530-4>
21. Cassidy A, Huang T, Rice MS, Rimm EB, Tworoger SS. Intake of dietary flavonoids and risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2014;100:1344–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523048293>
22. Gao X, Wang B, Wei X, Men K, Zheng F, Zhou Y, et al. Anticancer effect and mechanism of polymer micelle-encapsulated quercetin on ovarian cancer. *Nanoscale* [Internet]. 2012;4:7021–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C2NR32181E>
23. De A, De A, Papasian C, Hentges S, Banerjee S, Haque I, et al. *Embllica officinalis* extract induces autophagy and inhibits human ovarian cancer cell proliferation, angiogenesis, growth of mouse xenograft tumors. *PLoS One*. 2013;8:e72748.
24. Tripathi D, Gupta PK, Banerjee S, Kulkarni S. Quercetin induces proteolysis of mesenchymal marker vimentin through activation of caspase-3, and decreases cancer stem cell population in human papillary thyroid cancer cell line. *Phytomedicine Plus* [Internet]. 2021;1:100108. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667031321000907>
25. Staedler D, Idrizi E, Kenzaoui BH, Juillerat-Jeanneret L. Drug combinations with quercetin: doxorubicin plus quercetin in human breast cancer cells. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2011;68:1161–72. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1596-x>
26. Nguyen TTT, Tran E, Nguyen TH, Do PT, Huynh TH, Huynh H. The role of activated MEK-ERK pathway in quercetin-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells. *Carcinogenesis* [Internet]. 2004;25:647–59. Available from: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgh052>
27. Mukherjee A, Khuda-Bukhsh AR. Quercetin Down-regulates IL-6/STAT-3 Signals to Induce Mitochondrial-mediated Apoptosis in a Non-small-cell Lung-cancer Cell Line, A549. *J pharmacopuncture*. 2015;18:19–26.
28. Liu Y, Gong W, Yang ZY, Zhou XS, Gong C, Zhang TR, et al. Quercetin induces protective autophagy and apoptosis through ER stress via the p-STAT3/Bcl-2 axis in ovarian cancer. *Apoptosis* [Internet]. 2017;22:544–57. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10495-016-1334-2>
29. Jia L, Huang S, Yin X, Zan Y, Guo Y, Han L. Quercetin suppresses the mobility of breast cancer by suppressing glycolysis through Akt-mTOR pathway mediated autophagy induction. *Life Sci* [Internet]. 2018;208:123–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320518304041>
30. Ji Y, Li L, Ma Y-X, Li W-T, Li L, Zhu H-Z, et al. Quercetin inhibits growth of hepatocellular carcinoma by apoptosis induction in part via autophagy stimulation in mice. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2019;69:108–19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286318312725>
31. Granato M, Rizzello C, Gilardini Montani MS, Cuomo L, Vitillo M, Santarelli R, et al. Quercetin induces apoptosis and autophagy in primary effusion lymphoma cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and STAT3 signaling pathways. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2017;41:124–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0955286316301784>
32. Lotfi N, Yousefi Z, Golabi M, Khalilian P, Ghezlbash B, Montazeri M, et al. The potential anti-cancer effects of quercetin on blood, prostate and lung cancers: An update. *Front Immunol*. 2023;14:1077531.
33. D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia* [Internet]. 2015;106:256–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X15300927>
34. Metodiewa D, Jaiswal AK, Cenas N, Dickancaité E, Segura-Aguilar J. Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 1999;26:107–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584998001671>

35. Nam J-S, Sharma AR, Nguyen LT, Chakraborty C, Sharma G, Lee S-S. Application of Bioactive Quercetin in Oncotherapy: From Nutrition to Nanomedicine. *Molecules* [Internet]. 2016;21. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/21/1/108>
36. Gao L, Liu G, Wang X, Liu F, Xu Y, Ma J. Preparation of a chemically stable quercetin formulation using nanosuspension technology. *Int J Pharm*. 2011;404:231–7.
37. Wüpper S, Lüersen K, Rimbach G. Cyclodextrins, Natural Compounds, and Plant Bioactives—A Nutritional Perspective. *Biomolecules* [Internet]. 2021;11. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/3/401>
38. Charoenwongpaiboon T, Oo A, Nasoontorn S, Rungrotmongkol T, Kanokmedhakul S, Mahalapbutr P. Aurisin A Complexed with 2,6-Di-O-methyl- $\beta$ -cyclodextrin Enhances Aqueous Solubility, Thermal Stability, and Antiproliferative Activity against Lung Cancer Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022;23. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/17/9776>
39. Păduraru DN, Niculescu A-G, Bolocan A, Andronic O, Grumezescu AM, Bîrlă R. An Updated Overview of Cyclodextrin-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022;14. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/8/1748>
40. BAŞARAN E, ÖZTÜRK AA, ŞENEL B, DEMİREL M, SARICA Ş. Quercetin, Rutin And Quercetin-Rutin Incorporated Hydroxypropyl  $\beta$ -Cyclodextrin Inclusion Complexes. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. 2022;172:106153. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098722000380>
41. Rajamohan R, Ashokkumar S, Murugavel K, Lee YR. Preparation and Characterization of a Nano-Inclusion Complex of Quercetin with  $\beta$ -Cyclodextrin and Its Potential Activity on Cancer Cells. *Micromachines*. 2023;14.
42. Sun D, Zou Y, Song L, Han S, Yang H, Chu D, et al. A cyclodextrin-based nanoformulation achieves co-delivery of ginsenoside Rg3 and quercetin for chemo-immunotherapy in colorectal cancer. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2022;12:378–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383521002173>
43. Hussain Y, Mirzaei S, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Hushmandi K, Khan H, et al. Quercetin and Its Nano-Scale Delivery Systems in Prostate Cancer Therapy: Paving the Way for Cancer Elimination and Reversing Chemoresistance. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021;13. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1602>
44. Kumari A, Kumar V, Yadav SK. Plant Extract Synthesized PLA Nanoparticles for Controlled and Sustained Release of Quercetin: A Green Approach. *PLoS One* [Internet]. 2012;7:1–10. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041230>
45. Lawson MK. Improvement of Therapeutic Value of Quercetin with Chitosan Nanoparticle Delivery Systems and Potential Applications. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3293>
46. Liu P, Chen G, Zhang J. A Review of Liposomes as a Drug Delivery System: Current Status of Approved Products, Regulatory Environments, and Future Perspectives. *Molecules*. 2022;27.
47. Niu M, Lu Y, Hovgaard L, Guan P, Tan Y, Lian R, et al. Hypoglycemic activity and oral bioavailability of insulin-loaded liposomes containing bile salts in rats: the effect of cholate type, particle size and administered dose. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft fur Pharm Verfahrenstechnik eV*. 2012;81:265–72.
48. Wang N, Wang T, Li T, Deng Y. Modulation of the physicochemical state of interior agents to prepare controlled release liposomes. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2009;69:232–8.
49. Li C, Zhang Y, Wan Y, Wang J, Lin J, Li Z, et al. STING-activating drug delivery systems: Design strategies and biomedical applications. *Chinese Chem Lett* [Internet]. 2021;32:1615–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1001841721000036>
50. Elsana H, Olusanya TOB, Carr-Wilkinson J, Darby S, Faheem A, Elkordy AA. Evaluation of novel cationic gene based liposomes with cyclodextrin prepared by thin film hydration and microfluidic systems. *Sci Rep*. 2019;9:15120.
51. Keshavarz F, Dorfaki M, Bardania H, Khosravani F, Nazari P, Ghalamfarsa G. Quercetin-loaded Liposomes Effectively Induced Apoptosis and Decreased the Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Colorectal Cancer Cells: An In Vitro Study. *Iran J Med Sci*. 2023;48:321–8.

52. Al-Samydai A, Al Qaraleh M, Al Azzam KM, Mayyas A, Nsairat H, Abu Hajleh MN, et al. Formulating co-loaded nanoliposomes with gallic acid and quercetin for enhanced cancer therapy. *Heliyon*. 2023;9:e17267.
53. Balakrishnan S, Bhat FA, Raja Singh P, Mukherjee S, Elumalai P, Das S, et al. Gold nanoparticle-conjugated quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and invasiveness via EGFR/VEGFR-2-mediated pathway in breast cancer. *Cell Prolif*. 2016;49:678–97.
54. Chavda VP, Patel AB, Mistry KJ, Suthar SF, Wu Z-X, Chen Z-S, et al. Nano-Drug Delivery Systems Entrapping Natural Bioactive Compounds for Cancer: Recent Progress and Future Challenges. *Front Oncol*. 2022;12:867655.
55. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*. 2009;27:76–83.
56. Goli KK, Gera N, Liu X, Rao BM, Rojas OJ, Genzer J. Generation and properties of antibacterial coatings based on electrostatic attachment of silver nanoparticles to protein-coated polypropylene fibers. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2013;5:5298–306.
57. Tilawat M, Bonde S. Curcumin and quercetin loaded nanocochleates gel formulation for localized application in breast cancer therapy. *Heliyon*. 2023;9:e22892.
58. Gupta V, Trivedi P. Ex vivo localization and permeation of cisplatin from novel topical formulations through excised pig, goat, and mice skin and in vitro characterization for effective management of skin-cited malignancies. *Artif cells, nanomedicine, Biotechnol*. 2015;43:373–82.
59. Ali H, Kalashnikova I, White MA, Sherman M, Rytting E. Preparation, characterization, and transport of dexamethasone-loaded polymeric nanoparticles across a human placental in vitro model. *Int J Pharm*. 2013;454:149–57.
60. Tefas LR, Tomuță I, Achim M, Vlase L. Development and optimization of quercetin-loaded PLGA nanoparticles by experimental design. *Clujul Med*. 2015;88:214–23.
61. Yadav N, Tripathi AK, Parveen A, Parveen S, Banerjee M. PLGA-Quercetin Nano-Formulation Inhibits Cancer Progression via Mitochondrial Dependent Caspase-3,7 and Independent FoxO1 Activation with Concomitant PI3K/AKT Suppression. *Pharmaceutics*. 2022;14.
62. Abuçafy MP, Caetano BL, Chiari-Andréo BG, Fonseca-Santos B, do Santos AM, Chorilli M, et al. Supramolecular cyclodextrin-based metal-organic frameworks as efficient carrier for anti-inflammatory drugs. *Eur J Pharm Biopharm [Internet]*. 2018;127:112–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939641117310317>
63. Karami A, Mohamed O, Ahmed A, Hussein GA, Sabouni R. Recent Advances in Metal-Organic Frameworks as Anticancer Drug Delivery Systems: A Review. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21:2487–504.
64. Si Y, Luo H, Zhang P, Zhang C, Li J, Jiang P, et al. CD-MOFs: From preparation to drug delivery and therapeutic application. *Carbohydr Polym [Internet]*. 2024;323:121424. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0144861723008895>
65. Zhao R, Chen T, Li Y, Chen L, Xu Y, Chi X, et al. Biocompatible hydrophobic cross-linked cyclodextrin-based metal-organic framework as quercetin nanocarrier for enhancing stability and controlled release. *Food Chem [Internet]*. 2024;448:139167. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0308814624008161>
66. Wang Z, Ma Y, Jiang Y, Zhou F, Wu Y, Jiang H, et al. Encapsulating quercetin in cyclodextrin metal-organic frameworks improved its solubility and bioavailability. *J Sci Food Agric*. 2022;102:3887–96.

#### Authors' ORCID:

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Daniela-Ioana Mitrofan-Bandol | <a href="https://orcid.org/0009-0003-3269-7914">https://orcid.org/0009-0003-3269-7914</a> |
| Ema-Teodora Nițu              | <a href="https://orcid.org/0009-0001-7409-3241">https://orcid.org/0009-0001-7409-3241</a> |
| Luciana-Elena Buliga          | <a href="https://orcid.org/0009-0007-6853-3611">https://orcid.org/0009-0007-6853-3611</a> |
| Laura Sbârcea                 | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1897-4909">https://orcid.org/0000-0002-1897-4909</a> |



CZU: 615.32:582:546.59

**METODE BIOLOGICE DE SINTEZĂ A NANOPARTICULELOR DE AUR**  
**BIOLOGICAL METHODS FOR SYNTHESIS OF GOLD NANOPARTICLES**

**Eugen DIUG\***, Cristina CIOBANU, Mihail ANTON, Diana GURANDA,  
Ecaterina GHEORGHÎĂ, Nicolae CIOBANU

*Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [eugen.diug@usmf.md](mailto:eugen.diug@usmf.md)

**Rezumat.** Sinteza „verde” a nanopartiulelor de aur (NPAu) este o metodă ecologică care înlătură preocupările asociate cu aplicațiile biomedicale ale NPAu formulate chimic. Există largi varietăți de sisteme biologice care au fost testate pentru potențialul lor de a funcționa ca agenți reducători în timpul reacției de sinteză. Plantele sunt considerate a fi cea mai de încredere resursă în acest scop. Nu numai părțile plantelor (frunze, tulpini și rădăcini) au abilități reducătoare, ci și deșeurile de plante, cum ar fi cojile de fructe etc. prezintă aceleași proprietăți. Microorganismele sunt un candidat excelent pentru sinteza NPAu, atât intracelulare, cât și extracelulare. Peretele celular încărcat negativ al bacteriilor poate interacționa electrostatic cu ionii Au(III) încărcăți pozitiv. În timpul sintezei intracelulare, ionii de aur sunt transportați în interiorul celulei unde enzimele și biomoleculele realizează sinteza NPAu. Ciupercile sint, de asemenea, folosite ca sursă pentru biosinteza NPAu. Ciupercile secretă o serie de biomolecule, inclusiv metaboliți și enzime extracelulare, care s-a raportat că joacă un rol în sinteza nanoparticulelor metalice. Numeroase studii au raportat sinteza nanoparticulelor de aur folosind ciuperci unicelulare și multicelulare.

**Cuvinte cheie:** Nanoparticule de aur, biosinteză, plante, microorganisme, ciuperci.

**Summary.** The „green” synthesis of gold nanoparticles (NPAu) is an environmentally friendly method that removes the concerns associated with biomedical applications of chemically formulated NPAu. There are a wide variety of biological systems that have been tested for their potential to function as reducing agents during the synthesis reaction. Plants are considered to be the most reliable resource for this purpose. Not only plant parts (leaves, stems and roots) have reducing abilities, but also plant waste such as fruit peels etc. have the same properties. Microorganisms are an excellent candidate for NPAu synthesis, both intracellularly and extracellularly. The negatively charged cell wall of bacteria can interact electrostatically with the positively charged Au(III) ions. During intracellular synthesis, gold ions are transported inside the cell where enzymes and biomolecules carry out NPAu synthesis. Fungi are also used as a source for NPAu biosynthesis. Fungi secrete a number of biomolecules, including metabolites and extracellular enzymes, which have been reported to play a role in the synthesis of metal nanoparticles. Numerous studies have reported the synthesis of gold nanoparticles using unicellular and multicellular fungi.

**Key words:** Gold nanoparticles, biosynthesis, plants, microorganisms, fungi.

#### **INTRODUCERE**

În prezent, nanotehnologia este un domeniu interdisciplinar care include ingineria, biomedicina, chimia și fizica. Coloizii de aur sunt acum din ce în ce mai utilizați în diferite domenii precum chimie, biologie, inginerie și medicină. În domeniul biomedical au aplicații vaste în diagnosticare, terapie și imunologie. Nanopartiulele de aur (NPAu) sunt

nanoparticule remarcabile pentru cercetare datorită faptului că sunt unele dintre cele mai stabile și ușor de sintetizat [5, 7, 10]. Se fac eforturi pentru sinteza biologică a NPAu, care este o alternativă curată, de încredere și ecologică la substanțele chimice utilizate în reacțiile de sinteză chimică. Resursele biologice utilizate în sinteza nanoparticulelor variază de la celule bacteriene simple la eucariote complexe. În mod interesant, capacitatea organismelor de a sintetiza nanoparticule de metal a dat naștere unei noi abordări palpabile în ceea ce privește dezvoltarea acestor nano-fabrici biologice. S-a raportat că o multitudine de organisme realizează sinteza cu succes a NPAu, variind de la bacterii la plante, alge și ciuperci. NPAu pot fi conjugate cu o serie de liganzi, agenți terapeutici, ADN, aminoacizi, proteine, peptide, și oligonucleotide. Recent, studiile au arătat că, NPAu nu numai că se infiltrează în vasele de sânge pentru a ajunge la locul tumorii, dar și intră și în interiorul organelor, sugerând că pot fi folosite ca purtători eficienți de medicamente [5].

### SCOPUL LUCRĂRII

Descrierea metodelor biologice de sinteză a nanoparticulelor de aur, vehicule pentru transportul la țintă a medicamentelor, ca alternativă la metodele chimice.

### MATERIAL ȘI METODEDE

Pentru a identifica cele mai relevante cercetări în acest context au fost procesate revistele de specialitate din bibliotecile electronice: Google Scholar, Science Direct, Pubmed, Scopus, Medline. Cuvintele cheie folosite la filtrarea surselor bibliografice s-au referit la: metodele de biosinteză a nanoparticulelor de aur sistate de plante, microorganismă și ciuperci

### REZULTATE

1. **Biosinteza nanoparticulelor de aur sistată de plante.** Fitonanotehnologia a câștigat atenția cu timpul, deoarece cuprinde un proces ecologic, ieftin și rapid pentru sinteza nanoparticulelor. O serie de studii au raportat biosinteza NPAu folosind diferite plante sau extracte de plante care implică utilizarea de biocomponente inofensive din plante pentru a realiza reducerea și limitarea NPAu, reducând generarea de deșeuri și limitând necesitatea unor etape suplimentare de purificare. Numeroase bio-componente prezente în plante, cum ar fi flavonoidele, fitosterolii, chinonele etc., joacă un rol în sinteza NPAu datorită grupelor funcționale care accelerează reducerea și stabilizarea NPAu.



Figura 1. Biosinteza NPAu din diferite părți ale plantelor [9]

Deși aproape fiecare parte a plantelor a fost raportat că efectuează cu succes sinteza NPAu, frunzele sunt cel mai frecvent utilizate. NPAu au fost sintetizate folosind diferite părți ale plantelor și au arătat o serie de activități biologice. Părțile plantelor folosite au

fost frunza, tulpină, semințe, scoartă, fructe, pulpă, coajă, floare, rădăcină, rizom, părți aeriene, gumă și plantă întregă (figura 1). Părțile plantelor folosite au fost frunza, tulpină, semințe, scoartă, fructe, pulpă, coajă, floare, rădăcină, rizom, părți aeriene, gumă și plantă întregă (figura 1). Diferența de nivel a diferiților compuși prezenți în diferite plante și chiar în diferite părți ale unei plante afectează sinteza NPAu. De exemplu, un studiu a raportat efectul diferenței de nivel al conținutului fenolic prezent în frunzele și fructele plantei *Garcinia mangostana* asupra sintezei NPAu. Deoarece frunzele sunt bogate în conținut fenolic, rata de sinteză a NPAu a fost mai rapidă în prezența frunzelor decât a fructelor. Mai mult, recent a fost raportată sinteza de NPAu folosind plantele medicinale *Acorus calamus* și *Cassia auriculata* [11,12,16,17].

La biosinteza NPAu sistate de plante contribuie diferiți compuși biologic active. S-a raportat că lignanii [(+)-pinorezinol, (+)-mediorezinol], alcaloizii, flavonoizii, steroizii (sitosterol-3-0-glucozid) și terpenoizii prezenți în frunzele de *Justicia glauca* completează reacția de sinteză a NPAu în 1 oră. NPAu aveau morfologie sferică și hexagonală cu dimensiuni de 32 nm. Principiile biologic active din frunzele plantei *Terminalia arjuna* au contribuit, de asemenea, la biosinteza NPAu în decurs de 15 minute. NPAu sintetizate în acest studiu aveau o dimensiune de 20-50 nm și morfologie sferică. Autorul a susținut că compușii reactivi cum ar fi: *Arjunetin*, *leucoanthocyanidine* și *taninurile hidrolizabile*, prezenți în frunzele de *Terminalia arjuna* au contribuit la sinteza NPAu [5,13,14].

Exemple de plante, pe larg cunoscute, folosite la biosinteza NPAu.

***Capsicum annum*.** Una dintre cele extrem de benefice plante comune este *Capsicum annum*, o mică plantă veșnic verde din familia Solanaceae (cunoscută în mod obișnuit ca plantă „chili”) având un nivel nutrițional valoric ridicat. Extractul din plantă conține vitamine, minerale, fibre compuși biochimici. Proprietățile medicinale ale *C. annum* sunt datorate prezenței compușilor biochimici, cum ar fi fenoli, flavonoide și alți metaboliți secundari. Sunt bine cunoscute proprietățile antiinfecțioase, antioxidante și anticancer a fito constituenților [3].

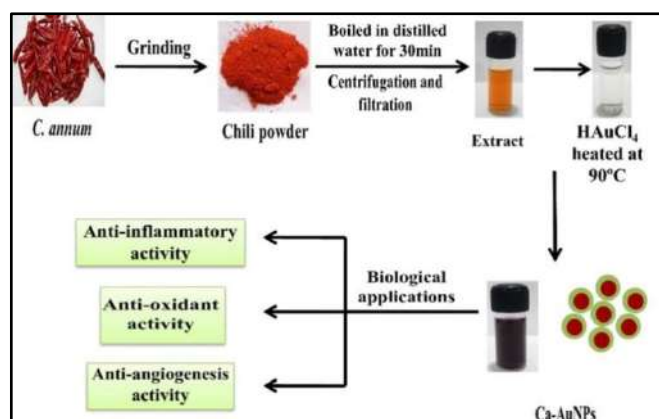
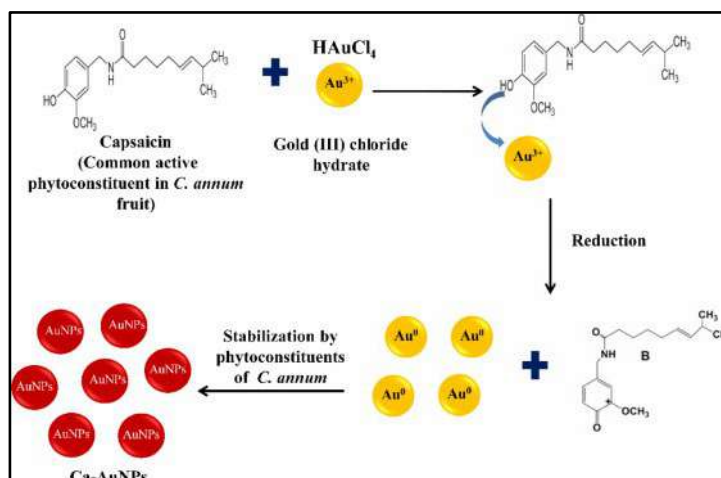


Figura 2. Biosinteza NPAu sistată de *C. annum* [23]

Sinteza verde de NPAu a fost realizată prin utilizarea extractului de fructe uscate de *C. annum* (Ca-AuNPs) care acționează atât ca agent reducător, cât și ca agent stabilizator. Metoda de sinteză este simplă, rapidă, ecologică, deoarece minimizează utilizarea substanțelor chimice. În figura 2 este descrisă biosinteza NPAu folosind extract de fructe de *C. annum* prin reducerea Au<sup>3+</sup> la Au<sup>0</sup>. În experimentul tipic, soluția apoasă de 1 mM HAuCl<sub>4</sub> a fost introdusă într-un balon conic și încălzit la 90 °C la un reșou magnetic. Aproximativ 500 μL volum de extract de fructe *C. annum* a fost adăugat rapid la 10 ml de soluție HAuCl<sub>4</sub> încălzită la 90°C și la o agitare viguroasă. Amestecul a fost incubat timp de câteva minute pentru a observa schimbarea culorii de la galben pal la violet închis. Aici, extractul de fructe de *C. annum* joacă rolul atât de reducător, cât și de gent de acoperire.

Amestecul obținut a fost apoi răcit la temperatura camerei și centrifugat la 10.000 rpm timp de 30 min. La etapa de purificare se obțin nanoparticule, care ulterior sunt spălate și centrifugate. Suspensia coloidală de nanoparticule este depozitată la 4 °C pentru utilizare ulterioară (figura 3).



**Figura 3. Mecanismul posibil de formare și stabilizare a NPAU în prezența principiilor active din *C. annuum* [23]**

În figura 3 este descris posibilul mecanism de biosinteză sistat de capsaicină ( $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ ). Capsaicina [(E)-N-(4-hidroxi-3-metoxibenzil) 8-metilnon-6-enamida] este responsabilă de a produce senzația de arsură după ce vin în contact cu țesuturile pielii și ochilor. Capsaicina pură este incoloră, inodoră și de natură hidrofobă. Reducerea  $\text{Au}^{3+}$  în  $\text{Au}^0$  a fost efectuată de capsaicină și alți fitoconstituenți ai extractului de fructe de *C. annuum*. În plus, acești fitoconstituenți au contribuit la stabilizarea NPAu prin acoperirea suprafeței lor [23].

**Allium cepa.** Recent, cercetătorii au atras atenția la metabolii care se conținut în ceapă (*Allium cepa*), folosiți pentru diverse studii epidemiologice care confirmă acțiunile benefice, reducând riscul de cancer, diabet și diverse boli neurodegenerative. Ceapa este o sursă bogată de compuși biologic activi, cum ar fi flavonoide, compuși fenolici și antociani. Astfel, quercetina (flavonoidă), joacă un rol important în inhibarea peroxidării lipidelor, eliminarea radicalilor de oxygen. Majoritatea compușilor fenolici precum quercetina, acidul galic, acidul ferulic și kaempferolul se găsesc în coaja de ceapă roșie în cantități cu mult mai mari decât în partea comestibilă. Coaja de ceapă roșie posedă cea mai puternică activitate antioxidantă, decât alte soiuri de ceapă. Coaja de ceapă roșie, deși este un deșeu, conține o cantitate crescută de quercetina, de câteva ori ori, în comparație cu pulpa de ceapă. Această materie primă a fost folosită pentru biosinteza NPAu. Quercetina acționează ca un agent reducător puternic precum și un agent de acoperire și antioxidant sinergic. Conform metodei descrise în figura 4 extractul brut de coajă de ceapă a fost purificat în patru fracțiuni, și anume, acetat de etil, butanol, metanol și apă. Extractul de coajă de ceapă a fost considerat unul dintre cei mai buni precursori antioxidanți și antiinflamatori, așa cum conține diverși polifenoli și flavonoide importante. Printre diverse flavonoide, quercetina joacă un rol important în activitatea antiinflamatoare [24].

Ali S. și coaut., (2023) au dezvoltat un nou sistem automatizat computerizat pentru obținerea NPAu sistată de plante. Tranziția între etapele metodei, funcționarea pompelor, încălzitoarelor și calculul cantităților de lichide se efectuează automat prin preprogramare (figura 5). Conform acestei metode, primul pas a fost spălarea frunzelor de *Ziziphus spina-christi* în apă deionizată și apoi uscate la umbră la temperatura camerei [4].



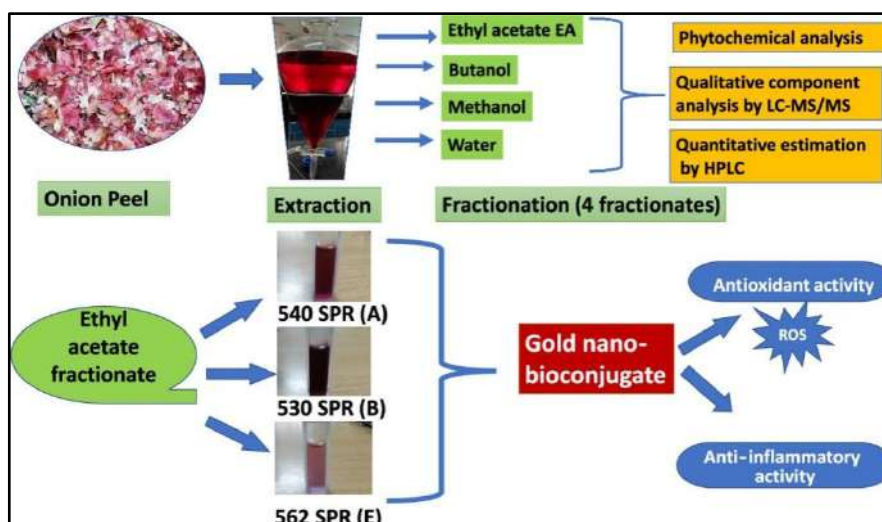


Figura 4. Etapele de biosinteză a NPAu sistată de coajă de *Allium cepa* [24]

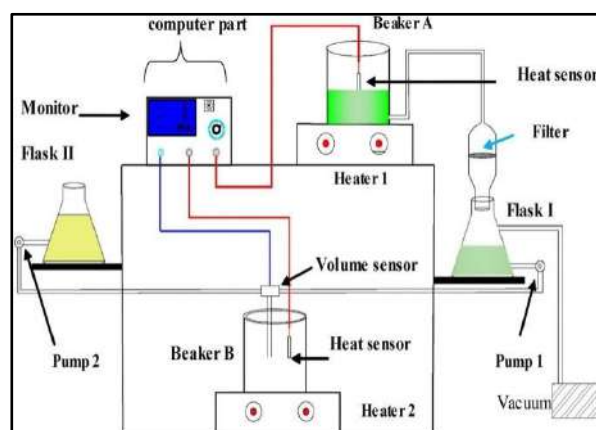


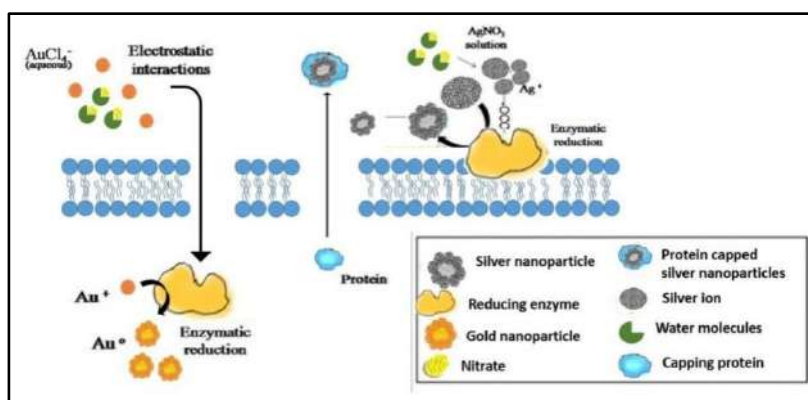
Figura 5. Sistem automatizat de obținere a NPAu sistat de plante [4]

Frunzele au fost măcinate în pudră fină. 1 g din această pulbere a fost plasat într-un pahar (A), împreună cu 100 ml de apă deionizată. Când sistemul este pornit, încălzitorul (1) începe să funcționeze și când temperatura atinge  $70^{\circ}\text{C}$ , încălzitorul este oprit timp de 60 de minute, iar filtrarea în vid se pornește automat. În a doua etapă, 10 ml de extract filtrat au fost luate dintr-un balon (I) și turnate într-un pahar (B), care a fost fixat pe încălzitorul (2) și 25 mL  $100\ \mu\text{g/mL}$   $[\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}]$  au fost îndepărtați din balonul (2) și turnați într-un pahar (B), care a fost atașat de încălzitor (2). Debitul este asistat de o pompă mică, iar volumul este calculat de senzorul de volum. În a treia etapă, încălzitorul (2) a fost alimentat cu agitator magnetic, iar când temperatura atinge  $40^{\circ}\text{C}$  30 min, încălzitorul este oprit. NPAu au fost obținute folosind o abordare nouă bazată pe chimia verde [4].

## 2. Biosinteza nanoparticulelor de aur sistată de microorganisme.

Microorganismele sunt un candidat excelent pentru sinteza NPAu atât intracelulare, cât și extracelulare. Peretele celular încărcat negativ al bacteriilor poate interacționa electrostatic cu ionii  $\text{Au(III)}$  încărcăți pozitiv. În timpul sintezei intracelulare, ionii de aur sunt transportați în interiorul celulei unde enzimele și biomoleculele realizează sinteza NPAu. Pe de altă parte, în timpul sintezei extracelulare, ionii de aur sunt prinși pe membrana celulară de enzimele membranei. Aceste enzime de pe membrană sau enzimele reductază secretate de celula microbiană pot desfășura procesul de sinteză în afara celulei bacteriene. Sinteza extracelulară, totuși, este mai fascinantă deoarece nu necesită pași suplimentari de procesare care sunt necesari pentru separarea

nanoparticulelor din matricea intracelulară. Un studiu a arătat că, în timpul reacției de sinteză extracelulară, enzimele dependente de NADPH sunt secretate de bacterii care pot reduce ionii Au(III) la Au<sup>0</sup> precum nitrat reductaza secretată de *Pseudomonas denitrificans*. Rezultatele au arătat că enzima reductază de acțiune s-a diminuat odată ce AuNP-urile au fost sintetizate. Shah și colab. au raportat că atât enzimele dependente de NADPH, cât și de NADH funcționează ca agent de nucleare pentru reacția de sinteză. Singh și colab. au raportat că capsulatul de *Rhodopseudomonas* a secretat enzime dependente de NADH în timpul sintezei extracelulare a NPAu. Transferul de electroni din NADH transportat de enzima dependentă de NADH determină reducerea Au(III) la Au<sup>0</sup>, rezultând sinteza NPAu. [18,27,28]. *Thermomonospora sp.* (Ordinul: Actinomycetes) efectuează sinteza NPAu mediată de enzime intracelulare, obținând reducerea ionilor Au(III) la suprafața membranei și a miceliului.

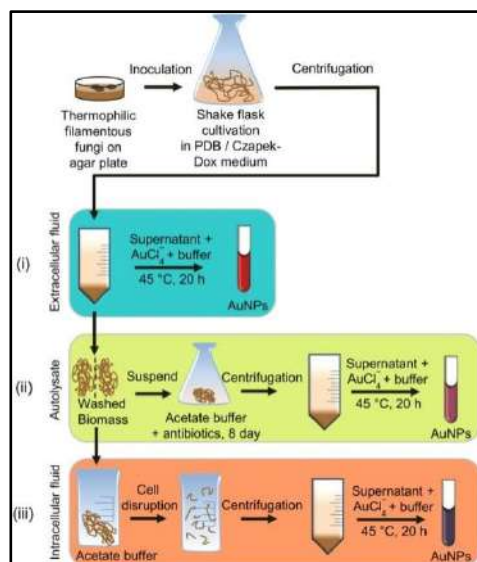


**Figura 6. Rolul enzimelor microbiene în bioreducerea ionilor metalici (Au), metaloizi și nemetalici în biosinteza de nanoparticule [8]**

În mod similar, algele *Shewanella* au efectuat eficient bioreducerea mediată de enzime a ionilor AuCl<sub>4</sub><sup>-</sup> la NPAu care s-au dovedit a fi dispersate în membrana periplasmică a bacteriei. Anumite materiale produse de celulele microbiene, cum ar fi proteinele, enzimele și substanțele organice, pot acționa ca agenți de acoperire pentru a stabili nanoparticulele și, prin urmare, pentru a preveni aglomerarea acestora [2,15,19,25]. Microorganismele posedă anumite enzime reductaze care pot reduce sărurile metalice la nanoparticule metalice cu distribuții de dimensiuni înguste și monodispersitate (figura 6). Prin modificarea parametrilor esențiali de creștere, forma și dimensiunea NPAu pot fi controlate. Sinteza NPAu sistată de bacterii necesită măsuri suplimentare de precauție în timpul manipulării bacteriilor și, de asemenea, este un proces consumator de timp. Aceste dezavantaje au limitat utilizarea bacteriilor pentru sinteza NPAu.

### **3. Biosinteza nanoparticulelor de aur sistată de ciuperci**

Ciupercile au fost, de asemenea, folosite ca sursă pentru biosinteza NPAu. Ciupercile secretă o serie de biomolecule, inclusiv metaboliți și enzime extracelulare, cum ar fi hemiceluloza, acetil xilem esteraza, 3-glucanaza, enzima litică β-1 din peretele celular etc., care s-a raportat că joacă un rol în sinteza nanoparticulelor metalice. Numeroase studii au raportat sinteza nanoparticulelor de aur folosind ciuperci unicelulare și multicelulare [1,6,22].



**Figura 7. Etapele de preparare a diferitelor extracte din ciuperci și sinteza NPAu prin diferite metode folosind (i) extract extracelular, (ii) autolizat și (iii) extract intracelular [21].**

O specie fungică *Fusarium oxysporum* a fost utilizată într-un studiu pentru sinteza extracelulară a NP-urilor din aliaj Au-Ag prin acțiunea de reducere a enzimei dependente de nitrați și quinone. S-a raportat de asemenea că, o specie fungică *Verticillium* realizează sinteza intracelulară a NPAu. NPAu au fost găsite prinse în membrana celulară și peretele celular al ciupercilor, indicând faptul că ionii  $Au^{3+}$  au fost bio-reduși prin acțiunea de reducere a enzimelor reductaze din ciuperci. Un studiu asupra biosintezei NPAu din *Phanerochaete chrysosporium* a demonstrat că, laccaza este enzima secretată de ciuperci, pentru sinteza extracelulară a NPAu și, pentru sinteza intracelulară, ligninaza s-a dovedit a fi responsabilă [26,28]. Au fost obținute rezultate a trei abordări diferite pentru sinteza nanoparticulelor de aur folosind fie fracția extracelulară, autolizatul ciupercilor, fie fracția intracelulară a 29 de ciuperci termofile (figura 7). Sa observat formarea de nanoparticule cu dimensiuni diferite (cuprinzând între 6 nm și 40 nm) și distribuții de dimensiune (cu abateri standard cuprinse între 30% și 70%), în funcție de tulpina de ciuperci și de condițiile experimentale. Prin utilizarea tehnicii de filtrare ultracentrifugă, sa demonstrat, că dimensiunea agenților reductori este mai mică de 3 kDa, iar dimensiunea moleculelor care pot stabili eficient nanoparticulele este mai mare de 3 kDa [21].

## CONCLUZII

1. Sinteza biologică a NPAu, este o alternativă curată, de încredere și ecologică la substanțele chimice dure utilizate în reacțiile de sinteză chimică. În funcție de sursa biologică se folosesc metode de biosinteză sistate de plante, de microorganisme și de ciuperci.
2. Numeroase principii active din plante, cum ar fi flavonoidele, fitosterolii, chinonele etc., joacă un rol cheie în sinteza NPAu datorită grupelor funcționale care accelerează reducerea și stabilizarea NPAu. Sunt folosite diferite părți ale plantelor, frunze, tulpini, semințe, scoarță, fructe, pulpă, coajă, flori, rădăcină, rizom, părți aeriene, gumă și plantă întregă. Deși aproape fiecare parte a plantelor a fost raportat că efectuează cu succes sinteza NPAu, frunzele sunt cel mai frecvent utilizate.
3. Microorganismele sunt un candidat excelent pentru sinteza NPAu, atât intracelulare, cât și extracelulare. Peretele celular încărcat negativ al bacteriilor poate interacționa electrostatic cu ionii  $Au(III)$  încărcăți pozitiv. În timpul sintezei intracelulare, ionii de aur sunt transportați în interiorul celulei unde enzimele și biomoleculele realizează

sinteza NPAu.

- Ciupercile au fost, de asemenea, folosite ca sursă pentru biosinteza NPAu. Ciupercile secretă o serie de biomolecule, inclusiv metaboliți și enzime extracelulare, cum ar fi hemiceluloza, acetil xilem esteraza, 3-glucanaza, enzima litică  $\beta$ -1 din peretele celular etc., care s-a raportat că joacă un rol în sinteza nanoparticulelor metalice.

#### BIBLIOGRAFIE.

- Agnihotri M., et al. Biosynthesis of gold nanoparticles by the tropical marine yeast *Yarrowia lipolytica* NCIM 3589. In: 2009; 63 (15) pp. 1231–1234. doi:10.1016/j.matlet.2009.02.04263. <https://www.sciencedirect.com/journal/materials-letters>
- Ahmad A., et al. Extracellular biosynthesis of monodisperse gold nanoparticles by a novel extremophilic actinomycete, *Thermomonospora* sp. In: *Langmuir*. 2003 19,(8), pp. 3550–3553. doi:10.1021/la026772i57.
- Akhtar A., Asghar W., Khalid N. Phytochemical constituents and biological properties of domesticated capsicum species: a review. In: *Bioact. Compd Health Dis*. 2021, 4 (9), pp. 201–225, <https://doi.org/10.31989/bchd.v4i9.837>
- Ali S. Abeda et al., Green synthesis of gold nanoparticles as an effective opportunity for cancer treatment. *Results in Chemistry*. 2023, <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.100848>
- Amina SJ, Guo B. A Review on the Synthesis and Functionalization of Gold Nanoparticles as a Drug Delivery Vehicle. In: *Int J Nanomedicine*. 2020, Dec 7, 15, pp. 9823-9857. doi: 10.2147/IJN.S279094. PMID: 33324054; PMCID: PMC7732174.
- Castro-Longoria E, Vilchis-Nestor AR, Avalos-Borja M. Biosynthesis of silver, gold and bimetallic nanoparticles using the filamentous fungus *Neurospora crassa*. In: *Colloids Surf B*
- Daniel M-C, Astruc D. Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. In: *Chem Rev*. 2004, 104,(1), pp. 293–346.
- Dibyajit Lahiri., et al. Microbiologically-Synthesized Nanoparticles and Their Role in Silencing the Biofilm Signaling Cascade. In: *Front. Microbiol.*, 25 February 2021. Sec. Microbiotechnology. Volume 12 - 2021 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.636588>
- Donga Savan, Chanda Sumitra. Recent Trends in Green Synthesis of Gold Nanoparticles (AuNPs) and Their Biological Efficacies: A Mini Review, Chapter 1. pp.1-71. In: *Applications of Gold Nanoparticles*, October 2022, Editor: George L. Morrow. Complimentary copy. ISBN: 979-8-88697-272-6 <https://novapublishers.com/product-category/series/nanotechnology-science-andtechnology/>
- Dykman L, Khlebtsov N. Gold nanoparticles in biomedical applications: recent advances and perspectives. In: *Chem Soc Rev*. 2012;41(6) pp. 2256–2282. doi:10.1039/c1cs15166e
- Ganesan R, Gurumallesu Prabu H. Synthesis of gold nanoparticles using herbal *Acorus calamus* rhizome extract and coating on cotton fabric for antibacterial and UV blocking applications. In: *Arab J Chem*. 2015. doi:10.1016/j.arabjc.2014.12.01770.
- Ganesh Kumar V, et al. Facile green synthesis of gold nanoparticles using leaf extract of antidiabetic potent *Cassia auriculata*. In: *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2011;87(1), pp. 159–163. doi:10.1016/j.colsurfb.2011.05.01671
- Gopinath K, et al. Green synthesis of gold nanoparticles from leaf extract of *Terminalia arjuna*, for the enhanced mitotic cell division and pollen germination activity. In: *Ind Crops Prod*. 2013;50, pp. 737–742. doi:10.1016/j.indcrop.2013.08.06073
- Karuppiyah C, et al. Green synthesis of gold nanoparticles and its application for the trace level determination of painter's colic. In: *RSC Adv*. 2015;5,(21), pp. 16284–16291. doi:10.1039/C4RA14988B72.
- Konishi Y, et al. Microbial deposition of gold nanoparticles by the metal-reducing bacterium *Shewanella* algae. In: *Electrochim Acta*. 2007; 53, (1), pp. 186–192. doi:10.1016/j.electacta.2007.02.07358.
- Lee KX, et al. Gold nanoparticles biosynthesis: a simple route for control size using waste peel extract. In: *IEEE Trans Nanotechnol*. 2017; 16, (6), pp. 954–957. doi:10.1109/TNANO.2017.272860069.
- Lee KX, et al. Recent developments in the facile bio-synthesis of gold nanoparticles (AuNPs)



- and their biomedical applications. In: *Int J Nanomedicine*. 2020; 15, pp. 275–300. doi:10.2147/IJN.S23378967.
18. Li X, Xu H, Chen Z-S, Chen G. Biosynthesis of nanoparticles by microorganisms and their applications. In: *Liang XJ, ed. J Nanomater*. 2011:270974. doi:10.1155/2011/27097454.
  19. Medina Cruz D, Mi G, Webster TJ. Synthesis and characterization of biogenic selenium nanoparticles with antimicrobial properties made by *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa*. In: *J Biomed Mater Res Part A*. 2018;106 (5), pp. 1400–1412. doi:10.1002/jbm.a.36
  20. Mewada A, et al. Extracellular biosynthesis of gold nanoparticles using *Pseudomonas denitrificans* and comprehending its stability. In: *J Microbiol Biotechnol Res*. 2012;2(4), pp. 493–499
  21. Molnár, Z., et al. Green synthesis of gold nanoparticles by thermophilic filamentous fungi. In: *Sci Rep*. 2018, 8, 3943. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22112-3>
  22. Ovais M, et al. Role of plant phytochemicals and microbial enzymes in biosynthesis of metallic nanoparticles. In: *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102 (16), pp. 6799–6814. doi:10.1007/s00253-018-9146-761
  23. Patil T.P. et. al. Green synthesis of gold nanoparticles via *Capsicum annum* fruit extract: Characterization, antiangiogenic, antioxidant and anti-inflammatory activities. (2023) *Applied Surface Science Advances*, 13, art. no. 100372. <https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2023.100372>
  24. Phukan Kabyashree, Devi Rajlakshmi, Chowdhury Devasish. Green Synthesis of Gold Nano-bioconjugates from Onion Peel Extract and Evaluation of Their Antioxidant, Anti-inflammatory, and Cytotoxic Studies. Cite This: In: *ACS Omega*, 2021, 6, pp. 17811–17823. <http://pubs.acs.org/journal/acsodf>
  25. Pourali P, et al. Biosynthesis of gold nanoparticles by two bacterial and fungal strains, *Bacillus cereus* and *Fusarium oxysporum*, and assessment and comparison of their nanotoxicity in vitro by direct and indirect assays. In: *Electron J Biotechnol*. 2017; 29, pp. 86–93. doi:10.1016/j.ejbt.2017.07.00551.
  26. Senapati S, et al. Extracellular biosynthesis of bimetallic Au–Ag alloy nanoparticles. In: *Small*. 2005;1(5), pp. 517–520. doi:10.1002/sml.20040005364.
  27. Shah R, et al. Biogenic fabrication of gold nanoparticles using *Halomonas salina*. In: *J Microbiol Biotechnol Res*. 2012;2(4), pp. 485–492.
  28. Singh PK, Kundu S. Biosynthesis of gold nanoparticles using bacteria. In: *Proc Natl Acad Sci India Sect B Biol Sci*. 2014;84 (2), pp. 331–336. doi:10.1007/s40011-013-0230-652.

#### ORCID-ul autorilor

|                  |   |
|------------------|---|
| Eugen Diug       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a> |
| Ciobanu Cristina | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Mihail Anton     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0660-3120">https://orcid.org/0000-0003-0660-3120</a> |
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |

## REZUMATE

CZU: 615.31:546.32+616.152.32

**CERCETĂRI FARMACEUTICE DE ELABORARE A PRODUSULUI COMBINAT  
„KALIUMCEL”****Ecaterina MAZUR**

*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Centrul de dezvoltare a medicamentelor,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [ecaterina.mazur@usmf.md](mailto:ecaterina.mazur@usmf.md)

**Introducere.** Numărul preparatelor farmaceutice combinate cu doze fixe crește constant, deoarece acestea pot rezolva problema asocierii mai multor medicamente pe durata unui tratament. Combinațiile cu doze fixe au multiple avantaje, printre care se numără micșorarea toxicității și îmbunătățirea calității vieții prin administrarea unui singur medicament [1]. În cadrul Centrului Științific al Medicamentului (Centrul de Dezvoltare a Medicamentului) se petrec cercetări pentru elaborarea unui nou produs farmaceutic combinat care conține: aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă. Acest produs include strategii terapeutice pentru suplimentarea aportului exogen de potasiu, utilizarea diureticelor economisitoare de potasiu și realizarea unui tratament etiologic al cauzei care a determinat hipopotasemia [2].

**Scopul lucrării.** Elaborarea un produs combinat nou, destinat tratamentului hipopotasemiei.

**Material și metode.** Pentru realizarea scopului propus, au fost aplicate diverse metode analitice (metode de analiză chimică și fizico-chimică: spectroscopie FT-IR, Spectrometru FT-IR Perkin Elmer Spectrum Two cu ATR; calorimetrie cu scanare diferențială (DSC), calorimetru DSC Mettler Toledo DSC 822 cell; spectroscopie UV-Vis, Spectrofotometru Agilent Technologies 8453 (USA); cromatografie lichidă de înaltă performanță HPLC, sisteme cromatografice Agilent 1100 și Shimadzu LC-20; spectrometrie de absorbție și de emisie atomică, Spectrometru Agilent Technologies 5100 ICP-AES și spectrometru AAS-1 Carl Zeiss Chess) și metode farmacotehnice avansate, utilizând aparatură modernă. Studiile s-au desfășurat în mai multe centre de cercetare din țară și din străinătate, în cadrul mobilităților de cercetare din România, Austria, Ungaria, Bulgaria și Polonia.

**Rezultate și discuții:** Pentru studiul compatibilității fizice și chimice a componentelor produsului medicamentos, au fost aplicate spectroscopia FT-IR și DSC pentru fiecare substanță medicamentoasă în parte, apoi în amestecuri binare. Evaluarea spectrelor FT-IR și a termogramelor a arătat absența interacțiunilor fizice și chimice. Pentru optimizare, au fost analizate 17 modele de formulări, selectate pe baza parametrilor tehnologici: densitatea volumetrică, indicele Carr, raportul Hausner, unghiul de repaos, capacitatea de curgere, ceea ce a fost confirmat prin utilizarea SeDeM și Design-ul factorial. Aplicând testul de dizolvare, s-a determinat cedarea a 75% din API în mediu acid, în intervalul de 45-60 minute. Studiile analitice s-au axat pe aplicarea metode fizico-chimice: spectroscopie UV-Vis, HPLC, AES, AAS. În urma analizei efectuate, s-a constatat că rezultatele obținute se încadrează în limitele farmaceutice admisibile. Metodele elaborate

au fost validate, fiind demonstrate specificitatea, precizia, acuratețea și robustețea acestora, valorile RSD fiind mai mici de 2,0%.

**Concluzie:** În urma studiilor efectuate, a fost stabilită compoziția pulberii combinate și au fost elaborate și validate metode de analiză, cu o liniaritate foarte bună și o sensibilitate acceptabilă. Metodele dezvoltate au fost incluse în proiectul Monografiei Farmacopeice pentru pulberea combinată.

**Bibliografie.**

1. Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May;65(5):795-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03089.x. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18294326; PMCID: PMC2432494.
2. Chhabria, Mamta, et al. „A case of severe hypokalemia.” *American Journal of Kidney Diseases* 76.1 (2020): A9-A12.

**CZU: 615.31:546.32+616.152.32**

**PHARMACEUTICAL RESEARCH FOR THE DEVELOPMENT OF THE  
„KALIUMCEL” COMBINED PRODUCT**

**Ecaterina MAZUR**

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Drug Development Center,  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of  
Moldova*

Corresponding author\*: [ecaterina.mazur@usmf.md](mailto:ecaterina.mazur@usmf.md)

**Introduction.** The number of fixed-dose combination pharmaceutical products is steadily increasing, as they can solve the issue of combining multiple medications during a treatment. Fixed-dose combinations offer multiple advantages, including reducing toxicity and improving quality of life through the administration of a single medication [1]. Within the Scientific Center for Pharmaceuticals (Center for Drug Development), research is being conducted to develop a new combined pharmaceutical product containing potassium aspartate, magnesium aspartate, potassium orotate, and spironolactone. This product includes therapeutic strategies for supplementing exogenous potassium intake, using potassium-sparing diuretics, and providing etiological treatment for the cause of hypokalemia [2].

**Aim of the study.** To develop a new combined product for the treatment of hypokalemia.

**Material and methods.** To achieve the proposed goal, various analytical methods were applied (chemical and physico-chemical analysis methods: FT-IR spectroscopy, Perkin Elmer Spectrum Two FT-IR Spectrometer with ATR; differential scanning calorimetry (DSC), Mettler Toledo DSC 822 cell; UV-Vis spectroscopy, Agilent Technologies 8453 Spectrophotometer (USA); high-performance liquid chromatography (HPLC), Agilent 1100 and Shimadzu LC-20 chromatographic systems; atomic absorption and emission spectrometry, Agilent Technologies 5100 ICP-AES Spectrometer and AAS-1 Carl Zeiss Chess spectrometer), and advanced pharmaco-technical methods using modern equipment. The studies were conducted in several research centers in Romania and

abroad, within research mobility projects in Romania, Austria, Hungary, Bulgaria, and Poland.

**Results and discussion.** To study the physical and chemical compatibility of the components of the medicinal product, FT-IR spectroscopy and DSC were applied to each active substance individually and in binary mixtures. Evaluation of FT-IR spectra and thermograms showed the absence of physical and chemical interactions. For optimization, 17 formulation models were analyzed, selected based on technological parameters such as bulk density, Carr index, Hausner ratio, angle of repose, and flowability, which were confirmed by using SeDeM and factorial design. By applying the dissolution test, 75% of the API was released in an acidic medium within 45-60 minutes. The analytical studies focused on applying physico-chemical methods: UV-Vis spectroscopy, HPLC, AES, and AAS. The results obtained were found to be within the acceptable pharmacopeial limits. The developed methods were validated, demonstrating their specificity, precision, accuracy, and robustness, with RSD values below 2.0%.

**Conclusion.** Following the studies conducted, the composition of the combined powder was established, and analysis methods were developed and validated, with excellent linearity and acceptable sensitivity. The developed methods were included in the project for the Pharmacopeial Monograph for the combined powder.

### **Bibliography**

1. Gautam CS, Saha L. Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 May;65(5):795-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03089.x. Epub 2008 Feb 21. PMID: 18294326; PMCID: PMC2432494.
2. Chhabria, Mamta, et al. „A case of severe hypokalemia.” *American Journal of Kidney Diseases* 76.1 (2020): A9-A12.

### **Author's ORCID**

Ecaterina Mazur

<https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>



CZU: 615.281.9.014.2:616-001.4

## STUDIUL UNUI SISTEM PARTICULAT CU ELIBERARE MODIFICATĂ A RIFAMPICINEI PENTRU ADMINISTRARE TOPICĂ ÎN ÎNGRIJIREA PLĂGILOR

Tudor BIBIRE<sup>1</sup>, Cristina Mihaela GHICIUC<sup>2,3</sup>, Alina Diana PANAINTE<sup>4\*</sup>, Alexandru SAVA<sup>4</sup>, Larisa PĂDURARU<sup>4</sup>, Nela BIBIRE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Școala Doctorală, <sup>2</sup>Departmentul de Farmacologie, Facultatea de Medicină, <sup>4</sup>Departamentul de Chimie Analitică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, <sup>3</sup>Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria”, Iași, România;

Autor corespondent\*: [alina-diana.panainte@umfiasi.ro](mailto:alina-diana.panainte@umfiasi.ro)

**Introducere.** Vindecarea plăgilor este un proces fiziologic complex care implică participarea diferitelor tipuri de celule, chemokine și a diverșilor factori de creștere. Datorită proprietăților sale antibacteriene și antiinflamatorii, rifampicina (RIF) se bucură de o atenție crescută în tratamentul plăgilor de diverse etiologii, inclusiv a plăgilor postoperatorii.

**Scopul lucrării.** Deoarece RIF este foarte sensibilă la procesele de oxidare și hidroliză, nu există încă nici o formă farmaceutică comercială pentru administrare topică. Pentru a răspunde acestei necesități medicale, a fost dezvoltat un sistem particulat (NPs-RIF/PLGA).

**Material și metode.** Acid alginic sare de sodiu, N-vinilcaprolactamă (NVCL), acid poli-lactic-co-glicolic (PLGA), rifampicină. A fost dezvoltat un sistem particulat (NPs-RIF/PLGA) bazat pe alginat funcționalizat cu poli(N-vinilcaprolactamă) (pNVCL), obținut prin polimerizarea radicalică a monomerului N-vinilcaprolactamă (NVCL) în prezența unui sistem de inițiere, acoperit cu PLGA și încărcat cu RIF.

**Rezultate.** Sistemul particulat NPs-RIF/PLGA a demonstrat rezultate bune în ceea ce privește încărcarea și eliberarea RIF *in vitro*, activitatea antimicrobiană, viabilitatea celulară și testul scratch *in vitro*.

**Concluzii.** Sistemul particulat NPs-RIF/PLGA prezintă potențial pentru dezvoltarea de formulări farmaceutice utilizate ca antiseptic în îngrijirea plăgilor, contribuind în acest fel la accelerarea procesului de vindecare.

**Cuvinte cheie:** rifampicină, sistem particulat, plagă.

### Bibliografie.

1. Bibire T, Yilmaz O, Ghiciuc CM, Bibire N, Dănilă R. Biopolymers for Surgical Applications. *Coatings* 2022; 12: 211.
2. Bibire T, Dănilă R, Yilmaz CN, Vereștiuc L, Nacu I, Ursu RG, Ghiciuc CM. In vitro biological evaluation of an alginate-based hydrogel loaded with rifampicin for wound care. *Pharmaceuticals* 2024; 17: 943.
3. Papadakis M. Wound irrigation for preventing surgical site infections. *World J Methodol* 2021; 11: 222–227.

CZU: 615.281.9.014.2:616-001.4

## STUDY OF A PARTICULATE SYSTEM WITH MODIFIED RELEASE OF RIFAMPICIN FOR TOPICAL ADMINISTRATION IN WOUND CARE

Tudor BIBIRE<sup>1</sup>, Cristina Mihaela GHICIUC<sup>2,3</sup>, Alina Diana PANAINTE<sup>4\*</sup>, Alexandru SAVA<sup>4</sup>, Larisa PĂDURARU<sup>4</sup>, Nela BIBIRE<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Doctoral School, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Clinical Pharmacology and Algeziology, <sup>4</sup>Department of Analytical Chemistry, Faculty of Pharmacy, „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, <sup>3</sup>St. Maria Clinical Emergency Hospital for Children, Iași, România

Corresponding author\*: [alina-diana.panainte@umfiasi.ro](mailto:alina-diana.panainte@umfiasi.ro)

**Introduction.** Wound healing is a complex physiological process involving the participation of different cell types, chemokines, and growth factors. Due to its antibacterial and anti-inflammatory properties, rifampicin (RIF) is receiving increased attention in the treatment of wounds of various etiologies, including postoperative wounds.

**Aim of the study.** Because RIF is highly sensitive to oxidation and hydrolysis processes, there is as yet no commercial pharmaceutical form for topical administration. To address this medical need, a nanoparticulate system (NPs-RIF/PLGA) was developed.

**Material and methods.** Alginate sodium salt, N-vinylcaprolactam (NVCL), poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA), rifampicin. A nanoparticulate system (NPs-RIF/PLGA) based on alginate and poly(N-vinylcaprolactam) (pNVCL), obtained by radical polymerization of the monomer N-vinylcaprolactam (NVCL) in the presence of an initiator system, coated with PLGA and loaded with RIF was developed.

**Results.** NPs-RIF/PLGA demonstrated good results in *in vitro* RIF loading and release, antimicrobial activity, cell viability and *in vitro* scratch assay.

**Conclusions.** NPs-RIF/PLGA shows potential for the development of pharmaceutical formulations used as an antiseptic in wound care, thus contributing to accelerate the healing process.

**Key words:** rifampicin, nanoparticulate system, wound.

### Bibliography.

1. Bibire T, Yilmaz O, Ghiciuc CM, Bibire N, Dănilă R. Biopolymers for Surgical Applications. *Coatings* 2022; 12: 211.
2. Bibire T, Dănilă R, Yilmaz CN, Vereștiuc L, Nacu I, Ursu RG, Ghiciuc CM. In vitro biological evaluation of an alginate-based hydrogel loaded with rifampicin for wound care. *Pharmaceuticals* 2024; 17: 943.
3. Papadakis M. Wound irrigation for preventing surgical site infections. *World J Methodol* 2021; 11: 222–227.

### Authors' ORCID

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Tudor Bibire             | <a href="https://orcid.org/0009-0001-8142-9778">https://orcid.org/0009-0001-8142-9778</a> |
| Cristina Mihaela Ghiciuc | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1791-0425">https://orcid.org/0000-0003-1791-0425</a> |
| Alina Diana Panainte     | <a href="https://orcid.org/0009-0006-4962-1758">https://orcid.org/0009-0006-4962-1758</a> |
| Alexandru Sava           | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2759-4860">https://orcid.org/0000-0002-2759-4860</a> |
| Larisa Păduraru          | <a href="https://orcid.org/0009-0004-7546-1992">https://orcid.org/0009-0004-7546-1992</a> |
| Nela Bibire              | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3741-6184">https://orcid.org/0000-0003-3741-6184</a> |

CZU: 615.357:618.396-084

## NOI HIDROGELURI BIOMUCOADEZIVE ÎNCĂRCATE CU PROGESTERON CU POTENȚIAL TERAPEUTIC ÎN PREVENIREA NAȘTERII PREMATURE

Oana Teodora AFLOAREA<sup>1</sup>, Liliana VEREȘTIUC<sup>2</sup>, Isabella NACU<sup>2</sup>,  
Alina Diana PANAINTE<sup>3\*</sup>, Mădălina VIERIU<sup>3</sup>, Larisa PĂDURARU<sup>3</sup>, Nela BIBIRE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Școala Doctorală; <sup>2</sup>Facultatea de Bioinginerie Medicală, Departamentul de Științe Biomedicale, <sup>3</sup>Facultatea de Farmacie, Departamentul de Chimie Analitică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popalași, România

Autor corespondent\*: [alina-diana.panainte@umfiasi.ro](mailto:alina-diana.panainte@umfiasi.ro)

**Introducere.** Administrarea progesteronului în sarcină scade considerabil riscul de naștere prematură și încă din faza luteală stabilizează sarcina, promovează diferențierea endometrului și facilitează implantarea embrionului.

**Scopul lucrării:** Obținerea unor noi hidrogeluri pe bază chitosan, acid hialuronic și poliNIPAM încărcate cu progesteron care prezintă o bună tolerabilitate și siguranță terapeutică la utilizare în vederea prevenirii riscului de avort în sarcină.

**Material și metode.** Chitosan metacrilat, soluție de acid hialuronic, soluție NIPAM, progesteron. Soluția de polimeri s-a amestecat cu NIPAM și cu soluțiile de inițiatori după care au fost supuse la ciclul de îngheț-dezgeț (3 cicluri), iar în final, hidrogelurile au fost liofilizate și încărcate cu progesteron.

**Rezultate.** Structura hidrogelurilor obținute a fost caracterizată prin intermediul analizei FTIR și analizei SEM. S-a determinat gradul de umflare, degradarea enzimatică, eliberarea *in vitro* a progesteronului, bioadeziunea *ex vivo* și citotoxicitatea *in vitro*. Conform testelor de citotoxicitate, viabilitatea celulară a fost una crescută, hidrogelurile încărcate cu progesteron favorizând mecanismele biologice celulare.

**Concluzii** Hidrogelurile obținute sunt biocompatibile și biodegradabile, prezintă capacitate ridicată de absorbție a apei și fluidelor biologice. Gradul de umflare și studiul de eliberare indică faptul că structura gelurilor reticulate chimic conferă o bună stabilitate și permite o eliberare controlată a progesteronului.

**Cuvinte cheie:** progesteron, hidrogeluri, eliberare modificată.

### Bibliografie.

1. Romero R et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 218(2): 161-180.
2. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online* 2012; 25(2): 139-145.
3. Sroussi J et al. Does hyaluronic acid gel reduce intrauterine adhesions after dilation and curettage in women with miscarriage? A Multicentric randomized controlled trial (HYFACO Study). *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(4): 597.e1-597.e8.

CZU: 615.357:618.396-084

## NOVEL BIOMUCOADHESIVE HYDROGELS LOADED WITH PROGESTERONE OF THERAPEUTIC POTENTIAL IN THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH

Oana Teodora AFLOAREA<sup>1</sup>, Liliana VEREȘTIUC<sup>2</sup>, Isabella NACU<sup>2</sup>,  
Alina Diana PANAINTE<sup>3\*</sup>, Mădălina VIERIU<sup>3</sup>, Larisa PĂDURARU<sup>3</sup>, Nela BIBIRE<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Doctoral School; <sup>2</sup>Faculty of Medical Bioengineering, Department of Biomedical Sciences;  
<sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, Department of Analytical Chemistry, „Grigore T. Popa” University of  
Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

Corresponding author\*: [alina-diana.panainte@umfiasi.ro](mailto:alina-diana.panainte@umfiasi.ro)

**Introduction.** Miscarriage is defined as the loss of a pregnancy before 24 weeks and administration of progesterone in pregnancy has considerably decreased the risk of premature birth. Progesterone starting from the luteal phase stabilizes pregnancy, promotes differentiation of the endometrium and facilitates the implantation of the embryo.

**Aim of the study.** Obtaining new progesterone-loaded hydrogels based on chitosan, hyaluronic acid and polyNIPAM that are well tolerated and therapeutically safe to use, when used to prevent the risk of miscarriage.

**Materials and method:** Chitosan methacrylate, hyaluronic acid solution, NIPAM solution, progesterone. The polymer solution was mixed with NIPAM and the starting solutions after which they were subjected to freeze-thaw cycling (3 cycles). Finally, the hydrogels were lyophilized and loaded with progesterone.

**Results.** The structure of the obtained hydrogels was characterized by FTIR analysis and SEM analysis. The degree of swelling, enzymatic degradation, *in vitro* drug release, *ex vivo* bioadhesion and *in vitro* cytotoxicity were determined. According to cytotoxicity tests, cell viability was increased, progesterone-loaded hydrogels favoring cell biological mechanisms.

**Conclusions.** The obtained hydrogels are biocompatible and biodegradable, present a high capacity to absorb water and biological fluids. The degree of swelling and the release study indicate that the structure of the chemically cross-linked gels confers good stability and allows a controlled release of progesterone.

**Key words:** progesterone, hydrogels, modified release.

### Bibliography:

1. Romero R et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 218(2): 161–180.
2. Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. *Reprod Biomed Online* 2012; 25(2): 139–145.
3. Sroussi J et al. Does hyaluronic acid gel reduce intrauterine adhesions after dilation and curettage in women with miscarriage? A Multicentric randomized controlled trial (HYFACO Study). *Am J Obstet Gynecol* 2022; 227(4): 597.e1–597.e8.

### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Oana Teodora Afloarea | <a href="https://orcid.org/0009-0004-5897-0437">https://orcid.org/0009-0004-5897-0437</a> |
| Liliana Vereștiuc     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3098-8406">https://orcid.org/0000-0002-3098-8406</a> |
| Isabella Nacu         | <a href="https://orcid.org/0009-0005-5165-659X">https://orcid.org/0009-0005-5165-659X</a> |
| Alina Diana Panainte  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5255-2737">https://orcid.org/0000-0001-5255-2737</a> |
| Mădălina Vieriu       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5379-3361">https://orcid.org/0000-0002-5379-3361</a> |
| Larisa Păduraru       | <a href="https://orcid.org/0009-0004-7546-1992">https://orcid.org/0009-0004-7546-1992</a> |
| Nela Bibire           | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3741-6184">https://orcid.org/0000-0003-3741-6184</a> |



CZU: 615.282.015.11:615.99

## DETERMINAREA TOXICITĂȚII ACUTE ȘI CRONICE A DERIVATULUI NESATURAT DE 1,2,4-TRIAZOL CU ACȚIUNE ANTIFUNGICĂ - NITROTRIAZON

Maria DRUMEA<sup>1,2\*</sup>, Ianoș COREȚCHI<sup>3</sup>, Vladimir VALICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Chimie generală, <sup>2</sup>Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>3</sup>Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [maria.drumea@usmf.md](mailto:maria.drumea@usmf.md)

**Introducere.** Toxicitatea acută și cronică reflectă efectele negative ale unei substanțe pe termen scurt, respectiv lung. Toxicitatea acută se măsoară prin doza letală mediană (LD<sub>50</sub>), unde o valoare mai mică indică o toxicitate mai mare. Toxicitatea cronică evaluează efectele cumulative ale expunerii prelungite și posibilele daune organice [1].

**Scopul lucrării.** Stabilirea profilului toxicologic, a dozei letale medii (LD<sub>50</sub>) și a efectelor pe termen scurt și lung, pentru a confirma siguranța utilizării.

**Material și metode.** Pentru evaluarea toxicității acute a Nitrotriazonului, s-a administrat o doză unică pe cale orală la șoareci, în DMSO, în concentrații de 2000, 1000, 500 și 250 mg/kg, cu 10 șoareci pe lot. Monitorizarea a durat 14 zile, iar LD<sub>50</sub> a fost calculată prin analiza probit în Excel. La șobolani albi, toxicitatea acută a fost evaluată prin testul-limită, cu o soluție de 20% în DMSO, în doză de 2 g/kg. Toxicitatea cronică a Nitrotriazonului a fost evaluată prin administrare zilnică timp de 28 de zile la 10 șobolani (1 g/kg/24 h), cu un grup de control. La final, s-au prelevat probe sanguine pentru AGS și s-au analizat organele interne [2,3].

**Rezultate.** LD<sub>50</sub> pentru Nitrotriazon depășește 2 g/kg plasând-o în categoria V de toxicitate (conform PROTOX). În toxicitatea cronică, nu s-a înregistrat mortalitate, dar greutatea ficatului și rinichilor raportată la cea corporală a fost mai mare în lotul tratat cu Nitrotriazon, sugerând posibile afectări hepatice și renale. Valorile crescute ale markerilor biochimici indică începutul unor procese toxice subclinice, recomandând monitorizarea pe termen lung.

**Concluzii** Nitrotriazonul are o toxicitate acută scăzută (LD<sub>50</sub> > 2 g/kg), cu risc redus la administrare unică. Administrarea zilnică timp de 28 de zile nu a provocat mortalitate, dar a indicat posibile efecte subclinice asupra ficatului și rinichilor, necesitând monitorizare pe termen lung.

**Cuvinte cheie:** Nitrotriazon, toxicitate acută/cronică, LD<sub>50</sub>

### Bibliografie.

1. Laurence L. Brunton, Bjorn C. Knollmann, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2023. Mc Graw Hill. 1-1645.
2. Legea RM nr 265 din 28.07.2006 „Privind protecția animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri științifice”. În: Monitorul Oficial, Chișinău, 27.10.2006, Nr. 168-169.
3. OECD (2008), *Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents*, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>.

CZU: 615.282.015.11:615.99

## DETERMINATION OF ACUTE AND CHRONIC TOXICITY OF THE UNSATURATED 1,2,4-TRIAZOLE DERIVATIVE WITH ANTIFUNGAL ACTION - NITROTRIAZON

Maria DRUMEA<sup>1,2\*</sup>, Ianoș COREȚCHI<sup>3</sup>, Vladimir VALICA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, <sup>3</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova;

Corresponding author\*: [maria.drumea@usmf.md](mailto:maria.drumea@usmf.md)

**Introduction.** Acute and chronic toxicity reflects the short-term and long-term negative effects of a substance, respectively. Acute toxicity is measured by the median lethal dose (LD<sub>50</sub>), where a lower value indicates higher toxicity. Chronic toxicity assesses the cumulative effects of prolonged exposure and potential organ damage [1].

**Aim of the study.** To establish the toxicological profile, median lethal dose (LD<sub>50</sub>), and both short- and long-term effects to confirm safe use.

**Material and methods.** For acute toxicity evaluation, Nitrotriazon was administered in a single oral dose to mice, in DMSO, at concentrations of 2000, 1000, 500, and 250 mg/kg, with 10 mice per group. Monitoring lasted 14 days, and LD<sub>50</sub> was calculated through probit analysis in Excel. In white rats, acute toxicity was assessed through a limit test, with a 20% DMSO solution at a dose of 2 g/kg. Chronic toxicity was assessed by daily administration of Nitrotriazon for 28 days to 10 rats (1 g/kg/24 h) with a control group. At the end, blood samples were taken for biochemical tests, and internal organs were analyzed [2,3].

**Results.** The LD<sub>50</sub> for Nitrotriazon exceeds 2 g/kg, placing it in toxicity category V (according to PROTOX). In chronic toxicity testing, no mortality was recorded, but liver and kidney weights relative to body weight were higher in the group treated with Nitrotriazon, suggesting potential hepatic and renal impairment. Elevated biochemical markers indicate the onset of subclinical toxic processes, recommending long-term monitoring.

**Conclusions.** Nitrotriazon has low acute toxicity (LD<sub>50</sub> > 2 g/kg), posing a low risk with a single administration. Daily administration for 28 days did not cause mortality but indicated possible subclinical effects on the liver and kidneys, requiring long-term monitoring.

**Key words:** Nitrotriazon, acute/chronic toxicity, LD<sub>50</sub>

### Bibliography.

1. Laurence L. Brunton, Bjorn C. Knollmann, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 2023. McGraw Hill. 1-1645.
2. Law RM No. 265 of 28.07.2006 „Regarding the Protection of Animals Used for Experimental or Other Scientific Purposes.” In: Official Gazette, Chișinău, 27.10.2006, No. 168-169.
3. OECD (2008), Test No. 407: Repeated Dose 28-day Oral Toxicity Study in Rodents, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070684-en>.

### Authors' ORCID

Maria Drumea <https://orcid.org/0000-0002-7956-4997>  
 Ianoș Corețchi <https://orcid.org/0000-0003-4878-6033>  
 Vladimir Valica <https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>

CZU: 615.216.85.012

## APLICAREA DESIGNULUI FACTORIAL ÎN OPTIMIZAREA PREFORMULĂRII PICĂTURILOR AURICULARE

Livia UNCU

*Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Centrul de dezvoltare a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introducere.** Optimizarea preformulării farmaceutice reprezintă un pas esențial în dezvoltarea produselor medicamentoase eficiente și sigure. Picăturile auriculare sunt utilizate frecvent în tratamentul afecțiunilor otice, precum otitele, inflamațiile sau infecțiile, necesitând o formulare precisă pentru a asigura biodisponibilitatea optimă a substanțelor active și o aplicare locală eficientă. Aplicarea designului factorial în etapa de preformulare permite identificarea și optimizarea variabilelor critice ce influențează stabilitatea, solubilitatea și eliberarea substanței active. Prin acest proces, se pot reduce numărul de experimente necesare și se poate obține o formulare robustă cu proprietăți îmbunătățite [1].

**Scopul lucrării.** Optimizarea preformulării picăturilor auriculare cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina, nitrat de econazole și ulei volatile de busuioc.

**Material și metode.** Câte trei serii experimentale pentru patru formulări de picături auriculare cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina, nitrat de econazole și ulei volatile de busuioc. Pentru optimizarea formulării s-a aplicat un design-ul factorial complet 32 [1]. În calitate de variabile independente s-au selectat conținutul de PEG 400 și Polisorbat 20. Parametrii utilizați în calitate de variabile dependente au fost: vâscozitatea la cea mai mică viteză de forfecare, la  $25 \pm 0,10\text{C}$  și  $37 \pm 0,10\text{C}$ , pH-ul formei farmaceutice și coeficientul de difuzie a principiilor activi prin membrana biologică [2].

**Rezultate.** Vâscozitatea formulărilor a fost evaluată la cea mai mică viteză de forfecare, la două temperaturi distincte,  $25^\circ\text{C}$  și  $37^\circ\text{C}$ . Valorile obținute au fost următoarele: Vâscozitate la  $25^\circ\text{C}$  ( $\text{cP} \times 10^2$ ): F1 - 2912,2; F2 - 3705,9; F3 - 3368,7; F4 - 2303,6; Vâscozitate la  $37^\circ\text{C}$  ( $\text{cP} \times 10^2$ ): F1 - 2721,9; F2 - 3354,1; F3 - 3011,1; F4 - 2294,2. Coeficientul de difuzie ( $D \times 10^{-3}$ ,  $\text{cm}^2/\text{oră}$ ) al substanței active după 45 de minute a fost, de asemenea, analizat pentru două substanțe active: CIP: F1 - 0,04623; F2 - 0,06726; F3 - 0,20319; F4 - 0,32277 și EC: F1 - 0,06841; F2 - 0,02615; F3 - 0,04562; F4 - 0,25742. Valoarea pH-ului formulărilor a variat astfel: F1 - 5,9; F2 - 6,37; F3 - 6,02; F4 - 5,3. Graficele reziduale ale răspunsurilor observate comparativ cu cele prezise au indicat corelații satisfăcătoare, confirmând validitatea modelului de predicție. Testul ANOVA a arătat că toate rezultatele sunt semnificative din punct de vedere statistic ( $p < 0,05$ ). La  $25^\circ\text{C}$ , s-a observat că PEG 400 a avut un efect pozitiv asupra vâscozității la cea mai mică viteză de forfecare, contribuind cu 48,358%, în timp ce PS a avut o influență negativă (contribuție 0,3486%). La  $37^\circ\text{C}$ , contribuția PEG 400 a scăzut la 0,3001%, iar cea a PS la 0,0004%. Analiza suprafețelor de răspuns a arătat o creștere a vâscozității odată cu creșterea concentrației de PEG 400 și o scădere a acesteia odată cu creșterea concentrației de PS. În ceea ce privește coeficientul de difuzie al CIP, s-a constatat o influență pozitivă din partea PEG 400 și una negativă din partea PS. PS a avut o contribuție majoră la scăderea difuziei (85,22%), în timp ce PEG 400 a contribuit doar cu 4,86%. Difuzia EC a fost influențată negativ de ambele variabile, cu PS având o contribuție de 31,78%, iar PEG 400 de 2,02%. Suprafețele de răspuns au confirmat că, pe măsură ce crește concentrația de PS, coeficientul de difuzie a CIP scade, iar PEG 400 determină o creștere ușoară a difuziei. Difuzia EC a avut o tendință de scădere odată cu creșterea ambilor excipienți în toate

formulările. S-a observat că atât PEG 400 (contribuție 37,9%), cât și PS (contribuție 59,47%) au avut o influență pozitivă asupra pH-ului pe măsură ce concentrațiile acestora au crescut. Acest aspect a fost confirmat și de analiza suprafețelor de răspuns.

**Concluzii.** Așa cum s-a observat din studiile de preformulare, în baza suprafețelor de răspuns a planurilor experimentale, pentru o formulare optimă este important să se determine cantitățile de PEG 400 și PS. Compoziția optimizată a picăturilor auriculare, care include CIP, EC și UVB, a fost determinată folosind modulul de optimizare al programului Design Expert 7.

**Cuvinte cheie:** preformulare, design factorial, suprafețe de răspuns, optimizare.

#### **Bibliografie.**

1. DONICI, E., CREȚU, D., VALICA, V., MAZUR, E., UNCU, L. Aplicarea proiectării experimentelor în analiza farmaceutică. In: Revista Farmaceutică a Moldovei, vol.47, nr.3, 2021. pp. 19-22. ISSN 1812 – 5077. [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/142190](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142190).
2. LEUCUȚĂ, S.E., TOMUȚĂ, I. Planuri experimentale și optimizarea formulării medicamentelor. In: Risoprint. 2011. ISBN 978-973-53-0630-4.

---

**Studiul face parte din S/proiectul, cod 080301 „Elaborarea, analiza, standardizarea și controlul calității produselor farmaceutice și suplimentelor alimentare monocomponente și în combinații, de origine sintetică și naturală”.**

---

**CZU: 615.216.85.012**

## **APPLICATION OF FACTORIAL DESIGN IN OPTIMIZING THE PREFORMULATION OF EAR DROPS**

**Livia UNCU**

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Drug Development Center, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introduction.** The optimization of pharmaceutical preformulation is a crucial step in developing effective and safe drug products. Ear drops are frequently used in the treatment of otic conditions, such as otitis, inflammations, or infections, requiring a precise formulation to ensure optimal bioavailability of active substances and efficient local application. Applying factorial design during the preformulation phase allows for the identification and optimization of critical variables that influence the stability, solubility, and release of the active ingredient. This process helps reduce the number of necessary experiments and enables the development of a robust formulation with improved properties [1].

**Aim of the study.** The optimization of the preformulation of ear drops containing ciprofloxacin hydrochloride, econazole nitrate, and basil volatile oil.

**Material and methods.** Three experimental series were performed for four ear drop formulations containing ciprofloxacin hydrochloride, econazole nitrate, and basil volatile oil. To optimize the formulation, a full  $3^2$  factorial design was applied [1]. The independent variables selected were PEG 400 and Polysorbate 20 content. The parameters used as dependent variables were: viscosity at the lowest shear rate at  $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$  and  $37 \pm 0.1^\circ\text{C}$ , the pH of the formulation, and the diffusion coefficient of the active ingredients through the biological membrane [2].

**Results.** The viscosity of the formulations was evaluated at the lowest shear rate at two distinct temperatures,  $25^\circ\text{C}$  and  $37^\circ\text{C}$ . The values obtained were as follows: Viscosity at  $25^\circ\text{C}$  ( $\text{cP} \times 10^2$ ):



F1 - 2912.2; F2 - 3705.9; F3 - 3368.7; F4 - 2303.6; Viscosity at 37°C ( $\text{cP} \times 10^2$ ): F1 - 2721.9; F2 - 3354.1; F3 - 3011.1; F4 - 2294.2. The diffusion coefficient ( $D \times 10^{-3}$ ,  $\text{cm}^2/\text{h}$ ) of the active ingredient after 45 minutes was also analyzed for two active substances: CIP: F1 - 0.04623; F2 - 0.06726; F3 - 0.20319; F4 - 0.32277 and EC: F1 - 0.06841; F2 - 0.02615; F3 - 0.04562; F4 - 0.25742. The pH values of the formulations were as follows: F1 - 5.9; F2 - 6.37; F3 - 6.02; F4 - 5.3. The residual plots of the observed responses compared to the predicted responses indicated satisfactory correlations, confirming the validity of the prediction model. ANOVA testing showed that all results were statistically significant ( $p < 0.05$ ). At 25°C, PEG 400 had a positive effect on viscosity at the lowest shear rate, contributing 48.358%, while PS had a negative influence (contribution of 0.3486%). At 37°C, PEG 400's contribution decreased to 0.3001%, and PS's contribution decreased to 0.0004%. The response surface analysis showed an increase in viscosity with the rise in PEG 400 concentration and a decrease in viscosity with the increase in PS concentration. Regarding the diffusion coefficient of CIP, PEG 400 had a positive influence, and PS had a negative influence. PS had a major contribution to decreasing diffusion (85.22%), while PEG 400 contributed only 4.86%. EC diffusion was negatively influenced by both variables, with PS contributing 31.78% and PEG 400 2.02%. Response surface analysis confirmed that as PS concentration increased, the CIP diffusion coefficient decreased, while PEG 400 led to a slight increase in diffusion. EC diffusion showed a decreasing trend with the increase of both excipients in all formulations. It was observed that both PEG 400 (contribution of 37.9%) and PS (contribution of 59.47%) had a positive influence on pH as their concentrations increased. This was also confirmed by response surface analysis.

**Conclusions.** As observed from the preformulation studies based on the response surfaces of the experimental designs, determining the optimal quantities of PEG 400 and PS is essential for an optimized formulation. The optimized composition of ear drops, including CIP, EC, and UVB, was determined using the optimization module of the Design Expert 7 software.

Key words: preformulation, factorial design, response surfaces, optimization.

### Bibliography.

1. DONICI, E., CREȚU, D., VALICA, V., MAZUR, E., UNCU, L. Application of Experimental Design in Pharmaceutical Analysis. In: Revista Farmaceutică a Moldovei, vol. 47, no. 3, 2021. pp. 19-22. ISSN 1812 – 5077. [https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare\\_articol/142190](https://ibn.idsi.md/ro/vizualizare_articol/142190).
2. LEUCUȚĂ, S.E., TOMUȚĂ, I. Experimental Designs and Drug Formulation Optimization. In: Risoprint. 2011. ISBN 978-973-53-0630-4.

---

**The study is part of S/Project code 080301 „Elaboration, analysis, standardization and quality control of pharmaceutical products and monocomponent and combination of synthetic and natural food supplements”.**

---

### Author's ORCID

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 615.281.014.2+615.33.015.8

## PROBLEMA ELABORĂRII PREPARATELOR ANTIBACTERIENE NOI ÎN CONTEXTUL ANTIBIOTICOREZISTENȚEI MICROBIENE

Viorel PRISACARI<sup>1\*</sup>, Iana BARANEȚCHI<sup>1</sup>, Ștefan ROBU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești”, Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, <sup>2</sup>Departamentul de chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [viorel.prisacari@usmf.md](mailto:viorel.prisacari@usmf.md)

**Introducere.** Infecțiile cauzate de microorganisme rezistente la antibiotice sunt astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă, îndeosebi infecțiile cu agenți patogeni rezistenți la o gamă largă de antibiotice. În unul din studiile recente (V. Prisacari, 2023) sa constatat că tulpinile izolate de la pacienți cu infecții septic manifestă rezistență înaltă față de gentamicină – 77.5%, ampicilină – 77.16%, ceftazidim – 87.5%, ceftriaxon – 87.5%, cefepim – 88.23%, ciprofloxacina – 83.95%, levofloxacina – 75.38%, imipinem – 70.9% - antibiotice pe larg utilizate în practica medicală. Mai mult ca atât, tulpinile de microorganisme izolate s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice. În acest context, devine tot mai actuală problema îmbunătățirii efectelor terapeutice prin crearea medicamentelor antibacteriene noi, active față de tulpinile de microorganisme polirezistente la antibiotice.

**Scopul lucrării.** Elaborarea preparatelor antibacteriene noi, inofensive, cu acțiune pronunțată față de agenții cauzali polirezistenți la antibiotice, cu durată prelungită de acțiune.

**Material și metode.** În lucrarea dată a fost efectuată sinteza materialelor polimerice din chitosan grefat cu derivați ai nitrofuranului (chitosan maleinizat cu izofural (70:30 mol%). Cercetările privind proprietățile antibacteriene s-au realizat pe culturi de referință (*Staphylococcus aureus* (t. 209), *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) (t. NCTC 12493), *Enterococcus faecalis* (t. ATCC 19433), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (t. 3534/51), *Proteus mirabilis* (t. ATCC 3177), *Acinetobacter baumannii* (t. ATCC 19606). Activitatea bacteriostatică a fost evaluată în absența creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid – bulion peptonat, iar activitatea bactericidă - în lipsa creșterii microorganismelor pe mediul nutritiv solid – agar peptonat, după termostatarea ulterioară în perioadele 24, 48. și 72 de ore.

**Rezultate.** În rezultatul studiului proprietăților antibacteriene s-a constatat că copolimerul, obținut pe bază de chitosan grefat cu izofural, posedă activitate bactericidă la un spectru larg de microorganisme, Gram-pozitive și Gram-negative. Activitatea bactericidă după 24 ore de incubație pe geloză peptonată, variază în limitele concentrațiilor 150 – 300 μg/mL Ca urmare a incubării îndelungate, 48 și 72 de ore, a culturilor de microorganisme însămânțate pe bulion peptonat s-au constatat schimbări evidente de creștere a activității bactericide.

**Concluzii.** Substanțele antibacteriene din rândul nitrofuranilor, fiind grefate la maleat de chitosan în proporție de 70:30, își păstrează activitatea bactericidă în limitele 75 – 300 μg/m și posedă acțiune antibacteriană prelungită.

**Cuvinte cheie:** antibioticorezistența microbiană, preparate antibacteriene noi.

### Bibliografie.

PRISACARI V: Problema infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent și *Acinetobacter*. ACADEMOS, 2023, Nr. 1, p. 33 – 41.

CZU: 615.281.014.2+615.33.015.8

## THE ISSUE OF DEVELOPING NEW ANTIBACTERIAL AGENTS AMID RISING MICROBIAL ANTIBIOTIC RESISTANCE

Viorel PRISACARI<sup>1\*</sup>, Iana BARANEȚCHI<sup>1</sup>, Ștefan ROBU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Scientific Laboratory of „Nosocomial Infections,” Medicine Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy; <sup>2</sup>Chemistry Department of Moldova State University

Corresponding author\*: [viorel.prisacari@usmf.md](mailto:viorel.prisacari@usmf.md)

**Introduction.** Infections caused by antibiotic-resistant microorganisms have become one of the foremost challenges in modern medicine, particularly those involving pathogens resistant to a wide range of antibiotics. A recent study (V. Prisacari, 2023) found that strains isolated from patients with septic infections showed high resistance to gentamicin (77.5%), ampicillin (77.16%), ceftazidime (87.5%), ceftriaxone (87.5%), cefepime (88.23%), ciprofloxacin (83.95%), levofloxacin (75.38%), and imipenem (70.9%)—all commonly used antibiotics. Moreover, the isolated strains showed multidrug resistance. In this context, there is an urgent need to improve therapeutic outcomes by developing new antibacterial agents effective against multidrug-resistant strains.

**Aim of the study.** This study aimed to develop new, safe antibacterial preparations that would show strong effects against polyresistant antibiotic pathogens, with an extended duration of action.

**Material and methods.** The research involved synthesizing polymeric materials using chitosan grafted with nitrofurans derivatives (maleinized chitosan with isofuranyl at a 70:30 molar ratio). The antibacterial properties were assessed on reference strains, including *Staphylococcus aureus* (strain 209), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA, strain NCTC 12493), *Enterococcus faecalis* (strain ATCC 19433), *Escherichia coli* (strain ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (strain 3534/51), *Proteus mirabilis* (strain ATCC 3177), and *Acinetobacter baumannii* (strain ATCC 19606). Bacteriostatic activity was assessed by the absence of microbial growth in liquid nutrient broth (peptone broth), while bactericidal activity was determined by the lack of growth on solid nutrient media (peptone agar) after incubation periods of 24, 48, and 72 hours.

**Results.** The study on the antibacterial properties revealed that the copolymer, synthesized from chitosan grafted with isoflurane, showed bactericidal activity against a wide range of microorganisms, including both Gram-positive and Gram-negative bacteria. After 24 hours of incubation on peptone agar, the bactericidal activity was found to vary between 150 and 300 µg/mL. Extended incubation periods of 48 and 72 hours for the cultures grown in peptone broth showed significant increases in bactericidal activity.

**Conclusions.** Antibacterial agents from the nitrofurans group, when grafted onto chitosan maleate at a ratio of 70:30, kept their bactericidal activity within the range of 75–300 µg/mL and showed a prolonged antibacterial action.

**Key words:** microbial antibiotic resistance, new antibacterial agents.

### Bibliography

PRISACARI V: Problema infecțiilor nosocomiale cu *Staphylococcus* metilino-rezistent și *Acinetobacter*. ACADEMOS, 2023, Nr. 1, p. 33 – 41.

### Authors' ORCID

Viorel Prisacari <https://orcid.org/0000-0002-8694-2327>

Iana Baranețchi <https://orcid.org/0000-0002-2899-6482>

Ștefan Robu <https://orcid.org/0000-0002-9804-5543>

CZU: 547.913:582:543.544.32

## IDENTIFICAREA ULEIURILOR VOLATILE DIN PLANTELE MEDICINALE FOLOSIND GAZ-CROMATOGRAFIA CU SPECTROMETRIE DE MASĂ (GC-MS)

Violeta Alexandra ION<sup>1\*</sup>, Oana-Crina BUJOR<sup>1</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>1</sup>, Alina ORȚAN<sup>1</sup>,  
Cornelia FURSENCO<sup>2</sup>, Cristina CIOBANU<sup>3</sup>, Tatiana CALALB<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România; <sup>2</sup>Catedra de Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, <sup>3</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [violeta.ion@qlab.usamv.ro](mailto:violeta.ion@qlab.usamv.ro)

**Introducere.** Plantele sunt surse prolifiche de compuși organici esențiali, în special metaboliți secundari, care îndeplinesc funcții biologice importante și împărtășesc căi biosintetice interconectate. Acești metaboliți – incluzând terpenoide, flavonoide, acizi fenolici, saponine și alcaloizi – prezintă un interes deosebit datorită potențialului lor terapeutic în medicină, alimentație și industrie.

**Obiectivul studiului:** Studiul își propune să extragă și să analizeze uleiurile esențiale și compușii volatili din diverse plante medicinale, cum ar fi busuiocul, tisul, lophantus și alte plante medicinale, utilizând cromatografia de gaze cuplată cu spectrometrie de masă (GC-MS).

**Material și metode.** Frunzele proaspete și uscate au fost supuse hidrodistilării timp de trei ore folosind un aparat de tip Neo Clevenger. Uleiurile obținute au fost diluate cu hexan și analizate pe un sistem Agilent 6890 GC cuplat cu un spectrometru de masă cu quadrupol simplu din rețeaua 5973 în modul de ionizare electronică (EI), utilizând o coloană capilară HP-5MS.

**Rezultate.** Frunzele uscate de lofantus au avut un randament de ulei de 1,87%, iar florile uscate de 0,89%, identificându-se 40 de compuși, printre care metil chavicol (73,56%-84,29%), limonen (6,64%-3,26%) și cariofilen (4,49%-2,79%) ca principali constituenți [1]. Uleiul esențial din busuioc a avut un randament de 0,067% la frunze proaspete și 0,158% la frunze pudrate, având ca principali compuși linalool (27,59%), metil chavicol (11,43%) și eugenol (7,30%) [2]. În probele de tisa, au fost detectați 83 de compuși, incluzând hexahidrofarnesil acetona (33,03%), ar-abietatrien (3,03%) și nerolidol (3,02%) [3].

**Concluzii** Uleiurile volatile din aceste plante medicinale conțin o diversitate bogată de compuși bioactivi, incluzând metil chavicol, limonen și hexahidrofarnesil acetona, cu aplicabilitate considerabilă în scopuri medicinale. Aceste descoperiri subliniază potențialul terapeutic al uleiurilor de origine vegetală atât în medicina tradițională, cât și în cea modernă.

**Cuvinte cheie:** GC-MS, extracție, terpen, plante medicinale



## Bibliografie.

1. Badea, M.L.; et al., (2022). *Lophanthus anisatus (Nett.) Benth. used as dried aromatic ingredient*. Scientific Papers. Series B, Horticulture, LXVI (2), pp. 233–239.
2. Ion, V.A. et al., (2020). *Variation of bioactive compounds in organic Ocimum basilicum L. during freeze-drying processing*. Scientific Papers. Series B, Horticulture, LXIV (1), pp. 397–404.
3. Frunzete, M.E. et al., (2023). *Investigations on the chemical composition of volatile oils extracted from the leaves of spontaneous and cultivated Taxus baccata L. trees*, Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca, 51(4), 13383.

---

**Această lucrare este susținută financiar de Proiectul Ministerului Cercetării, Inovației și Digitalizării, CNCS - UEFISCDI, numărul PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, din cadrul PNCDI IV.**

---

CZU: 547.913:582:543.544.32

## IDENTIFICATION OF VOLATILE OILS IN MEDICINAL PLANTS USING GAS CHROMATOGRAPHY-MASS SPECTROMETRY (GC-MS)

Violeta Alexandra ION<sup>1\*</sup>, Oana-Crina BUJOR<sup>1</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>1</sup>, Alina ORȚAN<sup>1</sup>,  
Cornelia FURSESCO<sup>2</sup>, Cristina CIOBANU<sup>3</sup>, Tatiana CALALB<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Center for Studies of Food Quality and Agricultural Products, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, Romania; <sup>2</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, <sup>3</sup>Department of Drug Technology Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [violeta.ion@qlab.usamv.ro](mailto:violeta.ion@qlab.usamv.ro)

**Introduction.** Plants are prolific sources of essential organic compounds, notably secondary metabolites, which play vital biological roles and share interconnected biosynthetic pathways. These metabolites—including terpenoids, flavonoids, phenolic acids, saponins, and alkaloids—are of significant interest for their therapeutic potential across medicine, food, and industry.

**Study Aim of the study.** This study aims to extract and analyze the essential oils and volatile compounds from selected medicinal plants, such as basil, yew, lophanthus and other medicinal plants, using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

**Material and methods.** Fresh and dried leaves were hydro-distilled over three hours in a Neo Clevenger-type apparatus, with the oils subsequently diluted in hexane and analyzed on an Agilent 6890 GC system coupled with a 5973 Network single quadrupole mass spectrometer in Electron Ionization (EI) mode, using an HP-5MS capillary column.

**Results.** Lophanthus dried leaves yielded 1.87% oil, while dried flowers produced 0.89%, identifying 40 compounds, with methyl chavicol (73.56%-84.29%), limonene (6.64%-3.26%), and caryophyllene (4.49%-2.79%) among the main constituents [1]. Basil essential oil yielded 0.067% in fresh leaves and 0.158% in powdered leaves, with linalool (27.59%), methyl chavicol (11.43%), and eugenol (7.30%) as primary components [2]. In *Taxus* samples, 83 compounds were detected, including hexahydrofarnesyl acetone

(33.03%), ar-abietatriene (3.03%), and nerolidol (3.02%) [3].

**Conclusions.** The volatile oils of these medicinal plants contain a rich variety of bioactive compounds, including methyl chavicol, limonene, and hexahydrofarnesyl acetone, with substantial medicinal applications. These findings underscore the therapeutic potential of plant-based oils in both traditional and modern medicinal applications.

**Key words:** GC-MS, extraction, terpenoids, medicinal plants

### Bibliography.

1. Badea, M.L.; et al., (2022). *Lophantus anisatus (Nett.) Benth. used as dried aromatic ingredient*. Scientific Papers. Series B, Horticulture, LXVI (2), pp. 233–239.
2. Ion, V.A. et al., (2020). *Variation of bioactive compounds in organic Ocimum basilicum L. during freeze-drying processing*. Scientific Papers. Series B, Horticulture, LXIV (1), pp. 397–404.
3. Frunzete, M.E. et al., (2023). *Investigations on the chemical composition of volatile oils extracted from the leaves of spontaneous and cultivated Taxus baccata L. trees*, Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca, 51(4), 13383.

---

**This work was supported by a grant of the Ministry of Research, Innovation and Digitization, CNCS - UEFISCDI, project number PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, within PNCDI IV.**

---

### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Violeta Alexandra Ion | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5158-5454">https://orcid.org/0000-0002-5158-5454</a> |
| Oana-Crina Bujor      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4201-676X">https://orcid.org/0000-0002-4201-676X</a> |
| Liliana Bădulescu     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1819-5128">https://orcid.org/0000-0003-1819-5128</a> |
| Alina Orțan           | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0925-1677">https://orcid.org/0000-0003-0925-1677</a> |
| Cornelia Fursenco     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0692-6819">https://orcid.org/0000-0003-0692-6819</a> |
| Cristina Ciobanu      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Tatiana Calalb        | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |

CZU: 615.276.074:543.544.5

## DETERMINAREA PURITĂȚII DIOXOINDOLINONEI PRIN METODA CROMATOGRAFIEI LICHIDE DE ÎNALTĂ PRESIUNE

Tatiana ȘTEFANEȚ<sup>1, 2\*</sup>, Eugenia STÎNGACI<sup>3</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Tatiana TREAPIȚÎNA<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1, 2</sup>, Fliur MACAEV<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

<sup>3</sup>Laboratorul sinteză organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [tatiana.stefanet@usmf.md](mailto:tatiana.stefanet@usmf.md)

**Introducere.** Verificarea purității reprezintă o cerință esențială pentru asigurarea calității produselor farmaceutice, deoarece impuritățile pot diminua eficiența terapeutică și pot compromite siguranța acestora.

**Scopul lucrării.** Elaborarea metodei HPLC pentru determinarea impurităților specifice în Dioxoindolinonă – produs autohton, derivat al izatinei cu un potențial farmacologic important (acțiune de inhibiție a MAO).

**Material și metode.** Drept obiect de studiu au servit Dioxoindolinona (1'-(2-oxo-propil)-spiro[[1,3]dioxolane-2',3'-indolin]-2'-one), serii experimentale de sinteză și impuritățile specifice posibile (izatina – substanța inițială, ketal izatina – produs intermediar și acetona – produs de descompunere); cromatograful de lichide Shimadzu LC-20AD cu UV-detector SPD-20A, solvenți și reagenți în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene.

**Rezultate.** Cercetarea s-a efectuat pe un amestec-model, alcătuit din soluțiile a substanței de analizat și posibilele impurități (30 μg/ml) luate în părți egale. Condițiile cromatografice: coloana Nucleodur C18 – 5 μm (100 mm x 4 mm), detector UV-VIS, lungimea de undă 258 nm, temperatura coloanei 30 °C, debitul fazei mobile 1,0 mL/min, volumul de injecție 20 μl; faza mobilă: acetonitril:metanol:acid fosforic 0,1%: apă – 25:15:30:30, cu eluție izocratică; timpul de retenție pentru Dioxoindolinonă 4,0. Condițiile cromatografice selectate permit o separare satisfăcătoare a impurităților specifice de substanța de analizat (rezoluția 3,9). Valoarea ariei picului oricărei impurități prezente pe cromatograma soluției de analizat este cel mult 1,5% față de aria picului a soluției standard de Dioxoindolinonă.

**Concluzii.** Metoda elaborată poate fi utilizată pentru identificarea și dozarea atât a substanței active cât și a impurităților specifice și a produșilor de degradare, în timpul analizelor de rutină, dar și pe parcursul studiilor de stabilitate pentru Dioxoindolinonă.

**Cuvinte-cheie.** Dioxoindolinonă, HPLC, impurități specifice.

### Bibliografie.

1. Chiriță, C., Marineci, C. D., Zbârcea, C. E., Mihai, D. P., Ștefanet, T., Valica, V., Negreș S. Cercetarea acțiunii antidepresive a unui nou derivat de 2-indolinonă / în: Farmacia: de la inovare la bună practică farmaceutică, CNFR, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie, 2021, p.172.
2. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances.  
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>

---

**Autorii sunt recunoscători pentru finanțarea acestei cercetări în cadrul subprogramului „Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală” (codul 080301).**

---

CZU: 615.276.074:543.544.5

**DETERMINATION OF THE PURITY OF DIOXOINDOLINONE BY THE METHOD OF HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY****Tatiana ȘTEFANEȚ<sup>1,2</sup>, Eugenia STÎNGACI<sup>3</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Tatiana TREAPIȚÎNA<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>, Fliur MACAEV<sup>2,3</sup>***<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>2</sup>Drug Development Center, „Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>3</sup>Organic Synthesis Laboratory, Institute of Chemistry, Moldova State University*Autor corespondent\*: [tatiana.stefanet@usmf.md](mailto:tatiana.stefanet@usmf.md)**Introduction.** Purity verification is an essential requirement for ensuring the quality of pharmaceutical products, as impurities can reduce therapeutic effectiveness and compromise their safety.**Aim of the study.** Development of the HPLC method for the determination of specific impurities in Dioxoindolinone – native product, derivative of isatin with an important pharmacological potential (MAO inhibition action).**Material and methods.** Dioxoindolinone (1'-(2-oxo-propyl)-spiro[[1,3]dioxolane-2',3'-indolin]-2'-one), experimental synthesis series and specific impurities served as the object of study possible (isatin – initial substance, ketal isatin – intermediate product and acetone – decomposition product); Shimadzu LC-20AD liquid chromatograph with UV-detector SPD-20A, solvents and reagents in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia.**Results.** The research was performed using a model solution, composing of the analysed substance and possible impurities (30 µg/ml) in equal parts. Chromatography conditions: Nucleodur column C18 – 5 µm (100 mm x 4 mm), UV-VIS detector, 258 nm wavelength, column temperature of 30 °C, debit of the mobile phase 1,0 mL/min, injection volume 20 µl; mobile phase: acetonitril:metanol:phosphoric acid 0,1%: apă – 25:15:30:30, with isocratic elution; retention time for Dioxoindolinone 4.0. The selected chromatography conditions allow a satisfying isolation of the specific impurities from the analysed substance (resolution 3,9). The value of the peak area of any impurity present on the chromatogram of the analyzed solution is at most 1.5% of the peak area of the Dioxoindolinone standard solution.**Conclusions.** The elaborated method allowed the determination and dosing of specific impurities in Dioxoindolinone and will serve as support for the compilation of the Analytical Normative Documentation for this substance.**Key words.** Dioxoindolinone, HPLC, specific impurities.**Bibliography.**

1. Chiriță, C., Marineci, C. D., Zbârcea, C. E., Mihai, D. P., Ștefanet, T., Valica, V., Negreș S. Cercetarea acțiunii antidepresive a unui nou derivat de 2-indolinonă / în: Farmacia: de la inovare la bună practică farmaceutică, CNFR, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie, 2021, p.172.
2. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances.

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>

---

**The authors are grateful for the funding of this research under the subprogramme „Development of new pharmaceutical products from local raw material” (code 080301).**

---

**Authors' ORCID**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Tatiana Ștefanet   | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2060-8382">https://orcid.org/0000-0003-2060-8382</a> |
| Eugenia Stîngaci   | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0731-3424">https://orcid.org/0000-0003-0731-3424</a> |
| Ecaterina Mazur    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0725-8410">https://orcid.org/0000-0003-0725-8410</a> |
| Tatiana Treapițina | <a href="https://orcid.org/0000-0009-0407-8263">https://orcid.org/0000-0009-0407-8263</a> |
| Vladimir Valica    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1068-5504">https://orcid.org/0000-0002-1068-5504</a> |
| Fliur Macaev       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3094-1990">https://orcid.org/0000-0002-3094-1990</a> |



CZU: 615.216.85.07

## STANDARDIZAREA PICĂTURILOR AURICULARE COMBINATE

Eugeniu NICOLAI<sup>1</sup>, Sergiu PARIU<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>, Livia UNCUI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor, <sup>2</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [eugeniu.nicolai@usmf.md](mailto:eugeniu.nicolai@usmf.md)

**Introducere.** Standardizarea picăturilor auriculare combinate reprezintă un pas esențial în asigurarea eficacității și siguranței acestui tip de tratament, destinat în special gestionării afecțiunilor inflamatorii și infecțioase ale urechii. În contextul creșterii incidenței infecțiilor auriculare și a cerințelor pentru soluții terapeutice mai eficiente, dezvoltarea unor formulări combinate ce includ substanțe active cu proprietăți sinergice devine o prioritate [1]. Standardizarea picăturilor cu combinații de doze fixe prezintă însă particularități și provocări specifice, cum ar fi asigurarea unei stabilități chimice și fizice între componente, compatibilitatea excipienților, precum și menținerea unui profil de eliberare controlat și reproductibil al fiecărei substanțe active. Acest demers necesită metode riguroase de testare și optimizare pentru a garanta un răspuns terapeutic constant și previzibil [2].

**Scopul lucrării.** Realizarea studiilor analitice de standardizare a picăturilor auriculare cu conținut de clorhidrat de ciprofloxacina, dexametazonă, loratadină și ulei volatile de busuioc.

**Material și metode.** În vederea standardizării picăturilor auriculare combinate ce conțin clorhidrat de ciprofloxacina (CIP), dexametazonă (DEX), loratadină (LOR) și ulei volatil de busuioc (UVB), s-au utilizat trei serii de picături produse în laborator și au fost identificați parametrii de calitate conform cerințelor Farmacopeei Române, ediția a X-a, și Farmacopeei Europene, ediția 11.0.

**Rezultate.** În cadrul studiului, formularea a fost descrisă ca o suspensie vâscoasă, transparentă, cu miros specific de busuioc, corespunzând standardelor OTOGUTTAE (Ph. Eur., 04/2011:0652). Pentru identificarea substanțelor active, s-a aplicat cromatografia de înaltă performanță (HPLC), iar valorile timpului de retenție pentru CIP, DEX, LOR și UVB din soluțiile probă au confirmat selectivitatea metodei, corespunzând valorilor soluțiilor standard. Intervalul de pH al picăturilor a fost stabilit între 5,0 și 7,0, măsurat prin metoda potențiometrică (Ph. Eur. 2.2.3). Determinarea concentrațiilor de substanțe active prin HPLC a confirmat conținutul în limitele specificate, cu CIP între 0,291 g și 0,309 g, DEX între 0,0194 g și 0,0206 g, LOR între 0,0194 g și 0,0206 g, și UVB între 0,388 g și 0,412 g, toate cu o variabilitate de  $\pm 3\%$ . Stabilitatea formulării a fost evaluată pentru 24 de luni la o temperatură de depozitare sub 25°C. Pentru ambalare, picăturile sunt distribuite în flacoane de 5 ml din polietilenă albă, prevăzute cu dop picurător și capac de siguranță, însoțite de prospect și ambalate în cutii individuale de carton. Etichetarea include seria de fabricație, data fabricației și data expirării, conform standardelor de calitate farmaceutică stabilite. În urma procedurii de standardizare, s-a definit Specificația de calitate pentru produsul farmaceutic, inclusiv Monografia Farmaceutică și Regulamentul Tehnologic de producere.

**Concluzii** Standardizarea picăturilor auriculare combinate cu clorhidrat de

ciprofloxacina, dexametazonă, loratadină și ulei volatil de busuioc a condus la obținerea unui produs farmaceutic sigur și eficient pentru tratamentul otitelor, respectând rigorile Farmacopeei Române și Europene. Caracteristicile fizico-chimice, incluzând transparența, vâscozitatea și pH-ul formulării, au îndeplinit specificațiile de calitate, iar identificarea prin HPLC a confirmat prezența și concentrația substanțelor active în limitele acceptate. De asemenea, metoda de ambalare și marcajul corespunzător asigură păstrarea calității produsului și conformitatea cu normele de siguranță. Studiile de stabilitate au validat astfel specificația și procedurile tehnologice aplicate în producerea picăturilor.

**Cuvinte cheie:** picături auriculare combinate, standardizare, calitate.

### Bibliografie.

1. Leong, J.-L.; Chen, C.-H.; Huang, C.-Y.; Cheng, H.-L.; Chu, Y.-C.; Chang, C.-Y.; Cheng, Y.-F. Combination Therapy and Single-Modality Treatment for Acute Low-Tone Hearing Loss: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 866. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070866>
2. Nicolai E, Vislough O, Valica V, Parii S, Uncu L. Stability studies of combined ear drops for the treatment of otitis. *Mold Med J.* 2020;63(3):43-50. DOI: 10.5281/ZENODO.3958557

CZU: 615.216.85.07

## STANDARDIZATION OF COMBINED EAR DROPS

Eugeniu NICOLAI<sup>1</sup>, Sergiu PARIU<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Drug Development Center, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [eugeniu.nicolai@usmf.md](mailto:eugeniu.nicolai@usmf.md)

**Introduction.** The standardization of combined ear drops is an essential step in ensuring the efficacy and safety of this type of treatment, particularly aimed at managing inflammatory and infectious conditions of the ear. In the context of the increasing incidence of ear infections and the demand for more effective therapeutic solutions, the development of combined formulations that include active substances with synergistic properties has become a priority [1]. However, the standardization of drops with fixed-dose combinations presents specific characteristics and challenges, such as ensuring chemical and physical stability between components, excipient compatibility, and maintaining a controlled and reproducible release profile for each active substance. This endeavor requires rigorous testing and optimization methods to guarantee a consistent and predictable therapeutic response [2].

**Aim of the study.** To perform analytical studies for the standardization of ear drops containing ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone, loratadine, and basil essential oil.

**Material and methods.** For the standardization of the combined ear drops containing ciprofloxacin hydrochloride (CIP), dexamethasone (DEX), loratadine (LOR), and basil essential oil (UVB), three batches of drops produced in the laboratory were used, and quality parameters were identified according to the requirements of the Romanian Pharmacopoeia, 10th edition, and the European Pharmacopoeia, 11th edition.

**Results.** In this study, the formulation was described as a viscous, transparent suspension with a specific basil odor, conforming to the OTOGUTTAE standards (Ph. Eur., 04/2011:0652). High-performance liquid chromatography (HPLC) was applied for the identification of active substances, and the retention time values for CIP, DEX, LOR, and UVB

in the test solutions confirmed the selectivity of the method, corresponding to the standard solution values. The pH range of the drops was established between 5.0 and 7.0, measured by the potentiometric method (Ph. Eur. 2.2.3). The determination of active substance concentrations by HPLC confirmed the content within specified limits, with CIP between 0.291 g and 0.309 g, DEX between 0.0194 g and 0.0206 g, LOR between 0.0194 g and 0.0206 g, and UVB between 0.388 g and 0.412 g, all with a variability of  $\pm 3\%$ . The stability of the formulation was evaluated for 24 months at a storage temperature below 25°C. For packaging, the drops are distributed in 5 ml white polyethylene bottles with a dropper cap and safety closure, accompanied by an insert and packaged in individual cardboard boxes. Labeling includes the batch number, manufacturing date, and expiration date, in accordance with established pharmaceutical quality standards. Following the standardization procedure, the Quality Specification for the pharmaceutical product, including the Pharmacopoeial Monograph and the Technological Regulation for production, was defined.

**Conclusions.** The standardization of combined ear drops with ciprofloxacin hydrochloride, dexamethasone, loratadine, and basil essential oil has led to the development of a safe and effective pharmaceutical product for the treatment of otitis, complying with the requirements of the Romanian and European Pharmacopoeia. The physicochemical characteristics, including transparency, viscosity, and pH of the formulation, met the quality specifications, and identification by HPLC confirmed the presence and concentration of active substances within acceptable limits. Furthermore, the packaging method and appropriate labeling ensure the maintenance of product quality and compliance with safety regulations. Stability studies thus validated the specification and technological procedures applied in the production of the drops.

**Key words:** combined ear drops, standardization, quality.

### Bibliography.

1. Leong, J.-L.; Chen, C.-H.; Huang, C.-Y.; Cheng, H.-L.; Chu, Y.-C.; Chang, C.-Y.; Cheng, Y.-F. Combination Therapy and Single-Modality Treatment for Acute Low-Tone Hearing Loss: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 866. <https://doi.org/10.3390/brainsci12070866>
2. Nicolai E, Vislouh O, Valica V, Parii S, Uncu L. Stability studies of combined ear drops for the treatment of otitis. *Mold Med J.* 2020;63(3):43-50. DOI: 10.5281/ZENODO.3958557

### Authors' ORCID

|                 |   |
|-----------------|---|
| Eugeniu Nicolai | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4666-9335">https://orcid.org/0000-0003-4666-9335</a> |
| Sergiu Parii    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2229-4444">https://orcid.org/0000-0003-2229-4444</a> |
| Vladimir Valica | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1068-5504">https://orcid.org/0000-0002-1068-5504</a> |
| Livia Uncu      | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3453-2243">https://orcid.org/0000-0003-3453-2243</a> |

CZU: 547.567.2:582+543.544.5

## ELABORAREA METODEI DE DOZARE A TIMOCHINONEI ÎN PLASMĂ SANGUINĂ

Pavel BULGAC<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>\*

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [vladimir.valica@usmf.md](mailto:vladimir.valica@usmf.md)

**Introducere.** Timochinona (TQ) este un compus chimic, din grupa benzochinonelor, depistat în unele specii de plante, cum ar fi *Nigella sativa* și *Monarda fistulosa*, care posedă un șir de proprietăți farmacologice: antioxidant, antiinflamator, antimicrobian, anticancerigen, antiglicemic, neuro și hepatoprotector [1,2]. Pentru dozarea TQ în material biologic, în literatură se propune metoda HPLC, însă unii autorii atenționează asupra problemei regăsirii analitului din plasmă.

**Scopul lucrării.** Elaborarea și validarea metodei HPLC de dozare a TQ în plasma sanguină, pentru aplicare în studii de biodisponibilitate și farmacocinetice.

**Material și metode.** Substanța TQ, luată în studiu, a fost izolată din părțile aeriene de monardă de către cercetătorii Centrului Științific al Medicamentului în cadrul proiectului Program de Stat (2020-2023): 20.80009.8007.14. Probele model cu derivatul TQ au fost preparate pe plasma sanguină de la donatori. Probele s-au analizat la cromatograful de lichide de înaltă performanță „Agilent 1260” cu detector UV-VIS cu șir de diode (DAD) și injector automat. Reactivii și solvenții utilizați au fost procurați de la Sigma-Aldrich.

**Rezultate.** Capacitatea maximă a plasmei sanguine de a lega TQ este circa 70-80 mg/l, iar concentrațiile mai joase se leagă practic complet și ireversibil, ceea ce face imposibilă determinarea TQ nemodificate la doze subletale. Se propune obținerea derivatului stabil al TQ imediat la prelevarea probei de material biologic. Reieșind din proprietățile chimice ale TQ, s-a selectat reacția cu 2-mercaptoetanol (ME), care parcurge același mecanism, ca și reacțiile TQ cu compuși tiolici naturali, dar cu o viteză mărită. S-a studiat cinetica reacției de derivatizare a TQ, fiind selectate și optimizate procedurile de preparare a probelor de plasmă pentru analiza HPLC. S-au propus 2 tehnici de preparare a probelor: deproteinizarea cu solvenți organici: amestec acetonitril–metanol (9:1) și extracția lichidă în varianta omogenă. Metoda elaborată de dozare a TQ în plasmă a fost validată după următorii parametri: linearitatea, domeniul de concentrații, limita de cuantificare, acuratețea, precizia, regăsirea analitului în probe, stabilitatea derivatului în probe preparate și material biologic.

**Concluzii** În urma validării metodei HPLC de dozare a derivatului TQ în plasma sanguină s-au evaluat valorile de regăsire a analitului din plasmă și stabilitatea lui pe termen scurt în probele preparate. Rezultatele validării demonstrează că metoda analitică propusă poate fi utilizată pentru dozarea TQ în plasma sanguină în diapazonul concentrațiilor 0,78-160 mg/l, prin deproteinizare cu solvenți organici și prin extracția omogenă, suficientă pentru efectuarea studiilor preclinice pe animale de laborator.

**Cuvinte cheie:** HPLC, timochinonă, plasmă, farmacocinetică.

### Bibliografie.

- [1] C.C. Woo, A.P. Kumar, G. Sethi Tan, K.H.B. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2012, 83, 443–451.
- [2] Salmani J. M. M., Asghar S., Lv H. and Zhou J., „Aqueous solubility and degradation kinetics of the phytochemical anticancer thymoquinone; probing the effects of solvents, pH and light,” *Molecules*, vol. 19, no. 5, pp. 5925–5939, 2014, doi: 10.3390/molecules19055925.



CZU: 547.567.2:582+543.544.5

## DEVELOPMENT OF THE METHOD FOR DETERMINATION OF THYMOQUINONE IN BLOOD PLASMA

Pavel BULGAC<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2 \*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, <sup>2</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [vladimir.valica@usmf.md](mailto:vladimir.valica@usmf.md)

**Introduction.** Thymoquinone (TQ) is a chemical compound, belonging to the benzoquinone group, detected in some plant species, such as *Nigella sativa* and *Monarda fistulosa*, which possesses a number of pharmacological properties: antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, anticarcinogenic, antiglycemic, neuro- and hepatoprotective [1,2]. For the determination of TQ in biological material, the HPLC method is proposed in the literature, but some authors warn about the problem of finding the analyte in plasma.

**Aim of the study.** Development and validation of the HPLC method for determination of TQ in blood plasma, applicable in bioavailability and pharmacokinetic studies.

**Material and methods.** The TQ substance, taken in the study, was isolated from the aerial parts of monarda by the researchers of the Scientific Drug Center within the project State Program (2020-2023): 20.80009.8007.14. TQ derivative model samples were prepared on blood plasma from donors. The samples were analyzed on the high-performance liquid chromatograph „Agilent 1260” with UV-VIS diode-array UV-VIS detector (DAD) and automatic injector. The reagents and solvents used were purchased from Sigma-Aldrich.

**Results.** The maximum blood plasma binding capacity for TQ is approximately 70-80 mg/l, at lower concentrations binding nearly completely and irreversibly, preventing the detection of unchanged TQ at sub-lethal doses. To address this, a stable TQ derivative is created directly upon sampling, using a reaction with 2-mercaptoethanol (ME) for faster kinetics, similar to TQ's natural thiol reactions. The derivatization kinetics were studied, and HPLC plasma sample preparation methods were optimized, including two techniques: acetonitrile-methanol (9:1) deproteinization and liquid extraction. The validated TQ detection method in plasma met standards for linearity, quantification limits, accuracy, precision, analyte recovery, and derivative stability.

**Conclusion.** Following the validation of the HPLC method for dosing the TQ derivative in blood plasma, the recovery values of the analyte in the plasma and its short-term stability in the prepared samples were evaluated. The results of the validation demonstrate that the proposed analytical method can be used for TQ dosing in blood plasma in the concentration range 0.78-160 mg/l, by deproteinization with organic solvents and by homogeneous extraction, sufficient to perform preclinical studies on laboratory animals.

**Key words:** HPLC, thymoquinone (TQ), plasma, pharmacokinetics.

### Bibliography.

- [1] C.C. Woo, A.P. Kumar, G. Sethi Tan, K.H.B. Thymoquinone: Potential cure for inflammatory disorders and cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2012, 83, 443–451.
- [2] Salmani J. M. M., Asghar S., Lv H. and Zhou J., „Aqueous solubility and degradation kinetics of the phytochemical anticancer thymoquinone; probing the effects of solvents, pH and light,” *Molecules*, vol. 19, no. 5, pp. 5925–5939, 2014, doi: 10.3390/molecules19055925.

### Author's ORCID

Vladimir Valica

<https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>

CZU: 582.734.3:581.192

**EVALUAREA APLICĂRII METODELOR INSTRUMENTALE ÎN ANALIZA POLIFENOLILOR DIN *A. MELANOCARPA* (MICHX.) ELLIOT**Iulia BOZBEI<sup>1</sup>, Anastasia TIPA<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>3</sup>, Livia UNCU<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor, <sup>3</sup>Catedra de Farmacognozie și botanică farmaceutică; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introducere.** *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, cunoscută și sub denumirea de scoruș negru, este o specie de plantă din familia Rosaceae, renumită pentru conținutul său ridicat de polifenoli, în special antociani și flavonoide. Acești compuși bioactivi au atras atenția cercetătorilor datorită multiplelor proprietăți antioxidante, antiinflamatoare și de protecție cardiovasculară. În ultimele decenii, interesul pentru produsele naturale cu activitate biologică semnificativă a crescut substanțial, iar *A. melanocarpa* a devenit un subiect de cercetare important pentru dezvoltarea suplimentelor alimentare și a produselor farmaceutice[1]. Pentru analiza compușilor bioactivi din produsele vegetale și extractive sunt necesare metode instrumentale, care asigură o separare precisă, identificare și cuantificare a compușilor de interes, permițând o evaluare riguroasă a potențialului terapeutic al acestei specii [2].

**Scopul lucrării.** Evaluarea aplicabilității și performanțelor metodelor instrumentale în analiza polifenolilor din organele plantei sp. *A. melanocarpa*.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat pe baza unei cercetări bibliografice extinse, axată pe evaluarea celor mai recente și avansate metode instrumentale utilizate în analiza polifenolilor. Pentru această evaluare, au fost selectate și analizate articole științifice (cca 50), publicate în reviste recunoscute internațional și indexate în bazele de date PubMed, Scopus și Web of Science, în perioada 2013-2023. Selecția articolelor s-a realizat pe baza următoarelor criterii: (1) relevanța metodologică pentru analiza polifenolilor, (2) utilizarea tehnicilor instrumentale moderne pentru diferite scopuri, (3) validitatea și reproductibilitatea rezultatelor raportate. Au fost excluse studiile care nu prezentau detalii metodologice suficiente sau care utilizau tehnici considerate depășite. Cuvintele-cheie folosite pentru căutare au inclus: „*A. melanocarpa* polyphenols,” „HPLC polyphenols analysis,” „mass spectrometry polyphenols,” și „spectroscopic methods for polyphenols.” Articolele au fost analizate comparativ, în funcție de metodele utilizate, sensibilitatea, specificitatea și aplicabilitatea acestora în determinarea și cuantificarea polifenolilor din *A. melanocarpa*. S-a pus accent pe identificarea avantajelor și limitărilor fiecărei metode instrumentale, cu scopul de a oferi o evaluare critică a tehnologiilor aplicate în acest domeniu de cercetare.

**Rezultate.** Evaluarea articolelor selectate a identificat o varietate de tehnici analitice, fiecare oferind avantaje specifice în funcție de Scopul lucrării și tipul de polifenoli țintiți. Principalele metode instrumentale identificate au fost: cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC), metoda cel mai des întâlnită în studiile analizate, utilizată în 63% dintre articole. HPLC cu diferite tipuri de detecție (UV, DAD, MS) a permis separarea și cuantificarea eficientă a principalilor polifenoli din *Aronia melanocarpa*, precum flavonoidele și acizii fenolici. Majoritatea studiilor au folosit HPLC cu detecție UV, oferind

o metodă rapidă și reproductibilă pentru evaluarea compușilor fenolici din extracte. Aplicarea spectroscopiei de masă (MS), în special tehnicile cuplate HPLC-MS și LC-MS/MS a fost frecvent raportată în studiile avansate de metabolomică, oferind o sensibilitate crescută și capacitatea de a identifica polifenolii cu precizie înaltă, chiar la concentrații foarte mici. Aceste metode au fost utilizate în caracterizarea detaliată a profilului polifenolic al fructelor și derivatelor din *A. melanocarpa*. Spectrofotometria UV-Vis a fost utilizată în aproximativ 20% dintre articolele revizuite, fiind o metodă simplă și accesibilă pentru determinarea totală a conținutului de polifenoli și a capacității antioxidante. Deși are limitări în ceea ce privește specificitatea, această metodă a fost apreciată pentru costurile reduse și aplicabilitatea în *screening*-ul inițial al extractelor. Tehnicile electrochimice, deși mai puțin utilizate (raportate în 12% studii), au oferit o alternativă promițătoare pentru detectarea polifenolilor din extractele de *A. melanocarpa*, având avantaje în analiza rapidă și capacitatea de a evalua activitatea antioxidantă în timp real. O mică parte din articole (cca 5%) au utilizat metode precum spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară (RMN) și infraroșu cu transformată Fourier (FTIR) pentru caracterizarea structurală a polifenolilor. Aceste metode au fost utile în confirmarea structurii chimice și în investigarea interacțiunilor dintre polifenoli și alte molecule din matricea complexă a extractului.

**Concluzii** Rezultatele studiului denotă că, metodele cromatografice și spectrometrice au fost dominante în analiza polifenolilor din *A. melanocarpa*, HPLC fiind metoda de referință. Metodele spectrofotometrice și electrochimice au fost apreciate pentru simplitate și eficiență, în timp ce tehnicile avansate, precum HPLC-MS și FTIR, au oferit o caracterizare mai detaliată și precisă a compușilor fenolici specifici.

**Cuvinte cheie:** *A. melanocarpa*, polifenoli, dozare, metode de analiză, cromatografie, spectrofotometrie.

### **Bibliografie.**

1. Kaloudi T, Tsimogiannis D, Oreopoulou V. Aronia Melanocarpa: Identification and Exploitation of Its Phenolic Components. *Molecules*. 2022 Jul 8;27(14):4375. doi: 10.3390/molecules27144375. PMID: 35889248; PMCID: PMC9316529.
2. Saracila, Mihaela, Arabela Elena Untea, Alexandra Gabriela Oancea, Iulia Varzaru, and Petru Alexandru Vlaicu. „Comparative Analysis of Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) Fruit, Leaves, and Pomace for Their Phytochemical Composition, Antioxidant Potential, and Polyphenol Bioaccessibility” *Foods*. 2024, 13, no. 12: 1856. <https://doi.org/10.3390/foods13121856>

CZU: 582.734.3:581.192

**EVALUATION OF THE APPLICATION OF INSTRUMENTAL METHODS IN THE ANALYSIS OF POLYPHENOLS FROM *A. MELANOCARPA* (MICHX.) ELLIOT**Iulia BOZBEI<sup>1</sup>, Anastasia TIPA<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>3</sup>, Livia UNCU<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>2</sup>Drug Development Center, <sup>3</sup>Department of Pharmacognosy and pharmaceutical botany; State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Republic of Moldova

Corresponding author\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introduction.** *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, also known as black chokeberry, is a plant species within the Rosaceae family, renowned for its high polyphenol content, especially anthocyanins and flavonoids. These bioactive compounds have attracted researchers' attention due to their potent antioxidant, anti-inflammatory, and cardiovascular protective properties. Over recent decades, interest in natural products with significant biological activity has substantially increased, and *A. melanocarpa* has become a pivotal research focus for the development of dietary supplements and pharmaceutical products [1]. To analyze the bioactive compounds in plant-based and extractive products, instrumental methods are essential, ensuring precise separation, identification, and quantification of targeted compounds, thereby allowing a rigorous evaluation of the therapeutic potential of this species [2].

**Aim of the study.** The assessment of the applicability and performance of instrumental methods in the analysis of polyphenols from the organs of *A. melanocarpa* species.

**Material and methods.** This study was based on an extensive literature review, focusing on evaluating the most recent and advanced instrumental methods used in polyphenol analysis. For this evaluation, approximately 50 scientific articles, published in internationally recognized journals and indexed in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases from 2013 to 2023, were selected and analyzed. Article selection was conducted based on the following criteria: (1) methodological relevance for polyphenol analysis, (2) utilization of modern instrumental techniques for various purposes, and (3) validity and reproducibility of reported results. Studies lacking sufficient methodological details or employing outdated techniques were excluded. The search Key words included: „*A. melanocarpa* polyphenols,” „HPLC polyphenols analysis,” „mass spectrometry polyphenols” and „spectroscopic methods for polyphenols.” The articles were comparatively analyzed based on the methods used, sensitivity, specificity, and applicability in determining and quantifying polyphenols from *A. melanocarpa*. Emphasis was placed on identifying the advantages and limitations of each instrumental method to provide a critical evaluation of the technologies applied in this research area.

**Results.** The evaluation of the selected articles identified a variety of analytical techniques, each offering specific advantages depending on the study's purpose and the targeted polyphenols. The main instrumental methods identified included high-performance liquid chromatography (HPLC), the most frequently encountered method, utilized in 63% of the articles. HPLC with various types of detection (UV, DAD, MS) enabled efficient separation and quantification of the primary polyphenols from *A. melanocarpa*, such as flavonoids and phenolic acids. Most studies used HPLC with UV detection, providing a rapid and reproducible method for assessing phenolic compounds



in extracts. Mass spectrometry (MS) spectroscopy, particularly HPLC-MS and LC-MS/MS coupled techniques, was frequently reported in advanced metabolomic studies, offering enhanced sensitivity and the ability to identify polyphenols with high precision, even at very low concentrations. These methods were employed in the detailed characterization of the polyphenolic profile of *A. melanocarpa* fruits and derivatives. UV-Vis spectrophotometry was used in approximately 20% of the reviewed articles as a simple and accessible method for determining the total polyphenol content and antioxidant capacity. Although it has limitations in specificity, this method was valued for its low costs and applicability in the preliminary screening of extracts. Electrochemical techniques, though less utilized (reported in 12% of studies), provided a promising alternative for polyphenol detection in *A. melanocarpa* extracts, offering advantages in rapid analysis and the ability to evaluate antioxidant activity in real time. A small portion of the articles (approximately 5%) utilized methods such as nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy for the structural characterization of polyphenols. These methods were useful in confirming chemical structures and investigating interactions between polyphenols and other molecules within the complex matrix of the extract.

**Conclusions.** The study results indicate that chromatographic and spectrometric methods dominated in the analysis of polyphenols from *A. melanocarpa*, with HPLC serving as the reference method. Spectrophotometric and electrochemical methods were appreciated for their simplicity and efficiency, while advanced techniques such as HPLC-MS and FTIR provided more detailed and precise characterization of specific phenolic compounds.

**Key words:** *A. melanocarpa*, polyphenols, quantification, analysis methods, chromatography, spectrophotometry.

### Bibliography.

1. Kaloudi T, Tsimogiannis D, Oreopoulou V. Aronia Melanocarpa: Identification and Exploitation of Its Phenolic Components. *Molecules*. 2022 Jul 8;27(14):4375. doi: 10.3390/molecules27144375. PMID: 35889248; PMCID: PMC9316529.
2. Saracila, Mihaela, Arabela Elena Untea, Alexandra Gabriela Oancea, Iulia Varzaru, and Petru Alexandru Vlaicu. „Comparative Analysis of Black Chokeberry (*Aronia melanocarpa* L.) Fruit, Leaves, and Pomace for Their Phytochemical Composition, Antioxidant Potential, and Polyphenol Bioaccessibility” *Foods*. 2024, 13, no. 12: 1856. <https://doi.org/10.3390/foods13121856>

### Authors' ORCID

Iulia Bozbei <https://orcid.org/0000-0009-0680-9277>  
Tatiana Calalb <https://orcid.org/0000-0002-8303-3670>  
Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 615.214.32.074:543.422.3-74

## APLICAREA METODEI SPECTROFOTOMETRICE ÎN INFRAROȘU PENTRU IDENTIFICAREA DIOXOINDOLINONEI

Tatiana ȘTEFANEȚ<sup>\*1,2</sup>, Eugenia STÎNGACI<sup>3</sup>, Silvia MELNIC<sup>3</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>,  
Fliur MACAEV<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a Medicamentului, <sup>3</sup>Catedra de chimie generală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; <sup>4</sup>Laboratorul sinteză organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [tatiana.stefanet@usmf.md](mailto:tatiana.stefanet@usmf.md)

**Introducere.** Metoda spectrofotometrică în infraroșu (IR) este o metodă optică spectrală utilizată pentru confirmarea structurii compușilor nou-sintetizați sau identificarea substanțelor medicamentoase, bazată pe absorbția unor radiații din acest domeniu.

**Scopul lucrării.** Cercetarea și descrierea spectrului IR a Dioxoindolinonei – potențial produs autohton cu acțiune anxiolitică și antidepresivă (conform studiilor preliminare).

**Material și metode.** Spectrele FTIR au fost înregistrate la spectrometrul FTIR cu accesoriu ATR (reflexie totală atenuată) Spectrum-100 Perkin-Elmer în intervalul 4000-650  $\text{cm}^{-1}$  în cadrul Institutului de Chimie, USM.

**Rezultate.** În analiza spectrului IR al Dioxoindolinonei, s-a urmărit identificarea benzilor de absorbție specifice substanței studiate. Trei benzi de absorbție la 3066, 2972 și 2903  $\text{cm}^{-1}$ , au fost atribuite diferitelor tipuri de vibrații de întindere C-H (inel aromatic, grupări metil și metilen). Regiunea „amprentelor digitale” (1700-400  $\text{cm}^{-1}$ ) conține benzi de absorbție înguste și de intensitate mare, asociate vibrațiilor specifice ale legăturilor chimice din molecula dată. Cea mai intensă bandă spectrală la 1735-1718  $\text{cm}^{-1}$  este atribuită vibrației  $\nu(\text{C}=\text{O})$ . Ea este relativ lată din cauza prezenței a două grupe C=O distincte, ale căror benzi se suprapun. Benzile caracteristice ale inelului benzenic,  $\nu(\text{C}=\text{C})$ , se observă la 1619 și 1473  $\text{cm}^{-1}$ . Regiunea 1210-977  $\text{cm}^{-1}$  evidențiază benzi de deformare planare,  $\delta(\text{C}-\text{H})$  din segmentul aromatic. Vibrațiile de deformare neplanare C-H ale inelului benzenic 1,2-substituit apar la 750  $\text{cm}^{-1}$ , această bandă, confirmă prezența a patru atomi de hidrogen adiacenți la sistemul benzenic, indicând că acesta este orto-bisubstituit. Benzile de absorbție din intervalul 1495-1366  $\text{cm}^{-1}$  sunt atribuite vibrațiilor de deformare ale grupurilor CH-, -CH<sub>2</sub>- și CH<sub>3</sub>-. Pentru grupul CH<sub>3</sub>-, vibrațiile de deformare ale atomilor de hidrogen generează două benzi în spectru: banda la 1495  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ , și cea la 1366  $\text{cm}^{-1}$ , atribuită  $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ . Grupa -CH<sub>2</sub>- este reprezentată de o bandă de absorbție de intensitate medie la 767  $\text{cm}^{-1}$ . Benzile de absorbție intense la 1291  $\text{cm}^{-1}$  și 1075  $\text{cm}^{-1}$  sunt asociate cu vibrațiile  $\nu_{\text{as}}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$  și  $\nu_{\text{s}}(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ , respectiv. Benzile de absorbție ale vibrațiilor de valență ale grupului C-N, de diferite tipuri, se regăsesc în intervalul 1103-1320  $\text{cm}^{-1}$ . Vibrațiile  $\nu(\text{C}-\text{N}-\text{C})$  apar ca o bandă puternică la 1135  $\text{cm}^{-1}$ .

**Concluzii.** A fost cercetat spectrul IR de absorbție al Dioxoindolinonei, evidențiind benzi de absorbție care diferențiază Dioxoindolinona de alte substanțe și permit utilizarea lor pentru demonstrarea structurii și identificarea acesteia.

**Cuvinte cheie.** Dioxoindolinonă, spectrofotometria în IR.

## Bibliografie.

J.M. Chalmers, P.R. Griffiths: „Handbook of Vibrational Spectroscopy. Theory and Instrumentation”, John Wiley & Sons Ltd., 2002.

---

**Autorii sunt recunoscători pentru finanțarea acestei cercetări în cadrul subprogramului „Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală” (codul 080301).**

---

CZU: 615.214.32.074:543.422.3-74

### APPLICATION OF THE INFRARED SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE IDENTIFICATION OF DIOXOINDOLINONE

Tatiana ȘTEFANET<sup>\*1,2</sup>, Eugenia STÎNGACI<sup>3</sup>, Silvia MELNIC<sup>3</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>,  
Fliur MACAEV<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, <sup>2</sup>Drug Development Center, <sup>3</sup>Department of General Chemistry, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>4</sup>Organic Synthesis Laboratory, Institute of Chemistry, Moldova State University

Autor corespondent\*: [tatiana.stefanet@usmf.md](mailto:tatiana.stefanet@usmf.md)

**Introduction.** The infrared (IR) spectrophotometric method is a spectral optical method used for the confirmation of the structure of newly synthesized compounds or the identification of drug substances, based on the absorption of some radiation varieties in this field.

**Aim of the study.** Research and description of the IR spectrum of Dioxoindolinone – potential native product with anxiolytic and antidepressant action (according to preliminary studies).

**Material and methods.** FTIR spectra were recorded on a Spectrum-100 Perkin-Elmer FTIR spectrometer with an ATR (attenuated total reflection) accessory in the range 4000-650 cm<sup>-1</sup> at the Institute of Chemistry, USM.

**Results.** In the analysis of the IR spectrum of Dioxoindolinone, it was aimed to identify absorption bands specific to the studied substance. Three absorption bands at 3066, 2972 and 2903 cm<sup>-1</sup>, were assigned to different types of C-H stretching vibrations (aromatic ring, methyl and methylene groups). The „fingerprint” region (1700-400 cm<sup>-1</sup>) contains narrow and high-intensity absorption bands associated with specific vibrations of the chemical bonds in the given molecule. The most intense spectral band at 1735-1718 cm<sup>-1</sup> is attributed to the  $\nu(\text{C}=\text{O})$  vibration. It is relatively broad due to the presence of two distinct C=O groups, whose bands overlap. The characteristic bands of the benzene ring,  $\nu(\text{C}=\text{C})$ , are observed at 1619 and 1473 cm<sup>-1</sup>. The 1210-977 cm<sup>-1</sup> region highlights planar strain bands,  $\delta(\text{C}-\text{H})$  from the aromatic segment. The C-H out-of-planar bending vibrations of the 1,2-substituted benzene ring appear at 750 cm<sup>-1</sup>, this band, confirming the presence of four hydrogen atoms adjacent to the benzene system, indicating that it is ortho-bisubstituted. The absorption bands in the range 1495-1366 cm<sup>-1</sup> are attributed to the deformation vibrations of the CH-, -CH<sub>2</sub>- and CH<sub>3</sub>- groups. For the CH<sub>3</sub>- group, the deformation vibrations of the hydrogen atoms generate two bands in the spectrum: the

band at  $1495\text{ cm}^{-1}$ ,  $\delta_{\text{as}}(\text{CH}_3)$ , and the one at  $1366\text{ cm}^{-1}$ , assigned to  $\delta_{\text{s}}(\text{CH}_3)$ . The  $-\text{CH}_2-$  group is represented by an absorption band of average intensity at  $767\text{ cm}^{-1}$ . The intense absorption bands at  $1291\text{ cm}^{-1}$  and  $1075\text{ cm}^{-1}$  are associated with the  $\nu_{\text{as}}(\text{C-O-C})$  and  $\nu_{\text{s}}(\text{C-O-C})$  vibrations, respectively. The absorption bands of the valence vibrations of the C-N group, of various types, are found in the range  $1103\text{--}1320\text{ cm}^{-1}$ . The  $\nu(\text{C-N-C})$  vibrations appear as a strong band at  $1135\text{ cm}^{-1}$ .

**Conclusions.** The IR absorption spectrum of Dioxoindolinone was investigated, revealing absorption bands that differentiate Dioxoindolinone from other substances and allow their use for structure demonstration and identification.

**Key words.** Dioxoindolinone, IR spectrophotometry.

### **Bibliography.**

J.M. Chalmers, P.R. Griffiths: „Handbook of Vibrational Spectroscopy. Theory and Instrumentation”, John Wiley & Sons Ltd., 2002.

---

**The authors are grateful for the funding of this research under the subprogramme „Development of new pharmaceutical products from local raw material” (code 080301).**

---

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Tatiana Ștefanet | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2060-8382">https://orcid.org/0000-0003-2060-8382</a> |
| Eugenia Stîngaci | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0731-3424">https://orcid.org/0000-0003-0731-3424</a> |
| Silvia Melnic    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8498-024X">https://orcid.org/0000-0002-8498-024X</a> |
| Vladimir Valica  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1068-5504">https://orcid.org/0000-0002-1068-5504</a> |
| Fliur Macaev     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3094-1990">https://orcid.org/0000-0002-3094-1990</a> |



CZU: 615.214.32.074:543.544.5

## DETERMINAREA PURITĂȚII DIOXOINDOLINONEI PRIN METODA CROMATOGRAFIEI LICHIDE DE ÎNALTĂ PRESIUNE

Tatiana ȘTEFANEȚ<sup>1, 2\*</sup>, Eugenia STÎNGACI<sup>3</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Tatiana TREAPIȚÎNA<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1, 2</sup>, Fliur MACAEV<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova,

<sup>3</sup>Laboratorul sinteză organică, Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [tatiana.stefanet@usmf.md](mailto:tatiana.stefanet@usmf.md)

**Introducere.** Verificarea purității reprezintă o cerință esențială pentru asigurarea calității produselor farmaceutice, deoarece impuritățile pot diminua eficiența terapeutică și pot compromite siguranța acestora.

**Scopul lucrării.** Elaborarea metodei HPLC pentru determinarea impurităților specifice în Dioxoindolinonă – produs autohton, derivat al izatinei cu un potențial farmacologic important (acțiune de inhibiție a MAO).

**Material și metode.** Drept obiect de studiu au servit Dioxoindolinona (1'-(2-oxo-propil)-spiro[[1,3]dioxolane-2',3'-indolin]-2'-one), serii experimentale de sinteză și impuritățile specifice posibile (izatina – substanța inițială, ketal izatina – produs intermediar și acetona – produs de descompunere); cromatograful de lichide Shimadzu LC-20AD cu UV-detector SPD-20A, solvenți și reagenți în corespundere cu cerințele Farmacopeei Europene.

**Rezultate.** Cercetarea s-a efectuat pe un amestec-model, alcătuit din soluțiile a substanței de analizat și posibilele impurități (30 μg/ml) luate în părți egale. Condițiile cromatografice: coloana Nucleodur C18 – 5 μm (100 mm x 4 mm), detector UV-VIS, lungimea de undă 258 nm, temperatura coloanei 30 °C, debitul fazei mobile 1,0 mL/min, volumul de injecție 20 μl; faza mobilă: acetonitril:metanol:acid fosforic 0,1%: apă – 25:15:30:30, cu eluție izocratică; timpul de retenție pentru Dioxoindolinonă 4,0. Condițiile cromatografice selectate permit o separare satisfăcătoare a impurităților specifice de substanța de analizat (rezoluția 3,9). Valoarea ariei picului oricărei impurități prezente pe cromatograma soluției de analizat este cel mult 1,5% față de aria picului a soluției standard de Dioxoindolinonă.

**Concluzii.** Metoda elaborată poate fi utilizată pentru identificarea și dozarea atât a substanței active cât și a impurităților specifice și a produșilor de degradare, în timpul analizelor de rutină, dar și pe parcursul studiilor de stabilitate pentru Dioxoindolinonă.

**Cuvinte-cheie.** Dioxoindolinonă, HPLC, impurități specifice.

### Bibliografie.

1. Chiriță, C., Marineci, C. D., Zbârcea, C. E., Mihai, D. P., Ștefanet, T., Valica, V., Negreș S. Cercetarea acțiunii antidepressive a unui nou derivat de 2-indolinonă / în: Farmacia: de la inovare la bună practică farmaceutică, CNFR, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie, 2021, p.172.
2. ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances.  
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>

---

**Autorii sunt recunoscători pentru finanțarea acestei cercetări în cadrul subprogramului „Dezvoltarea produselor farmaceutice noi din materie primă locală” (codul 080301).**

---

CZU: 615.214.32.074:543.544.5

**DETERMINATION OF THE PURITY OF DIOXOINDOLINONE BY THE METHOD OF HIGH PRESSURE LIQUID CHROMATOGRAPHY****Tatiana ȘTEFANEȚ<sup>1,2\*</sup>, Eugenia STÎNGACI<sup>3</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Tatiana TREAPIȚÎNA<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>, Fliur MACAEV<sup>2,3</sup>**<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>2</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova, <sup>3</sup>Organic Synthesis Laboratory, Institute of Chemistry, State University of MoldovaAutor corespondent\*: [tatiana.stefanet@usmf.md](mailto:tatiana.stefanet@usmf.md)**Introduction.** Purity verification is an essential requirement for ensuring the quality of pharmaceutical products, as impurities can reduce therapeutic effectiveness and compromise their safety.**Aim of the study.** Development of the HPLC method for the determination of specific impurities in Dioxoindolinone – native product, derivative of isatin with an important pharmacological potential (MAO inhibition action).**Material and methods.** Dioxoindolinone (1'-(2-oxo-propyl)-spiro[[1,3]dioxolane-2',3'-indolin]-2'-one), experimental synthesis series and specific impurities served as the object of study possible (isatin – initial substance, ketal isatin – intermediate product and acetonide – decomposition product); Shimadzu LC-20AD liquid chromatograph with UV-detector SPD-20A, solvents and reagents in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia.**Results.** The research was performed using a model solution, composing of the analysed substance and possible impurities (30 µg/ml) in equal parts. Chromatography conditions: Nucleodur column C18 – 5 µm (100 mm x 4 mm), UV-VIS detector, 258 nm wavelength, column temperature of 30 °C, debit of the mobile phase 1,0 mL/min, injection volume 20 µl; mobile phase: acetonitril:metanol:phosphoric acid 0,1%: apă – 25:15:30:30, with isocratic elution; retention time for Dioxoindolinone 4.0. The selected chromatography conditions allow a satisfying isolation of the specific impurities from the analysed substance (resolution 3,9). The value of the peak area of any impurity present on the chromatogram of the analyzed solution is at most 1.5% of the peak area of the Dioxoindolinone standard solution.**Conclusions.** The elaborated method allowed the determination and dosing of specific impurities in Dioxoindolinone and will serve as support for the compilation of the Analytical Normative Documentation for this substance.**Key words.** Dioxoindolinone, HPLC, specific impurities.**Bibliography.**

- Chiriță, C., Marineci, C. D., Zbârcea, C. E., Mihai, D. P., Ștefanet, T., Valica, V., Negreș S. Cercetarea acțiunii antidepresive a unui nou derivat de 2-indolinonă / în: Farmacia: de la inovare la bună practică farmaceutică, CNFR, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie, 2021, p.172.
- ICH Q3A (R2) Impurities in new drug substances.

<https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>

**The authors are grateful for the funding of this research under the subprogramme „Development of new pharmaceutical products from local raw material” (code 080301).**

**Authors' ORCID**

Tatiana Ștefanet <https://orcid.org/0000-0003-2060-8382>  
 Eugenia Stîngaci <https://orcid.org/0000-0003-0731-3424>  
 Ecaterina Mazur <https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>  
 Tatiana Treapițina <https://orcid.org/0000-0009-0407-8263>  
 Vladimir Valica <https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>  
 Fliur Macaev <https://orcid.org/0000-0002-3094-1990>

CZU: 615.322.014.4:582.734.3

## EVALUAREA STABILITĂȚII EXTRACTULUI DE PĂDUCEL INDIVIDUAL ȘI DIN CAPSULE COMBINATE ÎN CONDIȚII DE STRES OXIDATIV, HIDROLITIC, TERMIC ȘI FOTOLITIC

Daniela FORNEA<sup>1\*</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [fornea136@gmail.com](mailto:fornea136@gmail.com)

**Introducere.** Extractul de păducel (*Crataegus* spp., EP) este recunoscut pentru proprietățile sale antioxidante, cardioprotectoare și vasodilatatoare, fiind frecvent utilizat în formulări medicamentoase destinate sănătății cardiovasculare. Stabilitatea acestui extract este esențială pentru a asigura eficacitatea și siguranța produselor pe durata perioadei de valabilitate. În formulările combinate, stabilitatea extractului de păducel poate fi influențată de interacțiuni cu alte substanțe active și excipienți, dar și de condițiile de stres, cum ar fi expunerea la oxidare, hidroliză, temperaturi ridicate și radiații UV. Acest studiu investighează stabilitatea extractului de păducel, atât în formă individuală, cât și încapsulat într-o formulare combinată, analizându-i comportamentul în condiții de stres oxidativ, hidrolitic, termic și fotolitic. Rezultatele pot contribui la optimizarea formulării și la dezvoltarea unor metode eficiente de protecție împotriva degradării, asigurând astfel eficiența terapeutică a produsului final.

**Scopul lucrării.** Cercetarea stabilității extractului de păducel, analizat individual și în formularea combinată din capsule, sub influența factorilor de stres oxidativ, hidrolitic, termic și fotolitic.

**Material și metode.** EP substanță standard (Sigma-Aldrich, Germania); trei serii experimentale (01, 02, 03) de capsule operculate; sol. de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 5%; soluție metanolică de HCl de 0,1 M; soluții de HCl și NaOH 1M; lampă UV (254 nm); termostat; sistem HPLC Shimadzu-20A cu detector UV-VIS (Japonia), coloană EC/Nucleosil C18 5μm (150\*4,6mm), faza mobilă: acetonitril:tampon fosfat pH 3,25 (18:82 (v/v)), temperatura coloanei 30°C, volum de injectare 20 μl, debit fază mobilă – 1,5 ml/min, eluare izocratică, detecția în UV la 325 nm.

**Rezultate.** Sub influența stresului oxidativ, EP individual a demonstrat o scădere semnificativă a concentrației de flavonoide și compuși fenolici, indicând o sensibilitate ridicată la oxidare. În formularea combinată din capsule, s-a observat o protecție parțială asupra compușilor activi, cu o rată de degradare mai redusă comparativ cu extractul individual (cu 71 % după 24 ore). În mediu hidrolitic, EP a prezentat o tendință de degradare, mai pronunțată în mediu bazic, dar formularea în capsule a oferit o stabilitate superioară, probabil datorită excipienților. După 24 ore în mediu acid rata de degradare de rutozidă a fost de 5% și în mediu bazic de 21 %. La 40°C, hidroliza bazică a dus la o degradare mult mai pronunțată cu 43 %. Expunerea la temperaturi ridicate a dus la scăderea rapidă a cantității de principii active din EP. În formularea din capsule, degradarea a fost de 10% după 24 de ore, sugerând că excipienții au oferit o oarecare protecție termică. EP a fost sensibil la lumină, compușii activi degradându-se cu 23% după 24 de ore. În cazul capsulelor, degradarea a fost mai lentă cu 18%, indicând o protecție suplimentară oferită de matricea formulării.

**Concluzii** Datele obținute au demonstrat că formularea combinată în capsule conferă extractului de păducel o stabilitate superioară în raport cu extractul individual, reducând semnificativ rata de degradare în toate tipurile de stres analizate. Astfel, formularea este promițătoare pentru menținerea integrității compușilor activi în condiții diverse de expunere.

**Cuvinte cheie:** Extract de păducel, condiții de stres, stabilitate.

### **Bibliografie.**

1. Nazhand A, Lucarini M, Durazzo A, Zaccardelli M, Cristarella S, Souto SB, Silva AM, Severino P, Souto EB, Santini A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): An Updated Overview on Its Beneficial Properties. *Forests*. 2020; 11(5):564. <https://doi.org/10.3390/f11050564>
2. FORNEA, D., CERENIUC, A., MAZUR, E., UNCU, L. Evaluarea stabilității extractului de păducel în forme farmaceutice combinate. In: *Materialele conferinței științifico-practice a tinerilor cercetători, ediția a XII-a „Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor”, ediția a 12-a, 28 noiembrie 2023, Chișinău. Chișinău : Foxtrot, 2023, p.96. ISBN 978-9975-89-295-7.*

**CZU: 615.322.014.4:582.734.3**

## **ASSESSMENT OF THE STABILITY OF THE INDIVIDUAL AND COMBINED CAPSULES EXTRACT UNDER OXIDATIVE, HYDROLYTIC, THERMAL AND PHOTOLYTIC STRESS CONDITIONS**

**Daniela FORNEA<sup>1\*</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>2</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [fornea136@gmail.com](mailto:fornea136@gmail.com)

**Introduction.** Hawthorn extract (*Crataegus* spp., HE) is recognized for its antioxidant, cardioprotective, and vasodilatory properties, making it a frequent component in pharmaceutical formulations aimed at cardiovascular health. The stability of this extract is essential for ensuring the efficacy and safety of products throughout their shelf life. In combined formulations, the stability of hawthorn extract may be influenced by interactions with other active substances and excipients, as well as by stress conditions such as oxidation, hydrolysis, high temperatures, and UV radiation. This study investigates the stability of hawthorn extract, both in its individual form and encapsulated in a combined formulation, assessing its behavior under oxidative, hydrolytic, thermal, and photolytic stress conditions. The results may contribute to formulation optimization and the development of effective protective methods against degradation, thereby ensuring the therapeutic efficacy of the final product.

**Aim of the study.** Evaluation of the stability of hawthorn extract, analyzed both individually and in the combined capsule formulation, under oxidative, hydrolytic, thermal, and photolytic stress conditions.

**Material and methods.** HE standard substance (Sigma-Aldrich, Germany); three experimental series (01, 02, 03) of capsule formulations; 5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> solution; 0.1 M methanolic HCl solution; 1 M HCl and NaOH solutions; UV lamp (254 nm); thermostat; Shimadzu-20A HPLC system with UV-VIS detector (Japan), EC/Nucleosil C18 5μm (150\*4.6mm) column, mobile phase: acetonitrile:phosphate buffer pH 3.25 (18:82 (v/v)),



column temperature 30°C, injection volume 20 µl, mobile phase flow rate – 1.5 ml/min, isocratic elution, UV detection at 325 nm.

**Results.** Under oxidative stress, individual HE demonstrated a significant decrease in flavonoid and phenolic compound concentrations, indicating a high sensitivity to oxidation. In the combined capsule formulation, partial protection of active compounds was observed, with a lower degradation rate compared to the individual extract (71% after 24 hours). Under hydrolytic conditions, HE exhibited a degradation tendency, more pronounced in a basic medium; however, the capsule formulation offered superior stability, likely due to the excipients. After 24 hours, the degradation rate of rutin in an acidic medium was 5% and 21% in a basic medium. At 40°C, basic hydrolysis resulted in a more pronounced degradation of 43%. Exposure to high temperatures led to a rapid decline in active compounds within HE. In the capsule formulation, degradation was reduced to 10% after 24 hours, suggesting that excipients provided some thermal protection. HE was sensitive to light, with active compounds degrading by 23% after 24 hours. In capsules, the degradation was slower at 18%, indicating additional protection provided by the formulation matrix.

**Conclusions.** The data obtained demonstrated that the combined capsule formulation provides superior stability for hawthorn extract compared to the individual extract, significantly reducing the degradation rate under all analyzed stress conditions. Thus, the formulation is promising for maintaining the integrity of active compounds under various exposure conditions.

**Key words:** Hawthorn extract, stress conditions, stability.

### **Bibliography.**

1. Nazhand A, Lucarini M, Durazzo A, Zaccardelli M, Cristarella S, Souto SB, Silva AM, Severino P, Souto EB, Santini A. Hawthorn (*Crataegus* spp.): An Updated Overview on Its Beneficial Properties. *Forests*. 2020; 11(5):564. <https://doi.org/10.3390/f11050564>
2. Fornea, D., Cereniuc, A., Mazur, E., Uncu, L. Evaluation of the Stability of Hawthorn Extract in Combined Pharmaceutical Forms. In: Proceedings of the 12th Scientific and Practical Conference of Young Researchers, *The Importance of Patient Counseling in the Rational Use of Medicines*, 12th Edition, November 28, 2023, Chişinău. Chişinău: Foxtrot, 2023, p.96. ISBN 978-9975-89-295-7.

### **Author's ORCID**

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 615.453.4.074:543.544.5

**DETERMINAREA SENSIBILITĂȚII ȘI EXACTITĂȚII ÎN PROCESUL DE VALIDARE A METODEI HPLC DE ANALIZĂ A CAPSULELOR COMBinate**Alina CERENIUC<sup>1\*</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>*<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent\*: [cereniucalina2233@gmail.com](mailto:cereniucalina2233@gmail.com)

**Introducere.** Validarea metodelor analitice este esențială în controlul calității produselor farmaceutice, asigurând precizia și exactitatea măsurătorilor pentru componentele active din formulele medicamentoase. În cazul capsulelor combinate ce conțin nicergolină (NIC) și piracetam (PIR), dezvoltarea și validarea unei metode HPLC precise și sensibile sunt necesare pentru determinarea simultană a concentrațiilor celor două substanțe active [1,2].

**Scopul lucrării.** Evaluarea sensibilității, exactității (acurateței) metodei HPLC pentru certificarea fiabilității metodei în vederea monitorizării calității produsului finit.

**Material și metode.** NIC și PIR substanțe standard (Sigma-Aldrich, Germania), trei serii experimentale (01, 02, 03) de capsule operculate; reagenți și solvenți cu grad de puritate HPLC; sistem HPLC Shimadzu-20A cu detector UV-VIS (Japonia), coloană EC/Nucleosil C18 5μm (100\* 4,6mm); faza mobilă:acetonitril:metanol:tampon fosfat pH 7,0 (40:35:25), temperatura coloanei 30°C; volum de injectare 20 μl, debit fază mobilă – 1,5 ml/min; eluare izocratică; detecție la 288 nm pentru NIC și 220 nm pentru PIR. Pentru a determina exactitatea metodei de testare HPLC pentru NIC și PIR, metoda adausului standard (îmbogățirea probei) a fost utilizată prin analizarea soluțiilor în triplicat cu concentrații de 80%, 100% și 120% și a fost calculată recuperarea procentuală a cantității de substanță, valoarea RSD fiind evaluată pentru fiecare nivel de concentrație.

**Rezultate.** Rezultatele obținute au indicat un grad ridicat de acuratețe și reproductibilitate a metodei. Recuperarea procentuală pentru NIC a variat între 99,86% și 100,07%, iar media procentuală a recuperării pentru fiecare nivel de concentrație a fost de 99,95% (pentru 80%), 100,02% (pentru 100%) și 100,00% (pentru 120%), demonstrând o variabilitate minimă. De asemenea, coeficientul de variație procentuală relativă (RSD) a fost redus, valorile fiind sub 1% pentru toate nivelurile de concentrație. Pentru PIR, recuperarea procentuală a variat între 99,99% și 100,00%, iar media recuperării pentru fiecare nivel de concentrație a fost de 99,99% (pentru 80%), 100,00% (pentru 100%) și 100,00% (pentru 120%), de asemenea cu valori foarte scăzute ale RSD (sub 0,01%). Pentru evaluarea sensibilității metodei au fost utilizate valorile SD a interceptiei și media pantei dreptei de regresie pentru ambele substanțe. Rezultatele determinărilor limitei de detectare și limitei de cuantificare (LOD și LOQ) au arătat un LOD de 0,9556 μg/ml pentru NIC; 50,5719 μg/ml pentru PIR; LOQ de 2,8895 μg/ml pentru NIC și, respectiv, 153,2732 μg/ml pentru PIR.

**Concluzii** Aceste date confirmă că metoda HPLC validată pentru dozarea capsulelor combinate cu NIC și PIR este exactă și sensibilă, asigurând rezultate precise și reproductibile pentru determinările cantitative ale substanțelor active din formularea combinată.

**Cuvinte cheie:** Dozare, HPLC, validare, sensibilitate, exactitate.

### Bibliografie.

1. Forootan A, RSjöback, JBjörkman, B.jögreen, LLinz, and M Kubista. Methods to determine limit of detection and limit of quantification in quantitative real-time PCR (qPCR). *Biomolecular Detection and Quantification* 2017; 3, 1–6. doi: 10.1016/j.bdq.2017.04.001.
2. ICH Harmonised tripartite guideline Q2(R1). Validation of Analytical Procedure: Methodology. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2005; Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf). Accessed 22 Oct 2024.

CZU: 615.453.4.074:543.544.5

## DETERMINATION OF SENSITIVITY AND ACCURACY IN THE VALIDATION PROCESS OF THE HPLC METHOD FOR THE ANALYSIS OF COMBINED CAPSULES

Alina CERENIUC<sup>1\*</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>2</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [cereniucalina2233@gmail.com](mailto:cereniucalina2233@gmail.com)

**Introduction.** The validation of analytical methods is essential in pharmaceutical quality control, ensuring the precision and accuracy of measurements for active components in drug formulations. In the case of combined capsules containing nicergoline (NIC) and piracetam (PIR), the development and validation of a precise and sensitive HPLC method are necessary for the simultaneous determination of the concentrations of both active substances [1,2].

**Aim of the study.** To evaluate the sensitivity and accuracy of the HPLC method to certify its reliability for monitoring the quality of the finished product.

**Material and methods.** NIC and PIR standard substances (Sigma-Aldrich, Germany); three experimental series (01, 02, 03) of hard gelatin capsules; reagents and solvents of HPLC purity grade; Shimadzu-20A HPLC system with a UV-VIS detector (Japan), EC/Nucleosil C18 5µm column (100 × 4.6 mm); mobile phase: acetonitrile:methanol:phosphate buffer pH 7.0 (40:35:25), column temperature 30°C; injection volume 20 µl, mobile phase flow rate – 1.5 ml/min; isocratic elution; detection at 288 nm for NIC and 220 nm for PIR. To determine the accuracy of the HPLC testing method for NIC and PIR, the standard addition method (sample enrichment) was used by analysing solutions in triplicate at concentrations of 80%, 100%, and 120%, and the percentage recovery of each substance was calculated. The relative standard deviation (RSD) was assessed for each concentration level.

**Results.** The results indicated a high degree of accuracy and reproducibility of the method. The percentage recovery for NIC ranged from 99.86% to 100.07%, with a mean recovery of 99.95% (for 80%), 100.02% (for 100%), and 100.00% (for 120%), demonstrating minimal variability. Additionally, the percentage relative standard deviation (RSD) was low, with values below 1% for all concentration levels. For PIR, the percentage recovery ranged from 99.99% to 100.00%, with mean recoveries of 99.99% (for 80%), 100.00% (for 100%), and 100.00% (for 120%), also with very low RSD values

(below 0.01%). Sensitivity evaluation employed the standard deviation of the intercept and the mean slope of the regression line for both substances. The limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) results showed an LOD of 0.9556 µg/ml for NIC and 50.5719 µg/ml for PIR; LOQ values were 2.8895 µg/ml for NIC and 153.2732 µg/ml for PIR.

**Conclusions.** These data confirm that the validated HPLC method for the quantification of combined capsules with NIC and PIR is accurate and sensitive, ensuring precise and reproducible quantitative determinations of the active substances in the combined formulation.

Key words: Quantification, HPLC, validation, sensitivity, accuracy.

### **Bibliography.**

1. Forootan A, RSjöback, JBjörkman, Bjögreen, LLin, and M Kubista. Methods to determine limit of detection and limit of quantification in quantitative real-time PCR (qPCR). *Biomolecular Detection and Quantification* 2017; 3, 1–6. doi: 10.1016/j.bdq.2017.04.001.
2. ICH Harmonised tripartite guideline Q2(R1). Validation of Analytical Procedure: Methodology. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2005; Available from: [https://database.ich.org/sites/default/files/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q2_R1_Guideline.pdf) . Accessed 22 Oct 2024.

### **Author's ORCID**

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>



CZU: 577.161.6:543.544.5:[613.292:+665.584.2]

## ELABORAREA TEHNICII HPLC DE DOZARE A COENZIMEI Q10 ÎN SUPLEMENTE ALIMENTARE ȘI NUTRICOSMETICE

Ionela DULGHER<sup>1\*</sup>, Luca DAMASCHIN<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [dulgher.01@mail.ru](mailto:dulgher.01@mail.ru)

**Introducere.** Coenzima Q10 (CoQ10), un compus lipofilic esențial pentru producția de energie celulară și cu proprietăți antioxidante, este utilizată frecvent în suplimente alimentare și produse nutricosmetice datorită beneficiilor sale asupra sănătății și aspectului pielii [1]. Din cauza instabilității chimice a CoQ10, influențată de factori precum lumina și temperatura, este necesar un test de cuantificare precisă în aceste produse pentru a asigura calitatea și eficiența acestora. Lucrarea de față prezintă dezvoltarea și optimizarea unei metode de cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) pentru determinarea exactă a CoQ10 în suplimente alimentare și nutricosmetice, adaptată la matricele complexe ale acestora. Tehnica propusă garantează o evaluare precisă, reproductibilă și robustă, respectând standardele de calitate și reglementările din domeniu [2].

**Scopul lucrării.** Scopul acestui studiu este de a dezvolta o metodă HPLC precisă și sensibilă pentru cuantificarea CoQ10 în suplimente alimentare și produse nutricosmetice, optimizând parametrii tehnici pentru a asigura reproducerea și acuratețea analizei în diverse matrice complexe.

**Material și metode.** Două produse ce conțin CoQ10 au fost utilizate pentru studiu: capsule de 30 mg și soluție CoQ10 20 mg/ml. Reagenții și echipamentele folosite au inclus: acetonitril (ACN, HPLC grade, Honeywell), tetrahidrofuran (THF, isocratic HPLC grade, Sigma Aldrich), filtru PTFE 0.45 μm (VWR Chemicals), seringă 2 ml (B|BRAUN), standard CoQ10 (P = 98,9%, Carl Roth GmbH + Co.), FeCl<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich), etanol 96% (Zernoff), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Fluka), H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Fluka), apă pentru cromatografie obținută din sistemul Milli-Q (Merck Millipore). HPLC a fost realizat pe sistemul Agilent 1260 INFINITY, cu o coloană Zorbax XDB C18 (2.1 mm × 50 mm × 3.5 μm), detecție la 275 nm, temperatură la 30°C, și faza mobilă: ACN:THF (60:35:5 V/V), viteza de 0.3 ml/min și volumul de injecție de 10 μl.

**Rezultate.** Metoda HPLC a fost ajustată pentru evaluarea conținutului de CoQ10 în suplimente și produse nutricosmetice. Soluțiile standard de CoQ10 au fost preparate prin dizolvarea compusului în solvent, urmate de ultrasonare și omogenizare. Soluțiile probă, obținute din capsulele CoQ10, au fost prelucrate prin centrifugare și decantare pentru a elimina impuritățile, obținându-se soluții clare. Conținutul de CoQ10 din capsulele de 30 mg și soluția 20 mg/ml a fost calculat utilizând ariile cromatografice ale soluțiilor probă și standard. Valorile medii obținute (29.9 mg, RSD = 0.334% și 14.1 mg/ml, RSD = 0.355%) au fost foarte apropiate de valorile nominale. Validarea metodei a inclus analize de precizie și liniaritate, cu un coeficient de corelație  $R = 0.9998$ , indicând o relație liniară bună între concentrația CoQ10 și ariile cromatografice. Limita de detecție (LOD) a fost 3, iar limita de cuantificare (LOQ) 10, demonstrând sensibilitatea ridicată a metodei.

**Concluzii** Metoda HPLC dezvoltată pentru dozarea CoQ10 a fost validată cu succes,

oferind rezultate precise și reproductibile. Calculul conținutului de CoQ10 din suplimentele alimentare și nutricosmetice a fost consistent cu valorile nominale, confirmând fiabilitatea metodei pentru analiza CoQ10 în aceste produse.

**Cuvinte cheie:** Coenzima Q10, HPLC, suplimente alimentare, nutricosmetice.

### **Bibliografie.**

1. Semeniuc, C.A.; Ranga, F.; Podar, A.S.; Ionescu, S.R.; Socaciu, M.-I.; Fogarasi, M.; Fărcaș, A.C.; Vodnar, D.C.; Socaci, S.A. Determination of Coenzyme Q10 Content in Food By-Products and Waste by High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Diode Array Detection. *Foods* 2023, 12, 2296. <https://doi.org/10.3390/foods12122296>
2. Bao, K.; Zhang, C.; Xie, S.; Feng, G.; Liao, S.; Cai, L.; He, J.; Guo, Y.; Jiang, C. A Simple and Accurate Method for the Determination of Related Substances in Coenzyme Q10 Soft Capsules. *Molecules* 2019, 24, 1767. <https://doi.org/10.3390/molecules24091767>

CZU: 577.161.6:543.544.5:[613.292:+665.584.2]

## **DEVELOPMENT OF THE HPLC METHOD FOR QUANTIFICATION OF COENZYME Q10 IN DIETARY SUPPLEMENTS AND NUTRICOSMETICS**

**Ionela DULGHER<sup>1\*</sup>, Luca DAMASCHIN<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>2</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [dulgher.01@mail.ru](mailto:dulgher.01@mail.ru)

**Introduction.** Coenzyme Q10 (CoQ10), a lipophilic compound essential for cellular energy production and possessing antioxidant properties, is commonly used in dietary supplements and nutricosmetic products due to its benefits on health and skin appearance [1]. Due to the chemical instability of CoQ10, influenced by factors such as light and temperature, accurate quantification testing is necessary in these products to ensure their quality and efficacy. This paper presents the development and optimization of a high-performance liquid chromatography (HPLC) method for the precise determination of CoQ10 in dietary supplements and nutricosmetic products, tailored to their complex matrices. The proposed technique ensures accurate, reproducible, and robust evaluation, complying with industry quality standards and regulations [2].

**Aim of the study.** The aim of this study is to develop a precise and sensitive HPLC method for the quantification of CoQ10 in dietary supplements and nutricosmetic products, optimizing chromatographic parameters to ensure reproducibility and accuracy of the analysis in various complex matrices.

**Material and methods.** Two CoQ10-containing products were used for the study: 30 mg capsules and CoQ10 solution (20 mg/ml). The reagents and equipment used included acetonitrile (ACN, HPLC grade, Honeywell), tetrahydrofuran (THF, isocratic HPLC grade, Sigma Aldrich), PTFE 0.45 μm filter (VWR Chemicals), 2 ml syringe (B|BRAUN), CoQ10 standard (P = 98.9%, Carl Roth GmbH + Co.), FeCl<sub>3</sub> (Sigma-Aldrich), 96% ethanol (Zernoff), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Fluka), H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Fluka), and water for chromatography obtained from a Mili-Q system (Merck Millipore). HPLC was performed on an Agilent 1260 INFINITY system with a Zorbax XDB C18 column (2.1 mm × 50 mm × 3.5 μm), detection at 275 nm,

column temperature set to 30°C, and mobile phase: CAN (60:35:5 V/V), flow rate of 0.3 ml/min, with an injection volume of 10 µl.

**Results.** The HPLC method was adjusted to evaluate CoQ10 content in supplements and nutricosmetic products. Standard CoQ10 solutions were prepared by dissolving the compound in solvent, followed by sonication and homogenization. Sample solutions, obtained from CoQ10 capsules, were processed by centrifugation and decanting to remove impurities, resulting in clear solutions. The CoQ10 content in the 30 mg capsules and 20 mg/ml solution was calculated using the chromatographic areas of the sample and standard solutions. The mean values obtained (29.9 mg, RSD = 0.334% and 14.1 mg/ml, RSD = 0.355%) were very close to the nominal values. Method validation included precision and linearity analyses, with a correlation coefficient of  $R = 0.9998$ , indicating a strong linear relationship between CoQ10 concentration and chromatographic areas. The limit of detection (LOD) was 3, and the limit of quantification (LOQ) was 10, demonstrating the high sensitivity of the method.

**Conclusions.** The HPLC method developed for CoQ10 quantification was successfully validated, providing precise and reproducible results. The calculation of CoQ10 content in dietary supplements and nutricosmetic products was consistent with the nominal values, confirming the reliability of the method for CoQ10 analysis in these products.

**Key words:** Coenzyme Q10, HPLC, dietary supplements, nutricosmetics.

### Bibliography.

1. Semeniuc, C.A.; Ranga, F.; Podar, A.S.; Ionescu, S.R.; Socaciu, M.-I.; Fogarasi, M.; Fărcaș, A.C.; Vodnar, D.C.; Socaci, S.A. Determination of Coenzyme Q10 Content in Food By-Products and Waste by High-Performance Liquid Chromatography Coupled with Diode Array Detection. *Foods* 2023, *12*, 2296. <https://doi.org/10.3390/foods12122296>
2. Bao, K.; Zhang, C.; Xie, S.; Feng, G.; Liao, S.; Cai, L.; He, J.; Guo, Y.; Jiang, C. A Simple and Accurate Method for the Determination of Related Substances in Coenzyme Q10 Soft Capsules. *Molecules* 2019, *24*, 1767. <https://doi.org/10.3390/molecules24091767>

### Author's ORCID

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 577.175.823.088.3:543.54+615.357

**METODE DE ANALIZĂ APLICATE ÎN DOZAREA MELATONINEI****Maximilian GUȘAN<sup>1</sup>, Elena DONICI<sup>1,2</sup>, Natalia SPÎNU<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>1,2\*</sup>***<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introducere.** Melatonina este un hormon natural sintetizat în principal de glanda pineală, cu un rol foarte important în reglarea ritmului circadian și a ciclului somn-veghe. Datorită proprietăților sale antioxidante, antiinflamatoare și neuroprotectoare, melatonina a câștigat interes nu doar în tratamentul tulburărilor de somn, ci și în diverse afecțiuni neurodegenerative și cardiovasculare. În consecință, monitorizarea precisă a nivelurilor de melatonină în diverse matrice biologice, precum sângele sau urina, este esențială pentru a înțelege mai bine farmacocinetica și efectele terapeutice ale acestui hormon [1]. Metodele de analiză utilizate în dozarea melatoninei, precum cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC), spectrometria de masă (MS) și tehnicile imunologice, sunt fundamentale pentru evaluarea precisă și reproductibilă a concentrațiilor acestui compus în diferite aplicații clinice și cercetări farmaceutice [2].

**Scopul lucrării.** Evaluarea bibliografică a celor mai moderne metode de dozare a melatoninei, frecvent utilizate în bioanaliză, controlul calității produselor farmaceutice și a suplimentelor alimentare.

**Material și metode.** S-a efectuat o cercetare extensivă a literaturii de specialitate privind metodele de dozare a melatoninei, fiind evaluate 47 de surse, cu accent pe tehnicile moderne aplicate în analiza produselor farmaceutice, selectate din bazele de date PubMed, Scopus, și Web of Science, pentru perioada 2014-2024. Au fost utilizate cuvinte-cheie precum „melatonin quantification”, „HPLC melatonin”, „mass spectrometry melatonin” și „analytical methods for melatonin”. Studiile au fost selectate pe baza unor criterii clare: (1) relevanța metodei descrise pentru dozarea melatoninei din produse farmaceutice sau matrice biologice, (2) utilizarea tehnicilor moderne de analiză (HPLC, LC-MS, etc.), și (3) publicarea în reviste cotate ISI sau recunoscute internațional. De asemenea, au fost excluse articolele care nu conțineau date experimentale suficiente sau care descriau metode învechite. Analiza datelor a fost realizată prin compararea tehnologiilor moderne de dozare și evidențierea avantajelor și limitărilor acestora.

**Rezultate.** Evaluarea articolelor științifice privind metodele de analiză utilizate pentru dozarea melatoninei acoperind o perioadă de 10 ani de cercetări în domeniu, a identificat mai multe tehnici analitice, fiecare cu avantaje și limitări în funcție de contextul experimental sau clinic. Principalele metode utilizate atât pentru analiza produselor farmaceutice, cât și pentru cuantificarea melatoninei în lichide biologice, au fost metodele cromatografice, spectrale și electrochimice. Cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) s-a dovedit a fi cea mai frecvent utilizată (71% din sursele evaluate) datorită sensibilității și specificității ridicate. Majoritatea articolelor au evidențiat că HPLC cu detecție UV sau fluorimetrică este ideală pentru analiza melatoninei în probe biologice, cum ar fi plasma sau saliva. Detecția prin spectrometrie de masă (HPLC-MS) a fost de asemenea explorată, oferind un nivel superior de precizie, în special în studiile farmaceutice și de farmacocinetică. Cromatografia de gaz (GC), în special atunci când este cuplată cu spectrometrie de masă (GC-MS), a fost raportată în câteva studii ca o alternativă eficientă pentru probele care necesită derivatizare prealabilă. Deși este mai puțin utilizată decât HPLC, GC-MS a demonstrat performanțe foarte bune în detecția melatoninei la concentrații scăzute, mai ales în studii de toxicologie. Spectrofotometria



UV și fluorimetria, metode mai simple, au fost descrise în câteva articole, fiind preferate în laboratoarele cu acces limitat la echipamente complexe. Deși au fost apreciate pentru accesibilitate și costuri reduse, limitările lor au inclus sensibilitatea mai scăzută și potențialul de interferență din partea altor compuși din probe. Metodele electrochimice au fost raportate mai rar, dar câteva articole au menționat utilizarea senzorilor electrochimici, inclusiv a biosenzorilor specifici pentru melatonină. Aceste metode s-au dovedit promițătoare în contextul detecției rapide și a analizei în timp real, dar necesită o optimizare suplimentară pentru o aplicabilitate clinică largă.

**Concluzii** Analizând literatura, s-a observat că metodele cromatografice, în special HPLC-MS, sunt considerate standardul de aur pentru dozarea melatoninei, oferind rezultate reproductibile și precise în studii complexe. Totuși, pentru analizele de rutină sau screening rapid, metodele spectrofotometrice și fluorimetrice continuă să fie relevante datorită simplității și costurilor mai reduse.

**Cuvinte cheie:** melatonină, dozare, metode de analiză, cromatografie, spectrofotometrie, electrochimie.

### **Bibliografie.**

1. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 15;17(6):1916. doi: 10.3390/ijerph17061916. PMID: 32183489; PMCID: PMC7142625.
2. Eremia SAV, Albu C, Radu GL, Ion M. Different Extraction Approaches for the Analysis of Melatonin from Cabernet Sauvignon and Feteasca Neagra Wines Using a Validated HPLC-FL Method. *Molecules*. 2023 Mar 19;28(6):2768. DOI: 10.3390/MOLECULES28062768. PMID: 36985741; PMCID: PMC10051364.

**CZU: 577.175.823.088.3:543.54+615.357**

## **METHODS OF ANALYSIS APPLIED IN MELATONIN DOSAGE**

**Maximilian GUȘAN<sup>1</sup>, Elena DONICI<sup>1,2</sup>, Natalia SPÎNU<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>1,2\*</sup>**

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Drug Development Center, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introduction.** Melatonin is a natural hormone primarily synthesized by the pineal gland, playing a crucial role in regulating the circadian rhythm and the sleep-wake cycle. Due to its antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties, melatonin has gained interest not only in the treatment of sleep disorders but also in various neurodegenerative and cardiovascular conditions. Consequently, precise monitoring of melatonin levels in various biological matrices, such as blood or urine, is essential to better understand the pharmacokinetics and therapeutic effects of this hormone [1]. The analytical methods used in melatonin quantification, such as high-performance liquid chromatography (HPLC), mass spectrometry (MS), and immunological techniques, are fundamental for the accurate and reproducible evaluation of melatonin concentrations in various clinical and pharmaceutical research applications [2].

**Aim of the study.** To conduct a bibliographic review of the most advanced melatonin quantification methods frequently used in bioanalysis, quality control of pharmaceutical products, and dietary supplements.

**Material and methods.** An extensive literature review was conducted on melatonin quantification methods, evaluating 47 sources with a focus on modern techniques applied in pharmaceutical product analysis, selected from PubMed, Scopus, and Web of Science databases for the period 2014-2024. Key words used included „melatonin quantification,”

„HPLC melatonin,” „mass spectrometry melatonin,” and „analytical methods for melatonin.” Studies were selected based on clear criteria: (1) the relevance of the described method for melatonin quantification in pharmaceutical products or biological matrices, (2) the use of modern analytical techniques (HPLC, LC-MS, etc.), and (3) publication in ISI-indexed or internationally recognized journals. Articles lacking sufficient experimental data or describing outdated methods were excluded. Data analysis was conducted by comparing modern quantification technologies and highlighting their advantages and limitations.

**Results.** The evaluation of scientific articles covering a 10-year span of research on analytical methods for melatonin quantification identified several analytical techniques, each with advantages and limitations depending on the experimental or clinical context. The main methods used for both pharmaceutical product analysis and melatonin quantification in biological fluids were chromatographic, spectroscopic, and electrochemical methods. High-performance liquid chromatography (HPLC) was found to be the most frequently used (71% of the evaluated sources) due to its high sensitivity and specificity. Most articles highlighted that HPLC with UV or fluorometric detection is ideal for melatonin analysis in biological samples such as plasma or saliva. Mass spectrometry detection (HPLC-MS) was also explored, offering superior precision, especially in pharmaceutical and pharmacokinetic studies. Gas chromatography (GC), particularly when coupled with mass spectrometry (GC-MS), was reported in a few studies as an efficient alternative for samples requiring prior derivatization. Although less commonly used than HPLC, GC-MS showed excellent performance in detecting melatonin at low concentrations, particularly in toxicology studies. UV spectrophotometry and fluorimetry, simpler methods, were described in a few articles, being preferred in laboratories with limited access to complex equipment. Although appreciated for their accessibility and lower costs, their limitations included lower sensitivity and potential interference from other compounds in the samples. Electrochemical methods were reported less frequently, but a few articles mentioned the use of electrochemical sensors, including specific biosensors for melatonin. These methods have shown promise in rapid detection and real-time analysis, but further optimization is required for broader clinical applicability.

**Conclusions.** Reviewing the literature, it was observed that chromatographic methods, particularly HPLC-MS, are considered the gold standard for melatonin quantification, providing reproducible and precise results in complex studies. However, for routine analysis or rapid screening, spectrophotometric and fluorometric methods remain relevant due to their simplicity and lower costs.

**Key words:** melatonin, quantification, analytical methods, chromatography, spectrophotometry, electrochemistry

### **Bibliography.**

1. Rzepka-Migut B, Paprocka J. Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 15;17(6):1916. doi: 10.3390/ijerph17061916. PMID: 32183489; PMCID: PMC7142625.
2. Eremia SAV, Albu C, Radu GL, Ion M. Different Extraction Approaches for the Analysis of Melatonin from Cabernet Sauvignon and Feteasca Neagra Wines Using a Validated HPLC-FL Method. *Molecules*. 2023 Mar 19;28(6):2768. DOI: 10.3390/MOLECULES28062768. PMID: 36985741; PMCID: PMC10051364.

### **Authors' ORCID**

Elena Donici <https://orcid.org/0000-0001-6862-7449>  
 Natalia Spînu <https://orcid.org/0000-0003-1659-9962>  
 Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 547.832.1:[543.42+543.544]

## METODE FIZICO-CHIMICE APLICATE ÎN ANALIZA INDOCIANINEI VERDE

Tatiana ZUGRAV<sup>1</sup>, Daniela MUNTEANU<sup>2</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>3</sup>,  
Gheorghe ANGHELICI<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>2,3</sup>, Livia UNCUCU<sup>2,3\*</sup>

*<sup>1</sup>Catedra de chirurgie nr. 2, <sup>2</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>3</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introducere.** Indocianina verde (ICV) este un colorant fluorescent aprobat clinic și utilizat pe scară largă în imagistica medicală, în special pentru evaluarea fluxului sanguin, a funcției hepatice și a limfaticelor. Datorită capacității sale de a se lega rapid de proteinele plasmatică și de a emite fluorescență în domeniul apropiat de infraroșu (NIR), ICV oferă o penetrare profundă în țesuturi, fiind ideală pentru diagnosticul neinvaziv și pentru monitorizarea în timp real a unor proceduri chirurgicale. Totuși, analiza și caracterizarea sa precisă necesită metode fizico-chimice riguroase, care pot asigura o evaluare detaliată a stabilității, a concentrației și a parametrilor de fluorescență. În această lucrare, sunt prezentate metode fizico-chimice avansate utilizate în analiza ICV, inclusiv spectroscopia UV-Vis, spectroscopia de fluorescență, cromatografia de lichide de înaltă performanță (HPLC) și analiza prin microscopia confocală. Aceste tehnici permit o investigare aprofundată a comportamentului ICV în diverse medii, aspecte esențiale pentru aplicabilitatea sa clinică și stabilitatea sa în formulările farmaceutice [1].

**Scopul lucrării.** Scopul acestui studiu a fost investigarea și sintetizarea principalele metode fizico-chimice aplicate în analiza ICV, un colorant organic cu aplicații extinse în diagnosticare medicală.

**Material și metode.** A fost efectuată o analiză bibliografică extensivă a articolelor și lucrărilor de referință, disponibile în baze de date științifice precum PubMed, ScienceDirect și IEEE Xplore (39 de articole indexate ISI), axându-se pe publicațiile din ultimii zece ani. Criteriile de selecție a literaturii au inclus relevanța și actualitatea metodelor fizico-chimice utilizate în analiza ICV, fiind excluse din studiu sursele învechite sau care nu conțineau date experimentale suficiente.

**Rezultate.** Pe baza literaturii de specialitate, s-au analizat avantajele și limitările tehnicilor de spectroscopie, cromatografie și microscopie avansată utilizate pentru evaluarea proprietăților structurale, spectrale și de stabilitate ale ICV, în vederea optimizării utilizării acesteia în practica medicală și cercetare. Metoda spectroscopică UV-Vis este una dintre cele mai frecvent utilizate pentru analiza ICV, permițând determinarea concentrației și evaluarea stabilității acesteia. Studii recente evidențiază importanța stabilirii unei lungimi de undă optime pentru maximizarea sensibilității detecției, de regulă în jurul a 800 nm, specifică indocianinei. ICV este un compus fluorescent, iar metoda fluorimetrică este utilă pentru cuantificarea sa la concentrații scăzute. Fluorescența intensă a acestui colorant în condiții de lumină apropiată de infraroșu permite aplicarea metodei în contexte biologice, inclusiv în diagnosticare și imagistică in vivo. Cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC) este o tehnică valorificată pentru separarea și identificarea indocianinei în diverse matrice, inclusiv fluide biologice. S-a demonstrat că utilizarea coloanelor C18 și a detecției UV sau fluorimetrice oferă o separare rapidă și eficientă. În ultimii ani, s-au dezvoltat metode electrochimice pentru caracterizarea redox a ICV. Aceste metode sunt utile în elucidarea mecanismului de

degradare al ICV în condiții oxidative și pentru evaluarea stabilității în prezența diferitelor excipienți. Spectroscopia de masă (MS) este folosită pentru identificarea precisă a masei moleculare și a eventualelor produși de degradare, permite detectarea eventualelor impurități și fragmentarea structurală specifică.

**Concluzii** Studiul a demonstrat valoarea analizei bibliografice în consolidarea metodologiilor. Metodele spectroscopice și cromatografice sunt utilizate pentru o caracterizare completă a ICV, oferind atât informații cantitative, cât și calitative. Spectroscopia UV-Vis și fluorimetria sunt metode accesibile și sensibile pentru monitorizarea concentrației și stabilității colorantului, în timp ce HPLC și MS oferă o evaluare detaliată a purității și a compoziției structurale.

**Cuvinte cheie:** indocianină verde, HPLC, spectroscopie UV-Vis, fluorimetrie.

### Bibliografie.

1. Khalafi, Shayan, Cristina Botero Fonnegra, Ana Reyes, and Vanessa W. Hui. 2024. „Developments in the Use of Indocyanine Green (ICG) Fluorescence in Colorectal Surgery” *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 14: 4003. <https://doi.org/10.3390/jcm13144003>

CZU: 547.832.1:[543.42+543.544]

## PHYSICAL-CHEMICAL METHODS APPLIED IN THE ANALYSIS OF INDOCIAN GREEN

Tatiana ZUGRAV<sup>1</sup>, Daniela MUNTEANU<sup>2</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>3</sup>,  
Gheorghe ANGHELICI<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>2,3</sup>, Livia UNCUCU<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgery no. 2, <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology,

<sup>3</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introduction.** Indocyanine green (ICG) is a clinically approved fluorescent dye widely used in medical imaging, especially for assessing blood flow, liver function, and lymphatic systems. Due to its ability to rapidly bind to plasma proteins and emit fluorescence in the near-infrared (NIR) range, ICG provides deep tissue penetration, making it ideal for non-invasive diagnosis and real-time monitoring during surgical procedures. However, its precise analysis and characterization require rigorous physico-chemical methods to ensure a detailed evaluation of its stability, concentration, and fluorescence parameters. This paper presents advanced physico-chemical methods used in the analysis of indocyanine green, including UV-Vis spectroscopy, fluorescence spectroscopy, high-performance liquid chromatography (HPLC), and confocal microscopy analysis. These techniques allow in-depth investigation of ICG's behavior in various media, essential for its clinical applicability and stability in pharmaceutical formulations [1].

**Aim of the study.** The purpose of this study was to investigate and synthesize the primary physico-chemical methods applied in the analysis of ICG, an organic dye with extensive applications in medical diagnostics.

**Material and methods.** An extensive bibliographic analysis was conducted, focusing on relevant articles and reference works available in scientific databases such as PubMed, ScienceDirect, and IEEE Xplore (39 ISI-indexed articles), primarily from the past decade. Literature selection criteria included the relevance and current application of physico-chemical methods used in the analysis of ICG, excluding outdated sources or those lacking sufficient experimental data.



**Results.** Based on the specialized literature, the advantages and limitations of spectroscopy, chromatography, and advanced microscopy techniques for evaluating the structural, spectral, and stability properties of indocyanine green were analyzed, aiming to optimize its use in medical practice and research. UV-Vis spectroscopy is one of the most frequently used methods for analyzing ICG, allowing determination of concentration and assessment of stability. Recent studies highlight the importance of establishing an optimal wavelength to maximize detection sensitivity, typically around 800 nm, specific to indocyanine. ICG is a fluorescent compound, and fluorimetry is useful for quantifying it at low concentrations. The intense fluorescence of this dye under near-infrared light conditions enables its application in biological contexts, including diagnostics and in vivo imaging. High-performance liquid chromatography (HPLC) is a valued technique for the separation and identification of ICG in various matrices, including biological fluids. Using C18 columns and UV or fluorimetric detection has demonstrated rapid and efficient separation. In recent years, electrochemical methods have been developed for redox characterization of indocyanine. These methods are useful in elucidating the degradation mechanism of ICG under oxidative conditions and for assessing stability in the presence of various excipients. Mass spectrometry (MS) is used for accurate identification of molecular mass and potential degradation products, enabling detection of possible impurities and specific structural fragmentation.

**Conclusions.** The study demonstrated the value of bibliographic analysis in consolidating methodologies. Spectroscopic and chromatographic methods are employed for a comprehensive characterization of ICG, providing both quantitative and qualitative information. UV-Vis spectroscopy and fluorimetry are accessible and sensitive methods for monitoring the concentration and stability of the dye, while HPLC and MS offer a detailed evaluation of purity and structural composition.

**Key words:** indocyanine green, HPLC, UV-Vis spectroscopy, fluorimetry.

### **Bibliography.**

1. Khalafi, Shayan, Cristina Botero Fonnegra, Ana Reyes, and Vanessa W. Hui. 2024. „Developments in the Use of Indocyanine Green (ICG) Fluorescence in Colorectal Surgery” *Journal of Clinical Medicine* 13, no. 14: 4003. <https://doi.org/10.3390/jcm13144003>

### **Authors' ORCID**

Tatiana Zugrav <https://orcid.org/0000-0002-5205-5471>

Ecaterina Mazur <https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>

Gheorghe Anghelici <https://orcid.org/0000-0003-1063-2802>

Vladimir Valica <https://orcid.org/0000-0002-1068-5504>

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 615.014.6:544.773.43

## DEZVOLTAREA ȘI CARACTERIZAREA GELURILOR PE BAZĂ DE ALGINAT DE CALCIU: STUDII DE PREFORMULARE

Robert-Alexandru VLAD<sup>1,\*</sup>, Paula ANTONOAEA<sup>1</sup>, Maria MOLNAR<sup>1</sup>, Emöke Margit RÉDAI<sup>1</sup>, Cornelia-Titiana Cotoi<sup>1</sup>, Magdalena BÎRSAN<sup>2</sup>, Adriana CIURBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Disciplina de Tehnologie farmaceutică și cosmetologie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș;* <sup>2</sup>*Disciplina Industria medicamentelor și biotehnologii farmaceutice, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” din Iași, România*

Autor corespondent\*: [robert.vlad@umfst.ro](mailto:robert.vlad@umfst.ro)

**Introducere.** Alginatul de sodiu reprezintă unul din agenții polimerici cu roluri multiple: dezagregant, formator de film și formator de gel în diferite preparate farmaceutice [1]. Acest excipient în reacție cu o sare de calciu poate conduce la formarea unei structuri gelice mai puțin laxe și implicit la o creștere a vâscozității sistemului [2].

**Scopul lucrării.** Stabilirea compusului de calciu care în reacție cu alginatul de sodiu să producă o vâscozifiere a gelului precum și optimizarea concentrației de sare de calciu și alginat de sodiu care să corespundă variabilelor dependente selectate.

**Material și metode.** Au fost selectate trei săruri de calciu în partea de preformulare: CaCO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub> și glicerofosfat de calciu. S-a aplicat un design experimental full factorial de tipul D-optimal cu 4 puncte în replicat rezultând 12 formulări (GB1-GB12). S-au stabilit ca variabile dependente: concentrația de alginat de sodiu (X1) și concentrația dispersiei de glicerofosfat de calciu (X2). Ca variabilă dependentă a fost selectată capacitatea de etalare (Y1), în funcție de rezultatele obținute fiind evaluate ulterior reogramele și capacitatea de penetrare.

**Rezultate și discuții:** Datorită texturii neatractive sau necorespunzătoare preparatele obținute cu CaCO<sub>3</sub> și CaCl<sub>2</sub> au fost eliminate, continuându-se studiul cu glicerofosfatul de calciu pentru care s-au obținut hidrogeluri transparente cu o textură potrivită. În urma rezultatelor obținute pe baza studiului capacității de etalare, gelurile care au prezentat o capacitate de etalare mai mare de 10000 mm<sup>2</sup> au fost eliminate, textura lor fiind mai potrivită unor mucilagii. X1 și X2\*X2 influențează negativ capacitatea de etalare, o creștere a concentrației acestora producând scăderea capacității de etalare. S-au evaluat ulterior gelurile codificate astfel: GB2, GB3, GB6, GB7, GB8, GB9. Pentru toate formulările s-a observat o curgere pseudoplastic tixotropă. Capacitatea de penetrare a crescut în următoarea ordine: GB8<GB7<GB6<GB9<GB3<GB2.

**Concluzii** Formarea alginatului de calciu produce o creștere a vâscozității sistemului gelic propus. Studiile au demonstrat că bazele de hidrogel pot fi utilizate pentru a încorpora diferite substanțe active din clase biofarmaceutice distincte.

**Cuvinte cheie:** design experimental, alginat de sodiu, glicerofosfat de calciu, hidrogeluri.

### Bibliografie.

1. Tan J, Luo Y, Guo Y, Zhou Y, Liao X, Li D - *Development of Alginate-Based Hydrogels: Crosslinking Strategies and Biomedical Applications*. Int. J. Biol. Macromol., 2023, 239:124275.
2. Zhang S, Zhao Y, Ding S, Zhou C, Li H, Li L - *Facile Synthesis of In Situ Formable Alginate Composite Hydrogels with Ca<sup>2+</sup>-Induced Healing Ability*. Tissue Engineering Part A, 2021, 27:1225–1238.

CZU: 615.014.6:544.773.43

## DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF CALCIUM ALGINATE-BASED HYDROGELS: PREFORMULATION STUDY

Robert-Alexandru VLAD<sup>1,\*</sup>, Paula ANTONOAEA<sup>1</sup>, Maria MOLNAR<sup>1</sup>, Emöke Margit RÉDAI<sup>1</sup>, Cornelia-Titiana Cotoi<sup>1</sup>, Magdalena BÎRSAN<sup>2</sup>, Adriana CIURBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical Technology and Cosmetology Department, „George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș; <sup>2</sup>Drug Industry and Pharmaceutical Biotechnology Department, Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy from Iasi, Romania

Corresponding author\*: [robert.vlad@umfst.ro](mailto:robert.vlad@umfst.ro)

**Introduction.** Sodium alginate is a widely used polymeric agent in the pharmaceutical industry, employed as a disintegrant, film-forming agent, and gel-forming agent [1]. When reacted with calcium salt, sodium alginate can form a denser gel structure (calcium alginate is formed), increasing the system's viscosity [2].

**Aim of the study.** The main aim was to determine the calcium compound that, while reacting with sodium alginate, produces gel-thickening, and to optimize the concentrations of calcium salt and sodium alginate corresponding to the selected dependent variables.

**Material and methods.** Three calcium salts were selected for the preformulation phase: CaCO<sub>3</sub>, CaCl<sub>2</sub>, and calcium glycerophosphate. A D-optimal factorial design with 4 replicated points was applied, resulting in 12 formulations (GB1-GB12). The independent variables were sodium alginate concentration (X<sub>1</sub>) and calcium glycerophosphate solution concentration (X<sub>2</sub>). The dependent variable selected was spreading capacity (Y<sub>1</sub>), followed by the rheograms and penetration curves evaluated based on the previous results.

**Results and discussion.** Due to the inappropriate texture of the prepared gels, CaCO<sub>3</sub> and CaCl<sub>2</sub> were eliminated, and the study continued with calcium glycerophosphate, which produced transparent hydrogels with suitable texture. Based on the spreading capacity results, gels with a spreading capacity greater than 10.000 mm<sup>2</sup> were eliminated, as their texture was more suitable for mucilage. X<sub>1</sub> and X<sub>2</sub>\*X<sub>2</sub> decreased the spreadability by increasing their concentration resulting in the deprecation of this parameter. The remaining gels coded as GB2, GB3, GB6, GB7, GB8, and GB9 were evaluated. All formulations exhibited pseudoplastic thixotropic flow. The penetration capacity increased in the following order GB8<GB7<GB6<GB9<GB3<GB2.

**Conclusions.** The formation of calcium alginate increases the viscosity of the proposed gel system. These hydrogel bases can be used in the future to incorporate various active substances from different biopharmaceutical classes.

**Key words:** design of experiments, sodium alginate, calcium glycerophosphate, hydrogels

### Bibliography.

1. Tan J, Luo Y, Guo Y, Zhou Y, Liao X, Li D - Development of Alginate-Based Hydrogels: Crosslinking Strategies and Biomedical Applications. Int. J. Biol. Macromol., 2023, 239:124275.
2. Zhang S, Zhao Y, Ding S, Zhou C, Li H, Li L - Facile Synthesis of In Situ Formable Alginate Composite Hydrogels with Ca<sup>2+</sup>-Induced Healing Ability. Tissue Engineering Part A, 2021, 27:1225–1238.

### Authors' ORCID

Robert-Alexandru Vlad <https://orcid.org/0000-0003-3783-2460>  
Paula Antonoaea <https://orcid.org/0000-0002-8380-966X>  
Cornelia-Titiana Cotoi <https://orcid.org/0009-0004-5519-5359>  
Magdalena Bîrsan <https://orcid.org/0000-0003-0749-8545>  
Adriana Ciurba <https://orcid.org/0000-0002-3456-4109>

CZU: 615.262.1:547.587.11+616.74-002-009.7

## DEZVOLTAREA ȘI EVALUAREA FARMACOTEHNICĂ A NOI FORMULĂRI DE PREPARATE DERMICE CU SALICILAT DE METIL PENTRU TRATAMENTUL DURERILOR MUSCULARE

Paula ANTONOAEA<sup>1\*</sup>, Robert-Alexandru VLAD<sup>1</sup>, Emőke Margit RÉDAI<sup>1</sup>, Maria-Oana BOARU<sup>1</sup>, Magdalena BÎRSAN<sup>2</sup>, Adriana CIURBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Tehnologie farmaceutică și cosmetologie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș; <sup>2</sup>Disciplina de Industria medicamentelor și biotehnologii farmaceutice, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași, România

Autor corespondent\*: [paula.antonoea@umfst.ro](mailto:paula.antonoea@umfst.ro)

**Introducere.** Durerea și inflamația afectează calitatea vieții majorității persoanelor, iar în acest context, preparatele topice reprezintă o alternativă terapeutică valoroasă, în centrul terapiei farmacologice a durerii de orice tip fiind analgezicele și antiinflamatoarele nesteroidiene.

**Scopul lucrării.** Scopul acestui studiu a fost de a dezvolta și evalua din punct de vedere farmacotehnic trei noi formulări topice care conțin ca substanță activă salicilatul de metil (SM - 10 %) diferențiate prin compoziția bazei de cremă (FMS1, FMS2, FMS3).

**Material și metode.** S-au preparat trei baze de cremă de tip U/A având în compoziție concentrații diferite de stearină, alcool cetilic, cetaceu, ceară, parafină lichidă, glicerol, soluție conservantă, lauril sulfat de sodiu, ulei de ricin, trietanolamină. SM s-a încorporat după dispersarea în prealabil într-un eutectic format din mentol și camfor. Testele farmacotehnice aplicate au fost: analiza macro- și microscopică, determinarea pH-ului, a comportamentului reologic (Rheotest RV, Germania), a consistenței prin penetrometrie, analiza profilului de textură (Analizor de textură TX-700 Lamy Rheology, Franța) și cedarea *in vitro* prin membrană sintetică (Teknokroma), utilizând sistemul de celule Franz (Permeagear, Germania). Concentrația de SM cedată după 180 minute s-a determinat spectrofotometric la 275 nm.

**Rezultate.** S-au obținut trei formulări de creme (FMS1, FMS2, FMS3) de culoare albă și texturi diferite, în care s-a observat o repartizare uniformă a SM în bazele de cremă. Evaluarea parametrului pH a indicat valori care se încadrează în reglementările oficinale, fiind cuprins între 6,54-7,98. Reologia preparatelor a indicat un comportament pseudoplastic cu tixotropie și o vâscozitate maximă pentru FMS1(13,95 mPas·s). Analiza penetrometrică a indicat o forță de penetrare care a scăzut în ordinea FMS2<FMS3<FMS1. Adezivitatea cea mai mare a avut-o FMS1 (3000 mJ), iar coezivitatea a scăzut în ordinea FMS3<FMS2<FMS1. Din analiza profilurilor de cedare s-a observat că FMS3 a cedat cea mai mare cantitate de SM (4,32 mg/cm<sup>2</sup>), fiind urmată de FMS2 (2,83 mg/cm<sup>2</sup>) și FMS1 (1,8 mg/cm<sup>2</sup>).

**Concluzii** Evaluarea proprietăților farmacotehnice a indicat rezultate acceptabile pentru toate cele trei preparate, însă pe baza profilului de cedare propunem FMS3 ca fiind formularea optimă care va fi utilizată în următoarele studii de calitate.

**Cuvinte cheie:** salicilat de metil, analiză de textură, reologie, difuzie, creme

### Bibliografie.

1. Dölen UC et al - *The vasodilator effect of a cream containing 10% menthol and 15% methyl salicylate on random-pattern skin flaps in rats*, Arch Plast Surg, 2015, 42(6): 695-703.
2. Supe Set al - *Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review*, Skin research and technology, 2021, 27(3): 299-308.



CZU: 615.262.1:547.587.11+616.74-002-009.7

## DEVELOPMENT AND PHARMACOTECHNICAL EVALUATION OF NEW DERMAL PREPARATIONS WITH METHYL SALICYLATE FOR THE TREATMENT OF MUSCLE PAIN

Paula ANTONOAEA<sup>1\*</sup>, Robert-Alexandru VLAD<sup>1</sup>, Emőke Margit RÉDAI<sup>1</sup>, Maria-Oana BOARU<sup>1</sup>, Magdalena BÎRSAN<sup>2</sup>, Adriana CIURBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Faculty of Pharmacy, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science, and Technology of Targu Mures; <sup>2</sup> Department of Drug Industry and Pharmaceutical Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Grigore T. Popa University of Medicine and Pharmacy from Iași, Romania

Corresponding author\*: [paula.antonoea@umfst.ro](mailto:paula.antonoea@umfst.ro)

**Introduction.** Since pain and inflammation are affecting the life quality of many patients, topical preparations represent a valuable therapeutic alternative, with painkillers and nonsteroidal anti-inflammatory drugs being at the center of the therapeutics.

**Aim of the study.** This study aimed to develop and evaluate three new topical formulations coded as FMS1, FMS2, and FMS3 with 10 % (w/w) methyl salicylate (SM), differentiated through cream base composition.

**Material and methods.** Three different cream bases (O/W type) were prepared using different concentrations of stearine, cetylic acid, cetaceum, wax, liquid paraffin, glycerol, preservative solution, sodium lauryl sulfate, ricin oil, and triethanolamine. The SM was incorporated after the dispersion in a eutectic mixture of menthol and camphor. The formulations were tested in terms of macro and microscopic analysis, pH, rheological behavior (Rheotest RV, Germany), consistency through penetrometry, texture profile analysis (Lamy Technology Texture Analyzer, France), and *in vitro* release profiles through a synthetic membrane (Teknokroma) using Franz cell system (Permeagear, Germany). The amount of SM released after 180 min was evaluated spectrophotometrically at the wavelength of 275 nm.

**Results.** Three formulations of white creams coded as FMS1, FMS2, and FMS3 with different consistencies in which a uniform repartition of the SM in the cream bases was noticed were obtained. The pH indicated values in the stipulated pharmacopeial range, 6.54-7.98. The rheological study highlighted a pseudoplastic behavior with thixotropy and a maximum viscosity obtained at 13.95 mPa\*s (FMS1). The consistency study indicated a penetration force that decreased in the following order FMS2<FMS3<FMS1. The largest adhesivity was registered in the case of FMS1 (3000 mJ), while the cohesivity decreased respecting the following order FMS3<FMS2<FMS1. The releasing profiles highlighted that FMS3 released the highest amount of SM (4.32 mg/cm<sup>2</sup>), followed by FMS2 (2.83 mg/cm<sup>2</sup>) and FMS1 (1.8 mg/cm<sup>2</sup>).

**Conclusions.** The pharmacotechnical properties evaluation indicated acceptable results for the three preparations, still, considering the releasing profiles, FMS3 can be considered as an optimal formulation which will be further utilized for other quality studies.

**Key words:** methyl salicylate, texture analysis, rheology, diffusion, creams

### Bibliography.

1. Dölen UC et al - *The vasodilator effect of a cream containing 10% menthol and 15% methyl salicylate on random-pattern skin flaps in rats*, Arch Plast Surg, 2015, 42(6): 695-703.
2. Supe Set al - *Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review*, Skin research and technology, 2021, 27(3): 299-308.

### Authors' ORCID

Paula Antonoea <https://orcid.org/0000-0003-8380-966X>  
Emőke Margit Ré dai <https://orcid.org/0000-0002-1186-4125>  
Maria-Oana Boaru <https://orcid.org/0000-0002-0916-404X>  
Magdalena Bîrsan <https://orcid.org/0000-0003-0749-8545>  
Adriana Ciurba <https://orcid.org/0000-0002-3456-4109>

CZU: 544.77:577.115:615.26.014.2

## FORMULAREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR CUBOZOMI CA NANOTRANSPORTORI PENTRU ELIBERAREA CUTANATĂ A SUBSTANȚELOR MEDICAMENTOASE

Ana Maria COTAN<sup>1\*</sup>, Georgeta CONEAC<sup>1</sup>, Vicențiu VLAIA<sup>2</sup>, Ioana OLARIU<sup>1</sup>, Bianca CIUP<sup>3</sup>, Lavinia VLAIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Tehnologie Farmaceutică, Centrul de cercetare Formularea și Tehnologia Medicamentelor; <sup>2</sup>Catedra de Chimie Organică, Centrul de cercetare Formularea și Tehnologia Medicamentelor, <sup>3</sup>Student doctorand, Școala Doctorală Medicină-Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

Autor corespondent\*: [mut.anamaria@umft.ro](mailto:mut.anamaria@umft.ro)

**Introducere.** Cubozomii, a treia generație de nanovezicule lipidice, au fost creați pentru a soluționa inconvenientele lipozomilor și, datorită structurii lor unice tridimensionale, prezintă un potențial remarcabil de transport și eliberare a substanțelor medicamentoase. Recent, a fost demonstrată eficacitatea cubozomilor în vindecarea rănilor și în diferite afecțiuni dermatologice.

**Scopul lucrării** a fost formularea, prepararea și caracterizarea unor cubozomi pe bază de monooleat de gliceril și poloxamer 407, ca nanotransportori ai substanțelor medicamentoase la nivelul pielii.

**Material și metode.** Au fost formulate 14 dispersii cubozomale apoase cu sau fără sistem tampon fosfat pH 7,4 (TP), folosind monooleat de gliceril ca fază lipofilă și poloxamer 407 ca stabilizant. Dispersiile cubozomale au fost preparate prin metoda „bottom-up” și păstrate la temperatura de 25 °C timp de 1 lună. Au fost monitorizate caracterele macroscopice, pH-ul, diametrul mediu al particulelor și indicele de polidispersie (IPD).

**Rezultate.** Dispersiile cubozomale au prezentat fluiditate, aspect alb-lăptos și aglomerări de particule aderente de pereții interiori ai flaconului. La preparare, valorile diametrului mediu al veziculelor din dispersiile fără TP au variat într-un interval larg (53,34±1,27 nm și 203,03±9,85 nm), iar distribuția lor a fost extrem de polidispersă (IPD cuprins între 0,505-0,994). În prezența TP, diametrul mediu al cubozomilor a crescut ușor, variind între 88,42±7,62 nm și 240,29±1,23 nm, însă polidispersitatea a fost moderată (IPD 0,368 - 0,488). După 1 lună, s-a observat că dimensiunea și polidispersitatea cubozomilor s-a redus în absența TP și a crescut în prezența TP în compoziția formulărilor.

**Concluzii.** Rezultatele obținute sugerează stabilitatea relativă a cubozomilor testați și necesitatea efectuării unui studiu de optimizare a formulării, cu includerea ca variabile independente a unor parametri de proces, precum viteza de agitare/omogenizare, durata și temperatura.

**Cuvinte cheie:** cubozomi, monooleat de gliceril, poloxamer 407, eliberare cutanată.

### Bibliografie.

1. Nath AG, Dubey P, Kumar A, Vaiphei KK, Rosenholm JM, Bansal KK, Gulbake A. Recent Advances in the Use of Cubosomes as Drug Carriers with Special Emphasis on Topical Applications. *J Lipids*. 2024; 2024: 2683466.
2. Chong JYT, Mulet X, Boyd BJ, Drummond CJ. Steric Stabilizers for Cubic Phase Lyotropic Liquid Crystal Nanodispersions (Cubosomes). In Iglič A, Kulkarni CV, Rappolt M (Eds.). *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*, vol. 21, Elsevier Inc., 2015, p. 131-187.

CZU: 544.77:577.115:615.26.014.2

## FORMULATION AND CHARACTERIZATION OF CUBOSOMES AS NANOCARRIERS FOR CUTANEOUS DRUG DELIVERY

Ana Maria COTAN<sup>1\*</sup>, Georgeta CONEAC<sup>1</sup>, Vicențiu VLAIA<sup>2</sup>, Ioana OLARIU<sup>1</sup>, Bianca CIUP<sup>3</sup>, Lavinia VLAIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Formulation and Technology of Drug Research Center; <sup>2</sup>Department of Organic Chemistry, Formulation and Technology of Drug Research Center, <sup>3</sup>PhD student - Doctoral School of Medicine-Pharmacy, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania

Corresponding author\*: [mut.anamaria@umft.ro](mailto:mut.anamaria@umft.ro)

**Introduction.** Cubosomes, the third generation of lipid nanovesicles, were created to solve the drawbacks of liposomes and due to their unique three-dimensional structure present a remarkable potential for drug delivery. Recently, the effectiveness of cubosomes in wound healing and in various dermatological conditions has been demonstrated.

**The aim of this work** was the formulation, preparation and characterization of cubosomes based on glyceryl monooleate and poloxamer 407, as nanocarriers of drugs into the skin.

**Material and methods.** 14 aqueous cubosomal dispersions were formulated with or without phosphate buffer system pH 7.4 (PB), using glyceryl monooleate as lipophilic phase and poloxamer 407 as stabilizer. Cubosomal dispersions were prepared by the „bottom-up” method and kept at a temperature of 25 °C for 1 month. Macroscopic characters, pH, average particle diameter and polydispersity index (PID) were monitored.

**Results.** The cubosomal dispersions showed fluidity, milky white appearance and few particles aggregates adhering to the inner walls of the vial. Upon preparation, the values of the average diameter of the vesicles in the dispersions without PB varied in a wide range (53.34±1.27 nm and 203.03±9.85 nm), and their distribution was extremely polydisperse (PID between 0.505-0.994). In the presence of PB, the average diameter of the cubosomes increased slightly, varying between 88.42±7.62 nm and 240.29±1.23 nm, but the polydispersity was moderate (PID 0.368 - 0.488). After 1 month, it was observed that the size and polydispersity of the cubosomes decreased in the absence of PB and increased in the presence of PB in the formulations.

**Conclusions.** The obtained results suggest the relative stability of the tested cubosomes and therefore, a formulation optimization study should be performed, by including some process parameters, such as stirring/homogenization speed, duration and temperature, as independent variables.

**Key words:** cubosomes, glyceryl monooleate, poloxamer 407, cutaneous delivery.

### Bibliography

1. Nath AG, Dubey P, Kumar A, Vaiphei KK, Rosenholm JM, Bansal KK, Gulbake A. Recent Advances in the Use of Cubosomes as Drug Carriers with Special Emphasis on Topical Applications. *J Lipids*. 2024; 2024: 2683466.
2. Chong JYT, Mulet X, Boyd BJ, Drummond CJ. Steric Stabilizers for Cubic Phase Lyotropic Liquid Crystal Nanodispersions (Cubosomes). In Iglič A, Kulkarni CV, Rappolt M (Eds.). *Advances in Planar Lipid Bilayers and Liposomes*, vol. 21, Elsevier Inc., 2015, p. 131-187.

### Authors' ORCID

Georgeta Coneac

<https://orcid.org/0000-0008-0555-2978>

Vicențiu Vlaia

<https://orcid.org/0000-0001-6726-3655>

Ioana Olariu

<https://orcid.org/0000-0002-4800-0451>

Lavinia Vlaia

<https://orcid.org/0000-0004-3508-7932>

CZU: 615.453.7.014.2:[616.31+616.321]

## FORMULAREA, OBTINEREA ȘI CARACTERIZAREA UNOR PREPARATE SOLIDE DESTINATE ZONEI OROFARINGIENE

Cătălina Ancuța FIȚA\*, Teodora Dalila BALACI, Emma Adriana OZON, Dumitru LUPULIASA, Georgiana NIȚULESCU, Mihaela Afrodita DAN

*Disciplina Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România*

Autor corespondent\*: [catalina.fita@umfcd.ro](mailto:catalina.fita@umfcd.ro)

**Introducere.** Afecțiunile orofaringiene reprezintă o problemă de sănătate publică din ce în ce mai frecventă, cauzată de pătrunderea și aderarea microorganismelor și agenților patogeni la nivelul cavității bucale și faringelui. Aceste afecțiuni determină apariția durerilor în gât, infecțiilor și problemelor imunitare, afectând semnificativ calitatea vieții pacienților.

**Scopul lucrării.** Obiectivul acestui studiu a fost formularea și obținerea unor comprimate de supt cu acțiune locală la nivelul gâtului și cavității bucale precum și acțiune sistemică pentru întărirea sistemului imunitar.

**Material și metode.** S-au realizat trei serii de produse dozate, a 1000 mg/comprimat cu vitamina C și ingrediente naturale, precum propolis, extracte de iederă, pătlagină, ghimbir și scorțișoară cu acțiune antiseptică, antiinflamatoare și analgezică. S-au realizat comprimate de supt prin cele două metode generale de obținere a comprimatelor: comprimare directă (o formulare) și comprimare după granulare umedă (două formulări). Excipienții au fost selectați în funcție de metoda de comprimare utilizată, incluzând PEG 8000, celuloză microcristalină, manitol, acid stearic, talc, stearat de magneziu (comprimare directă), respectiv granulate de sorbitol, obținute cu soluții liante diferite: mucilag de metilceluloză 2% și soluție alcoolică de PVP 5% (comprimare după granulare umedă). După preparare, s-au efectuat conform prevederilor compendiale următoarele determinări pentru seriile de comprimate: Rezultate. controlul organoleptic, uniformitatea masei, friabilitatea (aparatură Vankel®), rezistența mecanică (aparatură Vanderkamp® VK 2000), timpul de dizolvare/ dezagregare.

**Rezultate.** Prin metoda comprimării directe s-au obținut comprimate cu aspect uniform, omogenitate și uniformitate a masei, rezistență mecanică și friabilitate conformă cu prevederile compendiale (friabilitate de 0,96%). Dezagregarea s-a încadrat în timpul necesar de maxim 45 minute. Prin metoda granularii umede, comprimatele au avut un aspect mai puțin uniform și au fost higroscopice, dar au prezentat o rezistență mecanică mai mare și o friabilitate mai mică comparativ cu comprimatele obținute prin comprimare directă. Timpul de dezagregare a fost, de asemenea, mai redus.

**Concluzii** Formula de obținere a comprimatelor de supt prin metoda de comprimare directă cu ingrediente active naturale conduce la comprimate de calitate superioară comparativ cu metoda granularii umede. Aceasta poate constitui un punct de plecare pentru cercetări ulterioare în vederea obținerii pe cale industrială a unor astfel de comprimate, benefice pentru tratarea afecțiunilor orofaringiene.

**Cuvinte cheie:** Afecțiuni orofaringiene, comprimate de supt, comprimare directă, granulare umedă, propolis, iederă, vitamina C, pătlagină, ghimbir, mușețel, scorțișoară.

### Bibliografie.

1. Zuhendri, F.&Lesmana, R.(2022).Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis, *Molecules*, 27(23):8473.<https://doi.org/10.3390%2Fmolecules27238473>
2. Popovici, I.&Lupuleasa, D.(2017).Tehnologie Farmaceutică, Volumul 3. Iași: Polirom pp: 423, 431, 441, 446-447, 495-496, 485-486



CZU: 615.453.7.014.2:[616.31+616.321]

## FORMULATION, PRODUCTION AND CHARACTERISATION OF SOLID PREPARATIONS FOR OROPHARYNGEAL AREA

Cătălina Ancuța FIȚA\*, Teodora Dalila BALACI, Emma Adriana OZON, Dumitru LUPULIASA, Georgiana NIȚULESCU, Mihaela Afrodita DAN

*Discipline of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [catalina.fita@umfcd.ro](mailto:catalina.fita@umfcd.ro)

**Introduction.** Oropharyngeal diseases are an increasingly common public health problem, caused by the penetration and adhesion of microorganisms and pathogens in the oral cavity and pharynx. These conditions cause the appearance of sore throats, infections and immune problems, significantly affecting patients' quality of life.

**Purpose:** The objective of this study was to formulate and obtain sucking tablets with local action at the level of the throat and oral cavity as well as systemic action to strengthen the immune system.

**Material and methods.** Three series of dosed products were made, 1000 mg/tablet with vitamin C and natural ingredients, such as propolis, ivy, plantain, ginger and cinnamon extracts with antiseptic, anti-inflammatory and analgesic action. Sucking tablets were made by the two general methods of obtaining the tablets: direct compression (one formulation) and compression after wet granulation (two formulations). The excipients were selected according to the compression method used, including PEG 8000, microcrystalline cellulose, mannitol, stearic acid, talc, magnesium stearate (direct compression), respectively sorbitol granulates, obtained with different binding solutions: 2% methylcellulose mucilage and 5% PVP alcohol solution (wet granulation compression). After preparation, the following determinations were made according to the compendial provisions for the resulting tablet series: organoleptic control, mass uniformity, friability (Vankel® device), mechanical strength (Vanderkamp® VK 2000 device), and dissolution/disaggregation time.

**Results.** By the direct compression method, tablets with uniform appearance, homogeneity and uniformity of mass, mechanical resistance and friability under the compendial provisions (0.96%) were obtained. The disaggregation was within the required time of a maximum of 45 minutes. By the wet granulation method, the tablets had a less uniform appearance and were hygroscopic, but showed higher mechanical strength and lower friability compared to tablets obtained by direct compression. The breakdown time was also reduced.

**Conclusions.** The formula of obtaining sucking tablets by the direct compression method with natural active ingredients leads to higher quality tablets compared to the wet granulation method. This can be a starting point for further research to obtain such tablets industrially, beneficial for treating oropharyngeal diseases.

**Key words:** Oropharyngeal diseases, sucking tablets, direct compression, wet granular, propolis, ivy, vitamin C, plantain, ginger, chamomile, cinnamon.

### Bibliography.

1. Zuhendri, F.&Lesmana, R.(2022). Recent Update on the Anti-Inflammatory Activities of Propolis, *Molecules*, 27(23):8473.<https://doi.org/10.3390%2Fmolecules27238473>
2. Popovici, I. & Lupuleasa, D. (2017). *Pharmaceutical Technology*, Volume 3. Iași: Polirom pp: 423, 431, 441, 446-447, 495-496, 485-486

### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Cătălina Ancuța Fița  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4705-4204">https://orcid.org/0000-0002-4705-4204</a> |
| Teodora Dalila Balaci | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5564-2380">https://orcid.org/0000-0002-5564-2380</a> |
| Emma Adriana Ozon     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4604-7969">https://orcid.org/0000-0002-4604-7969</a> |
| Dumitru Lupuliasa     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7428-0602">https://orcid.org/0000-0002-7428-0602</a> |
| Georgiana Nițulescu   | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2162-3069">https://orcid.org/0000-0002-2162-3069</a> |
| Mihaela Afrodita Dan  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0523-1516">https://orcid.org/0000-0002-0523-1516</a> |

CZU: 615.454.1:615.217.24:616-006.311-053.2

## ELABORAREA CREMEI CU PROPRANOLOL – ÎN TERAPIA HEMANGIOAMELOR LA COPII

Diana GURANDA<sup>1,3\*</sup>, Rodica SOLONARI<sup>1,2</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>, Eugen DIUG<sup>1</sup>,  
Cristina CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, <sup>3</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [diana.guranda@usmf.md](mailto:diana.guranda@usmf.md)

**Introducere.** Hemangiomul infantil reprezintă o tumoare vasculară benignă, ce apare în primele luni de viață a copilului. Este cea mai des întâlnită neoformațiune benignă și afectează copiii în proporție de aproximativ 10% din toți nou-născuții. Majoritatea hemangioamelor trec printr-o etapă de creștere și una de involuție, fără a cauza probleme, și totuși, în 25% din cazuri, apar complicații. Actualmente există numeroase metode de management al hemangioamelor, prin implementarea în practica medicală a tehnologiilor Laser, precum și integrarea la necesitate a preparatelor topice cu conținut de propranolol utilizat sub formă de unguente și creme, care oferă copiilor șansa la un tratament inofensiv, eficient și sigur [1, 2].

**Scopul lucrării.** Cercetări de elaborare a compoziției și tehnologiei de preparare a cremei cu propranolol de 1% -2% pentru asigurarea eficacității în tratamentul hemangioamelor la copiii din Republica Moldova.

**Material și metode.** Substanța farmaceutică (Ucraina), excipienți, utilaj (patentule emailate, sau mojar cu pistil acționat mecanic), în conformitate cu cerințele Farmacopeii Europene.

**Rezultate.** În cadrul secției de producere a Centrului Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin” au fost efectuate cercetări în colaborare cu medicii pediatri din Instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova, care au condus la elaborarea compoziției și tehnologiei de preparare al unei forme farmaceutice noi - cremă cu propranolol de 1%- 2%, pe bază de excipienți liposolubili (ceară, vaselină, ulei cacao, lanolină, ulei de vaselină) și apă purificată. S-au determinat parametrii farmacotehnici (omogenitatea, pH-ul, dozarea substanței active), iar rezultatele obținute s-au încadrat în limitele accesibile cu prevederile DAN. Crema cu propranolol având un grad de penetrabilitate mai profund la nivelul pielii, servește ca un bun conductor, livrând propranololul sub formă neschimbată la nivelul hemangiomului localizat adânc, astfel creând o concentrația locală ridicată al acestuia și asigurând o acțiune prelungită a propranololului în focarul patologic [3].

**Concluzii.** Direcția de cercetare selectată pentru realizarea acestui studiu este una actuală, cu aplicabilitate practică, cu perspective reale de dezvoltare la nivel național, datorită prognosticului favorabil de utilizare topică a cremei cu propranolol la copii, aceasta fiind o metodă eficientă și inofensivă de tratament al hemangiomului infantil.

**Cuvinte cheie:** cremă, propranolol, hemangiom la copii, tehnologie magistrală.

### Bibliografie.

1. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. *Hemangioame infantile: o provocare în dermatologie* la copii și adolescenți. J Eur Acad. Dermatol Venereol 2010; 24:631 – 638.
2. Ciobanu, C., Solonari, R., Guranda, D., et al. Utilizarea propranololului în tratamentul hemangiomei la copii. In: *Directii de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*, Ed. Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat, 2023, Ediția a 2-a, pp. 161-163. ISBN 978-5-88554-205-0.
3. Annabia B, Lachambreb MP, Plouffeb K, Moumdjianc R, Beliveaub R. *Propranolol* blocada adrenergica. Inhibă creierul uman celulele endoteliale tubulogenesis și metalloproteinase matrice-9 secreție. Cercetare Pharmacol 2009, 60:438-445.

CZU: 615.454.1:615.217.24:616-006.311-053.2

### THE DEVELOPMENT OF PROPRANOLOL CREAM – IN THE THERAPY OF HEMANGIOMAS IN CHILDREN

Diana GURANDA<sup>1,3\*</sup>, Rodica SOLONARI<sup>1,2</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>, Eugen DIUG<sup>1</sup>, Cristina CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Drug technology, <sup>2</sup>Vasile Procopișin University Pharmaceutical Center,

<sup>3</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [diana.guranda@usmf.md](mailto:diana.guranda@usmf.md)

**Introduction.** Infantile hemangioma is a benign vascular tumor that appears in the first months of a child's life. It is the most common benign neoplasm and affects children in a proportion of about 10% of all newborns. Most hemangiomas go through a stage of growth and one of involution without causing problems, and yet, in 25% of cases, complications arise. Currently, there are numerous methods of hemangioma management, through the implementation in medical practice of Laser technologies, as well as the integration, if necessary, of topical preparations containing propranolol used in the form of ointments and creams, which offer children the chance for a harmless, effective and safe treatment [1, 2].

**Aim of the study.** Research to develop the composition and preparation technology of 1%-2% propranolol cream to ensure effectiveness in the treatment of hemangiomas in children from the Republic of Moldova.

**Material and methods.** Pharmaceutical substance (Ukraine), excipients, equipment (enameled patent, or mortar with mechanically operated pestle), in accordance with the requirements of the European Pharmacopoeia.

**Results.** Within the production section of the „Vasile Procopișin” University Pharmaceutical Center, research was carried out in collaboration with pediatricians from the Medical and Sanitary Institutions of the Republic of Moldova, which led to the development of the composition and preparation technology of a new pharmaceutical form - 1%-2% propranolol cream, based on fat-soluble excipients (wax, vaseline, cocoa oil, lanolin, vaseline oil) and purified water. The pharmacotechnical parameters (homogeneity, pH, dosage of the active substance) were determined, and the results obtained fell within the limits accessible with the DAN provisions. Propranolol cream, having a deeper degree of penetrability in the skin, serves as a good conductor, delivering

propranolol in unchanged form to the deep localized hemangioma, thus creating a high local concentration of it and ensuring a prolonged action of propranolol in the pathological focus [ 3].

**Conclusions.** The research direction selected to carry out this study is a current one, with practical applicability, with real prospects for development at the national level, due to the favorable prognosis of the topical use of propranolol cream in children, this being an effective and harmless method of treating infantile hemangioma.

**Key words:** cream, propranolol, hemangioma in children, extemporaneous technology.

### **Bibliography.**

1. Schwartz RA, Sidor MI, Musumeci ML, Lin RL, Micali G. *Hemangioame infantile: o provocare în dermatologie* la copii și adolescenți. J Eur Acad. Dermatol Venereol 2010; 24:631 – 638.
2. Ciobanu, C., Solonari, R., Guranda, D., et al. Utilizarea propranololului în tratamentul hemangiomei la copii. In: *Direcții de reformare a sistemului farmaceutic din perspectiva cursului european al Republicii Moldova*, Ed. Ediția a 2-a, 28 aprilie 2023, Chișinău. Comrat: Universitatea de Stat din Comrat, 2023, Ediția a 2-a, pp. 161-163. ISBN 978-5-88554-205-0.
3. Annabia B, Lachambre MP, Plouffe K, Moundjian R, Beliveau R. *Propranolol* blocada adrenergica. Inhibă creierul uman celulele endoteliale tubulogenesis și metalloproteinase matrice-9 secreție. Cercetare Pharmacol 2009, 60:438-445.

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Solonari Rodica  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0709-1606">https://orcid.org/0000-0003-0709-1606</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |
| Eugen Diug       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a> |
| Ciobanu Cristina | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |



CZU: 547.91:615.322:634.63:615.277.3

## EVALUAREA EFECTELOR UNEI NANOEMULSII CU ACID MASLINIC LA NIVELUL MEMBRANEI CORIOALANTOIDE

Ioana Zinuca MAGYARI-PAVEL<sup>1\*</sup>, Corina DANCIU<sup>1</sup>, Lavinia VLAIA<sup>2</sup>, Ioana OLARIU<sup>2</sup>,  
Daliana MINDA<sup>1</sup>, Cristina Adriana DEHELEAN<sup>3</sup>, Stefana AVRAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra universitară Farmacognozie; <sup>2</sup>Catedra universitară Tehnologie farmaceutică;

<sup>3</sup>Clinica universitară Toxicologie, industria medicamentului, management și legislație,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, România.

Autor corespondent\*: [ioanaz.pavel@umft.ro](mailto:ioanaz.pavel@umft.ro)

**Introducere.** Acidul maslinic este un compus din clasa triterpenelor pentaciclice și se obține în principal din fructele speciei *Olea europaea* L. Acesta prezintă numeroase proprietăți terapeutice precum activitate antioxidantă, anti-inflamatoare antidiabetică, cardioprotectoare și antitumorală. Membrana corioalantoidă (CAM) este utilizată frecvent în studii de angiogeneză și cancer, procesul de angiogeneză având un rol important în invazia și capacitatea de metastazare a tumorilor.

**Scopul** acestui studiu a constat în prepararea unei formulări de tipul nanoemulsie cu acid maslinic (MA-NE) și evaluarea gradului de tolerabilitate al NE la nivelul angiogenezei normale și de asemenea a efectului acesteia la nivelul angiogenezei tumorale.

**Material și metode.** Pentru determinarea tolerabilității s-a utilizat membrana corioalantoidă, iar pentru obținerea modelului de CAM tumoral a fost utilizată linia celulară SK-MEL-28 de melanom uman. Linia tumorală a fost inoculată la nivelul membranei corioalantoide a ouălelor embrionate de găină. Imagini stereomicroscopice au fost realizate la 0, 24 și 48h după aplicarea probei.

**Rezultate.** În cadrul normal al angiogenezei, MA-NE nu a inhibat dezvoltarea rețelei vasculare. La nivelul modelului de CAM tumoral, proba a redus gradul de evadare și migrare celulară și a produs o reacție vasculară tumorală minimă în periferia zonei cu celule tumorale comparativ cu blankul utilizat.

**Concluzii** Formularea MA-NE a arătat o tolerabilitate bună la nivelul CAM și nu a afectat procesul angiogenic normal în timpul etapelor de dezvoltare testate iar, pe modelul tumoral, NE a limitat proliferarea și a redus angiogeneza tumorală.

**Cuvinte cheie:** Acid maslinic, nanoemulsie, angiogeneză, linia celulară SK-MEL-28

### Bibliografie.

1. Lozano-Mena G et al. Maslinic acid, a natural phytoalexin-type triterpene from olives--a promising nutraceutical? *Molecules*. 2014 Aug 4;19(8):11538-59.
2. Ribatti D. The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) assay. *Reprod Toxicol*. 2017 Jun;70:97-101.

---

**Studiul a fost finanțat prin proiectul PN-III-P1-1.1-PD-2019-1231, nr. 206/2020,  
Director proiect: Ioana Zinuca Magyari-Pavel**

---

CZU: 547.91:615.322:634.63:615.277.3

## ASSESSMENT OF A MASLINIC ACID NANOEMULSION EFFECTS ON THE CHORIOALLANTOIC MEMBRANE

Ioana Zinuca MAGYARI-PAVEL<sup>1\*</sup>, Corina DANCIU<sup>1</sup>, Lavinia VLAIA<sup>2</sup>, Ioana OLARIU<sup>2</sup>,  
Daliana MINDA<sup>1</sup>, Cristina Adriana DEHELEAN<sup>3</sup>, Stefana AVRAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy; <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical technology; <sup>3</sup>Department of Toxicology, Drug Industry, Management and Legislation, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania.

Correspondence author\*: [ioanaz.pavel@umft.ro](mailto:ioanaz.pavel@umft.ro)

**Introduction.** Maslinic acid is a compound from the class of pentacyclic triterpenes and is obtained mainly from the fruits of the species *Olea europaea* L. It exhibits numerous therapeutic properties such as antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, cardioprotective and antitumor activity. The chorioallantoic membrane (CAM) is frequently used in tumor and angiogenesis studies, the process of angiogenesis having an important role in the invasion and metastatic ability of tumors.

**The aim** of this study consisted in the preparation of a nanoemulsion with maslinic acid (MA-NE) and the evaluation of the degree of tolerability of the NE in the normal angiogenesis process and also its effect in the tumor angiogenesis model.

**Material and methods.** The chorioallantoic membrane was used in order to determine the tolerability of the sample, and for the tumor CAM model, the SK-MEL-28 human melanoma cell line was used. The tumor cells were inoculated on top of the developing membrane of fertilized hen eggs. Stereomicroscopic images were taken at 0, 24 and 48h after sample application.

**Results.** In the normal angiogenesis process, MA-NE did not inhibit the development of the vascular architecture. In the tumor angiogenesis model, the sample reduced the degree of cell escape and migration and produced minimal tumor vascular reaction in the periphery of the area with tumor cells compared to the blank used.

**Conclusions.** The MA-NE nanoformulation showed good tolerability in the CAM assay with no impairment of the normal angiogenic process during the tested stages of development and, in the tumor model, NE limited tumor proliferation and reduced tumor angiogenesis.

**Key words:** Maslinic acid, nanoemulsion, angiogenesis, cell line SK-MEL-28

### Bibliography.

1. Lozano-Mena G et al. Maslinic acid, a natural phytoalexin-type triterpene from olives--a promising nutraceutical? *Molecules*. 2014 Aug 4;19(8):11538-59.
2. Ribatti D. The chick embryo chorioallantoic membrane (CAM) assay. *Reprod Toxicol*. 2017 Jun;70:97-101.

---

**This research was funded by the Project PN-III-P1-1.1-PD-2019-1231, no. 206/2020. Project director: Ioana Zinuca Magyari-Pavel**

---

### Authors' ORCID

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Ioana Zinuca Magyari-Pavel | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2223-5228">https://orcid.org/0000-0002-2223-5228</a> |
| Corina Danciu              | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5999-1214">https://orcid.org/0000-0001-5999-1214</a> |
| Lavinia Vlaia              | <a href="https://orcid.org/0000-0004-3508-7932">https://orcid.org/0000-0004-3508-7932</a> |
| Ioana Olariu               | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4800-0451">https://orcid.org/0000-0002-4800-0451</a> |
| Daliana Minda              | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7138-4908">https://orcid.org/0000-0002-7138-4908</a> |
| Cristina Adriana Dehelean  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5511-4449">https://orcid.org/0000-0002-5511-4449</a> |
| Stefana Avram              | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4824-6769">https://orcid.org/0000-0002-4824-6769</a> |

CZU: 615.262.1.014.2:547.7:615.454.1+544.773.432

## STUDIUL PRELIMINAR PRIVIND DEZVOLTAREA UNOR NOI GELURI HIDROFILE TOPICE CU TENOXICAM POTASIC

Ioana OLARIU<sup>1</sup>, Ana Maria COTAN<sup>1</sup>, Vicențiu VLAIA<sup>2</sup>, Georgeta CONEAC<sup>1\*</sup>,  
Ștefania NEAMU<sup>1,3</sup>, Tudor OLARIU<sup>2</sup>, Lavinia VLAIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Tehnologie Farmaceutică, Centrul de cercetare Formularea și Tehnologia Medicamentelor; <sup>2</sup>Catedra de Chimie Organică, Centrul de cercetare Formularea și Tehnologia Medicamentelor; <sup>3</sup>Student doctorand, Școala Doctorală Medicină-Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

Autor corespondent\*: [coneac.georgeta@umft.ro](mailto:coneac.georgeta@umft.ro)

**Introducere.** În prezent, datorită profilului bun de siguranță clinică, antiinflamatoarele nesteroidiene topice sunt recomandate de majoritatea ghidurilor ca tratament de elecție pentru durerea musculoscheletală acută și cronică, în special la pacienții cu osteoartrită reumatoidă. În cazul oxicamilor, principalele dificultăți de formulare ca hidrogeluri topice sunt solubilitatea foarte redusă în apă și permeația percutanată scăzută.

**Scopul studiului** a fost investigarea posibilității de a formula tenoxicamul potasic (TNXK) sub formă de hidrogeluri și geluri hidroetanolic topice pe bază de Carbopol 940 și diferiți agenți neutralizanți.

**Material și metode.** Au fost preparate 3 hidrogeluri și 3 geluri hidroetanolic experimentale conținând 0,5% TNXK dizolvat, 0,8% Carpopol 940 ca excipient gelifiant, propilenglicol ca umectant și cosolvent, precum și diferite baze (soluție de hidroxid de potasiu 18%, trietanolamină și tetrahidroxipropil etilendiamină) ca neutralizanți pentru carbomer. În gelul hidroetanolic obținut prin neutralizarea carbomerului cu tetrahidroxipropil etilendiamină a fost adăugat eucaliptol (4%). Preparatele experimentale au fost caracterizate fizico-chimic și reologic. Datele reologice obținute au fost ulterior analizate în raport cu variabilele de formulare.

**Rezultate.** Valorile parametrilor testați au indicat că gelurile experimentale sunt sisteme pseudoplastice cu tixotropie și viscozitate scăzută, cu consistență moale, ușor de etalat pe piele și cu pH cuprins între 6,27 și 7,97. Analiza rezultatelor a relevat importanța corelării datelor reologice cu variabilele de formulare pentru selectarea formulării optime.

**Concluzii.** Tenoxicamul sub formă de sare potasică poate fi dizolvat în concentrație de 0,5% în hidrogeluri și geluri hidroetanolic pe bază de Carbopol 940. Prezentul studiu încurajează continuarea cercetărilor în vederea optimizării formulării.

**Cuvinte cheie:** tenoxicam sare potasică, Carbopol 940, neutralizanți, hidrogeluri, geluri hidroetanolic.

### Bibliografie.

1. Osman SK, Yassin TM, Mohammed AM, et al. A Novel Approach for the Availability and Ocular Delivery of Tenoxicam Potassium: Synthesis, Characterization, and In Vivo Application. AAPS PharmSciTech. 2023; 24(1):44.
2. Goindi S, Narula M, Kalra A. Microemulsion-Based Topical Hydrogels of Tenoxicam for Treatment of Arthritis. AAPS PharmSciTech. 2016;17(3): 597-606.

CZU: 615.262.1.014.2:547.7:615.454.1+544.773.432

## PRELIMINARY STUDY ON DEVELOPING NEW TOPICAL HYDROPHILIC GELS WITH TENOXICAM POTASSIUM SALT

Ioana OLARIU<sup>1</sup>, Ana Maria COTAN<sup>1</sup>, Vicențiu VLAIA<sup>2</sup>, Georgeta CONEAC<sup>1\*</sup>, Ștefania NEAMU<sup>1,3</sup>, Tudor OLARIU<sup>2</sup>, Lavinia VLAIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Formulation and Technology of Drug Research Center; <sup>2</sup>Department of Organic Chemistry, Formulation and Technology of Drug Research Center; <sup>3</sup>PhD student - Doctoral School of Medicine-Pharmacy „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara, Romania

Corresponding author\*: [coneac.georgeta@umft.ro](mailto:coneac.georgeta@umft.ro)

**Introduction.** Nowadays, due to the good clinical safety profile, topical NSAIDs are recommended by most guidelines as treatment of choice for acute and chronic musculoskeletal pain. In the case of oxicams, the main difficulties in formulating them as topical hydrogels are their poor water solubility and low percutaneous permeation.

**Aim of the study** to investigate the possibility of formulating tenoxicam potassium salt (TNXK) in form of topical hydrogels and hydroethanolic gels based on Carbopol 940 and different neutralizing agents.

**Material and methods.** 3 hydrogels and 3 experimental hydroethanolic gels were prepared containing 0.5% dissolved TNXK, 0.8% Caropol 940 as gelling excipient, propylene glycol as humectant and cosolvent, as well as different alkali (potassium hydroxide solution 18%, triethanolamine and tetrahydroxypropyl ethylenediamine) as neutralizing agent for carbomer. Eucalyptol (4%) was added to the hydroethanolic gel obtained by neutralizing the carbomer with tetrahydroxypropyl ethylenediamine. The experimental preparations were physico-chemically and rheologically characterized. The obtained rheological data were further analyzed in relation with the formulation variables.

**Results.** The values of the tested parameters indicated that the experimental gels are pseudoplastic systems with low thixotropy and viscosity, with a soft consistency, easy spreadable on the skin and with a pH between 6.27 and 7.97. The analysis of the results revealed the importance of the correlation of the rheological data with the formulation variables for selecting the optimal formulation.

**Conclusions.** Tenoxicam in form of potassium salt can be dissolved in a concentration of 0.5% in hydrogels and hydroethanolic gels based on Carbopol 940. The present study encourage further research in order to optimize the formulation.

**Key words:** tenoxicam potassium salt, Carbopol 940, neutralizing, hydrogels, hydroethanolic gels.

### Bibliography

1. Osman SK, Yassin TM, Mohammed AM, et al. A Novel Approach for the Availability and Ocular Delivery of Tenoxicam Potassium: Synthesis, Characterization, and In Vivo Application. AAPS PharmSciTech. 2023; 24(1):44.
2. Goindi S, Narula M, Kalra A. Microemulsion-Based Topical Hydrogels of Tenoxicam for Treatment of Arthritis. AAPS PharmSciTech. 2016;17(3): 597-606.

### Authors' ORCID

|                 |   |
|-----------------|---|
| Ioana Olariu    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4800-0451">https://orcid.org/0000-0002-4800-0451</a> |
| Vicențiu Vlaia  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6726-3655">https://orcid.org/0000-0001-6726-3655</a> |
| Georgeta Coneac | <a href="https://orcid.org/0009-0008-0555-2978">https://orcid.org/0009-0008-0555-2978</a> |
| Lavinia Vlaia   | <a href="https://orcid.org/0000-0004-3508-7932">https://orcid.org/0000-0004-3508-7932</a> |



CZU: 615.454.1.014.2:615.357

## DEZVOLTAREA ȘI CARACTERIZAREA GELURILOR TERMOREVERSIBILE CU MOMETAZONĂ

Emőke Margit RÉDAI<sup>1</sup>, Beáta FERENCZ<sup>1</sup>, Robert-Alexandru VLAD<sup>1</sup>,  
Paula ANTONOAEA<sup>1</sup>, Cornelia-Titiana Cotoi<sup>1</sup>, Nicoleta TODORAN<sup>1</sup>, Emese SIPOS<sup>2</sup>,  
Adriana CIURBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Disciplina de Tehnologie farmaceutică și cosmetologie;* <sup>2</sup> *Disciplina de Industria medicamentului și management farmaceutic, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș, România;*

**Introducere.** Formulările cu gelificare *in situ* sunt sisteme de eliberare a medicamentului, care există în formă lichidă la temperatura camerei și care după aplicarea pe mucoasa nazală, se transformă în geluri semisolide, ca răspuns la diverși stimuli chimici sau fizici. Încorporarea particulelor în sistemele de gelificare *in situ* este benefică pentru prelungirea eliberării medicamentului, reducerea frecvenței de administrare și a dozei de substanță activă, și pentru îmbunătățirea eficacității produselor farmaceutice [1,2].

**Scopul lucrării.** Scopul prezentei lucrării este dezvoltarea și caracterizarea unor sisteme termoreversibile cu conținut de furoat de mometazonă pentru administrare nazală.

**Material și metode.** S-au formulat geluri cu 0,05% furoat de mometazonă (MF) pe bază de Poloxamer 407 în concentrație de 14, 15 și 16 %, combinate cu trei tipuri de Carbopol 940, 71G și Ultrez 10. Gelurile sunt izotonizate cu clorură de sodiu, conțin PEG 400, conservant, iar neutralizarea Carbopolului s-a realizat cu trietanolamină. Gelurile cu și fără substanță activă au fost studiate în ceea ce privește transparență, temperatură de gelificare, pH-ul, textura, dimensiune particulelor, difuziunea substanței active prin membrană sintetică.

**Rezultate și discuții:** Gelurile clare și transparente devin ușor albicioase după suspendarea MF. Temperatura de gelificare variază între 26 și 28°C. După încorporarea substanței active, valorile pH-ului scad ușor, dar rămân în jurul valorii de 8, gelurile fiind ușor bazice. Prin analiza de textură s-a determinat mucoadezivitatea, care variază între 178 și 342 mJ la gelurile martor și 312 și 370 mJ la cele cu MF. Dimensiunea particulelor micronizate evaluată prin microscopie variază între 1,33±0,34 și 1,57±0,36 μm. Cantitatea de mometazonă eliberată după 120 de minute este între 50,60 și 59,79%.

**Concluzii** S-au realizat patru geluri cu conținut de Poloxamer 407 cu gelificare *in situ*. Temperatura de gelificare este influențată de concentrația de Poloxamer și tipul Carbopolului. Adezivitatea gelurilor crește cu încorporarea substanței active. După două ore gelurile cedează peste 50 % din substanța activă.

**Cuvinte cheie:** Poloxamer, Carbopol, sistem termoreversibil, mometazonă, analiză de textură.

### Bibliografie.

1. Kolawole OM, Cook MT - In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery, Eur J Pharm Biopharm, 2023, 184:36-49, doi: 10.1016/j.ejpb.2023.01.007.
2. Konatham M, Gorle MT, Pathakala N, Bakshi V, Mamidiseti YD, Chinthakindi P et. al - In situ gel polymers: A review, Int J Appl Pharm, 2021, 13(1):86-90, doi: 10.22159/ijap.2021v13i1.39504.

CZU: 615.454.1.014.2:615.357

## DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF THERMOREVERSIBLE HYDROGELS WITH MOMETASONE

Emőke Margit RÉDAI<sup>1</sup>, Beáta FERENCZ<sup>1</sup>, Robert-Alexandru VLAD<sup>1</sup>,  
Paula ANTONOAEA<sup>1</sup>, Cornelia-Titiana COTOI<sup>1</sup>, Nicoleta TODORAN<sup>1</sup>, Emese SIPOS<sup>2</sup>,  
Adriana CIURBA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmaceutical Technology and Cosmetology Department; <sup>2</sup>Pharmaceutical industry and management Department, Faculty of Pharmacy, „George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Târgu Mureș, Romania.

**Introduction.** *In situ* gel-forming preparations are delivery systems existing as liquids at room temperature that will transform into gels after application in the nasal cavity triggered by chemical or physical stimuli. The incorporation of the active pharmaceutical ingredients in this delivery system offers prolonged drug liberation, reduction of daily administration, and enhanced efficacy [1,2].

**Aim of the study.** This study aimed to develop and characterize of *in situ* gel-forming delivery system with mometasone furoate (MF) for nasal administration.

**Material and methods.** 0.05% mometasone furoate containing Poloxamer 407-based systems were developed in three different concentrations 14, 15, and 16 %, combined with three different Carbopol types 940, 71G, and Ultrez 10. The gels were isotonized with sodium chloride, containing PEG 400 and a preservative. Carbopol was neutralized with triethanolamine. Gels with and without MF were analyzed for transparency, gelation temperature, pH, texture, particle size by microscopy and dissolution through a synthetic membrane.

**Results and discussion.** Transparent gels transform into opalescent slightly white gels after suspending MF. Gelation temperature varies between 26 and 28°C. pH values slightly decrease after suspending MF but remain around 8. Mucoadhesivity determined by texture analysis varies between 178 and 342 mJ for blank gels and 312 și 370 mJ for gels with MF. Particle size is between 1.33±0.34 and 1.57±0.36 μm. Dissolved MF after 120 minutes is between 50.60 and 59.79%.

**Conclusions.** Four Poloxamer 407-based *in situ* gel-forming delivery systems were developed. Gelation temperature was influenced by the concentration of Poloxamer and Carbopol type. Adhesivity increases by the suspension of MF. After 2 hours, more than 50 % of MF was dissolved.

**Key words:** Poloxamer, Carbopol, *in situ* gel-forming, mometasone, texture analysis.

### Bibliography.

1. Kolawole OM, Cook MT - In situ gelling drug delivery systems for topical drug delivery, Eur J Pharm Biopharm, 2023, 184:36-49, doi: 10.1016/j.ejpb.2023.01.007.
2. Konatham M, Gorle MT, Pathakala N, Bakshi V, Mamidiseti YD, Chinthakindi P et. al - In situ gel polymers: A review, Int J Appl Pharm, 2021, 13(1):86-90, doi: 10.22159/ijap.2021v13i1.39504.

### Authors' ORCID

Emőke Margit Ré dai <https://orcid.org/0000-0002-1186-4125>  
Paula Antonoaea <https://orcid.org/0000-0002-8380-966X>  
Cornelia-Titiana Cotoi <https://orcid.org/0009-0004-5519-5359>  
Nicoleta Todoran <https://orcid.org/0000-0001-6474-6248>  
Emese Sipos <https://orcid.org/0000-0002-1820-244X>  
Adriana Ciurba <https://orcid.org/0000-0002-3456-4109>

CZU: 617.753.2-053.2:615.216.84:615.457

## MIOPIA – TRATAMENTE MAGISTRALE EFICIENTE ÎN TERAPIA PEDIATRICĂ

Rodica SOLONARI<sup>1,2\*</sup>, Cristina CIOBANU<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”; <sup>3</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [rodica.solonari@usmf.md](mailto:rodica.solonari@usmf.md)

**Introducere.** Miopia este o afecțiune de vedere, care poate fi diagnosticată printr-un examen oftalmologic de bază, care include o evaluare a acuității vizuale și a refracției oculare. Actualmente se estimează că până în anul 2050 aproape jumătate din populația globală va fi afectată de această afecțiune. Conform statisticilor, în Republica Moldova, de miopie suferă fiecare a treia persoană, inclusiv și copii la vârste fragede [2, 3]. Astfel, una din metodele eficiente de a încetini progresia miopiei sunt tratamentele magistrale personalizate, prin administrarea atropinei sulfat sub forma de picături oftalmice.

**Scopul lucrării.** Adoptarea tratamentelor inovatoare și eficiente, prin utilizarea piăaturilor oftalmice cu sulfat de atropină în concentrații de la 0,01% până la 0,05%, care oferă rezultate superioare în controlul și gestionarea miopiei.

**Material si metode.** Ordonanțele magistrale a medicilor oftalmologi prescrise copiilor diagnosticați cu miopie, în perioada anilor 2022-2024, în baza cărora au fost preparate forme oftalmice personalizate. Analiza prescripțiilor medicale cu picături oftalmice magistrale: solutii de sulfat de atropina de 0,01%-0,05%, preparate în cadrul Centrului Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin”, secția de producere.

**Rezultate.** Actualmente în Republica Moldova, de miopie sunt afectați copiii mai frecvent în jurul vârstei de 6-10 ani, prin elongarea excesivă și progresivă a axului anteroposterior al ochiului, imaginea obiectelor focalizându-se în fața retinei. Această creștere este influențată atât de factori genetici, cât și de factori de mediu. Există metode de a încetini progresia, acestea fiind: picături oftalmice cu atropin sulfat, lentilele de contact multifocale, lentilele de contact rigide – ortokeratologie, prin studii demonstrându-se că, acestea pot scădea progresia miopiei cu până la 40-60%. Alegerea metodei se face ținând cont de mai mulți factori, cei mai importanți fiind: vârsta copilului, gradul de miopie și mărimea pupilelor. În cadrul secției de producere al CFU „Vasile Procopișin”, se prepară colire oftalmice cu continut de sulfat de atropină în concentrație de la 0,01% până la 0,05% [1, 2]. Aceste forme se prepară de o concentrație mică, în comparație cu soluțiile de 1% utilizate de peste 100 de ani în tratamentul ambliopiei (ochiul leneș). Astfel, la copii cu vârsta cuprinsă între 6-10 ani, colirele cu atropină sulfat se administrează câte 1 picătură/zi, seara timp îndelungat (de la 6 luni până la 2 ani).

**Concluzii.** Cercetările recente arată că utilizarea picăturilor oftalmice cu atropină sulfat în concentrații (0,01%- 0,05%) poate încetini progresia miopiei, mai ales în rândurile copiilor. Prepararea colirelor magistrale permite ajustarea concentrației pentru fiecare pacient în parte, prevenind efectele secundare obișnuite ale formelor industriale mai concentrate, prin evitarea utilizării excipienților și conservanților care pot cauza iritații sau reacții adverse la copii.

**Cuvinte cheie:** miopie, colir, sulfat de atropină, rețete magistrale.

### Bibliografie.

1. Diug, E., Guranda, D., Polișciuc, T, Solonari, R. Tehnologie farmaceutică extemporală. Compendiu. Chișinău. 2013, pp.103-112. ISBN. 978-9975-47-086-5.
2. <https://www.oftapro.ro/servicii-medicale/tratamente-nechirurgicale/controlul-progresiei-miopiei/>
3. [https://infosan.ro/miopia-la-copii-factori-de-risc-si-masuri-preventive-esentiale/#Miopie\\_copii\\_-\\_tratament](https://infosan.ro/miopia-la-copii-factori-de-risc-si-masuri-preventive-esentiale/#Miopie_copii_-_tratament)

CZU: 617.753.2-053.2:615.216.84:615.457

## MYOPIA – EFFECTIVE MAGISTRAL TREATMENTS IN PEDIATRIC THERAPY

Rodica SOLONARI<sup>1,2\*</sup>, Cristina CIOBANU<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Drug technology, <sup>2</sup>“Vasile Procopișin” University Pharmaceutical Center, Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [rodica.solonari@usmf.md](mailto:rodica.solonari@usmf.md)

**Introduction.** Myopia is a vision condition that can be diagnosed with a basic eye exam that includes an evaluation of visual acuity and eye refraction. It is currently estimated that by the year 2050 almost half of the global population will be affected by this condition. According to statistics, in the Republic of Moldova, every third person suffers from myopia, including children at a young age [2,3]. Thus, one of the effective methods to slow down the progression of myopia are personalized treatments based on magistral prescription of atropine sulfate eye drops.

**Aim of the study.** Implementing effective treatments by using atropine sulfate eye drops in concentrations from 0.01% to 0.05%, which provide superior results in the control and management of myopia.

**Material and methods.** The magistral prescriptions of ophthalmologists prescribed to children diagnosed with myopia, during the years 2022-2024, based on which personalized ophthalmic forms were prepared. Analysis of medical prescriptions with magistral ophthalmic drops: 0.01%-0.05% atropine sulfate solutions, prepared in the „Vasile Procopișin” University Pharmaceutical Center (UPhC), production department.

**Results.** Currently in the Republic of Moldova, myopia affects children more frequently around the age of 6-10 years, through the excessive and progressive elongation of the anteroposterior axis of the eye, the image of objects focusing in front of the retina. This growth is influenced by both genetic and environmental factors. There are methods to slow down the progression, these being: eye drops with atropine sulfate, multifocal contact lenses, rigid contact lenses - orthokeratology, through studies proving that they can decrease the progression of myopia by up to 40-60%. The choice of method is made taking into account several factors, the most important being: the age of the child, the degree of myopia and the size of the pupils. In the production section of the „Vasile Procopișin” UPhC, ophthalmic eye drops are prepared with atropine sulfate content in concentration from 0.01% to 0.05% [1]. These forms are prepared with a low concentration, compared to the 1% solutions used for over 100 years in the treatment of amblyopia (lazy eye). Thus, in children aged between 6-10 years, eye drops with atropine sulfate are administered 1 drop/day, in the evening for a long time (from 6 months to 2 years).

**Conclusions.** Recent research shows that the use of atropine sulfate eye drops in concentrations (0.01%-0.05%) can slow the progression of myopia, especially in children. The preparation of magistral collyres allows the concentration to be adjusted for each individual patient, preventing the usual side effects of more concentrated industrial forms, by avoiding the use of excipients and preservatives that can cause irritation or adverse reactions in children.

**Key words:** myopia, eye contact, atropine sulfate, magistral prescription.

### Bibliography.

1. Diug, E., Guranda, D., Polișciuc, T, Solonari, R. Tehnologie farmaceutică extemporală. Compendiu. Chișinău. 2013, pp.103-112. ISBN. 978-9975-47-086-5.
2. <https://www.oftapro.ro/servicii-medicale/tratamente-nechirurgicale/controlul-progresiei-miopiei/>
3. [https://infosan.ro/miopia-la-copii-factori-de-risc-si-masuri-preventive-esentiale/#Miopie\\_copii\\_-\\_tratament](https://infosan.ro/miopia-la-copii-factori-de-risc-si-masuri-preventive-esentiale/#Miopie_copii_-_tratament).

### Authors' ORCID

Solonari Rodica

<https://orcid.org/0000-0003-0709-1606>

Ciobanu Cristina

<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>

Diana Guranda

<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>



CZU: 615.322:582.29:615.451.16

## OBȚINEREA ȘI EVALUAREA UNOR EXTRACTE ULEIOASE DE *USNEA BARBATA* ÎN DIFERITE ULEIURI VEGETALE

Mihaela Afrodita DAN, Teodora Dalila BALACI, Emma Adriana OZON,  
Mircea HÎRJĂU, Cătălina Ancuța FIȚA, Dumitru LUPULIASA

*Disciplina Tehnologie Farmaceutică și Biofarmacie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România*

**Introducere.** Uleiurile de Jojoba și de Karanja, sunt componente vegetale valoroase utilizate în produse cosmetice topice datorită beneficiilor și eficacității lor dovedite, fiind bogate în substanțe active ce le conferă proprietăți emoliente, antioxidante, anti-aging, regeneratoare, antiinflamatoare locale, protectoare UV și antibacteriene. *Usnea barbata* este un lichen bogat în acid usnic și polifenoli, cu dovedite proprietăți antioxidante și de refacere a pielii lezate.

**Scop lucrării:** Scopul lucrării a fost obținerea și caracterizarea unor extracte uleioase de *Usnea barbata* în ulei de Jojoba și în ulei de Karanja, în vederea utilizării acestor cunoștințe în optimizarea încorporării lor în unele preparate topice semisolide.

**Material și metode.** Probele au constat în cele două uleiuri și în extractele de *Usnea* în acestea. Extractele s-au obținut prin mărunțirea lichenului corespunzător sitei 20 mesh și macerarea produsului vegetal în cele 2 uleiuri la temperatură constantă ( $22\pm 3^\circ\text{C}$ ), timp de trei luni, ferit de lumină și umezeală. Uleiurile și extractele obținute s-au analizat din punct de vedere organoleptic și farmacotehnic, determinând pH-ul, densitatea, capacitatea de întindere (metoda extensiometrică), vâscozitatea cu ajutorul vâscozimetrului rotativ și timpul de oxidare cu ajutorul Oxitesterului Velp, Italia, la temperatura de  $90^\circ\text{C}$  și presiunea de 6 atm.

**Rezultate.** Extracția principiilor active din lichen a dus la creșterea pH-ului și a vâscozității în cazul uleiului de Jojoba și la scăderea valorilor acestor parametri în cazul uleiului de Karanja. S-a remarcat faptul că procesul de extracție a principiilor active din *Usnea barbata* nu a influențat semnificativ capacitatea de întindere a uleiurilor față de valorile inițiale. Timpul de oxidare, exprimat prin IP (Induction Period) al extractului în ulei de Jojoba a fost mai mic comparativ cu uleiul singur, iar în cazul extractului în ulei de Karanja, acesta a fost mai mare, ceea ce confirmă potențarea proprietăților antioxidante ale uleiului de Karanja cu cele ale principiilor active din *Usnea barbata*.

**Concluzii** Ținând cont de scopul urmărit, putem afirma faptul că ambele extracte se pot utiliza cu succes în preparate topice, uleiurile și lichenul potențându-și diferitele proprietăți.

**Cuvinte cheie:** Ulei Jojoba, Ulei de Karanja, *Usnea Barbata*, Extracte uleioase

### Bibliografie.

1. Alexandra R.Vaughn, Ashley K. Clark, Raja K. Sivamani, Vivian Y. Shi, „Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science”, *Am J Clin Dermatol* (2018) 19:103-117
2. Pramila Ghumare, D B Jirekar, Mazahar Farooqui and S D Naikwade, „A Review of Pongamia pinnata – An Important Medicinal Plant”, *Current Research in Pharmaceutical Sciences* 2014; 04 (02): 44-47
3. Violeta Popovici, Laura Bucur, Cerasela Elena Gîrd, Dan Rambu, Suzana Ioana Calcan, Elena Iulia Cucolea, Teodor Costache, Madalina Ungureanu-Iuga, Mircea Oroian, Silvia Mironeasa, Verginica Schröder, Emma-Adriana Ozon, Dumitru Lupuliasa, Aureliana Caraiane and Victoria Badea, „Antioxidant, Cytotoxic, and Rheological Properties of Canola Oil Extract of *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg from Calimani Mountains, Romania”, *Plants* 2022, 11, 854

CZU: 615.322:582.29:615.451.16

**PREPARATION AND EVALUATION OF SOME OILY EXTRACTS OF *USNEA BARBATA* IN DIFFERENT VEGETABLE OILS****Mihaela Afrodita DAN, Teodora Dalila BALACI, Emma Adriana OZON, Mircea HÎRJĂU, Cătălina Ancuța FIȚA, Dumitru LUPULIASA***Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania*

**Introduction.** Jojoba and Karanja oils are valuable plant-derived components used in topical cosmetic products due to their proven benefits and efficacy, as they are rich in active ingredients that give them emollient, antioxidant, anti-aging, regenerating, local anti-inflammatory, UV-protective and antibacterial properties. *Usnea barbata* is a lichen rich in usnic acid and polyphenols and has been shown to have antioxidant properties and restore damaged skin.

**Aim of the study.** The aim of the study was to obtain and characterize some oily extracts of *Usnea barbata* in Jojoba oil and in Karanja oil and to use the resulting knowledge to optimize their incorporation into some semisolid topical preparations.

**Material and methods.** The samples consisted of the two considered oils and their corresponding *Usnea* extracts. The extracts were obtained by crushing the lichen according to the 20-mesh sieve and the maceration of the vegetal products in the two oils for three months at a constant temperature ( $22\pm 3^\circ\text{C}$ ), protected from light and humidity. The oils and resulting extracts were analyzed organoleptically and pharmacotechnically by determining their pH, density, spreadability (extensiometric method), (rotational viscometer) and oxidation time with the Velp Oxitester, at a temperature of  $90^\circ\text{C}$  and a pressure of 6 atm.

**Results.** The extraction of active principles from the lichen led to an increase in pH and viscosity in Jojoba oil and a decrease in these properties in Karanja oil. It was found that the extraction of active principles from *Usnea barbata* had no significant effect on the spreadability of the original oils. The oxidation time, expressed by the IP (induction time) of the extract in Jojoba oil was lower compared to the oil alone, and in the case of the extract in Karanja oil it was higher, confirming the potentiation of the antioxidant properties of Karanja oil with those of the active principles from *Usnea barbata*.

**Conclusions.** Considering the aim of the study, we can say that both extracts can be successfully used in topical preparations, with the oils and lichen enhancing their different properties.

**Key words:** Jojoba Oil, Karanja Oil, *Usnea Barbata*, Oily extracts

**Bibliography.**

1. Alexandra R. Vaughn, Ashley K. Clark, Raja K. Sivamani, Vivian Y. Shi, „Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science”, *Am J Clin Dermatol* (2018) 19:103-117
2. Pramila Ghumare, D B Jirekar, Mazahar Farooqui and S D Naikwade, „A Review of Pongamia pinnata – An Important Medicinal Plant”, *Current Research in Pharmaceutical Sciences* 2014; 04 (02): 44-47
3. Violeta Popovici, Laura Bucur, Cerasela Elena Gîrd, Dan Rambu, Suzana Ioana Calcan, Elena Iulia Cucolea, Teodor Costache, Madalina Ungureanu-Iuga, Mircea Oroian, Silvia Mironeasa, Verginica Schröder, Emma-Adriana Ozon, Dumitru Lupuliasa, Aureliana Caraiane and Victoria Badea, „Antioxidant, Cytotoxic, and Rheological Properties of Canola Oil Extract of *Usnea barbata* (L.) Weber ex F.H. Wigg from Calimani Mountains, Romania”, *Plants* 2022, 11, 854

**Authors' ORCID**

Mihaela Afrodita Dan  
Teodora Dalila Balaci  
Emma Adriana Ozon  
Cătălina Ancuța Fița  
Dumitru Lupuliasa

<https://orcid.org/0000-0002-0523-1516>

<https://orcid.org/0000-0002-5564-2380>

<https://orcid.org/0000-0002-4604-7969>

<https://orcid.org/0000-0002-4705-4204>

<https://orcid.org/0000-0002-7428-0602>

CZU: 615.2/.3.074:[ 543.544.5+543.422.3+543.442]

## TEHNICI ȘI METODE DE DETERMINARE A NEECHIVALENȚEI FARMACEUTICE

Ionela SMUC<sup>1</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Ana GRITCAN<sup>2</sup>, Livia UNCUCU<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introducere.** Problema neechivalenței farmaceutice între produse ce conțin același principiu activ a devenit o provocare majoră în domeniul farmaceutic, având impact direct asupra eficacității și siguranței tratamentelor. Determinarea corectă a neechivalenței între formulări este esențială pentru a asigura că medicamentele generice sau alternative oferă aceleași beneficii terapeutice precum produsele de referință. Actualmente se folosesc diverse metode, atât clasice uzuale, precum testul de dizolvare *in vitro*, cât și tehnici avansate, menite să detecteze formele polimorfe și particularitățile structurale ale principiilor active [1, 2].

**Scopul lucrării.** Obiectivul studiului este de a oferi o sinteză a metodelor de analiză critice în determinarea neechivalenței farmaceutice.

**Material și metode.** Analiza s-a bazat pe un set de 27 de articole indexate ISI din ultimii 10 ani, selectate pe baza relevanței lor pentru tema determinării neechivalenței farmaceutice. Criteriile de selecție au inclus publicații, axate pe determinarea echivalenței și neechivalenței farmaceutice, studii clinice, studii preclinice și revizuri sistematice care abordează tehnici moderne, articole care descriu metode de laborator, analize fizico-chimice, tehnici de evaluare a biodisponibilității și bioechivalenței. Articolele au fost preluate din baze de date academice de renume (de exemplu, PubMed, Scopus) și au fost selectate în funcție de criteriul impactului, astfel încât să includă metode consacrate și inovații recente. Pentru evaluarea metodelor de determinare a neechivalenței farmaceutice, s-au folosit următoarele etape metodologice: (1) Analiza comparativă a tehnicilor analitice: HPLC (cromatografie lichidă de înaltă performanță), DSC (calorimetrie diferențială de baleiaj), FTIR (spectroscopie infraroșie cu transformare Fourier) și XRPD (difracție de raze X). Fiecare tehnică a fost evaluată pentru aplicabilitatea în determinarea compoziției și a comportamentului substanțelor farmaceutice. (2) Evaluarea metodelor de eliberare și dizolvare *in vitro*: au fost incluse articole care utilizează teste standardizate de dizolvare pentru a simula eliberarea în medii diferite, analizând parametrii cinetici ai eliberării principiilor active. (3) Bioechivalența și biodisponibilitatea: evaluarea a inclus articole care aplică modele de bioechivalență și biodisponibilitate pentru a corela profilurile *in vitro* cu cele *in vivo*, utilizând modele farmacocinetice și metode statistice avansate.

**Rezultate.** Analiza celor 27 de articole studiate evidențiază diversitatea metodelor de determinare a neechivalenței farmaceutice, care se concentrează pe parametri esențiali ce influențează biodisponibilitatea și, implicit, eficiența terapeutică a medicamentelor. Metodele pot fi clasificate în trei categorii principale: tehnici *in vitro* (1), tehnici *in vivo* (2) și metode de analiză statistică și modelare matematică (3). (1) Aproximativ 45% dintre studiile analizate au utilizat teste *in vitro* pentru evaluarea neechivalenței farmaceutice. Cele mai frecvent aplicate metode includ testele de dizolvare în diferite medii (pH acid, neutru și alcalin), care permit o evaluare rapidă a profilului de eliberare a substanțelor

active. Majoritatea studiilor indică faptul că un profil de dizolvare substanțial diferit între formulări semnalează o posibilă neechivalență. Tehnicile de spectroscopie (UV-VIS și FTIR) și cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC) sunt aplicate pentru a analiza rapid și precis concentrația substanțelor active în diferite faze ale dizolvării. Testele de compatibilitate chimică și fizică (DSC și XRPD) completează evaluarea, oferind informații asupra posibilelor interacțiuni între substanțele active și excipienți, aspect esențial în evitarea neechivalenței. (2) Într-o proporție de 30%, articolele au abordat evaluările farmacocinetice și farmacodinamice pentru confirmarea neechivalenței, metodele incluzând studiile farmacocinetice pe animale și subiecți umani, care măsoară parametrii biofarmaceutici esențiali, cum ar fi  $C_{max}$  (concentrația plasmatică maximă),  $T_{max}$  (timpul necesar pentru atingerea  $C_{max}$ ) și AUC (aria de sub curba concentrație-timp). Diferențele semnificative între acești parametri sunt un indicator critic al neechivalenței. Studiile de biodisponibilitate comparativă evaluează absorbția și eliberarea substanței active în condiții reale. În contextul acestor studii, majoritatea articolelor evidențiază necesitatea unor mostre reprezentative și a monitorizării factorilor biologici și fiziologici ai subiecților. (3) Metodele statistice sunt esențiale pentru interpretarea datelor experimentale și cuantificarea neechivalenței. Studiile analizate evidențiază modelarea matematică a profilelor de dizolvare și analiza corelațiilor între parametrii farmacocinetici prin regresii multiple și teste de similaritate ( $f_1$  și  $f_2$ ). Aproximativ 25% dintre articole au folosit aceste metode, subliniind importanța unei evaluări statistice robuste. Simulări Monte Carlo și analize de sensibilitate au fost aplicate în câteva studii pentru a estima variabilitatea și a identifica factorii care influențează cel mai mult stabilitatea formulărilor.

**Concluzii** Rezultatele analizei bibliografice sugerează, că determinarea neechivalenței farmaceutice impune un design de testare complex, care să includă o combinație de metode *in vitro* și *in vivo*, susținute de analize statistice robuste. Articolele relevă că utilizarea integrată a acestor metode permite o evaluare complexă și precisă, identificând cu acuratețe produsele care prezintă diferențe semnificative ce pot afecta siguranța și eficacitatea clinică.

**Cuvinte cheie:** neechivalență farmaceutică, studii *in vitro*, *in vivo*, evaluare statistică.

#### **Bibliografie.**

1. Papadopoulos, D.; Karali, G.; Karalis, V.D. Bioequivalence Studies of Highly Variable Drugs: An Old Problem Addressed by Artificial Neural Networks. *Appl. Sci.* 2024, 14, 5279. <https://doi.org/10.3390/app14125279>.
2. Kollipara, S.; Martins, F.S.; Jereb, R.; Krajcar, D.; Ahmed, T. Advancing Virtual Bioequivalence for Orally Administered Drug Products: Methodology, Real-World Applications and Future Outlook. *Pharmaceuticals* 2024, 17, 876. <https://doi.org/10.3390/ph17070876>



CZU: 615.2/.3.074:[ 543.544.5+543.422.3+543.442]

## TECHNIQUES AND METHODS FOR DETERMINING PHARMACEUTICAL INEQUIVALENCE

Ionela SMUC<sup>1</sup>, Ecaterina MAZUR<sup>2</sup>, Ana GRIȚCAN<sup>2</sup>, Livia UNCU<sup>1,2\*</sup>

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Drug Development Center, State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemițanu”, Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introduction.** The issue of pharmaceutical inequivalence among products containing the same active ingredient has become a major challenge in the pharmaceutical field, with a direct impact on treatment efficacy and safety [1]. Correctly determining inequivalence between formulations is essential to ensure that generic or alternative medicines provide the same therapeutic benefits as reference products. Currently, various methods are used, including conventional techniques such as *in vitro* dissolution testing and advanced techniques aimed at detecting polymorphic forms and structural characteristics of active ingredients [2].

**Aim of the study.** The objective of this study is to provide a synthesis of critical analytical methods in determining pharmaceutical inequivalence.

**Material and methods.** The analysis was based on a set of 27 ISI-indexed articles from the past 10 years, selected based on their relevance to the topic of pharmaceutical inequivalence determination. Selection criteria included publications focusing on pharmaceutical equivalence and inequivalence determination, clinical and preclinical studies, and systematic reviews addressing modern techniques, laboratory methods, physicochemical analyses, and techniques for evaluating bioavailability and bioequivalence. The articles were sourced from renowned academic databases (e.g., PubMed, Scopus) and were selected according to impact criteria, to encompass both established methods and recent innovations. For evaluating methods of pharmaceutical inequivalence determination, the following methodological steps were used: (1) Comparative analysis of analytical techniques: HPLC (high-performance liquid chromatography), DSC (differential scanning calorimetry), FTIR (Fourier-transform infrared spectroscopy), and XRPD (X-ray powder diffraction). Each technique was evaluated for its applicability in determining the composition and behavior of pharmaceutical substances. (2) Evaluation of *in vitro* release and dissolution methods: articles using standardized dissolution tests to simulate release in various media were included, analyzing the kinetic parameters of active ingredient release. (3) Bioequivalence and bioavailability: the evaluation included articles applying bioequivalence and bioavailability models to correlate *in vitro* and *in vivo* profiles, using pharmacokinetic models and advanced statistical methods.

**Results.** Analysis of the 27 reviewed articles highlights the diversity of methods for determining pharmaceutical inequivalence, which focus on key parameters that influence bioavailability and, consequently, the therapeutic efficacy of medicines. The methods can be classified into three main categories: *in vitro* techniques (1), *in vivo* techniques (2), and statistical analysis and mathematical modeling methods (3). (1) Approximately 45% of the analyzed studies used *in vitro* tests to evaluate pharmaceutical inequivalence. The most commonly applied methods include dissolution tests in various media (acidic,

neutral, and alkaline pH), which allow a rapid assessment of the release profile of active substances. Most studies indicate that a substantially different dissolution profile between formulations signals possible inequivalence. Spectroscopy techniques (UV-VIS and FTIR) and high-performance liquid chromatography (HPLC) are applied to quickly and accurately analyze the concentration of active substances in different phases of dissolution. Chemical and physical compatibility tests (DSC and XRPD) complete the evaluation by providing information on possible interactions between active substances and excipients, an essential aspect for avoiding inequivalence. (2) In 30% of the articles, pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluations were addressed to confirm inequivalence, including pharmacokinetic studies in animals and humans that measure essential biopharmaceutical parameters, such as C<sub>max</sub> (maximum plasma concentration), T<sub>max</sub> (time to reach C<sub>max</sub>), and AUC (area under the concentration-time curve). Significant differences between these parameters are a critical indicator of inequivalence. Comparative bioavailability studies evaluate the absorption and release of the active ingredient under real conditions. In the context of these studies, most articles emphasize the need for representative samples and monitoring of biological and physiological factors of subjects. (3) Statistical methods are essential for interpreting experimental data and quantifying inequivalence. The analyzed studies highlight mathematical modeling of dissolution profiles and correlation analysis of pharmacokinetic parameters through multiple regressions and similarity tests (f<sub>1</sub> and f<sub>2</sub>). Approximately 25% of articles used these methods, underlining the importance of robust statistical evaluation. Monte Carlo simulations and sensitivity analyses were applied in a few studies to estimate variability and identify factors that most influence formulation stability.

**Conclusions.** The results of the literature review suggest that determining pharmaceutical inequivalence requires a complex testing design, including a combination of in vitro and in vivo methods, supported by robust statistical analyses. The articles reveal that the integrated use of these methods allows for a comprehensive and accurate evaluation, precisely identifying products that present significant differences that could impact clinical safety and efficacy.

**Key words:** pharmaceutical inequivalence, in vitro studies, in vivo, statistical evaluation.

### Bibliography.

1. Papadopoulos, D.; Karali, G.; Karalis, V.D. Bioequivalence Studies of Highly Variable Drugs: An Old Problem Addressed by Artificial Neural Networks. *Appl. Sci.* 2024, *14*, 5279. <https://doi.org/10.3390/app14125279>.
2. Kollipara, S.; Martins, F.S.; Jereb, R.; Krajcar, D.; Ahmed, T. Advancing Virtual Bioequivalence for Orally Administered Drug Products: Methodology, Real-World Applications and Future Outlook. *Pharmaceuticals* 2024, *17*, 876. <https://doi.org/10.3390/ph17070876>

### Authors' ORCID

Ecaterina Mazur <https://orcid.org/0000-0003-0725-8410>  
 Ana Grițcan <https://orcid.org/0009-0007-2137-3921>  
 Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 616.28-008.1-085.216.85

## NOI PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL AFECȚIUNILOR ANALIZATORULUI AUDITIV ȘI VESTIBULAR

Sergiu PARIU<sup>1\*</sup>, Livia UNCU<sup>1,2</sup>, Alina UNGUREANU<sup>1</sup>, Adrian SOCHIRCĂ<sup>1</sup>,  
Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centrul de dezvoltare a Medicamentului, <sup>2</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [sergiu.parii@usmf.md](mailto:sergiu.parii@usmf.md)

**Introducere.** Actualmente, în lume sunt peste 400 mil. oameni care suferă de deficiență auditivă și acest număr este în creștere. Surditatea senzorieurală (SSN) se manifestă clinic prin deficiență auditivă de tip percepție și tinnitus. Afecțiunile analizatorului vestibular periferic produc majoritatea cazurilor de vertij (cele mai frecvente fiind vertijul paroxistic pozițional benign și neuronita vestibulară). Maladiile urechii interne asociate cu hipoacuzie și vertij sunt: labirintita și boala Ménière [1].

**Scopul lucrării.** Analiza și evaluarea algoritmilor terapeutici existenți pentru afecțiunile analizatorului auditiv și vestibular, identificând oportunități de optimizare a tratamentului prin integrarea de combinații fixe de medicamente, care pot crește aderența pacienților și îmbunătăți rezultatele terapeutice. Se urmărește, de asemenea, evidențierea tendințelor inovative în utilizarea medicamentelor combinate, ca soluții eficiente și sustenabile pentru managementul acestor afecțiuni.

**Rezultate.** Analiza datelor privind utilizarea combinațiilor cu doze fixe în tratamentul surdității sensorineurale (SSN) evidențiază necesitatea farmacoterapiei complexe multidrog. Cercetările realizate în cadrul Centrului științific a medicamentelor (CȘM), a fost dezvoltat un produs medicamentos combinat (NPP) ce conține nicergolină, piracetam și extract de *Crataegus monogyna* (păducel) [3], destinat tratamentului afecțiunilor analizatorului auditiv și vestibulo-cochleare. Nicergolina prezintă efecte neuroprotectoare, îmbunătățind microcirculația la nivelul urechii interne, inhibă peroxidarea lipidică și generarea radicalilor liberi. Piracetamul contribuie la optimizarea proceselor metabolice neuronale în leziuni hipoxice, toxice, traumatice sau involutive cerebrale. Extractul de *Crataegus monogyna*, o sursă de vitamine din complexul B și vitamina C, flavonozide, posedă efecte antioxidante importante. Testele de toxicitate acută au demonstrat că administrarea unimomentană a produsului NPP la animale de laborator (șoareci, șobolani) este sigură, fără a induce mortalitate sau modificări macroscopice ale organelor interne la doze de până la 2500 mg/kg (clasa de toxicitate 5, conform metodei OECD 423 - Acute Toxic Class). Administrarea intragastrală și intraperitoneală nu a cauzat efecte toxice semnificative. Datele preclinice sugerează un efect otoprotector promițător al produsului NPP, evidențiat prin îmbunătățirea reflexului Preyer și a parametrilor otoemisiunilor acustice, care indică funcționarea optimă a aparatului auditiv [2].

**Concluzii.** Rezultatele obținute în urma determinării inofensivității și eficacității produsului NPP pot servi ca bază pentru continuarea studiilor preclinice în domeniul audiologiei (otoemisiuni acustice) și vestibulometriei experimentale (aparatajul CatWalk) planificarea unor studii clinice în vederea determinării efectului benefic al NPP în tratamentul complex al SSN și afecțiunilor vestibulare periferice (proiect de cercetare

finanțat de ANCD nr. 24.80012.8007.02SE).

**Cuvinte cheie:** produs medicamentos combinat, surditate senzorieurală, vertij.

**Bibliografie.**

1. Ewert D.L., et.al. Antioxidant treatment reduces blast-induced cochlear damage and hearing loss. In: *Hear Res.* 2012, nr. 285(1-2), pp. 29-39. doi: 10.1016/j.heares.2012.01.013.
2. Parii S. Surditatea și tratamentul medicamentos. *Monografie.* Chișinău, 2018. CEP *Medicina.* 136 p.
3. Uncu L. Elaborarea produselor farmaceutice combinate utilizate în terapia afecțiunilor urechii. *Teza de doctor habilitat.* Chișinău, 2024, 406 p.

**CZU: 616.28-008.1-085.216.85**

**NEW PERSPECTIVES IN MEDICINE TREATMENT OF AFFECTIONS OF THE AUDITORY AND VESTIBULAR ANALYZER**

**Sergiu PARIU<sup>1\*</sup>, Livia UNCUI<sup>1,2</sup>, Alina UNGUREANU<sup>1</sup>, Adrian SOCHIRĂ<sup>1</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Drug Development Center,* <sup>2</sup>*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [sergiu.parii@usmf.md](mailto:sergiu.parii@usmf.md)

**Introduction.** Currently, over 400 million people worldwide suffer from hearing impairment, and this number is on the rise. Sensorineural hearing loss (SNHL) clinically manifests as perceptual hearing loss and tinnitus. Disorders of the peripheral vestibular system are responsible for the majority of vertigo cases, with the most common being benign paroxysmal positional vertigo and vestibular neuronitis. Inner ear diseases associated with hearing loss and vertigo include labyrinthitis and Ménière's disease [1].

**Aim of the study.** To analyze and evaluate existing therapeutic algorithms for disorders of the auditory and vestibular systems, identifying opportunities to optimize treatment through the integration of fixed-dose combinations of medications, which may enhance patient adherence and improve therapeutic outcomes. The study also aims to highlight innovative trends in the use of combination medications as effective and sustainable solutions for managing these conditions.

**Results.** The analysis of data regarding the use of fixed-dose combinations in the treatment of sensorineural hearing loss (SNHL) underscores the necessity of complex multidrug pharmacotherapy. Research conducted at the Scientific Center for Medicines (SCM) has led to the development of a combined medicinal product (CMP) containing nicergoline, piracetam, and extract from *Crataegus monogyna* (hawthorn) [3], intended for the treatment of auditory and vestibulocochlear system disorders. Nicergoline exhibits neuroprotective effects, improving microcirculation in the inner ear, inhibiting lipid peroxidation, and the generation of free radicals. Piracetam contributes to the optimization of neuronal metabolic processes in cases of hypoxic, toxic, traumatic, or degenerative brain injuries. The extract of *Crataegus monogyna*, a source of B-complex vitamins and vitamin C, possesses significant antioxidant properties. Acute toxicity tests demonstrated that the single administration of CMP to laboratory animals (mice and rats) is safe, with no induced mortality or macroscopic changes in internal organs at doses up



to 2500 mg/kg (toxicity class 5, according to OECD method 423 - Acute Toxic Class). Both intragastric and intraperitoneal administration did not cause significant toxic effects. Preclinical data suggest a promising otoprotective effect of CMP, evidenced by improvements in the Preyer reflex and acoustic otoemission parameters, indicating optimal auditory system function [2].

**Conclusions.** The results obtained from the determination of the safety and efficacy of CMP may serve as a basis for the continuation of preclinical studies in audiology (acoustic otoemissions) and experimental vestibulometry (using the CatWalk apparatus), as well as the planning of clinical studies aimed at determining the beneficial effect of CMP in the complex treatment of SNHL and peripheral vestibular disorders (research project funded by ANCD no. 24.80012.8007.02SE).

**Key words:** combined medicinal product, sensorineural hearing loss, vertigo.

### Bibliography

1. Ewert D.L., et.al. Antioxidant treatment reduces blast-induced cochlear damage and hearing loss. In: *Hear Res.* 2012, nr. 285(1-2), pp. 29-39. doi: 10.1016/j.heares.2012.01.013.
2. Parii S. Deafness and drug treatment. *Monography.* Chișinău, 2018. Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina.* 136 p.
3. Uncu L. Development of combined pharmaceutical products used in the therapy of ear disorders. Thesis of habilitated doctor. Chisinau, 2024, 406 p.

### Authors' ORCID

|                 |   |
|-----------------|---|
| Sergiu Parii    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2229-4444">https://orcid.org/0000-0003-2229-4444</a> |
| Livia Uncu      | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3453-2243">https://orcid.org/0000-0003-3453-2243</a> |
| Alina Ungureanu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0225-0885">https://orcid.org/0000-0002-0225-0885</a> |
| Adrian Sochircă | <a href="https://orcid.org/0009-0001-3981-0241">https://orcid.org/0009-0001-3981-0241</a> |
| Vladimir Valica | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1068-5504">https://orcid.org/0000-0002-1068-5504</a> |

CZU: [612.67+616-053.9]:615.2.033/.035

## MODIFICĂRILE FIZIOLOGICE ȘI INFLUENȚA ACESTORA ÎN TERAPIA GERIATRICĂ

Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU, Eugen DIUG, Tatiana SÎLNIC\*,  
Cristina CIOBANU

*Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [silnic.tatiana97@gmail.com](mailto:silnic.tatiana97@gmail.com)

**Introducere.** Farmacocinetica medicamentelor la pacienții geriatrici diferă semnificativ de cea a populației mai tinere, din cauza modificărilor fiziologice asociate înaintării în vârstă, precum reducerea funcției renale și hepatice, modificarea compoziției corporale și variații ale pH-ului gastric. Aceste schimbări afectează absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea medicamentelor, crescând riscul de reacții adverse și interacțiuni medicamentoase [1,2]. Dezvoltarea medicamentelor cu referire la segmentul geriatric întâmpină limitări și dificultăți în siguranță, în date clinice, și polipragmazie.

**Scopul lucrării.** Studiul literaturii de specialitate referitor la modificările fiziologice ale pacienților geriatrici care influențează farmacocinetica medicamentelor.

**Material și metode.** O căutare sistemică a informației în bazele de date internaționale: Pubmed, Medline și Embase.

**Rezultate.** Odată cu înaintarea în vârstă apar mai multe modificări fiziologice. Acestea includ scăderi ale suprafeței epiteliului intestinal, ale secreției gastrice acide și ale fluxului sangvin splanhnic. Peristaltismul este mai scăzut și golirea gastrică, întârziată. Aceste modificări încetinesc absorbția în stomac, în special pentru preparatele acoperite enteric și cu eliberare întârziată. Masa musculară poate scădea cu până la 19%, prin pierderea mușchilor scheletici. Astfel, nivelurile sangvine de medicamente distribuite în mai mare măsură la nivel muscular prezintă un risc de supradozaj (digoxină). În schimb, țesutul adipos poate crește odată cu îmbătrânirea cu 18–36% la bărbați și cu 33–45% la femei. Prin urmare, medicamentele liposolubile (de exemplu, diazepam, amitriptilină, amiodaronă, acid valproic și verapamil) au un volum de distribuție (Vd) mai mare, ceea ce duce la concentrații tisulare mai mari și durată prelungită de acțiune. Apa totală a corpului scade cu 10–15% până la vârsta de 80 de ani. Acest lucru scade Vd pentru medicamente hidrofile (aspirină, digoxină, morfină, litiu, alcoolul etilic), ceea ce conduce la concentrații plasmatice mai mari decât la adulții mai tineri când sunt utilizate doze egale. Astfel, sunt necesare doze mai mici la vârstnici, pentru a preveni toxicitatea [1, 2].

**Concluzii.** Farmacocinetica medicamentelor la pacienții geriatrici prezintă o serie de particularități esențiale, având în vedere schimbările fiziologice care apar odată cu înaintarea în vârstă. Adaptarea tratamentului la profilul farmacocinetic individual al pacienților vârstnici nu doar că îmbunătățește siguranța și eficiența intervențiilor, dar reduce și riscurile asociate polimedicatiei. În acest context, personalizarea dozelor devine o necesitate, oferind un echilibru optim între efectul terapeutic dorit și minimizarea efectelor adverse.

**Cuvinte cheie:** Biofarmacie, farmacocinetică, terapie geriatrică, absorbție, metabolizare, eliminare.

**Bibliografie.**

1. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
2. A Cherubini, M L Laroche, M Petrovic. Mastering the complexity: drug therapy optimization in geriatric patients. 2021 Jun;12(3):431-434. Eur Geriatr. Med. two: 10.1007/s41999-021-00493-5.
3. <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/farmacist-ro/medicamentele-si-pacientul-geriatric-id-7088-cmsid-62>

CZU: [612.67+616-053.9]:615.2.033/.035

**PHYSIOLOGICAL CHANGES AND THEIR INFLUENCE IN GERIATRIC THERAPY**

**Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU, Eugen DIUG, Tatiana SILNIC\*,  
Cristina CIOBANU**

*Department of Drug technology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and  
Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [silnic.tatiana97@gmail.com](mailto:silnic.tatiana97@gmail.com)

**Introduction.** Pharmacokinetics of drugs in geriatric patients differs significantly from that of the younger population, due to physiological changes associated with aging, such as reduced renal and hepatic function, changes in body composition, and variations in gastric pH. These changes affect the absorption, distribution, metabolism and elimination of drugs, increasing the risk of adverse reactions and drug interactions [1,2]. The development of drugs with reference to the geriatric segment faces limitations and difficulties in safety, clinical data, and polypharmacy.

**Aim of the study.** The study of the specialized literature regarding the physiological changes of geriatric patients that influence the pharmacokinetics of drugs.

**Material and methods.** A systematic search for information in international databases: Pubmed, Medline and Embase.

**Results.** With aging, several physiological changes occur. These include decreases in intestinal epithelial surface area, gastric acid secretion, and splanchnic blood flow. Peristalsis is lower and gastric emptying is delayed. These changes slow absorption in the stomach, especially for enteric-coated and delayed-release preparations. Muscle mass can decrease by up to 19% through loss of skeletal muscle. Thus, blood levels of drugs distributed to a greater extent at the muscle level present a risk of overdose (digoxin). Conversely, adipose tissue can increase with aging by 18–36% in men and by 33–45% in women. Therefore, lipid-soluble drugs (eg, diazepam, amitriptyline, amiodarone, valproic acid, and verapamil) have a larger volume of distribution (Vd), resulting in higher tissue concentrations and prolonged duration of action. Total body water decreases by 10–15% by age 80. This lowers the Vd for hydrophilic drugs (aspirin, digoxin, morphine, lithium, ethyl alcohol), leading to higher plasma concentrations than in younger adults when equal doses are used. Thus, lower doses are needed in the elderly to prevent toxicity [1, 2].

**Conclusions.** The pharmacokinetics of drugs in geriatric patients presents a series of

essential particularities, considering the physiological changes that occur with aging. Adapting treatment to the individual pharmacokinetic profile of elderly patients not only improves the safety and efficiency of interventions, but also reduces the risks associated with polymedication. In this context, the customization of doses becomes a necessity, providing an optimal balance between the desired therapeutic effect and the minimization of adverse effects.

**Key words:** Biopharmacy, pharmacokinetics, geriatric therapy, absorption, metabolism, elimination.

### **Bibliography.**

1. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
2. A Cherubini, M L Laroche, M Petrovic. Mastering the complexity: drug therapy optimization in geriatric patients. 2021 Jun;12(3):431-434. Eur Geriatr. Med. two: 10.1007/s41999-021-00493-5.
3. <https://www.medichub.ro/reviste-de-specialitate/farmacist-ro/medicamentele-si-pacientul-geriatric-id-7088-cmsid-62>

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |
| Eugen Diug       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a> |
| Tatian Silnic    | <a href="https://orcid.org/0009-0000-5198-1169">https://orcid.org/0009-0000-5198-1169</a> |
| Cristina Ciobanu | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |



CZU: 615.453.8.014.2

## FILME ORODISPERSABILE – PENTRU TRATAMENTE PERSONALIZATE

Cristina CIOBANU\*, Eugen DIUG, Diana GURANDA, Rodica SOLONARI,  
Tatiana SÎLNIC, Nicolae CIOBANU

*Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introducere.** Administrarea medicamentelor pe cale bucală este o metodă pe larg acceptată de pacienți, datorită comodității de administrare, caracterului non-invaziv și conformității ridicate. Acest lucru joacă un rol crucial în tratarea pacienților pediatrici, geriatrici sau multimorbizi, a căror profil farmacocinetic poate diferi semnificativ de cel al populației medii [1]. Administrarea bucală prezintă o alternativă semnificativă pentru persoanele cu disfație, ca malformație congenitală, sau apărută ca urmare a unor tulburări neurologice, a cancerului, și a altor afecțiuni. Astfel, în prezent formularea filmelor orodispersabile (FOD) câștigă popularitate datorită compleanței înalte față de această formă ce se dezintegrează sau se dizolvă rapid în cavitatea bucală, la aplicare pe limbă.

**Scopul lucrării.** Studiul literaturii de specialitate cu privire la obținerea, tehnologiile de formulare și perspectivele de utilizare a filmelor orodispersabile în tratamentul personalizat.

**Material și metode.** Reviul bibliografic în domeniul filmelor orodispersabile a urmărit cercetarea sistemică și sistematică a informației în bazele de date internaționale: Scopus, Pubmed, Embase și Web of Science.

**Rezultate.** Filmele orodispersabile sunt sisteme de livrare recomandate în special substanțelor medicamentoase cu un indice terapeutic îngust, ce fac parte din clasa II și IV, conform sistemului biofarmaceutic de clasificare. În tehnologia de formulare a FOD se utilizează polimeri filmogeni, agenți plastifianți pentru a îmbunătăți proprietățile mecanice, diluanți, dezagreganți, agenți de stimulare a salivei, edulcoranți, aromatizanți, substanțe tensioactive, antioxidanți, conservanți și agenți de îngroșare [2,3]. Metodele principale utilizate pentru prepararea FOD includ tehnica de turnare a solventului, electrofilare, extrudare prin topire la cald și tehnica de imprimare 2D și 3D. În procesul de formulare a FOD se iau în considerare factorii critici de proces (temperatura și viteza de agitare), care se aliniază cu atributele profilului țintă de calitate, în special la scară industrială. În obținerea FOD individualizate, tot mai pe larg sunt folosite tehnicile de imprimare 3D, ce pot fi aplicate în condiții de spitale sau farmacii comunitare, producând filme bucale adaptate nevoilor pacientului. Sunt obținute succese în formularea FOD personalizate, prin tehnici de imprimare ca: modelare prin depunere fuzionată, imprimare cu jet și flexografie, totodată se pot aplica tehnici adiționale de extrudare prin topire la cald și extruziune semisolidă.

**Concluzii.** Filmele orodispersabile oferă o alternativă practică și eficientă, cu potențial de a îmbunătăți aderența pacientului, eficiența terapeutică și calitatea vieții. Studiile și dezvoltarea filmelor orodispersabile sunt esențiale pentru optimizarea tratamentelor personalizate și maximizarea beneficiilor pentru pacienți.

**Cuvinte cheie:** film orodispersabil, administrare bucală, tratament personalizat, imprimare 3D.

**Bibliografie.**

1. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
2. Jacob, S.; Boddu, S.H.S.; Bhandare, R.; Ahmad, S.S.; Nair, A.B. Orodispersible Films: Current Innovations and Emerging Trends. *Pharmaceutics* 2023, 15, 2753.
3. Cupone, I.E.; Sansone, A.; Marra, F.; Giori, A.M.; Jannini, E.A. Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutical Applications. *Pharmaceutics* 2022, 14, 2011.

**CZU: 615.453.8.014.2**

**ORODISPERABLE FILMS – FOR PERSONALIZED TREATMENT**

**Cristina CIOBANU\*, Eugen DIUG, Diana GURANDA, Rodica SOLONARI,  
Tatiana SÎLNIC, Nicolae CIOBANU**

*Department of Medicine Technology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introduction.** Oral drug administration is a method widely accepted by patients, due to the convenience of administration, non-invasiveness and high compliance. This plays a crucial role in the treatment of pediatric, geriatric or multimorbid patients, whose pharmacokinetic profile may differ significantly from that of the average population [1]. Oral administration presents a significant alternative for people with dysphagia, as a congenital malformation, or as a result of neurological disorders, cancer, and other conditions. Thus, currently, the formulation of orodispersible films (ODF) is gaining popularity due to the high compliance with this form that disintegrates or dissolves quickly in the oral cavity, when applied on the tongue.

**Aim of the study.** Literature review on the acquisition, formulation technologies and prospects for the use of orodispersible films in personalized treatment.

**Material and methods.** The bibliographic review in the field of orodispersible films followed the systemic and systematic research of information in international databases: Scopus, Pubmed, Embase and Web of Science.

**Results.** Orodispersible films are delivery systems recommended especially for medicinal substances with a narrow therapeutic index, which are part of class II and IV, according to the biopharmaceutical classification system. Film-forming polymers, plasticizers to improve mechanical properties, diluents, disintegrants, saliva stimulants, sweeteners, flavors, surfactants, antioxidants, preservatives, and thickeners are used in ODF formulation technology [2,3]. The main methods used to prepare ODF include solvent casting technique, electrospinning, hot melt extrusion, and 2D and 3D printing technique. In the process of formulating the ODF, the critical process factors (temperature and stirring speed) are taken into account, which align with the attributes of the target quality profile, especially on an industrial scale. In obtaining individualized ODF, 3D printing techniques are increasingly used, which can be applied in hospital or community pharmacy conditions, producing oral films adapted to the patient's needs. Successes are

achieved in the formulation of customized ODFs, through printing techniques such as: fused deposition modeling, ink jet printing and flexography, while additional techniques of hot melt extrusion and semi-solid extrusion can be applied.

**Conclusions.** Orodispersible films offer a practical and effective alternative with the potential to improve patient adherence, therapeutic efficacy and quality of life. Research and development of orodispersible films is essential for optimizing personalized treatments and maximizing patient benefits.

**Key words:** orodispersible film, oral administration, personalized treatment, 3D printing.

### **Bibliography.**

1. Diug E., Guranda D., Ciobanu C. Biofarmacie și farmacocinetică. Chișinău: Print Caro, 2019. 204 p.
2. Jacob, S.; Boddu, S.H.S.; Bhandare, R.; Ahmad, S.S.; Nair, A.B. Orodispersible Films: Current Innovations and Emerging Trends. *Pharmaceutics* 2023, *15*, 2753.
3. Cupone, I.E.; Sansone, A.; Marra, F.; Giori, A.M.; Jannini, E.A. Orodispersible Film (ODF) Platform Based on Maltodextrin for Therapeutical Applications. *Pharmaceutics* 2022, *14*, 2011.

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Cristina Ciobanu | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Eugen Diug       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a> |
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Solonari Rodica  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0709-1606">https://orcid.org/0000-0003-0709-1606</a> |
| Tatian Silnic    | <a href="https://orcid.org/0009-0000-5198-1169">https://orcid.org/0009-0000-5198-1169</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |

CZU: 615.212.7.015.154:616-009.7-036.12

## TENDINȚE ACTUALE PENTRU DEZVOLTAREA SISTEMELOR CU CEDARE MODIFICATĂ ȘI CONTROLATĂ A OPIOIDELOR

Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Eugen DIUG<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>, Corina SCUTARI<sup>2</sup>,  
Alina CHIRCU<sup>2</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introducere.** Analgezicele opioide sunt cele mai tradițional operante substanțe medicamentoase pentru tratamentul durerii moderate și severe, prescripțiile cărora cresc semnificativ la nivel mondial, în ultimii ani. Majoritatea opioidelor exercită efect farmacologic prin interacțiuni cu receptorii opioizi  $\mu$ ,  $k$ ,  $\delta$  și subtipurile de nociceptin [1]. Ca și în cazul tuturor opioidelor, concentrația plasmatică minimă eficientă pentru analgezie variază foarte mult în rândul pacienților, în special la cei tratați anterior cu opioizi agonisți totali. Timpul scurt de înjumătățire a opioidelor (morfină, hidromorfonă, oxicononă) necesită administrare frecventă pentru a obține efect analgezic de durată, ceea ce le face să fie candidați excelenți pentru formulări cu eliberare modificată și controlată.

**Scopul lucrării.** Scopul cercetării este de a prezenta tendințele actuale cu privire la sistemele modificate și controlate, atât elaborate, cât și în proces de dezvoltare, pentru opioidele utilizate în tratamentul durerii cronice.

**Material și metode.** Reviul bibliografic analitic și descriptiv, al revistelor listate în baze electronice (Pubmed, EMBASE, SCOPUS) în număr de 56. Pentru studiu au fost utilizate mai multe cuvinte cheie relevante domeniului produselor medicamentoase care conțin opioide cu eliberare modificată și controlată.

**Rezultate.** Opioidele pot fi clasificate în funcție de mai mulți parametri, inclusiv afinitatea și selectivitatea pentru receptorii opioizi, efectele farmacodinamice și profilurile farmacocinetice. În prezent, pentru ameliorarea treptat și de lungă durată a durerii, se utilizează cu succes sisteme polimerice pentru administrări enterale, transdermice și implantare, cu eliberare modificată și controlată a opioidelor. Substanțele sunt introduse în sisteme compuse din polimeri hidrofobi (ceruri, acizi și alcoolii grași), hidrofilii (hidroxipropilmetilceluloză, carboximetilceluloză sodică, carbopol) și polimeri inerți (Eudragit RS, etilceluloză, polivinilclorid). Există mai multe tehnologii pentru administrarea modificată și controlată a medicamentelor, cum ar fi sistemele multi-particulate, osmotice, pulsatile și sistemele matriceale monolitice [2]. Actualmente sunt înregistrate de FDA și EMEA formulări orale cu eliberare prelungită cu sulfat de morfină (*Avinza*, *Kadian*, *Embeda*), oximorfonă (*Opana ER*), metadonă (*Dolofin*), hidromorfonă (*Exalgo*, *Palladone*) și altele. Alternativ, calea transdermică este utilă pentru opioidele lipofile, precum fentanilul ( $\log P - 4,12$ ) și buprenorfina ( $\log P - 3,55$ ), în care substanța medicamentoasă este formulată într-un rezervor polimeric acoperit cu membrane poroase și se cedează prin difuziune, formând un depot în cheratinocitele epidermei.

**Concluzii.** Produsele opiacee cu eliberare controlată și modificată permit pacienților să susțină mai bine controlul durerii datorită intervalelor convenabile de dozare și a



concentrațiilor plasmatice menținute în stare staționară, la indicația medicului, în îngrijiri paliative.

**Cuvinte cheie:** opioide, polimeri, sisteme cu eliberare modificată și controlată.

**Bibliografie.**

1. Guo, Y.; Yu, R.; Zhang, T.; Ren, F.; Yu, Z.; Cheng, J.; Jia, H.; Shi, W.; Zhang, Y. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Biased Mu-Opioid Receptor Agonists. *Molecules* 2024, 29, 2961.
2. Ciobanu C., Guranda D., Cojocaru Toma M., Israelov B. [Opioids derivatives, history and modern aspects of formulation](#). In: [Revista Farmaceutică a Moldovei Nr. 1-4, 2020](#). pp.64-65. ISSN: 1812-5077.

CZU: 615.212.7.015.154:616-009.7-036.12

**CURRENT TRENDS FOR DEVELOPMENT OF OPIOIDS MODIFIED AND CONTROLLED RELEASE SYSTEMS**

**Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Eugen DIUG<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>, Corina SCUTARI<sup>2</sup>,  
Alina CHIRCU<sup>2</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Drug Technology, <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy,  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introduction.** Opioid analgesics are the most traditionally active medicinal substances for the treatment of moderate and severe pain, the prescriptions of which are increasing significantly worldwide in recent years. Most opioids exert their pharmacological effect through interactions with  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  opioid and nociceptin subtypes receptors [1]. As with all opioids, the minimum effective plasma concentration for analgesia varies widely among patients, particularly in those previously treated with full agonist opioids. The short half-life of opioids (morphine, hydromorphone, oxycodone) requires frequent administration to achieve long-lasting analgesic effect, making them excellent candidates for modified-release and controlled-release formulations.

**Aim of the study.** The purpose of the research is to present current trends in the developed of modified and controlled release systems for opioids, used in the treatment of chronic pain.

**Material and methods.** Analytical and descriptive bibliographic review of 56 journals listed in electronic databases (Pubmed, EMBASE, SCOPUS). Several key words relevant to the field of modified and controlled release opioids were used for the study.

**Results.** Opioids can be classified according to several parameters, including affinity and selectivity for opioid receptors, pharmacodynamic effects, and pharmacokinetic profiles. Currently, polymeric systems for enteral, transdermal and implantable administrations with modified and controlled release of opioids are used for gradual and long-lasting pain relief. The substances are introduced into systems composed of hydrophobic polymers (waxes, fatty acids and alcohols), hydrophilic (hydroxypropylmethyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, carbopol) and inert polymers (Eudragit RS, ethylcellulose, polyvinyl chloride). There are several technologies for modified and controlled drug delivery, such as multiparticulate, osmotic, pulsatile and monolithic matrix systems [2]. Oral extended-release formulations of morphine sulfate (Avinza, Kadian, Embeda),

oxymorphone (Opana ER), methadone (Dolofin), hydromorphone (Exalgo, Palladone), and others are currently registered by the FDA and EMEA. Alternatively, the transdermal route is recommended for lipophilic opioids, such as fentanyl (logP - 4.12) and buprenorphine (logP - 3.55), where the drug substance is formulated in a polymeric reservoir covered with porous membrane and is released by diffusion, forming a depot in the keratinocytes of the epidermis.

**Conclusions.** Controlled- and modified-release opioid products allow patients to better sustain pain control due to convenient dosing intervals and steady-state plasma concentrations when indicated by the palliative care physicians.

**Key words:** opioids, polymers, modified and controlled release systems.

### **Bibliography.**

1. Guo, Y.; Yu, R.; Zhang, T.; Ren, F.; Yu, Z.; Cheng, J.; Jia, H.; Shi, W.; Zhang, Y. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Biased Mu-Opioid Receptor Agonists. *Molecules* 2024, 29, 2961.
2. Ciobanu C., Guranda D., Cojocaru Toma M., Israelov B. [Opioids derivatives, history and modern aspects of formulation](#). In: [Revista Farmaceutică a Moldovei Nr. 1-4, 2020](#). pp.64-65. ISSN: 1812-5077.

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Cristina Ciobanu | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Eugen Diug       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1963-9026">https://orcid.org/0000-0003-1963-9026</a> |
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Scutari Corina   | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5390-5493">https://orcid.org/0000-0001-5390-5493</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |

CZU: 613.292:547.458.63:339.1(4)

## EVALUAREA PIEȚEI EUROPENE A SUPLIMENTELOR ALIMENTARE CU SULFAT DE CONDROITINĂ

Paola-Daniela TOMȘA<sup>1</sup>, Ana GRIȚCAN<sup>2</sup>, Livia UNCU<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introducere.** Sulfatul de condroitină (SC) este un compus natural regăsit în țesutul conjunctiv, esențial pentru menținerea sănătății articulațiilor. Ca supliment alimentar (SA), este utilizat pe scară largă în Europa, în special de persoanele care suferă de osteoartrită și alte afecțiuni degenerative ale articulațiilor. Având în vedere cererea tot mai mare, acest studiu urmărește să ofere o imagine detaliată a pieței europene a SA cu SC, analizând contextul de reglementare, profilul consumatorilor și tendințele actuale.

**Scopul lucrării.** Scopul acestui studiu este de a evalua unele aspecte de consum și calitate a SA cu conținut de SC.

**Material și metode.** Pentru evaluarea pieței SA cu SC, a fost realizat un studiu bibliografic amplu asupra datelor disponibile din rapoarte de piață, studii publicate și informații oferite de organizații de reglementare, cum ar fi Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA) și alte instituții de sănătate publică. Analiza a inclus cercetări de piață publicate în baze de date economice și științifice (PubMed, Statista, ScienceDirect, 27 articole), pentru a identifica principalii actori de pe piață, nivelul de reglementare din statele membre ale Uniunii Europene, cererea estimată și principalele caracteristici ale SA cu SC comercializate în Europa.

**Rezultate.** Analiza pieței europene a SA cu SC relevă o continuă creștere, influențată de o populație în curs de îmbătrânire și de conștientizarea crescută privind sănătatea articulară. Conform estimărilor recente, piața globală pentru produsele cu SC a fost evaluată la aproximativ 1,5 miliarde USD în 2023, Europa fiind un contributor semnificativ alături de America de Nord și Asia-Pacific. Se preconizează că piața va crește cu o rată anuală compusă (CAGR) de 4,5% până în 2030, stimulată de creșterea conștientizării beneficiilor pentru sănătate și de inovațiile în produsele noi, în special în formulările de înaltă calitate din surse precum cartilajul bovin și de rechin, care sunt populare în Europa [1]. Piața europeană este condusă de producători din țări precum Germania, Regatul Unit și Franța, unde SA care conțin SC reprezintă un segment substanțial al pieței suplimentelor pentru sănătatea articulară. Germania, de exemplu, are un suport de reglementare robust, asigurând siguranța și eficacitatea produselor, ceea ce întărește încrederea consumatorilor și crește ratele de adoptare. Jucători cheie precum Bioiberica S.A.U. și Gnosis SpA au fost pionieri în tehnologiile de extracție și purificare, îmbunătățind atât calitatea, cât și biodisponibilitatea produselor de condroitină pentru a îndeplini standardele europene stricte. În plus, reglementările europene favorizează sursele naturale față de alternativele sintetice, ceea ce a influențat aprovizionarea și prețurile în regiune. În comparație cu alte SA pentru sănătatea articulațiilor, cum ar fi glucozamina și MSM (metilsulfonilmetan), SC deține o pondere considerabilă datorită efectelor sale bine documentate asupra reparației cartilajului și reducerii inflamației, deși provocările de preț și de aprovizionare îi afectează poziția pe anumite piețe [2]. Diferențele în politicile de reglementare și în cerințele de etichetare între țările Uniunii Europene influențează semnificativ strategia de marketing și accesibilitatea SA cu SC. De

asemenea, produsele combinate, cum ar fi cele care conțin și glucozamină, sunt extrem de populare, întrucât oferă beneficii articulate complementare.

**Concluzii** Piața europeană a SA cu SC este în plină dezvoltare, susținută de factorii demografici și de interesul în creștere pentru produse destinate sănătății articulare. Reglementările stricte impuse de EFSA și alte autorități europene impun standarde de siguranță și calitate ridicate, aspecte care diferențiază piața europeană de alte regiuni. În viitor, piața ar putea beneficia de o armonizare mai eficientă a reglementărilor între statele membre ale Uniunii Europene, ceea ce ar putea facilita accesul produselor și ar susține competitivitatea industriei.

**Cuvinte cheie:** suplimente alimentare, sulfat de condroitină, studii de piață, sănătate articulară.

### **Bibliografie.**

1. Chondroitin Sulfate Market Size & Share Analysis - Growth Trends & Forecasts (2024 - 2029)  
Source: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/chondroitin-sulfate-market>. Accesat la 26.10.2024.
2. Chondroitin-Sulfate Market by Product (Capsules, Powder), Application (Pharmaceuticals, Nutraceuticals, Cosmetics) and Region – Analysis on Size, Share, Trends, COVID-19 Impact, Competitive Analysis, Growth Opportunities and Key Insights from 2023 to 2030. Source: <https://www.consainsights.com/reports/chondroitin-sulfate-market>. Accesat la 26.10.2024.

CZU: 613.292:547.458.63:339.1(4)

## **EVALUATION OF THE EUROPEAN CHONDROITIN SULFATE FOOD SUPPLEMENT MARKET**

**Paola-Daniela TOMȘA<sup>1</sup>, Ana GRIȚCAN<sup>2</sup>, Livia UNCUI<sup>1,2\*</sup>**

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Drug Development Center,  
Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of  
Moldova*

Corresponding author\*: [livia.uncu@usmf.md](mailto:livia.uncu@usmf.md)

**Introduction.** Chondroitin sulfate (CS) is a naturally occurring compound found in connective tissue, essential for maintaining joint health. As a dietary supplement (DS), it is widely used in Europe, particularly by individuals suffering from osteoarthritis and other degenerative joint conditions. Given the increasing demand, this study aims to provide a detailed overview of the European DS market for CS, examining the regulatory context, consumer profile, and current trends.

**Aim of the study.** The aim of this study is to assess certain aspects of consumption and quality of CS-containing DS.

**Material and methods.** To evaluate the CS DS market, a comprehensive bibliographic study was conducted on available data from market reports, published studies, and information provided by regulatory organizations, such as the European Food Safety Authority (EFSA) and other public health institutions. The analysis included market research published in economic and scientific databases (PubMed, Statista, ScienceDirect, 27 articles) to identify major market players, regulatory levels across European Union member states, estimated demand, and main characteristics of CS DS marketed in Europe.

**Results.** The analysis of the European CS DS market reveals a continuous growth trend, driven by an aging population and increasing awareness of joint health. According to recent estimates, the global market for CS products was valued at approximately USD 1.5



billion in 2023, with Europe being a significant contributor alongside North America and Asia-Pacific. The market is expected to grow at a compound annual growth rate (CAGR) of 4.5% until 2030, stimulated by rising health awareness and innovations in new products, particularly high-quality formulations from sources such as bovine and shark cartilage, which are popular in Europe [1]. The European market is led by manufacturers from countries such as Germany, the United Kingdom, and France, where CS-containing DS represent a substantial segment of the joint health supplements market. Germany, for instance, has robust regulatory support ensuring product safety and efficacy, which strengthens consumer confidence and increases adoption rates. Key players like Bioiberica S.A.U. and Gnosis SpA have pioneered extraction and purification technologies, improving both the quality and bioavailability of chondroitin products to meet strict European standards. Additionally, European regulations favor natural sources over synthetic alternatives, which has influenced sourcing and pricing in the region. Compared to other joint health DS, such as glucosamine and MSM (methylsulfonylmethane), CS holds a considerable share due to its well-documented effects on cartilage repair and inflammation reduction, although price and supply challenges affect its position in certain markets [2]. Differences in regulatory policies and labeling requirements among European Union countries significantly influence the marketing strategy and accessibility of CS DS. Combined products, such as those also containing glucosamine, are also highly popular as they offer complementary joint health benefits.

**Conclusions.** The European CS DS market is thriving, supported by demographic factors and growing interest in products for joint health. The strict regulations imposed by EFSA and other European authorities ensure high standards of safety and quality, aspects that differentiate the European market from other regions. In the future, the market could benefit from more efficient regulatory harmonization among European Union member states, which could facilitate product access and support industry competitiveness.

**Key words:** dietary supplements, chondroitin sulfate, market studies, joint health.

### **Bibliography.**

1. Chondroitin Sulfate Market Size & Share Analysis - Growth Trends & Forecasts (2024 - 2029)  
Source: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/chondroitin-sulfate-market>. Accesat la 26.10.2024.
2. Chondroitin-Sulfate Market by Product (Capsules, Powder), Application (Pharmaceuticals, Nutraceuticals, Cosmetics) and Region – Analysis on Size, Share, Trends, COVID-19 Impact, Competitive Analysis, Growth Opportunities and Key Insights from 2023 to 2030. Source: <https://www.consainsights.com/reports/chondroitin-sulfate-market> . Accesat la 26.10.2024.

### **Authors' ORCID**

Ana Grițcan  
Livia Uncu

<https://orcid.org/0009-0007-2137-3921>  
<https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

CZU: 547.581.2:543.422.3-76:663.86.05

## DETERMINAREA CANTITATIVĂ A BENZOATULUI DE SODIU UTILIZAT ÎN CALITATE DE CONSERVANT ÎN UNELE PRODUSE ALIMENTARE

Elena DONICI<sup>1,3\*</sup>, Daniela CIOBANU<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>2,3</sup>, Oana-Crina BUJOR<sup>4</sup>,  
Liliana BĂDULESCU<sup>4</sup>, Livia UNCU<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, <sup>3</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

<sup>4</sup>Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România

Autor corespondent\*: [elena.donici@usmf.md](mailto:elena.donici@usmf.md)

**Introducere.** Benzoatul de sodiu, ca agent conservant, acționează prin inhibarea creșterii microorganismelor, fiind mai eficient în mediile acide și este folosit pe scară largă în diverse produse [1]. Producția globală de acid benzoic este semnificativă, ajungând la 638000 t anual [2]. Dintre acestea, cca 70% sunt utilizate în calitate de conservant alimentar. Cantitatea benzoatului de sodiu în calitate de conservant este strict reglementată pentru a preveni abuzul, care ar putea avea efecte adverse [1]. Concentrația maximă de benzoat de sodiu folosit în produsele farmaceutice și cosmetice este de 5% și în produsele alimentare - 1% [3].

**Scopul lucrării.** Determinarea conținutului de benzoat de sodiu în calitate de conservant în unele produse alimentare.

**Material și metode.** În calitate de obiect de studiu au servit 5 băuturile răcoritoare, achiziționate din comerț. Conținutul benzoatului de sodiu a fost determinat prin metoda spectrofotometrică UV-Vis (aparatură: Shimadzu UV-1800). Toate probele s-au analizat prin diluția de 1:25 cu apă purificată, în cuve de 1cm, la lungimea de undă maximă 225±1 nm.

**Rezultate.** Pentru determinarea cantitativă a benzoatului de sodiu în mostrele selectate, preventiv a fost obținută curba de calibrare:  $y=0,07785x+0,00321$ . Cantitatea benzoatului de sodiu a fost în limitele admisibile (până la 1%) în toate cele 5 băuturi răcoritoare: 0,02097%±0,00121; 0,02533%±0,00147; 0,02763%±0,00123; 0,02863%±0,00111 și 0,04853%±0,00108. O cantitate mai mare de benzoat de sodiu a fost găsită într-o probă produsă în Republica Moldova comparativ cu cele din import. Determinările au fost repetate de câte 3 ori și rezultatele obținute au fost evaluate statistic cu ajutorul OriginLab. Metoda spectrofotometrică UV-Vis utilizată a fost exactă și precisă pentru determinarea concentrației benzoatului de sodiu din probele de băuturi răcoritoare.

**Concluzii.** Conținutul de benzoat de sodiu în toate probele analizate în acest studiu sunt sub limitele admisibile conform standardelor și specificațiilor internaționale ale Organizației Mondiale a Sănătății (până la 1%).

**Cuvinte cheie.** Benzoat de sodiu, conservant, metoda spectrofotometrică UV-Vis.

### Bibliografie.

1. Pylypiw, H.M., Grether M.T. Rapid high-performance liquid chromatography method for the analysis of sodium benzoate and potassium sorbate in foods. In: *J. Chromatogr.* 2000, 883, p. 299 –304.

2. Shahmohammadi M et al. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. In: *Biotech Health Sci.* 2016, 3(3), p. 35084-35088. doi: 10.17795/bhs-35084.
3. Kreindler JJ, Slutsky J, Haddad ZH. The effect of food colors and sodium benzoate on rat peritoneal mast cells. In: *Ann Allergy.* 1980, 44(2), p. 76-81.

---

**Studiul s-a desfășurat sub egida proiectului *BioMedPlant - Valorificarea plantelor medicinale spontane și cultivate ca surse de compuși bioactivi prin utilizarea tehnicilor avansate de micropropagare* (ctr. nr. 28ROMD din 20/05/2024).**

---

CZU: 547.581.2:543.422.3-76:663.86.05

**QUANTITATIVE DETERMINATION OF SODIUM BENZOATE USED AS A PRESERVATIVE IN SOME FOOD PRODUCTS**

**Elena DONICI<sup>1,3\*</sup>, Daniela CIOBANU<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>2,3</sup>, Oana-Crina BUJOR<sup>4</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>4</sup>, Livia UNCU<sup>1,3</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, <sup>3</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>4</sup>Research Center for Studies of Food Quality and Agricultural Products University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [elena.donici@usmf.md](mailto:elena.donici@usmf.md)

**Introduction.** Sodium benzoate, as a preservative, acts by inhibition of the growth of microorganisms, being more effective in acidic environments and it is widely used in various products [1]. The global production of benzoic acid is significant, reaching 638000 t annually and about 70% of these are used as a food preservative [2]. The amount of sodium benzoate as a preservative is strictly regulated to prevent abuse, which could have adverse effects [1]. The maximum concentration of sodium benzoate used in the pharmaceutical and cosmetic industry is 5%, in food products - 1% [3].

**Aim of the study.** Determination of content of sodium benzoate as a preservative in some food products.

**Material and methods.** 5 soft drinks, purchased from commercial sources, served as the object of study. The sodium benzoate content was determined by UV-Vis spectrophotometric method (apparatus: Shimadzu UV-1800). All samples were analyzed by dilution of 1:25 with purified water, in 1cm cuvettes, at the maximum wavelength of 225±1 nm.

**Results.** For the quantitative determination of sodium benzoate in the selected samples, the calibration curve was preventively obtained:  $y=0.07785x+0.00321$ . The amount of sodium benzoate was within the permissible limits (up to 1%) in all 5 soft drinks: 0.02097%±0.00121; 0.02533%±0.00147; 0.02763%±0.00123; 0.02863%±0.00111 and 0.04853%±0.00108. A higher amount of sodium benzoate was found in a sample produced in the Republic of Moldova compared to those from import. The determinations were repeated 3 times and the obtained results were statistically evaluated using OriginLab. The UV-Vis spectrophotometric method is accurate and precise for the

determination of sodium benzoate concentration in the soft drink samples.

**Conclusions.** The content of sodium benzoate in all 5 samples which were analyzed in this study are below the permissible limits according to the international standards and specifications of the World Health Organization (up to 1%).

**Key words.** Sodium benzoate, preservative, UV-Vis spectrophotometric method.

### **Bibliography**

1. Pylypiw, H.M., Grether M.T. Rapid high-performance liquid chromatography method for the analysis of sodium benzoate and potassium sorbate in foods. In: *J. Chromatogr.* 2000, 883, p. 299 –304.
2. Shahmohammadi M et al. An Overview on the Effects of Sodium Benzoate as a Preservative in Food Products. In: *Biotech Health Sci.* 2016, 3(3), p. 35084-35088. doi: 10.17795/bhs-35084.
3. Kreindler JJ, Slutsky J, Haddad ZH. The effect of food colors and sodium benzoate on rat peritoneal mast cells. In: *Ann Allergy.* 1980, 44(2), p. 76–81.

---

**The study was done under the auspices of the *BioMedPlant project - Valorization of medicinal spontaneous and cultivated plants through the use of advanced micropropagation techniques as sources of bioactive compounds (ctr. no. 28ROMD of 20/05/2024).***

---

### **Authors' ORCID**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Elena Donici      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6862-7449">https://orcid.org/0000-0001-6862-7449</a> |
| Tatiana Calalb    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |
| Oana-Crina Bujor  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4201-676X">https://orcid.org/0000-0002-4201-676X</a> |
| Liliana Bădulescu | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1819-5128">https://orcid.org/0000-0003-1819-5128</a> |
| Livia Uncu        | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3453-2243">https://orcid.org/0000-0003-3453-2243</a> |



CZU: 547.474.6:[664+615.2+665.58]

## SORBAT DE POTASIU – BENEFICII, RISCURI ȘI SIGURANȚĂ

Elena DONICI<sup>1,3\*</sup>, Nicolae ȚURCAN<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>2,3</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,3</sup>,  
Alina ORTAN<sup>4</sup>, Violeta Alexandra ION<sup>4</sup>, Livia UNCU<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, <sup>3</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

<sup>4</sup>Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România

Autor corespondent\*: [elena.donici@usmf.md](mailto:elena.donici@usmf.md)

**Introducere.** Sorbatul de potasiu este un compus organic utilizat pe scară largă în calitate de conservant, fapt care determină prelungirea termenului de valabilitate al multor produse alimentare, farmaceutice și cosmetice [1]. Sorbatul de potasiu manifestă o eficiență mai mare asupra drojdiilor și mucegaiurilor, dar are o acțiune mai redusă împotriva bacteriilor. Producția anuală globală de cca 38000 t sorbat de potasiu denotă importanța acestuia privind capacitatea înaltă de conservare [2].

**Scopul lucrării.** Evaluarea beneficiilor și riscurilor utilizării sorbatului de potasiu în calitate de conservant în alimente, medicamente și produse cosmetice.

**Material și metode.** Au fost identificate și evaluate studiile științifice recente (cca 110 articole) din bazele de date electronice: While, Scopus și Springer, care abordează aspecte legate de beneficiile, siguranța și riscurile sorbatului de potasiu. În procesul de căutare a surselor bibliografice au fost utilizate următoarele cuvinte cheie: „sorbit de potasiu”, „beneficii și riscuri ale sorbatului de potasiu”, „siguranța consumului de sorbat de potasiu”, „dozele admisibile de sorbat de potasiu” și „limita admisibilă a sorbatului de potasiu”.

**Rezultate.** Sorbatul de potasiu este admis a fi utilizat în cantități cuprinse între 200 mg/kg și 2000 mg/kg în aproape toate tipurile de produse. Conform actelor normative, limita admisibilă de sorbat de potasiu autorizată în țările Europene în produsele alimentare este 3 mg/kg și în medicamente și produse cosmetice – 5%. Majoritatea surselor bibliografice (cca 90%) menționează faptul că, deși sorbatul de potasiu este considerat a fi sigur, consumul repetat și nerespectarea normelor admisibile poate cauza iritații ale ochilor, pielii (alergie, urticărie) și tractului respirator (astm), iar în doze exagerate poate provoca eliberarea de histamină și prostaglandine, fapt care conduce la ulcere și modificări ale secreției de mucus gastric [3].

**Concluzii.** Rezultatele studiului denotă că este necesar respectarea normelor de aplicare a sorbatului de potasiu în calitate de conservant în produse alimentare, farmaceutice și cosmetice, precum și consultarea etichetelor de către consumatori și pacienți privind compoziția produsului.

**Cuvinte cheie.** Sorbat de potasiu, conservant, beneficii, riscuri.

### Bibliografie.

1. Dehghan P. et al. Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents. In: *Trends in Food Science and Technology*. 2018, 80, p. 123–136.

<https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.012>

2. Baranowska I., Wojciechowska I. The Determination of Preservatives in Cosmetics and Environmental Waters by HPLC. In: *Pol. J. Environ. Stud.* 2013, 22(6), p. 1609-1625.
3. Shaikh S. et al. An overview of biodegradable packaging in food industry. In: *Current Research in Food Science.* 2021, 4, p. 503–520. <https://doi.org/10.1016/j.crf.2021.07.005>.

---

**Studiul s-a desfășurat sub egida proiectului BioMedPlant – Valorificarea plantelor medicinale spontane și cultivate ca surse de compuși bioactivi prin utilizarea tehnicilor avansate de micropropagare (ctr. nr. 28ROMD din 20/05/2024).**

---

CZU: 547.474.6:[664+615.2+665.58]

**POTASSIUM SORBET – BENEFITS, RISKS AND SAFETY**

**Elena DONICI<sup>1,3\*</sup>, Nicolae ȚURCAN<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>2,3</sup>, Vladimir VALICA<sup>1,3</sup>,  
Alina ORTAN<sup>4</sup>, Violeta Alexandra ION<sup>4</sup>, Livia UNCU<sup>1,3</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, <sup>3</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova;  
<sup>4</sup>Research Center for Studies of Food Quality and Agricultural Products, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [elena.donici@usmf.md](mailto:elena.donici@usmf.md)

**Introduction.** Potassium sorbate is an organic compound widely used as a preservative, which extends the shelf life of many food, pharmaceutical and cosmetic products [1]. Potassium sorbate is more effective against yeasts and molds, but less effective against bacteria. The annual global production of about 38000 t of potassium sorbate denotes its importance regarding the high preservation capacity [2].

**Aim of the study.** Assessing the benefits and risks of using potassium sorbate as a preservative in foods, pharmaceuticals and cosmetics.

**Material and methods.** Recent scientific studies (approx. 110 articles) from the electronic databases: While, Scopus and Springer related to the benefits, safety and risks of potassium sorbate were identified and evaluated. The following Key words were used in the search process of bibliographic sources: „potassium sorbate”, „benefits and risks of potassium sorbate”, „potassium sorbate consumption safety”, „potassium sorbate acceptable doses” and „admissible limit of potassium sorbate”.

**Results.** Potassium sorbate is allowed to be used in amounts between 200 mg/kg and 2000 mg/kg in almost all types of products. According to the normative acts, the permissible limit of potassium sorbate authorized in European countries in food products is 3 mg/kg and in drugs and cosmetics – 5%. Most of the bibliographic sources (approx. 90%) mention the fact that, although potassium sorbate is considered to be safe, repeated consumption and non-compliance with the admissible norms can cause irritation of the eyes, skin (allergy, urticaria) and irritation of respiratory tract (asthma), and in exaggerated doses it can cause the release of histamine and prostaglandins, which leads to ulcers and changes in gastric mucus secretion [3].

**Conclusions.** The results of the study show that it is necessary to comply with the rules for applying potassium sorbate as a preservative in food, pharmaceutical and cosmetic products, as well as to consult the labels by consumers and patients regarding the composition of the product.

**Key words.** Potassium sorbate, preservative, benefits, risks.

**Bibliography.**

1. Dehghan P. et al. Pharmacokinetic and toxicological aspects of potassium sorbate food additive and its constituents. In: *Trends in Food Science and Technology*. 2018, 80, pp. 123–136. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.012>
2. Baranowska I., Wojciechowska I. The Determination of Preservatives in Cosmetics and Environmental Waters by HPLC. In: *Pol. J. Environ. Stud.* 2013, 22(6), pp. 1609-1625.
3. Shaikh S. et al. An overview of biodegradable packaging in the food industry. In: *Current Research in Food Science*. 2021, 4, pp. 503–520. <https://doi.org/10.1016/j.crf.2021.07.005>.

---

**The study was done under the auspices of the *BioMedPlant project - Valorization of medicinal spontaneous and cultivated plants through the use of advanced micropropagation techniques as sources of bioactive compounds (ctr. no. 28ROMD of 20/05/2024)*.**

---

**Authors' ORCID**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Elena Donici          | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6862-7449">https://orcid.org/0000-0001-6862-7449</a> |
| Tatiana Calalb        | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |
| Vladimir Valica       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1068-5504">https://orcid.org/0000-0002-1068-5504</a> |
| Alina Ortan           | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0925-1677">https://orcid.org/0000-0003-0925-1677</a> |
| Violeta Alexandra Ion | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5158-5454">https://orcid.org/0000-0002-5158-5454</a> |
| Livia Uncu            | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3453-2243">https://orcid.org/0000-0003-3453-2243</a> |

CZU: 613.292+615.356.014.2+615.4

**FORMULAREA ȘI TEHNOLOGIA SUPLIMENTELOR ALIMENTARE****Ina PILAT, Alexandru ZNAGOVAN\****Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent\*: [alexandru.znagovan@usmf.md](mailto:alexandru.znagovan@usmf.md)

**Introducere.** Conceptul de „supliment alimentar” (SA) este relativ nou, fiind introdus în vocabularul uzual al producătorilor, farmaciștilor și consumatorilor în ultimele două decenii ale secolului XX. [1]. Conform Organizației Mondiale a Sănătății și legislației Uniunii Europene (incl. Directivei cu privire la SA (Dir. 2006/46/EC)) pentru companiile producătoare există o listă strictă de ingrediente („active” și auxiliare) aprobate pentru a fi incluse în compoziția SA.

**Introducere.** Bazele practice tehnologico-nutriționale ale SA au fost propuse în SUA, după o lungă perioadă de dezbateri între Food and Drug Administration – FDA (Agenția pentru Alimente și Medicamente), pe deoparte, și producătorii, respectiv consumatorii, de altă parte [2]. Din lista substanțelor „active”, SA pot conține doze unitare de: microelemente (Fe, Zn, Mg), vitamine (A,B,C,D,E), aminoacizi, acizi grași esențiali, luteină, lactoferină, acid docosahexaenoic (DHA), Omega 3, Omega 6, enzime (coenzima Q10), probiotice, fibre, extracte din plante și alte substanțe (incl. ingrediente botanice) [3].

**Scopul lucrării.** Analiza principiilor și tehnicilor de formulare și fabricare a suplimentelor alimentare și a formelor lor farmaceutice prezente pe piața farmaceutică.

**Material și metode.** Interogarea bazelor de date Google Scholar, Google, EBSCO în vederea selectării articolelor, utilizând cuvintele cheie asociate tematicii abordate.

**Rezultate.** Fabricarea SA este guvernată de principiile „formulării raționale” și a „bunelor practici de fabricație”, fiind predeterminate de tipul formei farmaceutice (ex. comprimatele - prin metoda de presare, capsulele - prin metode de umplere, granulele - prin metode de granulare) și scopul final - efect benefic maxim cu efecte adverse minime. SA sunt considerate „medicamente” preponderent la nivel local, în cazul dovezilor tradiționale și/sau istorice care demonstrează beneficiile lor [4].

**Concluzii.** Formulările SA conțin substanțe active și auxiliare recunoscute, transformate în forme farmaceutice fabricate prin aceleași metode și procedee, cu ajutorul acelorași aparate și utilaje ca și medicamentele, având dovezi tradiționale și/sau istorice care demonstrează beneficiile lor.

**Cuvinte cheie:** suplimente alimentare (SA), formulare, tehnologia de fabricare, forme farmaceutice.

**Bibliografie.**

1. European Food Safety Authority (EFSA) - Food Supplements. Disponibil la: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
2. Dickinson, A., MacKay, D. Health habits and other characteristics of dietary supplement users. 2014, Feb. 6. doi: 10.1186/1475-2891-13-14 PMID: 24499096
3. Bhushan, P., Dnyaneshwar, W., Pushpangadan, P., Bhatt, N. Ayurveda and Traditional Chinese Medicine: A Comparative Overview. In: Evid Based Complement Alternat Med. 2005 Dec; vol. 2(4), pp. 465–473. doi: 10.1093/ecam/neh140
4. D S Fabricant 1, N R Farnsworth. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. In: Environ Health Perspect 2001 Mar;109 Suppl 1(Suppl 1), pp.69-75.



CZU: 613.292+615.356.014.2+615.4

## FOOD SUPPLEMENT FORMULATION AND TECHNOLOGY

Ina PILAT, Alexandru ZNAGOVAN

*Department of Drug Technology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [alexandru.znagovan@usmf.md](mailto:alexandru.znagovan@usmf.md)

**Summary.** The concept of „food supplement” (FS) is relatively new, having entered the common vocabulary of manufacturers, pharmacists and consumers in the last two decades of the 20th century. [1] According to the World Health Organization and European Union legislation (incl. Directive on FS (Dir. 2006/46/EC)) for manufacturing companies there is a strict list of ingredients („active” and auxiliary ingredients) approved for inclusion in the composition of FS.

**Introduction.** The practical technological-nutritional basis of ADT has been proposed in the USA after a long period of debate between the Food and Drug Administration (FDA) on the one hand and producers and consumers on the other, presenting a distinct stage in the complex issue of public health assurance [2]. From the list of „active” substances, FS may contain unit doses of: trace elements (Fe, Zn, Mg), vitamins (A,B,C,D,E), amino acids, essential fatty acids, lutein, lactoferrin, docosahexaenoic acid (DHA), Omega 3, Omega 6, enzymes (coenzyme Q10), probiotics, fiber, plant extracts and other substances (incl. botanical ingredients) [3].

**Aim of the work:** Analysis of the principles and techniques of formulation and manufacturing of the assortment of FS and their pharmaceutical forms present on the pharmaceutical market.

**Material and methods.** Google Scholar, Google, EBSCO databases were searched in order to select the articles, using the Key words associated with the topic.

**Results.** The manufacture of AS is governed by the principles of „rational formulation” and „good manufacturing practice”, being predetermined by the type of pharmaceutical form (e.g. Tablets - by pressing method, capsules - by filling methods, granules - by granulation methods) and the final purpose - maximum beneficial effect with minimal adverse effects. AS are considered „medicines” predominantly at the local level, where there is traditional and/or historical evidence demonstrating their benefits [4].

**Conclusions.** SA formulations contain recognized active and auxiliary substances, converted into pharmaceutical forms manufactured by the same methods and processes, using the same apparatus and equipment as the medicinal products, with traditional and/or historical evidence of benefit.

**Key words.** food supplements (FS), formulation, manufacturing technology, pharmaceutical forms.

### Bibliography.

1. European Food Safety Authority (EFSA) - Food Supplements. Disponibil la: [www.efsa.europa.eu](http://www.efsa.europa.eu)
2. Dickinson, A., MacKay, D. Health habits and other characteristics of dietary supplement users. 2014, Feb. 6. doi: 10.1186/1475-2891-13-14 PMID: PMC3931917 PMID: 24499096
3. Bhushan, P., Dnyaneshwar, W., Pushpangadan, P., Bhatt, N. Ayurveda and Traditional Chinese Medicine: A Comparative Overview. In: Evid Based Complement Alternat Med. 2005 Dec; vol. 2(4), pp. 465-473. doi: 10.1093/ecam/neh140
4. D S Fabricant 1, N R Farnsworth. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. In: Environ Health Perspect 2001 Mar;109 Suppl 1(Suppl 1), pp.69-75.

### Author's ORCID

Alexandru Znagovan <https://orcid.org/0000-0001-9344-8872>

CZU: 615.356:577.161.2:616.517

## PERSPECTIVE DE FORMULARE ȘI UTILIZARE TOPICĂ A VITAMINEI D ÎN TRATAMENTUL PSORIAZISULUI

Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>, Rodica SOLONARI<sup>1</sup>, Sonia IURIAN<sup>2</sup>,  
Artiom JUCOV<sup>3</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor,<sup>3</sup>Catedra de medicină de familie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;

<sup>2</sup>Disciplina Tehnologie farmaceutică și Biofarmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, România

Autor corespondent\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introducere.** Psoriazisul este o boală sistemică, cronică, mediată imun, care afectează aproximativ 2-3% din populația lumii. Prezintă leziuni erimatoase-papuloase acoperite de scuame lamelare, stratificate, constituite la nivelul membrelor inferioare, superioare, trunchi și scalp. Hiperproliferarea keratinocitelor specifică psoriazisului este atribuită factorului de necroză tumorală TNF- $\alpha$ , interleukinelor -23 și -17 și IFN- $\gamma$ . Tratamentul psoriazisului depinde de gradul de afectare al pielii și include tratamente topice pentru psoriazisul de la ușor la moderat și medicație sistemică cu citostatice și imunosupresive, pentru psoriazisul de la moderat la sever [1]. Studiile recente au demonstrat faptul că un tratament adjuvant promițător, în terapia psoriazisului moderat, este bazat pe utilizarea topică a vitaminei D (vit. D) ce contribuie la *normalizarea* procesului de keratinizare a pielii și în reglarea sistemului imunitar.

**Scopul lucrării.** Studiul perspectivelor de formulare și utilizare topică a vitaminei D în tratamentul psoriazisului

**Material și metode.** A fost efectuat studiul analitico-descriptiv a literaturii de specialitate utilizând bazele de date electronice precum Scopus, PubMed și Google Scholar.

**Rezultate.** Epiderma este sursa majoră de vit. D pentru organism, ce se sintetizează prin acțiunea luminii ultraviolete a soarelui sau a altei surse UVB în *stratum basale*. Vit. D are rol important în diferențierea celulară; stimulează sinteza de citokine; este responsabilă de metabolismul calciului și a fosforului; promovează osteogeneza [2]. Totodată, datele literaturii indică corelări observate sistematic între statusul scăzut de vit. D și apariția bolilor de piele, inclusiv a psoriazisului. Vit. D, cunoscută și sub numele de calciferol, cuprinde un grup de secosteroli liposolubili, cei mai importanți fiind: D2 (ergocalciferolul) și D3 (colecalciferolul). Actualmente sunt cunoscuți și utilizați analogii de vit. D: alfacalcidol, paricalcitol, doxercalciferol, tacalcitol, calcipotriol și eldecalcitol. În tratamentul moderat al psoriazisului de primă linie este folosit calcipotriol, incorporat în formulări topice: unguente, oleogeluri, emulgeluri, suspensii, spume și creme. În formularea preparatelor topice cu vit. D, o atenție deosebită este atribuită selectării excipienților care trebuie să fie lipsiți de impurități acide. În prezent ca bază pentru formele semi-solide este utilizat carbopolul, propilenglicolul, polioxipropilenă-15 stearil eter, ș.a. [3]. Calcitriolului, metabolit activ al vit. D, este o alternativă în tratamentul topic al psoriazisului. Prin studii clinice comparative atât calcitriolul, cât și calcipotriolul au prezentat îmbunătățiri semnificative a manifestărilor clinice. Ca forme avansate de încorporare a vit. D cu utilizare în tratamentul psoriazisului, în datele literaturii se menționează sistemele de livrare asistate de laser, nanoparticule, lipozomi, exozomi și

niozomi.

**Concluzii.** Datorită rolului său în proliferarea și maturarea keratinocitelor, vitamina D a devenit o opțiune terapeutică topică importantă în tratamentul psoriazisului, iar cercetările contemporane oferă formulări avansate ce permit o utilizare sigură și eficientă.

**Cuvinte cheie:** vitamina D, calciferol, calcipotriol, topic, psoriazis.

**Bibliografie.**

1. Mușet, Gh. et.al. *Psoriazisul la adult: protocol clinic național PCN-122*: Chișinău: 2014. 40 p.
2. Kim GK. The rationale behind topical vitamin d analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Aug;3(8):46-53. PMID: 20877542.
3. Selmin, F.; Franzè, S.; Casiraghi, A.; Cilurzo, F. Spotlight on Calcipotriol/Betamethasone Fixed-Dose Combination in Topical Formulations: Is There Still Room for Innovation? *Pharmaceutics* 2022, 14, 2085.

**CZU: 615.356:577.161.2:616.517**

**PROSPECTS FOR THE FORMULATION AND TOPICAL USE OF VITAMIN D IN THE TREATMENT OF PSORIASIS**

**Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Diana GURANDA<sup>1</sup>, Rodica SOLONARI<sup>1</sup>, Sonia IURIAN<sup>2</sup>, Artiom JUCOV<sup>3</sup>, Nicolae CIOBANU<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Drug Technology, <sup>3</sup>Department of Family Medicine, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova;*

<sup>2</sup>*Pharmaceutical Technology and Biopharmacy Discipline, University of Medicine and Pharmacy „Iuliu Hatieganu” Cluj-Napoca, Romania*

Corresponding author\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introduction.** Psoriasis is a systemic, chronic, immune-mediated disease that affects approximately 2-3% of the world's population. It presents erythematous-papular lesions covered by lamellar scales, stratified, constituted at the level of the lower and upper limbs, trunk and scalp. Keratinocyte hyperproliferation specific to psoriasis is attributed to tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukins -23 and -17, and IFN- $\gamma$ . Treatment of psoriasis depends on the degree of skin involvement and includes topical treatments for mild to moderate psoriasis and systemic cytostatic and immunosuppressive medication for moderate to severe psoriasis [1]. Recent studies have shown that a promising adjuvant treatment in therapies for moderate psoriasis is based on the topical use of vitamin D (vit. D) which contributes to the normalization of the skin keratinization process and the regulation of the immune system.

**Aim of the study.** Prospective study of the formulation and topical use of vitamin D in the treatment of psoriasis

**Material and methods.** The analytical-descriptive study of the specialized literature was carried out using electronic databases such as Scopus, PubMed and Google Scholar.

**Results.** The epidermis is the major source of vit. D for the organism that is synthesized by the action of ultraviolet light from the sun or another UVB source in the *stratum basale*. Vit. D has an important role in cell differentiation; stimulates cytokine synthesis; vit. D is responsible for calcium and phosphorus metabolism; promotes osteogenesis [2]. At the

same time, the literature data indicate systematically observed correlations between the low vit. D content and the occurrence of skin diseases, including psoriasis. Vit. D, also known as calciferol, comprises a group of fat-soluble secosterols, the most important being: D2 (ergocalciferol) and D3 (cholecalciferol). Analogues of vit. D that are currently known are: alfacalcidol, paricalcitol, doxercalciferol, tacalcitol, calcipotriol and eldecalcitol. In the moderate treatment of first-line psoriasis, calcipotriol is used, incorporated in topical formulations: ointments, oleogels, emulgels, suspensions, foams and creams. In the formulation of topical preparations, special attention is given to the selection of excipients that must be free of acidic impurities. Currently, carbopol, propylene glycol, polyoxypropylene-15 stearyl ether, etc. are used as a base for semi-solid forms. [3]. Calcitriol, active metabolite of vit. D, is an alternative in the topical treatment of psoriasis. Through comparative clinical studies, both calcitriol and calcipotriol showed a significant improvement in clinical manifestations. Advanced forms of vit. D incorporation for use in the treatment of psoriasis include laser-assisted delivery systems, nanoparticles, liposomes, exosomes, and niosomes.

**Conclusions.** Due to its role in the proliferation and maturation of keratinocytes, vitamin D has become an important topical therapeutic option in the treatment of psoriasis, and contemporary research offers advanced formulations that allow safe and effective use.

**Key words:** vitamin D, calciferol, calcipotriol, topical, psoriasis.

### **Bibliography**

1. Mușet, Gh. et.al. *Psoriazisul la adult: protocol clinic național PCN-122*: Chișinău: 2014. 40 p.
2. Kim GK. The rationale behind topical vitamin d analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Aug;3(8):46-53. PMID: 20877542.
3. Selmin, F.; Franzè, S.; Casiraghi, A.; Cilurzo, F. Spotlight on Calcipotriol/Betamethasone Fixed-Dose Combination in Topical Formulations: Is There Still Room for Innovation? *Pharmaceutics* 2022, 14, 2085.

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Cristina Ciobanu | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Solonari Rodica  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0709-1606">https://orcid.org/0000-0003-0709-1606</a> |
| Iurian Sonia     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5009-9550">https://orcid.org/0000-0002-5009-9550</a> |
| Jucov Artiom     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4664-8323">https://orcid.org/0000-0003-4664-8323</a> |
| Nicolae Ciobanu  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2774-6668">https://orcid.org/0000-0002-2774-6668</a> |



CZU: 615.357:577.175.722:615.45

## MATERII PRIME ȘI FORME FARMACEUICE MODERNE ALE INSULINEI

Adriana-Mari CIOBANU, Alexandru ZNAGOVAN\*

*Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [alexandru.znagovan@usmf.md](mailto:alexandru.znagovan@usmf.md)

**Introducere.** Insulina reprezintă hormonul polipeptidic secretat de celulele beta ale insulelor Langerhans, fiind esențial pentru reglarea metabolismului glucidic și exercitând un rol vital în tratamentul diabetului zaharat. De la descoperirea sa în anul 1921 și până în prezent tehnologia de producție a insulinei a evoluat semnificativ de la metodele tradiționale de extracție din pancreas de origine animală la tehnologii de inginerie generică a insulinei umane.

**Scopul lucrării.** Elucidarea materiilor prime utilizate pentru obținerea insulinei prin metode de extracție și sinteză recombinată și a formelor farmaceutice existente pe piața farmaceutică.

**Material și metode.** Interogarea bazelor de date PubMed, EBSCO, Google Scholar în vederea selectării articolelor și rezumatelor utilizând cuvintele cheie, care vizează tematica abordată.

**Rezultate.** Prima dată insulina extrasă din pancreasul de câine a fost experimentată în a.1922 pe un băiat de 9 ani. Ulterior, tratamentul diabetului zaharat a inclus utilizarea insulinei obținute prin extracție din pancreasul de bovine și porcine. Progresul tehnico-stiințific și reacțiile adverse majore atestate la *insulina de origine animală* au condus la dezvoltarea unor noi metode de producere a *insulinei umane* prin metode de inginerie genetică, în calitate de materii prime având tulpinile de bacteria *E. coli* și drojdie (*S. cerevisiae*). Prin sistemul de exprimare a *E. coli*, precursorii insulinei (IP) sunt produși sub formă de corpi de incluziune, iar polipeptidele complet funcționale sunt obținute prin proceduri de solubilizare și refoldare. Pe lângă bacteriile de *E. coli* și drojdie, în calitate de gazde (materii prime) pot fi utilizate și alte celule transgenice și sisteme de exprimare vegetale acceptate pentru producția la scară largă a insulinei recombinante. Printre excipienții recunoscuți în formularea și fabricarea soluțiilor injectabile ale insulinei se numără: clorura de zinc, glicerolul, metacrezolul, hidroxidul de sodiu, acidul clorhidric, apa pentru injecții. Pe piața farmaceutică insulina este prezentă în câteva forme farmaceutice moderne: soluție injectabilă în stilou preumplut 100 UI/ml, suspensie injectabilă 100UI/ml în cartuș și insulina pulbere 1 mg în inhalator unidoză.

**Concluzii** Fabricarea insulinei din diverse materii prime și prin diverse metode a cunoscut o evoluție spectaculoasă într-un timp relativ scurt, iar dezvoltarea continuă a biotehnologiilor farmaceutice garantează puritatea și cererea crescândă de insulină umană pe piața farmaceutică.

**Cuvinte cheie:** Insulina, pancreas, extracție, inginerie generică, *E. coli*.

### Bibliografie.

1. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Insulina.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Insulina.pdf)
2. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.4155/fmc-2019-0134?needAccess=true>
3. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/an/c9an00112c/unauth>
4. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Tratamentul%20pacientilor%20cu%20diabetul%20zaharat%20de%20tip%201.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Tratamentul%20pacientilor%20cu%20diabetul%20zaharat%20de%20tip%201.pdf)

CZU: 615.357:577.175.722:615.45

**RAW MATERIALS AND MODERN PHARMACEUTICAL FORMS OF INSULIN**

Adriana-Mari CIOBANU, Alexandru ZNAGOVAN\*

*Department of Drug Technology, State University of Medicine and Pharmacy,, Nicolae Testemițanu” of the Republic of Moldova*Corresponding author\*: [alexandru.znagovan@usmf.md](mailto:alexandru.znagovan@usmf.md)

**Introduction.** Insulin is a polypeptide hormone secreted by the beta cells of the islets of Langerhans, essential for regulating carbohydrate metabolism and playing a vital role in the treatment of diabetes mellitus. Since its discovery in 1921, insulin production technology has significantly evolved from traditional extraction methods from animal-derived pancreas to genetic engineering technologies for human insulin production.

**Aim of the study.** To elucidate the prime materials used for obtaining insulin through extraction and recombinant synthesis methods, as well as the pharmaceutical forms available on the market.

**Material and methods.** Database searches were conducted on PubMed, EBSCO, Google Scholar to select articles and summaries using the Key words relevant to the study topic.

**Results.** The first insulin extracted from a dog's pancreas was tested in 1922 on a 9-year-old boy. Subsequently, diabetes treatment included insulin obtained from the extraction of bovine and porcine pancreas. Technical and scientific progress, along with major adverse reactions noted with animal-derived insulin, led to the development of new methods for producing human insulin through genetic engineering, using *E. coli* and yeast (*S. cerevisiae*) strains as prime materials. Through the *E. coli* expression system, insulin precursors (IP) are produced in the form of inclusion bodies, and fully functional polypeptides are obtained through solubilization and refolding procedures. In addition to *E. coli* and yeast, other transgenic cells and plant-based expression systems can be used as hosts for large-scale production of recombinant insulin. Excipients used in the formulation and manufacture of injectable insulin solutions include zinc chloride, glycerol, m-cresol, sodium hydroxide, hydrochloric acid, and water for injections. On the pharmaceutical market, insulin is available in several forms: pre-filled pen injectable solution at 100 IU/mL, injectable suspension at 100 IU/mL, and inhalable insulin powder in a 1 mg single-dose inhaler.

**Conclusions.** The production of insulin from various prime materials and through different methods has seen remarkable advancements in a relatively short time, and the ongoing development of pharmaceutical biotechnologies ensures the purity and increasing demand for human insulin in the pharmaceutical market.

**Key words:** Insulin, pancreas, extraction, genetic engineering, *E. coli*.

**Bibliography.**

1. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Insulina.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Insulina.pdf)
2. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.4155/fmc-2019-0134?needAccess=true>
3. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2019/an/c9an00112c/unauth>
4. [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Tratamentul%20pacientilor%20cu%20diabetul%20zaharat%20de%20tip%201.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Tratamentul%20pacientilor%20cu%20diabetul%20zaharat%20de%20tip%201.pdf)

**Author's ORCID**

Alexandru Znagovan

<https://orcid.org/0000-0001-9344-8872>

CZU: 606:665.58:547.995.15

## UTILIZAREA BIOTEHNOLOGIEI ÎN ELABORAREA PRODUSELOR COSMETICE

Cristina CIOBANU\*, Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU

<sup>1</sup>*Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introducere.** Industria cosmetică este din ce în ce mai concentrată pe descoperirea de alternative biologice inovatoare. Biotehnologia a revoluționat industria cosmetică prin folosirea microorganismelor și enzimelor pentru a obține produse specifice prin procese fermentative și/sau tehnici de inginerie genetică. Actualmente, se produc prin biotehnologii și sunt incluși în produse cosmetice, compuși activi precum: acid hialuronic, enzime, probiotice, factori de creștere a epidermei, alge, celule stem vegetale și alogenice, peptide, ș.a. [2].

**Scopul lucrării.** Studiul bibliografic cu privire la utilizarea biotehnologiei în elaborarea produselor cosmetice.

**Material și metode.** A fost efectuată cercetarea sistematică a literaturii de specialitate (cca 52 publicații) utilizând bazele de date electronice precum Scopus, PubMed și Google Scholar.

**Rezultate.** Prima etapă de producere biotehnologică în elaborarea produselor cosmetice, începe cu *precultura*, în care se utilizează medii nutriționale, ce oferă surse de C, N, vitamine și minerale ce permite creșterea abundentă a microorganismelor. Faza II de *cultură și fermentație*, se realizează în condiții fizico-biochimice de temperatură, pH, viteză de agitare și viteză de aerare individualizate. În faza III *recuperarea și purificarea* este efectuată pentru caracterizarea ulterioară și include trei etape: eliberarea materialului capsular, precipitarea supernatantului și centrifugarea. În faza IV de *cuantificare*, sunt aplicate metode de PCR în timp real, RP-HPLC, fluorimetrie, electroforeză capilară, ș.a. În cele din urmă, în faza V se determină parametrii de calitate și efectele biologice/fiziologice a produsului obținut biotehnologic [1]. În producerea biotehnologică este foarte important să fie selectat corect organismul gazdă. Gazdele bacteriene au un ciclu de viață scurt, o rată de creștere mare și o bună capacitate de supra-expresie a proteinelor și enzimelor; în timp ce drojdia se cultivă și se caracterizează mai ușor, iar spre deosebire de bacterii nu prezintă complicații la modificările post-translaționale. Spre exemplu în producerea biotehnologică a acidului hialuronic cu ajutorul microorganismelor *Streptococcus sp.*, *Lactobacillus lactis*, *Bacillus subtilis*, *S. zooepidemicus*, s-au constatat rezultate promițătoare, cu un randament de la 2,5 g L<sup>-1</sup> la 7,0 g L<sup>-1</sup>. În cazul producerii de squalen (forma oxidată de squalan), cel mai mare randament s-a înregistrat la utilizarea *S. cerevisiae* (8,0 g/L<sup>-1</sup>) comparativ cu cel determinat la utilizarea *Aurantiochytrium sp.* (1,0 g/L<sup>-1</sup>) [3,4]. În prezent, prin intermediul, proceselor biotehnologice s-a reușit obținerea unei game largi de ingrediente active cu crearea de soluții inovatoare, regeneratoare, anti-îmbătrânire cu integrarea tehnologiilor digitale în formulările cosmetice. Companiile internaționale (Proteonomix, SkinMedica, Mibelle AG, Biotech Beauty, Neutrogena, Geltor, etc.) utilizând linii specializate de celule stem, collagen recombinant, diverși factori de creștere și antioxidanți, au reușit conferirea unor proprietăți superioare de îmbunătățire a texturii și elasticității pielii.

**Concluzii.** Biotehnologia, prin intermediul ingineriei genetice, generează soluții unice,

eficiente, sustenabile și ablaționează conceptul „cosmeteuticele nu sunt în primul rând despre știință, ci despre promisiunea veche a frumuseții”, înregistrând începutul unei noi epoci în industria produselor cosmetice utilizate în medicina estetică și de îngrijire a pielii.

**Cuvinte cheie:** biotehnologie, produs cosmetic, microorganism, acid hialuronic.

### **Bibliografie.**

1. Ciobanu C., et al. Aplicarea conceptului de calitate prin design în producerea biotehnologică a medicamentelor. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2024, vol. 53, supl. nr. Supl., pp. 50-51. ISSN 1812-5077.
2. Gomes, C. et al. Biotechnology Applied to Cosmetics and Aesthetic Medicines. *Cosmetics* 2020, 7, 33. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7020033>
3. Pérez-Morales, G. et al. A Review of the Production of Hyaluronic Acid in the Context of Its Integration into GBAER-Type Biorefineries. *Fermentation* 2024, 10, 305.
4. Xia, et al. Enhancing squalene production in *Saccharomyces cerevisiae* by metabolic engineering and random mutagenesis, *Front Chem Eng*, 3. <https://doi.org/10.3389/fceng.2021.790261>

CZU: 606:665.58:547.995.15

## **THE USE OF BIOTECHNOLOGY IN THE DEVELOPMENT OF COSMETIC PRODUCTS**

**Cristina CIOBANU\*, Diana GURANDA, Nicolae CIOBANU**

*<sup>1</sup>Department of Drug Technology, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introduction.** The cosmetics industry is increasingly focused on discovering innovative biological alternatives. Biotechnology has revolutionized the cosmetic industry by using microorganisms and enzymes to obtain specific products through fermentation processes and/or genetic engineering techniques. Currently, active compounds such as: hyaluronic acid, enzymes, probiotics, epidermal growth factors, algae, plant and allogeneic stem cells, peptides, etc. are produced through white and green biotechnological processes and are included in cosmetic products [2].

**Aim of the study.** Bibliographic study on the use of biotechnology in the development of cosmetic products.

**Material and methods.** Systematic research of specialized literature (about 52 publications) was carried out using electronic databases such as Scopus, PubMed and Google Scholar.

**Results.** The first stage of biotechnological production of cosmetic products begins with *pre-culture* in which nutrient media provide sources of C, N, vitamins and minerals and allow abundant growth of microorganisms. Phase II of *culture and fermentation*, is carried out in individualized physical-biochemical conditions of temperature, pH, stirring speed and aeration speed. In phase III *recovery and purification* is performed for further characterization and includes three steps: release of the capsular material, precipitation of the supernatant and centrifugation. In phase IV of *quantification*, real-time PCR methods, RP-HPLC, fluorimetry, capillary electrophoresis, etc. are applied. In phase V, the quality parameters and biological/physiological effects of the biotechnologically obtained product are determined [1]. In biotechnological production it is very important to correctly select the host organism. Bacterial hosts have a short life cycle, high growth rate,



and good ability to over-express proteins and enzymes; while yeast is easier to culture and characterize and, unlike bacteria, does not present complications of post-translational modifications. For example, in the biotechnological production of hyaluronic acid using *Streptococcus* sp., *Lactobacillus lactis*, *Bacillus subtilis*, *S. zooepidemicus* microorganisms, promising results were found, with a yield from 2.5 g L<sup>-1</sup> to 7.0 g L<sup>-1</sup>. In the case of squalene production (the oxidized form of squalane), the highest yield was recorded when using *S. cerevisiae* (8.0 g/L<sup>-1</sup>) compared to that determined when using *Aurantiochytrium* sp. (1.0 g/L<sup>-1</sup>) [3,4]. Currently, through biotechnological processes, it has been possible to obtain a wide range of active ingredients with the creation of innovative, regenerative, anti-aging solutions through the integration of digital technologies in cosmetic formulations. International companies (Proteonomix, SkinMedica, Mibelle AG, Biotech Beauty, Neutrogena, Geltor, etc.) using specialized lines of stem cells, recombinant collagen, various growth factors and antioxidants, have succeeded in conferring superior properties for improving skin texture and elasticity.

**Conclusions.** Biotechnology, through genetic engineering, generates unique, effective, sustainable solutions and ablate the concept „cosmetics are not primarily about science, but about the ancient promise of beauty”, registering the beginning of a new era in the industry of cosmetic products used in aesthetic medicine and skin care.

**Key words:** biotechnology, cosmetic product, microorganism, hyaluronic acid.

### Bibliography.

1. Ciobanu C., et al. Aplicarea conceptului de calitate prin design în producerea biotehnologică a medicamentelor. In: *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2024, vol. 53, supl. nr. Supl., pp. 50-51. ISSN 1812-5077.
2. Gomes, C. et al. Biotechnology Applied to Cosmetics and Aesthetic Medicines. *Cosmetics* 2020, 7, 33. <https://doi.org/10.3390/cosmetics7020033>
3. Pérez-Morales, G. et al. A Review of the Production of Hyaluronic Acid in the Context of Its Integration into GBAER-Type Biorefineries. *Fermentation* 2024, 10, 305.
4. Xia, et al. Enhancing squalene production in *Saccharomyces cerevisiae* by metabolic engineering and random mutagenesis, *Front Chem Eng*, 3. <https://doi.org/10.3389/fceng.2021.790261>

### Authors' ORCID

Cristina Ciobanu <https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>

Diana Guranda <https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>

Nicolae Ciobanu <https://orcid.org/0000-0002-2774-6668>

CZU: 615.26:615.454.1:577.115:616.594.14

## EVALUAREA FARMACOTEHNICĂ A UNOR CREME PE BAZĂ DE FOSFOLIPIDE CONTINÂND CLORHIDRAT DE METFORMINĂ, DESTINATE TERAPIEI INDIVIDUALIZATE A ALOPECIEI

Ștefania NEAMU<sup>1,2</sup>, Ana Maria COTAN<sup>1</sup>, Georgeta CONEAC<sup>1</sup>, Vicențiu VLAIA<sup>3</sup>,  
Emese SIPOS<sup>4</sup>, Ioana OLARIU<sup>1\*</sup>, Bianca CIUP<sup>2</sup>, Lavinia VLAIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Tehnologie Farmaceutică, Centrul de cercetare Formularea și Tehnologia Medicamentelor, <sup>2</sup>Student doctorand, Școala Doctorală Medicină-Farmacie, <sup>3</sup>Catedra de Chimie Organică, Centrul de cercetare Formularea și Tehnologia Medicamentelor, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara; <sup>4</sup>Disciplina de Industria medicamentului și management farmaceutic, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș, Romania

Autor corespondent\*: [olariu.ioana@umft.ro](mailto:olariu.ioana@umft.ro)

**Introducere.** Alopecia areata, boală autoimună a foliculilor piloși, prezintă incidență în creștere la nivel mondial. Metformina clorhidrat (MFM), utilizată oral ca tratament de primă linie pentru diabetul de tip 2, poate fi eficientă ca terapie topică adjuvantă a alopeciei areata, stimulând regenerarea părului.

**Scopul lucrării** a fost formularea, prepararea și evaluarea farmacotehnică a unor creme L/H cu 10% MFM, folosind ca vehicul creme brevetate pe bază de fosfolipide (Lipoderm®, Lipoderm ActiveMax®).

**Material și metode.** MFM (10%) a fost încărcat atât în bazele Lipoderm® și Lipoderm ActiveMax®, cât și în variantele hidratate ale acestora, obținându-se patru formulări de creme experimentale. Au fost evaluate comparativ proprietățile organoleptice, reologice și texturale ale preparatelor cu MFM și ale bazelor corespunzătoare. Cremele medicamentoase au fost supuse și testului de eliberare *in vitro* a MFM prin membrană sintetică hidrofilă.

**Rezultate.** Toate preparatele au prezentat aspect, omogenitate, culoare și pH în concordanță cu cerințele specifice formelor semisolide pentru aplicații cutanate, comportament pseudoplastic-tixotrop, viscozitate, consistență și capacitate de etalare adecvate. Caracteristicile fizico-chimice și reologice ale preparatelor testate au fost influențate semnificativ de tipul bazei utilizate. Valorile parametrilor specifici eliberării MFM prin membrana sintetică au indicat eliberarea susținută și difuzia lentă a substanței active din cremele pe bază de fosfolipide utilizate.

**Concluzii.** Studiul a demonstrat că bazele Lipoderm® și Lipoderm ActiveMax® pot fi utilizate ca vehicule ale unor formulări topice semisolide cu metformină clorhidrat. Totuși, rezultatele obținute fiind preliminare, se impune o analiză mai detaliată, pentru a demonstra fiabilitatea preparatelor studiate ca potențiale opțiuni de tratament al alopeciei areata.

**Cuvinte cheie:** clorhidrat de metformin, Lipoderm®, Lipoderm ActiveMax®, creme hidrofile, alopecie.

### Bibliografie.

1. Kokhabi P, Dadkhahfar S, Robati RM. Topical metformin as a novel therapy for alopecia areata due to its immunologic effects. *Medical Hypotheses*. 2023; 179: 111155.
2. Lipoderm Technical Datasheet.

CZU: 615.26:615.454.1:577.115:616.594.14

## PHARMACOTECHNICAL EVALUATION OF PHOSPHOLIPID-BASED CREAMS CONTAINING METFORMIN HYDROCHLORIDE FOR INDIVIDUALIZED THERAPY OF ALOPECIA

Ștefania NEAMU<sup>1,2</sup>, Ana Maria COTAN<sup>1</sup>, Georgeta CONEAC<sup>1</sup>, Vicențiu VLAIA<sup>3</sup>, Emese SIPOS<sup>4</sup>, Ioana OLARIU<sup>1\*</sup>, Bianca CIUP<sup>2</sup>, Lavinia VLAIA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Formulation and Technology of Drug Research Center, <sup>2</sup>PhD student - Doctoral School of Medicine-Pharmacy, <sup>3</sup>Department of Organic Chemistry, Formulation and Technology of Drug Research Center, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timișoara; <sup>4</sup>Discipline of Pharmaceutical industry and management, Faculty of Pharmacy, „George Emil Palade” University of Medicine, Pharmacy, Sciences and Technology, Târgu Mureș, Romania

Corresponding author\*: [olariu.ioana@umft.ro](mailto:olariu.ioana@umft.ro)

**Introduction.** Alopecia areata, an autoimmune disease of the hair follicles, has an increasing incidence worldwide. Metformin hydrochloride (MFM), used orally as first-line treatment for type 2 diabetes, may be effective as adjuvant topical therapy in alopecia areata, stimulating hair regrowth.

**This study aimed** to formulate, prepare and pharmacotechnical evaluate some L/H creams with 10% MFM, using patented creams based on phospholipids (Lipoderm®, Lipoderm ActiveMax®) as vehicles.

**Material and methods.** MFM (10%) was loaded both in the Lipoderm® and Lipoderm ActiveMax® bases, as well as in their hydrated forms, obtaining four experimental cream formulations. The organoleptic, rheological and textural properties of the preparations with MFM and the corresponding bases were evaluated comparatively. The medicated creams were also subjected to the *in vitro* release test of MFM through a hydrophilic synthetic membrane.

**Results.** All preparations were in accordance with the specific requirements of semisolid forms for skin applications regarding appearance, homogeneity, color and pH, and showed pseudoplastic-thixotropic behavior, appropriate viscosity, consistency and spreadability. The physico-chemical and rheological characteristics of the tested preparations were significantly influenced by the type of the used base. The values of the parameters specific to the release of MFM through the synthetic membrane indicated the sustained release and slow diffusion of drug from the phospholipid-based creams.

**Conclusions.** The study demonstrated that Lipoderm® and Lipoderm ActiveMax® bases can be used as vehicles for semisolid topical formulations containing metformin hydrochloride. However, the obtained results being preliminary, a more detailed analysis is required to demonstrate the reliability of the studied preparations as potential treatment options for alopecia areata.

**Key words:** metformin, Lipoderm®, Lipoderm ActiveMax®, hydrophilic creams, alopecia.

### Bibliography.

1. Kokhabi P, Dadkhahfar S, Robati RM. Topical metformin as a novel therapy for alopecia areata due to its immunologic effects. *Medical Hypotheses*. 2023; 179: 111155.
2. Lipoderm Technical Datasheet.

### Authors' ORCID

|                 |   |
|-----------------|---|
| Georgeta Coneac | <a href="https://orcid.org/0009-0008-0555-2978">https://orcid.org/0009-0008-0555-2978</a> |
| Vicențiu Vlaia  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6726-3655">https://orcid.org/0000-0001-6726-3655</a> |
| Emese Sipos     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3090-5647">https://orcid.org/0000-0003-3090-5647</a> |
| Ioana Olariu    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4800-0451">https://orcid.org/0000-0002-4800-0451</a> |
| Lavinia Vlaia   | <a href="https://orcid.org/0009-0004-3508-7932">https://orcid.org/0009-0004-3508-7932</a> |

CZU: 615.26.014:616.53-002.25

**OPTIMIZAREA TEHNOLOGIEI DE PREPARARE A DERMATOCOSMETICELOR  
MAGISTRALE ÎN TRATAMENTUL ACNEEI**Diana GURANDA<sup>1,2</sup>, Iulia DOBRIN\*<sup>1</sup>, Adrian VÎRLAN<sup>1</sup>, Victoria GURANDA<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor,<sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica  
Moldova*Autor corespondent\*: [iulia44@mail.ru](mailto:iulia44@mail.ru)

**Introducere.** Actualmente, farmaciile dotate cu secții de producere din Republica Moldova au devenit prioritare cu privire la cererea consumătorului ce ține de dermatocosmeticele magistrale utilizate în tratamentul acneei [2]. Astfel, necesitatea în medicamente a instituțiilor medicale și a populației poate fi satisfăcută nu doar prin produsele prezente pe piață, dar și prin crearea condițiilor favorabile de dezvoltare și preparare a acestora în serii mici la nivel de farmacie [1,4].

**Scopul lucrării.** Elaborarea recomandărilor practice pentru optimizarea procesului de fabricare a medicamentelor magistrale utilizate în tratamentul acneei, prin obținerea unor dermocosmetice de înaltă calitate, eficiente și sigure, accesibile pentru populația Republicii Moldova.

**Material și metode.** Prescripțiile magistrale prezente în receptura locală al Centrului Farmaceutic Universitar CFU „Vasile Procopișin”, pe perioada lunilor iunuarie – aprilie 2024, literatura de specialitate, baze de date internaționale Google scholar, PubMed, Scopus.

**Rezultate.** Pentru realizarea scopului propus, au fost studiate peste 90 de prescripții magistrale (unguente, creme, paste, geluri, loțiuni) ce se prepară în secția de producere al CFU „Vasile Procopișin”. Au fost identificate prescripțiile magistrale de dermatocosmetice frecvent întâlnite, prescrise de medicii dermatologi, utilizate cu succes în monitorizarea, controlul și tratamentul acneei. Astfel din clasa substanțelor active care sunt prezente în majoritatea preparatelor cu acțiune topică în tratamentul acneei putem evedenția: urotropina, cloramfenicolul, sulful, acidul boric, acidul salicilic, dimexidul, metronidazolul, mentolul, camfora, rezorcina, ihtiolul, alcoolul etilic de 70%-96%. Luând în considerație frecvența prescripțiilor preparate, în scopul deservirii calitative a populației, pentru sporirea eliberării și optimizării procesului tehnologic de preparare al acestor forme medicamentoase, ca recomandări în această direcție ar fi: unificarea prescripțiilor frecvent întâlnite și utilizarea unor tehnicii moderne de mecanizare utilizate la prepararea dermocosmeticele magistrale [3].

**Concluzii.** Utilizarea rațională și corectă a dermopreparatelor în afecțiunile pielii, precum este acneeia, pot duce la rezultate eficiente și sigure, pot îmbunătăți menținerea sănătății pielii precum și a calitatea vieții. Pentru aprovizionarea și deservirea calitativă a populației cu preparate topice utilizate în tratamentul acneei s-au propus recomandări de optimizare a procesului de fabricație.

**Cuvinte-cheie:** acnee, tratament, dermatocosmetice, farmacie, tehnologie, magistrale.

**Bibliografie.**

1. Diug, E., Guranda, D., Polișciuc, T., Solonari, R. Tehnologie farmaceutică extemporală.



(Compendiu). Chișinău, 2013.

2. [Topical dermatocosmetics and acne vulgaris](#). Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, Fai A, Romita P, Zalaudek I, Dianzani C. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1): e14436. doi: 10.1111/dth.14436. Epub 2020 Nov 15. PMID:33084158 Review.
3. [Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris](#). Araviiskaia E, Lopez Estebarez JL, Pincelli CJ. *Dermatolog Treat*. 2021 Feb;32(1):3-10. doi: 10.1080/09546634.2019.1628173. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31211609 Review.
4. Virlan, A., Guranda, D., Ciobanu, C. Evaluation of topical remedies in the treatment of acne available in the Republic of Moldova. *Mold J Health Sci*. 2022;2(28):68-73. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.10>

CZU: 615.26.014:616.53-002.25

## OPTIMIZING THE TECHNOLOGY FOR THE PREPARATION OF MAGISTRAL DERMATOCOSMETICS IN THE TREATMENT OF ACNE

Diana GURANDA<sup>1,2</sup>, Iulia DOBRIN<sup>\*1</sup>, Adrian VIRLAN<sup>1</sup>, Victoria GURANDA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Drug Technology, <sup>2</sup>Drug Development Center,  
Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chișinău, Republic of  
Moldova

Corresponding author\*: [iulia44@mail.ru](mailto:iulia44@mail.ru)

**Introduction.** In the current conditions, pharmacies with production departments in the Republic of Moldova have become a priority regarding the consumer's demand for compounded dermatocosmetics used in the treatment of acne [2]. Thus, the medical needs of medical institutions and the population can be satisfied not only by the products on the market, but also by creating favorable conditions for their development and preparation in small batches at the pharmacy level [1,4].

**Aim of the study.** Elaboration of practical recommendations for optimizing the manufacturing process of magistral drugs used in the treatment of acne, by obtaining high-quality, effective and safe preparations and dermatocosmetics, accessible to the population of the Republic of Moldova.

**Material and methods.** The magistral prescriptions present in the local prescription of the University Pharmaceutical Center „Vasile Procopisin”, during the months of June - April 2024, specialized literature, international databases Google scholar, PubMed, Scopus.

**Results.** To achieve the proposed goal, more than 90 magistral prescriptions (ointments, creams, pastes, gels, lotions) that are prepared in the production section of the UPhC „Vasile Procopisin” were studied. The master prescriptions of dermatocosmetics commonly found, prescribed by dermatologists, successfully used in the monitoring, control and treatment of acne have been identified. Thus, from the class of active substances that are present in most preparations with topical action in the treatment of acne, we can highlight: urotropin, chloramphenicol, sulphur, boric acid, salicylic acid, dimexide, metronidazole, menthol, camphor, resorcinol, ichthyol, ethyl alcohol 70%- 96%. Taking into account the frequency of prepared prescriptions, in order to serve the population qualitatively, to increase the release and optimization of the technological process of preparation of these medicinal forms, as recommendations in this direction

would be: the unification of frequently encountered prescriptions and the use of modern mechanization techniques used in the preparation maagistral dermocosmetics [3].

**Conclusions.** The rational and correct use of dermopreparations in skin conditions, such as acne, can lead to effective and safe results, can improve the maintenance of skin health as well as the quality of life. For the supply and quality service of the population with topical preparations used in the treatment of acne, recommendations were proposed to optimize the production process.

**Key words:** acne, treatment, dermatocosmetics, pharmacy, technology, masters.

### **Bibliography.**

1. Diug, E., Guranda, D., Polișciuc, T., Solonari, R. Extemporaneous pharmaceutical technology. (Compendium). Chisinau, 2013.
2. [Topical dermocosmetics and acne vulgaris](#). Conforti C, Giuffrida R, Fadda S, Fai A, Romita P, Zalaudek I, Dianzani C. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1): e14436. doi: 10.1111/dth.14436. Epub 2020 Nov 15. PMID: 33084158 Review.
3. [Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris](#). Araviiskaia E, Lopez Estebaranz JL, Pincelli C.J *Dermatolog Treat*. 2021 Feb;32(1):3-10. doi: 10.1080/09546634.2019.1628173. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31211609 Review.
4. Virlan, A., Guranda, D., Ciobanu, C. Evaluation of topical remedies in the treatment of acne available in the Republic of Moldova. *Mold J Health Sci*. 2022;2(28):68-73. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2022.2.10>

### **Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Diana Guranda    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Iulia Dobrin     | <a href="https://orcid.org/0009-0004-8761-8133">https://orcid.org/0009-0004-8761-8133</a> |
| Adrian Vîrlan    | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5668-6265">https://orcid.org/0000-0001-5668-6265</a> |
| Victoria Guranda | <a href="https://orcid.org/0009-0002-7953-4533">https://orcid.org/0009-0002-7953-4533</a> |

CZU: 615.26.036:616.594

## TRATAMENTE EFICIENTE ÎN AFECȚIUNI ALE SCALPULUI

Diana GURANDA<sup>1</sup>, Iulia DOBRIN\*<sup>1</sup>, Alexandrina TIMOFTII<sup>1</sup>, Victoria GURANDA<sup>1</sup>,  
Rodica SOLONARI<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Centrul Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [iulia44@mail.ru](mailto:iulia44@mail.ru)

**Introducere.** Scalpul reprezintă un înveliș epitelial acoperit cu foliculi de păr, glande sebacee active, puternic vascularizat, posedă receptori senzoriali ceea ce duce la creșterea sensibilității acestuia. Pielea scalpului îndeplinește funcții fiziologice cu caracter general pentru sănătatea și calitate firului de păr. Factorii exogeni, endogeni și genetici, bolile de origine infecțioasă, toate acestea pot afecta pielea scalpului [1]. Conform statisticelor, actualmente maladiile scalpului (microsporiile, dermatita seboreică, psoriazisul, căderea părului, alopecia areată) afectează cca 45% de populație din Republica Moldova, printre care copiii nou-născuți, adolescenții și adulții. Actualmente, în îngrijirea și tratamentul afecțiunilor scalpului se utilizează un sortiment foarte variat de produse dermatocosmetice prezente pe piață, precum și forme farmaceutice magistrale, care țin sub control problema.

**Scopul lucrării.** Explorarea și evaluarea eficienței diferitelor tratamente în afecțiunile scalpului, identificând cele mai promițătoare abordări terapeutice. Analiza comparativă a datelor bibliografice ce țin de terapiile actuale, pentru determinarea impactului acestora asupra sănătății scalpului.

**Materia și metode.** Prescripțiile medicale (peste 40) în cadrul secției de producere al Centrului Farmaceutic Universitar (CFU) „Vasile Procopișin”, perioada de referință: ianuarie- aprilie 2024.

**Rezultate.** Au fost analizate peste 40 de ordonanțe medicale, cea ce prezintă aproximativ 5% din toată receptura formelor farmaceutice moi în cadrul secției de producere a CFU „Vasile Procopișin”, prescrise de medicii dermatologi din Instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova, indicate în tratamentul afecțiunilor scalpului și a firului de păr. În prezent, tratamentele includ utilizarea dermatocosmeticelelor (șampoane, geluri, creme, loțiuni), administrarea de medicamente sistemice și forme magistrale cu aplicare topică sub formă de unguente, suspensii și tincturi [2]. În acest sens, se prepară diferite formulări: *unguent* cu conținut de sulf și gudron de mesteacăn, *suspensie* cu tinctură de gălbenele, cloramfenicol, rezorcină, soluție de acid boric de 3% și acid salicilic preparată pe bază de excipienți liposolubili și apă purificată, indicate în tratamentul microsporiei și seboreei. Pentru copii în microsporia scalpului, se prepară unguent cu acid salicilic de 1%, sulf pe bază de vaselină. *Tinctura* în componența căreia se indică ardeii iute, acidul boric, alcoolul etilic de 96%, se recomandă în tratamentul alopeciei, având o permeabilitate sporită, aceasta acționează profund asupra foliculilor piloși aflați adânc în derm. Astfel, tratamentul este complex, de durată, cu primele rezultate vizibile după 2-4 săptămâni, iar o restabilire aproximativ de 80% - 95% se instalează după 4-12 luni de tratament.

**Concluzie.** Analiza produselor (farmaceutice și cosmetice) prezente pe piață, precum și studiul prescripțiilor magistrale utilizate în diverse terapii ale scalpului și a firului de păr,

au condus la dezvoltarea unor formulări eficiente, inofensive cu aplicabilitate practică în rândul populației din Republica Moldova.

**Cuvinte-cheie:** scalp, sebooree, microsporidie, alopecie, tratament, dermatocosmetice.

**Bibliografie.**

1. Bețiu, M. Dermatovenerologie. Manual pentru studenți. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2004.
2. Diug, E, Guranda, D, Polișciuc, T, Solonari, R. Tehnologie farmaceutică extemporală. (Compendiu). Chișinău, 2013.

**CZU: 615.26.036:616.594**

**EFFICIENT TREATMENTS FOR DISEASES OF THE SCALP**

**Diana GURANDA<sup>1</sup>, Iulia DOBRIN\*<sup>1</sup>, Alexandrina TIMOFTII<sup>1</sup>, Victoria GURANDA<sup>1</sup>, Rodica SOLONARI<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Drug Technology, <sup>2</sup>Vasile Procopisin University Pharmaceutical Center, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [iulia44@mail.ru](mailto:iulia44@mail.ru)

**Introduction.** The scalp is an epithelial covering covered with hair follicles, active sebaceous glands, highly vascularized, possessing sensory receptors which leads to an increase in its sensitivity. The skin of the scalp performs general physiological functions for the health and quality of the hair. Exogenous, endogenous and genetic factors, diseases of infectious origin, all of these can affect the skin of the scalp [1]. According to statistics, currently scalp diseases (microsporia, seborrheic dermatitis, psoriasis, hair loss, alopecia areata) affect about 45% of the population of the Republic of Moldova, including newborn children, adolescents and adults. Currently, in the care and treatment of scalp conditions, a very varied assortment of dermatocosmetic products on the market is used, as well as masterful pharmaceutical forms, which keep the problem under control.

**Aim of the study.** Exploring and evaluating the effectiveness of different treatments in scalp conditions, identifying the most promising therapeutic approaches. Comparative analysis of bibliographic data related to current therapies, to determine their impact on scalp health.

**Material and methods.** Medical prescriptions (over 40) within the production section of the „Vasile Procopisin” University Pharmaceutical Center (UPhC), reference period: January-April 2024.

**Results.** More than 40 medical prescriptions were analysed, which represent approximately 5% of all soft pharmaceutical formulations in the production section of the „Vasile Procopisin” UPhC, prescribed by dermatologists from the Medical and Sanitary Institutions of the Republic of Moldova, indicated in the treatment of conditions scalp and hair. Currently, treatments include the use of dermatocosmetics (shampoos, gels, creams, lotions), the administration of systemic drugs, and master forms with topical application in the form of ointments, suspensions, and tinctures [2]. In this sense, different formulations are prepared: ointment containing sulfur and birch tar, suspension with tincture of calendula, chloramphenicol, resorcinol, 3% boric acid solution and salicylic acid prepared on the basis of fat-soluble excipients and purified water, indicated in the



treatment of microsporia and seborrhea. For children with scalp microsporia, salicylic acid ointment of 1%, sulfur based on petroleum jelly is prepared. The tincture containing hot pepper, boric acid, 96% ethyl alcohol is recommended in the treatment of alopecia, having an increased permeability, it acts deeply on the hair follicles located deep in the dermis. Thus, the treatment is complex, lasting, with the first visible results after 2-4 weeks, and an approximate recovery of 80% - 95% is established after 4-12 months of treatment.

**Conclusion.** The analysis of the products (pharmaceutical and cosmetic) present on the market, as well as the study of master prescriptions used in various scalp and hair therapies, led to the development of effective, harmless formulations with practical applicability among the population of the Republic of Moldova.

**Key words:** scalp, seborrhea, microsporia, alopecia, treatment, dermatocosmetics.

#### **Bibliography.**

1. Betiu, M. Dermatovenereology. Student Handbook. USMF „Nicolae Testemitanu”, Chișinău, 2004.
2. Diug, E, Guranda, D, Polisciuc, T, Solonari, R. Extemporaneous pharmaceutical technology. (Compendium). Chisinau, 2013.

#### **Authors' ORCID**

|                    |   |
|--------------------|---|
| Diana Guranda      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Iulia Dobrin       | <a href="https://orcid.org/0009-0004-8761-8133">https://orcid.org/0009-0004-8761-8133</a> |
| Alexandara Timofti | <a href="https://orcid.org/0009-0006-9999-1490">https://orcid.org/0009-0006-9999-1490</a> |
| Victoria Guranda   | <a href="https://orcid.org/0009-0002-7953-4533">https://orcid.org/0009-0002-7953-4533</a> |
| Solonari Rodica    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0709-1606">https://orcid.org/0000-0003-0709-1606</a> |

CZU: 577.115:[615.262+665.584]

## IMPACTUL CERAMIDELOR ASUPRA INTEGRITĂȚII PIELII ȘI INCLUDEREA ACESTORA ÎN FORMULĂRILE DERMATOCOSMETICE

Diana GURANDA<sup>1,2</sup>, Magdalena-Mădălina IGNAT<sup>\*1</sup>, Cristina CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [marga.madalina007@gmail.com](mailto:marga.madalina007@gmail.com)

**Introducere.** Ceramidele reprezintă un grup de lipide predominante în stratul cornos, unde, împreună cu colesterolul și acizii grași liberi, formează lipidele intercorneocitare, asigurând o barieră eficientă împotriva evaporării apei și protecție împotriva pătrunderii agenților externi [1]. Odată cu procesul de îmbătrânire, nivelurile naturale de ceramide scad, evidențiind astfel importanța utilizării produselor dermatocosmetice cu conținut de acestea.

**Scopul lucrării.** Studiul bibliografic a literaturii de specialitate cu privire la funcția ceramidelor la nivelul pielii și rolul acestora în formulările dermatocosmetice.

**Material și metode.** S-au analizat articole și publicații cu referire la rolul ceramidelor la nivel de piele și utilizarea acestora în formulările dermatocosmetice, utilizând bazele de date internaționale Medline, PubMed, SpringerNatureLink, ScienceDirect.

**Rezultate.** Ceramidele reprezintă componente structurale ale epidermei, ce joacă un rol major în menținerea homeostaziei corpului uman [2]. Cu toate că aceste componente pot fi identificate în toate straturile pielii, ceramidele sunt concentrate în mare parte în epidermă și anume în stratul cornos, separând mediul intern al corpului de cel extern. Această barieră are scopul de a îndeplini mai multe funcții precum prevenirea pierderii de apă transepidermică, menținerea temperaturii optime a corpului și protecția față de factorii ambianți [3]. Fiind mediatori lipidici ce reglează funcția celulară, deteriorarea structurilor de ceramide rezultă în declanșarea unor procese ce ar afecta atribuțiile pielii, provocând apariția unor afecțiuni cutanate (psoriazis, dermatoze, eczeme) la adulți și copii [4]. Luând în calcul necesitatea de a reface nivelurile de ceramide în piele, acestea sunt integrate în diverse formulări dermatocosmetice (creme, loțiuni hidratante, seruri, geluri de curățare, măști, ș.a) ce conțin lipide similare cu cele din piele, care au capacitatea de a restabili funcția de barieră prin aplicarea topică al acestora.

**Concluzii** Ceramidele reprezintă componente structurale și mediatori lipidici ce îndeplinesc rolul de barieră și mențin homeostazia corpului. Anumite modificări la nivelul acestor structuri rezultă în perturbarea funcțiilor pielii și apariția afecțiunilor cutanate. Astfel, formulările dermatocosmetice cu conținut de ceramide au scopul de a reface nivelul de ceramide și de a ameliora starea pielii deteriorate.

**Cuvinte cheie:** ceramide, piele, lipide, dermatocosmetice, barieră.

### Bibliografie.

1. Schild J, Kalvodová A, Zbytovská J, Farwick M, Pyko C. The role of ceramides in skin barrier function and the importance of their correct formulation for skincare applications. *Int J Cosmet Sci.* 2024; 46: 526–543.
2. Meckfessel, Matthew H. et al. The structure, function, and importance of ceramides in skin and

their use as therapeutic agents in skin-care products. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 71, Issue 1, 177 - 184.

3. Uchida, Y., Park, K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol* **22**, 853–866 (2021).
4. Guranda, D., Ciobanu, C., Solonari, R., Ignat, M.M. Importanța ceramidelor în formulările dermatocosmetice. În: *Materialele conferinței științifico-practice „Realizări și perspective ale industriei farmaceutice în Republica Moldova” dedicată comemorării a 80 de ani de la nașterea Dlui Ion Barbăroșie, Chișinău; Revista farmaceutică a Moldovei, nr 53, supliment, 2024. p. 40-41. ISSN 1812-8077.*

CZU: 577.115:[615.262+665.584]

## THE IMPACT OF CERAMIDES ON SKIN INTEGRITY AND THEIR INCORPORATION IN DERMATOCOSMETIC FORMULATIONS

Diana GURANDA<sup>1,2</sup>, Magdalena-Mădălina IGNAT\*<sup>1</sup>, Cristina CIOBANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Drug Technology, <sup>2</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [marga.madalina007@gmail.com](mailto:marga.madalina007@gmail.com)

**Introduction.** Ceramides are a group of lipids predominantly found in the stratum corneum, where, along with cholesterol and free fatty acids, form intercorneocyte lipids, providing an effective barrier against water evaporation and protection against the infiltration of external agents [1]. With the aging process, natural levels of ceramides decrease, highlighting the importance of using dermatocosmetic products containing ceramides.

**The aim of study.** A bibliographic study of the specialized literature regarding the function of ceramides and their role in dermatocosmetic formulations.

**Material and methods.** Articles and publications referring to the role of ceramides at skin level and their use in dermatocosmetic formulations were analyzed using the international databases Medline, PubMed, SpringerNatureLink, and ScienceDirect.

**Results.** Ceramides are structural components of the epidermis, playing a major role in maintaining human body homeostasis [2]. Although these components can be found in all skin layers, ceramides are largely concentrated in the epidermis, specifically in the stratum corneum, separating the body's internal environment from the external one. This barrier is intended to fulfill multiple functions, such as preventing transepidermal water loss, maintaining optimal body temperature, and providing protection from environmental factors [3]. As lipid mediators that regulate cellular function, the deterioration of ceramide structures triggers processes that can impair skin functions, leading to skin conditions such as (psoriasis, dermatosis, eczemas) in adults and children [4]. Considering the need to replenish ceramide levels in the skin, they have been integrated into various dermatocosmetic formulations (creams, moisturizing lotions, serums, cleansing gels, masks, etc) which contain lipids similar to those in the skin, which have the ability to restore the barrier function through their topical application.

**Conclusions.** Ceramides are structural components and lipid mediators that serve as a barrier and maintain body homeostasis. Certain changes in these structures result in

disruptions of skin functions and the onset of skin conditions. Thus, dermatocosmetic formulations containing ceramides aim to replenish ceramide levels and improve the condition of damaged skin.

**Key words:** ceramides, skin, lipids, dermatocosmetics, barrier.

### **Bibliography**

1. Schild J, Kalvodová A, Zbytovská J, Farwick M, Pyko C. The role of ceramides in skin barrier function and the importance of their correct formulation for skincare applications. *Int J Cosmet Sci.* 2024; 46: 526–543.
2. Meckfessel, Matthew H. et al. The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *Journal of the American Academy of Dermatology*, Volume 71, Issue 1, 177 - 184.
3. Uchida, Y., Park, K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol***22**, 853–866 (2021).
4. Guranda, D., Ciobanu, C., Solonari, R., Ignat, M.M. Importanța ceramidelor în formulările dermatocosmetice. În: Materialele conferinței științifico-practice „Realizări și perspective ale industriei farmaceutice în Republica Moldova” dedicată comemorării a 80 de ani de la nașterea Dlui Ion Barbăroșie, Chișinău; Revista farmaceutică a Moldovei, nr 53, supliment, 2024. p. 40-41. ISSN 1812-8077.

### **Authors' ORCID**

Diana Guranda

<https://orcid.org/0000-0001-6296-9114>

Magdalena-Mădălina Ignat

<https://orcid.org/0000-0002-7466-9917>

Ciobanu Cristina

<https://orcid.org/0000-0001-6550-6932>



## PLANTELE MEDICINALE – ACTUALITĂȚI ÎN CERCETARE ȘI UTILIZAREA TERAPEUTICĂ

### ARTICOLE IN EXTENSO

CZU: 615.322:582.734.4

#### PROFILUL ANTIOXIDANT ȘI ANTIMICROBIAN AL EXTRACTULUI POLIFENOLIC DIN PĂRȚI AERIENE DE *AGRIMONIA EUPATORIA* L.

#### ANTIOXIDANT AND ANTIMIRBIOLOGICAL PROFILE OF POLYPHENOLIC EXTRACT FROM AERIAL PARTS OF *AGRIMONIA EUPATORIA* L.

Maria COJOCARU-TOMA

*Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [maria.cojocaru@usmf.md](mailto:maria.cojocaru@usmf.md)

**Rezumat.** Turița (*Agrimonia eupatoria* L.) are o istorie lungă de utilizare și este considerată un bun regenerant. Prin metoda Cromatografiei Lichide de Înaltă Performanță (CLÎP) s-au analizat compușii polifenolici în extractul hidroetanolic de *Agrimoniae herba*: taninurile, cu conținut înalt de catechină și epicatechină; flavonoidele (rutozidă, quercetol, kaempferol, apigenină și luteolină) și acizii hidroxicinamici (clorogenic, cafeic, elagic și cichoric). Activitatea antioxidantă a extractului de *Agrimoniae herba* realizată prin metodele DPPH, ABTS●+ și capacitatea de chelare a fierului, cât și activitatea antibacteriană, în concentrațiile de: 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156; 0,078 mg/ml, prin metoda diluției succesive, pe tulpini de referință Gram-pozitive și Gram-negative, încurajează efectuarea studiilor ulterioare pentru extractul din turiță.

**Summary.** Agrimony (*Agrimonia eupatoria* L.), has a long history of use and it is considered a good healer. The polyphenolic compounds in the hydroethanolic extract of *Agrimoniae herba* were analyzed by using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) method: tannins, with high content of catechin and epicatechin; flavonoids (rutin, quercetol, kaempferol, apigenin and luteolin) and hydroxycinnamic acids (chlorogenic, caffeic, ellagic and cychoric). The antioxidant activity of *Agrimoniae herba* extract, accomplished by DPPH, ABTS●+ and iron chelating capacity, as well as antibacterial activity in concentrations of: 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.625; 0.625; 0.312; 0.156; 0.078 mg/ml - successive dilutions method, on Gram-positive and Gram-negative reference strains, encourages further studies on the extract of Agrimony.

#### INTRODUCERE

Piața farmaceutică prezintă o multitudine de produse fitoterapeutice bogate în polifenoli cu un spectru larg farmacoterapeutic și un profil de siguranță ridicat [1]. Totodată, crește interesul față de potențialele beneficii pentru sănătate ale plantelor și produselor extractive, ale căror efecte farmacologice se explică prin prezența metaboliților secundari [2], în mare parte a compușilor polifenolici, care sunt tot mai studiați pentru spectrul lor larg farmacoterapeutic. Compușii fenolici (flavonoidele, acizii fenolici și taninurile) au trezit un interes sporit prin conținutul lor înalt în produse vegetale, cât și reducerea riscului apariției unor maladii, grație proprietăților antioxidante

și antibacteriene [3, 4]. Antioxidanții sunt valoroși prin proprietatea de a elimina radicalii liberi și alte grupe de oxigen și azot, ce contribuie la dezvoltarea bolilor cronice, iar plantele oferă organismului o sursă suplimentară de compuși activi cu proprietăți antioxidante și antibacteriene [5].

Una din speciile din colecția Centrului Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale (CȘPDPM) a Universității de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „Nicolae Testemițanu”, cu un conținut înalt de compuși polifenolici este turița (*Agrimonia eupatoria* L., familia Rosaceae), utilizată pe larg în diverse afecțiuni: gastrointestinale, pulmonare, diabet, boli de piele [6]. Părțile aeriene de turiță (*Agrimoniae herba*) se utilizează sub formă de infuzie, decoct, tinctură, extracte hidroalcoolice, datorită proprietăților lor antibacteriene, antioxidante, antiinflamatorii și astringente [7, 8]. Produsul vegetal *Agrimoniae herba* are o bogată compoziție chimică, în mare parte constituită din compuși fenolici; flavonoide: quercetol, rutozidă, quercetrină, luteolină, apigenină; taninuri: catechină, procianidină și elagotaninuri, în principal agrimoniină; acizi hidroxicinamici: cafeic, galic, clorogenic; terpenoide, cumarine, saponine [9], polifenolii, fiind însoțiți de carbohidrați: glucoză, fructoză, galactoză, arabinoză; acizi organici: citric, malic, oxalic, tartric.

Totalul de polifenoli, determinat în *Agrimoniae herba* după Folin-Ciocalteu, constituie  $124.5 \pm 0.032$  mg GAE/% [10] și cu un conținut de flavonoide de  $37.2 \pm 0.024$  mg RU/%. [11]. În Laboratorul Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor a CȘDM în extractele standardizate după totalul de polifenoli și flavonoide, s-a determinat toxicitatea acută pe 2 specii de animale: șoareci și șobolani, în doze de 200, 1000, 2000, 4000, 6000 mg/kg, prin administrare intragastrală și intraperitoneală, ce denotă că extractul se clasează în clasa 5 și este practic inofensiv [12]. Viabilitatea și citotoxicitatea *in vitro* a extractului obținut din *Agrimoniae herba* a fost evaluată în cadrul Laboratorului de inginerie tisulară și culturi a USMF „Nicolae Testemițanu”, metoda fiind bazată pe capacitatea succinat dehidrogenazei din mitocondriile hepatocitelor izolate de la animale de laborator de a reduce sărurile de tetrazolium solubile în formazan insolubil, cu formarea culorii roșie violet. Prin tehnica MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromid, s-a demonstrat viabilitate celulară a extractului de turiță în doze de 100, 200, 600 mg/kg, doza de 1000 mg/kg manifestând citotoxicitate [13].

### SCOPUL LUCRĂRII

Analiza fitochimică a extractului etanolic din părți aeriene de *Agrimonia eupatoria* prin CLÎP cu detecție UV-VIS în scopul cuantificării principalilor compuși fenolici (flavonoide, taninuri, acizi fenolici) cu evaluarea ulterioară a activităților antioxidante și antibacteriene.

### MATERIAL ȘI METODE

Recoltarea produsului vegetal și obținerea extractului. Părțile aeriene de turiță *Agrimonia eupatoria* L., au fost recolectate din colecția CȘPDPM în perioada de înflorire, cu respectarea recomandărilor monografiei farmaceutice [14]. Produsele vegetale uscate sub formă de pulbere au fost trecute printr-o sită de 0,5 mm. Extracția s-a realizat cu agitator magnetic, până la epuizarea produselor vegetale pulverizate, folosind un amestec de alcool etilic (60%, g/g): apă timp de o jumătate de oră la fiecare etapă de extracție, în 3 reprize, amestecurile de alcool: apă, fiind considerate eficiente pentru extragerea polifenolilor cu greutate moleculară mică [15]. Soluția extractivă a fost filtrată prin pâlnia Buchner, după un repaos la rece la temperatura 2-8°C de 24 ore, iar extractele uscate au fost concentrate folosind un evaporator rotativ-Laborota 4011 [12].

Analiza CLÎP a fost efectuată la cromatograful Shimadzu LC-20AD cu UV-detector SPD-20A, fază staționară- Zorbax Eclipse Plus C18, realizat în 2 faze mobile: amestecul de solvenți metanol: apă (40:60) cu eluare gradientă și acid ortofosforic 0,5%: acetonitril

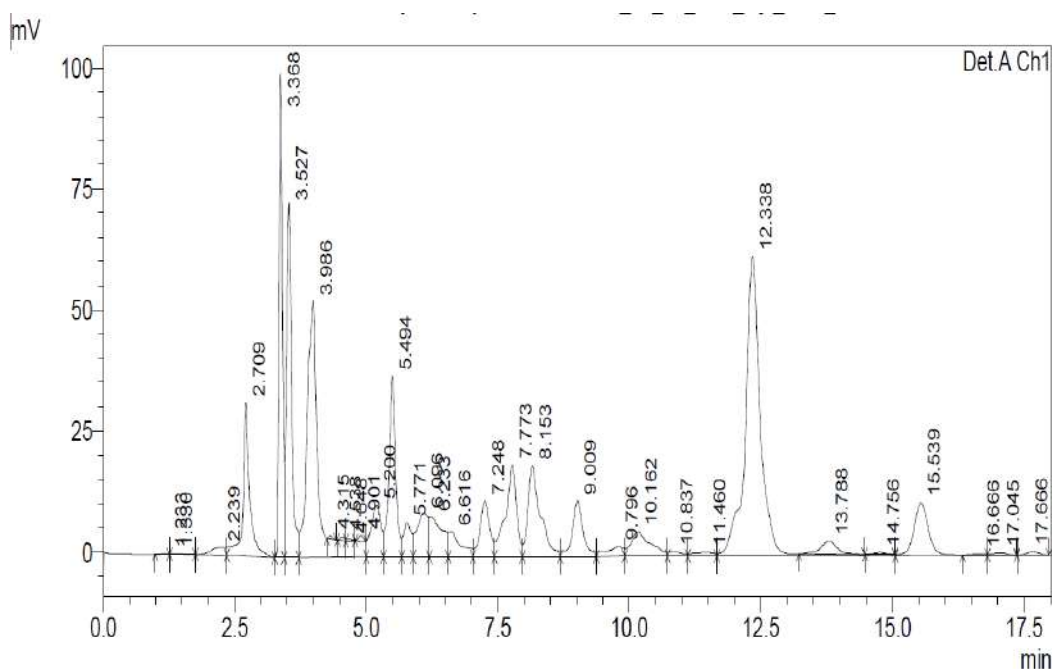
(80:20) cu modul de eluare izocratic și detecție la lungimile de undă 280, 325 și 360 nm, deoarece majoritatea compușilor fenolici izolați din plante sunt ușor ionizați în condiții bazice și dizolvați în solvenți polari [16, 17, 18]. Cuantificarea metodei CLIP a fost efectuată utilizând timpul de retenție a extractului analizat în raport cu standardele de referință [19, 20, 21], pentru flavonoide (rutozidă, kaempferol, apigenină, luteolină, quercetol), acizi hidroxicinamici (clorogenic, cafeic, elagic); taninuri (catechina și epicatechina), standarde de la producătorul Sigma Aldrich.

*Activitatea antioxidantă* a extractului obținut din părți aeriene de *Agrimonia eupatoria* s-a realizat prin metode complementare: testul DPPH (2,2, difenil-picril-hidrazil, de decolorare a radicalului stabil), colorat puternic în roșu-purpuriu, cu absorbția la 515 nm și determinarea capacității antiradicalice prin utilizarea radicalului cation ABTS<sup>•+</sup> a extractului [22].

*Activitatea antimicrobiană* a extractului de *Agrimoniae herba* (10 mg), dizolvat în 1 ml soluție izotonică de clorură de sodiu, s-a realizat în concentrațiile de: 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156; 0,078 mg/ml, prin metoda diluției succesive [23], cu determinarea concentrației minime inhibitorie (CMI) și concentrației minime bactericide (CMB), pe tulpini de referință: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Bacillus cereus* ATCC 11778; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 și *Candida albicans* ATCC 10231.

## REZULTATE

Pentru succesul unei investigații analitice a compușilor chimici în produsele vegetale sunt importanți mai mulți factori, de la recoltare, obținerea produselor extractive, până la identificarea metodei optime de analiză fitochimică, unde un rol aparte revine metodelor performante, inclusiv analizei prin cromatografie lichidă de înaltă performanță [24]. Rezultatele analizei CLIP indică faptul că sistemul de solvenți care a realizat separarea optimă a compușilor fenolici a fost amestecul de acid ortofosforic 0,5%:acetonitril (80:20) la o lungime de undă de 280 nm pentru taninuri, 325 nm pentru acizi fenolici și 360 nm pentru flavonoide.



**Figura 1. Detectarea prin cromatografie lichidă de înaltă performanță-UV-VIS în extractul etanolic din părți aeriene de *Agrimonia eupatoria***

Dintre flavonoide (*figura 1, tabelul 1*), au fost identificate în extractul etanolic de *Agrimonia eupatoria*: rutozidă, quercetol, apigenină, luteolină, faza mobilă metanol și extracte de apă (80:20). Conținutul de flavonoide arată o cantitate mai mare de rutozidă, de 1,705%, urmat de quercetol cu 0,199%, luteolină, kaempferol și un conținut mai mic de apigenină (0,078%).

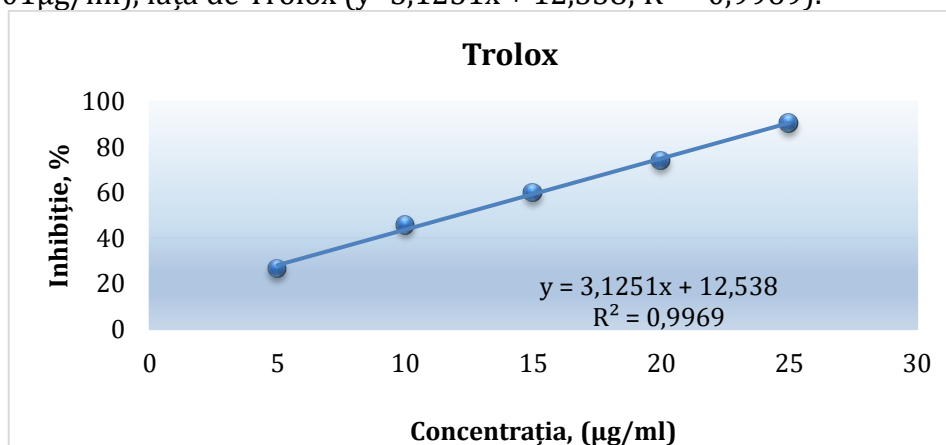
Dintre acizii hidroxicinamici, au fost identificați: clorogenic, cafeic, elagic și cicoric, cu ajutorul fazei mobile: 0,5% acid ortofosforic: acetonitril (80:20) cu modul de eluție izocratic, cu un conținut mai înalt de acid cafeic (0,635%), urmată de acid cicoric (0,236%), acid clorogenic (0,236%), până la conținutul cel mai mic de acid elagic (0,101%). Din taninuri: catechina și epicatechina au fost identificate, utilizând faza mobilă metanol și apă (80:20), la lungimea de undă analizată de 280 nm. Observăm că extractul etanolic din părți aeriene de *A. eupatoria* este mai bogat în taninuri: (+)- catechină (3,683%), urmat de (-)- epicatechină (2,593%). Timpul de retenție (minute) și concentrația (%) a compușilor fenolici în extracte etanolice obținute din părți aeriene de *A. eupatoria* se prezintă în tabelul 1.

**Tabelul 1. Timpul de retenție și concentrația compușilor fenolici în extractele etanolice din părți aeriene de *Agrimonia eupatoria***

| Nr. | Flavonoide            | Rt (minute)        | C(%)        |
|-----|-----------------------|--------------------|-------------|
| 1.  | Rutozidă              | 6,545              | 1,705       |
| 2.  | Kaempferol            | 11,22              | 0,162       |
| 3.  | Apigenină             | 11,54              | 0,078       |
| 4.  | Luteolină             | 10,36              | 0,184       |
| 5.  | Quercetol             | 9,98               | 0,199       |
|     | <b>Acizi fenolici</b> | <b>Rt (minute)</b> | <b>C(%)</b> |
| 1.  | Acid clorogenic       | 3,89               | 0,124       |
| 2.  | Acid elagic           | 2,72               | 0,101       |
| 3.  | Acid cafeic           | 5,38               | 0,635       |
| 4.  | Acid cicoric          | 12,18              | 0,236       |
|     | <b>Taninuri</b>       | <b>Rt (minute)</b> | <b>C(%)</b> |
| 1.  | (+)- catechină        | 4,30               | 3,683       |
| 2.  | (-)- epicatechină     | 4,91               | 2,593       |

*Notă:* Rt – timpi de retenție (minute); C – concentrația (%).

Activitatea antioxidantă s-a realizat prin metode complementare. Metoda DPPH denotă activitate antioxidantă pronunțată, pentru extractul obținut din *A. eupatoria* ( $IC_{50} = 45,55 \pm 0,01 \mu\text{g/ml}$ ), față de Trolox ( $y = 3,1251x + 12,538$ ;  $R^2 = 0,9969$ ).



**Figura 2. Activitatea antioxidantă pentru Trolox**



Prin metoda de neutralizare a radicalului ABTS ●+, extractul de *A. eupatoria* manifestă activitate antioxidantă, cu  $59,18 \pm 0,30 \mu\text{M TEAC /g}$ , iar capacitatea de chelare a fierului, realizată în comparație cu EDTA, prezintă de asemenea activitate antioxidantă înaltă în extract ( $88,07 \pm 0,74 \%$ ), rezultate ce încurajează efectuarea studiilor ulterioare pentru extractul din turiță.

*Activitatea antibacteriană și antifungică* s-a realizat prin metoda diluției succesive, care a permis determinarea CMI și CMB, utilizând extracte în concentrații: 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156; 0,078 mg/ml. Valoarea CMB este cea mai mică concentrație de compus care reduce numărul de colonii până la 99,9. Astfel, rezultatele denotă activitatea antibacteriană cu valori semnificative a extractului de turiță împotriva tulpinilor Gram-pozitive: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (CMI- 0,156 și CMB-0,625 mg/ml) și împotriva tulpinii *Bacillus cereus* ATCC 11778 (CMI-0,312 și CMB-0,625 mg/ml). Împotriva tulpinii Gram-negative: *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 extractul de asemenea prezintă activitate antibacteriană în concentrație (CMI-2,5; CMB-5 mg/ml) și nu prezintă activitate antibacteriană împotriva tulpinii Gram-negative *Escherichia coli* ATCC 25922. Extractul nu manifestă activitate antifungică împotriva *Candida albicans* ATCC 10231, în concentrațiile examinate (tabelul 2).

**Tabelul 2. Rezultatele activității antibacteriană a extractului din părți aeriene de *Agrimonia eupatoria* (mg/ml)**

| Extract                 | Gram-pozitive                |       |                                |       |
|-------------------------|------------------------------|-------|--------------------------------|-------|
|                         | <i>Staphylococcus aureus</i> |       | <i>Bacillus cereus</i>         |       |
|                         | MIC                          | MBC   | MIC                            | MBC   |
| <i>Agrimoniae herba</i> | 0,156                        | 0,625 | 0,312                          | 0,625 |
|                         | Gram-negative                |       |                                |       |
|                         | <i>Escherichia coli</i>      |       | <i>Acinetobacter baumannii</i> |       |
|                         | MIC                          | MBC   | MIC                            | MBC   |
| <i>Agrimoniae herba</i> | -                            | -     | 2,5                            | 5,0   |

## DISCUȚII

După cum s-a menționat, analiza prin CLÎP prezintă avantaje față de alte metode analitice, deoarece permite identificarea și evaluarea cantitativă a substanțelor, cu precizie ridicată, sensibilitate, o bună separare a compușilor și capacitatea de a analiza componentele individuale în produsele vegetale extractive [24]. Astfel, compușii polifenolici, analizați prin CLÎP în extractul hidroetanolic de *Agrimoniae herba*, sunt constituiți, în mare parte, din taninuri, prin conținut înalt de catechină și epicatechină, flavonoide (rutozidă, quercetol, kaempferol, apigenină și luteolină), cu un conținut mai sport de rutozidă și acizi fenolici. Rezultatele studiului denotă că analiza prin CLÎP poate fi utilizată în identificarea și dozarea compușilor fenolici în extractul de turiță, produs ce a manifestat activitate antioxidantă, confirmată prin metode informative complementare: DPPH, ABTS●+ și capacitatea de chelare a fierului. Faptul, că extractul de *Agrimonia eupatoria* se prezintă activ împotriva bacteriilor Gram-pozitive este un aspect important, deoarece multe bacterii multidrog-rezistente fac parte din această categorie, unde sunt necesari noi agenți chimioterapeutici pentru tratarea bolilor umane sau pentru controlul microorganismelor care provoacă rezistență microbială. Activitatea antibacteriană a extractelor de plante bogate în compuși fenolici s-ar datora și permeabilității ridicate a acestora prin peretele celular bacterian. De asemenea, se constată că compușii fenolici inhibă activitatea proteazelor, care descompun peretele bacterian.

## CONCLUZII

1. Compușii polifenolici, analizați prin CLÎP, în extractul hidroetanolic de *Agrimoniae herba* sunt constituiți din taninuri, prin conținut de catechină și epicatechină, flavonoide (rutozidă, quercetol, kaempferol, apigenină și luteolină) și acizi fenolici (clorogenic, cafeic, elagic, cicoric).
2. Activitatea antioxidantă a extractului de *Agrimoniae herba* realizată prin metode complementare: DPPH, ABTS●+, capacitatea de chelare a fierului, încurajează efectuarea studiilor ulterioare pentru extractul din turiță.
3. Produsele vegetale cu proprietăți antimicrobiene prezintă interes pentru cercetarea științifică, pentru că microorganismele continuă să reprezinte una dintre provocările pentru sănătate, prin dezvoltarea rezistenței microorganismelor la antimicrobiene, iar extractul de *Agrimonia eupatoria* a confirmat activitate antibacteriană față de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative.
4. *Agrimonia eupatoria* poate servi ca sursă de materie primă în industria farmaceutică în scopul obținerii de produse fitoterapeutice noi cu potențial antibacterian și antioxidant, cu aplicare ulterioară în practica medicală.

## MULȚUMIRI

---

**Acest studiu a fost susținut de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” prin Proiectul: Dezvoltarea de noi produse farmaceutice din materie primă locală (Nr. 080301).**

---

## BIBLIOGRAFIE.

1. Marin A. A review study on the pharmacological effects and mechanism of action of tannins. In: *European Journal of pharmaceutical and medical research*, 2021, (8), p. 5–10.
2. Ecor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. In: *Front Pharmacol.*, 2013, 4, p.177–182. doi: [10.3389/fphar.2013.00177](https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00177).
3. Giada M. Food phenolic compounds: Main classes, sources and their antioxidant power. In *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases*. Rijeka, Croatia, 2013, p. 87 –112.
4. Bertelli A. *et al.* Polyphenols: From Theory to Practic. In: *Foods*, 2021. doi:[10.3390/foods10112595](https://doi.org/10.3390/foods10112595).
5. Juca M. *et al.* Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. In: *Natural Product Research*, 2018, 34 (5), p.1–14. doi:[10.1080/14786419.2018.1493588](https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1493588).
6. Santos T. *et al.* Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Analgesic Activities of *Agrimonia eupatoria* L. Infusion. In: *Evid Based Complement Alternat Med.*, 2017 .doi: [10.1155/2017/8309894](https://doi.org/10.1155/2017/8309894).
7. Ivanova D., Vankova D., Nashar M. *Agrimonia eupatoria* tea consumption in relation to markers of inflammation, oxidative status and lipid metabolism in healthy subjects. In: *Archives of Physiology and Biochemistry*. 2013, 119 (1), p. 32–37. doi: [10.3109/13813455.2012.729844](https://doi.org/10.3109/13813455.2012.729844).
8. Granica S. The phytochemical investigation of *Agrimonia eupatoria* L. and *Agrimonia procera* Wallr. as valid sources of *Agrimoniae herba*-The pharmacopoeial plant material. In: *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2015, p. 272–279
9. Correia H *et al.* Polyphenolic profile characterization of *Agrimonia eupatoria* L. by HPLC with different detection devices. In: *Biomedical Chromatography*. 2006, 20(1), p. 88 – 94. doi: [10.1002/bmc.533](https://doi.org/10.1002/bmc.533).
10. Ciobanu N., Cojocaru-Toma M. *et al.* Evaluation of polyphenolic profile and antioxidant activity of some species cultivated in the Republic of Moldova. In: *Eurasian Journal of Analytical Chemistry*, Moscow 13 (3), 2019, p. 441– 447, ISSN: 1306-3057.
11. Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Soloviov M. Spectrophotometric analysis of flavonoids in herbal products and extracts from *Agrimoniae herba* and *Cichorii herba*. In: *The Romanian*

- National Congress of Pharmacy – 17<sup>th</sup> edition*, 2018, Bucharest, Romania, Filodiritto Editore-Proceedings, p. 58 – 63. ISBN 978-88-85813-28-1.
12. Cojocaru-Toma M., Parii S., Nicolai E. Determinarea toxicității acute a extractelor obținute din *Agrimoniae herba* și *Cichorii herba*: studiu experimental. In: *Moldovan Journal of Health Sciences*. Chișinău, R. Moldova, nr. 2, vol.16, 2018, p. 35 – 43, ISSN 2345-1467.
  13. Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Dinu M., Ciobanu N., Ciobanu C., Cotelea T., Jian M., Cobzac V., Nacu V. Viability and cytotoxicity evaluation on isolated hepatocytes of some species rich in polyphenolic compounds. In: *Advanced Nano-Bio Materials and Devices*. 2020, 4(2), p. 580 –585. ISSN: 2559-1118.
  14. EMA. *Agrimoniae herba* - herbal medicinal product. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/agrimoniae-herba>.
  15. Naczki, M., Shahidi, F. Extraction and analysis of phenolics in food. In: *J. Chromatogr.*, 2004, p. 95 –111.
  16. Dent M. *et al.* The effect of extraction solvents, temperature and time on the composition and mass fraction of polyphenols in dalmatian wild Sage (*Salvia officinalis* L.) extracts, 2013. In: *Food Technology and Biotechnology*, 51(1), p. 84 – 91.
  17. Zeliou K. *et al.* Optimized and Validated HPLC Analysis of St. John's Wort Extract and Final Products by Simultaneous Determination of Major Ingredients. In: *Journal of Chromatographic Science*, Volume 55, 2017, p. 805-812, <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmx040>.
  18. Middleton E., Kandaswami C.,Theoharides T. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. In: *Pharmacology Review* 2000 (52), p. 673.
  19. Martin M, Guiochon G. Effects of high pressure in liquid chromatography. In: *J. Chromatogr. A*. 2005: 16 –38.
  20. Coscun O. Separation techniques: Chromatography, 2016. DOI:[10.14744/nci.2016.32757](https://doi.org/10.14744/nci.2016.32757).
  21. Naczki, M., Shahidi, F. Extraction and analysis of phenolics in food. In: *J. Chromatogr. A* 2004, 1054, p. 95 –111.
  22. Cojocaru-Toma M., Ancuceanu R., Dinu M., Ciobanu N. *et al.* Phytochemical study and antioxidant activity for extracts of some species cultivated in the Republic of Moldova. In: *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції „Ліки- людині”*, Kharkiv, Ucraina, 2020, c. 10 –15. ISSN 2412-0456.
  23. Burduniuc O. Produse inovative cu acțiune antifungică asupra unor agenți cauzali ai micozelor umane. *Rezumatul tezei de doctor*. Chișinău, 2023, 50 p.
  24. Wang J. *et al.* HPLC determination of phenolic compounds in different solvent extracts of mulberry leaves and antioxidant capacity of extracts. In: *International Journal of Food Properties*, 2021, <https://doi.org/10.1080/10942912.2021.1904980>.

#### AUTHOR'S ORCID

Maria Cojocaru-Toma

<https://orcid.org/0000-0002-8255-9881>

CZU: 582.734.4:581.192

**COMPOZIȚIA FITOCHIMICĂ A FRUCTELOR DE MUR – *RUBI FRUTICOSI*  
FRUCTUS ÎN DIFERITE FAZE FIZIOLOGICE DE MATURIZARE**

**PHYTOCHEMICAL COMPOSITION OF BLACKBERRY FRUITS – *RUBI FRUTICOSI*  
FRUCTUS IN DIFFERENT PHYSIOLOGICAL PHASES OF RIPENING**

Irina POMPUȘ

*Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale, Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [irina.pompus@usmf.md](mailto:irina.pompus@usmf.md)

**Summary.** *Rubus fruticosus* L. (blackberry) is a shrub species valued for its fruit, which is rich in vitamins and minerals. This research was conducted at the Scientific-Practical Center in the Field of Medicinal Plants, „Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy, focusing on the blackberry fruits of the Arapaho, Thornfree, and Triple Crown varieties. Quantitative and qualitative analyses were performed on several groups of bioactive substances in *Rubi fruticosi fructus*, specifically the total tannins, polyphenols, and anthocyanins at different ripening stages, to determine the dependence of their content on the physiological maturity phase. Results showed that immature fruits have high concentrations of tannins and phenolic compounds, which decrease as the fruit ripens, while the level of anthocyanins increases significantly at full maturity. The study indicates that immature fruits are ideal for tannin and polyphenol extraction, while fully ripe fruits are recommended for direct consumption due to their optimal levels of anthocyanins with antioxidant properties.

**Key words:** blackberry, variety, phenophases, chemical composition.

**Rezumat.** *Rubus fruticosus* L. (murul), este o specie arbustivă apreciată pentru fructele sale bogate în vitamine și minerale. Cercetarea a fost realizată în cadrul Centrului Științifico-Practic în domeniul Cultivării Plantelor Medicinale a USMF „Nicolae Testemițanu”, având drept obiect de studiu fructele de mur de soiurile Arapaho, Thornfree și Triple Crown. Au fost analizate cantitativ și calitativ câteva grupe de substanțe biologice active în *Rubi fruticosi fructus*, și anume totalul de taninuri, polifenoli și antociani în diferite perioade de coacere, astfel stabilind dependența conținutului lor de faza fiziologică de maturare. Rezultatele au arătat că fructele imature au concentrații ridicate de tanine și compuși fenolici, care scad pe măsură ce fructul se coace, în timp ce nivelul antocianilor crește semnificativ la maturitatea completă. Studiul denotă că fructele imature sunt ideale pentru extragerea taninelor și a polifenolilor, iar fructele coapte sunt recomandate pentru consumul direct, datorită nivelului optim de antociani cu proprietăți antioxidante.

**Cuvinte cheie:** fructe de mur, faze de maturizare, compoziție chimică, antociani, taninuri, polifenoli.

### INTRODUCERE

*Rubus fruticosus* L. (murul) este un arbust mai puțin cultivat în țara noastră, dar care se extinde intens în cultură în ultimii ani (Balan V. et al. 2017). Datorită gustului deosebit, conținutului înalt de vitamine și minerale, murele sunt solicitate de către consumatori atât în stare proaspătă cât și procesată (congelate, uscate, sucuri, gemuri, băuturi alcoolice ș.a.).

Fructul *Rubi fruticosi fructus* este o polidrupă cu greutatea de 5-10 g, în funcție de soi, format din mai multe drupeole așezate în jurul receptacolului mic, de formă conică, care



la maturitate se desprinde împreună cu fructul. Fiecare drupeolă conține o sămânță. Forma fructului poate fi sferică, conică sau cilindrică, de culoarea neagră-violacee. Maturizarea fructelor începe în iunie și continuă până la jumătatea lui august, iar la unele soiuri de la sfârșitul lui august și până la sfârșitul lui octombrie.

Planta de mur este o cultură polimorfă, iar sortimentul numără peste 400 soiuri, care fac parte după diferite clasificări din 3-4 grupe morfologice principale de mure, care diferă după orientarea și natura creșterii tulpinilor, grosimea lăstarilor, flexibilitatea lor, dar și perioadă de coacere a fructelor și calitatea lor.

Plantele din soiurile studiate sunt de selecție americană și sunt cele mai frecvent cultivate în Republica Moldova. Soiul Arapaho are forma tufei compactă și erectă, iar perioada de coacere timpurie. Fructele sunt conice, cu masa de 7-11g, la coacere de culoare neagră lucioasă, gust dulce și semințe mărunte. Productivitatea mai mică comparativ cu soiurile semicățăărătoare, 7-10 t/ha, media pe plantă fiind de 4 kg. Soiul Thornfree are forma de creștere semicățăărătoare, iar perioada de coacere tardivă. Fructul are masa mijlocie de 5,5-6 g, formă conic alungită, de culoare negru strălucitor, gust ușor astringent. Este un soi cu randament ridicat, se pot obține 8-10 kg pe plantă în condiții agrotehnice bune.

Soiul Triple Crown de asemenea are forma de creștere semicățăărătoare, iar perioada de coacere semitimpurie. Produce fructe mari sau foarte mari, care pot depăși 10-15 g. Fructele sunt dulci, aromate, ferme cu rezistență bună la manipulare și transport. Dă producții ridicate (peste 15 t fructe/ha), media pe plantă ajungând la 10 kg.

### SCOPUL LUCRĂRII

Determinarea totalului de tanine, polifenoli și antociani în fructele de mur *Rubi fruticosi fructus*, de soiurile Arapaho, Thornfree și Triple Crown și stabilirea dependenței conținutului lor de faza fiziologică de maturizare.

### MATERIAL ȘI METODE

Pentru cercetare s-au colectat fructe de mur, de tip polidrupă, din soiurile de origine americană: Arapaho, Thornfree și Triple Crown cu diferită perioadă de maturare a fructelor, conform scării BBCH: BBCH 81 - fructe imature, aflate la începutul coacerii; BBCH 85 - fază intermediară sau maturare avansată, când fructele capătă culoarea specifică soiului; BBCH 89 - fructe coapte pentru consum.



**Figura 1. Fazele fiziologice de maturizare a fructelor de mur: fructe imature - BBCH 81, fază intermediară - BBCH 85, coapte - BBCH 89.**

Polidrupele s-au recoltat eșalonat în dependență de perioada de maturare a fiecărui soi. Astfel fructele de Arapaho au fost colectate începând cu a III-a decadă a lunii iunie, iar pentru soiurile Thornfree și Triple Crown de la mijlocul lunii iulie până la sfârșit de august. Murele s-au recoltat dimineața devreme, pe timp uscat și răcoros, fapt ce asigură o calitate bună și o păstrare mai îndelungată.

Pentru a înlesni omogenizarea la etapa de preparare a probei, fructele proaspete au fost congelate la temperatura de  $-20$  - $25^{\circ}$  C. Murele proaspăt congelate s-au zdrobit minuțios în mojar. Din amestecul obținut s-au cântărit 5 g, s-au plasat într-un balon volumetric de 50 ml și s-au adăugat 40 ml soluție de acid clorhidric 0,1% în etanol 96%. Ulterior au fost uniformizate cu ajutorul unui ultraturax (Micra D-9 KT Digitronic, Germania) și concentrate la  $350^{\circ}$  C sub presiune redusă (Rotavapor R-124, Buchi, Elveția), apoi filtrate printr-un filtru de  $0.45 \mu\text{m}$  înainte de a fi analizate.



**Figura 2. Obținerea extractelor etanolice din fructe de mur *Rubus fruticosus* fructus**

Totalul compușilor fenolici și antocianii au fost determinați spectrofotometric, iar substanțele tanante au fost analizate prin reacția cu acidul fosfomolibdenic.

### REZULTATE

Conținutul de apă din fructele de mur analizate a variat semnificativ între soiurile studiate, reflectând particularitățile fiecărui genotip. Astfel, fructele soiului Thornfree au înregistrat un conținut ridicat de apă, de aproximativ 82,5%, ceea ce indică un nivel ridicat de hidratare a pulpei. În cazul soiului Arapaho, conținutul de apă a fost mai scăzut, de 78,1 %, iar soiul Triple Crown s-a situat în mijloc, cu un conținut de apă de 81,1%. Acești parametri de umiditate influențează concentrația de substanțe active per unitate de masă.

Rezultatele analizelor au demonstrat că cantitatea de substanțe biologic active din fructele de mur variază în dependență de particularitățile biologice ale soiului, cât și de fazele fiziologice de coacere a polidrupelor. Astfel, compușii fenolici descresc cantitativ odată cu coacerea, iar totalul antocianilor crește, înregistrând valori semnificative.

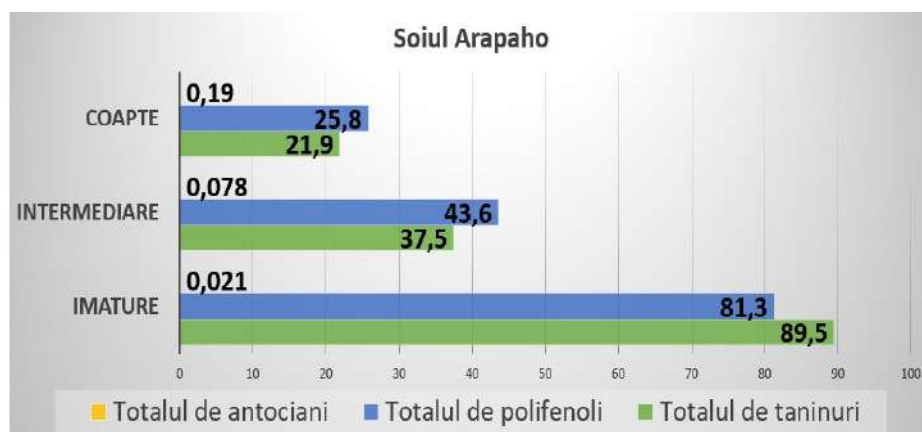
Soiul de mur Arapaho, unul dintre cele mai timpurii cultivate în Republica Moldova, prezintă variații importante în conținutul de substanțe chimice active pe măsură ce fructele trec prin diferite stadii de maturare. Conținutul de substanțe tanante, exprimat prin echivalentul în (-) epicatehină, scade semnificativ odată cu coacerea, de la o valoare

ridicată de 89,5 mg/g în fructele imature până la doar 21,9 mg/g în fructele complet coapte. În mod similar, compușii fenolici ating valori maxime în faza verde, cu 81,3 mg/g, dar se reduc treptat până la 25,8 mg/g la maturitatea deplină. Spre deosebire de acestea, antocianii, substanțe responsabile pentru coloritul intens și proprietățile antioxidante, se acumulează pe măsură ce fructul se coace, având cea mai mare concentrație în fructele coapte, unde ating 0,190 mg/g, exprimat în echivalent de cianidină-3-glucozidă.

**Tabelul 1. Conținutul de substanțe biologic active în *Rubi fruticosi fructus* în diferite faze fiziologice de maturizare**

| Faza fiziologică de maturizare a fructelor | Totalul de taninuri, mg/g (exprimat în echivalentul (-)-epicatehinei) |      |      | Totalul de polifenoli, mg/g (exprimat în echivalentul (-)-epicatehinei) |      |      | Totalul de antociani, mg/g (exprimat în echivalentul cianidinei-3-glucozidă) |       |       |
|--|---|------|------|---|------|------|--|-------|-------|
|  | ARH   | ThF  | TCR  | ARH   | ThF  | TCR  | ARH  | ThF   | TCR   |
| <b>Imature</b>                             | 89,5  | 91,2 | 86,3 | 81,3  | 76,1 | 92,8 | 0,021  | 0,017 | 0,019 |
| <b>Intermediare</b>                        | 37,5  | 51,6 | 64,0 | 43,6  | 61,7 | 64,8 | 0,089  | 0,078 | 0,083 |
| <b>Coapte</b>                              | 21,9  | 28,2 | 26,1 | 25,8  | 27,3 | 29,7 | 0,190  | 0,104 | 0,143 |

ARH – soiul Arapaho; ThF – soiul Thornfree; TCR – soiul Triple Crown.

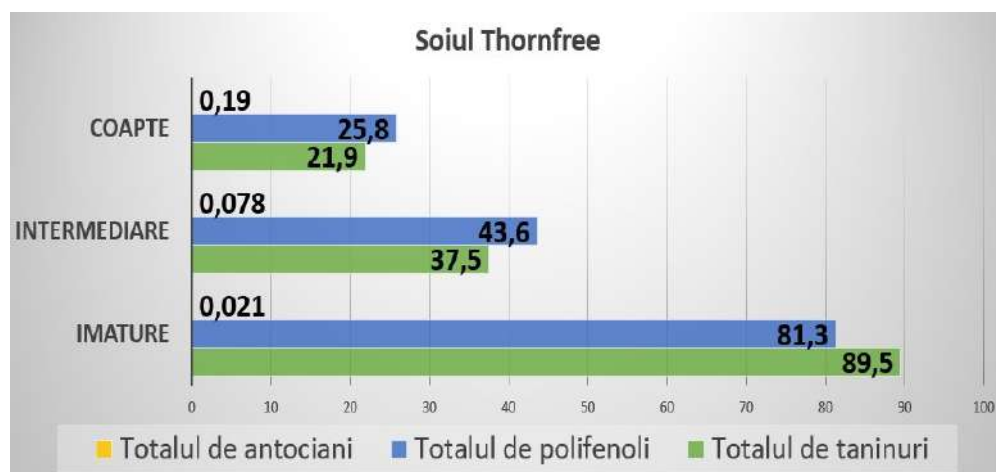


**Figura 3. Conținutul de substanțe biologic active în *Rubi fruticosi fructus* de soiul Arapaho**

Pentru soiul Thornfree, tendințele observate la soiul Arapaho se mențin, cu diferențe notabile în cantitățile de substanțe active pe măsură ce fructele ajung la maturitate. Totalul de substanțe tanante, deși scade odată cu coacerea, încep de la un nivel mai ridicat decât la Arapaho, ajungând la 28,2 mg/g în fructele complet coapte. De asemenea, totalul compușilor fenolici prezintă o descreștere similară, de la o valoare inițială de 76,1 mg/g în fructele imature până la 27,3 mg/g în faza coaptă. În ceea ce privește antocianii, aceștia continuă să se acumuleze pe măsură ce fructul avansează în maturare, atingând 0,104 mg/g în fructele coapte – o valoare mai scăzută în comparație cu soiul Arapaho.

În fructele soiului Triple Crown, la fel ca în cazul celorlalte soiuri studiate, se observă o scădere semnificativă a cantității de substanțe tanante și compuși fenolici pe măsură ce fructele ajung la maturitate. Cantitatea de substanțe tanante, exprimată în echivalent (-) epicatehină, pornește de la 86,3 mg/g în fructele imature și scade progresiv la 64,0 mg/g în faza intermediară, ajungând la 26,1 mg/g în fructele complet coapte. Similar, totalul compușilor fenolici încep cu o concentrație ridicată de 92,8 mg/g în stadiul imatur al fructelor, se reduce la 64,8 mg/g în faza intermediară și ating un nivel de 29,7 mg/g în

fructele coapte. În contrast, antocianii, care contribuie la culoarea intensă și activitatea antioxidantă a fructelor, cresc odată cu faza fiziologică de maturizare, de la 0,019 mg/g în fructele verzi la 0,083 mg/g în cele intermediare, atingând valoarea maximă de 0,143 mg/g în fructele complet coapte.



**Figura 4. Conținutul de substanțe biologic active în *Rubi fruticosi fructus* de soiul *Thornfree***



**Figura 5. Conținutul de substanțe biologic active în *Rubi fruticosi fructus* de soiul *Triple Crown***

## CONCLUZII

Rezultatele analizelor demonstrează că cantitatea de substanțe biologic active din fructele de mur variază mult în dependență de genotipul soiului, cât și faza de coacere a polidrupelor. Astfel substanțele tanante și compușii fenolici descreșc cantitativ odată cu coacerea, iar totalul antocianilor crește, înregistrând valori semnificative. Rezultatele denotă ca cantitățile maxime de substanțe tanante și compuși fenolici sunt înregistrate în fructele imature și în faza intermediară de coacere, astfel putem recomanda utilizarea lor pentru obținerea extracțiilor și infuziilor. Iar pentru a beneficia de cantitatea maximă de antociani și de proprietățile antioxidante, oferite de aceștia, fructele de mur trebuie consumate coapte în stare proaspătă.

## BIBLIOGRAFIE.

1. BALAN, V.; SAVA, P.; CALALB, T. et al. Cultura arbuștilor fructiferi și căpșunului. Chișinău, 2017, p. 101-130,



2. PEȘTEANU, A.; POMPUȘ, I. Behavior of blackberry varieties in the central area of the Republic of Moldova. Agriculture for Life, Life for Agriculture. 298-304. București 2018.
3. POMPUȘ, I. Caracteristicile generale ale fructelor de mur. În Tezele celei de-a 73-a Conferință Științifică a Studenților Universității Agrare de Stat din Moldova, p. 9, CZU: 634.717, ISBN 978-9975-64-313-9.
4. POMPUȘ, I.; BENEĂ, A. Determinarea antocianilor în fructele de Rubus fruticosus. Conferința Științifico-Practică Națională cu Participare Internațională „Actualități și perspective în studiul farmaceutic al plantelor medicinale, Chișinău, 01-02 Octombrie 2021, ISBN 978-9975-56-909-5.
5. POMPUȘ, I.; BENEĂ, A.; COJOCARU-TOMA, M., et al. Phytochemical composition, antimicrobial and antioxidant activity of Rubus fruticosus L. from Republic of Moldova. The Scientific Symposium Biology and Sustainable Development the 21th Edition, 23 noiembrie, 2023 Bacău, Romania
6. DANU, V.; POMPUȘ, I.; LOZAN-TÎRȘU, C.; BENEĂ, A. Activitatea antibacteriană a extractului uscat din frunze de Rubus fruticosus L. În Conferința științifico-practică a tinerilor cercetători, ediția a XII-a, Importanța consilierii pacientului în utilizarea rațională a medicamentelor, 28 noiembrie 2023, Chișinău.
7. KOCA, I.; USTUN, S.; TEKGÜLER, B. Physical and chemical changes during ripening of blackberry fruits. Scientia Agricola 65(1), January 2008, DOI: 10.1590/S0103-90162008000100012
8. MEIER, U. Growth stages of mono-and dicotyledonous plants, BBCH Monograph, 2001.

---

**Acest studiu a fost susținut de Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” prin Proiectul: *Dezvoltarea de noi produse farmaceutice din materie primă locală (Nr. 080301).***

---

#### **AUTHOR'S ORCID**

Irina Pompuș

<https://orcid.org/0000-0002-7429-4609>

CZU: [582.972+ 582.998]:581.132(478 +498)

**DETERMINATION OF PHOTOSYNTHETIC PARAMETERS OF PLANTS OF THE  
*GALIUM VERUM* AND *HELICHRYSUM ITALICUM* FROM THE FLORA OF THE  
REPUBLIC OF MOLDOVA AND ROMANIA**

**DETERMINAREA PARAMETRILOR FOTOSINTETICI AI PLANTELOR *GALIUM  
VERUM* ȘI *HELICHRYSUM ITALICUM* DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA ȘI  
ROMÂNIA**

**Lucian COPOLOVICI<sup>1\*</sup>, Angelica OHINDOVSCI<sup>2</sup>, Mihaela NARTEA<sup>2</sup>, Andreea  
LUPITU<sup>1</sup>, Cristian MOISA<sup>1</sup>, Flavia BORTEȘ<sup>1,3</sup>, Dana Maria COPOLOVICI<sup>1</sup>,  
Maria COJOCARU-TOMA<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute for Interdisciplinary Research, Aurel Vlaicu University of Arad, Romania;*

<sup>2</sup>*Department of pharmacognosy and pharmaceutical botany, Nicolae Testemițanu State  
University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova;* <sup>3</sup>*Interdisciplinary  
Doctoral School of Aurel Vlaicu University, Romania*

Corresponding author\*: [lucian.copolovici@uav.ro](mailto:lucian.copolovici@uav.ro)

**Summary.** This study investigates the photosynthetic responses of *Galium verum* and *Helichrysum italicum*, sourced from Romania and Republic of Moldova, under varying light conditions. Photosynthetic parameters, including assimilation rate, stomatal conductance, and dark respiration, were measured to assess adaptations in response to light intensity. Results reveal that *G. verum* plants exhibit high assimilation rates and stomatal conductance, with minor regional variations likely due to seasonal harvesting differences. *H. italicum* plants, conversely, show lower assimilation and stomatal conductance, indicative of adaptations to bright environments. Both species display similar light saturation points across origins, suggesting stable photosynthetic efficiency under controlled light. This work underscores the intricate adaptations plants utilize to optimize photosynthesis, offering insights into species-specific strategies for light use efficiency and environmental resilience.

**Key words:** *Galium verum*, *Helichrysum italicum*, photosynthesis.

**Rezumat.** Studiul investighează răspunsurile fotosintetice ale plantelor *Galium verum* și *Helichrysum italicum* din România și Republica Moldova, în condiții variate de lumină. Parametrii fotosintetici, inclusiv viteza netă de asimilație, conductanța stomatală la diferite intensități luminoase au fost măsurate pentru a evalua adaptarea, ca răspuns la intensitatea luminii. Rezultatele arată că plantele de *G. verum* prezintă viteze de asimilație și conductanță stomatală ridicate, cu variații minore datorită diferențelor sezoniere de recoltare. Plantele *H. italicum*, dimpotrivă, prezintă o viteză netă de asimilație și o conductanță stomatală mai scăzută, indicând adaptări la medii de lumină. Ambele specii au puncte de saturație a luminii similare, sugerând o eficiență fotosintetică stabilă la lumina controlată, iar lucrarea pune în valoare adaptările complexe ale plantelor pentru a optimiza fotosinteza, oferind perspective asupra strategiilor specifice pentru eficiența utilizării luminii, cât și rezistența la diferite medii de creștere.

**Cuvinte cheie:** *Galium verum*, *Helichrysum italicum*, fotosinteză.

#### INTRODUCTION

This G3P (glyceraldehyde 3-phosphate) can be converted into glucose, sucrose, or other sugar molecules. These sugars are rich in stored energy in covalent bonds. Organisms use this stored energy by breaking down these sugars, releasing the energy

needed for various cellular functions. During photosynthesis, the ambient air's carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) enters the intercellular space through the stomata. From there, the CO<sub>2</sub> dissolves in water in the cell wall and diffuses through the cell wall, plasma membrane, cytoplasm, chloroplast envelope, and stroma until it reaches the Rubisco enzyme [1]. Light intensity and quality are important environmental factors that affect plant physiology and biochemistry. For most plants, even small changes in light intensity can lead to significant changes in leaf structure and morphology [2]. Light provides the energy required for photosynthesis and plant growth, but plants live in an environment where light and dark alternate every 24 hours and day length varies with the seasons. Daily irradiance follows a roughly sinusoidal pattern, with additional, often unpredictable fluctuations due to changes in weather conditions throughout the day and from day to day. In many plant species, starch acts as a buffer and stabilizes metabolism and growth compared to the daily light-dark rhythm [3]. Photosynthesis reductions can occur through two main mechanisms [4]: (i) reduced diffusion of CO<sub>2</sub> into the leaf, which is associated with a reduction in internal and stomatal conductances (GI and GS, respectively), and (ii) metabolic repression, which impairs photosynthesis by slowing leaf growth and limiting cell proliferation. Furthermore, light is the sole energy source for starch biosynthesis [3]. Starch synthesis and degradation rates are adjusted according to light availability, i.e., h. As light intensity increases, starch formation increases while its degradation rate decreases [5]. Increasing photosynthesis is essential for maintaining adequate dry biomass accumulation in plants. It is generally accepted that, in addition to light intensity and duration (photoperiod), the quality of light - precisely the color or wavelength of light - plays a crucial role in influencing plant growth and photosynthesis [6]. Different qualities of light affect plants in various ways. For example, blue light (B) and red light (R) are the wavelengths most efficiently used in photosynthesis due to the absorption peaks of photosynthetic pigments, which mainly absorb blue (400-500 nm) and red (600-700 nm) light spectra [6,7]. Excessive light beyond what is required for photosynthesis can damage the photosystem and reduce productivity, while insufficient light can limit the photosynthetic process. Photosynthesis typically occurs under changing light conditions, with the transition from low light to high light requiring an induction period [8]. Reducing these induction times could present valuable opportunities for enhancing photosynthesis in natural settings [9]. Plants have evolved complex mechanisms to cope with environmental changes, and these adaptive abilities have been strengthened over a long evolutionary process. These mechanisms are active in various fields, from anatomy and physiology to biochemistry, genetics, development, evolution, and molecular biology. Each aspect contributes to the ability of plants to effectively sense and respond to external stimuli, thereby improving their chances of survival and reproduction under different environmental conditions [10]. Anatomically, plants can modify the structure of their leaves, roots, and stems to optimize the absorption of resources, such as light, water, and nutrients. For instance, leaves may become thinner and broader under low-light conditions to increase the surface area for light absorption [11]. Additionally, in nutrient-poor soils, roots can develop more extensive and branched structures to more efficiently access important nutrients. On a physiological level, plants respond to stresses like drought or salinity by adjusting stomata opening, limiting water loss while maintaining the gas exchange necessary for photosynthesis [12]. They also produce osmoregulatory compounds that help maintain water balance under water-stress conditions. Biochemically, plants synthesize a wide range of secondary compounds, such as flavonoids and terpenoids, which help them cope with biotic stress (e.g., pest attacks) and abiotic stress (e.g., UV radiation). These compounds also serve as a defense, protecting plants from pathogens or the damaging effects of intense solar radiation. Genetically and

evolutionarily, plants have mechanisms that enable long-term adaptation by selecting favorable traits in specific environments. At the molecular level, adaptability is supported by gene expression regulation, allowing plants to respond swiftly to environmental changes. For instance, in high-temperature stress, certain genes activate to produce heat-shock proteins that protect cells from damage [13].

### AIM OF THE STUDY

Investigating the photosynthetic responses of *Galium verum* and *Helichrysum italicum*, species from Romania and Moldova, under different light conditions, with the measurement of photosynthetic parameters, including assimilation rate, stomatal conductance and dark respiration, to evaluate adaptations in response to light intensity.

### MATERIAL AND METHODS

The plant seeds were harvested from plants of the *Galium verum* and *Helichrysum italicum* from the spontaneous flora of the Republic of Moldova (*G. verum* -Edinet and Donduseni; *H. italicum* – Scientific Practical Center of Medicinal Plants of Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy) and from the spontaneous flora of the Romania (Arad County) during the fruiting period of 2024 year.

The seeds harvested in 2023, were sown in 2024 in 0.5 L plastic pots filled with commercial garden soil and grown in growth chambers under controlled conditions of light ( $1000 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ), light period 12/12 h, temperature ( $30^{\circ}\text{C}$ ), and relative humidity (65%), three to four plants per pot for each experimental species group. Plants were watered every other day, depending on the pot capacity. The studies were conducted after 21 days of sowing. In all experiments, we used the 5<sup>th</sup> pair of leaves attached to the plants. For the measurement of assimilation rate (A) and stomatal conductance to water vapor (gs), the leaves were enclosed in a portable gas exchange system GFS-3000 (Waltz, Effeltrich, Germany) to determine the photosynthetic parameters. The photosynthetic parameters of the plant leaves were measured under the following conditions: leaf temperature of  $25^{\circ}\text{C}$ , air flow rate cuvette  $750 \mu\text{mol/s}$ , chamber air humidity of 65%, PARtop  $1000 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ , and  $\text{CO}_2$  concentration of  $400 \text{ mmol mol}^{-1}$ . Standard conditions were maintained until the stomata opened and the  $\text{CO}_2$  and water vapor exchange rates stabilized at steady-state levels. The steady-state values of assimilation rate (A) and stomatal conductance to water vapor (gs) were calculated using the method described in a previous study [14,15].

The same apparatus (GFS-3000, Heinz Walz GmbH, Effeltrich, Germany) recorded light-response curves for the photosynthetic parameters. To assess the influence of the light intensity on the photosynthetic parameters, the following sequence (light intensities in  $\mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ) was used to make the light-response curve measurements: 0, 50, 100, 200, 400, 500, 600, 800, 1000, 1200, 1500. Other parameters remained unchanged. The gas exchange rates were maintained at each light intensity until the steady-state values were observed. Three separate measurements of the light-response curves were made. The rectangular hyperbola of Smith [16], as previously described [16, 17], was used to fit the light response curves, yielding the maximum net assimilation rate ( $A_{\text{max}}$ ), initial quantum yield ( $\alpha$ ), and dark respiration rate (Rd).

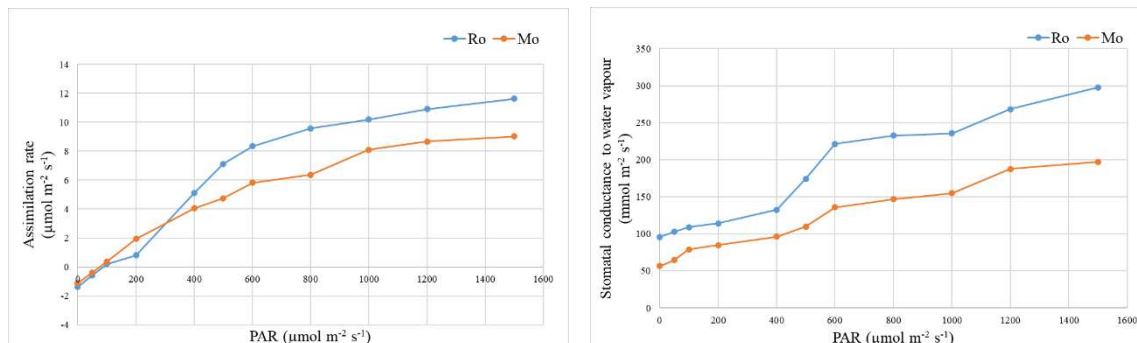
### RESULTS AND DISCUSSION

Species of the genus *Galium* (Rubiaceae family) have a special role in the traditions and spirituality of many people. Although, some species have been used for hundreds of years in traditional medicine, their therapeutic properties are still little highlighted, and in the Republic of Moldova they are not studied until the present [18]. Of the more than 600 species of g. *Galium* in the world, the European flora includes more than 145 species. The Romanian flora counts 38 species, while 20 species grow in the Republic of Moldova, 12



of which are common to both countries. *G. verum* L., also known as „Lady’s bedstraw”, bloom at the summer solstice with golden yellow flowers. Its chemical composition is various and consist of: polyphenols and flavonoids, hydroxycinnamic acids, iridoids, tannins and essential oils [19], for which properties it is considered to be a medicinal plant.

*Helichrysum* genus (Asteraceae family) also includes approximate 600 species spread mainly in Europe, Asia, North America, in dry forest-steppe areas. According to the determinator, the spontaneous flora of Romania includes 3 species of g. *Helichrysum*: *H. bracteatum*, *H. petiolare* and *H. arenarium* with subspecies *H. ponticum*, found in steppe areas, oak forests, dry, sandy places [20]. On the territory of the Republic of Moldova only one species - *H. arenarium* is found spontaneously. *H. italicum*, a cultivated species, is rich in essential oils: approximately 67 compounds have been identified, which in larger quantities:  $\alpha$ -cedrene,  $\alpha$ -curcumen, geranyl acetate, limonene, nerol, neryl acetate and  $\alpha$ -pinene [21]. Light response curves provide valuable insights into how plants optimize photosynthesis at different light intensities. They show critical thresholds for maximum efficiency and potential points of photoinhibition [22]. *Figure 1* shows the water vapor assimilation rate and stomatal conductance of *Galium verum* plants as a function of photosynthetically active radiation (PAR). The graphs show that all plants, regardless of their origin (Romania or Moldova), exhibited high assimilation rates and stomatal conductance, indicating robust photosynthetic activity in both populations. In addition, dark respiration rates were quite high, indicating a high basal metabolic rate in the absence of light. Interestingly, plants from Romania showed a slight increase in all measured photosynthetic parameters, probably due to their summer harvest, when environmental conditions may have optimized photosynthetic capacity.

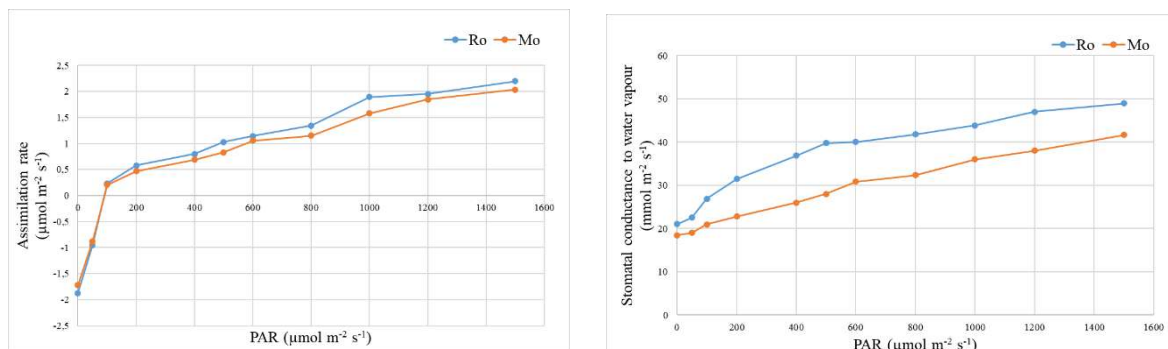


**Figure 1. Assimilation rate (a) and stomatal conductance to water vapour (b) function of PAR for *Galium verum* plants.**

Furthermore, the light saturation points of plants from Romania and Moldova were relatively consistent, indicating similar light intensity requirements for maximum photosynthetic performance. This consistency in saturation light values suggests that, despite geographic and potentially climatic differences, both groups show comparable adaptation to light conditions and support efficient photosynthetic performance over a range of light intensities.

In plants of *Helichrysum italicum*, the assimilation rate was very low, reflecting the special adaptations of this species (*Fig. 2*). However, the dark respiration rate was high, consistent with the plant's preference for shaded environments, where higher basal respiration could be beneficial. The light saturation point was also low, indicating that these plants reach maximum photosynthetic efficiency at lower light intensities. Furthermore, the stomatal conductance was low, probably due to the presence of smaller

stomata that could limit gas exchange and reduce water loss. This trait is advantageous in shaded or low-light conditions.



**Figure 2. Assimilation rate (a) and stomatal conductance to water vapour (b) function of PAR for *Helichrysum italicum* plants.**

### CONCLUSIONS.

This research demonstrates the complexity and versatility of photosynthesis as plants respond to different environmental conditions. Through photosynthesis, plants derive oxygen and energy from their carbohydrates and utilize environmental signals, such as light intensity and quality, to alter their growth and storage capacity. The results indicate that, although photosynthesis is primarily dependent on optimal CO<sub>2</sub> diffusion and availability of light, plant species have evolved complex mechanisms to cope with fluctuations in light and temperature, these include structural changes in leaves and chemical responses to stress. The efficiency of photosynthesis and the adaptability of species like *Galium verum* and *Helichrysum italicum* are demonstrated, the physiological and anatomical properties of these species influence their response to light conditions, which can differ depending on the species' origin and environmental exposure.

---

**The research was carried out within the project: *Impact of different habitats and abiotic stress factors on plant metabolites of genus Galium and Helichrysum*, project no. PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

### BIBLIOGRAPHY.

1. Terashima, I.; Hanba, Y.T.; Tholen, D.; Niinemets, Ü. Leaf functional anatomy in relation to photosynthesis. *Plant physiology* 2011, 155, 108-116, doi:10.1104/pp.110.165472.
2. Feng, L.; Raza, M.A.; Li, Z.; Chen, Y.; Khalid, M.H.B.; Du, J.; Liu, W.; Wu, X.; Song, C.; Yu, L., et al. The Influence of Light Intensity and Leaf Movement on Photosynthesis Characteristics and Carbon Balance of Soybean. 2019, 9, doi:10.3389/fpls.2018.01952.
3. Stitt, M.; Zeeman, S.C. Starch turnover: pathways, regulation and role in growth. *Current Opinion in Plant Biology* 2012, 15, 282-292, doi:<https://doi.org/10.1016/j.pbi.2012.03.016>.
4. Yang, F.; Liao, D.; Wu, X.; Gao, R.; Fan, Y.; Raza, M.A.; Wang, X.; Yong, T.; Liu, W.; Liu, J., et al. Effect of aboveground and belowground interactions on the intercrop yields in maize-soybean relay intercropping systems. *Field Crops Research* 2017, 203, 16-23, doi:<https://doi.org/10.1016/j.fcr.2016.12.007>.
5. Fernandez, O.; Ishihara, H.; George, G.M.; Mengin, V.; Flis, A.; Sumner, D.; Arrivault, S.; Feil, R.; Lunn, J.E.; Zeeman, S.C., et al. Leaf Starch Turnover Occurs in Long Days and in Falling Light at the End of the Day *Plant physiology* 2017, 174, 2199-2212, doi:10.1104/pp.17.00601 %J Plant Physiology.
6. Jing, X.; Wang, H.; Gong, B.; Liu, S.; Wei, M.; Ai, X.; Li, Y.; Shi, Q. Secondary and sucrose metabolism regulated by different light quality combinations involved in melon tolerance to

- powdery mildew. *Plant Physiology and Biochemistry* 2018, 124, 77-87, doi:<https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2017.12.039>.
7. Li, Y.; Xin, G.; Liu, C.; Shi, Q.; Yang, F.; Wei, M. Effects of red and blue light on leaf anatomy, CO<sub>2</sub> assimilation and the photosynthetic electron transport capacity of sweet pepper (*Capsicum annuum* L.) seedlings. *BMC Plant Biology* 2020, 20, 318, doi:10.1186/s12870-020-02523-z.
  8. Wang, Y.; Burgess, S.J.; de Becker, E.M.; Long, S.P. Photosynthesis in the fleeting shadows: an overlooked opportunity for increasing crop productivity? 2020, 101, 874-884, doi:<https://doi.org/10.1111/tpj.14663>.
  9. Lawson, T.; Flexas, J. Fuelling life: recent advances in photosynthesis research. *The Plant Journal* 2020, 101, 753-755, doi:<https://doi.org/10.1111/tpj.14698>.
  10. Zhou, Y.; Shao, H.-B. The responding relationship between plants and environment is the essential principle for agricultural sustainable development on the globe. *Comptes Rendus Biologies* 2008, 331, 321-328, doi:<https://doi.org/10.1016/j.crvl.2008.01.008>.
  11. Cerri, M.; Reale, L. Anatomical traits of the principal fruits: An overview. *Scientia Horticulturae* 2020, 270, 109390, doi:<https://doi.org/10.1016/j.scienta.2020.109390>.
  12. Huq, E.; Lin, C.; Quail, P.H. Light signaling in plants—a selective history. *Plant physiology* 2024, 195, 213-231, doi:10.1093/plphys/kiac110.
  13. Fernandes de Oliveira, A.; Piga, G.K.; Najoui, S.; Becca, G.; Marceddu, S.; Rigoldi, M.P.; Satta, D.; Bagella, S.; Nieddu, G. UV light and adaptive divergence of leaf physiology, anatomy, and ultrastructure drive heat stress tolerance in genetically distant grapevines. *Frontiers in Plant Science* 2024, 15, doi:10.3389/fpls.2024.1399840.
  14. Von Caemmerer, S.v.; Farquhar, G.D. Some relationships between the biochemistry of photosynthesis and the gas exchange of leaves. *Planta* 1981, 153, 376-387.
  15. Popitanu, C.; Lupitu, A.; Copolovici, L.; Bungău, S.; Niinemets, Ü.; Copolovici, D.M. Induced Volatile Emissions, Photosynthetic Characteristics, and Pigment Content in *Juglans regia* Leaves Infected with the *Erineum*-Forming Mite *Aceria erineae*. *Forests* 2021, 12, 920.
  16. Smith, E. Photosynthesis in relation to light and carbon dioxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1936, 22, 504-511.
  17. Sun, Z.; Talts, E. Controls of the quantum yield and saturation light of isoprene emission in different-aged aspen leaves. *Plant, cell environment* 2015, 38, 2707-2720.
  18. Vlase, L.; Mocan, A.; Hanganu, D.; Benedec, D.; Gheldiu, A.; Crișan, G. Comparative study of polyphenolic content, antioxidant and antimicrobial activity of four *Galium* species (*Rubiaceae*), *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 2014, 9(3),1085-1094.
  19. Bradic, J.; Petkovic, A.; Tomovic, M. Phytochemical and Pharmacological Properties of Some Species of the Genus *Galium* L. (*Galium verum* and *mollugo*). *Experimental and Applied Biomedical Research (EABR)*, vol.22, no.3, 2021,187-193. <https://doi.org/10.1515/sjecr-2017-0057>.
  20. Sârbu I. *Plante vasculare din România*, București, 2013
  21. Djihane B, Wafa N, Elkhamssa S, Pedro HJ, Maria AE, Mohamed Mihoub Z. Chemical constituents of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don essential oil and their antimicrobial activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, filamentous fungi and *Candida albicans*. *Saudi Pharm J.* 2017 Jul;25(5):780-787. doi: 10.1016/j.jsps.2016.11.001. Epub 2016 Nov 12. PMID: 28725151; PMCID: PMC5506734.
  22. Niinemets, Ü.; Sun, Z.; Talts, E. Controls of the quantum yield and saturation light of isoprene emission in different-aged aspen leaves. *Plant, cell environment* 2015, 38, 2707-2720.

#### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Lucian Copolovici     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4454-200X">https://orcid.org/0000-0002-4454-200X</a> |
| Angelica Ohindovschi  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5132-0782">https://orcid.org/0000-0001-5132-0782</a> |
| Mihaela Nartea        | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9465-8107">https://orcid.org/0000-0002-9465-8107</a> |
| Andrea Lupitu         | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2484-055X">https://orcid.org/0000-0003-2484-055X</a> |
| Cristian Moisa        | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8487-4984">https://orcid.org/0000-0001-8487-4984</a> |
| Flavia Bortes         | <a href="https://orcid.org/0000-0001-9620-8567">https://orcid.org/0000-0001-9620-8567</a> |
| Dana Maria Copolovici | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1491-0473">https://orcid.org/0000-0002-1491-0473</a> |
| Maria Cojocar-Toma    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8255-9881">https://orcid.org/0000-0002-8255-9881</a> |

CZU: 582.824:581.8(478)

**CARACTERISTICI DISTINCTIVE ALE SPECIILOR GENULUI *HYPERICUM* L. DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA**

**DISTINCTIVE CHARACTERISTICS OF SPECIES OF THE GENUS *HYPERICUM* L. FROM THE FLORA OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA**

**Anna BENEĂ**

*Catedra de farmacognozie și bonatică farmaceutică, Centrul Științifico-Practic în domeniul Plantelor Medicinale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent: [anna.benea@usmf.md](mailto:anna.benea@usmf.md)

**Rezumat.** Interesul pentru speciile genului *Hypericum* este ridicat datorită varietății de compuși biologic activi pe care îi conțin. Sinteza și acumularea acestora, în special a hipericinei, hiperforinei și uleiului volatil, au loc în structuri secretoare specifice, cunoscute sub numele de noduli negri (glande negre), glande translucide (buzunare translucide) și canale secretoare. Cea mai importantă caracteristică de diagnosticare a produselor vegetale ale speciilor din genul *Hypericum* este localizarea, forma și culoarea structurilor secretoare, care acumulează metaboliți secundari valoroși. Cele mai multe structurile secretoare din speciile de *Hypericum* sunt concentrate în sepale, petale și frunze. În acest studiu, au fost analizate structurile secretoare ale petalelor, sepalelor și frunzelor ale speciilor: *H. perforatum*, *H. elegans*, *H. hirsutum* și *H. tetrapterum*.

**Cuvinte cheie:** genul *Hypericum*, structuri secretoare, buzunare translucide, glande negre.

**Summary.** The interest in *Hypericum* species is high because of the diversity of biologically active compounds they contain. Their synthesis and accumulation, particularly of hypericin, hyperforin and essential oil, occur in specific secretory structures known as black nodules (black glands), translucent glands (translucent cavities), and secretory canals. The most important diagnostic feature of the raw materials of *Hypericum* species is the location, shape, and color of the secretory structures that accumulate valuable secondary metabolites. Most of the secretory structures in *Hypericum* species are concentrated in sepals, petals, and leaves. In this study, the secretory structures of the petals, sepals, and leaves of *H. perforatum*, *H. elegans*, *H. hirsutum*, and *H. tetrapterum* were analyzed.

**Key words:** *Hypericum* genus, secretory structures, translucent secretory pockets, black glands.

**INTRODUCERE.**

Genul *Hypericum* include aproximativ 484 de specii răspândite la nivel mondial. În flora spontană a Republicii Moldova se întâlnesc 5 specii din genul *Hypericum*: *H. perforatum* L. (pojarniță, sunătoare perforată); *H. elegans* Steph. (pojarniță, sunătoare elegantă); *H. hirsutum* (pojarniță, sunătoare hirsută), *H. tetrapterum* (sovârvăriță, pojarniță tetrapteră), o specie critic periclitată, cu o distribuție difuză, protejată de stat și *H. montanum* (pojarniță de munte, sunătoare montană), ce crește în grupuri mici și este de asemenea ocrotită de stat [1, 2, 3, 4, 5].

În Farmacopeea Europeană, ed. 10, Vol. 1 (2019) și în Farmacopeea Română, ed. a X-a (1993), pentru obținerea produsului vegetal *Hyperici herba*, este admisă specia *Hypericum perforatum*. Însă oamenii, din lipsă de experiență, deseori colectează și alte specii ale genului *Hypericum*, care diferă prin anumite caracteristici morfologice și



anatomice ale organelor vegetative [1, 2].

În ultimul timp, tot mai multe cercetări au drept scop identificarea noilor caracteristici microscopice de diferențiere a speciilor genului *Hypericum* și completarea cunoștințelor referitoare la structurile secretoare [5, 6, 7, 8, 9, 10].

Structurile secretoare de pe petale și sepale sunt numite de către cercetători în mod diferit: Kurkin V. *et al.* (2009) le numește pungi pigmentate și translucide, Ciccarelli D. *et al.* (2001) se referă la buzunare translucide, glande negre și la 3 tipuri de canale secretoare [8, 11], Curtis J.D. și Lersten N.R. (1990) au oferit date cu privire la noduli negri și la cavități tubulare (incolore și negre) [10]. Studiul efectuat de Ciccarelli D. *et al.* (2001) relatează prezența de structuri secretoare, localizate în elementele florale și vegetative ale speciei *H. perforatum*: glande negre, pungi transparente și canale secretoare [6, 10].

Varietatea structurilor secretoare interne a fost folosită în clasificarea subgenerică. Această diversitate fitochimică a fost cercetată în studii taxonomice și morfologice. Cercetările recente sunt bazate pe studiul structurilor secretoare și mai puțin pe cele anatomice ale organelor vegetative [12]. Sunt studii publicate referitor la biosinteza hipericinei și a pseudohipericinei în glandele negre, localizate în diferite organe vegetale ale speciei *H. perforatum*. S-a demonstrat, că producerea hipericinei și a pseudohipericinei, în țesuturile secretoare ale florii, este de 5-8 ori mai mare în comparație cu cele ale frunzei. Concentrația de hipericină și de pseudohipericină, în diferite organe, depinde de numărul de glande negre, și nu de localizarea acestora în plantă [13]. Biosinteza hiperforinei în țesuturile secretoare se desfășoară mai mult în buzunare translucide și mai puțin în cele pigmentate, în celulele secretoare parenchimatose, care delimitează cavitatea buzunarelor translucide [14, 15]. Un studiu histochimic al structurilor secretoare ale speciei *H. perforatum* a demonstrat, că uleiul volatil se conține în glandele translucide și în canalele secretoare [6].

Variabilitatea proprietăților farmacologice a speciilor genului *Hypericum* se atribuie compușilor chimici secundari: floroglucinoli (hiperforina, adhiperforina), naftodiantroni (hipericina, pseudohipericina), flavonoide (hiperozida, rutozida, quercitrina, quercetol, kaempferol și biapigenina), acizi fenilpropanici (cafeic, clorogenic, ferulic), ulei volatil, taninuri, xantone, etc [1, 2].

Majoritatea structurilor secretoare din speciile de *Hypericum* sunt concentrate în periant (sepale, petale) și frunze, ceea ce face ca proporția acestor organe în masa totală a produsului vegetal să fie un factor esențial în determinarea calității acestuia [1, 2, 12].

## MATERIAL ȘI METODE

Produsele vegetale (părți aeriene, flori, frunze, tulpini) au fost recoltate de la speciile *H. perforatum*, *H. Elegans*, *H. hirsutum* și *H. tetrapterum* din flora spontană, Rezervația naturală „Codrii”, Centrul Științifico-Practic în domeniul Plantelor Medicinale a USMF „Nicolae Testemițanu”. După recoltare și sortare (îndepărtarea impurităților vegetale), produsele vegetale au fost supuse procesului de uscare, efectuat pe cale naturală, la umbră, în încăperi bine aerisite, apoi păstrate în saci de hârtie, în loc uscat, ferit de lumină și de umiditate.

Determinarea identității acestor specii a fost efectuată prin examinarea macro- și microscopice a produselor vegetale colectate. Identificarea macroscopică a fost efectuată în funcție de caracteristicile morfologice, utilizând determinatoarele de plante și publicațiile științifice [3, 4, 5, 7, 11, 12 15]; comparând cu plantele herbarizate și păstrate în colecțiile herbarelor Grădinii Botanice Naționale (Institut) „Al. Ciubotaru” și a Rezervației științifice „Codrii”. Analiza microscopice a fost realizată la Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu”, cu ajutorul microscopului optic binocular „Micros” (MC 50 XP, Austria), care a permis evidențierea structurilor secretoare după localizare, formă și culoare.

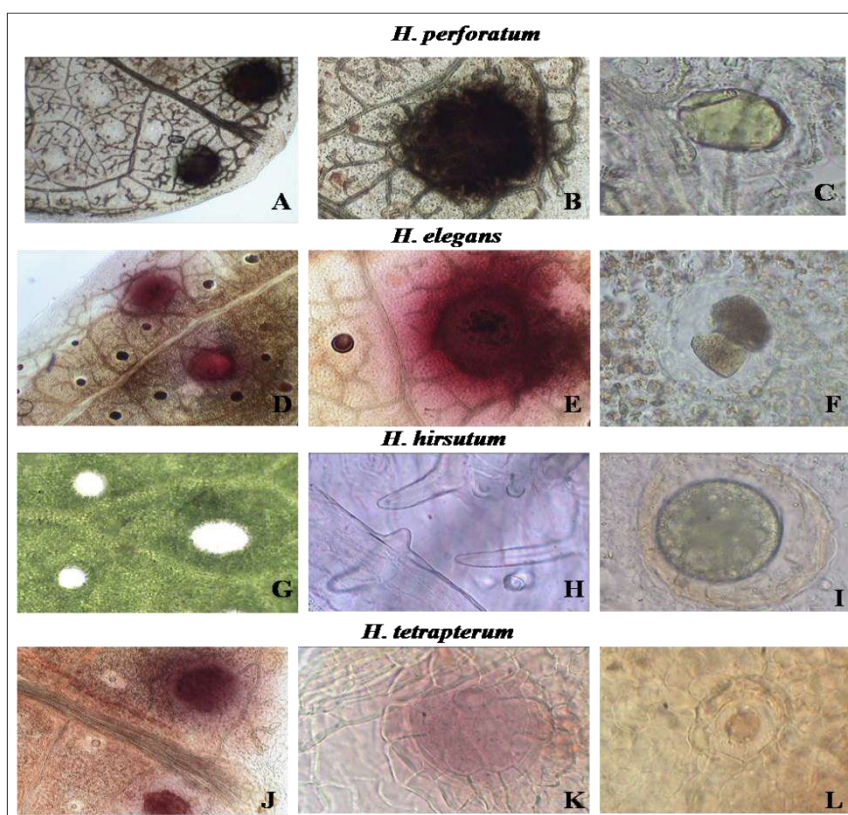
## REZULTATE

Pentru a confirma caracteristicile distinctive ale speciilor din genul *Hypericum*, au fost realizate analize macroscopice și microscopice ale organelor vegetative și ale elementelor florale (frunze, petale, sepale și tulpini), evidențiind clar diferențele dintre specii [1, 2, 3, 4, 5, 11, 12, 16].

**Tulpini.** Tulpina speciei *H. perforatum* este glabră cilindrică, cu două coaste longitudinale. La *H. elegans* tulpina este glabră, punctată cu glande negre, bimuchiata în jumătatea superioară, având muchiile nearipate. În schimb, la specia *H. tetrapterum*, tulpina este 4-muchiata, iar muchiile sunt îngust aripate. Specia *H. hirsutum* are tulpină cilindrică, nearipată, pubescentă.

**Frunze.** Plantele speciilor analizate dezvoltă frunze simple, întregi, sesile, dar de forme diferite. Specia *H. perforatum* are frunze ovat-alungite, sesile, obtuze, glabre; cu numeroase buzunare secretoare translucide (dispuse pe toată suprafața limbului) și glande negre (situat pe marginea și vârful frunzei); *H. elegans* dezvoltă frunze de 1-4 cm lungime, alungit lanceolate, semiamplexicaule, cu glande negre și buzunare transparente, al căror număr este mai mic, comparativ cu *H. perforatum*. La specia *H. hirsutum* frunzele sunt oval-alungite, în partea de sus, dens acoperite cu peri moi, proeminente, obtuze, cu punji transparente, glandele negre lipsesc. Frunzele speciei *H. tetrapterum* sunt eliptice sau alungit-ovale, obtuze, cu numeroase buzunare translucide.

Caracterele distinctive pentru frunzele speciilor genului *Hypericum* se bazează pe particularitățile structurilor secretoare: tipul (glande pigmentate, buzunare translucide, canale secretoare); forma (rotundă, ovală, alungită), culoarea (roșu-purpuriu sau translucidă); localizarea (pe marginea limbului sau pe toată suprafața); frecvența (dense sau rare) (fig. 1).



**Figura 1. Structurile secretoare ale frunzelor speciilor din genul *Hypericum*: *H. perforatum* (A, x4; B, x10; C, x40); *H. elegans* (D, x4; E, x10; F, x40); *H. hirsutum* (G, x4; H, x40; I, x40); *H. tetrapterum* (J, x4; K, x40; L, x40)**

Analiza microscopică a frunzei de *H. perforatum* a permis identificarea glandelor negre cu conținut de antracenderivați, de formă ovală, localizate pe apexul și marginea limbului (fig. 1 A, B), și cavitațiilor translucide, mici, dens distribuite pe toată suprafața limbului foliar (fig. 1 C). Specia *H. elegans* se caracterizează prin prezența, pe limbul frunzei, a ambelor tipuri de structuri secretoare de formă sferică. Glandele negre au fost identificate pe marginea limbului (fig. 1 D, E), iar buzunarele translucide mici, dense au fost prezente pe toată suprafața frunzei (fig. 1 F). Specia *H. hirsutum* s-a evidențiat anatomic prin: prezența pe ambele suprafețe ale frunzei a trihomilor unicelulari, denși și a papilelor (fig. 1 H); lipsa glandelor negre, prezența buzunarelor translucide rotunde, mici, vizualizate pe toată suprafața limbului foliar (fig. 1 G, I). Specia *H. tetrapterum* se caracterizează prin prezența glandelor negre pe marginea și pe apexul frunzelor (fig. 1 J, K) și cu buzunare translucide pe toată suprafața limbului (fig. 1 L).

**Florile.** Florile speciei *H. perforatum* sunt grupate în inflorescențe paniculat corimbiforme; corola din sepale îngust-lanceolate, neciliate, cu glande negre rare. Caliciul din petale în număr de 5, de culoare oranj-gălbui, cu glande negre marginale. Inflorescențele speciei *H. elegans* sunt paniculat-piramidale, cu sepale ovate lanceolate, ciliate, cu glande negre marginale. Corola din petale ovate-lanceolate, galbene, cu glande negre pe margine. Florile speciei *Hypericum hirsutum* sunt grupate în inflorescențe piramidal-paniculate. Corola este alcătuită din petale ovate-lanceolate, de culoare galbenă, cu glande negre dispuse rar pe margini. Sepalele au formă ovate-lanceolată, ciliate, cu glande negre marginale. Florile speciei *H. tetrapterum* – grupate în inflorescențe paniculat corimbiforme, bracteele și sepalele lanceolate, acute, fără cili, cu glande negre; petalele de două ori mai lungi decât sepalele, de culoare galben deschis, cu glande negre. Structurile secretoare de pe sepalele florilor, de asemenea, au rol diagnostic în determinarea speciilor.

Sepalele speciei *H. perforatum* au o formă alungit-lanceolată, cu glande negre ovale pe apexul limbului (fig. 2 A) și rar observate pe margini (fig. 2 B); buzunarele translucide de formă alungită și canalele secretoare cu un conținut galben au fost identificate între nervuri pe toată suprafața (fig. 2 B, C).

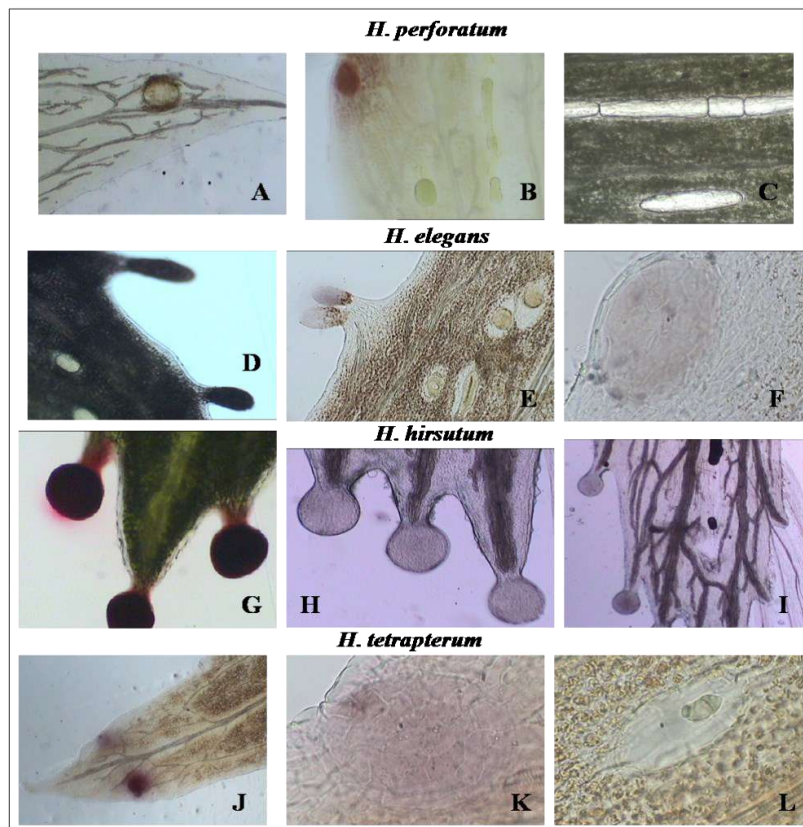
Structurile distinctive ale speciei *H. elegans* sunt glandele negre ovale, pe picioruș lung, cu aspect curbat, situate pe marginea și vârful sepalelor (fig. 2 D, E), pe margini sunt, de asemenea, localizate și glande negre, oval-convexe (fig. 2 F); buzunare translucide de formă oval-alungită se găsesc pe toată suprafața sepalelor (fig. 2 E). Specia *H. hirsutum* se caracterizează prin prezența glandelor negre, sferice, pe piciorușe scurte de-a lungul marginii și a apexului (fig. 2 G, H; I). La specia *H. tetrapterum* glandele negre sferice sau oval-alungite, predominant se observă la vârfuri, mai rar pe margini (fig. 2 J), iar buzunarele translucide, de formă ovală, sunt distribuite între nervuri pe întreaga suprafață (fig. 2 L).

Speciile *H. perforatum* și *H. elegans* se caracterizează prin prezența glandelor negre sferice, situate pe marginea oblică a petalelor (fig. 3 A, C, F, H); la *H. elegans*, acestea au și formă ovală, fiind rar pe marginea petalei la bază (fig. 3 G). La ambele specii buzunarele translucide, de formă ovală sau alungită, sunt situate între nervuri (fig. 3 B, D, I), iar canalele secretoare sunt, de asemenea, prezente (fig. 3 E, J). Specia *H. hirsutum* se distinge anatomic prin prezența glandelor negre de formă ovală, cu un picioruș scurt, situate pe marginea petalelor (fig. 3 K, L, M), precum și prin buzunarele translucide, alungite, distribuite pe toată suprafața petalelor (fig. 3 M, N). Canalele secretoare (fig. 3 O, P) sunt prezente pe partea superioară a petalelor, buzunarele de formă ovală cu conținut galben s-au observat doar la baza petalelor speciei *H. tetrapterum* (fig. 3 Q, R).

Analiza rezultatelor studiului microscopic al celor 4 specii de *Hypericum* din flora spontană a Republicii Moldova a permis evidențierea unor indici microscopici cu rol

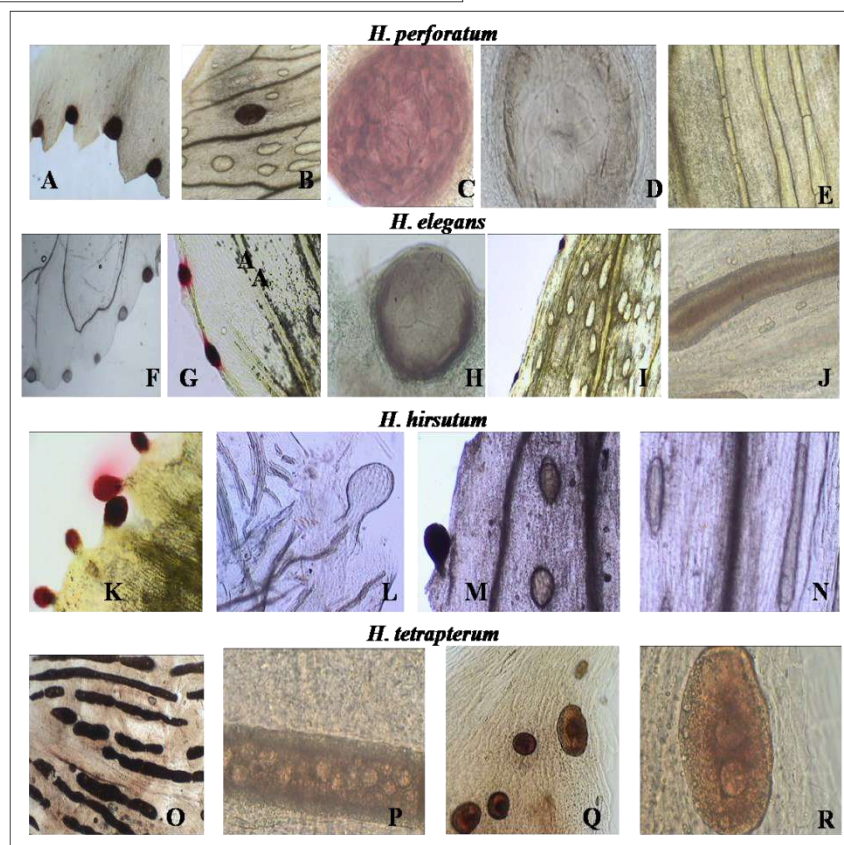


esențial în identificarea speciilor. Acești indici includ particularitățile structurilor secretoare, precum tipul acestora (glande, buzunare și canale secretoare), distribuția și frecvența lor pe frunze și organele florale; numărul coastelor prezente pe tulpini și modul de aranjare al acestora; precum și gradul de pubescență al părților aeriene. Acești factori oferă caracteristici distinctive necesare pentru identificarea speciilor din acest gen.



**Figura 2. Structurile secretoare ale separelor speciilor din genul *Hypericum*: *H. perforatum* (A, x10; B, x4; C, x10); *H. elegans* (D, x4; E, x10; F, x40); *H. hirsutum* (G, x40; H, x40; I, x40); *H. tetrapterum* (J, x10; K, x40; L, x40).**

**Figura 3. Structurile secretoare ale petalelor speciilor din genul *Hypericum*: *H. perforatum* (A, x4; B, x4; C, x40; D, x40; E, x10); *H. elegans* (F, x4; G, x4; H, x40; I, x4; J, x10); *H. hirsutum* (K, x4; L, x10; M, x10, N, x10); *H. tetrapterum* (J, x10; O, x4; P, x40; Q, x10, R, x40)**





## CONCLUZII

Au fost identificate microscopic structurile secretoare din elementele florale și frunze a 4 specii de sunătoare. Acestea stau la baza determinării speciilor din genul *Hypericum* (*H. perforatum*, *H. elegans*, *H. hirsutum*, *H. tetrapterum*) din flora Republicii Moldova. Structurile secretoare se deosebesc după tip (glande, buzunare, canale), formă (sferică, alungită, ovală), culoare (roșie purpurie, incoloră, galbenă) și localizare. Cele mai importante caracteristici de identificare sunt structurile secretoare ale sepalelor, iar cele morfologice sunt forma, pubescenta și numărul de coaste longitudinale pe tulpini.

## BIBLIOGRAFIE.

1. BENEĂ, A. *Hypericum perforatum* L. – sursă de noi forme farmaceutice, tz. de doct. în științe farmaceutice, Chișinău, 2024. 207 p.
2. BENEĂ, A. *Hypericum perforatum* L. – sursă de noi forme farmaceutice, rezumatul tezei de doct. în științe farmaceutice, Chișinău, 2024. 34 p.
3. NEGRU, A. și a. Lumea vegetală a Moldovei. Plante cu flori – II. Chișinău: Știința, 2006. p 13. ISBN 978-9975-67-535-2.
4. ГЕЙДЕМАН, Т. Определитель высших растений Молдавской ССР. Кишинев: Штиинца, 1986, с. 369-371.
5. Natura rezervației „Plaiul Fagului”. Coord. A. Ursu; Agenția pentru Silvicultură „Moldsilva”; Academia de Științe a Republicii Moldova. Chișinău –Rădenii Vechi. 2005, 102 p. ISBN 975-944-88-4. 23.
6. PERRONE, R., DE ROSA, P., DE CASTRO, O., COLOMBO, P. Leaf and stem anatomy in eight *Hypericum* species (Clusiaceae). In: *Acta Botanica Croatica*. 2013, 72 (2), pp. 268-286. ISSN 1847-8476 (Online).
7. CICCARELLI, D., ANDREUCCI, A.C., PAGNI A. M. Translucent glands and secretory canals in *Hypericum perforatum* L. (Hypericaceae): Morphological, anatomical and 135 histochemical studies during the course of ontogenesis. In: *Annals of Botany*. 2001, 88, pp. 637-644. ISSN 0305-7364.
8. GÎTEA, D., ȘIPOȘ, M., TĂMAȘ, M., PAȘCA B. Secretory structures at species of *Hypericum* genera from Bihor County, Romania. Note I. Vegetative organs. In: *Farmacia*. 2011, Vol. 59, 3, pp. 424-431. ISSN 2065-0019 (Online).
9. PERRONE, R., DE ROSA, P., De CASTRO, O., COLOMBO, P. A further analysis of secretory structures of some taxa belonging to the genus *Hypericum* (Clusiaceae) in relation to the leaf vascular pattern. In: *Turkish Journal of Botany*. 2013, 3, pp. 847-858. ISSN 1303 6106.
10. ŁOTOSKA, B., OSINSKA, E. Shoot anatomy and secretory structures in *Hypericum* species (Hypericaceae). In: *Botanical Journal of the Linnean Society*. 2010, 163, pp. 70-86. ISSN 1095-8339 (Online).
11. CURTIS, J.D., LERSTEN N.R. Internal secretory structures in *Hypericum* (Clusiaceae): *H. perforatum* L. and *H. balearicum* L. In: *New Phytologist*. 1990, 114, pp. 571-580. ISSN 1469 8137 (Online).
12. КУРКИН, В.А., ПРАВДИВЦЕВА, О.Е., ЗИМИНА, Л.Н. Сравнительное морфолого анатомическое исследование сырья некоторых видов рода *Hypericum* L. В: *Медицинский альманах*. 2010, № 1 (10), с. 207-209. ISSN 2499-9954 (Online).
13. PERRONE, R., DE ROSA, P., DE CASTRO, O., COLOMBO, P. Leaf and stem anatomy in eight *Hypericum* species (Clusiaceae). In: *Acta Botanica Croatica*. 2013, 72 (2), pp. 268-286. ISSN 1847-8476 (Online).
14. ZOBAYED, S.M.A, AFREEN, F., GOTO, E., KOZAI, T. Accumulation of hypericin in dark glands of *Hypericum perforatum*. In: *Annals of Botany*. 2006, 98, pp. 793-804. ISSN 1095 8290 (Online).
15. SOELBERG, J., JORGENSEN, L.B., JAGER, A.K. Hyperforin accumulates in the translucent glands of *Hypericum perforatum*. In: *Annals of Botany*. 2007, 99, pp. 1097-1100. ISSN 1095-8290 (Online).
16. MAGGI, F., FERRETTIB, G., POCESCHIC, N., MENGHINID, L., RICCIUTELLIB, M. Morphological, histochemical and phytochemical investigation of the genus *Hypericum* of the Central Italy. In: *Fitoterapia*. 2004, 75, pp. 702-711. ISSN 0367 326X.

## Author's ORCID

Anna Benea

<https://orcid.org/0000-0001-9670-5045>

CZU: 615.322:582.949.26

## STUDII FARMACEUTICE A EXTRACTELOR DE LEVĂNȚICĂ PHARMACEUTICAL STUDIES OF LAVENDER EXTRACTS

Adina ORGAN<sup>1\*</sup>, Veaceslav KULCIȚKI<sup>2</sup>, Nicon UNGUR<sup>2</sup>, Natalia BÎRCĂ<sup>2</sup>,  
Tamara COTELEA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; <sup>2</sup>Institutul de Chimie, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [adina.medexpert@gmail.com](mailto:adina.medexpert@gmail.com)

**Rezumat. Introducere.** Utilizarea eficientă a deșeurilor provenite din plante cultivate industrial reprezintă o oportunitate convenabilă pentru producerea de noi produse farmaceutice și suplimente alimentare. În acest context, deșeurile de lavandă pot fi considerate o sursă valoroasă de compuși polifenolici și triterpenici. **Materia și metode.** Am realizat determinarea calitativă și cantitativă a principalelor substanțe din extractele de deșeurii de lavandă folosind metode clasice – determinarea polifenolilor totali cu reactivul Folin-Ciocalteu, determinarea cantitativă a flavonoidelor. De asemenea, au fost efectuate teste biologice și studii preclinice de citotoxicitate și vindecare a rănilor la șoareci. **Rezultate.** Au fost obținute următoarele rezultate. la determinarea polifenolilor totali, fracțiunea cu codul LA6 a arătat cel mai mare conținut – 495,59 mg EGA/g extract; în determinarea cantitativă a flavonoidelor – 343,01 mg echivalent de catechină/g extract. În studiile de vindecare a leziunilor cu extracte de deșeurii de lavandă, zona afectată a arătat o reepitelializare parțială. **Concluzii.** Pentru unele extracte obținute din deșeurii de lavandă, am găsit o concentrație mare de polifenoli și flavonoide, ceea ce implică și o activitate biologică ridicată în vindecarea rănilor.

**Cuvinte cheie:** deșeurii de lavandă, polifenoli, flavonoide, vindecarea rănilor.

**Summary. Introduction.** The efficient use of industrially grown plant wastes is a convenient opportunity for the production of new pharmaceutical products and dietary supplements. In this context, lavender wastes can be considered a valuable source of polyphenolic and triterpene compounds. **Material and methods.** We performed the qualitative and quantitative determination of the main substances in lavender waste extracts using classical methods – determination of total polyphenols with the Folin-Ciocalteu reagent, quantitative determination of flavonoids. Biological tests and preclinical studies of cytotoxicity and wound healing in mice were also performed. **Results.** The following results were obtained: in the determination of total polyphenols, the fraction with the code LA6 presented the highest content – 495.59 mg EGA/g extract; in the quantitative determination of flavonoids – 343.01 mg catechin equivalent/g extract. In wound healing studies with lavender waste extract, the affected area showed partial re-epithelialization. **Conclusions.** For some extracts obtained from lavender waste, we found a high concentration of polyphenols and flavonoids, which is also implicated in high biological activity in wound healing.

**Key words:** lavender waste, polyphenols, flavonoids, wound healing.

### INTRODUCERE

Din cele mai vechi timpuri, oamenii căutau medicamente în natură prin metodă empirică. Foloseau plante ca medicamente instinctiv din cauza lipsei de informații despre plante și proprietățile lor în anumite boli sau condiții. Doar utilizând o plantă specifică și observând cum se dezvoltă boala și starea pacientului, fie se agrava, fie se îmbunătățeau, oamenii reușeau să descopere tratamente adecvate. Astfel, au fost descoperite plante

medicinale cu proprietăți terapeutice care pot fi folosite în tratamentul infecțiilor urinare, cum ar fi merișorul și coada-ursului, sau melisa, usturoiul și arborele de ceai utilizate în tratamentul rănilor infectate.

Cunoașterea despre tratamentele bolilor a fost colectată și documentată. Astăzi folosim aceste informații nu doar în medicină, ci și în viața de zi cu zi – multe plante menționate în Vede nu doar ajută la tratarea bolilor, ci influențează digestia atunci când sunt folosite în gătit și adaugă un gust special mâncărilor. Multe plante medicinale care conțin uleiuri esențiale sunt cele mai bune calmante ale stresului și pot fi folosite ca adjuvante în tratamentele clasice pentru depresie și anxietate.

Genul „Lavandula”, care face parte din familia Lamiaceae și include numeroase specii și hibrizi, este una dintre cele mai cunoscute plante din lume pentru uleiurile esențiale. „*Lavandula angustifolia*” Mill. (sin. *L. vera* sau *L. officinalis*) este un arbust peren și cu frunze veșnic verzi, iar printre plantele aromatice, este specia cea mai răspândită cultivată pe țărmurile Mării Mediterane.

Lavanda a fost folosită pe scară largă ca plantă medicinală de secole în medicina tradițională. În special, uleiul esențial de lavandă (UEL) este utilizat frecvent în produse farmaceutice, preparate fitoterapeutice, precum și în alimentație și cosmetice [2]. Una dintre principalele utilizări ale UEL este în aromaterapia prin inhalare datorită proprietăților sale versatile: sedative, antiinflamatorii, antidepresive, antiseptice, analgezice și antispastice. În industria alimentară, UEL este utilizat în principal ca antibacterian natural pentru conservarea alimentelor și prelungirea duratei lor de valabilitate, și ca agent de aromatizare în diverse produse alimentare (de exemplu, băuturi, dulciuri, bomboane și gumă de mestecat).

După hidrodistilarea uleiului volatil, restul deșeurilor de lavandă (*Lavandula angustifolia* Mill.) reprezintă o sursă bogată de acizi triterpenici biologic activi – acizi ursolici și oleanolici. Interesul pentru acești compuși este explicat prin multiplele lor acțiuni farmacologice: antiulcer, antitumorale, hepatoprotective, antiinflamatorii, antibacteriene, antifungice, antivirale, diuretice, care, împreună cu toxicitatea lor scăzută, le conferă proprietăți excepționale [3].

În acest context, **scopul lucrării** de față este de a determina proprietățile farmaceutice ale extractelor de deșeuri de lavandă prin investigarea compoziției chimice, a capacității antioxidante și a efectelor de vindecare a rănilor.

## MATERIAL ȘI METODE

### 1. Prepararea materialului vegetal

Materialul vegetal de lavandă (*Lavandula angustifolia* Mill.) a fost colectat în perioada de recoltare (iulie 2019) la locația facilității de producție industrială a companiei de uleiuri esențiale Cobusca Nouă, Republica Moldova, imediat după distilarea cu aburi și separarea uleiului esențial. A fost uscat într-un spațiu ventilat continuu, la temperatură ambientă, până la greutatea constantă. Materialul uscat a fost păstrat în saci din hârtie Kraft în locuri bine ventilate la temperatura camerei. Separarea florilor de tulpini a fost realizată manual. Tulpinile au fost tăiate cu foarfeca la o lungime de 10-20 mm. Florile au fost utilizate în formă intactă.

### 2. Extractie asistată cu ultrasunete

Extractia tulpinilor și florilor a fost realizată separat. Solventul inițial de extragere a fost etanolul acvatic 96%. Ca solvent alternativ a fost aplicat etanolul acvatic 70%. Materialul vegetal (100 g) a fost plasat într-un balon Erlenmayer, solventul de extragere (800 ml) a fost adăugat, iar balonul a fost acoperit ermetic cu folie de aluminiu pentru a preveni evaporarea solventului și a fost introdus într-un baie cu ultrasunete pentru iradiere la 60°C. A fost folosit un baie cu ultrasunete Raypa UC-150 (Terrassa-Barcelona, Spania) cu putere fixă de 400 W și frecvență de lucru de 35 KHz, setat pe modul de undă completă. Extractia a inclus faze de macerare (30 min) și iradiere (15 min) repetate de trei ori la 60°C. Extractele fierbinți au fost decantate din materialul vegetal și filtrate printr-un filtru de hârtie Whatman nr. 1. Solventul a fost distilat pe un evaporator rotativ

Heidolph Hei-VAP Value G3 (Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach, Germania). Extractele brute obținute au fost uscate în vid (2 Torr) timp de 60 min la temperatura camerei și păstrate la  $-20^{\circ}\text{C}$  într-o atmosferă de azot.

### 3. Determinarea conținutului total de polifenoli

Conținutul total de polifenoli din extracte a fost determinat prin utilizarea testului Folin-Ciocalteu. Extractele uscate au fost dizolvate în soluție de dimetilsulfoxid. 0,04 ml din soluția fiecărui extract a fost adăugat la un amestec constând din 3,16 ml apă ultrapură și 0,2 ml reactiv Folin-Ciocalteu (Supelco). După 5 minute, s-a adăugat 0,6 ml soluție de carbonat de sodiu 20%. După agitare viguroasă, soluțiile au fost păstrate timp de două ore în întuneric, la temperatura camerei; absorbția lor a fost măsurată la lungimea de undă  $\lambda=765\text{ nm}$ , față de un eșantion martor, pregătit în același mod, dar fără extract. Rezultatele au fost exprimate în mg echivalent de acid galic pe g de extract.

### 4. Determinarea cantitativă a flavonoidelor

Fiecare extract analizat (0,25 ml) a fost amestecat cu 1,25 ml apă ultrapură și 0,075 ml soluție de nitrit de sodiu 5%. După 6 minute, s-a adăugat 0,15 ml soluție de clorură de aluminiu 10%. Amestecul a fost agitat viguros și lăsat să stea 5 minute; apoi s-au adăugat 0,5 ml soluție de hidroxid de sodiu 1 M și 0,275 ml apă ultrapură. Absorbția amestecului de reacție a fost determinată imediat la lungimea de undă  $\lambda=510\text{ nm}$ . Rezultatele au fost exprimate în mg echivalent de (+)-catechină (mg (+) catechină hidratată/g extract).

### 6. Leziuni termice

A fost preparat un gel prin dizolvarea carmelozei de sodiu într-o cantitate mică de apă până când gelul s-a format. O cantitate necesară de extract a fost adăugată la masa de gel obținută. Gelul a fost aplicat zilnic pe leziunile de la șoareci. Animalele au fost împărțite în 6 grupe de câte 3 indivizi fiecare (3 femele și 3 masculi). Gelul din fracțiile de extract de LA a fost administrat zilnic pe leziuni la șobolani albi fără pedigree. Animalele au fost supuse observărilor permanente timp de 24 de ore, cu înregistrarea comportamentului, particularităților de alimentare și utilizare a apei. Mai apoi animalele au fost supuse observărilor zilnice pe parcursul a 7 zile prin monitorizarea vizuală a stării generale, comportamentului, intensității și caracterului activității motorii, frecvenței și ritmicității respirației, stării pielii și blănii, devierilor în masa corporală (verificarea masei corporale o dată la 3 zile), timpul dezvoltării semnelor de regenerare și decesului.

### REZULTATE ȘI CONCLUZII

Deșeurile uscate de lavandă colectate de la planta de producție a uleiului esențial s-au separat ușor în flori și tulpini. Pe baza lucrărilor anterioare privind izolarea UA din acest material brut, s-a decis obținerea de extracte separate din ambele părți ale plantei. În perspectiva unei producții la scară largă, separarea florilor uscate poate fi adaptată la o procedură continuă de pretratare. Florile separate au dimensiuni adecvate pentru extracția directă, fără a fi necesară măcinarea.

În ceea ce privește tulpinile separate, măcinarea lor preliminară reprezintă un pas obligatoriu de pretratare, care duce la o dimensiune mai mică a particulelor și o ambalare mai bună a materialului brut în vasul de extracție, oferind totodată suficient spațiu pentru un transfer de masă eficient în timpul extracției statice. Gradul de măcinare, însă, trebuie optimizat, deoarece o măcinare excesivă într-un praf împiedică transferul de masă, așa cum s-a menționat anterior. În cazul nostru, dimensiunile particulelor obținute în intervalul 10–20 mm, realizate prin tăiere manuală, s-au dovedit a fi optime.

Extracția asistată de ultrasunete a fost realizată conform unui schemă combinată, care include iradiere secvențială de 15 minute la încălzire moderată ( $60^{\circ}\text{C}$ ), urmată de macerare de 30 de minute pentru a permite extracția la aceeași temperatură. Astfel de scheme de ultrasonicație intermitentă au fost raportate și în alte lucrări și oferă avantajul de a proteja generatorul de ultrasunete de supraîncălzire. Temperatura de extracție a fost setată la  $60^{\circ}\text{C}$ , adică mai mică decât punctele de fierbere ale solvenților selectați ( $77^{\circ}\text{C}$  pentru acetat de etil și  $78^{\circ}\text{C}$  pentru etanol). Efectuarea extracției la temperaturi mai



blânde este încă posibilă, dar în detrimentul unui timp mai lung sau al unui randament mai mic al extractelor obținute.

Extractele de deșeuri de lavandă au fost evaluate ca o sursă potențială de antioxidanți. La determinarea polifenolilor totali, fracțiunea cu codul LA6 a arătat cel mai mare conținut – 495,59 mg EGA/g extract; în determinarea cantitativă a flavonoidelor – 343,01 mg echivalent de catechină/g extract.

Vindecarea rănilor este un proces foarte ordonat și bine coordonat, care implică inflamația, formarea țesutului de granulație, fibrogenza, neovascularizația, contractia plăgii și resurfacing-ul defectului plăgii cu epiteliu.

Studierea secțiunilor histologice în colorația cu hematoxilină și eozină (HE) a evidențiat regenerare parțială atât la nivel epitelial, cât și dermal. Au fost observate marginile defectului. În zona de arsură se pot observa țesuturi necrotice (crusta), un proces inflamator de intensitate scăzută, arii cu mici cheaguri de sânge. Membrana bazală a epidermului în toate cele trei specimene a fost absentă sau a fost discontinuă pe arii extinse. În zona dermului profund, nemijlocit învecinat cu zona de injurie, se vizualizează o reorganizare a fasciculelor de fibre de colagen. În dermul superficial s-a observat un grad crescut de țesut de granulație (fibroplazie).

Potențialul de vindecare a plăgilor al extractelor din deșeuri de levănțică este datorat prezenței compușilor activi cum ar fi acizii ursolic, oleanolic și pomolic.

#### BIBLIOGRAFIE.

1. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012 Jan;6(11):1-5. doi:10.4103/0973-7847.95849. PMID: 22654398; PMCID: PMC3358962.
2. Slavov, A., Karneva, K., Vasileva, I., Denev, P., Denkova, R., Shikov, V., Manolova, M., Lazarova, Y., & Ivanova, V. (2018). Valorization of lavender waste – obtaining and characteristics of polyphenol rich extracts. *Food Science And Applied Biotechnology*, 1(1), 11-18. doi:10.30721/fsab2018.v1.i1.5
3. Ivanov, I., Petkova, N., Tumbarski, Y., Vrancheva, R., & Stoyanova, M. (2018). Lavender waste-promising source of triterpenoids and polyphenols with antioxidant and antimicrobial activity. *Ind. Technol*, 5, 26-32.
4. Ghosh, P.K.; Gaba, A. Phyto-extracts in wound healing. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 2013, 16(5), pp.760-820. DOI: <https://doi.org/10.18433/I3831V>
5. Heral, B., Stierlin, E., Fernandez, X., Michel, T., 2021. Phytochemicals from the genus *Lavandula*; a review. *Phytochemistry Rev.* 20 (4), 751-771
6. Simone Tasca Cargnin, Simone Baggio Gnoatto, Ursolic acid from apple pomace and traditional plants: A valuable triterpenoid with functional properties, *Food Chemistry*, 220, 2017, 477-489, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.10.029>
7. Elsbaey, M., Mwakalukwa, R., Shimizu, K., & Miyamoto, T. (2019). Pentacyclic triterpenes from *Lavandula coronopifolia*: structure related inhibitory activity on  $\alpha$ -glucosidase. *Natural Product Research*, 35(9), 1436–1444. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1655017>
8. Dimas Dimitris, Tomou Ekaterina-Michaela, Karamani Christina, Sfniadakis Ioannis, Siakavella K. Ioanna, Liakopoulou Aggeliki, Hatziantoniou Sophia, Rallis Michael, Skaltsa Helen, *Melissa officinalis ssp. altissima* extracts: A therapeutic approach targeting psoriasis in mice, *Journal of Ethnopharmacology*, 246, 2020, <http://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112208>.
9. Cox-Georgian, D., Ramadoss, N., Dona, C., Basu, C. (2019). Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. In: Joshee, N., Dhekney, S., Parajuli, P. (eds) *Medicinal Plants*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-31269-5\\_15](https://doi.org/10.1007/978-3-030-31269-5_15)

#### Author's ORCID

|                    |   |
|--------------------|---|
| Adina Organ        | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8904-7793">https://orcid.org/0000-0001-8904-7793</a> |
| Veaceslav Kulcički | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9363-1615">https://orcid.org/0000-0002-9363-1615</a> |
| Nicon Ungur        | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7457-4520">https://orcid.org/0000-0002-7457-4520</a> |
| Natalia Bîrcă      | <a href="https://orcid.org/0009-0006-8522-5154">https://orcid.org/0009-0006-8522-5154</a> |
| Tamara Cotelea     | <a href="https://orcid.org/0009-0008-6759-8082">https://orcid.org/0009-0008-6759-8082</a> |

## REZUMATE

CZU: 582.998:581.192

**SCREENING VIRTUAL AL COMPUȘILOR CHIMICI DIN GENUL *HELIANTHUS* PENTRU POTENȚIALA ACTIVITATE DE INHIBARE A HMG-CoA REDUCTAZEI****Robert-Viorel ANCUCEANU, Mihaela-Alexandra-Ioana GIUVELEA-TILICI\*, Beatrice-Elena LASCU, Marilena Viorica HOVANETȚ, Adriana Iuliana ANGHEL, Mihaela DINU***Disciplina Botanică Farmaceutică și Biologie celulară, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*Autor corespondent\*: [mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro](mailto:mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro)

3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductaza joacă un rol esențial în controlul etapei de limitare a ratei de sinteză a colesterolului, ceea ce face ca inhibarea acestei enzime să fie o țintă cheie pentru terapiile de control al nivelului colesterolului. Tratamentele cu statine sunt foarte eficiente în reducerea nivelurilor crescute de lipoproteine aterogene, în special a colesterolului LDL. Inhibitorii enzimei (cunoscuți sub denumirea uzuală de statine) sunt utilizați pe scară largă astăzi pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu boli cardiovasculare. În plus, cercetări non-clinice și clinice sugerează că aceste medicamente par tot mai atrăgătoare și pentru alte arii terapeutice decât cea cardiovasculară. Descoperirea și dezvoltarea de noi inhibitori ai HMG-CoA reductazei rămâne de interes din mai multe puncte de vedere, iar compușii naturali, prin diversitatea lor remarcabilă, pot reprezenta nuclee structurale de pornire foarte promițătoare.

Genul *Helianthus* a fost delimitat într-o manieră heterogenă de-a lungul timpului, numărul de specii alocate acestuia variind de la 9 (la prima descriere de către Linnaeus) până la peste 200. Cele două specii larg cultivate sunt de un mare interes economic, valorând sute de milioane de dolari la nivelul economiei globale. Pornind de la un set de modele QSAR care au fost dezvoltate și validate anterior, ne-am propus realizarea unui screening virtual pentru compușii chimici care au fost raportați până în prezent în specii din genul *Helianthus*. Un număr de 792 de compuși chimici au fost descărcați din baza de date Lotus, s-au calculat descriptorii moleculari relevanți cu ajutorul aplicației software AlvaDesc (v. 1.0.22) și, respectiv amprentele digitale MACCS cu ajutorul pachetului R „Rcpi”, apoi s-a realizat screening-ul virtual. Efecte de inhibare mai pronunțată a HMG-CoA s-au identificat doar pentru un mic număr de compuși chimici, cu o valoare IC50 estimată la peste 100 nM pentru toți compușii chimici testați (pentru niciun compus chimic nu s-a estimat o valoare IC50 mai mică de 100 nM).

**Bibliografie.**

1. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. Statins: HMG-CoA reductase inhibitors as potential anticancer agents against malignant neoplasms in women. *Pharmaceuticals*. 2020 Nov 25;13(12):422.
2. Seiler GJ, Gulya TJ. Exploration for wild *Helianthus* species in North America: Challenges and opportunities in the search for global treasures. In *International Sunflower Conference Proceedings 2004 Aug 29 (Vol. 1, pp. 43-68)*.

CZU: 582.998:581.192

## VIRTUAL SCREENING OF *HELIANTHUS* CHEMICAL COMPOUNDS FOR POTENTIAL HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORY ACTIVITY

Robert-Viorel ANCUCEANU, Mihaela-Alexandra-Ioana GIUVELEA-TILICI\*, Beatrice-Elena LASCU, Marilena Viorica HOVANETȚ, Adriana Iuliana ANGHEL, Mihaela DINU

Department of Pharmaceutical botany and cell biology, Faculty of Pharmacy, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Corresponding author\*: [mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro](mailto:mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro)

3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase plays a key role in controlling the rate-limiting step of cholesterol synthesis, making inhibition of this enzyme a key target for cholesterol control therapies. Statin treatments are highly effective in reducing elevated levels of atherogenic lipoproteins, particularly LDL cholesterol. Enzyme inhibitors (commonly known as statins) are widely used today to reduce morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease. In addition, non-clinical and clinical research suggests that these drugs are increasingly appealing in therapeutic areas other than cardiovascular. The discovery and development of novel HMG-CoA reductase inhibitors remains of interest from several perspectives, and natural compounds, with their remarkable diversity, may represent very promising starting structural scaffolds.

The genus *Helianthus* has been heterogeneously delimited over time, with the number of species assigned to it ranging from 9 (when first described by Linnaeus) to over 200. The two widely cultivated species are of great economic interest, worth hundreds of millions of dollars to the global economy. Starting from a set of QSAR models that have been previously developed and validated, we aimed to perform a virtual screening for chemical compounds that have been reported so far in species of the genus *Helianthus*. A total of 792 chemical compounds were downloaded from the Lotus database, relevant molecular descriptors were calculated using the software application AlvaDesc (v. 1.0.22) and MACCS fingerprints using the R package „Rcpi”, respectively, and then the virtual screening was performed. More pronounced HMG-CoA inhibitory effects were only identified for a small number of chemical compounds, with an IC<sub>50</sub> value estimated to be above 100 nM for all chemical compounds tested (no chemical compound was estimated to have an IC<sub>50</sub> value below 100 nM).

### Bibliography.

1. Markowska A, Antoszczak M, Markowska J, Huczyński A. Statins: HMG-CoA reductase inhibitors as potential anticancer agents against malignant neoplasms in women. *Pharmaceuticals*. 2020 Nov 25;13(12):422.
2. Seiler GJ, Gulya TJ. Exploration for wild *Helianthus* species in North America: Challenges and opportunities in the search for global treasures. In *International Sunflower Conference Proceedings 2004 Aug 29* (Vol. 1, pp. 43-68).

### Author's ORCID

|   |   |
|---|---|
| Robert-Viorel Ancuceanu                 | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9369-3314">https://orcid.org/0000-0002-9369-3314</a> |
| Mihaela-Alexandra-Ioana Giuvelea-Tilici | <a href="https://orcid.org/0009-0001-1691-6174">https://orcid.org/0009-0001-1691-6174</a> |
| Beatrice-Elena Lascu                    | <a href="https://orcid.org/0009-0005-3558-2834">https://orcid.org/0009-0005-3558-2834</a> |
| Marilena Viorica HovanetȚ               | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1054-4709">https://orcid.org/0000-0003-1054-4709</a> |
| Adriana Iuliana Anghel                  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1716-5189">https://orcid.org/0000-0003-1716-5189</a> |
| Mihaela Dinu                            | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1845-6175">https://orcid.org/0000-0002-1845-6175</a> |

CZU: 547.98:582.734.3

**STUDIUL CHIMIC AL TANINURILOR ÎN DIFERITE ORGANE LA SPECIA *ARONIA MELANOCARPA* (MICHX.) ELLIOT****Tatiana CALALB\*, Anastasia CHIVIRIGA***Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*Autor corespondent\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introducere.** Aronia *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot este un arbust din fam. Rosaceae cunoscut ca plantă producătoare de fructe comestibile, bogate în compuși biologic activi (flavonoide, inclusiv antociani, acizi hidroxicinamici, taninuri, minerale, vitamine etc.). Fructele de aronie sunt conțin taninuri condensate, care prin tratamentul de conversie ar putea schimba unele efecte negative ale taninurilor asupra diversității microbiotei intestinale în efect pozitiv [1]. Taninurile din aronie posedă diferite acțiuni farmacologice – astrigente, antibacteriene, antifungice, antiinflamatoare, antioxidante și anticancerigene [2].

**Scopul lucrării.** Studiul chimic al taninurilor în fructe și părți non-comestibile la sp. *A. melanocarpa*.

**Material și metode:** Materialul biologic s-a colectat de la plantele de aronie din colecția CȘPDPM a USMF” Nicolae Testemițanu” în diferite luni: lăstari (vârsta 1 și 3 ani) și scoarța acestora (aprilie), flori (luna mai), frunze juvenile (luna mai), frunze și fructe mature (luna august). Studiul calitativ s-a realizat prin aplicarea reacțiilor analitice, iar cantitativ prin metoda titrimetrică [3].

**Rezultate.** Au fost aplicate 4 reacții analitice (gelatină 1%; alăun de fier și amoniu și acid acetic 10%; acetat de plumb 10%; cristale de nitrit de sodiu și HCl) în extractele apoase analizate. Screening-ul datelor denotă că efectele analitice pozitive au rezultat la toate reacțiile aplicate în toate extractele analizate, doar cu un gradient diferit de expresie. Cele mai pronunțate rezultate au fost în extractele de lăstari juvenili, maturi și scoarța acestora, urmate de extractul din fructe. Prevalența sedimentului de culoare verde-negricios indică prezența taninurilor condensate. Rezultate pronunțate au fost cu soluții de alăun de fier și amoniu, acid acetic 10% și acetat de plumb 10%. Dozarea permanganatometrică a taninurilor demonstrează că conținutul (%) taninurilor în extractele analizate variază de la 1.91 în flori până la 16.85 în scoarța lăstarilor juvenili. Conținutul (%) taninurilor în organele plantei analizate (în descendență): 16.85 – scoarță lăstari juvenili; 16.33 – lăstari juvenili; 14.91 – scoarță lăstari maturi; 12.51 – lăstari maturi; 9.77 – frunze mature; 8.92 – fructe; 6.88 – frunze juvenile; 1.91 – flori.

**Concluzii.** Studiul calitativ prin aplicarea reacțiilor analitice demonstrează prezența taninurilor condensate în extractele apoase analizate la diferite organe ale plantei. Dozarea tritrimetrică indică că lăstarii juvenili și maturi, scoarța acestora și fructele de aronie conțin cele mai mari cantități.

**Cuvinte cheie:** taninuri, fructi, organe non-comestibile, *A. melanocarpa*

**Bibliografie.**

1. Gao N., Cui H., Lang Y., Zhang W., Shu C., Wang Y., Bian Y., Li D., Bin Li. Conversion of condensed tannin from chokeberry to cyanidin: Evaluation of antioxidant activity and gut microbiota



- regulation. In: Food Research International, 2022, Vol. 158. 2022. doi: 10.1016/j.foodres.111456.
2. Deneva P., Čížb M., Kratchanovaa M., Blazhevad D. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) polyphenols reveal different antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities. In: Food Chemistry. 2019, Vol. 284, pp 108-117.
  3. Nistreanu A., Calalb T. Analiza farmacognostică a produselor vegetale medicinale: Compendiu pentru lucrări de laborator la farmacognozie. Chișinău: Edit. „Elan Poligraf”, 2016.

---

**Studiul face parte din S/proiectul, cod 080301 „Elaborarea, analiza, standardizarea și controlul calității produselor farmaceutice și suplimentelor alimentare monocomponente și în combinații, de origine sintetică și naturală”**

---

CZU: 547.98:582.734.3

**CHEMICAL STUDY OF TANNINS IN DIFFERENT PLANT ORGANS OF  
*ARONIA MELANOCARPA* (MICHX.) ELLIOT**

**Tatiana CALALB\*, Anastasia CHIVIRIGA**

*Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State  
University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introduction.** *Aronia A. melanocarpa* (Michx.) Elliot is a shrub of the Rosaceae family known as an edible fruit-producing plant rich in various biologically active compounds (flavonoids including anthocyanins, hydroxycinnamic acids, tannins, minerals, vitamins, etc.). *Aronia* fruits are rich in condensed tannins, which by conversion treatment could change some negative effects of tannins on the diversity of gut microbiota into positive effect [1]. *Aronia* tannins possess various pharmacologic actions – astringent, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, antioxidant and anticancerogenic [2].

**The aim of the work:** The chemical study of tannins in the fruits and non-edible parts of *A. melanocarpa* species.

**Material and methods.** *A. melanocarpa* plants from the SPCMP collection of Nicolae Testemitanu SUMPh served as biological material. The following were collected: shoots (1-year-old and 3-year-old) and their bark (April), flowers (May), juvenile leaves (May) and mature leaves (August), fruits (August). The qualitative study was carried out by applying analytical color and sedimentation reactions, and quantitative by the titrimetric method [3].

**Results.** Four analytical reactions were applied (1% gelatin solution, iron ammonium alums, 10% acetic acid and 10% lead acetate, sodium nitrite crystals and HCl) in the aqueous extracts analyzed. Screening of the data reveals that positive analytical effects resulted in all applied reactions in all analyzed extracts, only with different degree of expression. The most pronounced results were in the extracts of juvenile and mature shoots and their bark, followed by the fruit extract. The prevalence of green-blackish sediment: indicates the presence of condensed tannins. The most evident results were with solutions of iron and ammonium alums, 10% acetic acid and 10% lead acetate. Determination of tannins by permanganatometric method shows that the content (%) of

tannins in the analyzed extracts ranged from 1.91 in flowers to 16.85 in the bark of juvenile shoots. Content (%) of tannins in the analyzed plant organs (in descent): 16.85 – bark of juvenile shoots; 16.33 – juvenile shoots; 14.91 – bark of mature shoots; 12.51 – mature shoots; 9.77 – mature leaves; 8.92 – fruits; 6.88 – juvenile leaves; 1.91 – flowers.

**Conclusions.** The qualitative study by applying analytical reactions demonstrates the presence of condensed tannins in the analyzed extracts from different plant organs. The tritrimetric assay indicates that juvenile and mature shoots, their bark and black chokeberry fruits are with the highest amounts.

**Key words:** tannins, fruits, non-edible organs, *A. melanocarpa*

**Bibliography.**

1. Gao N., Cui H., Lang Y., Zhang W., Shu C., Wang Y., Bian Y., Li D., Bin Li. Conversion of condensed tannin from chokeberry to cyanidin: Evaluation of antioxidant activity and gut microbiota regulation. In: Food Research International, 2022, Vol.158.
2. Deneva P., Čížb M., Kratchanovaa M., Blazhevad D. Black chokeberry (*Aronia melanocarpa*) polyphenols reveal different antioxidant, antimicrobial and neutrophil-modulating activities. In: Food Chemistry. 2019, Vol. 284, pp 108-117.
3. Nistreanu A., Calalb T. Pharmacognostic analysis of medicinal plant products: Compendium for laboratory works on pharmacognosy. Chisinau: „Elan Poligraf” publishing company, 2016.

---

**The study is part of S/Project code 080301 „Elaboration, analysis, standardization and quality control of pharmaceutical products and monocomponent and combination of synthetic and natural food supplements”**

---

**Author’s ORCID**

Tatiana Calalb

<https://orcid.org/0000-0002-8303-3670>

CZU: 582.998.2:581.192(478)

**CERCETAREA COMPUȘILOR CHIMICI DIN PRODUSELE VEGETALE ȘI  
EXTRACTIVE ALE SPECIILOR GENULUI *SOLIDAGO* DIN FLORA REPUBLICII  
MOLDOVA**

**Cornelia FURSESCO**

*Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Centrul științific al medicamentului,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica  
Moldova*

Autor corespondent: [cornelia.fursenco@usmf.md](mailto:cornelia.fursenco@usmf.md)

**Introducere.** În flora R. Moldova se întâlnesc 2 specii ale genului *Solidago* L.: *S. virgaurea* L. (splinuță), nativă din Europa, întâlnită spontan, sporadic și *S. canadensis* L. (sânziene-de-grădină) – specie adventivă. Studiile de specialitate au demonstrat că aceste specii sunt o sursă bogată de compuși fenolici, saponozide triterpenice și uleiuri volatile. Produsele vegetale (PV) medicinale oficinale (FE, ed. a XI-a) sunt părțile aeriene, cercetate intens datorită acțiunilor farmacologice: diuretică, spasmolitică, antioxidantă, antiinflamatoare, antibacteriană, imunostimulantă, analgezică.

**Scopul lucrării.** Studii complexe comparative fitochimice și farmacologice preclinice ale compușilor chimici biologic utili din sp. *S. virgaurea* și *S. canadensis* din flora R. Moldova.

**Material și metode.** Plantele speciilor g. *Solidago* au fost colectate în perioada de înflorire (lunile iulie-septembrie, anii 2019-2024) din flora spontană (splinuța) și din colecția CȘPDPM a USMF „Nicolae Testemițanu” (sânziene-de-grădină). Extractele uscate au fost obținute prin metoda de macerare repetată, iar studiile fitochimice s-au realizat prin reacții specifice de culoare și sedimentare, analize spectrofotometrice UV-VIS, cromatografie (CSS, HPLC) și spectrometrie de masă. Determinarea activității antioxidante *in vitro* s-a realizat prin 2 metode: ABTS și chelarea metalelor, iar studiile farmacologice *in vivo* prin următoarele metode: toxicitatea acută – doze fixe cu stabilirea clasei toxice acute conform TG 423, acțiunea antimicrobiană – diluții succesive în mediul nutritiv lichid, acțiunea antiinflamatoare – model de edem al urechii la șoareci provocat cu xilen.

**Rezultate.** Analizele fitochimice calitative prin reacții specifice de culoare și sedimentare au demonstrat prezența flavonoidelor și saponozidelor triterpenice în PV analizate. Totodată, prin CSS și HPLC au fost relevați principalii constituenți fenolici: rutozida, quercetrina, hiperozidsa, acidul clorogenic, acidul cafeic și acidul vanilic. Dozarea spectrofotometrică UV-VIS a compușilor analizați: flavonoide, acizi hidroxicinamici, saponozide, carotenoide, clorofile, a evidențiat sp. *S. canadensis* cu un conținut relativ mai înalt de compuși biologic activi și cu o activitate antioxidantă mai pronunțată comparativ cu sp. *S. virgaurea*. Atât testul ABTS ( $\mu\text{M}$  TEAC), cât și cel de chelare al metalelor (%), au plasat extractele din frunzele ambelor specii de *Solidago* pe primul loc în privința acțiunii antioxidante (*S. canadensis* – 44,17  $\mu\text{M}$  TEAC /81.49%, *S. virgaurea* – 34,31/80.19), urmate în descreștere de extractele din părți aeriene (*S. canadensis* – 39,32/80.19, *S. virgaurea* – 33,25/ 79.55) și cele din flori (*S. canadensis* – 35,37/79.65, *S. virgaurea* – 30,92/79.01). Studiul toxico-farmacologic denotă că extractele de *Solidago* sunt inofensive, iar LD50 a fost estimată la  $\geq 2500$  mg/kg, fiind inclusă în clasa de toxicitate 5. Extractele de *Solidago* posedă activitate bacteriostatică la o concentrație de 75  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , iar

activitatea bactericidă a variat între 150-300 µg/ml. Deși nesemnificativ comparativ cu lotul de control, extractele au diminuat edemul urechii cauzat de xilen și volumul labei după aplicarea caragenanului.

**Concluzii.** Studiul compușilor chimici și principalele acțiuni farmacologice ale acestora din sp. g. *Solidago* din flora R. Moldova, demonstrează că acești compuși bioactivi pot servi în calitate de surse de noi forme farmaceutice cu acțiune antioxidantă, antimicrobiană și antiinflamatoare.

**Cuvinte-cheie.** *S. virgaurea*, *S. canadensis*, compuși chimici, acțiuni farmacologice

**CZU: 582.998.2:581.192(478)**

## **RESEARCH OF CHEMICAL COMPOUNDS FROM VEGETAL AND EXTRACTIVE PRODUCTS OF *SOLIDAGO* SPECIES FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA FLORA**

**Cornelia FURSENCO**

*Department of pharmacognosy and pharmaceutical botany, Scientific Centre of Medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author: [cornelia.fursenco@usmf.md](mailto:cornelia.fursenco@usmf.md)

**Introduction.** In the flora of the Republic of Moldova, there are 2 species of *Solidago* L. genus: *S. virgaurea* L. (European goldenrod), native to Europe, grows spontaneously, sporadically and *S. canadensis* L. (Canadian goldenrod) – an adventive species. Specialized studies have shown that these species are a rich source of phenolic compounds, triterpene saponosides and volatile oils. Official (Eur. Ph. 10<sup>th</sup> ed.) medicinal plant products (VP) are the aerial parts, intensively researched due to their pharmacological actions: diuretic, spasmolytic, antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, immunostimulant, analgesic.

**Aim of the study.** Complex comparative phytochemical and pharmacological studies of biological chemical compounds from sp. *S. virgaurea* and *S. canadensis* from the R. of Moldova flora.

**Material and methods.** The plants of *Solidago* species were collected during the flowering period (months July-September, years 2019-2024) from the spontaneous flora (European goldenrod) and from the SPCDMP collection of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy (Canadian goldenrod). The dry extracts were obtained by the repeated maceration method, and the phytochemical studies were carried out by specific color and sedimentation reactions, UV-VIS spectrophotometric analyses, chromatography (TLC, HPLC) and mass spectrometry. The determination of the antioxidant activity *in vitro* was carried out by 2 methods: ABTS and metal chelation, and the pharmacological studies *in vivo* by the following methods: acute toxicity – fixed doses with the establishment of the acute toxic class according to TG 423, antimicrobial action – successive dilutions in the liquid nutrient medium, the anti-inflammatory action – xylene-induced ear edema model in mice.

**Results.** Qualitative phytochemical analyzes by specific color and sedimentation reactions demonstrated the presence of flavonoids and triterpenic saponosides in the analyzed VP. At the same time, the main phenolic constituents were revealed by TLC and



HPLC: rutoside, quercetrin, hyperosides, chlorogenic acid, caffeic acid and vanillic acid. UV-VIS spectrophotometric dosing of the analyzed compounds: flavonoids, hydroxycinnamic acids, saponoids, carotenoids, chlorophylls, revealed sp. *S. canadensis* with a relatively higher content of biologically active compounds and with a more pronounced antioxidant activity compared to sp. *S. virgaurea*. Both the ABTS test ( $\mu\text{M}$  TEAC) and the metal chelation test (%) placed the extracts from the leaves of both *Solidago* species first in terms of antioxidant action (*S. canadensis* – 44.17  $\mu\text{M}$  TEAC /81.49%, *S. virgaurea* – 34.31/80.19), followed in decreasing order by extracts from aerial parts (*S. canadensis* – 39.32/80.19, *S. virgaurea* – 33.25/79.55) and those from flowers (*S. canadensis* – 35.37/79.65, *S. virgaurea* – 30.92/79.01). The toxico-pharmacological study shows that *Solidago* extracts are harmless, and the LD50 was estimated at  $\geq 2500$  mg/kg, being included in toxicity class 5. *Solidago* extracts possess bacteriostatic activity at a concentration of 75  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , and the bactericidal activity it varied between 150-300  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Although not significant compared to the control group, the extracts decreased xylene-induced ear edema and paw volume after carrageenan application.

**Conclusions.** The study of chemical compounds and their main pharmacological actions from *Solidago* sp. from the R. of Moldova flora demonstrates that these bioactive compounds can serve as sources of new pharmaceutical forms with antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory action.

**Key words.** *S. virgaurea*, *S. canadensis*, chemical compounds, pharmacological actions

**Author's ORCID**

Cornelia Fursenco

<https://orcid.org/0000-0003-0692-6819>

CZU: 582.972:581.192

## DETERMINAREA CAPACITĂȚII ANTIOXIDANTE A SPECIILOR GENULUI *GALIUM* L.

Angelica OHINDOVSKI<sup>1\*</sup>, Andreea LUPITU<sup>2</sup>, Cristian MOISĂ<sup>2</sup>, Flavia BORTEȘ<sup>2</sup>,  
Dana Maria COPOLOVICI<sup>2</sup>, Lucian COPOLOVICI<sup>2</sup>, Maria COJOCARU-TOMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; <sup>2</sup> Institutul de cercetare interdisciplinară, Universitatea „Aurel Vlaicu”, Arad, România

Autor corespondent\*: [angelica.ohindovschi@usmf.md](mailto:angelica.ohindovschi@usmf.md)

**Introducere.** Stresul oxidativ, rezultat din acumularea intracelulară excesivă de oxigen, azot și alte specii de radicali liberi, contribuie la apariția și evoluția maladiilor ca: diabet, obezitate, maladii neurologice (boala Alzheimer, Parkinson, scleroza laterală amiotrofică), cât și afecțiuni cardiovasculare și cancer. Metaboliții secundari ai plantelor pot acționa ca antioxidanți prin neutralizarea radicalilor liberi și stimularea mecanismelor antioxidante endogene, unde un rol aparte revine polifenolilor, compuși activi prezenți în plante, inclusiv în speciile genului *Galium* (*G. verum* și *G. aparine*).

**Scopul lucrării.** Determinarea capacității antioxidante prin metodele DPPH și FRAP în extractele etanolice 60% din părți aeriene de *G. verum* și *G. aparine*.

**Material și metode.** Studiul acțiunii antioxidante a fost efectuat pe extractele etanolice 60% din *G. veri herba* și *G. aparini herba* după metoda spectrofotometrică DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) la lungimea de undă 517 nm, bazată pe reacția produșilor antioxidanți cu radicalul liber stabil (colorație roșu-purpurie) și metoda FRAP, bazată pe capacitatea extractului de a reduce ionii ferici la ioni feroși care formează în pH acid un complex colorat cu tripiridiltriazina. În calitate de referință a fost utilizat Trolox (TE), iar modificarea culorii a fost corelată cu capacitatea antioxidantă prin măsurarea absorbției la 593 nm [1, 2]. Absorbțiile extractelor au fost citite la spectrofotometrul SPECORD 200. Toate determinările au fost efectuate în dublu exemplar, iar rezultatele sunt raportate ca valori medii ± abatere standard (SD). Corelațiile dintre variabile au fost efectuate utilizând Microsoft Excel 2021.

**Rezultate.** Prin testul DPPH constatăm activitate antioxidantă mai pronunțată, la un procent de inhibiție mai mic, pentru *G. veri herba* (%INHB=91.75 ± 0.01), urmată de *G. aparini herba* (%INHB=106.45 ± 0.43). Pentru metoda FRAP, rezultatele obținute denotă o capacitate antioxidantă cu diferențe nesemnificative în soluțiile extractive (*G. veri herba* – 17.76 ± 0.03 mM TE/L; *G. aparini herba* – 15.20 ± 0.01 mM TE/L).

**Concluzii.** Rezultatele metodelor aplicate (DPPH și FRAP) relevă că extractele etanolice ale speciilor genului *Galium* manifestă capacitate antioxidantă mai mare pentru *G. veri herba*, comparativ cu *G. aparini herba*.

**Cuvinte cheie:** acțiune antioxidantă, *Galium verum*, *Galium aparine*

Cercetările au fost realizate în cadrul proiectului: *Impactul diferitelor habitate și al factorilor de stres abiotici asupra metaboliților plantelor din genurile Galium și Helichrysum*, nr. proiectului: PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022

### Bibliografie.

1. Laanet P., Saar-Reismaa P. Phytochemical screening and antioxidant activity of selected

estonian *Galium* species. *Molecules* 2023, 28,2867. <https://doi.org/10.3390/molecules28062867>

2. Hanganu D., Burtescu R., Petrescu S. *et al.* Galium species – polyphenolic content and their antioxidant potential. *Hop and Medicinal Plants*, Year XXVI, No. 1-2, 2018. ISSN 2360-0187

---

**Cercetarea a fost realizată în cadrul proiectului: Impactul diferitelor habitate și al factorilor de stres abiotic asupra metabolitelor plantelor din genul *Galium* și *Helichrysum*, proiect nr. PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

CZU: 582.972:581.192

## DETERMINATION OF ANTIOXIDANT CAPACITY OF SPECIES OF THE GENUS *GALIUM* L.

Angelica OHINDOVSKI<sup>1\*</sup>, Andreea LUPITU<sup>2</sup>, Cristian MOISA<sup>2</sup>, Flavia BORTES<sup>2</sup>, Dana Maria COPOLOVICI<sup>2</sup>, Lucian COPOLOVICI<sup>2</sup>, Maria COJOCARU-TOMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, of the Republic of Moldova; <sup>2</sup>Interdisciplinary Research Institute Aurel Vlaicu, Arad, Romania

Corresponding author\*: [angelica.ohindovschi@usmf.md](mailto:angelica.ohindovschi@usmf.md)

**Introduction.** Oxidative stress, resulting from the excessive intracellular accumulation of reactive oxygen species, nitrogen and other free radical species, contributes to the onset and progression of diseases such as diabetes, obesity, neurological diseases (Alzheimer's, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis), as well as cardiovascular diseases and cancer [1]. Secondary plant metabolites can act as antioxidants by neutralizing free radicals and stimulating endogenous antioxidant mechanisms, where a special role is played by polyphenols, active compounds present in the plant, including species of the genus *Galium* (*G. verum* and *G. aparine*).

**Aim of the study.** Determination of antioxidant capacity by DPPH and FRAP methods in 60% ethanolic extracts from aerial parts of *G. verum* and *G. aparine*.

**Material and methods.** The study of the antioxidant capacity was performed on the 60% ethanolic extracts of *G. veri herba* and *G. aparini herba* by the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) spectrophotometric method at wavelength 517 nm, based on the reaction of antioxidant products with the stable free radical (red-purple coloration) and FRAP method, based on the ability of the extract to reduce ferric ions to ferrous ions that form in acid pH a colored complex with tripyridyltriazine. Trolox (TE) was used as a reference. The color change was correlated with the antioxidant capacity by measuring the absorbance at 593 nm [1, 2]. The absorbances of the extracts were read by SPECORD 200 spectrophotometer. All determinations were duplicated, and results are reported as mean ± standard deviation (SD). Correlations between variables were performed using Microsoft Excel 2021.

**Results.** The DPPH assay revealed more pronounced antioxidant activity, at lower inhibitory percent, for *G. veri herba* (%INHB=91.75 ± 0.01), followed by *G. aparini herba* (%INHB=106.45 ± 0.43). The results of the FRAP method show antioxidant capacity with insignificant differences for the extractive solutions (*G. veri herba* – 17.76 ± 0.03 mM TE/L;

*G. aparini herba* – 15.20 ± 0.01 mM TE/L).

**Conclusions.** The findings derived from applying the DPPH and FRAP assays indicate that the ethanolic extracts of *Galium* species exhibit a significantly higher antioxidant capacity in *G. veriherba* compared to *G. aparini herba*.

**Key words:** antioxidant activity, *Galium verum*, *Galium aparine*

### Bibliography.

1. Laanet P., Saar-Reismaa P. Phytochemical screening and antioxidant activity of selected estonian *Galium* species. *Molecules* 2023, 28,2867.<https://doi.org/10.3390/molecules28062867>
2. Hanganu D., Burtescu R., Petrescu S. *et al.* Galium species – polyphenolic content and their antioxidant potential. *Hop and Medicinal Plants*, Year XXVI, No. 1-2, 2018. ISSN 2360-0187

---

***The research was carried out within the project: Impact of different habitats and abiotic stress factors on plant metabolites of genus Galium and Helichrysum, project no. PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.***

---

### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Angelica Ohindovschi  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5132-0782">https://orcid.org/0000-0001-5132-0782</a> |
| Andreea Lupitu        | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2484-055X">https://orcid.org/0000-0003-2484-055X</a> |
| Cristian Moisa        | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8487-4984">https://orcid.org/0000-0001-8487-4984</a> |
| Flavia Bortes         | <a href="https://orcid.org/0000-0001-9620-8567">https://orcid.org/0000-0001-9620-8567</a> |
| Dana Maria Copolovici | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1491-0473">https://orcid.org/0000-0002-1491-0473</a> |
| Lucian Copolovici     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4454-200X">https://orcid.org/0000-0002-4454-200X</a> |
| Maria Cojocaru-Toma   | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8255-9881">https://orcid.org/0000-0002-8255-9881</a> |



CZU: 582.949.2:547.97

## STUDIUL FLAVONOIDELOR DIN 3 VARIETĂȚI (*ALBUS, ROSEUS ȘI CYANEUS*) DE ISOP *HYSSOPUS OFFICINALIS* L.

Tatiana CALALB\*, Alexandrina GOLUB

*Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introducere.** Isopul *H.officinalis* L. de-a lungul anilor era cunoscut pentru uleiurile volatile valoroase. Studiile din ultimele decenii demonstrează prezența altor clase de compuși chimici utili, inclusiv flavonoidele [1]. Dintre flavonoide este menționată diosmina, cu proprietăți venotonice, indicate în terapia insuficienței venoase, a crizelor hemeroidale și menținerii sănătății capilarelor [2].

**Scopul lucrării:** Studiul chimic al flavonoidelor în diferite organe ale plantelor la 3 varietăți (*albus, roseus, cyaneus*) de isop *H. officinalis*, cultivate în Republica Moldova

**Material și metode.** În calitate de material biologic au servit plantele din Colecția de plante medicinale și aromatice a IGFP (USM) de la 3 varietăți de isop *albus, roseus* și *cyaneus*. Pentru studiul chimic al flavonoidelor au fost obținute extractele hidroalcoolice din frunze, caliciu, flori, și părți aeriene. Analiza calitativă a fost efectuată pe CSS, dezvoltate cu reactivul Neo, iar dozarea s-a efectuat spectrofotometric în recalcul la diosmină și rutozidă [3].

**Rezultate.** Cromatogramele au fost plasate în două sisteme de separare. Analiza vizuală a cromatogramelor în lumina vizibilă și lumina UV 366 nm denotă prezența spoturilor identificate: rutozida ( $R_f=0.19$ ), diosmina ( $R_f=0.24$ ), hiperozida ( $R_f=0.40$ ), izoquercetina ( $R_f=0.44$ ), quercetina ( $R_f=0.93$ ). Menționăm că diosmina a fost identificată în toate extractele analizate la var. *roseus* și *cyaneus*, iar la var. *albus*, doar în caliciu și părți aeriene. Spoturi de rutozidă și hiperozidă marcate în toate extractele, cu excepția celor din flori la var. *albus* și *cyaneus*. Spoturi de izoquercetină lipsesc în toate extractele la var. *albus*. Au mai fost observate 3 spoturi neidentificate cu valoarea  $R_f$ -urilor: 0.42, 0.55, 0.95 în toate extractele studiate la 3 varietăți. Studiul cantitativ în recalcul la diosmină demonstrează variația conținutului (mg/ml) de flavonoide de la 0.074 în corola la var. *cyaneus* până 0.639 în flori la var. *roseus*. Analiza datelor arată că, la toate varietățile, florile se evidențiază cu cel mai mare conținut (în descendență): *roseus* – 0.639; *cyaneus* – 0.497; *albus* – 0.433, iar cele mai mici cantități în corola florii (respectiv) – 0.109; 0.074; 0.162. Comparativ, la toate varietățile conținutul de flavonoide corelează cu organul plantei în următoarea consecutivitate (cu mici excepții): cea mai mare concentrație în flori, urmate de frunze, părți aeriene, caliciu și corolă.

**Concluzii.** Studiul chimic al flavonoidelor denotă că toate extractele analizate din frunze, caliciu, corolă, flori și părți aeriene la 3 varietăți de isop conțin flavonoide, doar cu unele diferențe calitative și cantitative. Florile la toate varietățile au fost marcate cu conținut major de flavonoide, plantele var. *roseus* și *cyaneus* au fost evidențiate cu cele mai mari valori a conținutului de flavonoide.

**Cuvinte cheie:** isop, flavonoide, diosmina, analiza cantitativă, analiza calitativă

**Bibliografie.**

1. MOHD T., MOHAMMAD K., MOHD F., MOHAMMED A. Phytochemistry and pharmacological profile of traditionally used medicinal plant Hyssop (*Hyssopus officinalis* L.). In: *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018, 8(07), pp 132-140, ISSN 2231-3354
2. RAJASEKAR M., BASKARAN., MARY J., SIVAKUMAR M., SELVAM M. Revisiting diosmin for their potential biological properties and applications. In: *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. 2024, vol.7. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100419>
3. NISTREANU A., CALALB T., *Analiza farmacognostică a produselor vegetale medicinale*. Chișinău, Elan Poligraf, 2016, 316 p.

CZU: 582.949.2:547.97

**STUDY OF FLAVONOIDS FROM 3 VARIETIES (*ALBUS, ROSEUS AND CYANEUS*) OF *HYSOP HYSSOPUS OFFICINALIS* L.**

**Tatiana CALALB\*, Alexandrina GOLUB**

*Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introduction.** Hyssop *H. officinalis* L. is known for its valuable volatile oils through various pharmacological properties over the years and scientifically proven. Studies in recent decades demonstrate the presence of other classes of beneficial chemical compounds, including flavonoids [1]. Among the flavonoids, diosmin is mentioned with venotonic properties, indicated in the therapy of venous insufficiency, the maintenance of capillary health and the treatment of hemorrhoidal crises [2].

**Aim of the study.** Chemical study of flavonoids in different plant organs of 3 varieties (*albus, roseus, cyaneus*) of Hyssop *H. officinalis*, cultivated in the Republic of Moldova.

**Material and methods.** As biological material served the plant from the IGFPP (USM) Collection of Medicinal and Aromatic Plants of 3 Hyssop varieties *albus, roseus and cyaneus*. The hydroalcoholic extracts of leaves, calyx, flowers, and aerial parts for the chemical study of flavonoids were obtained. The qualitative analysis was carried out on CSS, developed with the Neo reagent, whereas assay was carried out spectrophotometrically in recalculation with diosmin and rutoside [3].

**Results.** The chromatograms were placed in 2 separation systems. Analysis of the chromatograms in visible light and UV 366 nm light reveals the presence of the identified spots: rutozide ( $R_f=0.19$ ), diosmin ( $R_f=0.24$ ), hyperoside ( $R_f=0.40$ ), isoquercetin ( $R_f=0.44$ ), quercetin ( $R_f=0.93$ ). We note that diosmin was identified in all the analyzed extracts of *roseus* and *cyaneus* varieties, whereas in the *albus*, only in calyx and the aerial parts. Rutioside and hyperoside spots were labeled in all extracts, except from flowers in the *albus* and *cyaneus* varieties. Isoquercetin spots were missing in all extracts of the *albus* variety. Another 3 unidentified spots with  $R_f$  values: 0.42, 0.55, 0.95 were observed in all extracts of 3 studied varieties. The quantitative study in the recalculation of diosmin shows the variation in the content (mg/ml) of flavonoids from 0.074 in the corolla of the *cyaneus* variety to 0.639 in flowers of the *roseus* variety. The data analysis shows that in all varieties, flowers show the highest content (in descent): *roseus* - 0.639; *cyaneus* - 0.497; *albus* - 0.433, and the lowest amounts in the corolla of the flower (respectively) - 0.109;

0.074: 0.162. Comparatively, in all varieties the content of flavonoids correlates with the plant organ in the following decreasing sequence (with minor exceptions): highest concentration in flowers, followed by leaves, aerial parts, calyx and corolla.

**Conclusions.** The chemical study of flavonoids shows that all the analyzed extracts from leaves, calyx, corolla, flowers and aerial parts of 3 varieties of hyssop contain flavonoids, but there are some qualitative and quantitative differences. The flowers of all varieties were marked with major flavonoid content. Plants of the *roseus* and *cyaneus* variety were highlighted with the highest values of flavonoid content.

**Key words:** hyssop, flavonoids, diosmin, quantitative analysis, qualitative analysis.

### **Bibliography.**

1. MOHD T., MOHAMMAD K., MOHD F., MOHAMMED A. R. Phytochemistry and pharmacological profile of traditionally used medicinal plant Hyssop (*Hyssopus officinalis* L.). In: *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2018, 8(07), pp 132-140, ISSN 2231-3354
2. RAJASEKAR M., BASKARAN., MARY J., SIVAKUMAR M., SELVAM M. Revisiting diosmin for their potential biological properties and applications. In: *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*. 2024, vol.7. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100419>
3. NISTREANU A., CALALB T., *Analiza farmacognostică a produselor vegetale medicinale*. Chișinău, Elan Poligraf, 2016, 316 p.

### **AUTHOR'S ORCID**

Tatiana Calalb

<https://orcid.org/0000-0002-8303-3670>

CZU: 582.734.3:581.192

**EVALUAREA CONȚINUTULUI DE POLIFENOLI ȘI ANTOCIANI DIN TESCOVINA DE ARONIA****Oana-Crina BUJOR<sup>1\*</sup>, Violeta Alexandra ION<sup>1</sup>, Andrei Cătălin PETRE<sup>1</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>3</sup>, Oana-Mărgărita GHIMPEȚEANU<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, <sup>2</sup>Facultatea de Medicină Veterinară, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România; <sup>3</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

**Autor corespondent\*:** [oana.bujor@qlab.usamv.ro](mailto:oana.bujor@qlab.usamv.ro)

**Introducere.** Fructele de aronia *A. melanocarpa* (Michx.) Elliot. și subprodusele sale prezintă un interes sporit în ultimul timp datorită conținutului de polifenoli, vitamine și fibre alimentare. Polifenolii sunt printre cei mai abundenți compuși bioactivi din aronia, fiind cunoscuți pentru activitățile lor biologice și farmacologice benefice în profilaxia și tratamentul unor afecțiuni precum bolile cardiovasculare, digestive și neurodegenerative, diabetul, obezitatea și cancerul.

**Scopul lucrării:** Determinarea compoziției polifenolilor și antocianilor în extracte din tescovina de aronia, și evaluarea activității lor antioxidante.

**Material și metode.** Fructele de aronia au fost presare la rece, iar tescovina obținută a fost liofilizată. Extracția polifenolilor a fost realizată folosind etanol 50% și etanol 70% pentru un raport între tescovina și solvent de 1:10 (g/v). Extracția a fost efectuată timp de 15 minute într-o baie cu ultrasunete, la 35 kHz și 37 °C, urmată de centrifugare timp de 5 minute la 5.000 rpm și 4 °C. Pentru extractele obținute a fost determinat conținutul total de polifenoli (metoda Folin-Ciocalteu), activitatea antioxidantă DPPH și conținutul de antociani prin cromatografia de lichide de ultra-performanță (UPLC).

**Rezultate.** Rezultatele arată că nu există diferențe semnificative între extractele de etanol 50% și etanol 70% în ceea ce privește conținutul total de fenoli (48.6 și respectiv 47.3 mg GAE/g SU) și activitatea antioxidantă (684 și respectiv 697 mg TE/g SU). În extractele de aronia au fost identificați 4 antociani, majoritatea fiind formați din cianidine și diverse glicozide. Principalii antociani identificați și cuantificați au fost cianidin-3-O-galactozid și cianidin-3-O-arabinozid, care au prezentat cel mai mare conținut în extractul cu etanol 50% (2.10 și 0.61 mg/g SU dintr-un conținut total de 3.05 mg/g SU).

**Concluzii.** Rezultatele acestui studiu au evidențiat o compoziție similară a antocianilor în toate extractele de aronia. Rezultatele printru conținutul total de polifenoli sunt bine corelate cu cele obținute pentru activitatea antioxidantă. Cianidin-3-O-galactozid a fost cel mai abundent antocian în tescovina de aronia. Tescovina de aronia se dovedește a fi sustenabilă pentru valorificare ca sursă de compuși fenolici naturali de interes deosebit pentru industria farmaceutică, cosmetică și cea alimentară.

**Cuvinte cheie:** aronia, polifenoli, activitate antioxidantă, UPLC, tescovină



## Bibliografie.

1. Stromsnes K. et al., (2021). *Pharmacological properties of polyphenols: bioavailability, mechanisms of action, and biological effects in in vitro studies, animal models, and humans*. *Biomedicines*. 2021 Aug 23;9(8):1074. doi: 10.3390/biomedicines9081074.
2. Stanca, L. et al., (2024), *Development of functional foods: A comparative study on the polyphenols and anthocyanins content in chokeberry and blueberry pomace extracts and their antitumor properties*. *Foods*, 13, 2552. DOI: 10.3390/foods13162552.

---

**Această lucrare este susținută financiar de Proiectul Ministerului Cercetării, Inovației și Digitalizării, CNCS - UEFISCDI, numărul PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, din cadrul PNCDI IV**

---

CZU: 582.734.3:581.192

### **ASSESSMENT OF POLYPHENOLS AND ANTHOCYANINS CONTENT IN CHOKEBERRY POMACE**

**Oana-Crina BUJOR<sup>1\*</sup>, Violeta Alexandra ION<sup>1</sup>, Andrei Cătălin PETRE<sup>1</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>3</sup>, Oana-Mărgărita GHIMPEȚEANU<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Research Center for Studies of Food Quality and Agricultural Products, <sup>2</sup>Faculty of Veterinary Medicine, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest Bucharest, Romania; <sup>3</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [oana.bujor@qlab.usamv.ro](mailto:oana.bujor@qlab.usamv.ro)

**Key words:** chokeberry, phenolic compounds, antioxidant activity, UPLC, pomace

**Introduction.** Chokeberry (*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot.) fruits and their by-products have received special attention due to the high content of polyphenols, vitamins, and dietary fiber. Polyphenols are among the most abundant bioactive compounds in chokeberries being known for their biological and pharmacological activities against diseases such as cardiovascular, digestive, and neurodegenerative disease, diabetes, obesity, and cancer.

**Aim of the study.** The aim of this study was to evaluate the composition in polyphenols and anthocyanins of chokeberry pomace extracts as well as their antioxidant activity.

**Material and methods.** Chokeberry fruits were squeezed and the pomace obtained was lyophilized. The extraction of polyphenols was performed by using 50% ethanol and 70% ethanol for a dry weight pomace to solvent ratio of 1:10 (w/v). The extraction was performed for 15 min in the ultrasonic bath, at 35 kHz and 37 °C then centrifuged for 5 min at 5,000 ×g and 4 °C. The extracts were then analyzed for total phenolic content (Folin - Ciocalteu method), DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical scavenging activity and anthocyanins content by ultra performance liquid chromatography (UPLC) analysis.

**Results.** The results show that there are no noticeable differences between 50 and 70% ethanolic extracts for both the total phenolic content (48.6 and 47.3 mg GAE/g dw, respectively) and the antioxidant potential (684 and 697 mg TE/g dw, respectively). Four

anthocyanins were assessed in chokeberry extracts, mainly composed of cyanidins which combine different glycosides. The main anthocyanins identified and quantified were cyanidin-3-O-galactoside and cyanidin-3-O-arabinoside, which reached the highest level in 50% ethanol extract (2.10 and 0.61 mg/g dw from a total of 3.05 mg/g dw).

**Conclusions.** Results of this study revealed similar anthocyanin composition for all chokeberry extracts. The total phenolic content strongly correlated with the DPPH radical scavenging activity. Cyanidin-3-O-galactoside was the most abundant anthocyanin in chokeberry pomace. Chokeberry pomace provides to be sustainable for valorisation as source of natural phenolic compounds with particular interest for the pharmaceutical, cosmetic and food industries.

### **Bibliography.**

1. Stromsnes K. et al., (2021). *Pharmacological properties of polyphenols: bioavailability, mechanisms of action, and biological effects in in vitro studies, animal models, and humans.* Biomedicines. 2021 Aug 23;9(8):1074. doi: 10.3390/biomedicines9081074.
2. Stanca, L. et al., (2024), *Development of functional foods: A comparative study on the polyphenols and anthocyanins content in chokeberry and blueberry pomace extracts and their antitumor properties.* Foods, 13, 2552. DOI: 10.3390/foods13162552.

---

**This work was supported by a grant of the Ministry of Research, Innovation and Digitization, CNCS-UEFISCDI, project nr PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, within PNCDI IV.**

---

### **Authors' ORCID**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Oana-Crina Bujor           | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4201-676X">https://orcid.org/0000-0002-4201-676X</a> |
| Violeta Alexandra Ion      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5158-5454">https://orcid.org/0000-0002-5158-5454</a> |
| Liliana Bădulescu          | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1819-5128">https://orcid.org/0000-0003-1819-5128</a> |
| Tatiana Calalb             | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |
| Oana-Mărgărita Ghimpețeanu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2999-4702">https://orcid.org/0000-0002-2999-4702</a> |

CZU: 582.998:581.192

## DETERMINAREA TOTALULUI DE POLIFENOLI ÎN EXTRACTE ETANOLICE ȘI METANOLICE PENTRU SPECIILE GENULUI *HELICHRYSUM*

Mihaela NARTEA<sup>1\*</sup>, Lucian COPOLOVICI<sup>2</sup>, Angelica OHINDOVSKI<sup>1</sup>, Andreea LUPITU<sup>2</sup>, Cristian MOISĂ<sup>2</sup>, Flavia BORTEȘ<sup>2</sup>, Dana Maria COPOLOVICI<sup>2</sup>, Maria COJOCARU-TOMA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova; <sup>2</sup>Institutul de cercetare interdisciplinară, Universitatea „Aurel Vlaicu”, Arad, România

**Autor corespondent\***: [mihaeladolinta@yahoo.com](mailto:mihaeladolinta@yahoo.com)

**Introducere.** Din speciile genului *Helichrysum* (familia Asteraceae), pe teritoriul Republicii Moldova sunt răspândite: *H. arenarium* (L.) Moench, cu tradiție în etnomedicină ca plantă medicinală cu proprietăți coleretice și *H. italicum* (Roth) G. Don, mai puțin studiată, introdusă recent (a. 2022) în colecția Centrului Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale (CȘPDPM) a USMF „Nicolae Testemițanu”.

**Scopul lucrării.** Evaluarea compușilor polifenolici în diverse organe (*folia, herba, flores*) recoltate de la speciile genului *Helichrysum* (*H. arenarium* și *H. italicum*).

**Material și metode.** De la două specii ale genului *Helichrysum* au fost recoltate: *folia, herba, flores*, pentru *H. arenarium* recoltate din flora spontană și *H. italicum* – din colecția CȘPDPM. În calitate de extragent s-a utilizat alcool etilic 60% și metilic, în raport de 1:10, prin macerare la rece (4°C), timp de 7 zile consecutive. Conținutul total de polifenoli s-a determinat la spectrofotometrul SPECORD 200, la lungimea de undă 765 nm, după metoda Folin-Ciocalteu, rezultatul fiind exprimat în mg acid galic/g [1].

**Rezultate.** Totalul de polifenoli se prezintă cu un conținut mai înalt în extractul etanolic 60% pentru *H. arenarium* (*folia* - 42.25, *flores* - 39.77, *herba* - 32.78) și mai scăzut în extractul metanolic (*folia* - 39.78, *flores* - 36.34, *herba* - 30.79). Pentru produsele din *H. italicum* constatăm devieri nesemnificative, cu conținut mai mare în extractul etanolic 60% (*folia* - 29.23; *flores* - 27,07; *herba* - 26,42) urmat de extractul metanolic (*folia* - 26.34; *flores* - 25.41; *herba* - 24.42) mg AG/g

**Concluzii.** Rezultatele studiului indică că conținutul de compuși polifenolici în speciile genului *Helichrysum* diferă în dependență de produsul vegetal utilizat (*folia, herba, flores*), cu un conținut mai înalt în frunze; cât și de natura extragentului (alcool etilic și metilic), cu extracție maximală în alcool etilic 60%.

**Cuvinte cheie:** *Helichrysum*, polifenoli, produse vegetale.

### Bibliografie.

1. Albayrak, S. et al, Phenolic compounds and antioxidant and antimicrobial properties of *Helichrysum* species collected from eastern Anatolia, Turkey, In: Turk J. Biol., 2010, p. 463-473. doi:10.3906/biy-0901-4.

---

**Cercetările au fost realizate în cadrul proiectului: *Impactul diferitelor habitate și al factorilor de stres abiotici asupra metaboliților plantelor din genurile Galium și Helichrysum*, nr. proiectului: PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

CZU: 582.998:581.192

## DETERMINATION OF TOTAL POLYPHENOLS IN ETHANOLIC AND METHANOLIC EXTRACTS FOR SPECIES OF THE GENUS HELICHRYSUM

**Mihaela NARTEA<sup>1\*</sup>, Lucian COPOLOVICI<sup>2</sup>, Angelica OHINDOVSKI<sup>1</sup>, Andreea LUPITU<sup>2</sup>, Cristian MOISĂ<sup>2</sup>, Flavia BORTEȘ<sup>2</sup>, Dana Maria COPOLOVICI<sup>2</sup>, Maria COJOCARU-TOMA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of pharmacognosy and pharmaceutical botany of Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>2</sup>Institute for Interdisciplinary Research, Aurel Vlaicu University of Arad, Romania

Corresponding author\*: [mihaeladolinta@yahoo.com](mailto:mihaeladolinta@yahoo.com)

**Introduction.** Among the species of the genus *Helichrysum* (family Asteraceae), *H. arenarium* (L.) Moench, with traditions in ethnomedicine as a medicinal plant with choleric properties and *H. italicum* (Roth) G. Don, less studied, recently introduced (2022) in the collection of the Scientific and Practical Center for Medicinal Plants (SPCMP) of Nicolae Testemițanu of SUMPh.

**Aim of the study.** Evaluation of polyphenolic compounds in various plant organs (*folia, herba, flores*) harvested from species of the genus *Helichrysum* (*H. arenarium* and *H. italicum*).

**Material and Methods.** Two species of *Helichrysum* were harvested: *folia, herba, flores*, for *H. arenarium* - collected from wild flora and *H. italicum* - from the collection of SPCMP. As an extractant, 60% ethyl alcohol and methyl alcohol were used in a ratio of 1:10, by cold maceration (4°C) for 7 consecutive days. The total polyphenolic content was determined by using the spectrophotometer SPECORD 200 at wavelength 765 nm operating with the Folin-Ciocalteu method, the result being expressed in mg gallic acid/g [1].

**Results.** Total polyphenols are higher in the 60% ethanolic extract for *H. arenarium* (*folia* – 42.25, *flores* – 39.77, *herba* – 32.78,) and lower in the methanolic extract (*folia* – 39.78, *flores* – 36.34, *herba* – 30.79). For *H. italicum* products we find insignificant deviations, with a higher content in the ethanolic extract 60% (*folia* – 29.23, *flores* – 27.07, *herba* – 26.42) followed by the methanolic extract (*folia* – 26.34, *flores* – 25.41, *herba* – 24.42) mg AG/g

**Conclusions.** The study's results indicate that the content of polyphenolic compounds in *Helichrysum* species differs according to the plant product used (*folia, herba, flores*), with a higher content in leaves, as well as on the nature of the extractant (ethyl and methyl alcohol), with maximum extraction in ethyl alcohol 60%.

**Key words:** *Helichrysum*, polyphenols, plant products.

### Bibliography.

1. Albayrak, S. et al, Phenolic compounds and antioxidant and antimicrobial properties of *Helichrysum* species collected from eastern Anatolia, Turkey, In: Turk J. Biol., 2010, p. 463-473. doi:10.3906/biy-0901-4.

---

**The research was carried out within the project: *Impact of different habitats and abiotic stress factors on plant metabolites of genus Galium and Helichrysum*, project no. PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Mihaela Nartea        | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9465-8107">https://orcid.org/0000-0002-9465-8107</a> |
| Lucian Copolovici     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4454-200X">https://orcid.org/0000-0002-4454-200X</a> |
| Angelica Ohindovschi  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5132-0782">https://orcid.org/0000-0001-5132-0782</a> |
| Andrea Lupitu         | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2484-055X">https://orcid.org/0000-0003-2484-055X</a> |
| Cristian Moisa        | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8487-4984">https://orcid.org/0000-0001-8487-4984</a> |
| Flavia Bortes         | <a href="https://orcid.org/0000-0001-9620-8567">https://orcid.org/0000-0001-9620-8567</a> |
| Dana Maria Copolovici | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1491-0473">https://orcid.org/0000-0002-1491-0473</a> |
| Maria Cojocaru-Toma   | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8255-9881">https://orcid.org/0000-0002-8255-9881</a> |



CZU: 615.322:582.717.7

## EVALUAREA EFECTULUI ANTIBACTERIAN AL FRUNZELOR DE COACĂZ NEGRU (*RIBES NIGRI FOLIUM*)

Oana-Adla COMAN<sup>1\*</sup>, Delia MUNTEAN<sup>2</sup>, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultatea de Farmacie, <sup>2</sup> Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, Romania

Autor corespondent\*: [oanacomanaadla@yahoo.com](mailto:oanacomanaadla@yahoo.com)

**Introducere.** Coacăzul (*Ribes nigrum*) este considerat o plantă de interes medicinal, atât prin fructele sale bogate în antociani și alți polifenoli, cât și prin părțile sale vegetative : frunze și muguri – cei din urmă furnizând unul dintre cele mai cunoscute remedii gemoterapeutice. Deși numărul publicațiilor dedicate studiului fructelor este cel mai însemnat, frunzele sunt și ele un subiect de studiu interesant prin compoziția lor chimică (ulei volatil, compuși fenolici) și indicațiile tradiționale (afecțiuni ale căilor urinare, reumatism) [1].

**Scopul lucrării.** Studiul a urmărit efectul antibacterian pe care îl prezintă diferite extracte din frunze de coacăz.

**Materia și metode.** Într-o primă fază a fost realizat un extract brut din frunze, obținut cu ajutorul etanolului, prin ultrasonare. După aducerea la sec prin intermediul evaporatorului rotativ, o parte din acest extract a fost suspendat în apă și supus unor partiții repetate cu solvenți organici având polaritate crescătoare : eter de petrol, eter dietilic, acetat de etil, respectiv butanol. Astfel, extractul brut a fost fracționat în cinci extracte, conform solventului de extracție, ultimul fiind cel apos. Fiecare fracție a fost apoi testată în ceea ce privește efectul antibacterian. Activitatea antimicrobiană a fost testată față de 2 microorganisme Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*), 2 organisme Gram-pozitive (*Escherichia coli* și *Pseudomonas aeruginosa*), respectiv tulpina fungică *Candida parapsilosis*.

**Rezultate.** Frația hidrosolubilă a extractului brut a demonstrat cele mai bune efecte antimicrobiene, fiind activ asupra ambelor tulpini de bacterii Gram-pozitive. Celelalte fracții precum și extractul brut nu au avut o acțiune notabilă asupra germenilor testați.

**Concluzii.** Studiul a evidențiat potențialul antibacterian asupra bacteriilor *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes*, pentru fracția hidrosolubilă a extractului brut din frunze. Acest fapt încurajează utilizarea unei forme farmaceutice simple, tradiționale, de extract apos. Lucrarea a indicat și faptul că cei mai activi compuși din punct de vedere al efectului antimicrobian sunt de natură hidrosolubilă, deși compușii volatili au în general efecte antibacteriene mai reputeate [2].

**Cuvinte cheie:** *Ribes nigrum*, frunze, efect antibacterian, fracționare lichid-lichid

### Bibliografie.

1. Staszowska-Karkut M, Materska M. Phenolic composition, mineral content, and beneficial bioactivities of leaf extracts from black currant (*Ribes nigrum* L.), raspberry (*Rubus idaeus*), and aronia (*Aronia melanocarpa*). *Nutrients*, 2020, 12.2: 463.
2. Tavares CS, Gameiro JA, Roseiro LB, Figueiredo AC. Hydrolates: A review on their volatiles composition, biological properties and potential uses. *Phytochemistry Reviews*, 2022, 21(5), 1661-1737.

CZU: 615.322:582.717.7

## EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL EFFECT OF BLACKCURRANT LEAVES (*RIBES NIGRI FOLIUM*)

Oana-Adla COMAN<sup>1\*</sup>, Delia MUNTEAN<sup>2</sup>, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, <sup>2</sup>Faculty of Medicine, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania

Corresponding author\*: [oanacomadla@yahoo.com](mailto: oanacomadla@yahoo.com)

**Introduction.** Blackcurrant (*Ribes nigrum*) is considered a plant of medicinal interest, both through its fruits rich in anthocyanins and other polyphenols, and through its vegetative parts: leaves and buds - the latter providing one of the most gemotherapeutic remedies. Although the number of publications dedicated to the study of fruits is the most significant, the leaves are also an interesting subject of study due to their chemical composition (volatile oil, phenolic compounds) and traditional indications (urinary tract disorders, joint pain) [1].

**Aim of the study.** The study investigated at the antibacterial effect of different currant leaf extracts.

**Material and methods.** In a first phase, a crude extract was prepared from the leaves with ethanol, by ultrasonification. After being brought to dryness by means of a rotary evaporator, a portion of this extract was suspended in water and subjected to repeated partitions with organic solvents of increasing polarity: petroleum ether, diethyl ether, ethyl acetate, respectively butanol. Thus, the crude extract was fractionated into five extracts, according to the extraction solvent, the last being the aqueous fraction. Each fraction was then tested for antibacterial effect. The antimicrobial activity was tested against 2 Gram-positive microorganisms (*Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*), 2 Gram-negative organisms (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*), respectively the fungal strain *Candida parapsilosis*.

**Results.** The water-soluble fraction of the crude extract demonstrated the best antimicrobial effects, being active on both strains of Gram-positive bacteria. The other fractions and the crude extract had weaker action on the tested germs.

**Conclusions.** The study highlighted the antibacterial potential on the bacteria *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*, for the water-soluble fraction of the crude leaf extract. This fact encourages the use of a simple, traditional pharmaceutical form - the aqueous extract. The work also indicated that the most active compounds in terms of antimicrobial effect are water-soluble in nature, although volatile compounds generally have more reputed antibacterial effects [2].

**Key words:** *Ribes nigrum*, leaves, antibacterial effect, liquid-liquid fractionation

### Bibliography.

1. Staszowska-Karkut M, Materska M. Phenolic composition, mineral content, and beneficial bioactivities of leaf extracts from black currant (*Ribes nigrum* L.), raspberry (*Rubus idaeus*), and aronia (*Aronia melanocarpa*). *Nutrients*, 2020, 12.2: 463.
2. Tavares CS, Gameiro JA, Roseiro LB, Figueiredo AC. Hydrolates: A review on their volatiles composition, biological properties and potential uses. *Phytochemistry Reviews*, 2022, 21(5), 1661-1737.

### Authors' ORCID

Oana-Adla Coman

<https://orcid.org/0000-0002-5887-8639>

Delia Muntean

<https://orcid.org/0000-0001-9100-4530>

Diana-Simona Tchiakpe-Antal

<https://orcid.org/0000-0001-8107-8595>

CZU: [582.734.3 + 582.734.4+582.973]:581.16

**OPTIMIZAREA TEHNICILOR DE ÎNMULȚIRE *IN VITRO* PENTRU *ARONIA MELANOCARPA*, *RUBUS IDAEUS* ȘI *LONICERA CAERULEA***

**Oana VENAT<sup>1\*</sup>, Ioana-Cătălina NICOLAE<sup>1</sup>, Maria TABARA<sup>2</sup>, Nina CIORCHINĂ<sup>2</sup>,  
Tatiana CALALB<sup>3</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România; <sup>2</sup>Grădina Botanică Națională „Alexandru Ciubotaru”, Universitatea de Stat din Moldova; <sup>3</sup>Catedra de Farmacognozie și Botanică Farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [oana.venat@qlab.usamv.ro](mailto:oana.venat@qlab.usamv.ro)

**Introducere.** Înmulțirea *in vitro* a arbuștilor medicinali precum speciile *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, *Rubus idaeus* L. și *Lonicera caerulea* L. este acum pe scară largă adoptată pentru a asigura furnizarea constantă de materie primă în fitofarmacie. Aceste specii sunt importante pentru proprietățile antioxidante, iar în ultimul timp cercetările se concentrează asupra compușilor bioactivi precum carotenoizi, izoprenoizi, vitamine, minerale, fibre alimentare, minerale și polisaharide în scopul aplicării în domeniul farmaceutic, alimentar și cosmetic.

**Scopul studiului.** Acest studiu identifică parametrii cheie și optimizarea acestora în multiplicarea *in vitro* a speciilor *A. melanocarpa*, *R. idaeus* și *L. caerulea*.

**Material și metode.** Au fost revizuite peste 50 de studii relevante privind înmulțirea *in vitro* a acestor specii, punând accent pe rolurile regulatorilor de creștere specifici și a compușilor activi pentru o multiplicare de succes.

**Rezultate.** Pentru *A. melanocarpa*, multiplicarea optimă a lăstarilor se realizează pe mediu MS cu 1,5 mg/L BAP, deși mediu DKW cu 0,5 mg/L BAP, zeatină sau 2-iP produce, de asemenea, rezultate favorabile. Zaharoza (30 g/L) furnizează o sursă de carbon, în timp ce cărbunele activ (1 - 4 g/L) atenuază compușii fenolici (1,2). În *R. idaeus*, TDZ (0,5 - 3 mg/L) sau kinetină (0,5 - 2 mg/L) îmbunătățesc proliferarea lăstarilor, TDZ având în general performanțe mai bune decât BAP, dar necesită o aplicare limitată pentru a preveni hiperhidricitatea (1). Mediu MS cu zaharoză (30 g/L) este un standard, chiar dacă și Gamborg B5 modificat este des folosit. Pentru *L. caerulea*, 1,5 - 2 mg/L BAP și zeatina maximizează proliferarea lăstarilor, combinațiile de BAP și zeatină fiind deosebit de eficiente pentru genotipurile neresponsive (3).

**Concluzii.** Multiplicarea *in vitro* la *A. melanocarpa*, *R. idaeus* și *L. caerulea* depinde de optimizarea precisă a concentrațiilor regulatorilor de creștere și a combinațiilor de nutrienți adaptate fiecărei specii.

**Cuvinte cheie:** multiplicare *in vitro*, arbuști, auxine, citochinine, gibbereline, PVP, carbune activ

**Bibliografie.**

1. Polat, M. & Eskimez, I. (2022). The effects of different hormone combinations on *in vitro* micropropagation of Aronia. Fresenius Environmental Bulletin. 31. Pp. 1219-1227.
2. Nida, B., Buhara, Y. (2023). Effects of Sucrose and 6-Benzylaminopurine Concentrations on Shoot Regeneration and Vitrification in *Aronia melanocarpa*: Insights for Plant Tissue Culture Systems.
3. Krupa-Mańkiewicz, M. & Ireneusz, O. (2014). Propagation of Blue Honeysuckles (*Lonicera caerulea* L.) in *In Vitro* Culture. Journal of Basic & Applied Sciences. 10. Pp. 164-169.

---

**Această lucrare este susținută financiar de Proiectul Ministerului Cercetării, Inovației și Digitalizării, CNCS - UEFISCDI, numărul PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, din cadrul PNCDI IV.**

---

CZU: [582.734.3 + 582.734.4+582.973]:581.16

**OPTIMIZING *IN VITRO* PROPAGATION TECHNIQUES FOR *ARONIA MELANOCARPA*, *RUBUS IDAEUS*, AND *LONICERA CAERULEA*****Oana VENAT<sup>1\*</sup>, Ioana-Cătălina NICOLAE<sup>1</sup>, Maria TABARA<sup>2</sup>, Nina CIORCHINĂ<sup>2</sup>, Tatiana CALALB<sup>3</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Research Centre for Studies of Food Quality and Agricultural Products, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, Romania; <sup>2</sup>"Alexandru Ciubotaru" National Botanical Garden, Moldova State University; <sup>3</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [oana.venat@qlab.usamv.ro](mailto:oana.venat@qlab.usamv.ro)

**Introduction.** The *in vitro* propagation of medicinal shrubs like *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliot, *Rubus idaeus* L. and *Lonicera caerulea* L. species are now widely adopted to ensure consistent phytopharmaceutical materials. These species are notable for their antioxidant properties, recent research focuses on bioactive compounds like carotenoids, isoprenoids, vitamins, minerals, saponins, dietary fibers, and polysaccharides due for application in the pharmaceutical, food, and cosmetic fields.

**Study Aim of the study.** This study identifies key parameters in the *in vitro* multiplication of *A. melanocarpa*, *R. idaeus*, and *L. caerulea* to optimize propagation.

**Material and methods.** Over 50 relevant studies on the *in vitro* propagation of these species were reviewed, emphasizing the roles of specific growth regulators and active compounds essential for successful multiplication.

**Results.** For *A. melanocarpa*, optimal shoot multiplication occurs on MS medium with 1.5 mg/L BAP, though DKW medium with 0,5 mg/L BAP, zeatin, or 2-iP also yields favorable results. Sucrose (30 g/L) provides a carbon source, while activated carbon (1 - 4 g/L) mitigates phenolic compounds (1, 2). In *R. idaeus*, TDZ (0.5 - 3 mg/L) or kinetin (0.5 - 2 mg/L) enhances shoot proliferation, with TDZ generally outperforming BAP but requiring limited application to prevent hyperhydricity (1). MS medium with sucrose (30 g/L) is standard, even Gamborg B5 modified is widely used. For *L. caerulea*, 1.5 - 2 mg/L BAP and zeatin maximize shoot proliferation, with BAP and zeatin combinations especially effective for non-responsive genotypes (3).

**Conclusions.** The successful *in vitro* propagation of *A. melanocarpa*, *R. idaeus*, and *L. caerulea* hinges on the precise optimization of growth regulator's concentrations and nutrients combinations tailored to each species.

**Key words:** *in vitro* multiplication, shrubs, auxins, cytokines, gibberellins, PVP, activated carbon

**Bibliography.**

1. Polat, M. & Eskimez, I. (2022). The effects of different hormone combinations on *in vitro* micropropagation of *Aronia*. *Fresenius Environmental Bulletin*. 31. Pp. 1219-1227.
2. Nida, B., Buhara, Y. (2023). Effects of Sucrose and 6-Benzylaminopurine Concentrations on Shoot Regeneration and Vitrification in *Aronia melanocarpa*: Insights for Plant Tissue Culture Systems.
3. Krupa-Małkiewicz, M. & Ireneusz, O. (2014). Propagation of Blue Honeysuckles (*Lonicera caerulea* L.) in *In Vitro* Culture. *Journal of Basic & Applied Sciences*. 10. Pp. 164-169.

**This work was supported by a grant of the Ministry of Research, Innovation and Digitization, CNCS - UEFISCDI, project number PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, within PNCDI IV.**

**Authors' ORCID**

|                        |   |
|------------------------|---|
| Oana Venat             | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5623-6336">https://orcid.org/0000-0001-5623-6336</a> |
| Ioana-Cătălina Nicolae | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5377-1656">https://orcid.org/0000-0002-5377-1656</a> |
| Maria Tabara           | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5057-115X">https://orcid.org/0000-0001-5057-115X</a> |
| Nina Ciorchină         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5792-5587">https://orcid.org/0000-0002-5792-5587</a> |
| Tatiana Calalb         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |
| Liliana Bădulescu      | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1819-5128">https://orcid.org/0000-0003-1819-5128</a> |



CZU: 582.715:581.192

## STUDIUL FARMACOBOTANIC ȘI TOXICOLOGIC AL UNOR SPECII DIN GENUL *SEDUM* (CRASSULACEAE)

Emanuela GHEORGHITA<sup>1\*</sup>, Robert-Viorel ANCUCEANU<sup>1</sup>, Ioana-Cristina MARINAS<sup>3</sup>,  
Adriana Iuliana ANGHEL<sup>1</sup>, Mihaela DINU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Botanica farmaceutică și Biologie celulară și moleculară, Departament I Științe fundamentale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, Romania;  
Institutul de cercetare al universității București, Romania

Autor corespondent\*: [ema.crina@yahoo.com](mailto:ema.crina@yahoo.com)

**Introducere.** Speciile genului *Sedum* (sin. *Hylotelephium* Crassulaceae) sunt plante perene, suculente utilizate în medicina tradițională cu acțiuni antibacteriene, antiinflamatoare, antioxidante, hepatoprotectoare. Principiile active puse în evidență de studii anterioare sunt: triterpene, alcaloizi, flavonoide, cumarine etc. [1,2,3].

**Scopul lucrării.** Analiza macroscopică și microscopică a speciilor *H. spectabile* (Boreau) H. Ohba, *H. telephium* (L.) H. Ohba în vederea stabilirii identității și investigarea toxicității asupra celulei vegetale și a naupliilor de *Artemia franciscana* Kellog.

**Material și metode.** S-au obținut preparate superficiale din floare și frunză iar secțiunile transversale prin organele vegetative s-au colorat cu verde de iod și carmin alaun [4]. Analiza s-a făcut cu microscopul digital Leica DMS1000 și optic Labphot II Nikon. Toxicitatea extractelor apoase și etanolică 10% din frunzele celor două specii a fost testată prin testul *Triticum* în intervalul de concentrații 0,1%; 0,5%; 1%; 5%; 10% și prin biotestul *Artemia* în intervalul 0,5%, 0,25%, 0,125%, 0,0625%, 0,03125%.

**Rezultate.** Cele două specii au prezentat frunze cu structura heterogen-asimetrică, fără peri, cu stomate anizocitice și cristale izolate de oxalat. Tulpinile cu structură secundară incompletă, au prezentat particular la *H. spectabile* la exteriorul zonei conducătoare, 1-2 straturi de celule de colenchim. Rădăcina de *H. telephium* are lemnul secundar mai dezvoltat cu distribuția vaselor compactă cu aspect caracteristic. Concentrațiile relativ mari (10,0% și 5,0%) au avut efecte inhibitoare asupra alungirii radiclelor embrionare de *T. aestivum* ( $p < 0,001$  și, respectiv,  $p = 0,018$ ), în vreme ce concentrațiile mici (1%, 0,5% și 0,1%) au avut efecte stimulative ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,485$  și  $p < 0,001$ ). Etanolul ca solvent a avut un efect inhibitor mult mai pronunțat decât apa ( $p < 0,001$ ). Efectul inhibitor a fost ușor mai pronunțat pentru specia *S. telephium* în comparație cu *S. spectabile*, fără ca diferența să fie semnificativă statistic ( $p = 0,08$ ).

**Concluzii.** Au fost stabilite caracterele morfoanatomice de diferențiere ale celor două specii. Soluțiile extractive apoase din frunzele acestora s-au dovedit a fi lipsite de toxicitate asupra naupliilor de *Artemia franciscana* Kellog și cu efect inhibitor redus asupra alungirii radiculare.

**Cuvinte cheie:** *Hylotelephium spectabile*, *Hylotelephium telephium*, toxicitate.

### Referințe bibliografice

- Jovanović, S. Č., Jovanović, O. P., Mitić, Z. S., Golubović, T. D., Zlatković, B. K., & Stojanović, G. S. Volatile profiles of the orpines roots: *Hylotelephium telephium* (L.) H. Ohba, *H. maximum* (L.) Holub and *H. spectabile* (Boreau) H. Ohba x *telephium* (L.) H. Ohba. *Flavour and Fragrance Journal*, 2017, 32(6), 446-450.
- Marwa H.A. Hassan, Ahlam Elwekeel, Abeer Moawad, Naglaa Afifi, Elham Amin, Dalia El Amir, Phytochemical constituents and biological activity of selected genera of family Crassulaceae: A

- review, South African Journal of Botany, 2021;141:383-404, <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.016>.
3. Bruna Barbosa da Luz, Ana Flávia de Oliveira, Daniele Maria Ferreira, Jorge Luiz Dallazen, Thales Ricardo Cipriani, Lauro Mera de Souza, Maria Fernanda de Paula Werner, Chemical composition, antioxidant and gastrointestinal properties of *Sedum dendroideum* Moc & Sessé ex DC leaves tea infusion, Journal of Ethnopharmacology, 2019; 231: 141-151, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.019>.
  4. Dinu M., Ancuceanu R.V., Anghel A.I., Hovaneț M.V., Crețu O.D., Olaru O.T. – Botanică farmaceutică - baze teoretice și practice. Citologie. Histologie. Organografie, București, Editura Universitară, pg 60-61
  5. Popovici P.C., Ancuceanu R.V., Dinu M., Microscopic characterization and toxicological assessment of *Iris germanica* L. cultivated under hydroponic and geponic conditions. Farmacia, 2022; 70 (5): 861-871

CZU: 582.715:581.192

### PHARMACOBOTANICAL AND TOXICOLOGICAL STUDY OF CERTAIN SPECIES FROM THE SEDUM GENUS (CRASSULACEAE)

Emanuela GHEORGHITA<sup>1\*</sup>, Robert-Viorel ANCUCEANU<sup>1</sup>, Ioana-Cristina MARINAS<sup>3</sup>, Adriana Iuliana ANGHEL<sup>1</sup>, Mihaela DINU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Fundamental Sciences, Pharmaceutical Botany, and Cellular and Molecular Biology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; <sup>2</sup>University of Bucharest Research Institute, Bucharest, Romania

Corresponding author\*: [ema.crina@yahoo.com](mailto:ema.crina@yahoo.com)

**Introduction.** Species from the *Sedum* genus (syn. *Hylotelephium*, Crassulaceae) are perennial, succulent plants utilized in traditional medicine, exhibiting antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, and hepatoprotective activities. Previous studies have identified active principles such as triterpenes, alkaloids, flavonoids, and coumarins [1, 2, 3].

**Objective of the study.** To conduct macroscopic and microscopic analyses of the species *H. spectabile* (Boreau) H. Ohba and *H. telephium* (L.) H. Ohba to establish their identity and investigate their toxicity on plant cells and *Artemia franciscana* Kellogg nauplii.

**Material and methods.** Surface preparations of flowers and leaves were obtained, while transverse sections of vegetative organs were stained with iodine green and alum carmine [4]. The analysis was performed using a Leica DMS1000 digital microscope and Nikon Labphot II optical microscope. Toxicity of 10% aqueous and ethanolic leaf extracts from both species was tested using the *Triticum* test within concentration ranges of 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, and 10%, and the *Artemia* biotest within concentrations of 0.5%, 0.25%, 0.125%, 0.0625%, and 0.03125%.

**Results.** The two species displayed heterogeneously asymmetrical leaves, lacking hairs, with anomocytic stomata and isolated oxalate crystals. The stems, with an incomplete secondary structure, exhibited a distinctive feature in *H. spectabile*, with 1-2 layers of collenchyma cells external to the conductive zone. The root of *H. telephium* showed a more developed secondary xylem with a compact distribution of vessels, giving it a characteristic appearance. Higher concentrations (10.0% and 5.0%) had inhibitory effects on the elongation of *T. aestivum* embryonic radicles ( $p < 0.001$  and  $p = 0.018$ , respectively), while lower concentrations (1%, 0.5%, and 0.1%) demonstrated stimulatory effects ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.485$ , and  $p < 0.001$ ). Ethanol as a solvent showed a significantly stronger inhibitory effect than water ( $p < 0.001$ ). The inhibitory effect was slightly more

pronounced for *S. telephium* compared to *S. spectabile*, though the difference was not statistically significant ( $p=0.08$ ).

**Conclusions.** Morpho-anatomical differentiation characteristics of the two species have been established. The aqueous extracts from their leaves were found to be non-toxic to *Artemia franciscana* nauplii, with a reduced inhibitory effect on radicle elongation.

**Key words:** *Hylotelephium spectabile*, *Hylotelephium telephium*, toxicity.

### Bibliography.

1. Jovanović, S. Č., Jovanović, O. P., Mitić, Z. S., Golubović, T. D., Zlatković, B. K., & Stojanović, G. S. Volatile profiles of the orpines roots: *Hylotelephium telephium* (L.) H. Ohba, *H. maximum* (L.) Holub and *H. spectabile* (Boreau) H. Ohba x *telephium* (L.) H. Ohba. *Flavour and Fragrance Journal*, 2017, 32(6), 446-450.
2. Marwa H.A. Hassan, Ahlam Elwekeel, Abeer Moawad, Naglaa Afifi, Elham Amin, Dalia El Amir, Phytochemical constituents and biological activity of selected genera of family Crassulaceae: A review, *South African Journal of Botany*, 2021;141:383-404, <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2021.05.016>.
3. Bruna Barbosa da Luz, Ana Flávia de Oliveira, Daniele Maria Ferreira, Jorge Luiz Dallazen, Thales Ricardo Cipriani, Lauro Mera de Souza, Maria Fernanda de Paula Werner, Chemical composition, antioxidant and gastrointestinal properties of *Sedum dendroideum* Moc & Sessé ex DC leaves tea infusion, *Journal of Ethnopharmacology*, 2019; 231: 141-151, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.11.019>.
4. Dinu M., Ancuceanu R.V., Anghel A.I., Hovaneț M.V., Crețu O.D., Olaru O.T. – Botanică farmaceutică - baze teoretice și practice. Citologie. Histologie. Organografie, București, Editura Universitară, pg 60-61
5. Popovici P.C., Ancuceanu R.V., Dinu M., Microscopic characterization and toxicological assessment of *Iris germanica* L. cultivated under hydroponic and geponic conditions. *Farmacia*, 2022; 70 (5): 861-871

### Authors' ORCID

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Emanuela Gheorghita     | <a href="https://orcid.org/0009-0003-0026-9608">https://orcid.org/0009-0003-0026-9608</a> |
| Ioana Marinas           | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7342-5398">https://orcid.org/0000-0002-7342-5398</a> |
| Robert-Viorel Ancuceanu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9369-3314">https://orcid.org/0000-0002-9369-3314</a> |
| Mihaela Dinu            | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1845-6175">https://orcid.org/0000-0002-1845-6175</a> |
| Adriana Iuliana Anghel  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1716-5189">https://orcid.org/0000-0003-1716-5189</a> |

CZU: 582.972:581.192

**STUDII FITOCHIMICE COMPARATIVE ALE SPECIILOR GENULUI *GALIUM* (*G. VERUM* ȘI *G. APARINE*)****Angelica OHINDOVSKI***Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent: [angelica.ohindovschi@usmf.md](mailto:angelica.ohindovschi@usmf.md)

**Introducere.** Genul *Galium* L., cuprinde aproximativ 600 de specii întâlnite în întreaga lume, dintre care peste o treime se găsesc în Europa, iar 20 vegetează pe teritoriul Republicii Moldova. Speciile genului *Galium* se cunosc ca o sursă naturală de compuși activi, printre care se numără: polifenoli, flavonoide, iridoide, saponine, substanțe tanante, carotenoide și uleiuri volatile [1]. *Galium verum* a fost folosit ca sedativ, diuretic și coleretic, precum și pentru a trata spasmele, guta, patologiiile glandei tiroide; *Galium aparine* se utilizează pentru a reduce infecțiile și inflamațiile, fiind eficient în tratarea rănilor, arsurilor și bolilor de piele [2].

**Scopul lucrării.** Studiul fitochimic comparativ al polifenolilor și flavonoidelor din diferite organe ale speciilor *G. verum* și *G. aparine*, colectate din flora spontană a Republicii Moldova.

**Material și metode.** Extractele produselor recoltate de la *G. verum* și *G. aparine* (frunze, flori, părți aeriene) au fost obținute prin macerare la rece (4°C), timp de 7 zile, respectând raportul de 1:10, utilizând în calitate de extragent alcool etilic 60%. Determinarea conținutului total de polifenoli s-a efectuat spectrofotometric, după Folin-Ciocalteu, la lungimea de undă de 765 nm, rezultatul fiind exprimat în acid galic (mg/g), iar totalul de flavonoide – cu reagentul AlCl<sub>3</sub>, în rutozidă (mg/g) [3].

**Rezultate.** În urma studiului efectuat, cu un conținut mai mare de polifenoli s-au evidențiat extractele etanolice 60% pentru specia *G. verum* (frunze – 22.53, părți aeriene – 17.26, flori – 16.09) iar extractele etanolice ale speciei *G. aparine* se prezintă cu un conținut mai scăzut de polifenoli (frunze – 8.79, părți aeriene – 5.72, flori – 4.97) mg GA/g. Conținutul de flavonoide este mai mare în produsele vegetale ale speciei *G. verum* (flori – 11.6, părți aeriene – 11.2, frunze – 10.9), urmat de specia *G. aparine* (flori – 8.0, părți aeriene – 5.40, frunze – 3.40) mg RU/g.

**Concluzii.** Studiul fitochimic comparativ al polifenolilor și flavonoidelor în organele recoltate de la speciile *G. verum* și *G. aparine* diferă în dependență de produsul examinat (frunze, flori, părți aeriene), totalul de polifenoli fiind mai înalt în frunzele de *G. verum*, iar flavonoidele se prezintă cu un conținut mai mare în florile aceleiași specii.

**Cuvinte cheie:** polifenoli, flavonoide, *Galium verum*, *Galium aparine*

**Cercetările au fost realizate în cadrul proiectului: Impactul diferitelor habitate și al factorilor de stres abiotici asupra metaboliților plantelor din genurile *Galium* și *Helichrysum*, nr. proiectului: PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022**

**Bibliografie.**

1. Ali Esmail Al-Snafi. *Galium verum*-a review. IAJPS 2018, 05 (04), 2142-2149. ISSN 2349-7750
2. Ali Esmail Al-Snafi., *Chemical Constituents and Medical Importance of Galium aparine - A Review*, Indo Am. J. P. Sci, 2018; 05(03). ISSN: 2349-7750
3. Turcov D, Barna AS, Trifan A, Blaga AC, Tanasă AM, Suteu D. Antioxidants from *Galium verum* as Ingredients for the Design of New Dermatocosmetic Products. *Plants* (Basel). 2022 Sep 20;11(19):2454. doi: 10.3390/plants11192454. PMID: 36235320; PMCID: PMC9570926.



CZU: 582.972:581.192

## COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL STUDIES OF *GALIUM* SPECIES (*G. VERUM* AND *G. APARINE*)

Angelica OHINDOVSKI

*Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author: [angelica.ohindovschi@usmf.md](mailto:angelica.ohindovschi@usmf.md)

**Introduction.** The genus *Galium* L., includes about 600 species found worldwide, of which more than a third are found in Europe, and 20 species grow in the Republic of Moldova. Species of the genus *Galium* have been known as a natural source of active compounds: polyphenols, flavonoids, iridoids, saponins, tannins, carotenoids, volatile oils [1]. *Galium verum* has been used as a sedative, diuretic and choleric, as well as to treat gout, epilepsy and spasms; *Galium aparine* is used to reduce infection and inflammation, in the treatment of wounds, burns and skin diseases [2].

**Aim of the study.** Comparative phytochemical study of polyphenols and flavonoids from aerial parts of *G. verum* and *G. aparine* species, collected in the wild flora of the Republic of Moldova.

**Material and methods.** The extracts of *G. verum* and *G. aparine* (leaves, flowers, aerial parts) were obtained by cold maceration (4°C) for 7 days in a 1:10 ratio, using 60% ethyl alcohol as an extractant. The total polyphenol content was determined spectrophotometrically by Folin-Ciocalteu at a wavelength of 765 nm, the result being expressed in gallic acid (mg/g) and total flavonoids – with the reagent AlCl<sub>3</sub>, in rutozide (mg/g) [3].

**Results.** According to the study, the ethanolic extracts of *G. verum* species (leaves – 22.53, aerial parts – 17.26, flowers – 16.09) showed higher polyphenol content and the ethanolic extracts of *G. aparine* species showed lower polyphenol content (leaves – 8.79, aerial parts – 5.72, flowers – 4.97) mg GA/g. The flavonoid content is higher in plant products of *G. verum* species (flowers – 11.6, aerial parts – 11.2, leaves – 10.9), followed by *G. aparine* species (flowers – 8.0, aerial parts – 5.40, leaves – 3.40) mg RU/g.

**Conclusions.** The comparative phytochemical study of polyphenols and flavonoids in the harvested organs of *G. verum* and *G. aparine* species varies depending on the investigated product (leaves, flowers, aerial parts), with total polyphenols prevail in the leaves of *G. verum*, and flavonoids – in the flowers of the same species.

**Key words:** polyphenols, flavonoids, *Galium verum*, *Galium aparine*

### Bibliography.

1. Ali Esmail Al-Snafi. *Galium verum-a review*. IAJPS 2018, 05 (04), 2142-2149. ISSN 2349-7750
2. Ali Esmail Al-Snafi., *Chemical Constituents and Medical Importance of Galium Aparine - A Review*, Indo Am. J. P. Sci, 2018; 05(03). ISSN: 2349-7750
3. Turcov D, Barna AS, Trifan A, Blaga AC, Tanasă AM, Suteu D. Antioxidants from *Galium verum* as Ingredients for the Design of New Dermatocosmetic Products. *Plants* (Basel). 2022 Sep 20;11(19):2454. doi: 10.3390/plants11192454. PMID: 36235320; PMCID: PMC9570926.

---

**The research was carried out within the project: *Impact of different habitats and abiotic stress factors on plant metabolites of genus Galium and Helichrysum*, project no. PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

### AUTHOR'S ORCID

Angelica Ohindovschi

<https://orcid.org/0000-0001-5132-0782>

CZU: 582.736:581.192(498)

## ACTIVITATEA ANTIOXIDANTĂ ȘI ANTIBACTERIANĂ A EXTRACTULUI METANOLIC DIN RĂDĂCINĂ DE *GLYCYRRHIZA GLABRA* L. OBȚINUT DIN ROMÂNIA

Iulia SEMENESCU<sup>1,2</sup>, Ștefana AVRAM<sup>1,2\*</sup>, Diana SIMILIE<sup>1,2</sup>, Daliana MINDA<sup>1,2\*</sup>, Zorița DIACONEASA<sup>3</sup>, Delia MUNTEAN<sup>4</sup>, Corina DANCIU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamentul de Farmacognozie, <sup>2</sup>Centrul de Cercetare și Prelucrare a Plantelor Medicinale și Aromatice, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes” Timișoara; <sup>3</sup> Departmentul de Știința și Tehnologia Alimentelor, Universitatea de Științe Agricole și Medicina Veterinară, Cluj-Napoca; <sup>4</sup>Departmentul de Microbiologie, Facultatea de Mdicina, Universitatea de Medicina și Farmacie „Victor Babes”, Timișoara, Romania

Autor corespondent\*: [muntean.delia@umft.ro](mailto:muntean.delia@umft.ro)

**Introducere.** Glycyrrhiza glabra L., având denumirea populară de lemn dulce, este cunoscută și utilizată de sute de ani, atât pentru proprietățile medicinale, cât și pentru capacitatea edulcorantă[1]. Rădăcina este considerată cea mai importantă parte a plantei, cu o compoziție chimică complexă, având ca principali reprezentanți saponinele triterpenice, flavonoidele și polifenolii[2]. Există un interes crescut la nivel global față de medicina tradițională, datorită căruia a crescut semnificativ și necesarul de rădăcină de lemn dulce[3]. Rădăcina de lemn dulce a fost, la rândul ei, studiată pentru numeroase efecte biologice, incluzând: efectul antitusiv, expectorant, antiviral, antimicrobian, antiulcerativ, antiinflamator, și antioxidant[2,4]. Bazându-ne pe aceste informații, studiul actual reprezintă o evaluare complexă a extractului din rădăcină de lemn dulce de proveniență din România.

**Scopul lucrării.** Acest studiu își propune evaluarea proprietăților antioxidante și antibacteriene ale extractului metanolic din rădăcina de lemn dulce (EMLD).

**Rezultate.** Pentru a determina activitatea antioxidantă a EMLD, a fost utilizată metoda DPPH. Rezultatele obținute au demonstrat efectul antioxidant al extractului și faptul că acesta este dozo-dependent. Astfel, la o concentrație de 1000 μg/mL, EMLD a avut o activitate antioxidantă de 79.29± 0.82%, foarte apropiată de cea a acidului ascorbic, la o concentrație de 50 μg/mL (85.47±0.62%). Valoarea IC50, reprezentând capacitatea DPPH de a neutraliza radicalii liberi, a fost calculată la 385.85±1.15 μg/mL. Activitatea antibacteriană a fost evaluată, inițial, prin metoda difuziei pe disc, rezultatele indicând faptul că bacteriile Gram-pozitive au fost sensibile la extractul folosit, cu zone de inhibiție după cum urmează: 17mm *S.pneumoniae*, 16mm *S.pyogenes*, și 13mm *S.aureus*. Bacteriile Gram-negative au fost mai puțin sensibile: 9mm *E.coli* and 7mm *P.aeruginosa*. Ulterior metodei difuziei pe disc s-a determinat concentrația MIC (concentrația minimă inhibitorie), iar rezultatele obținute au indicat faptul ca EMLD prezintă activitate foarte bună pe tulpinile de *Streptococcus* (MIC 2.5 mg/mL), și activitate bună pe *S.aureus* (MIC 5 mg/mL).

**Concluzie:** Rădăcina de lemn dulce obținută din România a fost evaluată și poate fi considerată o sursă vegetală importantă pentru a obține extracte cu beneficii terapeutice. Abilitatea de a capta radicalii liberi determinată prin DPPH reiterează capacitatea antioxidantă pe care EMLD o posedă, în special la 1000 μg/mL, caz în care valoarea este apropiată de cea a acidului ascorbic. Pe de altă parte, evaluarea antimicrobiană a scos în

evidență activitatea deosebită pe care extractul o posedă asupra bacteriilor Gram-pozitive, reprezentate prin tulpinile de *S.pyogenes* și *S.pneumoniae*. Aceste rezultate dovedesc faptul că extractul metanolic din rădăcina de lemn dulce din România poate fi luat în considerare pentru studii ulterioare și diverse aplicații terapeutice.

**Cuvinte cheie:** rădăcină de *Glycyrrhiza glabra* L., extract metanolic, activitate antioxidantă, activitate antimicrobiană

#### **Bibliografie.**

1. Fiore, C.; Eisenhut, M.; Ragazzi, E.; Zanchin, G.; Armanini, D. A History of the Therapeutic Use of Licorice in Europe. *J Ethnopharmacol* 2005, 99, 317–324, doi:10.1016/j.jep.2005.04.015.
2. Zhang, Q.; Ye, M. Chemical Analysis of the Chinese Herbal Medicine Gan-Cao (Licorice). *J Chromatogr A* 2009, 1216, 1954–1969.
3. Licorice Extract Market Size, Sales & Demand to 2034 Available online: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/licorice-extract-market> (accessed on 15 October 2024).
4. Sharma, V.; Pandey, S. Phytochemical Screening and Determination of Anti-Bacterial and Anti-Oxidant Potential of Glycyrrhiza Glabra Root Extracts Available online: [https://www.researchgate.net/publication/272162623\\_PHYTOCHEMICAL\\_SCREENING\\_AND\\_DETERMINATION\\_OF\\_ANTI-BACTERIAL\\_AND\\_ANTI-OXIDANT\\_POTENTIAL\\_OF\\_Glycyrrhiza\\_glabra\\_ROOT\\_EXTRACTS](https://www.researchgate.net/publication/272162623_PHYTOCHEMICAL_SCREENING_AND_DETERMINATION_OF_ANTI-BACTERIAL_AND_ANTI-OXIDANT_POTENTIAL_OF_Glycyrrhiza_glabra_ROOT_EXTRACTS) (accessed on 19 November 2023).

**CZU: 582.736:581.192(498)**

### **ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF A METHANOLIC EXTRACT OF GLYCYRRHIZA GLABRA L. ROOT OBTAINED FROM ROMANIA**

**Iulia SEMENESCU<sup>1,2</sup>, Ștefana AVRAM<sup>1,2\*</sup>, Diana SIMILIE<sup>1,2</sup>, Daliana MINDA<sup>1,2</sup>, Zorița DIACONEASA<sup>3</sup>, Delia MUNTEAN<sup>4</sup> and Corina DANCIU<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Department of Pharmacognosy; <sup>2</sup> Research and Processing Center for Medicinal and Aromatic Plants, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara;

<sup>3</sup> Department of Food Science and Technology, Faculty of Food Science and Technology, University of Agricultural Science and Veterinary Medicine, Cluj-Napoca; <sup>4</sup> Department of Microbiology, Faculty of Medicine, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania

Correspondent author: [muntean.delia@umft.ro](mailto:muntean.delia@umft.ro)

**Introduction.** *Glycyrrhiza glabra* L. also known as licorice has been known and used for centuries, both for its medicinal properties and flavoring ability[1]. The roots are considered the most important part of the plant, with a complex chemical composition, mainly represented by triterpenic saponins, flavonoids and polyphenols[2]. The worldwide interest in traditional medicine has led to an increasing demand for licorice root. [3]. The licorice root extract has been studied for numerous biological activities, including: antitussive, expectorant, antiviral, antimicrobial, anti-ulcerative, anti-inflammatory, and antioxidant[2,4]. Based on this information, this study presents a thorough evaluation of the licorice root extract that comes from Romania.

**Aim of the study.** This study evaluates the antioxidant and antibacterial properties of a methanolic extract of licorice root (LRME) obtained from Romania.

**Results.** The free DPPH radical scavenging assay was used to assess the antioxidant activity of the LRME. Results showed a dose-related antioxidant ability. Furthermore, at the concentration of 1000  $\mu\text{g/mL}$ , LR methanolic extract had an antioxidant activity ( $79.29 \pm 0.82\%$ ) close to that of ascorbic acid at 50  $\mu\text{g/mL}$  ( $85.47 \pm 0.62\%$ ). The IC<sub>50</sub> representing 50% of DPPH radical neutralization, was calculated at  $385.85 \pm 1.15 \mu\text{g/mL}$ . The antibacterial activity was first evaluated by disk diffusion, with the results indicating that Gram-positive bacteria were sensitive to the tested extract with inhibition zones as follows: 17mm *S.pneumoniae*, 16mm *S.pyogenes*, and 13mm *S.aureus*. The Gram-negative bacteria were less sensitive – 9mm *E.coli* and 7mm *P.aeruginosa*. Following the disk diffusion assay, the minimum inhibitory concentration (MIC) assay indicated that the LR extract presents very good activity (MIC 2.5 mg/mL) on the *Streptococcus* strains and good activity (MIC 5 mg/mL) on *S. aureus*.

**Conclusion.** The evaluated licorice root obtained from Romania can be considered a vegetal source for extracts with potential medicinal benefits. The ability to scavenge free radicals demonstrated good antioxidant activity, especially at 1000  $\mu\text{g/mL}$ , with a value close to that of ascorbic acid. The antibacterial assay revealed significant activity on the gram-positive strains of *S.pyogenes* and *S.pneumoniae*. These findings show that the methanolic licorice extract obtained from Romania can be considered for further biological studies and therapeutic applications.

**Key words:** *Glycyrrhiza glabra* L. root, methanolic extract, antioxidant activity, antimicrobial activity

#### Bibliography.

1. Fiore, C.; Eisenhut, M.; Ragazzi, E.; Zanchin, G.; Armanini, D. A History of the Therapeutic Use of Licorice in Europe. *J Ethnopharmacol* **2005**, *99*, 317–324, doi:10.1016/j.jep.2005.04.015.
2. Zhang, Q.; Ye, M. Chemical Analysis of the Chinese Herbal Medicine Gan-Cao (Licorice). *J Chromatogr A* 2009, *1216*, 1954–1969.
3. Licorice Extract Market Size, Sales & Demand to 2034 Available online: <https://www.futuremarketinsights.com/reports/licorice-extract-market>.
4. Sharma, V.; Pandey, S. Phytochemical Screening and Determination of Anti-Bacterial and Anti-Oxidant Potential of Glycyrrhiza Glabra Root Extracts Available online: [https://www.researchgate.net/publication/272162623\\_PHYTOCHEMICAL\\_SCREENING\\_AND\\_DETERMINATION\\_OF\\_ANTI-BACTERIAL\\_AND\\_ANTI-OXIDANT\\_POTENTIAL\\_OF\\_Glycyrrhiza\\_glabra\\_ROOT\\_EXTRACTS](https://www.researchgate.net/publication/272162623_PHYTOCHEMICAL_SCREENING_AND_DETERMINATION_OF_ANTI-BACTERIAL_AND_ANTI-OXIDANT_POTENTIAL_OF_Glycyrrhiza_glabra_ROOT_EXTRACTS)

#### Authors' ORCID

|                   |   |
|-------------------|---|
| Ștefana Avram     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4824-6769">https://orcid.org/0000-0002-4824-6769</a> |
| Daliana Minda     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7138-4908">https://orcid.org/0000-0002-7138-4908</a> |
| Zorița Diaconeasa | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5325-3859">https://orcid.org/0000-0002-5325-3859</a> |
| Delia Muntean     | <a href="https://orcid.org/0000-0001-9100-4530">https://orcid.org/0000-0001-9100-4530</a> |
| Corina Danciu     | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5999-1214">https://orcid.org/0000-0001-5999-1214</a> |



CZU: 615.322:582.477.6+615.277.3

## DATE PRIVIND EFECTULUL ANTITUMORAL AL PSEUDOFRACTELOR DE *JUNIPERUS COMMUNIS*

Alina-Arabela JOJIC<sup>1,2\*</sup>, Alexandra-Denisa SEMENESCU<sup>1,2</sup>, Codruța-Marinela  
ȘOICA<sup>1,2</sup>, Cristina-Adriana DEHELEAN<sup>1,2</sup>, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie, <sup>2</sup>Centrul de Cercetare pentru Evaluări Farmaco-Toxicologice,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, Romania

Autor corespondent: [alina.jojic@umft.ro](mailto:alina.jojic@umft.ro)

**Introducere.** Pseudofructele de *Juniperus communis* sunt recunoscute pentru utilizarea lor în fitoterapie pentru tratamentul unor afecțiuni urinare și digestive. Ele conțin compuși volatili (monoterpene, sesquiterpene), dar și compuși nevolatili precum polifenoli și diterpenele. Studiile anterioare au demonstrat efecte antiinflamatoare, antidiabetice și antiproliferative ale extractelor de ienupăr [1].

**Scopul lucrării.** Acest studiu s-a concentrat pe evaluarea activității antitumorale a fracției hidrosolubile din pseudofructele de *Juniperus communis* asupra liniei celulare de melanom uman A375, cu scopul de a observa efectele asupra viabilității celulare, morfologiei celulelor, confluenței și numărului de celule, integrității membranei celulare (prin testul LDH) și asupra formei nucleilor.

**Materia și metode.** Pseudo-fructele au fost măcinate și extrase cu etanol. Din extractul brut a fost apoi separată fracția solubilă în apă prin fracționări repetate lichid-lichid [2]. Fracția hidrosolubilă rezultată a fost analizată prin spectroscopie FTIR pentru identificarea grupelor funcționale, determinându-se conținutul total de polifenoli, folosind metoda Folin-Ciocalteu. Activitatea antioxidantă a fost măsurată prin testul DPPH. Efectele antitumorale au fost investigate prin teste de viabilitate celulară (MTT), analiza morfologică a celulelor și determinarea eliberării de lactat dehidrogenază (LDH).

**Rezultate.** Fracția hidrosolubilă din *Juniperus communis* a demonstrat o activitate antiproliferativă dozo-dependentă semnificativă asupra liniei celulare de melanom A375. Domeniul de concentrații testat a fost cuprins între 10-150 μg/mL. La cea mai mare concentrație, s-a observat o scădere a viabilității celulelor de melanom la 20%. Reducerea numărului de celule și a confluenței a fost direct proporțională cu creșterea concentrației extractului. Analiza morfologică a arătat modificări precum alungirea celulelor, formarea de fragmente apoptotice și detasarea acestora de pe placa de cultură. Testul LDH a indicat o creștere a permeabilității membranei celulare la concentrații mari, sugerând efecte citotoxice asupra celulelor de melanom.

**Concluzii.** Studiul a evidențiat potențialul antitumoral al fracției hidrosolubile din *Juniperus communis* asupra celulelor de melanom, prin reducerea viabilității celulare, inducerea apoptozei și creșterea citotoxicității. Rezultatele sugerează interesul substanțelor hidrosolubile din pseudofructele de ienupăr, fracție mai puțin studiată decât cea volatilă.

**Cuvinte cheie:** *Juniperus communis*, pseudofructe, activitate antitumorală, linie celulară A375

### Bibliografie.

1. Gonçalves AC, Flores-Félix JD, Coutinho P, Alves G, Silva LR, Zimbrow (*Juniperus communis* L.) as a promising source of bioactive compounds and biomedical activities: A review on recent trends. Int J Mol Sci., 2022, 23(6): 3197.
2. Jojic AA, Semenescu AD, Predescu I, Drăchici GA, Muntean D, Ardelean F, Ruse G, Gogulescu A, Șoica I, Hegheș A, Tchiakpe-Antal DS. *Juniperi galbulus*: screening of phytochemicals and bioactivity investigation of the aqueous extract. Farmacia, 2024, 72(4): 934-945

CZU: 615.322:582.477.6+615.277.3

## DATA REGARDING THE ANTI-CANCER EFFECTS OF *JUNIPERUS COMMUNIS* PSEUDOFRUITS

Alina-Arabela JOJIC<sup>1,2\*</sup>, Alexandra-Denisa SEMENESCU<sup>1,2</sup>, Codruța-Marinela ȘOICA<sup>1,2</sup>, Cristina-Adriana DEHELEAN<sup>1,2</sup>, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy, <sup>2</sup> Research Center for Pharmaco-Toxicological Evaluations, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania

Corresponding author\*: [alina.jojic@umft.ro](mailto:alina.jojic@umft.ro)

**Introduction.** The cone berries of *Juniperus communis* are recognized in phytotherapy for their use in the treatment of urinary and digestive disorders. They contain volatile compounds (monoterpenes, sesquiterpenes), but also non-volatile compounds such as polyphenols and diterpenes. Previous studies have demonstrated anti-inflammatory, anti-diabetic and anti-proliferative effects of juniper extracts [1].

**Aim of the study.** This study focused on evaluating the antitumor activity of the water-soluble fraction from Juniper pseudo-fruits on human melanoma cell line A375, with the aim of observing the effects on cell viability, cell morphology, cell confluence and cell number, cell membrane integrity (by LDH assay) and on the shape of the nuclei.

**Material and methods.** The pseudo-fruits were ground and extracted with ethanol. The water-soluble fraction was then separated from the crude extract by repeated liquid-liquid fractionations [2]. The resulting water-soluble fraction was analyzed by FTIR spectroscopy to identify the functional groups, followed by the determination of total polyphenols using the Folin-Ciocalteu method. Moreover, antioxidant activity was measured with the DPPH assay. Antitumor effects were investigated by cell viability assays (MTT), morphological analysis of cells and determination of lactate dehydrogenase (LDH) release.

**Results.** The water-soluble fraction of *Juniperus communis* demonstrated significant dose-dependent antiproliferative activity on the A375 melanoma cell line. The concentration range tested was 10-150 µg/mL. At the highest concentration, a decrease in melanoma cell viability down to 20% was observed. The reduction in cell number and confluency was directly proportional to the increase in extract concentration. Morphological analysis showed changes such as cell elongation, formation of apoptotic fragments and their detachment from the culture plate. The LDH assay indicated an increase in cell membrane permeability at high concentrations, suggesting cytotoxic effects on melanoma cells.

**Conclusions.** The study highlighted the antitumor potential of the water-soluble fraction of *Juniperus communis* on melanoma cells, by reducing cell viability, inducing apoptosis and increasing cytotoxicity. The results suggest the interest of water-soluble substances from juniper pseudo-fruits, representing a less studied fraction of the plant compared to the essential oils.

**Key words:** *Juniperus communis*, pseudo-fruits, anticancer activity, A375 cell line

### Bibliography.

1. Gonçalves AC, Flores-Félix JD, Coutinho P, Alves G, Silva LR, Zimbri ( *Juniperus communis* L.) as a promising source of bioactive compounds and biomedical activities: A review on recent trends. *Int J Mol Sci.*, 2022, 23(6): 3197.
2. Jójic AA, Semenescu AD, Predescu I, Drăchici GA, Muntean D, Ardelean F, Ruse G, Gogulescu A, Șoica I, Hegheș A, Tchiakpe-Antal DS. *Juniperi galbulus*: screening of phytochemicals and bioactivity investigation of the aqueous extract. *Farmacia*, 2024, 72(4): 934-945

### Authors' ORCID

Alexandra-Denisa Semenescu <https://orcid.org/0000-0001-7718-4168>  
 Codruța-Marinela Șoica <https://orcid.org/0000-0001-9029-1232>  
 Diana-Simona Tchiakpe-Anta <https://orcid.org/0000-0001-8107-8595>

CZU: 582.47:547.914:615.2

## SPECII DE CONIFERE – SURSĂ DE REZINE CU APLICARE TERAPEUTICĂ

Tatiana CALALB\*, Cornelia FURSENCO, Valeria TIMCIUC

Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introducere.** În flora mondială sunt multe specii de plante cu conținut de rezine, care sunt foarte eterogene în ceea ce privește caracteristicile fizico-chimice și compoziția chimică. Vom menționa speciile de conifere, care conform clasificării chimice, conțin 2 clase de rezine (oleorezine și gudroane sau pixuri). Produsele vegetale de conifere, bogate în rezine, au fost și sunt utilizate în medicina tradițională de diferite popoare, în special în regiunea Siberiană, Carpatică și Balcanică. Multiplele studii fitochimice și farmacologice le-au determinat ca produse vegetale oficinale în fitoterapia contemporană.

**Scopul lucrării.** Identificarea și analiza lucrărilor științifice cu referire la specii de conifere cu conținut de rezine.

**Material și metode:** Studiul a fost efectuat în baza lucrărilor științifice de pe platformele informaționale de date (Google Scholar, Science Direct, PubMed). Selectarea și analiza studiilor (cca 50) a fost efectuată prin cuvintele-cheie: conifere, oleorezine, gudroane, compoziția chimică, acțiune și întrebuintare terapeutică.

**Rezultate.** La categoria de oleorezine au fost identificate specii din g. *Pinus* (*P. sylvestris*, *P. nigra*, *P. maritima*) cu produsul vegetal *Terebentina communis*, care reprezintă o oleorezină oxidată, conține acizi diterpenici (60-80%), pinen, caren (15-30%) și principii amare (până la 10%), cu acțiune revulsivă, rubefiantă în artroze și reumatism. Alt produs vegetal este *Colophonium* – un rezidiu solid, rezultat în urma distilării terebentinei la 150°C și presiune scăzută, bogat în acizi rezinici diterpenici (90% abietic acid) și substanțe amare, utilizat la prepararea emplastrilor. În această categorie se înscrie și sp. *Larix decidua* cu produsul vegetal *Terebentina veneta* (acizi rezinici 55-65%; pinen, terpineol și substanțe amare, până la 22%) cu acțiune revulsivă, rubefiantă, antiseptică (în bronșite și pneumonii) și *Abies balsamea* cu produsul *Balsamum canadense* (acizi rezinici 70%; pinen și acetat de bornil - 15-25%) cu aplicație, în special, în montarea micropreparatelor. În categoria de gudroane, care se obțin prin distilarea uscată a lemnului la 150-250°C, ne referim iar la sp. *P. sylvestris* și *P. maritima* cu produsul vegetal *Pix liquida*, bogat în fenoli (catechol, guaiacol, crezol, vanilal) cu acțiune expectorantă, bactericidă (în afecțiuni pulmonare), parazitoidă (pediculoză) și cicatrizantă (dermatoze, eczeme). De asemenea, menționăm și sp. *Juniperus oxycedrus* cu produsul *Pix Cadi Juniperi oxicedri*, bogat în sescviterpene, fenoli, acid acetic și mentol, care determină acțiunea antiseptică, cicatrizantă (psoriasis, dermatoze) și parazitoidă (scabie și pediculoză). Studiile recente denotă că rezinele din conifere posedă și acțiune antinflamatoare, antioxidantă, citostatică și anticancerigenă (1,2).

**Concluzii.** Unele specii de conifere din g. *Pinus*, *Larix*, *Abies*, *Juniperus* sunt identificate ca sursă de produse vegetale cu conținut de oleorezine și gudroane, care se deosebesc după compoziția chimică, ce determină diferite acțiuni farmaco-terapeutice.

**Cuvinte cheie:** Conifere, rezine, oleorezine, gudroane, compoziția chimică, utilizare

### Bibliografie.

1. Batista J., Uecker A., Holandino C. et al. A scoping review on the Therapeutic Potential of Resin From the Species *Larix decidua* Mill. [Pinaceae] to Treat Ulcerating Wounds, In: Front. Pharmacol., Sec. Ethnopharmacology, vol.13, 2022.
2. Papp N., Purger D., Czige S. et al. The Importance of Pine Species in the Ethnomedicine of Transylvania (Romania). In: Plants, Issus 11, 2331, 2022

CZU: 582.47:547.914:615.2

## CONIFEROUS SPECIES – A SOURCE OF RESINS WITH THERAPEUTIC APPLICATION

Tatiana CALALB\*, Cornelia FURSENCO, Valeria TIMCIUC

Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introduction.** Many plant species worldwide contain resins, which are highly heterogeneous in their physicochemical properties and chemical composition. This paper focuses on conifer species, which, according to chemical classification, contain two classes of resins: oleoresins and tars. Plant products from conifers rich in resins have been used in traditional medicine by various cultures, particularly in the Siberian, Carpathian, and Balkan regions. Numerous phytochemical and pharmacological studies have established these products as officinal in contemporary phytotherapy.

**Aim of study:** This paper aims to identify and analyze scientific works regarding conifer species containing resins.

**Material and methods.** The study was conducted using scientific papers accessed through information platforms such as Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed. Selection and analysis of about 50 studies were performed using Key words: conifers, oleoresins, tars, chemical composition, action, and therapeutic uses.

**Results.** In the category of oleoresins, species from the genus *Pinus* (*P. sylvestris*, *P. nigra*, *P. maritima*) were identified, with the plant product *Terebentina communis*, which represent an oxidized oleoresin, contains diterpenic acids (60–80%), pinenes, carenes (15–30%), and bitter principles (up to 10%). This product has a revulsive and rubefacient action in cases of arthrosis and rheumatism. Another plant product is *Colophonium*, a solid residue resulting from the distillation of turpentine at 150°C and low pressure, rich in diterpenic resin acids (905 – abietic acid) and bitter substances, used in the preparation of plasters. This category also includes *Larix decidua* species with the plant product *Terebentina veneta* (resin acids 55–65%, pinenes, terpineol, and bitter substances up to 22%), with revulsive, rubefacient, and antiseptic actions (in bronchitis and pneumonia), and *Abies balsamea* with the product *Balsamum canadense* (70% resin acids, 15-25% pinenes, and bornyl acetate), primarily used in the preparation of micropreparations. In the category of tars, which are obtained by dry distillation of wood at 150-250°C, species such as *P. sylvestris* and *P. maritima* are notable for the plant product *Pix liquida*, rich in phenols (catechol, guaiacol, cresol, vanillin), with expectorant, bactericidal (in pulmonary diseases), parasitocidal (for pediculosis) and wound healing (dermatoses, eczema) actions. Also, *Juniperus oxycedrus* species is mentioned with the product *Pix Juniperi oxycedri*, rich in sesquiterpenes, phenols, acetic acid, and menthol, which exhibits antiseptic, cicatrizing (for psoriasis and dermatoses), and parasitocidal (for scabies and pediculosis) actions. Recent studies indicate that resins from conifers also possess anti-inflammatory, antioxidant, cytostatic, and anticancer properties (1, 2).

**Conclusions.** Some conifer species from the genera *Pinus*, *Larix*, *Abies*, and *Juniperus* have been identified as sources of plant products containing oleoresins and tars, which differ in their chemical composition, leading to distinct pharmacotherapeutic actions.

**Key words:** Conifers, resins, oleoresins, tars, chemical composition, use.

### Bibliography.

1. Batista J., Uecker A., Holandino C. et al. A scoping review on the Therapeutic Potential of Resin From the Species *Larix decidua* Mill. [Pinaceae] to Treat Ulcerating Wounds, In: Front. Pharmacol., Sec. Ethnopharmacology, vol.13, 2022.
2. Papp N., Purger D., Czige S. et al. The Importance of Pine Species in the Ethnomedicine of Transylvania (Romania). In: Plants, Issus 11, 2331, 2022

### Authors' ORCID

Cornelia Fursenco

<https://orcid.org/0000-0003-0692-6819>

Tatiana Calalb

<https://orcid.org/0000-0002-8303-3670>



CZU: 663.93:581.91

## EVALUAREA POTENȚIALULUI IRITANT AL EXTRACTELOR DIN SEMINȚE DE CAFEA VERDE (*COFFEA ARABICA*) PRIN TESTUL HET-CAM

Grațiana RUSE\*, Ștefana AVRAM, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara, România

Autor corespondent\*: [gratiana.ruse@umft.ro](mailto:gratiana.ruse@umft.ro)

**Introducere.** Semințele verzi de *Coffea arabica* sunt o sursă bogată de antioxidanți, în special acizi clorogenici, cu rol esențial în protecția celulelor împotriva stresului oxidativ și a factorilor de mediu nocivi, precum radiațiile UV și poluarea [1]. Pe lângă efectele antioxidante și protecția celulară, acestea contribuie la susținerea metabolismului și reducerea inflamației. Prezentul studiu urmărește evaluarea potențialului iritant și a efectelor asupra angiogenezei ale extractelor din semințe netorefiate de *Coffea arabica*, utilizând testul HET-CAM. Cercetări anterioare indică faptul că nanoemulsiile din uleiul de semințe verzi de *Coffea arabica*, respectiv din reziduul acestora sunt compatibile cu țesutul de tip mucoasă și nu induc iritații [2].

**Scopul lucrării.** Acest studiu extinde evaluarea profilului de siguranță și tolerabilitate al extractului din semințe verzi de *Coffea arabica*, pentru a contribui la înțelegerea aplicabilității acestora în formule cosmetice și terapeutice destinate regenerării și protecției tisulare.

**Material și metodă:** Pentru a determina gradul de siguranță *in vivo* și a examina răspunsul tisular inflamator al extractelor din semințe verzi de *Coffea arabica*, s-a utilizat testul HET-CAM (Hen's Egg Test on the Chorioalantoic Membrane). Acesta reprezintă o metodă semicantitativă folosită pentru a analiza reacțiile inflamatorii ale membranei corioalantoidiene (CAM) a embrionului de găină. Extractele testate (extractul etanolic și apos) au fost evaluate la trei concentrații diferite: 100 μg/mL, 200 μg/mL și 400 μg/mL.

**Rezultate.** La concentrația cea mai mare, extractele au fost bine tolerate, fără a provoca iritații sau alterări ale vaselor de sânge, precum hemoragii sau liza vasculară. Comparativ cu controlul pozitiv, SLS (Sodium Lauryl Sulfate), care a indus un răspuns iritant sever, extractele de *Coffea arabica* s-au comportat similar cu controlul negativ, fără efecte iritative semnificative, conform scalei Luepke. De asemenea, extractul etanolic a avut o influență semnificativă asupra angiogenezei.

**Concluzii.** Aceste rezultate sugerează că extractele de *Coffea arabica* au un potențial promițător în aplicații terapeutice și cosmetice, în special în regenerarea tisulară și vindecarea rănilor. Evaluări suplimentare sunt necesare pentru a determina eficacitatea lor pe termen lung și pentru a extinde aplicabilitatea în diverse domenii medicale și dermatologice.

**Cuvinte cheie:** *Coffea arabica*, semințe verzi de cafea, membrana corioalantoidă

### Bibliografie.

1. Cho YH, Bahuguna A, Kim HH, Kim DI, Kim HJ, Yu JM, Jung HG, Jang JY, Kwak JH, Park GH, Kwon OJ, Cho YJ, An JY, Jo C, Kang SC, An BJ. Potential effect of compounds isolated from *Coffea arabica* against UV-B induced skin damage by protecting fibroblast cells. *J Photochem Photobiol B*. 2017;174:323-332.
2. Buzanello EB, Lopes S, Coelho DS, Voyten AP, Fanan S, Mazzarino L, Maraschin M. Biological activities of green coffee nanoemulsions evaluated through alternative methods: MTT, cellular proliferation, and HET-CAM assays. *Biotechnology Research and Innovation Journal*. 2023; 7(1): e2023011.

CZU: 663.93:581.91

**EVALUATION OF THE IRRITANT POTENTIAL OF GREEN COFFEE (*COFFEA ARABICA*) SEED EXTRACTS BY THE HET-CAM ASSAY****Grațiana RUSE\*, Ștefana AVRAM, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL***Faculty of Pharmacy, „Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy Timișoara, Romania*Corresponding author\*: [gratiana.ruse@umft.ro](mailto:gratiana.ruse@umft.ro)

**Introduction.** *Coffea arabica* green seeds are a rich source of antioxidants, especially chlorogenic acids, which play an essential role in protecting cells against oxidative stress and harmful environmental factors such as UV radiation and pollution [1]. In addition to their antioxidant effects and cellular protection, they contribute to support metabolism and reduce inflammation. The current study aims to evaluate the irritant potential and the effects on the angiogenesis of extracts from *Coffea arabica* green seeds using the HET-CAM assay. Previous research indicates that nanoemulsions from *Coffea arabica* green seed oil, respectively their residue [2] are compatible with mucosal tissue and do not induce irritation.

**Aim of the study.** This study extends the evaluation of the safety and tolerability profile of *Coffea arabica* green seed extract, to contribute to the understanding of their applicability in cosmetic and therapeutic formulations for tissue regeneration and protection.

**Material and methods.** To determine the *in vivo* safety and examine the inflammatory tissue response of *Coffea arabica* green seed extracts, the Hen's Egg Test on the Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) was used. This is a semi-quantitative method used to analyze inflammatory reactions of the chorioallantoic membrane (CAM) of the hen embryo. The extracts tested (ethanolic crude extract and aqueous extract fraction) were evaluated at three different concentrations: 100 µg/mL, 200 µg/mL, and 400 µg/mL.

**Results.** At the highest concentration, the extracts were well tolerated, without causing irritation or alterations of blood vessels, such as hemorrhages or vascular lysis. Compared with the positive control, SLS (Sodium Lauryl Sulfate), which induced a severe irritant response, *Coffea arabica* extracts behaved similarly to the negative control, with no significant irritative effects according to the Luepke scale. The ethanolic extract also had a significant influence on angiogenesis.

**Conclusions.** These results suggest that *Coffea arabica* extracts have promising potential for use in therapeutic and cosmetic applications, particularly in tissue regeneration and wound healing. Further evaluations are needed to determine their long-term efficacy and to extend their applicability in various medical and dermatological fields.

**Key words:** *Coffea arabica*, green coffee seeds, chorioallantoic membrane

**Bibliography.**

1. Cho YH, Bahuguna A, Kim HH, Kim DI, Kim HJ, Yu JM, Jung HG, Jang JY, Kwak JH, Park GH, Kwon OJ, Cho YJ, An JY, Jo C, Kang SC, An BJ. Potential effect of compounds isolated from *Coffea arabica* against UV-B induced skin damage by protecting fibroblast cells. *J Photochem Photobiol B*. 2017 Sep;174:323-332.
2. Buzanello EB, Lopes S, Coelho DS, Voyten AP, Fanan S, Mazzarino L, Maraschin M. Biological activities of green coffee nanoemulsions evaluated through alternative methods: MTT, cellular proliferation, and HET-CAM assays. *Biotechnology Research and Innovation Journal*. 2023; 7(1): e2023011

**Authors' ORCID**

Ștefana Avram

<https://orcid.org/0000-0002-4824-6769>

Diana-Simona Tchiakpe-Antal

<https://orcid.org/0000-0001-8107-8595>

CZU: 582.949.22:581.9

## STUDIES ON THE PHYTOTOXIC EFFECTS OF AN EXTRACT FROM *AJUGA GENEVENSIS*

Georgiana NIȚULESCU, George Mihai NIȚULESCU\*, Maria-Bianca IONIȚĂ,  
Ana-Maria GRIGORE, Remus-Ștefan ISTRĂTESCU, Cerasela Elena GÎRD,  
Emanuela-Alice LUȚĂ, Octavian Tudorel OLARU

Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest,  
Romania

Corresponding author\*: [george.nitulescu@umfcd.ro](mailto:george.nitulescu@umfcd.ro)

**Introduction.** *Ajuga sp.* is a genus of herbaceous plants belonging to the Lamiaceae family. The species are widely distributed across Europe, Asia, and North Africa and have been traditionally used in folk medicine for its sedative properties, antihemorrhagic benefits, anti-inflammatory effects, and because it promotes wound healing. The aerial parts of *Ajuga* plants are rich in bioactive compounds such as phenolic acids, flavonoids, iridoids, diterpenes, triterpenes [1]. Previous *in vitro* and *in vivo* research has demonstrated the following actions: anti-malarial, antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, antipyretic, and antiproliferative [2]. Recent research has aimed at isolating and identifying specific compounds from *Ajuga sp.* to further understand their mechanisms of action and explore their potential therapeutic applications.

**Aim of the study.** Evaluation the phytotoxicity of *Ajuga genevensis* extract using *Lemna minor* (Araceae) and *Riccia fluitans* (Ricciaceae) as biological material.

**Material and methods.** The aqueous extract was obtained by refluxing the aerial parts with water, followed by concentration using a rotary evaporator and lyophilization. The tested concentrations were as follows: 1000 µg/mL, 750 µg/mL, 500 µg/mL, 250 µg/mL, 100 µg/mL, and 50 µg/mL. The investigation focused on the toxicity of the extract over a period of 16 days, with observations recorded on days 0, 1, 5, 6, 8, and 16. Each test was conducted in duplicate to ensure reliability of the results. Water served as the control in this experiment. The following parameters were evaluated: biomass over 16 days, measured using an analytical balance; leaf area of *Lemna minor* at intervals of 0, 1, 5, 6, 8, and 16 days, analyzed with the ImageJ software; segment length of *Riccia fluitans* at the same intervals (0, 1, 5, 6, 8, and 16 days), also assessed using ImageJ; color intensity, indicated by chlorophyll content, for both *Lemna minor* and *Riccia fluitans* at days 0 and 16, measured with ImageJ[3].

### Results.

1. The effect of the extract on the surface of *L. minor* leaves: at the concentrations of 50, 100 and 1000 µg/mL (74.19; 75.64; and 86.57), an inhibitory effect was found compared to the control (114.09). At concentrations between 250 and 750 µg/mL, the effect was similar to that observed in the control.
2. The effect of the extract on the mass of *L. minor* plants: the tested extract visibly influences *L. minor* biomass in a stimulatory manner.
3. The effect of the extract on the length of segments of *R. fluitans*: at concentrations 750 and 1000 µg/mL (32.07 and 46.49), a strong inhibitory effect was found compared to the control; at concentrations of 250 and 500 µg/mL (61.32 and 55.36) an inhibitory effect was found compared to the control (72.07); at the concentration of 50 µg/mL (75.74), the effect was similar to that observed in the control; at the concentration of 100 µg/mL (80.73) the effect was slightly stimulatory.

4. The effect of the extract on the mass of *R. fluitans* plants: The extract influenced the biomass in very small limits, no correlation between the concentration and it being evident.

**Conclusion.** Ajuga extract has a different impact on the two aquatic plant species. In *Lemna minor*, medium concentrations stimulate growth compared to the control, while extremes are inhibitory. In contrast, on *Riccia fluitans*, the extract had an inhibitory effect at higher concentrations and a slight stimulation only at 100 µg/mL, indicating a varied sensitivity.

#### Bibliography.

1. Göger, F.; Bileşiklerin, F.; Karakterizasyonu, F.; Aktiviteleri, B.; et al. Phytochemical Characterization of Phenolic Compounds by LC-MS/MS and Biological Activities of Ajuga Reptans L., Ajuga Salicifolia (L.) Schreber and Ajuga Genevensis L. from Turkey. *Turkish J. Pharm. Sci.* **2021**, *18*, 616, doi:10.4274/TJPS.GALENOS.2021.33958.
2. Toiu, A.; Mocan, A.; Vlase, L.; Pârvu, A.E.; Vodnar, D.C.; Gheldiu, A.M.; Moldovan, C.; Oniga, I. Comparative Phytochemical Profile, Antioxidant, Antimicrobial and In Vivo Anti-Inflammatory Activity of Different Extracts of Traditionally Used Romanian Ajuga Genevensis L. and A. Reptans L. (Lamiaceae). *Molecules* **2019**, *24*, doi:10.3390/MOLECULES24081597.
3. Haffner, O.; Kučera, E.; Drahoš, P.; Cigánek, J.; Kozáková, A.; Urminská, B. Lemna Minor Bioassay Evaluation Using Computer Image Analysis. *Water* **2020**, *12*, Page 2207 **2020**, *12*, 2207, doi:10.3390/W12082207.

---

**Acknowledgment:** This research was supported by „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

---

CZU: 582.949.22:581.9

### STUDII PRIVIND EFECTELE FITOTOXICE ALE UNUI EXTRACT DIN *AJUGA GENEVENSIS*

Georgiana NIȚULESCU, George Mihai NIȚULESCU\*, Maria-Bianca IONIȚĂ,  
Ana-Maria GRIGORE, Remus-Ștefan ISTRĂTESCU, Cerasela Elena GÎRD,  
Emanuela-Alice LUȚĂ, Octavian Tudorel OLARU

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,  
România

Autor corespondent\*: [george.nitulescu@umfcd.ro](mailto:george.nitulescu@umfcd.ro)

**Introducere.** *Ajuga sp.* este un gen de plante erbacee aparținând familiei Lamiaceae. Speciile sunt larg răspândite în Europa, Asia și Africa de Nord și au fost utilizate tradițional în medicina populară pentru proprietățile lor sedative, antihemoragice, efecte antiinflamatoare și cicatrizante. Părțile aeriene ale plantelor *Ajuga* sunt bogate în compuși bioactivi precum acizii fenolici, flavonoidele, iridoidele, diterpenele și triterpenele [1]. Cercetările anterioare, *in vitro* și *in vivo*, au demonstrat următoarele acțiuni: antimalarică, antimicrobiană, antioxidantă, antiinflamatoare, antipiretică și antiproliferativă [2]. Cercetările recente au vizat izolarea și identificarea compușilor specifici din *Ajuga sp.* pentru a înțelege mai bine mecanismele lor de acțiune și a explora potențialele lor aplicații terapeutice.

**Obiectiv:** Evaluarea fitotoxicității extractului de *Ajuga genevensis* utilizând *Lemna minor* (Araceae) și *Riccia fluitans* (Ricciaceae) ca material biologic.

**Material și metode.** Extractul apos a fost obținut prin refluxarea părților aeriene cu apă, urmată de concentrarea prin rotaevaporare și liofilizare. Concentrațiile testate au fost următoarele: 1000 µg/mL, 750 µg/mL, 500 µg/mL, 250 µg/mL, 100 µg/mL, respectiv 50 µg/mL. Investigația a evaluat toxicitatea extractului pe o perioadă de 16 zile, cu



Înregistrarea observațiilor în zilele 0, 1, 5, 6, 8 și 16. Fiecare test a fost efectuat în duplicat pentru a asigura fiabilitatea rezultatelor. Apa a fost folosită ca martor în acest experiment. Au fost evaluați următorii parametri: biomasa pe parcursul a 16 zile, măsurată cu ajutorul unei balanțe analitice; aria frunzelor de *Lemna minor* la intervalele de 0, 1, 5, 6, 8 și 16 zile, analizată cu software-ul ImageJ; lungimea segmentelor de *Riccia fluitans* la aceleași intervale (0, 1, 5, 6, 8 și 16 zile), evaluată tot cu ImageJ; intensitatea culorii, indicată de conținutul de clorofilă, pentru ambele specii în zilele 0 și 16, măsurată cu ImageJ [3].

### Rezultate.

1. Efectul extractului asupra suprafeței frunzelor de *L. minor*: la concentrațiile de 50, 100 și 1000  $\mu\text{g/mL}$  (74.19; 75.64; și 86.57), s-a constatat un efect inhibitor comparativ cu martorul (114.09). La concentrații între 250 și 750  $\mu\text{g/mL}$ , efectul a fost similar cu cel observat la martor.
2. Efectul extractului asupra masei plantelor *L. minor*: extractul testat influențează vizibil biomasa *L. minor* într-un mod stimulator.
3. Efectul extractului asupra lungimii segmentelor de *R. fluitans*: la concentrațiile de 750 și 1000  $\mu\text{g/mL}$  (32.07 și 46.49), s-a constatat un efect inhibitor puternic comparativ cu martorul; la concentrațiile de 250 și 500  $\mu\text{g/mL}$  (61.32 și 55.36), s-a constatat un efect inhibitor comparativ cu martorul (72.07); la concentrația de 50  $\mu\text{g/mL}$  (75.74), efectul a fost similar cu cel observat la martor; la concentrația de 100  $\mu\text{g/mL}$  (80.73) efectul a fost ușor stimulator.
4. Efectul extractului asupra masei plantelor *R. fluitans*: extractul a influențat biomasa în limite foarte mici, nefiind evidentă nicio corelație între concentrație și aceasta.

**Concluzie:** Extractul de *Ajuga* are un impact diferit asupra celor două specii de plante acvatice. La *Lemna minor*, concentrațiile medii stimulează creșterea în comparație cu martorul, în timp ce concentrațiile extreme sunt inhibitoare. În contrast, la *Riccia fluitans*, extractul a avut un efect inhibitor la concentrații mai mari și o ușoară stimulare doar la 100  $\mu\text{g/mL}$ , indicând o sensibilitate variată.

### Bibliografie.

1. Göger, F.; Bileşiklerin, F.; Karakterizasyonu, F.; Aktiviteleri, B.; et al. Phytochemical Characterization of Phenolic Compounds by LC-MS/MS and Biological Activities of *Ajuga Reptans* L., *Ajuga Salicifolia* (L.) Schreber and *Ajuga Genevensis* L. from Turkey. *Turkish J. Pharm. Sci.* **2021**, *18*, 616, doi:10.4274/TJPS.GALENOS.2021.33958.
2. Toiu, A.; Mocan, A.; Vlase, L.; Pârnu, A.E.; Vodnar, D.C.; Gheldiu, A.M.; Moldovan, C.; Oniga, I. Comparative Phytochemical Profile, Antioxidant, Antimicrobial and In Vivo Anti-Inflammatory Activity of Different Extracts of Traditionally Used Romanian *Ajuga Genevensis* L. and *A. Reptans* L. (Lamiaceae). *Molecules* **2019**, *24*, doi:10.3390/MOLECULES24081597.
3. Haffner, O.; Kučera, E.; Drahoš, P.; Cigánek, J.; Kozáková, A.; Urminská, B. *Lemna Minor* Bioassay Evaluation Using Computer Image Analysis. *Water* **2020**, *12*, Page 2207 **2020**, *12*, 2207, doi:10.3390/W12082207.

---

**Finanțare: Această cercetare a fost susținută financiar de Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România**

---

### Authors' ORCID

|                        |   |
|------------------------|---|
| Georgiana Nițulescu    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2162-3069">https://orcid.org/0000-0002-2162-3069</a> |
| George Mihai Nițulescu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2978-8052">https://orcid.org/0000-0002-2978-8052</a> |
| Maria-Bianca Ioniță    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4967-7146">https://orcid.org/0000-0003-4967-7146</a> |
| Cerasela Elena Gîrd    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4372-4335">https://orcid.org/0000-0003-4372-4335</a> |
| Emanuela-Alice Luță    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6903-3260">https://orcid.org/0000-0002-6903-3260</a> |
| Octavian Tudorel Olaru | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6904-3066">https://orcid.org/0000-0001-6904-3066</a> |

CZU: 582.757.2:615.07

**STUDIUL FARMACO-BOTANIC ȘI TOXICOLOGIC AL UNEI SPECII DIN FAMILIA  
*EUPHORBIACEAE*****George Mihai NIȚULESCU, Ana-Maria GRIGORE, Maria-Bianca IONIȚĂ,  
Remus-Ștefan ISTRĂTESCU, Dragoș-Paul MIHAI, Georgiana NIȚULESCU\*,  
Corina ANDREI, Octavian Tudorel OLARU***Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie Carol Davila, București,  
România*Autor corespondent: [georgiana.nitulescu@umfcd.ro](mailto:georgiana.nitulescu@umfcd.ro)

**Introducere.** *Euphorbia peplus* este o plantă anuală, erbacee, din familia Euphorbiaceae, întâlnită în regiunile temperate ale Emisferei Nordice. Latexul său este recunoscut pentru numeroase proprietăți medicinale, fiind utilizat pentru tratarea diverselor afecțiuni cutanate, cum ar fi verucile, petele solare și chiar cancerul de piele [1]. Acesta prezintă, de asemenea, efecte antiinflamatoare, antipiretice, expectorante, antihelmintice și antimicrobiene [2], însă poate provoca iritații în doze neadecvate. Studiile fitochimice au identificat prezența unor compuși activi precum ingenol mebutat, diterpene și polifenoli [3], cu acțiuni antiinflamatoare, analgezice și antimicrobiene. În Australia, latexul este utilizat frecvent în tratamente casnice pentru keratoză actinică și cancer de piele [4], iar ingenol mebutatul a fost aprobat ca ingredient activ în medicamentul Picato® [5].

**Obiective:** Studiul își propune verificarea identității speciei *Euphorbia peplus* și evaluarea efectelor toxice ale extractului apos din partea aeriană a plantei asupra crustaceului *Daphnia magna*.

**Material și metode:** Identificarea speciei a fost realizată prin analiză macroscopică și microscopică. Caracterile macroscopice au fost stabilite utilizând stereomicroscopul. Examinările microscopice au fost realizate pe secțiuni transversale din rădăcină, tulpină și frunză, precum și pe preparate superficiale din frunze și flori, utilizând tehnica dublei colorații cu verde de iod și carmin alaun [6]. Extractul apos a fost obținut prin reflux, iar testarea toxicității s-a efectuat prin metoda diluțiilor succesive (100, 50, 25, 12,5, 6,25, 2,5 μg/μL), letalitatea fiind înregistrată la 24 și 48 de ore. Concentrația letală 50% (CL<sub>50</sub>) a fost determinată prin interpolare pe curba de letalitate, în funcție de logaritmul concentrației și letalitate, utilizând metoda celor mai mici pătrate. De asemenea, au fost calculate intervalul de încredere (IC95%) și coeficientul de corelare [7].

**Rezultate.** Analiza macroscopică a *Euphorbia peplus* a evidențiat rădăcina pivotantă, tulpina erectă, de culoare verde sau roșcată, frunze lat-ovate cu vârf obtuz, foliole involucrare ovate, romboidale și glandele cianțului bicornute. La nivel microscopic, rădăcina prezintă structură secundară, tulpina are structură secundară incompletă, iar frunza are o structură asimetrică, heterogenă. Testele de toxicitate au indicat o letalitate de 0% la concentrații de 2,5 și 6,25 μg/mL după 24 de ore, în timp ce concentrațiile peste 50 μg/mL au provocat o letalitate de 100%. Coeficientul de corelare pentru letalitatea la 24 de ore a fost 0,9779, cu un IC95% între 23,46 și 28,20 μg/mL, iar CL<sub>50</sub> a fost de 25,72 μg/mL. După 48 de ore, toxicitatea nu a crescut semnificativ, coeficientul de corelare fiind 0,8815, cu un IC95% între 15,11 și 24,50 μg/mL și o CL<sub>50</sub> de 19,24 μg/mL. Corelarea între concentrație și efect a fost puternică în ambele cazuri.

**Concluzii.** Examinările macroscopică și microscopică au confirmat identitatea speciei, prin identificarea caracterelor morfologice și anatomice specifice. Studiul toxicității a evidențiat o toxicitate moderată a extractului apos asupra *Daphnia magna*. Extractul apos prezintă o toxicitate ridicată, având o CL<sub>50</sub> sub 30 μg/mL. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a evalua siguranța utilizării produselor pe bază de *Euphorbia peplus*.

**Bibliografie.**

1. Ernst, M.; Grace, O.M.; Saslis-Lagoudakis, C.H.; Nilsson, N.; Simonsen, H.T.; Rønsted, N. Global Medicinal Uses of *Euphorbia* L. (Euphorbiaceae). *J. Ethnopharmacol.* 2015, 176, 90–101, doi:10.1016/J.JEP.2015.10.025.

2. Kemboi, D.; Peter, X.; Langat, M.; Tembu, J. A Review of the Ethnomedicinal Uses, Biological Activities, and Triterpenoids of Euphorbia Species. *Molecules* 2020, 25, doi:10.3390/MOLECULES25174019.
3. Min, X.Y.; Chen, Y.N.; Li, D.M.; Mu, Q.Y.; Zhang, Z.T.; Fang, X. Chemical Constituents of Euphorbia Peplus. *Biochem. Syst. Ecol.* 2021, 98, 104307, doi:10.1016/J.BSE.2021.104307.
4. Fernando, S.F. Investigation into Two Australian Medicinal Plants Viola Odorata and Euphorbia Peplus for Anticancer Agents. 2002.
5. Aylward, J.; Parsons, P.; Suhrbier, A.; Ogbourne, S.; Cozzi, S.-J. *Picato® (Ingenol Mebutate) Gel: Case Study*; National Health and Medical Research Council, 2018;
6. Olaru O.T, Anghel A.I., Istudor V., Ancuceanu R.V., D.M. Contributions to the Pharmacognostical and Phytobiological Study of Fallopia Aubertii (L. Henry) Holub. (Polygonaceae) – Farmacia Journal. *Farm. J.* 2013, 61, 991–999.
7. Olaru, O.T.; Șeremet, O.C., Petrescu, M., Sălăgean, A., Velescu, B. Ș.; Nițulescu, G.M. Toxicity Evaluation and Polyphenols Assessment of Some Extracts from Indigenous Euphorbia Species. 2014, 24, 43–54.

---

**Finanțare: Această cercetare a fost susținută de Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România**

---

CZU: 582.757.2:615.07

**PHARMACOBOTANICAL AND TOXICOLOGICAL STUDY OF A SPECIES FROM THE EUPHORBIACEAE FAMILY**

**George Mihai NIȚULESCU, Ana-Maria GRIGORE, Maria-Bianca IONIȚĂ,  
Remus-Ștefan ISTRĂTESCU, Dragoș-Paul MIHAI, Georgiana NIȚULESCU\*,  
Corina ANDREI, Octavian Tudorel OLARU**

*Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest,  
Romania*

Corresponding author\*: [georgiana.nitulescu@umfcd.ro](mailto:georgiana.nitulescu@umfcd.ro)

**Introduction.** Euphorbia peplus is an annual herbaceous plant from the Euphorbiaceae family, found in temperate regions of the Northern Hemisphere. Its latex is recognized for numerous medicinal properties, being used to treat various skin conditions, such as warts, sunspots, and even skin cancer [1]. It also exhibits anti-inflammatory, antipyretic, expectorant, anthelmintic, and antimicrobial effects [2], but can cause irritation in inappropriate doses. Phytochemical studies have identified the presence of active compounds such as ingenol mebutate, diterpenes, and polyphenols [3], with anti-inflammatory, analgesic, and antimicrobial actions. In Australia, the latex is commonly used in home treatments for actinic keratosis and skin cancer [4], and ingenol mebutate has been approved as an active ingredient in the drug Picato® [5].

**Objectives:** The study aims to verify the identity of the Euphorbia peplus species and evaluate the toxic effects of the aqueous extract from the aerial part of the plant on the crustacean *Daphnia magna*.

**Material and methods.** Species identification was carried out through macroscopic and microscopic analysis. Macroscopic characteristics were established using a stereomicroscope. Microscopic examinations were conducted on cross-sections of the root, stem, and leaf, as well as on superficial leaf and flower preparations, using the double staining technique with iodine green and alum carmine [6]. The aqueous extract was obtained through reflux, and toxicity testing was performed using the successive dilution method (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 2.5 μg/μL), with lethality recorded at 24 and 48 hours. The 50% lethal concentration (LC<sub>50</sub>) was determined by interpolation on the lethality curve, based on the logarithm of concentration and lethality, using

the least squares method. Additionally, the confidence interval (CI95%) and correlation coefficient were calculated [7].

**Results.** The macroscopic analysis of *Euphorbia peplus* highlighted a taproot, an erect green or reddish stem, broadly ovate leaves with obtuse tips, ovate to rhomboidal involucre bracts, and bicornuate glands of the cyathium. Microscopically, the root exhibits secondary structure, the stem has incomplete secondary structure, and the leaf has an asymmetrical, heterogeneous structure. Toxicity tests indicated 0% lethality at concentrations of 2.5 and 6.25  $\mu\text{g/mL}$  after 24 hours, while concentrations above 50  $\mu\text{g/mL}$  caused 100% lethality. The correlation coefficient for lethality at 24 hours was 0.9779, with a CI95% between 23.46 and 28.20  $\mu\text{g/mL}$ , and the  $\text{LC}_{50}$  was 25.72  $\mu\text{g/mL}$ . After 48 hours, toxicity did not increase significantly, with a correlation coefficient of 0.8815, a CI95% between 15.11 and 24.50  $\mu\text{g/mL}$ , and an  $\text{LC}_{50}$  of 19.24  $\mu\text{g/mL}$ . The correlation between concentration and effect was strong in both cases.

**Conclusions.** Macroscopic and microscopic examinations confirmed the species identity by identifying specific morphological and anatomical features. The toxicity study highlighted moderate toxicity of the aqueous extract on *Daphnia magna*. The aqueous extract exhibits high toxicity, with an  $\text{LC}_{50}$  below 30  $\mu\text{g/mL}$ . Further research is needed to assess the safety of using *Euphorbia peplus*-based products.

### Bibliography.

1. Ernst, M.; Grace, O.M.; Saslis-Lagoudakis, C.H.; Nilsson, N.; Simonsen, H.T.; Rønsted, N. Global Medicinal Uses of *Euphorbia* L. (Euphorbiaceae). *J. Ethnopharmacol.* 2015, 176, 90–101, doi:10.1016/J.JEP.2015.10.025.
2. Kemboi, D.; Peter, X.; Langat, M.; Tembu, J. A Review of the Ethnomedicinal Uses, Biological Activities, and Triterpenoids of *Euphorbia* Species. *Molecules* 2020, 25, doi:10.3390/MOLECULES25174019.
3. Min, X.Y.; Chen, Y.N.; Li, D.M.; Mu, Q.Y.; Zhang, Z.T.; Fang, X. Chemical Constituents of *Euphorbia Peplus*. *Biochem. Syst. Ecol.* 2021, 98, 104307, doi:10.1016/J.BSE.2021.104307.
4. Fernando, S.F. Investigation into Two Australian Medicinal Plants *Viola Odorata* and *Euphorbia Peplus* for Anticancer Agents. 2002.
5. Aylward, J.; Parsons, P.; Suhrbier, A.; Ogbourne, S.; Cozzi, S.-J. Picato® (Ingenol Mebutate) Gel: Case Study; National Health and Medical Research Council, 2018;
6. Olaru O.T, Anghel A.I, Istudor V., Ancuceanu R.V., D.M. Contributions to the Pharmacognostical and Phytobiological Study of *Fallopia Aubertii* (L. Henry) Holub. (Polygonaceae) – *Farmacia Journal. Farm. J.* 2013, 61, 991–999.
7. Olaru, O.T.; Șeremet, O.C., Petrescu, M., Sălăgean, A., Velescu, B. Ș.; Nițulescu, G.M. Toxicity Evaluation and Polyphenols Assessment of Some Extracts from Indigenous *Euphorbia* Species. 2014, 24, 43–54.

---

**Acknowledgment: This research was supported by „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania**

---

### Authors' ORCID

|                        |   |
|------------------------|---|
| George Mihai Nițulescu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2978-8052">https://orcid.org/0000-0002-2978-8052</a> |
| Maria-Bianca Ioniță    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4967-7146">https://orcid.org/0000-0003-4967-7146</a> |
| Dragoș-Paul Mihai      | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2880-9381">https://orcid.org/0000-0003-2880-9381</a> |
| Georgiana Nițulescu    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2162-3069">https://orcid.org/0000-0002-2162-3069</a> |
| Corina Andrei          | <a href="https://orcid.org/0000-0002-1789-742X">https://orcid.org/0000-0002-1789-742X</a> |
| Octavian Tudorel Olaru | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6904-3066">https://orcid.org/0000-0001-6904-3066</a> |



CZU: [615.322:582.998.2]:616-001-002

**APORTUL SPECIEI *ARNICA MONTANA* L. (*COMPOSITAE*) ÎN MANAGEMENTUL CLINIC AL TRAUMEI GENERATOARE DE INFLAMAȚIE**

**Claudia-Crina TOMA<sup>1\*</sup>, Luminița Ioana PILAT<sup>2</sup>, Marelli MARIANGELA<sup>3</sup>,  
Giancarlo STATTI<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *Departamentul de Științe Farmaceutice, Facultatea de Farmacie,* <sup>2</sup> *Facultatea de Medicină, Departamentul de Biologie și Științe ale Vieții, Universitatea de Vest Vasile Goldiș din Arad, România,* <sup>3</sup> *Universita Della Calabria, Facolta di Farmacia, Cosenza, Italia*

Autor corespondent\*: [claudiatoma2004@yahoo.com](mailto:claudiatoma2004@yahoo.com)

Traumele, fie că este vorba despre cele punctuale, localizate la nivelul corpului fizic, fie ca discutăm despre traumele sufletești, au ca și numitor comun ca tratament fitoterapeutic specia vegetală *Arnica montana* L. (fam. Asteraceae). *Arnica montana* L. este o specie vegetală folosită în scop medicinal datorită compoziției sale bogate în substanțe cu rol antiinflamator, analgezic, cicatrizant, venotonic și antioxidant, substanțele active principale fiind uleiurile volatile, lactonele sesquiterpenice, carotenoidele, derivații polifenolici. Administrată intern planta poate produce reacții adverse puternice din cauza toxicității sale, însă în homeopatie se poate utiliza fără probleme datorită diluțiilor la care este supusă tinctura mamă. Studiul de față își propune administrarea medicamentului homeopatic *Arnica montana* în diluție homeopatică CH 30 pentru impactul său adus inflamațiilor produse de activitatea fizică intensă.

Remediul homeopatic *Arnica montana* CH30 a fost administrat unei sportive de performanță, înainte și după antrenamente de tip HITT, persoană sănătoasă, neafată în evidență cu boli cronice, netratată cu antiinflamatoare, după o baterie de antrenamente de același tip și intensitate, inițial fără administrarea remediului. După fiecare etapă în parte au fost efectuate analizele biochimice. În urma efortului fizic intens, axat pe arderi, proteinele totale serice au scăzut sub valoarea minim acceptată, aspect care trădează o inflamație acută. În urma administrării remediului *Arnica*, valoarea proteinelor totale s-a normalizat. Colinesteraza serică, parametru care caracterizează capacitatea proteosintetică a ficatului, scăzută în toate analizele anterioare, s-a îmbunătățit substanțial după administrarea remediului, ajungând în valorile biologice de referință.

**Bibliografie.**

GALLAVARDIN Jean-Pierre. Repertory of Psychic Medicines with Materia Medica, New Delhi: Jain Publishers, 1993.

CZU: [615.322:582.998.2]:616-001-002

**THE CONTRIBUTION OF *ARNICA MONTANA L.* (COMPOSITAE) IN THE CLINICAL MANAGEMENT OF TRAUMA-INDUCED INFLAMMATION**

**Claudia-Crina TOMA<sup>1\*</sup>, Luminița Ioana PILAT<sup>2</sup>, Marelli MARIANGELA<sup>3</sup>,  
Giancarlo STATTI<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Pharmaceutical Science Departament, Faculty of Pharmacy, <sup>2</sup>Biology and Life Science Departament, Faculty of Medicine, Western University Vasile Goldiș of Arad, Romania;

<sup>3</sup>Universita della Calabria, Facolta di Farmacia, Cosenza, Italy

Autor corespondent\*: [claudiatoma2004@yahoo.com](mailto:claudiatoma2004@yahoo.com)

Traumas, whether punctual and localized at the physical body level or emotional traumas, share a common therapeutic treatment in the form of the plant *Arnica montana* L. species (fam. Asteraceae). *Arnica montana* L. is a plant species used medicinally due to its rich composition of substances with anti-inflammatory, analgesic, healing, venotonic, and antioxidant properties, with its main active components being volatile oils, sesquiterpene lactones, carotenoids, and polyphenolic derivatives. When administered internally, the plant can cause strong adverse reactions due to its toxicity; however, it can be safely used in homeopathy due to the dilutions applied to the mother tincture. This study aims to administer the homeopathic remedy *Arnica montana* in CH 30 dilution for its impact on inflammation caused by intense physical activity.

The homeopathic remedy *Arnica montana* CH30 was administered to a high-performance athlete, before and after HIIT-type training sessions. The athlete was healthy, without chronic diseases, and had not been treated with anti-inflammatories. The training sessions were of the same type and intensity, initially conducted without administering the remedy. Biochemical analyses were conducted after each stage. Following intense physical activity focused on fat burning, serum total proteins dropped below the minimum acceptable level, indicating acute inflammation. After administering *Arnica* remedy, the total protein levels normalized. Serum cholinesterase, a parameter that indicates the liver's protein-synthesis capacity, initially showed reduced values in previous analyses but significantly improved after the remedy administration, reaching the biological reference values.

**Bibliography.**

GALLAVARDIN Jean-Pierre. Repertory of Psychic Medicines with Materia Medica, New Delhi: Jain Publishers,1993.

**Authors' ORCID**

Claudia-Crina Toma  
Luminița Ioana Pilat  
Giancarlo Statti

<https://orcid.org/0000-0002-1951-076X>

<https://orcid.org/0009-0000-0163-5698>

<https://orcid.org/0000-0002-4780-452X>

CZU: 582.824:581.192(478)

## EVALUAREA COMPOZIȚIEI CHIMICE A UNOR SPECII DIN GENUL *HYPERICUM* L. DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA

Anna BENE<sup>1,2\*</sup>, Anatolie NISTREANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacognozie și bonatică farmaceutică, <sup>2</sup>Centrul Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [anna.benea@usmf.md](mailto:anna.benea@usmf.md)

**Introducere.** În flora spontană a Republicii Moldova genul *Hypericum* L. este reprezentat de 5 specii: *H. perforatum* L., *H. tetrapterum* Fries, *H. elegans* Steph., *H. hirsutum* L., *H. montanum* L. Cea mai utilizată specie în medicină este *H. perforatum* (sunătoarea).

**Scopul lucrării.** Screeningul fitochimic al compușilor chimici din patru specii din genul *Hypericum* în vederea identificării produsului vegetal cu cel mai ridicat conținut de compuși fenolici.

**Material și metode.** Produsele vegetale (părți aeriene, flori, frunze, tulpini) au fost recoltate din flora spontană la speciile *H. perforatum*, *H. tetrapterum*, *H. elegans* și *H. hirsutum*. Identificarea și cuantificarea compușilor chimici au fost realizate, utilizând metode chimice și fizico-chimice: reacții de culoare și de sedimentare, cromatografie pe strat subțire (CSS), cromatografie de lichide de înaltă performanță (HPLC), spectrofotometrie UV-VIS.

**Rezultate.** În toate speciile analizate, prin metoda CSS, s-au identificat hiperozida, cvercitolul, hipericina și acidul clorogenic, în timp ce rutozida s-a detectat doar în părțile aeriene ale speciilor *H. perforatum* și *H. elegans*. Analiza chimică părților aeriene, prin metoda HPLC, a confirmat prezența biapigeninei, hipericinei și pseudohipericinei în toate speciile analizate, iar hiperforina a fost identificată doar în *H. perforatum*. Analiza spectrofotometrică a relevat o concentrație ridicată de flavonoide în părțile aeriene (5,58%) și flori (8,22%) la *H. perforatum*, în frunze (8,57%) la *H. tetrapterum*, în tulpini concentrația de flavonoide este cea mai redusă, variind între 0,77 și 1,54%. Totalul derivaților de antracen, recalculat la hipericină, a fost maxim în părțile aeriene (0,37%) și frunze (0,26%) la *H. elegans*, în timp ce în flori (0,58%) s-a înregistrat cel mai mare procent la *H. perforatum*. Prin metoda HPLC, s-a analizat concentrația mai multor flavonoide în părțile aeriene ale speciei *H. perforatum* provenite din flora spontană și din colecția Centrului Științifico-Practic în domeniul Plantelor Medicinale. Substanța majoră din ambele produse este rutozida (2,01 și respectiv 1,76%), fiind urmată de hiperozidă (0,95 și 0,76%), cvercetrozidă (0,46 și 0,54%), I3, II8-biapigenină (0,17 și 0,25%) și cvercitol (0,16 și 0,25).

**Concluzii.** Screeningul fitochimic realizat pe patru specii ale genului *Hypericum* din flora spontană și cultivată a Republicii Moldova a permis identificarea produsului vegetal cu cel mai mare conținut de compuși fenolici *Hyperici perforati flores*.

**Cuvinte cheie:** genul *Hypericum*, flavonoide, screening fitochimic.

### Bibliografie.

1. BENE<sup>A</sup>, A. *Hypericum perforatum* L. – sursă de noi forme farmaceutice: tz. de doct. în farmacie. Chișinău, 2024. 207 p.

CZU: 582.824:581.192(478)

## EVALUATION OF THE CHEMICAL COMPOSITION OF SOME SPECIES OF THE GENUS *HYPERICUM* L. FROM THE FLORA OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Anna BENE<sup>1,2\*</sup>, Anatolie NISTREANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, <sup>2</sup>Scientific Practical Center in the Field of Medicinal Plants, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [anna.benea@usmf.md](mailto:anna.benea@usmf.md)

**Introduction.** In the wild flora of the Republic of Moldova, the genus *Hypericum* L. is represented by five species: *H. perforatum* L., *H. tetrapterum* Fries, *H. elegans* Steph., *H. hirsutum* L. and *H. montanum* L. Among these, *H. perforatum* (commonly known as St. John's Wort) is the most widely used in medicine.

**Aim of the study.** Phytochemical screening of chemical compounds from four species of the genus *Hypericum* in order to identify the plant product with the highest content of phenolic compounds.

**Material and methods.** The plant products (aerial parts, flowers, leaves, stems) were harvested from the wild flora of *H. perforatum*, *H. tetrapterum*, *H. elegans* and *H. hirsutum* species. Identification and quantification of chemical compounds were carried out, using chemical and physico-chemical methods: color and sedimentation reactions, thin-layer chromatography (TLC), high performance liquid chromatography (HPLC), UV-VIS spectrophotometry.

**Results.** In all the analyzed species, hyperoside, quercetin, hypericin and chlorogenic acid were identified by the CSS method, whereas rutozide was detected only in the aerial parts of *H. perforatum* and *H. elegans*. Chemical analysis of the aerial parts by HPLC confirmed the presence of biapigenin, hypericin and pseudohypericin in all species analyzed, while hyperforin was identified only in *H. perforatum*. The spectrophotometric analysis revealed a high concentration of flavonoids in the aerial parts (5,58%) and flowers (8,22%) of *H. perforatum*, in leaves (8,57%) of *H. tetrapterum*, in stems the concentration of flavonoids is the lowest, ranging between 0,77 and 1,54%. The total anthracene derivatives were highest in aerial parts (0,37%) and leaves (0,26%) in *H. elegans*, while the highest percentage was recorded in flowers (0,58%) in *H. perforatum*. The concentration of several flavonoids in the aerial parts of *H. perforatum* species from spontaneous flora and from the collection of the Scientific and Practical Center for Medicinal Plants was analyzed by HPLC method. The predominant substance in both products is rutozide (2,01 and 1,76%, respectively), followed by hyperoside (0,95 and 0,76%), cvercytoside (0,46 and 0,54%), I3, II8-biapigenin (0,17 and 0,25%) and quercetin (0,16 and 0,25%).

**Conclusion.** The phytochemical screening performed on four species of the genus *Hypericum* from the spontaneous and cultivated flora of the Republic of Moldova allowed the identification of the plant product with the highest content of phenolic compounds *Hyperici perforati flores*.

**Key words:** genus *Hypericum*, flavonoid, phytochemical screening.

### Bibliography.

1. BENE<sup>A</sup>, A. *Hypericum perforatum* L. – sursă de noi forme farmaceutice: tz.de doct. în farmacie. Chișinău, 2024. 207 p.

### AUTHOR'S ORCID

Anna Benea

<https://orcid.org/0000-0001-9670-5045>



CZU: 547.514.48:615.277.3

## ACTUALITĂȚI PRIVIND UTILIZAREA TRITERPENOIDELOR PENTACICLICE DE TIP ACID URSOLIC, ACID OLEANOLIC SI DERIVATI AI ACESTORA CA POTENȚIALI CANDIDAȚI ANTICANCEROSI

Diana UNGUREANU (SIMILIE)<sup>1,2\*</sup>, Daliana MINDA<sup>1,2</sup>, Larisa BORA<sup>1,2</sup>,  
Vladislavs KROŠKINS<sup>3</sup>, Jevgeņija LUGIŅINA<sup>3</sup>, Māris TURKS<sup>3</sup>,  
Cristina Adriana DEHELEAN<sup>2,4,5</sup>, Corina DANCIU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamentul de Farmacognozie, Facultatea de Farmacie; <sup>2</sup> Centrul de Cercetare și Prelucrare a Plantelor Medicinale și Aromatice, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes” Timișoara, Romania; <sup>3</sup> Institutul de Chimie și Tehnologie Chimică, Facultatea de Științe ale Naturii și Tehnologie, Universitatea Tehnică din Riga, Letonia; <sup>4</sup> Departamentul de Toxicologie, Industria medicamentului, Management și legislație, Facultatea de Farmacie; <sup>5</sup> Centrul de Cercetare pentru Evaluare Farmaco-Toxicologică, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babes” Timișoara, Romania

Autor corespondent: [diana.similie@umft.ro](mailto:diana.similie@umft.ro)

**Introducere.** Cancerul este a doua cauză de deces la nivel global, după bolile cardiovasculare [1]. Se estimează că rata sa de incidență va crește cu până la 40% până în 2030 [2]. Triterpenoidele pentaciclice, metaboliți secundari prezenți în regnul vegetal, prezintă o activitate anticanceroasă semnificativă, toxicitate scăzută și selectivitate crescută [3]. Acidul ursolic (UA) și izomerul său structural, acidul oleanolic (OA), reprezentanți ai acestei clase, au fost testați cu succes pe diferite linii celulare canceroase umane și murine [4]. UA and OA pot fi rareori utilizați ca atare în practică, necesitând anumite modificări structurale care le îmbunătățesc biodisponibilitatea.

**Scopul lucrării.** Acest review își propune să prezinte rezultatele studiilor recente privind modificările structurale și evaluarea biologică a UA și OA.

**Rezultate.** Cele mai frecvente modulări structurale au fost efectuate la nivelul C-3, C-28 sau ambelor poziții simultan. În ceea ce privește UA, studiile *in vitro* au demonstrat că introducerea tiazolului pe inelul A și a fragmentului triazol sau tetrazol la nivelul C-28 a crescut ușor activitatea antitumorală [5]. S-a observat, de asemenea, că derivații 3β-amino ai acidului ursolic au prezentat un efect anticanceros de 20 de ori mai puternic decât derivații 3α-amino pe diferite linii celulare canceroase (HL-60, HeLa, BGC și Bel-7402) [6, 7]. Mai mult, derivații UA care aveau amine primare în structura lor au prezentat o activitate antiproliferativă mai pronunțată decât compușii cu amine secundare sau terțiare pe liniile celulare MCF-7, HeLa și A549 [8]. Legat de OA, transformarea inelelor A, C și E, modificarea C3-OH și transformarea C17-COOH în esteri sau amide au fost cele mai comune modulări structurale [9]. Activitatea antitumorală a derivaților de OA împotriva liniilor celulare SGC-7901 și A-549 a crescut odată cu creșterea lanțurilor de esteri [10]. De asemenea, conjugați de tip acid oleanolic-uracil/timină au prezentat o activitate farmacologică superioară acidului oleanolic, respectiv 5-fluorouracilului [11].

**Concluzii.** Transformarea în esteri sau amide, înlocuirea grupării OH cu o grupare hidroxiimină, introducerea unui fragment de pirimidină sau chinolină, hibridizarea cu uracil, timină, hidrazidă sau acid cinamic, pot îmbunătăți efectul antiproliferativ al UA și OA. Majoritatea derivaților semisintetici prezentați au demonstrat un efect

antiproliferativ mai bun decât compusul natural împotriva liniilor celulare canceroase menționate.

**Cuvinte cheie:** acid ursolic; acid oleanolic; triterpenoide pentaciclice; cancer.

### Bibliografie.

- [1] Panda, S. S.; Thangaraju, M.; Lokeshwar, B. L. Ursolic Acid Analogs as Potential Therapeutics for Cancer. *Molecules*, 2022, 27 (24), 1–29. <https://doi.org/10.3390/molecules27248981>.
- [2] Zafar, S.; Khan, K.; Hafeez, A.; Irfan, M.; Armaghan, M.; Rahman, A. ur; Güreş, E. S.; Sharifi-Rad, J.; Butnariu, M.; Bagiu, I. C.; et al. Ursolic Acid: A Natural Modulator of Signaling Networks in Different Cancers. *Cancer Cell Int.*, 2022, 22 (1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02804-7>.
- [3] Mlala, S.; Oyedeji, A. O.; Gondwe, M.; Oyedeji, O. O. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. *Molecules*, 2019, 24 (15), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules24152751>.
- [4] Chudzik, M.; Korzonek-Szlacheta, I.; Król, W. Triterpenes as Potentially Cytotoxic Compounds. *Molecules*, 2015, 20 (1), 1610–1625. <https://doi.org/10.3390/molecules20011610>.
- [5] Wang, W.; Lei, L.; Liu, Z.; Wang, H.; Meng, Q. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Nitrogen Heterocycle-Containing Ursolic Acid Analogs as Antitumor Agents. *Molecules*, 2019, 24 (5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules24050877>.
- [6] Chan, E. W. C.; Soon, C. Y.; Tan, J. B. L.; Wong, S. K.; Hui, Y. W. Ursolic Acid: An Overview on Its Cytotoxic Activities against Breast and Colorectal Cancer Cells. *J. Integr. Med.*, 2019, 17 (3), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.03.003>.
- [7] Ma, C. M.; Cai, S. Q.; Cui, J. R.; Wang, R. Q.; Tu, P. F.; Hattori, M.; Daneshtalab, M. The Cytotoxic Activity of Ursolic Acid Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40 (6), 582–589. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.01.001>.
- [8] Tian, T.; Liu, X.; Lee, E. S.; Sun, J.; Feng, Z.; Zhao, L.; Zhao, C. Synthesis of Novel Oleanolic Acid and Ursolic Acid in C-28 Position Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Arch. Pharm. Res.*, 2017, 40 (4), 458–468. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0868-8>.
- [9] Baer-Dubowska, W.; Narożna, M.; Krajka-Kuźniak, V. Anti-Cancer Potential of Synthetic Oleanolic Acid Derivatives and Their Conjugates with Nsaids. *Molecules*, 2021, 26 (16), 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules26164957>.
- [10] Meng, Y. Q.; Zhao, Y. W.; Kuai, Z. Y.; Liu, L. W.; Li, W. Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Novel Oleanolic Acid Derivatives. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2017, 19 (10), 1000–1010. <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1283310>.
- [11] Sun, L.; Chu, X. W.; Liu, C. mei; Sheng, L. X.; Chen, Z. X.; Cheng, K. G. Antiproliferative Activity of Ursolic Acid/Glycyrrhetic Acid-Uracil/Thymine Hybrids. *Med. Chem. Res.*, 2019, 28 (6), 892–899. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02344-2>.

CZU: 547.514.48:615.277.3

## AN UPDATE ON PENTACYCLIC TRITERPENOIDS URSOLIC AND OLEANOLIC ACIDS AND RELATED DERIVATIVES AS ANTICANCER CANDIDATES

Diana UNGUREANU (SIMILIE)<sup>1,2,\*</sup>, Daliana MINDA<sup>1,2</sup>, Larisa BORA<sup>1,2</sup>,  
Vladislavs KROŠKINS<sup>3</sup>, Jevgeņija LUGIŅINA<sup>3</sup>, Māris TURKS<sup>3</sup>,  
Cristina Adriana DEHELEAN<sup>2,4,5</sup>, Corina DANCIU<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy; <sup>2</sup>Research and Processing Center of Medicinal and Aromatic Plants, „Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania; <sup>3</sup>Institute of Chemistry and Chemical Technology, Faculty of Natural Sciences and Technology, Riga Technical University, Riga, Latvia; <sup>4</sup>Department of Toxicology, Drug Industry, Management and Legislation, Faculty of Pharmacy; <sup>5</sup>Research Center for Pharmaco-Toxicological Evaluation, „Victor Babes” University of Medicine and Pharmacy, Timisoara, Romania

Corresponding author\*: [diana.similie@umft.ro](mailto:diana.similie@umft.ro)

**Introduction.** Cancer is the second leading cause of death globally, after cardiovascular diseases <sup>[1]</sup>. Its incidence rate is estimated to increase by up to 40% by 2030 <sup>[2]</sup>. Pentacyclic triterpenoids, secondary metabolites present in the plant kingdom, display a significant anticancer activity, low toxicity and increased selectivity <sup>[3]</sup>. Ursolic (UA) and its structural isomer, oleanolic acid (OA), representatives of this class, have been successfully tested on various human and murine cancerous cell lines <sup>[4]</sup>. UA and OA can rarely be used directly in clinical practice, requiring certain structural modifications to improve bioavailability.

**Aim of the study.** This review aims to present the results of recent studies on the structural modification and biological evaluation of both UA and OA.

**Results.** The most frequent structural transformations were carried out at the C-3, C-28, or both positions simultaneously. Regarding UA, *in vitro* studies demonstrated that the introduction of thiazole on A ring and triazole or tetrazole moiety on C-28 slightly increased the antitumor activity <sup>[5]</sup>. It was also observed that 3 $\beta$ -amino derivatives of ursolic acid showed an anticancer effect 20 times stronger than 3 $\alpha$ -amino derivatives against various cancer cell lines (HL-60, HeLa, BGC, and Bel-7402) <sup>[6, 7]</sup>. Moreover, UA derivatives that had primary amines in their structure presented a more pronounced antiproliferative activity than compounds with secondary or tertiary amines against MCF-7, HeLa, and A549 cell lines <sup>[8]</sup>. Regarding OA, the transformation of the A, C, and E rings, modification of C3-OH, and transformation of C17-COOH to esters or amides were the most common modulations <sup>[9]</sup>. The antitumor activity of OA derivatives against SGC-7901 and A-549 cell lines increased with the increase in ester chains <sup>[10]</sup>. Several oleanolic acid-uracil/thymine conjugates possessed superior pharmacological activity to oleanolic acid, respectively 5-fluorouracil <sup>[11]</sup>.

**Conclusions.** Transformation into esters or amides, replacing the OH group with a hydroxyimine group, the introduction of a pyrimidine or quinoline moiety, hybridization with uracil, thymine, hydrazide, or cinnamic acid can improve the antiproliferative effect of these compounds. Most of the semi-synthetic derivatives presented in this review showed a better antiproliferative effect than the natural compound against specified cancer cell lines.

**Key words:** ursolic acid; oleanolic acid; pentacyclic triterpenoids; cancer.

### Bibliography.

- [1] Panda, S. S.; Thangaraju, M.; Lokeshwar, B. L. Ursolic Acid Analogs as Potential Therapeutics for Cancer. *Molecules*, 2022, 27 (24), 1–29. <https://doi.org/10.3390/molecules27248981>.
- [2] Zafar, S.; Khan, K.; Hafeez, A.; Irfan, M.; Armaghan, M.; Rahman, A. ur; Gürer, E. S.; Sharifi-Rad, J.; Butnariu, M.; Bagiu, I. C.; et al. Ursolic Acid: A Natural Modulator of Signaling Networks in Different Cancers. *Cancer Cell Int.*, 2022, 22 (1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02804-7>.
- [3] Mlala, S.; Oyedeji, A. O.; Gondwe, M.; Oyedeji, O. O. Ursolic Acid and Its Derivatives as Bioactive Agents. *Molecules*, 2019, 24 (15), 1–25. <https://doi.org/10.3390/molecules24152751>.
- [4] Chudzik, M.; Korzonek-Szlacheta, I.; Król, W. Triterpenes as Potentially Cytotoxic Compounds. *Molecules*, 2015, 20 (1), 1610–1625. <https://doi.org/10.3390/molecules20011610>.
- [5] Wang, W.; Lei, L.; Liu, Z.; Wang, H.; Meng, Q. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Nitrogen Heterocycle-Containing Ursolic Acid Analogs as Antitumor Agents. *Molecules*, 2019, 24 (5), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules24050877>.
- [6] Chan, E. W. C.; Soon, C. Y.; Tan, J. B. L.; Wong, S. K.; Hui, Y. W. Ursolic Acid: An Overview on Its Cytotoxic Activities against Breast and Colorectal Cancer Cells. *J. Integr. Med.*, 2019, 17 (3), 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.03.003>.
- [7] Ma, C. M.; Cai, S. Q.; Cui, J. R.; Wang, R. Q.; Tu, P. F.; Hattori, M.; Daneshtalab, M. The Cytotoxic Activity of Ursolic Acid Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2005, 40 (6), 582–589. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2005.01.001>.
- [8] Tian, T.; Liu, X.; Lee, E. S.; Sun, J.; Feng, Z.; Zhao, L.; Zhao, C. Synthesis of Novel Oleanolic Acid and Ursolic Acid in C-28 Position Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Arch. Pharm. Res.*, 2017, 40 (4), 458–468. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0868-8>.
- [9] Baer-Dubowska, W.; Narożna, M.; Krajka-Kuźniak, V. Anti-Cancer Potential of Synthetic Oleanolic Acid Derivatives and Their Conjugates with Nsaids. *Molecules*, 2021, 26 (16), 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules26164957>.
- [10] Meng, Y. Q.; Zhao, Y. W.; Kuai, Z. Y.; Liu, L. W.; Li, W. Synthesis and Antitumor Activity Evaluation of Novel Oleanolic Acid Derivatives. *J. Asian Nat. Prod. Res.*, 2017, 19 (10), 1000–1010. <https://doi.org/10.1080/10286020.2017.1283310>.
- [11] Sun, L.; Chu, X. W.; Liu, C. mei; Sheng, L. X.; Chen, Z. X.; Cheng, K. G. Antiproliferative Activity of Ursolic Acid/Glycyrrhetic Acid-Uracil/Thymine Hybrids. *Med. Chem. Res.*, 2019, 28 (6), 892–899. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02344-2>.

### Authors' ORCID

|                     |   |
|---------------------|---|
| Daliana Minda       | <a href="https://orcid.org/0000-0002-7138-4908">https://orcid.org/0000-0002-7138-4908</a> |
| Larisa Bora         | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9367-4770">https://orcid.org/0000-0002-9367-4770</a> |
| Vladislavs Kroškins | <a href="https://orcid.org/0009-0008-1749-0890">https://orcid.org/0009-0008-1749-0890</a> |
| Jevgeņija Lugiņina  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-8147-9698">https://orcid.org/0000-0001-8147-9698</a> |
| Māris Turks         | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5227-0369">https://orcid.org/0000-0001-5227-0369</a> |
| Corina Danciu       | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5999-1214">https://orcid.org/0000-0001-5999-1214</a> |



CZU: 582.998.1

## STUDIUL COMPARATIV MICROSCOPIC ȘI TOXICOLOGIC AL UNOR SPECII DIN GENUL *SILPHIUM*

Ionuț-Bogdan VOINICU<sup>1</sup>, Mihaela-Alexandra-Ioana VOINICU<sup>1\*</sup>,  
Robert-Viorel ANCUCEANU<sup>1</sup>, Marin CĂPRAR<sup>2</sup>, Mihaela DINU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Botanică farmaceutică și Biologie celulară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București; <sup>2</sup>Direcția Cercetare Științifică și Grădină Botanică, Centrul de Cercetări Biologice Jibou, Sălaj, România

Autor corespondent\*: [mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro](mailto:mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro)

**Introducere.** *Silphium* este un gen din familia Asteraceae, tribul *Heliantheae*, care cuprinde aproximativ 23 de specii perene, toate native Americii de Nord [1], unde triburile au văzut potențialul medicinal al speciilor de *Silphium*, folosind extracte din frunze și flori pentru boli respiratorii și renale, precum și rădăcinile aplicate drept cataplasme pentru hemoragii și dureri de spate. [2] Compoziția chimică este diversă, pe lângă macronutrienți, regăsim și substanțe care exercită efecte biologice, precum terpene, ulei esențial, flavonoide, acizi fenolici, oleanozide. [3]

**Scopul lucrării.** Cercetările efectuate au ținut 2 direcții: evaluarea caracterelor botanice microscopice de diferențiere a speciilor, precum și evaluarea toxicității acute a extractelor apoase obținute din frunze provenite de la 6 specii de *Silphium* pentru implementarea utilizării lor în eventuale studii farmacoterapeutice. Speciile incluse în studiu sunt: *Silphium integrifolium* var. *laeve* Torr. & A.Gray, *Silphium perfoliatum* L., *Silphium laciniatum* L., *Silphium compositum* Michx, *Silphium radula* var. *gracile* (A.Gray) Clevinger, *Silphium terebinthinaceum* Jacq.

**Material și metode.** Frunze din speciile enumerate de *Silphium* au fost procurate de la Grădina Botanică din Jibou în septembrie 2024. Probe din material vegetal proaspăt au fost evaluate microscopic (în secțiuni transversale dublu colorate cu verde de iod și carmin alaun). Analizele au fost efectuate cu ajutorul microscopului digital Leica DMS1000 și microscopului optic Labphot II Nikon, cu cameră digitală Nikon. [4] Pentru evaluările ulterioare, fitochimice și toxicologice, a fost utilizat material vegetal uscat. Soluții extractive au fost realizate prin extracția produselor vegetale mărunțite cu apă distilată la cald, raportul plantă: solvent 1:20 (m/v) în 3 etape succesive, filtrare, obținându-le ca soluții stoc 5% (2,5 g produs vegetal pentru 50 mL soluție extractivă). Fitotoxicitatea a fost evaluată cu ajutorul metodei Constantinescu (test *Triticum*), utilizând 5 soluții cu concentrații în intervalul 0,1-50 mg/mL, iar toxicitatea asupra naupliilor de *Artemia franciscana* Kellog a fost evaluată utilizând 5 diluții cu concentrații variind între 0,625 și 10 mg/mL. [5]

**Rezultate.** Microscopia a evidențiat următoarele caracteristici: structura heterogen-asimetrică (bifacială) a frunzelor, la toate speciile; epidermă cu peri tectori, pluricelulari, uniseriați și hidatode la majoritatea speciilor, cu excepția *S.integrifolium* și *S.terebinthinaceum*; fascicule conducătoare de dimensiuni diferite, cu sau fără calotă de sclerenchim, dispuse în zona nervurii principale; buzunare secretoare în jurul fasciculelor. Testul *Triticum* a evidențiat un efect mitoinhibitor direct proporțional cu concentrația, puternic pe intervalul 50-10 mg/mL, și efect asemănător cu martorul pe intervalul 1,0-0,1 mg/mL. Efectele sunt mai intense și se manifestă și la 0,5% în cazul speciilor *S.gracile*, *S.perfoliatum* și *S.compositum*. Testul *Artemia* a evidențiat afectarea viabilității naupliilor în intervalul de concentrații 10-2,5 mg/mL, efect mai puternic

observat două specii, *S.perfoliatum* și *S.compositum*, și mai slab în cazul altor două specii, *S.laciniatum* și *S.terebinthinaceum*, în timp ce soluțiile de 1,25-0,625 mg/mL au prezentat o afectare nesemnificativă asupra viabilității indivizilor.

**Concluzii.** Au fost puse în evidență caractere morfologice generale și specifice ale anatomiei frunzelor speciilor de *Silphium* luate în considerare în studiul curent. Testele de toxicitate au relevat afectarea negativă a viabilității naupliilor de *Artemia franciscana* Kellog și a mitozei rădăcinilor de *Triticum* la concentrațiile mai mari (50-10 pentru testul *Triticum* și 10-5 mg/mL și lipsa afectării la diluțiile mici (1,0-0,1 mg/mL pentru testul *Triticum* și 1,25-0,625 mg/mL pentru testul *Artemia*).

**Cuvinte cheie:** *Silphium*, extracte vegetale, microscopie, toxicitate.

### Bibliografie.

1. Britannica, Editors of Encyclopaedia. „*Silphium*.” Encyclopedia Britannica, Sept 10, 2014.
2. L. M. Calabria, S. Piacente, I. Kapusta, S. F. Dharmawardhane, F. M. Segarra, P. J. Pessiki and T. J. Mabry, „Triterpene saponins from *Silphium radula*,” *Phytochemistry*, 69(4), 961-972, 2008.
3. G. Kowalska, U. Pankiewicz and R. Kowalski, „Evaluation of Chemical Composition of Some *Silphium* L. Species as Alternative Raw Materials,” *Agriculture*, 10(4), 132, 2020.
4. M. Dinu, R. Ancuceanu, A. Anghel, M. Hovaneț, O. Crețu and O. Olaru, *Botanică farmaceutică - baze teoretice și practice. Citologie. Histologie. Organografie*, București: Editura Universitară.
5. P. Popovici, R. Ancuceanu and M. Dinu, „Microscopic characterization and toxicological assessment of *Iris germanica* L. cultivated under hydroponic and geponic conditions,” *Farmacia*, vol. 70, no. 5, pp. 861-871, 2022.

CZU: 582.998.1

## MICROSCOPICAL AND TOXICOLOGICAL COMPARATIVE STUDY OF SOME SPECIES OF THE GENUS *SILPHIUM*

Ionuț-Bogdan VOINICU<sup>1</sup>, Mihaela-Alexandra-Ioana VOINICU<sup>1\*</sup>,  
Robert-Viorel ANCUCEANU<sup>1</sup>, Marin CĂPRAR<sup>2</sup>, Mihaela DINU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pharmaceutical Botany and Cellular Biology, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest;* <sup>2</sup>*Scientific Research and Botanical Garden Department, Biological Research Centre Jibou, Salaj, Romania*

Correspondent author\*: [mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro](mailto:mihaela.giuvelea-tilici@drd.umfcd.ro).

**Introduction.** *Silphium* is a genus in the family *Asteraceae*, tribe *Heliantheae*, comprising about 23 perennial species, all native to North America [1], where tribes have recognized the medicinal potential of *Silphium* species, using leaf and flower extracts for respiratory and kidney diseases, as well as the roots applied as poultices for haemorrhages and back pain. [2] The chemical composition is varied, as besides the macronutrients, substances that exert biological effects, such as terpenes, essential oil, flavonoids, phenolic acids, oleanosides occur as well. [3]

**Aim of the study.** The research conducted targeted two directions: evaluation of the microscopic botanical characteristics for species distinctness, as well as evaluation of the acute toxicity of aqueous extracts obtained from leaves of six *Silphium* species for their use in possible pharmacotherapeutic studies. The species included in the study are: *Silphium integrifolium* var. *laeve* Torr. & A.Gray, *Silphium perfoliatum* L., *Silphium laciniatum* L., *Silphium compositum* Michx, *Silphium radula* var. *gracile* (A.Gray) Clevinger, *Silphium terebinthinaceum* Jacq.

**Material and methods.** Leaves of the listed *Silphium* species were collected from Jibou Botanical Garden in September 2024. Samples of fresh plant material were evaluated

microscopically (in cross sections double stained with iodine green and carmine alum). The analyses were performed using Leica DMS1000 digital microscope and Nikon Labphot II optical microscope with Nikon digital camera. [4] The dried plant material was exploited for further phytochemical and toxicological evaluations. Extractive solutions were made by extraction of shredded vegetal product with hot distilled water, in a plant:solvent ratio of 1:20 (w/v) following 3 successive steps, then filtration, achieving as 5% stock solutions (2.5 g plant product per 50 mL extractive solution). The phytotoxicity was evaluated using the Constantinescu method (*Triticum* assay) for 5 solutions with concentrations in the range of 0.1-50 mg/mL, and the toxicity to *Artemia franciscana* Kellog nauplii was evaluated using 5 dilutions with concentrations ranging from 0.625 to 10 mg/mL. [5]

**Results.** The microscopical evaluation revealed the following characteristics: heterogeneous-asymmetric (bifacial) leaf structure in all species; epidermis with multicellular, uniseriate trichomes and hydrotodes in most species, except *S. integrifolium* and *S. terebinthinaceum*; vascular bundles of different sizes, with or without sclerenchyma cap, arranged around the midrib; secretory cavities around the vascular bundles. The *Triticum* test showed a direct concentration-dependent, strong mitoinhibitory effect in the range of 50-10 mg/mL, and a control-like effect in the range 1.0-0.1 mg/mL. The effects are more intense and exerted even at 0.5% for *S. gracile*, *S. perfoliatum* and *S. compositum*. The *Artemia* assay revealed the impairment of nauplii viability in the concentration range of 10-2.5 mg/mL, with stronger effects observed for two species, *S. perfoliatum* and *S. compositum*, and weaker effects for other two species, *S. laciniatum* and *S. terebinthinaceum*, while the 1.25-0.625 mg/mL solutions showed insignificant effects on the individuals viability.

**Conclusions.** General and specific morphological characteristics of the leaf anatomy of the *Silphium* species considered in the current study were emphasized. Toxicity tests revealed the detriment of *Artemia franciscana* Kellog nauplii viability and *Triticum* root mitosis at higher concentrations (50-10 mg/mL for the *Triticum* test and 10-5 mg/mL for the *Artemia* test) and no impairment at lower dilutions (1.0-0.1 mg/mL for the *Triticum* test and 1.25-0.625 mg/mL for the *Artemia* test).

**Key words:** *Silphium*, vegetal extracts, microscopy, toxicity.

### Bibliography.

1. Britannica, Editors of Encyclopaedia. „*Silphium*.” Encyclopedia Britannica, Sept 10, 2014.
2. L. M. Calabria, S. Piacente, I. Kapusta, S. F. Dharmawardhane, F. M. Segarra, P. J. Pessiki and T. J. Mabry, „Triterpene saponins from *Silphium radula*,” *Phytochemistry*, 69(4), 961-972, 2008.
3. G. Kowalska, U. Pankiewicz and R. Kowalski, „Evaluation of Chemical Composition of Some *Silphium* L. Species as Alternative Raw Materials,” *Agriculture*, 10(4), 132, 2020.
4. M. Dinu, R. Ancuceanu, A. Anghel, M. Hovaneț, O. Crețu and O. Olaru, *Botanică farmaceutică - baze teoretice și practice. Citologie. Histologie. Organografie*, București: Editura Universitară.
5. P. Popovici, R. Ancuceanu and M. Dinu, „Microscopic characterization and toxicological assessment of *Iris germanica* L. cultivated under hydroponic and geponic conditions,” *Farmacia*, vol. 70, no. 5, pp. 861-871, 2022.

### Authors' ORCID

Ionuț-Bogdan Voinicu

<https://orcid.org/0009-0006-7516-5549>

Mihaela-Alexandra-Ioana Voinicu

<https://orcid.org/0009-0001-1691-6174>

Robert-Viorel Ancuceanu

<https://orcid.org/0000-0002-9369-3314>

Mihaela Dinu

<https://orcid.org/0000-0002-1845-6175>

CZU: 582.663+613.26

## GENUL *AMARANTHUS* – SURSĂ DE FIBRE ALIMENTARE CU APLICARE TERAPEUTICĂ

Tatiana CALALB\*, Cornelia FURSESCO, Anastasia RUȘICA

*Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introducere.** Genul *Amaranthus* include 60 specii, inclusiv 40 cu centru nativ în America, iar 20 – Asia, Europa și Africa. În Republica Moldova vegetează 6 specii în flora spontană, iar unele varietăți sunt cultivate ca plante ornamentale. Semințele la 3 specii și frunzele la 17 specii sunt surse comestibile, boate în nutrienți. În ultimile decenii, speciile din genul *Amaranthus* sunt obiecte de cercetare în diverse laboratoare fitochimice pentru spectru larg de compuși chimici bioactivi, inclusiv și pentru fibre alimentare cu aplicație terapeutică.

**Scopul lucrării.** Identificarea și analiza lucrărilor științifice axate pe studiul fibrelor alimentare la specii din genul *Amaranthus*.

**Material și metode:** Studiul a fost efectuat în baza lucrărilor științifice de pe platformele informaționale de date (Google Scholar, Science Direct, PubMed). Evaluarea și analiza studiilor (cca 40) a fost efectuată prin cuvintele-cheie: *Amaranthus*, fibre totale, fibre alimentare solubile și insolubile, pectine, celuloze, mucilagii, mecanism de acțiune, metode de analiză, aplicații terapeutice.

**Rezultate.** Studiile denotă că, în scop medicinal de la speciile de amarant se valorifică părțile aeriene, frunzele și semințele. În majoritatea cercetărilor a fost aplicată metoda enzimatică-gravimetrică pentru studiul fibrelor alimentare totale, solubile și insolubile. Conținutul de celuloză a fost determinat în conformitate cu metoda Van Soest și Wine, iar analiza acid-detergentă a fibrelor a fost utilizată pentru estimarea indirectă a conținutului de celuloză. Ligninele au fost determinate gravimetric prin îndepărtarea selectivă, enzimatică a amidonului (cu aplicarea unei amilaze termostabile și a unei amiloglucozidaze), precipitarea polizaharidelor solubile și hidroliza acestora. Conținutul total de fibre alimentare al semințelor de amarant variază între 2.2 – 16.5%, iar cele solubile constituie 14% din totalul acestora și sunt reprezentate de pectină, acid uronic și biopolimeri nedigerabili, glucoză, arabinoză, xiloză, manoză și galactoză. Aceste substanțe, fiind supuse influenței bacteriilor prezente în intestinul gros, suferă fermentație și produc acid acetic, acid lactic, acid butiric și acid gras, astfel, modificând nivelul pH-ului intestinal, ajută la menținerea sănătății mucoasei. La fel, fibrele alimentare solubile pot afecta și metabolismul lipidic la nivelul ficatului și țesuturilor periferice prin modificarea secreției hormonilor gastrointestinali: insulina și glucagonul. Fibrele alimentare solubile au și acțiune hipolipemiantă, deoarece cresc vâscozitatea în intestinul subțire, scad absorbția lipidelor și se leagă de acizii biliari, crescând astfel catabolismul colesterolului. Frațiunea de fibre alimentare insolubile constituie cca 85% și este formată din lignină, celuloză și hemiceluloză, care stimulează activitatea motorie a tubului digestiv, reduce timpul de tranzit și crește volumul masei fecale. Datorită prezenței fibrelor alimentare cu pronunțate efecte detoxifiante, produsele de amarant sunt utilizate ca medicament tradițional pentru remedierea bolilor virale, bacteriene,



helmințice, diabetice și ca antidot împotriva înțepăturilor de insecte și mușcăturilor de șarpe.

**Concluzii.** Studiile științifice analizate indică că părțile aeriene și, în special, semințele pot servi surse de fibre alimentare solubile și insolubile cu rol important în detoxifierea organismului uman prin mecanisme specifice de acțiune în maladiile provocate de viruși, bacterii, paraziți intestinali etc.

**Cuvinte cheie:** *Amaranthus*, fibre solubile, insolubile, metode de analiză, mecanism de acțiune

**CZU:** 582.663+613.26

## **GENUS *AMARANTHUS* – A SOURCE OF DIETARY FIBER WITH THERAPEUTIC APPLICATIONS**

**Tatiana CALALB\*, Cornelia FURSESCO, Anastasia RUȘICA**

*Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introduction.** The genus *Amaranthus* includes 60 species, of which 40 are native to America and 20 to Asia, Europe, and Africa. In the Republic of Moldova, 6 species grow spontaneously, and some varieties are cultivated as ornamental plants. Seeds from 3 species and leaves from 17 species are edible sources of nutrients. In recent decades, species from the genus *Amaranthus* have been the subject of research in various phytochemical laboratories for a wide range of bioactive chemical compounds, including dietary fibers with therapeutic applications.

**Aim of the study:** The aim of this work is to identify and analyze scientific articles focused on the study of dietary fibers in species of the *Amaranthus* genus.

**Material and methods.** Identification and analysis of scientific papers from informational data platforms (Google Scholar, Science Direct, PubMed). Evaluation and analysis of approximately 40 studies were carried out using Key words: *Amaranthus*, total fiber, soluble and insoluble dietary fibers, pectins, cellulose, mucilages, mechanism of action, analysis methods, and therapeutic applications.

**Results.** The studies indicate that for medicinal purposes, aerial parts, leaves, and seeds of *Amaranthus* species are utilized. Most of the research employed the enzymatic-gravimetric method for studying total, soluble, and insoluble dietary fibers. Cellulose content was determined according to the Van Soest and Wine methods, and the acid-detergent analysis was used for the indirect estimation of cellulose content. Lignin content was determined gravimetrically by selective enzymatic removal of starch (using thermostable amylase and amiloglucosidase), precipitation of soluble polysaccharides, and their hydrolysis. The total dietary fiber content in amaranth seeds ranges from 2.2 to 16.5%, with soluble fibers constituting 14% of the total. These are represented by pectin, uronic acid, and indigestible biopolymers such as glucose, arabinose, xylose, mannose, and galactose. These substances, when fermented by bacteria present in the large intestine, produce acetic acid, lactic acid, butyric acid, and fatty acids, thus altering the intestinal pH and helping to maintain mucosal health. Furthermore, soluble dietary fibers

can also affect lipid metabolism in the liver and peripheral tissues by modifying the secretion of gastrointestinal hormones: insulin and glucagon. Soluble fibers have hypolipidemic effects as they increase the viscosity in the small intestine, reduce lipid absorption, and bind to bile acids, thereby increasing cholesterol catabolism. The insoluble dietary fiber fraction constitutes about 85% and is made up of lignin, cellulose, and hemicellulose, which stimulate the motor activity of the digestive tract, reduce transit time, and increase fecal mass volume. Due to the presence of detoxifying dietary fibers, amaranth products are traditionally used as medicine to treat viral, bacterial, helminthic, and diabetic diseases, as well as antidotes against insect stings and snake bites.

**Conclusions.** The analyzed scientific studies indicate that the aerial parts, particularly the seeds, of *Amaranthus* species can serve as sources of soluble and insoluble dietary fibers, playing an important role in detoxifying the human body through specific mechanisms of action in diseases caused by viruses, bacteria, intestinal parasites, etc.

**Key words:** *Amaranthus*, soluble fibers, insoluble fibers, analysis methods, mechanism of action.

#### **Authors' ORCID**

Tatiana Calalb

<https://orcid.org/0000-0002-8303-3670>

Cornelia Fursenco

<https://orcid.org/0000-0003-0692-6819>

CZU: 582.683.2+613.26

## BRASICACEELE – SURSE DE FIBRE ALIMENTARE ÎN REGIMUL ALIMENTAR ȘI APLICAȚIA TERAPEUTICĂ

Laura CIUREA<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>1\*</sup>, Simona SPÎNU<sup>2</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>2</sup>,  
Alina ORȚAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova, <sup>2</sup>Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România

Autor corespondent\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introducere.** Speciile familiei Brassicaceae sunt cunoscute ca sursă importantă de produse cu valoare medicinală și alimentară. Rolul terapeutic și alimentar este apreciat prin conținutul de vitamine (A, B<sub>1,2,3,5,6,9</sub>, E, C, K), derivați ai glucozinoalților, aminoacizi și proteine, minerale și fibre alimentare [1]. În ultimile decenii, fibrele alimentare reprezintă ținta științifică de cercetare în scopul detoxificării organismului, profilaxiei, prevenției și tratamentului maladiilor.

**Scopul lucrării.** Evaluarea studiilor științifice recente și evidențierea speciilor (varietăților) de brasicacee ca sursă de fibre alimentare cu aplicare în domeniul terapeutic și alimentar.

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat în baza lucrărilor științifice, editate în ultimii 20 ani, de pe platformele informaționale de date (Google Scholar, Science Direct, PubMed). Evaluarea și analiza studiilor (cca 60) a fost efectuată prin cuvintele-cheie: Brassicaceae, fibre alimentare solubile și insolubile, pectine, celuloze, mucilagii, beneficii și riscuri.

**Rezultate.** Fibrele alimentare, atât cele solubile, cât și insolubile, joacă un rol important în menținerea sănătății tractului digestiv și cu impact benefic asupra sănătății corpului uman, în general, deoarece fibrele solubile contribuie la reglarea nivelului de glucoză și colesterol din sânge, în timp ce fibrele insolubile favorizează motilitatea intestinală și prevenirea constipației [2, 3]. La analiza lucrărilor științifice stabilim că, în speciile și varietățile genului *Brassica* sunt, atât fibre insolubile (celuloză în var. *italica*, *capitata* cu forma *alba* și *rubra*; hemiceluloză în varietățile de *gongyloides* și *kale*), cât și solubile (mucilagii în muștar alb și negru; pectine în varietăți de varză (*gongyloides*, *gemmifera* și *botrytis*). Din articolele științifice analizate constatăm că, speciile și varietățile din genul *Brassica* și *Raphanus* sunt cele mai bogate, atât în fibre alimentare, cât și în alți biocompuși valoroși [2]. Conținutul (g/100 g) de fibre alimentare în varietățile sp. *B. oleracea* variază de la 1.6 până la 4.0, cele mai mari valori fiind în var. *viridis* (4.0) și în descreștere: var. *gemmifera* (3.8), var. *acephala* (3.6), var. *italica* (2.6), var. *capitata* (2.5) și var. *botrytis* (2.0). În sp. *Sinapis alba* și *S. nigra* câte 2.5 iar în sp. *Raphanus sativus* – 1.6. Speciile de muștar, datorită conținutului sporit de mucilagii (cca 7% în semințe), demonstrează efecte benefice în reglarea transitului intestinal și detoxifierea organismului uman. Specia *R. sativus* este, la fel, cu valoare terapeutică și alimentară prin conținutul (g/100g) de fibre, care variază între 1.6 și 2.5, iar cea mai mare valoare se atestă în var. *niger* [1, 2, 3].

**Concluzie.** Prin studii științifice s-a stabilit că tipul, conținutul, rolul și mecanismul de acțiune a fibrelor alimentare variază în funcție de specia și varietatea de brasicacee. Fibrele alimentare din speciile și varietățile de brasicacee sunt binevenite și accesibile, dar utilizarea lor necesită informare și aplicare diferențiată pentru un efect benefic.

**Cuvinte cheie:** fibre alimentare, solubile, insolubile, Brassicaceae, specii, varietăți

**Bibliografie.**

1. IONIȚĂ-MÎNDRICAN C., ZIANI K, MITITELU M. et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State-of-the-Art Review. In: *Nutrients*. 2022,14(13):2641. doi: 10.3390/nu14132641. PMID: 35807822; PMCID: PMC9268622.
2. SHIVAPRIYA M., KOTAMBALLI N., BHIMANAGOUDA S. Crucial facts about health benefits of popular cruciferous vegetables. In: *Journal of Functional Foods, Volume 4, Issue 1, 2012, Pp. 94-106, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.08.004>.*
3. BARBER T., KABISCH S., PFEIFFER A., WEICKERT M. The Health Benefits of Dietary Fibre. In: *Nutrients*. 2013; 5(4):1417-35. doi: 10.3390/nu5041417. PMID: 23609775; PMCID: PMC3705355.

---

**Confirmare: Studiul face parte din Proiectul Ministerului Cercetării, Inovației și Digitalizării, CNCS - UEFISCDI, numărul PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, din cadrul PNCDI IV.**

---

CZU: 582.683.2+613.26

**BRASSICACEAE – DIETARY FIBER SOURCES IN ALIMENTATION AND THERAPEUTIC APPLICATION**

**Laura CIUREA<sup>1</sup>, Tatiana CALALB<sup>1\*</sup>, Simona SPÎNU<sup>2</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>2</sup>, Alina ORȚAN<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>2</sup>Research Center for Studies of Food Quality and Agricultural Products, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [tatiana.calalb@usmf.md](mailto:tatiana.calalb@usmf.md)

**Introduction.** Brassicaceae family species are known as an important source of products with medicinal and alimentary value. Their therapeutic and nutritional role is appreciated for their content of vitamins (A, B<sub>1,2,3,5,6,9</sub>, E, C, K), glucosinolate derivatives, amino acids and proteins, minerals and dietary fiber [1]. In recent decades dietary fiber has been the scientific target of research for detoxification of the human body, prophylaxis, prevention and treatment of diseases.

**Aim of study:** Evaluation of recent scientific studies and identification of cruciferous species (varieties) as a source of dietary fiber with therapeutic and alimentary applications.

**Material and methods.** In order to fulfill the Aim of the study the scientific articles (about 60), published in the last 20 years, on scientific platforms as Google Scholar, Science Direct, and PubMed. The evaluation and analysis of the studies was done by Key words: Brassicaceae, dietary fiber, soluble and insoluble, pectin, cellulose, mucilage, benefits and risks.

**Results.** Dietary fibers, both soluble and insoluble, play an important role in maintaining a healthy digestive tract and having a beneficial impact on the overall health of the human body, as soluble fibers help regulate blood glucose and cholesterol levels, while insoluble fibers help intestinal motility and prevent constipation [2, 3]. Analyzing of the scientific works we establish that in the species and varieties of the genus *Brassica* there are both insoluble fibers (cellulose in var. *italica*, *capitata* with forma *alba* and *rubra*; hemicellulose



in *gongyloides* and *kale* varieties) and soluble (mucilage in white and black mustard; pectins in cabbage varieties (*gongyloides*, *gemmifera* and *botrytis*). From the scientific articles reviewed we find that the species and their varieties of the genera *Brassica* and *Raphanus* are the richest, both in dietary fiber and in other valuable bio compounds [2]. The content (g/100 g) of dietary fiber in *B. oleracea* species range from 1.6 to 4.0, the highest values being in var. *viridis* (4.0) and decreasing: var. *gemmifera* (3.8), var. *acephala* (3.6), var. *italica* (2.6), var. *capitata* (2.5) and var. *botrytis* (2.0). In the *Sinapis alba* and *S. nigra* species, each by 2.5, but in *Raphanus sativus* species – 1.6. Mustard species, due to their high mucilage content (about 7% in the seeds), demonstrate beneficial effects in regulating intestinal transit and detoxifying the human body. The *R. sativus* species have also a high therapeutic and dietary value due to its fiber content (g/100g), which varies between 1.6 and 2.5, with the highest value in var. *niger* [1, 2, 3].

**Conclusion.** Through scientific studies it has been established that the type, content, role and mechanism of action of dietary fibers vary according to the species and variety of Brassicaceae family. Dietary fibers from species and varieties of fam. Brassicaceae are well suited and affordable, but their use requires information and differentiated application for a beneficial effect.

**Key words:** dietary fiber, soluble, insoluble, Brassicaceae, species, varieties.

#### **Bibliography.**

1. IONIȚĂ-MÎNDRICAN C., ZIANI K, MITITELU M. et al. Therapeutic Benefits and Dietary Restrictions of Fiber Intake: A State-of-the-Art Review. In: *Nutrients*. 2022,14(13):2641. doi: 10.3390/nu14132641. PMID: 35807822; PMCID: PMC9268622.
2. SHIVAPRIYA M., KOTAMBALLI N., BHIMANAGOUDA S. Crucial facts about health benefits of popular cruciferous vegetables. In: *Journal of Functional Foods, Volume 4, Issue 1, 2012, Pp. 94-106*, ISSN 1756-4646, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.08.004>.
3. BARBER T., KABISCH S., PFEIFFER A., WEICKERT M. The Health Benefits of Dietary Fibre. In: *Nutrients*. 2013; 5(4):1417-35. doi: 10.3390/nu5041417. PMID: 23609775; PMCID: PMC3705355.

---

**Acknowledgement: This work was supported by a grant of the Ministry of Research, Innovation and Digitization, CNCS - UEFISCDI, project number PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, within PNCDI IV.**

---

#### **Authors' ORCID**

|                   |   |
|-------------------|---|
| Tatiana Calalb    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |
| Simona Spînu      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6089-0162">https://orcid.org/0000-0001-6089-0162</a> |
| Liliana Bădulescu | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1819-5128">https://orcid.org/0000-0003-1819-5128</a> |
| Alina Orțan       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0925-1677">https://orcid.org/0000-0003-0925-1677</a> |

CZU: 615.322:582.734.3+ 615.277.3

**DATE RECENTE DESPRE POTENȚIALUL ANTITUMORAL AL FRUNZELOR DE  
*ERIOBOTRYA JAPONICA*****Andreea Maria CRISTEA\*, Cristina Adriana DEHELEAN,  
Diana Simona TCHIAKPE-ANTAL***Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara,  
România*Autor corespondent\*: [andreea.cristea@umft.ro](mailto:andreea.cristea@umft.ro)

**Introducere.** Moșmonul japonez, *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl., din familia Rosaceae, este cultivat în diferite regiuni ale globului ca arbore fructifer. În același timp este renumită în medicina tradițională chineză pentru efectele sale.

**Scopul lucrării.** Deși principala indicație a frunzelor de *E. japonica* este reprezentată de afecțiunile pulmonare (bonhopneumopatia obstructivă cronică, bronșita cronică, leziuni pulmonare acute), este demn de explorat potențialul lor în bolile neoplazice. Studiul de față a avut ca obiectiv identificarea efectelor anticanceroase publicate până în prezent pentru extractele sau fitocompușii din frunzele de *E. japonica* pe diferite linii celulare. Cunoașterea celor mai sensibile linii celulare și a mecanismului de acțiune sunt puncte de plecare fundamentale într-o cercetare mai aprofundată care să exploreze utilitatea plantei în lupta cu boala canceroasă.

**Material și metode.** Bazele de date PubMed și Google scholar au fost interogate cu ajutorul cuvintelor-cheie „Eriobotrya japonica” + „cancer” sau „cell line”.

**Rezultate.** Triterpenele (acidul ursolic, corosolic, oleanolic, betulinic, tormentic), procianidinele și o fracție polizaharidică sunt cele mai însemnate grupe de compuși din frunze cu activități antitumorale. Principalele linii celulare studiate au fost cele de cancer hepatic (H460, HepG2), gastric (AGS), pulmonar (A549), mamar (MDA-MB-231, MCF-7), de prostată (Capan-1, Bxpc-3), cervical (HeLa), fibrosarcom Meth-A, adenocarcinom de colon (Caco-2, HT-29) și glioblastom (U87MG). Acidul ursolic, izolat din extractul metanolic inhibă activitatea metalproteinazelor matriciale (MMP), induce apoptoza celulelor canceroase de prostată prin calea PI3k/Akt/mTOR și inhibă expresia ICAM-1, fibronectinei și MMP în liniile celulare de cancer pulmonar uman [1]. Acidul corosolic scade migrarea celulelor canceroase pancreatice, într-o manieră dozo-dependentă (IC<sub>50</sub> =15 μg/mL) [2]. Acidul 3-O-(E)-p-cumaroil tormentic, inhibitor al ADN-topoizomerazei 1 din liniile celulare de leucemie umană (HL60) și melanom (CRL1579), acționează citotoxic cu valori ale IC<sub>50</sub> în domeniul zecilor de micromolari [3]. Polifenoli cunoscuți precum acidul clorogenic, quercetina, kaempferolul, procianidine au fost izolați din frunzele de *E. japonica* și evaluați pentru activitatea citotoxică împotriva unor linii de carcinom cu celule scuamoase umane și de tumoră a glandei salivare umane. Oligomerii procianidinici au avut o activitate citotoxică selectivă pe celule canceroase față de fibroblastele gingivale normale.

**Concluzii.** Prezentul studiu de literatură relevă importantul potențial antitumoral al produselor naturale din frunzele de *E. japonica*, care creionează relevanța explorării *in vivo* a eficacității anticanceroase ca viitoare direcție de cercetare.

**Cuvinte cheie:** *Eriobotrya japonica*, cancer, linii celulare

## Bibliografie.

1. Zhu X, Wang L, Zhao T, Jiang Q. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Eriobotrya japonica* leaves: A summary. *J Ethnopharmacol.* 2022;298:115566.
2. Jin M, Li J, Zheng L, Huang M, Wu Y, Huang Q, Huang G. Corosolic acid delivered by exosomes from *Eriobotrya japonica* decreased pancreatic cancer cell proliferation and invasion by inducing SAT1-mediated ferroptosis. *Int Immunopharmacol.* 2024;132:111939.
3. Kikuchi T, Akazawa H, Tabata K, Manosroi A, Manosroi J, Suzuki T, Akihisa T. 3-O-(E)-p-coumaroyl tormentic acid from *Eriobotrya japonica* leaves induces caspase-dependent apoptotic cell death in human leukemia cell line. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2011;59(3):378-81.

CZU: 615.322:582.734.3+ 615.277.3

## RECENT DATA REGARDING THE ANTICANCER POTENTIAL OF *ERIOBOTRYA JAPONICA* LEAVES

Andreea Maria CRISTEA\*, Cristina Adriana DEHELEAN,  
Diana Simona TCHIAKPE-ANTAL

*Faculty of Pharmacy, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara,  
Romania*

Corresponding author\*: [andreea.cristea@umft.ro](mailto:andreea.cristea@umft.ro)

**Introduction.** Loquat, *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl., of the Rosaceae family, is cultivated in different regions of the globe as a fruit tree. At the same time, it is famous in traditional Chinese medicine for its healing effects.

**Aim of the study.** Although the main indication of *E. japonica* leaves is represented by lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, acute lung injury), it is worth exploring their potential in neoplastic diseases. The present study aimed to identify the anticancer effects published so far for extracts or phytochemicals from *E. japonica* leaves on different cell lines. Knowledge of the most sensitive cell lines and their mechanism of action are fundamental starting points in further research exploring the usefulness of the plant in the fight against cancer.

**Material and methods.** PubMed and Google scholar databases were queried using the Key words „*Eriobotrya japonica*” + „cancer” or „cell line”.

**Results.** Triterpenes (ursolic, corosolic, oleanolic, betulinic, tormentic acid), procyanidins and a polysaccharide fraction are the most significant groups of compounds with antitumor activities found in loquat leaves. The main cell lines that were investigated included liver (H460, HepG2), gastric (AGS), lung (A549), breast (MDA-MB-231, MCF-7), prostate (Capan-1, Bxpc-3), cervical (HeLa), Meth-A fibrosarcoma, colon adenocarcinoma (Caco-2, HT-29), and glioblastoma (U87MG). Ursolic acid, isolated from the methanolic extract, inhibits the activity of matrix metalloproteinases (MMPs), induces apoptosis of prostate cancer cells via the PI3k/Akt/mTOR pathway, and inhibits the expression of ICAM-1, fibronectin and MMP in human lung cancer cell lines [1]. Corosolic acid decreases the migration of pancreatic cancer cells in a dose-dependent manner (IC<sub>50</sub>=15 µg/mL) [2]. 3-O-(E)-p-coumaroyl tormentic acid, an inhibitor of DNA-topoisomerase 1 from human leukemia (HL60) and melanoma (CRL1579) cell lines, acts cytotoxic with IC<sub>50</sub> values in the lower micromolar domain [3]. Known polyphenols such as chlorogenic acid,

quercetin, kaempferol, and procyanidins were isolated from the leaves of *E. japonica* and evaluated for cytotoxic activity against human squamous cell carcinoma and human salivary gland tumor lines. Procyanidin oligomers had selective cytotoxic activity on cancer cells compared to normal gingival fibroblasts.

**Conclusions.** The present literature survey reveals the important antitumor potential of natural products extracted from *E. japonica* leaves, and outlines the relevance of *in vivo* exploration of anticancer efficacy as a future research direction.

**Key words:** *Eriobotrya japonica*, cancer, cell lines

### **Bibliography.**

1. Zhu X, Wang L, Zhao T, Jiang Q. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicity of *Eriobotrya japonica* leaves: A summary. *J Ethnopharmacol.* 2022;298:115566.
2. Jin M, Li J, Zheng L, Huang M, Wu Y, Huang Q, Huang G. Corosolic acid delivered by exosomes from *Eriobotrya japonica* decreased pancreatic cancer cell proliferation and invasion by inducing SAT1-mediated ferroptosis. *Int Immunopharmacol.* 2024;132:111939.
3. Kikuchi T, Akazawa H, Tabata K, Manosroi A, Manosroi J, Suzuki T, Akihisa T. 3-O-(E)-p-coumaroyl tormentic acid from *Eriobotrya japonica* leaves induces caspase-dependent apoptotic cell death in human leukemia cell line. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin.* 2011;59(3):378-81.

### **Authors' ORCID**

Andreea Maria Cristea

<https://orcid.org/0000-0002-0562-2920>

Diana Simona Tchiakpe-Antal

<https://orcid.org/0000-0001-8107-8595>



CZU: 582.998:581.192(478+ 498)

## COROLOGIA SPECIILOR *HELICHRYSUM* DIN FLORA REPUBLICII MOLDOVA ȘI A ROMÂNIEI

Mihaela NARTEA

*Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova*

Autor corespondent: [mihaeladolinta@yahoo.com](mailto:mihaeladolinta@yahoo.com)

**Introducere.** Flora Republicii Moldova și a României este studiată și apreciată de specialiștii în domeniul plantelor medicinale și a devenit un instrument important în identificarea și valorificarea speciilor, cât și a proprietăților lor terapeutice.

**Scopul lucrării.** Evaluarea răspândirii genului *Helichrysum* în flora Republicii Moldova și a României, cu evidențierea compușilor chimici activi și activității farmacologice a speciilor.

**Material și metode.** S-a evaluat literatura științifică de specialitate și determinatoarele florei Republicii Moldova și a României pentru speciile genului *Helichrysum*.

**Rezultate.** Genul *Helichrysum* (familia Asteraceae) include cca 600 de specii distribuite în zonele forestiere uscate din Europa, Asia și America de Nord. În flora spontană a Republicii Moldova [1] vegetează o singură specie - *H. arenarium* (L.) Moench, cunoscută popular sub denumirea de siminoc, specie ce apare sporadic pe stâncile de pe malul drept al râului Nistru, în rezervația peisagistică „Climăuții de jos”, în stepele calcaroase de la Naslavcea, cu o populație în declin, prin colectarea exagerată, devenind astfel o specie vulnerabilă. Numeroase lucrări de cercetare se axează pe investigarea constituenților, precum compuși fenolici, flavonoide, fitosteroli, prezenți în florile de *H. arenarium*. Compușii responsabili de acțiunea colagogă a speciei o prezintă flavonoidele (naringenin-5-O-glucosidă sau helichrizină A, kaempferol, quercetin, luteolin, apigenin). În colecția Centrului Științifico-Practic în Domeniul Plantelor Medicinale a USMF „Nicolae Testemițanu” este introdusă în cultură sp. *H. italicum* (Roth) G. Don., bogată în compuși fenolici și uleiuri volatile ( $\alpha$ -cadrenă,  $\alpha$ -pinenă, geranil acetat, limonenă, nerol) cu acțiune colagogă și antimicrobiană. În flora României [2] se întâlnesc speciile genului *Helichrysum*: *H. bracteatum* cu conținut de bracteină și cernuosidă, cu proprietăți antioxidante; *H. petiolare* – bogat în sesquiterpene (spatulenol,  $\alpha$ -humulen), flavonoide și derivați de floloroglucinol; *H. arenarium* subsp. *ponticum*, întâlnite în zonele de stepă, păduri de stejar, locuri uscate și nisipoase.

**Concluzii.** Din cele 600 de specii ale genului *Helichrysum* răspândite pe mapamond, în flora României se întâlnesc 3 specii: *H. bracteatum*, *H. petiolare* și *H. arenarium* subsp. *ponticum*, atunci când în flora Republicii Moldova vegetează o singură specie - *H. arenarium* și introdusă recent în colecții *H. italicum*.

**Cuvinte cheie:** specii, genul *Helichrysum*, flora Republicii Moldova, România.

### Bibliografie.

1. Negru A. Determinator de plante din flora Republicii Moldova, Chișinău, 2007.
2. Ciocârlan V. Flora ilustrată a României, București, 2009.

---

**Cercetările au fost realizate în cadrul proiectului: *Impactul diferitelor habitate și al factorilor de stres abiotici asupra metabolismilor plantelor din genurile Galium și Helichrysum*, nr. proiectului: PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

CZU: 582.998:581.192(478+ 498)

## COROLOGY OF THE *HELICHRYSUM* SPECIES FROM THE FLORA OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA AND ROMANIA

Mihaela NARTEA

*Department of pharmacognosy and pharmaceutical botany, Nicolae Testemițanu State  
University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Correspondent author: [mihaeladolinta@yahoo.com](mailto:mihaeladolinta@yahoo.com)

**Introduction.** The flora of the Republic of Moldova and Romania is studied and appreciated by specialists from the medicinal plant field and it has become an important tool in identifying and capitalizing on the species, as well as their therapeutical properties.

**Aim of the study.** To evaluate the distribution of the *Helichrysum* genus in the flora of the Republic of Moldova and Romania by highlighting the active chemical compounds and pharmacological activity of the species.

**Material and Methods.** The scientific literature and Plant Determinator of the flora of the Republic of Moldova and Romania were evaluated for the species of *Helichrysum genus*.

**Results.** The *Helichrysum g.* (Asteraceae family) includes about 600 species distributed in dry forest areas of Europe, Asia and North America. In the spontaneous flora of the Republic of Moldova [1], only one species - *H. arenarium* (L.) Moench, popularly known as Everlasting, grows sporadically on the cliffs on the right bank of the Nistru River, in the landscape of „Climăuții de jos” reserve, on the limestone steppes of Naslavcea, with a declining population, due to over-collecting, thus becoming a vulnerable species. Multiple researching works focus on the investigation of constituents, such as phenolic compounds, flavonoids and phytosterols, present in *H. arenarium* flowers. The compounds responsible for the cholagogue activity are the flavonoids (naringenin-5-O-glucoside or helichrizin A, kaempferol, quercetin, luteolin, apigenin). *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don species, rich in phenolic compounds and volatile oils ( $\alpha$ -cadrene,  $\alpha$ -pinene, geranyl acetate, limonene, nerol) with cholagogue and antimicrobial effects, was included in the collection of the Scientific-Practical Center of Medicinal Plants of the SUMPh Nicolae Testemitanu. Romanian flora [2], includes the following species of *Helichrysum genus*: *H. bracteatum* containing bractein and cernuoside, with antioxidant properties; *H. petiolare* - rich in sesquiterpenes (spatulenol,  $\alpha$ -humulen) as well as flavonoids and phloroglucinol derivatives, and *H. arenarium* subsp. *ponticum*, found in steppe areas, oak forests, dry and sandy places.

**Conclusions.** From the 600 species of the *Helichrysum* genus spread world-wide, in the flora of Romania there are 3 species: *H. bracteatum*, *H. petiolare* and *H. arenarium* subsp. *ponticum* subspecies, while in the spontaneous flora of the Republic of Moldova there is only one species - *H. arenarium*, next to the *H. italicum*, which has been recently cultivated in the plant collections.

**Key words:** species, genus *Helichrysum*, flora of the Republic of Moldova, Romania.

### Bibliography.

1. Negru A. Determinator de plante din flora Republicii Moldova, Chișinău, 2007.
2. Ciocârlan V. Flora ilustrată a României, București, 2009.

---

**The research was carried out within the project: *Impact of different habitats and abiotic stress factors on plant metabolites of genus Galium and Helichrysum*, project no.PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0022.**

---

### AUTHOR'S ORCID

Mihaela Nartea

<https://orcid.org/0000-0002-9465-8107>

CZU: 582.998.1:615.322

## **STEVIA REBAUDIANA BERTONI – SURSĂ IMPORTANTĂ DE PRINCIPII BIOLOGIC ACTIVE**

**Rodica TOPCHIN-MATEI<sup>1\*</sup>, Maria COJOCARU-TOMA<sup>2</sup>, Alexandru ZNAGOVAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Catedra de tehnologie a medicamentelor, <sup>2</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică; Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [rodicatopchinmatei@gmail.com](mailto:rodicatopchinmatei@gmail.com)

**Introducere.** *Stevia rebaudiana* Bertoni (fam. Asteraceae) este o plantă aromată cunoscută pentru puterea sa de îndulcire atribuită glicozidelor și apreciată în nutriția umană pentru virtuțile sale curative și conținutul variat de principii biologic active.

**Scopul lucrării.** Evaluarea surselor științifice privind identificarea principiilor biologic active care se conțin în specie și utilizarea lor în practică.

**Material și metode.** Analiza sistematică bazată pe evaluarea publicațiilor din bazele de date PubMed, Google Scholar, ResearchGate, utilizând cuvintele-cheie adecvate studiului cu evaluarea ulterioară a materialelor științifice selectate.

**Rezultate.** Bazele de date Google evaluează cca 3.310.000 surse referitor la specia *Stevia rebaudiana*, prezentate în patru limbi de circulație internațională. PubMed deschide accesul la 137 surse. Simultan au fost analizate peste 75 studii transversale și 42 studii observaționale, rapoarte de caz privind conținutul de compuși chimici activi în specie. Astfel, principiile biologic active ale speciei *Stevia rebaudiana* atestate pe toată perioada de vegetație sunt stevioglicozidele: steviozida, rebaudiozidele A, C, D, E și F, steviolbiozida, dulcozida A, însoțite de vitaminele A, C; fibrele alimentare; microelementele - Ca, Mg, Zn și Fe. S-au identificat și aminoacizi, în frunze - cantități semnificative de polizaharide, pectine, vitaminele E și P [1]. Prin compușii biologic activi, stevia manifestă activități: antioxidante, antiproliferative, antimicrobiene și antiinflamatorii [2]. Având în vedere, că inflamația și stresul oxidativ joacă roluri critice în patogeniza multor boli, compușii biologic activi din specia *Stevia rebaudiana* ar putea servi ca materie primă naturală promițătoare care ar sprijini sănătatea umană.

**Concluzii.** Sursele științifice evaluate pun în evidență conținutul de compuși biologic activi în specia *Stevia rebaudiana*, în mare parte prin stevioglicozide, rebaudiozide, cu proprietăți antioxidante, antimicrobiene și antiinflamatorii, ce ar putea servi ca materie primă în elaborarea de noi forme farmaceutice.

**Cuvinte-cheie:** *Stevia rebaudiana*, principii biologic active.

### **Bibliografie.**

1. Marcinek K. *Stevia rebaudiana* bertoni - chemical composition and functional properties. In: *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, 14(2), 2015, p. 145-152. doi:10.17306/J.AFS.2015.2.16.
2. Rao G. *et al.* Antioxidant Activity of Stevia (*Stevia rebaudiana*) Leaf Powder and A Commercial Stevioside Powder. In: *J.Food Pharm.Sci.* 2, 2014, p. 32-38.

CZU: 582.998.1:615.322

## **STEVIA REBAUDIANA BERTONI – AN IMPORTANT SOURCE OF BIOACTIVE PRINCIPLES**

**Rodica TOPCHIN-MATEI<sup>1\*</sup>, Maria COJOCARU-TOMA<sup>2</sup>, Alexandru ZNAGOVAN<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of pharmaceutical technology, <sup>2</sup>Department of pharmacognosy and pharmaceutical botany; Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [rodicatopchinmatei@gmail.com](mailto:rodicatopchinmatei@gmail.com)

**Introduction.** *Stevia rebaudiana* Bertoni (fam. Asteraceae) is an aromatic plant known for its sweetening power attributed to glycosides and valued in human nutrition for its curative virtues and varied content of biologically active principles.

**Aim of the study.** Evaluation of scientific sources on the identification of biologically active principles contained in species and their use in practice.

**Material and Methods.** Systematic review based on the evaluation of publications from PubMed, Google Scholar, ResearchGate databases, using Key words appropriate to the study with subsequent evaluation of selected scientific materials.

**Results.** Google's databases evaluate approximately 3 310 000 sources on *Stevia rebaudiana*, presented in four international languages. PubMed opens access to 137 sources. Simultaneously, more than 75 cross-sectional studies and 42 observational studies, case reports on the content of active chemical compounds in the species were analyzed. Thus, the bioactive principles of *Stevia rebaudiana* species attested throughout the entire vegetation period are the stevioglycosides: steviozide, rebaudiozides A, C, D, E and F, steviolbiozide, dulcoside A, accompanied by vitamins A, C; dietary fiber; microelements - Ca, Mg, Zn and Fe. Aminoacids have also been identified, in the leaves - significant amounts of polysaccharides, pectins, vitamins E and P [1]. Through its biologically active compounds, Sugarleaf shows antioxidant, antiproliferative, antimicrobial and anti-inflammatory activities [2]. Given that inflammation and oxidative stress play a key role in the pathogenesis of many diseases and the bioactive compounds in *Stevia rebaudiana* could serve as a promising natural raw material to support human health.

**Conclusions.** The evaluated scientific sources highlight the content of bioactive chemical compounds in *Stevia rebaudiana* species, mainly stevioglycosides, rebaudiozides, with antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory properties, which could serve as raw material in the development of new pharmaceutical forms.

**Key words:** *Stevia reubadiana*, bioactive principles.

### **Bibliography.**

1. Marcinek K. *Stevia rebaudiana* bertoni - chemical composition and functional properties. In: *Acta Scientiarum Polonorum, Technologia Alimentaria*, 14(2), 2015, p. 145-152. doi:10.17306/J.AFS.2015.2.16.
2. Rao G. *et al.* Antioxidant Activity of Stevia (*Stevia rebaudiana*) Leaf Powder and A Commercial Stevioside Powder. In: *J.Food Pharm.Sci.* 2, 2014, p. 32-38.

### **Authors' ORCID**

Rodica Topchin-Matei

<https://orcid.org/0009-0002-7604-5216>

Maria Cojocaru-Toma

<https://orcid.org/0000-0002-8255-9881>

Alexandru Znagovan

<https://orcid.org/0000-0001-9344-8872>



CZU: 582.894:[616.12+616-008.9]

## IMPACTUL SUPLIMENTĂRII CU FRUCTE DE CORN (*CORNUS MAS L.*) ASUPRA FACTORILOR DE RISC CARDIOMETABOLICI: O META-ANALIZĂ A STUDIILOR CLINICE RANDOMIZATE

Oleg FRUMUZACHI\*, Gianina Cristina CRIȘAN, Andrei MOCAN

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România

Autor corespondent\*: [oleg.frumuzachi@elearn.umfcluj.ro](mailto:oleg.frumuzachi@elearn.umfcluj.ro)

**Introducere.** Tulburările cardiometabolice sunt cauze majore de deces la nivel global. Fructele de corn (*Cornus mas L.*) au potențialul de a îmbunătăți sănătatea cardiometabolică datorită compoziției lor chimice. Diverse studii au investigat efectele suplimentării cu fructe de corn asupra unor parametri cardiometabolici, însă rezultatele sunt variabile.

Această meta-analiză a avut ca **scop** sintetizarea sistematică a datelor clinice disponibile privind efectele suplimentării cu fructe de corn asupra parametrilor antropometrici, profilului lipidic și glicemic, funcției hepatice și tensiunii arteriale.

**Material și metode.** După o analiză riguroasă a patru baze de date, șase studii care au implicat 415 participanți au fost incluse în meta-analiză. Pentru investigarea impactului suplimentării cu fructe de corn, au fost calculate diferențele medii standardizate și intervalele de încredere pentru parametrii cardiometabolici considerați.

**Rezultate.** Meta-analiza a evidențiat că suplimentarea cu fructe de corn a redus semnificativ greutatea corporală, glicemia a jeun, HbA1c și HOMA-IR. În plus, colesterolul HDL a crescut semnificativ. Analizele de sensibilitate au arătat reduceri semnificative ale trigliceridelor totale, colesterolului total, colesterolului LDL și insulinei. Nu au fost observate efecte semnificative asupra circumferinței taliei și parametrilor funcției hepatice, iar din cauza datelor limitate, tensiunea arterială nu a fost inclusă în analiza finală.

**Discuții.** Rezultatele acestei meta-analize indică faptul că suplimentarea cu fructe de corn are un efect benefic asupra mai multor factori de risc cardiometabolici, în special asupra greutății corporale, IMC-ului, parametrilor glicemici și nivelurilor de colesterol HDL. Aceste efecte pozitive sugerează un potențial rol al fructelor de corn în gestionarea tulburărilor cardiometabolice.

**Concluzii.** Suplimentarea cu fructe de corn poate aduce beneficii semnificative pentru persoanele cu risc ridicat de a dezvolta boli cardiometabolice, contribuind la îmbunătățirea greutății corporale, metabolismului glucozei, sensibilității la insulină și profilului lipidic. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare care să includă un număr mai mare de participanți și perioade de suplimentare mai lungi pentru a confirma aceste rezultate și a clarifica pe deplin impactul suplimentării pe termen lung.

**Cuvinte-cheie:** Profil lipidic; scădere în greutate; metabolismul glucozei; antociani; boli cardiometabolice.

### Bibliografie.

1. Frumuzachi, O.; Kieserling, H.; Rohn, S.; Mocan, A.; Crișan, G. The impact of cornelian cherry (*Cornus mas L.*) on cardiometabolic risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients* 2024, 16, 2173, doi:10.3390/nu16132173.
2. Frumuzachi O., M. Babotă, D. Miere, A. Mocan and G. Crișan, The impact of consuming technologically processed functional foods enriched/fortified with (poly)phenols on cardiometabolic risk factors: A systematic review of randomized controlled trials, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2024, 1–17. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2286475>.

CZU: 582.894:[616.12+616-008.9]

## THE IMPACT OF CORNELIAN CHERRY (*CORNUS MAS L.*) SUPPLEMENTATION ON CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Oleg FRUMUZACHI\*, Gianina Cristina CRIȘAN, Andrei MOCAN

*Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania*

Corresponding author\*: [oleg.frumuzachi@elearn.umfcluj.ro](mailto:oleg.frumuzachi@elearn.umfcluj.ro)

**Introduction.** Cardiometabolic disorders are major causes of death worldwide. Cornelian cherry fruits (*Cornus mas L.*) have the potential to improve cardiometabolic health due to their chemical composition. Various studies have investigated the effects of cornelian cherry supplementation on cardiometabolic parameters, but the results are variable. This meta-analysis **aimed** to systematically synthesize available clinical data on the effects of cornelian cherry supplementation on anthropometric parameters, lipid and glucose profiles, liver function, and blood pressure.

**Material and methods.** After a thorough analysis of four databases, six studies involving 415 participants were included in the meta-analysis. Standardized mean differences and confidence intervals were calculated for the cardiometabolic parameters considered to investigate the impact of cornelian cherry supplementation.

**Results.** The meta-analysis showed that cornelian cherry supplementation significantly reduced body weight, fasting blood glucose, HbA1c, and HOMA-IR. Additionally, HDL cholesterol increased significantly. Sensitivity analyses revealed significant reductions in total triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol, and insulin levels. No significant effects were observed on waist circumference or liver function parameters, and due to limited data, blood pressure was not included in the final analysis.

**Discussion.** The results of this meta-analysis indicate that cornelian cherry fruit supplementation has a beneficial effect on several cardiometabolic risk factors, especially on body weight, BMI, glycemic parameters, and HDL cholesterol levels. These positive effects suggest a potential role of cornelian cherries in managing cardiometabolic disorders.

**Conclusions.** Cornelian cherry fruits supplementation may bring significant benefits to individuals at high risk of developing cardiometabolic diseases by improving body weight, glucose metabolism, insulin sensitivity, and lipid profile. However, further studies with larger sample sizes and longer supplementation periods are necessary to confirm these results and fully clarify the long-term impact of supplementation.

**Key words:** Lipid profile; weight loss; glucose metabolism; anthocyanins; cardiometabolic diseases.

### Bibliography.

1. Frumuzachi, O.; Kieserling, H.; Rohn, S.; Mocan, A.; Crișan, G. The impact of cornelian cherry (*Cornus mas L.*) on cardiometabolic risk factors: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutrients* 2024, 16, 2173, doi:10.3390/nu16132173.
2. Frumuzachi O., M. Babotă, D. Miere, A. Mocan and G. Crișan, The impact of consuming technologically processed functional foods enriched/fortified with (poly)phenols on cardiometabolic risk factors: A systematic review of randomized controlled trials, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2024, 1–17. <https://doi.org/10.1080/10408398.2023.2286475>.

### Authors' ORCID

Oleg Frumuzachi <https://orcid.org/0000-0003-2744-8270>

Gianina Cristina Crișan <https://orcid.org/0000-0002-2207-8998>

Andrei Mocan <https://orcid.org/0000-0001-5848-8457>

CZU: 582.949.2:581.192

## STUDIUL FITOCHIMIC ȘI TEHNOLOGIC AL SPECIEI *MONARDA FISTULOSA* L. CLONATĂ PRIN METODA DE MICROPROPAGARE *IN VITRO*

Igor CASIAN<sup>1\*</sup>, Ana CASIAN<sup>1\*</sup>, Tatiana CALUGARU-SPATARU<sup>2</sup>, Ion UNGUREANU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; <sup>2</sup>Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecție a Plantelor, Universitatea de Stat din Moldova

Autor corespondent\*: [ana.casian@usmf.md](mailto:ana.casian@usmf.md)

**Introducere.** *Monarda fistulosa* L. este o plantă aromatică, alimentară și ornamentală, cu o compoziție fitochimică asemănătoare genurilor *Thymus* și *Origanum*. Producția ridicată de timochinonă (TQ) îi sporește atractivitatea ca plantă medicinală. Variabilitatea conținutului de compuși activi poate fi redusă prin selecție și înmulțire vegetativă, în timp ce micropropagarea *in vitro* reprezintă o metodă promițătoare pentru producția industrială [1].

**Scopul lucrării.** Determinarea compoziției fitochimice a clonei *M. fistulosa* obținute prin micropropagare *in vitro*, precum și randamentul uleiului volatil și TQ în comparație cu biotipul polimorf al plantei.

**Material și metode.** Prin fenotipare a fost selectat un exemplar cu producție maximă de fenoli volatili și TQ, care a fost supus micropropagării [1]. Părțile aeriene ale plantelor au fost recoltate în faza de înflorire. Din materialul vegetal, după fermentare, s-a obținut ulei volatil, din care a fost izolată timohidrochinona (THQ) folosind tehnologia elaborată anterior [2]. Analiza materialului vegetal și a uleiului volatil a fost realizată prin metoda HPLC, iar biotipul polimorf a fost utilizat pentru comparație.

**Rezultate.** Conținutul compușilor farmacologic activi volatili în *M. fistulosa* clonată a fost: suma de timol și carvacrol – 14,3±1,8 mg/g; TQ – 24,9±1,6 mg/g. Au fost depistate și cantități semnificative a diferitor grupe de compuși polifenolici. Din plantele clonate, după fermentare, a fost obținut ulei volatil cu conținut foarte înalt al TQ (62,9±0,94%). Randamentul uleiului volatil a constat 41,1±1,0 g per kg produs vegetal uscat vs 23,2±1,4 g/kg din *M. fistulosa* polimorfă, iar randamentul TQ – 25,9±0,30 g/kg vs 12,4±0,93 g/kg din plante polimorfe. Din uleiul volatil obținut a fost izolată substanța activă THQ cu randamentul 0,58 g la un gram de ulei, sau 23,8 g dintr-un kg produs vegetal, care a fost de 2,0 ori mai înalt, decât din planta polimorfă.

**Concluzii.** Valorile înalte ale conținutului compușilor farmacologic activi volatili în plantele clonate de *Monarda fistulosa* L. și variabilitatea lor scăzută confirmă păstrarea fenotipului plantei mamă. Clona studiată este mai eficientă pentru izolarea substanțelor individuale TQ și THQ, randamentele fiind de două ori mai mari comparativ cu biotipul polimorf a plantei.

**Cuvinte-cheie:** *Monarda fistulosa* L., *in vitro*, clonă, analiza fitochimică, timochinonă.

### Bibliografie.

1. CALUGARU-SPATARU, T. et al. 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: [10.15414/ainhqlq.2023.0001](https://doi.org/10.15414/ainhqlq.2023.0001)

2. CASIAN I., CASIAN A. Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (*Monarda fistulosa* L.). *Moldovan Medical Journal*. December 2023; 66(2):5-11. ISSN 2537-6381 (Online). DOI: [10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01](https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01)

---

**Mulțumiri: Cercetările au fost efectuate în cadrul Subprogramului 080301 și 011101, finanțat de Ministerul Educației și Cercetării din Moldova, și Bursa #52310585 din Fondul Internațional Vișegrad.**

---

CZU: 582.949.2:581.192

**PHYTOCHEMICAL AND TECHNOLOGICAL STUDY OF WILD BERGAMOT, CLONED BY  
IN VITRO MICROPROPAGATION**

**Igor CASIAN<sup>1\*</sup>, Ana CASIAN<sup>1\*</sup>, Tatiana CALUGARU-SPATARU<sup>2</sup>, Ion UNGUREANU<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Scientific Center for Drug Research, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>2</sup>Institute of Genetics, Physiology and Plant Protection, Moldova State University

Corresponding author\*: [ana.casian@usmf.md](mailto:ana.casian@usmf.md)

**Introduction.** *Monarda fistulosa* L. is an aromatic, food, and ornamental plant with a phytochemical composition similar to the genera *Thymus* and *Origanum*. Its high thymoquinone (TQ) production makes it more attractive as a medicinal plant. The variability in active compound content can be reduced through selection and vegetative propagation, while *in vitro* micropropagation offers a promising method for industrial production [1].

**Aim of the study** was to determine the phytochemical composition of Wild bergamot, cloned by *in vitro* micropropagation, as well as the yield of essential oil and TQ in comparison with the polymorphous biotype of the plant.

**Material and Methods.** As a result of phenotyping, an exemplar with the maximum production of volatile phenols and TQ was selected and subjected to micropropagation by axillary bud proliferation [1]. Aerial parts of the plants were harvested at the flowering phase. From the plant material, after fermentation, essential oil was obtained, from which thymohydroquinone (THQ) was isolated using a previously developed technology [2]. Analysis of the plant material and volatile oil was performed using HPLC, with the polymorphous biotype used as a comparison.

**Results.** The content of volatile pharmacologically active components in the cloned Wild bergamot was: the sum of thymol and carvacrol – 14.3±1.8 mg/g; TQ – 24.9±1.6 mg/g. Significant amounts of various groups of polyphenolic compounds were also found. From the cloned plants, after fermentation, the essential oil with very high content of TQ (62.9±0.94%) was obtained. The yield of essential oil was 41.1±1.0 g per kg of dry plant material vs 23.2±1.4 g/kg from the polymorphous Wild bergamot, and the yield of TQ – 25.9±0.30 g/kg vs 12, 4±0.93 g/kg from polymorphous plants. From the obtained essential oil, the active substance THQ was isolated with a yield of 0.58 g per gram of oil, or 23.8 g from 1 kg of plant material, which is 2.0 times higher than from the polymorphous plants.



**Conclusions.** High values of the content of volatile pharmacologically active components in cloned plants of Wild bergamot and their low variability confirm the preservation of the phenotype of the mother plant. The studied clone is most suitable for isolating individual substances TQ and THQ, the yield of which was twice high as from the polymorphous biotype of the plant.

**Key words:** *Monarda fistulosa* L., *in vitro*, clone, phytochemical analysis, thymoquinone.

#### **Bibliography.**

1. CALUGARU-SPATARU, T. et al. 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: [10.15414/ainhlq.2023.0001](https://doi.org/10.15414/ainhlq.2023.0001)
2. CASIAN I., CASIAN A. Obtaining thymoquinone and thymohydroquinone from Wild bergamot (*Monarda fistulosa* L.). *Moldovan Medical Journal*. December 2023; 66(2):5-11. ISSN 2537-6381 (Online). DOI: [10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01](https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-2.23.01)

---

**Acknowledgments:** Research was carried out within the Subprogram 080301 and 011101, funded by the Ministry of Education and Research of Moldova, and Scholarship #52310585 from the International Visegrad Fund.

---

#### **Authors' ORCID**

Igor Casian: <https://orcid.org/0000-0001-6392-3804>

Ana Casian: <https://orcid.org/0000-0001-8876-3691>

Tatiana Calugaru-Spataru: <https://orcid.org/0000-0002-9671-6948>

CZU: 615.322:582.998.2

**OBȚINEREA ȘI ANALIZA LIOFILIZATELOR DIN PRODUSUL VEGETAL  
CYNARAE FOLIA****Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Tatiana CALALB<sup>2</sup>, Violeta Alexandra ION<sup>3</sup>, Oana-Crina BUJOR<sup>3</sup>,  
Alina ORȚAN<sup>3</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>*Catedra de tehnologie a medicamentelor*, <sup>2</sup>*Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*; <sup>3</sup>*Centrul de Cercetare pentru Studiul Calității Produselor Agroalimentare, Universitatea de Științe Agronomice și Medicină Veterinară din București, România*

Autor corespondent\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introducere.** Specia *Cynara scolymus* L. este o plantă perenă, răspândită pe larg în biodiversitatea Bazinului Mediteranean. Complexul fitochimic al frunzelor plantei este format din grupele de substanțe ale metabolismului secundar: acizi cafeilchinici (acid clorogenic, acid cafeic, cinarină), flavonoide (luteolină, apigenină, cinarozidă, cinaroscolozidă), principii amare (cinaropicrină), compuși sterolici, substanțe tanante, etc [1]. Extractele de *Cynarae folia* sunt utilizate ca produse nutraceutice și farmaceutice pentru tratarea unei game largi de afecțiuni metabolice, hepatice, biliare, tumorale, acționând antioxidant, antiinflamator, coleretic, colagog, spasmolitic și chimio-protector.

**Scopul lucrării.** Obținerea și analiza extractelor liofilizate din produsul vegetal *Cynarae folia*.

**Material și metode.** Frunzele speciei *C. scolymus* au fost colectate din colecția Centrului Științifico-Practic din Domeniul Plantelor Medicinale a USMF „Nicolae Testemițanu” în anul 2024 în perioada de înflorire a plantei (luna iulie). Frunzele au fost uscate în straturi subțiri la loc ferit de acțiunea directă a razelor solare. Pentru mărunțirea produsului vegetal uscat *Cynarae folia* s-a utilizat moara cu cuțite *Retsch Grindomix*. Determinarea rapidă a umidității s-a efectuat la termobalanță, la +105°C. A fost pregătit extractul fluid (1:10) cu etanol de 70% în 4 serii conform metodei optimizate [2], utilizând *Sonics vibra cell VCX 750*. Concentrarea extractului s-a realizat la rotavapor *Laborota 4000*, la +40°C, cu 90 rotații/min, presiunea de 100 mmHg. Extractele (4 serii) au fost congelate la -80°C în congelatorul *MDF-594-PE*, timp de 24 de ore. Probele congelate au fost sublimat în liofilizatorul *Alpha 2-4 LSCplus* la presiunea de 0,5 mPa și temperatura raftului -55°C.

**Rezultate.** Pentru studiu comparativ, au fost obținute 2 tipuri de liofilizate: tip control și cu adăugarea unui crioprotector (sucroză 1%). Produse extractive liofilizate au fost analizate cantitativ prin metoda spectrofotometrică UV-VIS. A fost determinat totalul polifenolic (în recalcul la acid galic) și flavonoidic (în recalcul la quercetozidă). La fel, a fost efectuată dozarea polifenolilor și flavonoidelor în extractele fluide. Ulterior, a fost determinat potențialul antioxidant a seriilor de liofilizate, cu calcularea IC<sub>50</sub>. Rezultatele denotă că, adăugarea sucrozei nu a influențat semnificativ (p > 0,05) totalul polifenolic, flavonoidic și acțiunea antioxidantă a liofilizatelor obținute de *Cynarae folia*.

**Concluzii.** Liofilizarea este o metodă de elecție pentru uscarea extractelor din frunzele speciei *Cynara scolymus*, asigurând calitatea conținutului fitochimic, cu toate acestea pentru stabilirea recomandărilor tehnologice sunt necesare studii de optimizare a metodei de liofilizare și complementare în continuare.

**Cuvinte cheie:** *Cynara scolymus*, *Cynarae folia*, liofilizare, extract fluid, polifenoli, antioxidant.

## Bibliografie.

1. Simon Vlad Luca, Łukasz Kulinowski, Cristina Ciobanu, et al. Phytochemical and multi-biological characterization of two *Cynara scolymus* L. varieties: A glance into their potential large scale cultivation and valorization as bio-functional ingredients, *Industrial Crops and Products*, Volume 178, 2022, 114623, ISSN 0926-6690, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.114623>.
2. Ciobanu, C., Diug, E., Calalb, T., Tomuță, I, Achim, M. Optimizarea metodei de extracție cu ultrasunet a principiilor active din specia *Cynara scolymus* L. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2015, 58(2), pp. 23-28. ISSN 1857-0666.

---

**Această lucrare este susținută financiar de Proiectul Ministerului Cercetării, Inovației și Digitalizării, CNCS - UEFISCDI, numărul PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, din cadrul PNCDI IV.**

---

CZU: 615.322:582.998.2

## OBTAINING AND ANALYSIS OF THE LYOPHILIZED PRODUCTS OF *CYNARAE FOLIA*

Cristina CIOBANU<sup>1\*</sup>, Tatiana CALALB<sup>2</sup>, Violeta Alexandra ION<sup>3</sup>, Oana-Crina BUJOR<sup>3</sup>, Alina ORȚAN<sup>3</sup>, Liliana BĂDULESCU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Drug Technology, <sup>2</sup>Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>3</sup>Research Center for Studies of Food Quality and Agricultural Products, University of Agronomic Sciences and Veterinary Medicine of Bucharest, Romania

Corresponding author\*: [cristina.ciobanu@usmf.md](mailto:cristina.ciobanu@usmf.md)

**Introduction.** The species *Cynara scolymus* L. is a perennial plant, widely distributed in the biodiversity of the Mediterranean Basin. The phytochemical complex of the plant's leaves consists of secondary metabolism groups of substances: caffeoylquinic acids (chlorogenic acid, caffeic acid, cynarin), flavonoids (luteolin, apigenin, cinaroside, cinaroscoloside), bitter principles (cinaropicrin), sterol compounds, tannins [1] etc. *Cynarae folia* extracts are used as nutraceutical and pharmaceutical products to treat a wide range of metabolic, hepatic, biliary, tumoral conditions, acting as antioxidant, anti-inflammatory, choleric, cholagogue, spasmolytic and chemo-protective agent.

**Aim of the study.** Obtaining and analysis of lyophilized extracts from the *Cynarae folia* plant product.

**Material and methods.** The leaves of the species *C. scolymus* were collected from the collection of the Scientific-Practical Center in the Domain of Medicinal Plants of „Nicolae Testemitanu” SUMPh in 2024, during the flowering period of the plant (month of July). The leaves were dried in thin layers, protected of direct sunlight. The *Retsch Grindomix* knife mill was used to grind the dried *Cynarae folia*. Fast moisture determination was carried out at +105°C. The fluid extract (1:10) with 70% ethanol according to the optimized method [2], using the Sonics vibra cell VCX 750, were prepared. The concentration of the extracts in *Laborota 4000* rotavapor, at +40°C, with 90 rotations/min, pressure of 100 mmHg, was carried out. The 4 series were frozen at -80°C in *MDF-594-PE* freezer for 24 hours. Frozen samples were sublimated in *Alpha 2-4 LSCplus lyophilizer* at 0.5 mPa and shelf temperature of -55°C.

**Results:** For the comparative study, 2 types of lyophilisates were obtained: control type and with the addition of a cryoprotectant (sucrose 1%). Lyophilized extractive products were quantitatively analyzed by the UV-VIS spectrophotometric method. The total polyphenolic (recalculated to gallic acid) and total flavonoid (recalculated to quercetoside) contents were determined. Likewise, the dosage of polyphenols and flavonoids in the fluid extracts was performed. Subsequently, the antioxidant potential of the lyophilized series was determined, with calculation of IC<sub>50</sub>. The results show that the addition of sucrose did not significantly influence ( $p > 0.05$ ) the total polyphenolic, flavonoid and antioxidant action of the *Cynarae folia* analyzed lyophilisates.

**Conclusions:** Lyophilization is a first line method of drying the extracts obtained from the leaves of the *Cynara scolymus* species, ensuring the quality of the phytochemical profile, however, in order to establish the technological recommendations, optimization studies of the lyophilization method and further complementation are necessary.

**Key words:** *Cynara scolymus*, *Cynarae folia*, lyophilization, fluid extract, polyphenols, antioxidant.

#### Bibliography.:

1. Simon Vlad Luca, Łukasz Kulinowski, Cristina Ciobanu, et al. Phytochemical and multi-biological characterization of two *Cynara scolymus* L. varieties: A glance into their potential large scale cultivation and valorization as bio-functional ingredients, *Industrial Crops and Products*, Volume 178,2022,114623, ISSN 0926-6690, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.114623>.
2. Ciobanu, C., Diug, E., Calalb, T., Tomuță, I, Achim, M. Optimizarea metodei de extracție cu ultrasunet a principiilor active din specia *Cynara scolymus* L. În: *Curierul Medical*. Chișinău, 2015, 58(2), pp. 23-28. ISSN 1857-0666.

---

**Acknowledgement.** This work was supported by a grant of the Ministry of Research, Innovation and Digitization, CNCS - UEFISCDI, project number PN-IV-P8-8.3-ROMD-2023-0307, within PNCDI IV.

---

#### Authors' ORCID

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Ciobanu Cristina      | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6550-6932">https://orcid.org/0000-0001-6550-6932</a> |
| Tatiana Calalb        | <a href="https://orcid.org/0000-0002-8303-3670">https://orcid.org/0000-0002-8303-3670</a> |
| Violeta Alexandra Ion | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5158-5454">https://orcid.org/0000-0002-5158-5454</a> |
| Oana-Crina Bujor      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4201-676X">https://orcid.org/0000-0002-4201-676X</a> |
| Alina Orțan           | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0925-1677">https://orcid.org/0000-0003-0925-1677</a> |
| Liliana Bădulescu     | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1819-5128">https://orcid.org/0000-0003-1819-5128</a> |



CZU: 582:581.192:546.57

## NANOPARTICULE DE ARGINT OBTINUTE DIN EXTRACTE VEGETALE: CARACTERIZARE ȘI APLICAȚII TERAPEUTICE

Bianca IVĂNESCU<sup>1\*</sup>, Flavia BURLEC<sup>2</sup>, Irina MACOVEI<sup>2</sup>, Cristina LUNGU<sup>1</sup>,  
Andreia CORCIOVĂ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Botanică farmaceutică, <sup>2</sup>Disciplina Analiza medicamentului, Universitatea de  
Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, România

Autor corespondent\*: [bianca.ivanescu@umfiasi.ro](mailto:bianca.ivanescu@umfiasi.ro), [biancaivanescu@yahoo.com](mailto:biancaivanescu@yahoo.com)

**Introducere.** Utilizarea nanoparticulelor de argint obținute din extracte vegetale în terapie reprezintă un domeniu nou și promițător în medicină și nanotehnologie. Această abordare inovatoare oferă mai multe avantaje, inclusiv biocompatibilitatea, rentabilitatea și respectarea mediului.

**Scopul lucrării.** În prezentul studiu, diverse extracte vegetale au fost utilizate pentru sinteza de nanoparticule de argint (AgNPs), care au fost apoi caracterizate fizico-chimic și evaluate din punct de vedere al activității antioxidante și antimicrobiene.

**Material și metode:** AgNPs au fost obținute prin amestecarea extractelor de plante cu soluție de azotat de argint. Sinteza lor a fost confirmată prin spectroscopie UV-Vis, spectroscopie în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR), spectroscopie de raze X cu dispersie de energie (EDX), analiza DLS (difuzia luminii în regim dinamic) și prin microscopie electronică de transmisie (TEM). Proprietățile lor antioxidante au fost evaluate prin testul DPPH, ABTS, de inhibare a lipoxigenazei, neutralizare a radicalului hidroxil și chelare a ionilor feroși. Activitatea antimicrobiană a fost evaluată prin metoda difuziei și testul microdiluției în bulion.

**Rezultate.** Analiza FTIR a indicat că polifenolii, polizaharidele, proteinele și aminoacizii ar putea fi compușii responsabili pentru sinteza nanoparticulelor. Valorile negative ale potențialului zeta au arătat că fitocompușii joacă, de asemenea, un rol în stabilizarea și acoperirea AgNPs. În toate cazurile, nanoparticulele de argint mediate de plante au manifestat o activitate antimicrobiană mai mare în comparație cu extractele pe care s-au bazat, iar fungii s-au dovedit a fi mai sensibili la acțiunea nanoparticulelor în comparație cu bacteriile. De asemenea, activitatea antioxidantă a nanoparticulelor sintetizate a fost mai mare decât a extractelor vegetale și dependentă de doză.

**Concluzii.** Pe baza activităților lor antimicrobiene și antioxidante, AgNPs fitofuncționalizate pot fi exploatate pentru aplicații biomedicale, nano-pesticide, ambalaje alimentare și protecția alimentelor.

**Cuvinte cheie:** nanoparticule de argint derivate din plante, caracterizare fizico-chimică, activitate antimicrobiană, activitate antioxidantă.

### Bibliografie. selectivă:

1. Corciovă A, Mircea C, Burlec AF, Fifere A, Moleavin IT, Sârghi A, Tuchiluş C, Ivănescu B, Macovei I. Green Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles Using a *Lythrum salicaria* Extract and In Vitro Exploration of Their Biological Activities. *Life-Basel*, 2022, 12(10): 1643.
2. Corciovă A, Mircea C, Fifere A, Turin-Moleavin I-A, Roșca I, Macovei I, Ivănescu B, Vlase A-M, Hăncianu M, Burlec AF. Biogenic Synthesis of Silver Nanoparticles Mediated by *Aronia melanocarpa* and Their Biological Evaluation. *Life*. 2024; 14(9): 1211.
3. Macovei I, Luca SV, Skalicka-Woźniak K, Horhoge CE, Rimbu CM, Sacarescu L, Vochita G, Gherghel D, Ivanescu BL, Panainte AD, et al. Silver Nanoparticles Synthesized from *Abies alba* and *Pinus sylvestris* Bark Extracts: Characterization, Antioxidant, Cytotoxic, and Antibacterial Effects. *Antioxidants*. 2023; 12(4):797.

CZU: 582:581.192:546.57

**SILVER NANOPARTICLES OBTAINED FROM PLANT EXTRACTS:  
CHARACTERIZATION AND THERAPEUTIC APPLICATIONS****Bianca IVĂNESCU<sup>1\*</sup>, Flavia BURLEC<sup>2</sup>, Irina MACOVEI<sup>2</sup>, Cristina LUNGU<sup>1</sup>,  
Andraia CORCIOVĂ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Botany, <sup>2</sup>Department of Drug Analysis, „Grigore T. Popa”  
University of Medicine and Pharmacy, Iași, RomaniaCorresponding author\*: [bianca.ivanescu@umfiasi.ro](mailto:bianca.ivanescu@umfiasi.ro), [biancaivanescu@yahoo.com](mailto:biancaivanescu@yahoo.com)**Introduction.** The use of plant-mediated silver nanoparticles in medicine represents a promising frontier in the field of healthcare and nanotechnology. This innovative approach offers several advantages, including biocompatibility, cost-effectiveness, and eco-friendliness.**Aim of the study.** In the present study, various plant extracts were used for the synthesis of silver nanoparticles (AgNPs), which were then characterized physicochemically and evaluated for antioxidant and antimicrobial activity.**Material and methods.** AgNPs were obtained by mixing the plants extracts with silver nitrate solution. The synthesis of AgNPs was confirmed by UV–Vis spectroscopy, Fourier-transform infrared (FTIR) spectroscopy, energy-dispersive X-ray (EDX), dynamic light scattering (DLS), and transmission electron microscope (TEM) analyses. Their antioxidant properties were evaluated by the DPPH, ABTS, lipoxygenase inhibition, hydroxyl radical scavenging, and ferrous ion chelating assays. The antimicrobial activity was assessed by diffusion method and broth microdilution assay.**Results.** FTIR analysis indicated that polyphenols, polysaccharides, and amino acids could be the compounds responsible for AgNPs synthesis. The negative zeta potential values showed that phytochemicals also play a role in the stabilization and capping of AgNPs. In all cases, the plant-mediated silver nanoparticles exhibited greater antimicrobial activity compared to the extracts on which they were based, and fungi were found to be more sensitive to the action of the nanoparticles compared to bacteria. Also, the antioxidant activity of the synthesized AgNPs was higher than that of the plant extracts and dose-dependent.**Conclusions.** Based on their antimicrobial and antioxidant activities, phyto-functionalized AgNPs could be exploited for biomedical applications, nano-pesticides, food packaging, and food protection.**Key words:** plant-derived silver nanoparticles, physicochemical characterisation, antimicrobial activity, antioxidant activity.**Bibliography.**

1. Corciovă A, Mircea C, Burlec AF, Fifer A, Moleavin IT, Sârghi A, Tuchiluş C, Ivănescu B, Macovei I. Green Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles Using a *Lythrum salicaria* Extract and In Vitro Exploration of Their Biological Activities. *Life-Basel*, 2022, 12(10): 1643.
2. Corciovă A, Mircea C, Fifer A, Turin-Moleavin I-A, Roşca I, Macovei I, Ivănescu B, Vlase A-M, Hăncianu M, Burlec AF. Biogenic Synthesis of Silver Nanoparticles Mediated by *Aronia melanocarpa* and Their Biological Evaluation. *Life*. 2024; 14(9): 1211.
3. Macovei I, Luca SV, Skalicka-Woźniak K, Horhoge CE, Rimbu CM, Sacarescu L, Vochita G, Gherghel D, Ivanescu BL, Panainte AD, et al. Silver Nanoparticles Synthesized from *Abies alba* and *Pinus sylvestris* Bark Extracts: Characterization, Antioxidant, Cytotoxic, and Antibacterial Effects. *Antioxidants*. 2023; 12(4):797.

**Authors' ORCID**

|                  |   |
|------------------|---|
| Bianca Ivănescu  | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6938-7424">https://orcid.org/0000-0001-6938-7424</a> |
| Flavia Burlec    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6675-2796">https://orcid.org/0000-0002-6675-2796</a> |
| Irina Macovei    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2827-3217">https://orcid.org/0000-0002-2827-3217</a> |
| Cristina Lungu   | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0570-3656">https://orcid.org/0000-0003-0570-3656</a> |
| Andraia Corciovă | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4061-2143">https://orcid.org/0000-0003-4061-2143</a> |

CZU: 615.322:582.998+616.72-002.77

## SILIMARINA – ADJUVANT AL TERAPIEI REMISIVE LA PACIENȚII CU ARTRITĂ REUMATOIDĂ

Georgeta ȘTEFANOVICI ZUGRAVU<sup>1,2</sup>, Monica HĂNCIANU<sup>1\*</sup>, Ana Clara APROTOSOAI<sup>1</sup>, Oana CIOANCĂ<sup>1</sup>, Adriana TRIFAN<sup>1</sup>, Anca MIRON<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Farmacognozie-Fitoterapie, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași,; <sup>2</sup>Secția de Recuperare, Medicină Fizică și Balneologie, Spitalul Clinic de Recuperare Iași, România

Autor corespondent\*: [anca.miron@umfiasi.ro](mailto:anca.miron@umfiasi.ro)

**Introducere.** În ultimii ani s-a înregistrat o creștere a interesului pentru utilizarea produselor de origine vegetală în tratamentul artritei reumatoide. Beneficiile administrării concomitente de medicamente antireumatice și extracte vegetale au fost demonstrate în numeroase studii clinice [1].

**Scopul lucrării.** Studiul a avut drept scop evaluarea impactului administrării de silimarină la pacienții cu artrită reumatoidă activă aflați sub tratament cu medicamente modificatoare ale bolii, fie în monoterapie, fie în combinație de două sau trei medicamente.

**Material și metode.** Studiul clinic s-a desfășurat pe un număr de 122 pacienți cu artrită reumatoidă activă, înrolați secvențial în două loturi egale a câte 61 pacienți. În lotul experimental, tratamentul remisiv a fost suplimentat cu silimarină (300 mg/zi) în timp ce lotul martor a primit doar tratamentul remisiv. Studiul s-a desfășurat pe o perioadă de 8 săptămâni. La începutul și la sfârșitul studiului au fost evaluați o serie de parametri clinici (numărul de articulații dureroase și tumefiate pe 28 articulații, durata redorii matinale, evaluarea durerii de către pacient, evaluarea globală a bolii de către pacient și medic, evaluarea dizabilității fizice), indici de activitate a bolii (indicele clinic și indicele simplificat al activității bolii) și răspunsul EULAR (EULAR-VSH, EULAR-CRP). Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul software-ului SPSS (versiunea 25) [2]. Studiul a fost aprobat de Comisia de Etică a Cercetării a Universității de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași (68/13.04.2021) și Comisia de Etică a Spitalului Clinic de Recuperare Iași (9/18.04.2022).

**Rezultate.** Suplimentarea cu silimarină a determinat o ameliorare semnificativă a parametrilor clinici, indicilor de activitate a bolii și răspunsului EULAR [2].

**Concluzii.** Rezultatele obținute confirmă efectul benefic al silimarinei ca adjuvant al tratamentului remisiv la pacienții cu artrită reumatoidă activă.

**Cuvinte cheie:** silimarină, artrită reumatoidă activă, răspuns EULAR

### Bibliografie.

1. Kour, G.; Haq, S.A.; Bajaj, B.K.; Gupta, P.N.; Ahmed Z. Phytochemical add-on therapy to DMARDs therapy in rheumatoid arthritis: *In vitro* and *in vivo* bases, clinical evidence and future trends. *Pharmacol. Res.* 2021, *169*, 105618.
2. Stefanovici Zugravu, G.; Pintilescu, C.; Cumpat, C.-M.; Miron, S.D.; Miron A. Silymarin Supplementation in Active Rheumatoid Arthritis: Outcomes of a Pilot Randomized Controlled Clinical Study. *Medicina* 2024, *60*, 999.

CZU: 615.322:582.998+616.72-002.77

## SILYMARIN – ADJUVANT TO REMISSIVE THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Georgeta ȘTEFANOVICI ZUGRAVU<sup>1,2</sup>, Monica HĂNCIANU<sup>1\*</sup>, Ana Clara APROTOSOAIE<sup>1</sup>, Oana CIOANCĂ<sup>1</sup>, Adriana TRIFAN<sup>1</sup>, Anca MIRON<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacognosy-Phytotherapy, Faculty of Pharmacy, „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy Iași; <sup>2</sup>Department of Rehabilitation, Physical Medicine and Balneology, Clinical Rehabilitation Hospital Iași, România

Corresponding author\*: [anca.miron@umfiasi.ro](mailto:anca.miron@umfiasi.ro)

**Introduction.** In recent years, there has been an increased interest in the use of plant-based products in the treatment of rheumatoid arthritis. The benefits of the concomitant administration of antirheumatic drugs and plant extracts have been demonstrated in numerous clinical studies [1].

**Aim of the study.** The study aimed to evaluate the impact of silymarin administration in patients with active rheumatoid arthritis undergoing treatment with disease-modifying antirheumatic drugs, either as monotherapy or in combinations of two or three drugs.

**Material and methods.** The clinical study was conducted on 122 patients with active rheumatoid arthritis, sequentially enrolled into two equal groups of 61 patients each. In the experimental group, the remissive therapy was supplemented with silymarin (300 mg/day), while the control group received only the remissive therapy. The study lasted for 8 weeks. At the beginning and end of the study, a range of clinical parameters were evaluated (number of tender and swollen joints out of 28 joints, duration of morning stiffness, patient’s pain assessment, global assessment of disease by patient and physician, physical disability assessment), disease activity indices (Clinical Disease Activity Index and Simplified Disease Activity Index) and the EULAR response (EULAR-ESR, EULAR-CRP). The statistical analysis was performed using SPSS software (version 25) [2]. The study was approved by the Research Ethics Committee of the „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy Iași (68/13.04.2021) and the Ethics Committee of the Clinical Rehabilitation Hospital Iași (9/18.04.2022).

**Results.** Silymarin supplementation led to a significant improvement in clinical parameters, disease activity indices and EULAR response [2].

**Conclusions.** The results confirm the beneficial effect of silymarin as an adjuvant to remissive therapy in patients with active rheumatoid arthritis.

**Key words:** silymarin, active rheumatoid arthritis, EULAR response

### Bibliography.

1. Kour, G.; Haq, S.A.; Bajaj, B.K.; Gupta, P.N.; Ahmed Z. Phytochemical add-on therapy to DMARDs therapy in rheumatoid arthritis: *In vitro* and *in vivo* bases, clinical evidence and future trends. *Pharmacol. Res.* 2021, 169, 105618.
2. Stefanovici Zugravu, G.; Pintilescu, C.; Cumpat, C.-M.; Miron, S.D.; Miron A. Silymarin Supplementation in Active Rheumatoid Arthritis: Outcomes of a Pilot Randomized Controlled Clinical Study. *Medicina* 2024, 60, 999.

### Authors’ ORCID

|                      |   |
|----------------------|---|
| Monica Hăncianu      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-2571-681X">https://orcid.org/0000-0002-2571-681X</a> |
| Ana Clara Aprotosoai | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6303-2320">https://orcid.org/0000-0002-6303-2320</a> |
| Oana Cioancă         | <a href="https://orcid.org/0000-0001-9173-4832">https://orcid.org/0000-0001-9173-4832</a> |
| Adriana Trifan       | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2504-2541">https://orcid.org/0000-0003-2504-2541</a> |
| Anca Miron           | <a href="https://orcid.org/0000-0002-0353-4564">https://orcid.org/0000-0002-0353-4564</a> |



CZU: 615.322.074:615.9

## METODE DE DETERMINARE A TOXICITĂȚII PENTRU EXTRACTELE VEGETALE

Ana CECANȘCIUC<sup>1\*</sup>, Cornelia FURSENCO<sup>2</sup>, Livia UNCU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>2</sup>Catedra de farmacognozie și botanică farmaceutică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Autor corespondent\*: [cecansciucana@gmail.com](mailto:cecansciucana@gmail.com)

**Introducere.** Evaluarea toxicității extractelor vegetale este o componentă esențială în procesul de dezvoltare a medicamentelor și altor produse pe bază de plante, necesară pentru asigurarea siguranței și eficienței acestora. În contextul reglementărilor stricte privind testarea de siguranță, metodele de determinare a toxicității acute și cronice sunt fundamentale pentru înțelegerea impactului compușilor vegetali asupra organismului uman și animal. Toxicitatea acută se referă la efectele adverse observate la administrarea unei singure doze mari, iar toxicitatea cronică studiază efectele pe termen lung ale expunerii continue la substanța analizată.

**Scopul lucrării.** Lucrarea are ca obiectiv prezentarea metodelor utilizate în determinarea toxicității acute și cronice pentru extractele vegetale, oferind o analiză comparativă între tehnicile *in vivo* (pe animale) și *in vitro* (culturi de celule și modele moleculare). Acest studiu urmărește să evidențieze importanța evaluării toxice în diverse stadii, contribuind la reducerea riscului în utilizarea umană și la conformitatea cu standardele internaționale de siguranță.

**Material și metode.** Review-ul bibliografic a fost realizat prin analiza detaliată a Ghidurilor de Toxicitate și studiilor recente din baze de date precum Pub Med, Science Direct, Research Gate. Studiile au fost selectate pe baza relevanței, cu accent pe cele publicate în ultimii 5-10 ani pentru a asigura utilizarea informațiilor actualizate.

**Rezultate.** Metodele de determinare a toxicității acute includ testul LD50, testele de limită, metoda cu doză fixă, metoda claselor de toxicitate și metoda Up-and-Down, utilizate frecvent pentru clasificarea toxicologică a produselor vegetale. Pentru toxicitatea cronică, sunt analizate schimbările în greutatea corporală, comportamentul, activitatea motorie și se efectuează teste toxicologice specifice, inclusiv pentru alergeni, imunotoxicitate, toxicitate reproductivă și teratogenitate. Testele *in vitro*, cum ar fi analiza citogenetică și testul Ames, sunt utilizate pentru detectarea efectelor asupra materialului genetic, iar modelarea QSAR ajută la predictivitatea toxicologică pe baza structurii moleculare. Rezultatele indică că produsele vegetale testate pot prezenta variații semnificative ale toxicității în funcție de doză și expunere. Testele *in vitro* și *in vivo* au oferit date relevante privind toxicitatea sistemică, genotoxicitatea și efectele asupra sistemului imunitar, precum și potențialele riscuri de alergii, mutații genetice și afectare reproductivă. Metodele alternative și modelările QSAR au demonstrat eficiență în reducerea necesității de utilizare a animalelor în testare și au permis evaluarea mai detaliată a toxicității.

**Concluzii.** Analiza studiilor de specialitate arată că metodele de determinare a toxicității acute și cronice sunt esențiale pentru evaluarea siguranței produselor vegetale. Integrarea metodelor *in vitro* și *in vivo* poate îmbunătăți semnificativ eficiența și precizia

evaluării toxicității, contribuind la reducerea testelor pe animale și asigurând o mai bună predictibilitate a riscurilor.

**Cuvinte cheie:** toxicitate acută, toxicitate cronică, extracte vegetale

### **Bibliografie.**

1. OECD. Test Guidelines for the Chemicals. Disponibil la: <https://www.oecd.org>
2. Zhai Y., Toxicological Profiles of Natural Products, CRC Press, 2021.
3. Dhal P.K., Advances in Toxicology and Risk Assessment, Elsevier, 2020.

**CZU: 615.322.074:615.9**

## **METHODS FOR DETERMINING ACUTE AND CHRONIC TOXICITY FOR PLANT EXTRACTS**

**Ana CECANȘCIUC<sup>1\*</sup>, Cornelia FURSENCO<sup>2</sup>, Livia UNCUI<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Department of pharmaceutical and toxicological chemistry, <sup>2</sup>, Department of pharmacognosy and pharmaceutical botany, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [cecanosciucana@gmail.com](mailto:cecanosciucana@gmail.com)

**Introduction.** Evaluating the toxicity of plants extracts is essential in the development of drugs and other plant-based products, necessary to ensure their safety and efficacy. In light of strict regulations on safety testing, methods for determining acute and chronic toxicity are fundamental to understanding the impact of plant compounds on human and animal organisms. Acute toxicity refers to adverse effects observed from a single high dose, while chronic toxicity studies the long-term effects of continuous exposure to the substance being analyzed.

**Aim of the study.** This paper aims to present methods used in determining acute and chronic toxicity for plant extracts, providing a comparative analysis between *in vivo* techniques (animal testing) and *in vitro* techniques (cell cultures and molecular models). This study seeks to highlight the importance of toxicological evaluation at various stages, contributing to reducing human-use risks and ensuring compliance with international safety standards.

**Material and methods.** The bibliographic review was carried out by detailed analysis of Toxicity Guidelines and recent studies from databases such as Pub Med, Science Direct, Research Gate. Studies were selected based on relevance, with an emphasis on those published within the last 5–10 years to ensure up-to-date information.

**Results.** Methods for determining acute toxicity include the LD50 test, limit tests, fixed-dose method, toxicological classes method, and the Up-and-Down method, commonly used for toxicological classification of plant-based products. For chronic toxicity, evaluations involve changes in body weight, behavior, motor activity, and specific toxicological tests, including allergenicity, immunotoxicity, reproductive toxicity, and teratogenicity assessments. *In vitro* tests, such as cytogenetic analysis and the Ames test, are used to detect effects on genetic material, while QSAR modeling aids in toxicological prediction based on molecular structure. The results indicate that the tested plant-based products can exhibit significant toxicity variations depending on dose and exposure. *In vitro* and *in vivo* tests provided relevant data on systemic toxicity, genotoxicity, immune

system effects, as well as potential risks of allergies, genetic mutations, and reproductive impairments. Alternative methods and QSAR modeling proved effective in reducing the need for animal testing and allowed for a more detailed evaluation of toxicity.

**Conclusions.** The studies show that methods for determining acute and chronic toxicity are essential for evaluating the safety of plant-based products. Integrating *in vitro* and *in vivo* methods can significantly improve the efficiency and accuracy of toxicity assessments, contributing to reduced animal testing and ensuring better risk predictability.

**Key words:** acute toxicity, chronic toxicity, plant extracts

**Bibliography.**

1. OECD. Test Guidelines for the Chemicals. Disponibil la: <https://www.oecd.org>
2. Zhai Y., Toxicological Profiles of Natural Products, CRC Press, 2021.
3. Dhal P.K., Advances in Toxicology and Risk Assessment, Elsevier, 2020.

**Authors' ORCID**

Cornelia Fursenco <https://orcid.org/0000-0003-0692-6819>

Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>

## SIGURANȚA MEDICAMENTULUI DIN PERSPECTIVA FARMACOLOGIEI, FARMACOTERAPIEI ȘI FARMACIEI CLINICE

### ARTICOLE IN EXTENSO

CZU: 615.15:616.24-008.41-085

#### ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MANAGEMENTUL TUSEI

#### THE ROLE OF THE CLINICAL PHARMACIST IN COUGH MANAGEMENT

Corina SCUTARI\*, Ruxanda REPEȘCIUC, Elena BODRUG, Rodica PEREDELICU

*Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [corina.scutari@usmf.md](mailto:corina.scutari@usmf.md)

**Rezumat.** Tusea îndelungată și frecventă exercită influență nefastă asupra organismului. În scopul evaluării tratamentului antitusiv și rolului farmacistului clinician în managementul tusei s-a efectuat un studiu cu 54 de voluntari cu tuse acută (<3 săptămâni). S-a investigat rata prescrierii și eficacitatea antitusivelor, expectorantelor și mucoliticelor în perioada anului 2023. În baza datelor obținute, s-a constatat, că în practica farmaceutică, dintre antitusivele opioide cu prescripție medicală, cel mai frecvent s-a prescris codeina cu rata de 18%, dintre antitusivele opioide nestupifiante s-a prescris mai frecvent butamirat cu rata de 46% și dextrometorfanul în 36% cazuri de tuse seacă. Dintre expectorante, cel mai frecvent s-au utilizat produsele fitoterapeutice Prospan și Herbion, iar dintre mucolitice, cel mai frecvent s-au administrat - acetilcisteina cu rata de 35%, ambroxolul (32%), bromhexina și carbocisteina cu rata de 20% și respectiv, 13%.

**Cuvinte cheie:** tuse, antitusive, expectorante, mucolitice, farmacist.

**Summary.** Prolonged and frequent coughing has a detrimental effect on the body. In order to evaluate antitussive treatment and the role of the clinical pharmacist in cough management, a study was conducted with 54 volunteers suffering from acute cough (<3 weeks). The prescription rate and effectiveness of antitussives, expectorants, and mucolytics were investigated during 2023. Based on the obtained data, it was found that in pharmaceutical practice, among prescription opioid antitussives, codeine was most frequently prescribed, with a rate of 18%. Among non-opioid antitussives, butamirate was prescribed most frequently, with a rate of 46%, and dextromethorphan was prescribed in 36% of dry cough cases. Among expectorants, the most commonly used were the phytotherapeutic products Prospan and Herbion, and among mucolytics, the most frequently administered were acetylcysteine with a rate of 35%, ambroxol (32%), bromhexine, and carbocysteine with rates of 20% and 13%, respectively.

**Key words:** cough, antitussive, expectorant, mucolytic, pharmacist.

#### INTRODUCERE

Tusea reprezintă un mecanism reflex de apărare al organismului, având rolul de a curăța căile respiratorii de substanțele iritante provenite din mediul extern sau de produsele formate în interiorul corpului, cum ar fi mucusul, sângele sau puroiul [9].

Când tusea este persistentă și frecventă, poate avea efecte nefaste asupra sănătății [1]. Creșterea repetată a presiunii intratoracice și intrabronșice, provocată de tuse, poate



contribui în timp la dezvoltarea emfizemului pulmonar. De asemenea, presiunea intratoracică mărită din cauza unei tuse de lungă durată poate crește rezistența vasculară periferică, ceea ce poate duce la insuficiență cardio-pulmonară [1, 3].

Există două tipuri principale de tuse: uscată și umedă, fiecare putând fi clasificată în productivă sau neproductivă. Tusea productivă este utilă, deoarece permite eliminarea secrețiilor și a agenților patogeni din căile respiratorii. Pe de altă parte, tusea uscată, considerată neproductivă, este lipsită de beneficii și poate fi suprimată. Totuși, dacă tusea este cauzată de un mucus gros și dificil de eliminat, se recomandă transformarea acesteia într-o tuse productivă pentru a facilita expectorația [7].

Antitusivul sunt medicamente care acționează la nivelul centrului nervos responsabil de reflexul tusei sau pe alte componente ale acestui arc reflex. Tusea reprezintă o provocare clinică frecventă și dificil de gestionat, atât ca simptom al unor afecțiuni precum astmul, boala pulmonară obstructivă cronică sau refluxul gastroesofagian, cât și ca problemă autonomă la pacienții cu tuse cronică de cauză necunoscută. Astfel, este esențial ca farmaciștii clinicieni să fie capabili să identifice corect tipurile de tuse, să evalueze opțiunile terapeutice disponibile și să știe când este necesară intervenția unui specialist [7, 9].

### SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea tratamentului antitusiv și rolului farmacistului clinician în managementul tusei.

### MATERIAL ȘI METODE

În studiu au fost incluși 54 de voluntari cu tuse acută (<3 săptămâni) (vârsta medie 22 ani, 64% femei). Toți subiecții au efectuat monitorizare ambulatorie a tusei pe o perioadă de 1-2 săptămâni și au raportat frecvența și severitatea tusei. S-a investigat eficacitatea și siguranța antitusivelor, expectorantelor și mucoliticelor.

În farmaciile comunitare au fost extrase prescripțiile medicale cu cel puțin 1 mențiune de antitusive, expectorante și mucolitice, pentru suprimarea tusei înregistrate în perioada anului 2023. S-a efectuat analiza descriptivă a ratei prescripțiilor, eficienței și recomandărilor farmacistului clinician pacienților cu tuse care s-au adresat la farmacie pentru consiliere.

### REZULTATE

Am analizat o serie de clase de medicamente, în special a celor disponibile fără rețetă, utilizate pentru a trata un astfel de simptom comun, precum este tusea [9].

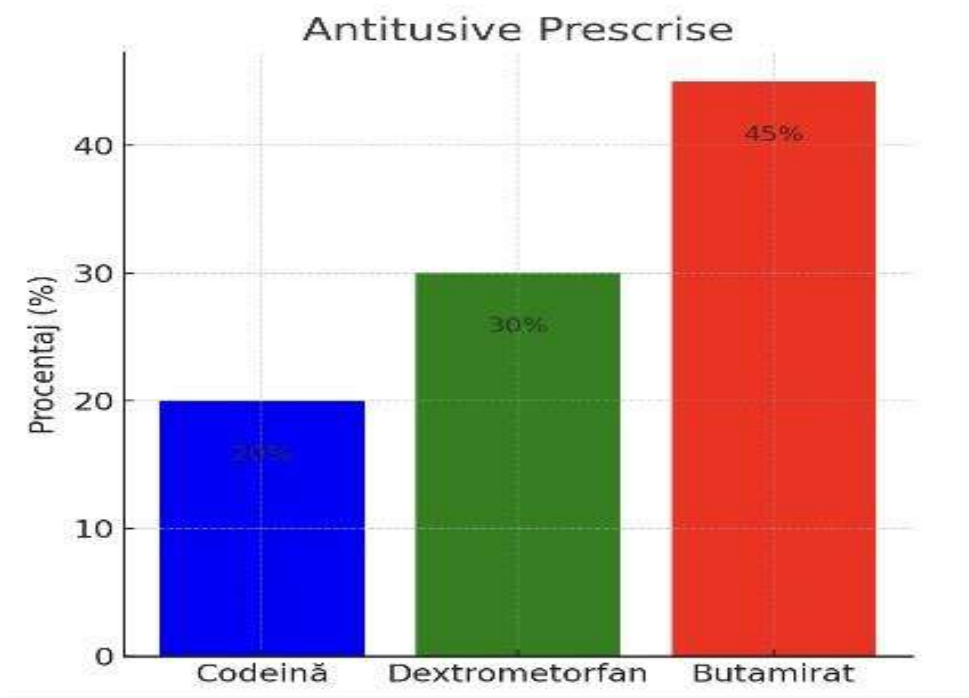
Farmacoterapia tusei cuprinde 2 grupe de medicamente, ce acționează la 2 nivele ale arcului reflex al tusei:

- inhibitoarele centrului tusei;
- medicamente cu acțiune periferică pe celelalte verigi ale arcului reflex al tusei [9].

Medicamentele cu acțiune centrală acționează prin inhibarea centrului tusei localizat în trunchiul cerebral, dar pot avea și un efect deprimant asupra centrului respirator. Principalul medicament din această categorie este codeina, un alcaloid derivat din opiu, similar morfinei. Spre deosebire de morfină, codeina are un efect analgezic și psihotrop mai redus. Ea stimulează sistemul nervos parasimpatic, cauzând mioză, bradicardie, uscăciunea mucoaselor și creșterea vâscozității secrețiilor respiratorii, și poate inhiba peristaltismul intestinal, având astfel efecte constipante și antidiareice. Un dezavantaj major al codeinei și al altor antitusive opiacee este riscul dezvoltării dependenței fizice și psihice [4].

Antitusivul nonopioacee, pe de altă parte, acționează direct și selectiv asupra centrului tusei, fără a inhiba centrul respirator în doze terapeutice. Acestea nu cauzează constipație și nu prezintă riscul de dependență [8].

În practica farmaceutică, am constatat că dintre antitusivul opiacee cu prescripție medicală, cel mai frecvent s-a prescris codeina (Codamin, Codenfan) cu rata de 18% la persoanele cu tuse seacă, iritativă care greu se supune tratamentului cu alte preparate. Dintre antitusivul opioide nestupefianțe s-a prescris mai frecvent dextrometorfanul (Tussin Forte, Robitussin, Tusocalm) cu rata de 36% în tuse neproductivă. Preparatul antitusiv cu eficacitate pronunțată butamirat (Sinecod, Paxeladină), a fost solicitat în 46% cazuri de tuse seacă, manifestând efect calmant asupra căilor respiratorii. Preparatul a fost bine tolerat atât de adulți, cât și de copii, deoarece nu a provocat efectele adverse caracteristice pentru antitusivul cu acțiune centrală.



**Figura 1. Rata prescrierii preparatelor antitusive**

**Recomandările farmacistului clinician pentru utilizarea rațională a antitusivelor au fost:**

- a nu se prescrie medicamente antitusive pentru secreție bronșică crescută și secreție cu spută abundentă;
- antitusivul care conține codeină și dextrometorfan, nu sunt recomandate pentru utilizare la copiii sub 2 ani, în timpul sarcinii și alăptării;
- antitusivul care conține codeină și dextrometorfan, atunci când sunt luate în doze mari sau pe termen lung, pot duce la deprimarea sistemului nervos central și a respirației;
- medicamentele care conțin dextrometorfan pot provoca somnolență, amețeli și nu sunt recomandate șoferilor și persoanelor de alte profesii care necesită atenție sporită;
- medicamentele care conțin dextrometorfan, nu trebuie asociate cu alcool din cauza riscului inhibării sistemului nervos central și a centrului respirator.

Medicamentele mucoactive includ expectorante, mucolitice și medicamente mucocinetice. Deși expectorantele, cum ar fi guaifenesina, sunt vândute fără rețetă, nu există dovezi că acestea sunt eficiente pentru terapia oricărei forme de boală pulmonară și atunci când sunt administrate în asociere cu un inhibitor al tusei, cum ar fi dextrometorfanul, există un risc potențial de obstrucție crescută a căilor respiratorii [5].

Expectorantele produc fluidificarea sputei prin mărirea secreției glandelor bronșice, modificarea proprietăților fizico-chimice ale secreției vâscoase și stimularea mecanismelor de eliminare a sputei.

Există numeroase produse comerciale disponibile în farmacii care conțin extracte din plante și sunt utilizate ca expectorante naturale. Iată câteva exemple de produse cunoscute pe bază de plante care conțin ingredientele menționate:

- Lemn-dulce (*Glycyrrhiza glabra*). Produse: Prospan sirop, Herbion sirop cu lemn-dulce. Acestea sunt folosite pentru efectele lor expectorante și calmante asupra iritațiilor gâtului.
- Iedera (*Hedera helix*). Produse: Prospan, Hedelix. Extractul de iedera este foarte popular în siropurile de tuse datorită efectului său mucolitic și bronhodilatator.
- Rădăcina de nalbă (*Althaea officinalis*). Produse: Sirop de tuse cu nalbă sau diverse siropuri expectorante pe bază de plante, disponibile sub diferite mărci. Acestea sunt utilizate pentru calmarea iritațiilor gâtului și fluidificarea secrețiilor bronșice.
- Pătlagina (*Plantago lanceolata*). Produse: Plantusin sirop, Herbion sirop cu pătlagină. Aceste produse sunt utilizate pentru a ajuta la eliminarea mucusului și la reducerea inflamației în căile respiratorii.

Aceste plante se găsesc de obicei sub formă de siropuri, ceaiuri, comprimate sau capsule în farmacii.

Conform studiului efectuat, dintre expectorante, cel mai frecvent s-a utilizat pentru facilitarea eliminării mucusului în tusea productivă produsele fitoterapeutice Prospan și Herbion, urmate de Mucaltină și guaifenesină.

Reacțiile adverse ale expectorantelor au fost următoarele: preparatele pe bază de plante medicinale a produs: reacții alergice la persoanele susceptibile, vărsături, stimularea secreției gastrice (nu trebuie administrate de persoanele cu afecțiuni gastrice) [6].

**Recomandările farmacistului clinician pentru utilizarea rațională a expectorantelor au fost:**

- pacientul trebuie să se hidrateze cu 15-20% lichid în plus față de norma fiziologică;
- a reduce aportul sau a stopa medicamentele care deshidratează organismul (diuretice, laxative etc.);
- a nu se prescrie expectorantele împreună cu medicamente care inhibă reflexul tusei (care conțin codeină, dextrometorfan, glaucină etc.) și cu medicamente care cresc vâscozitatea sputei (H1-histaminolitice de generația I etc.).

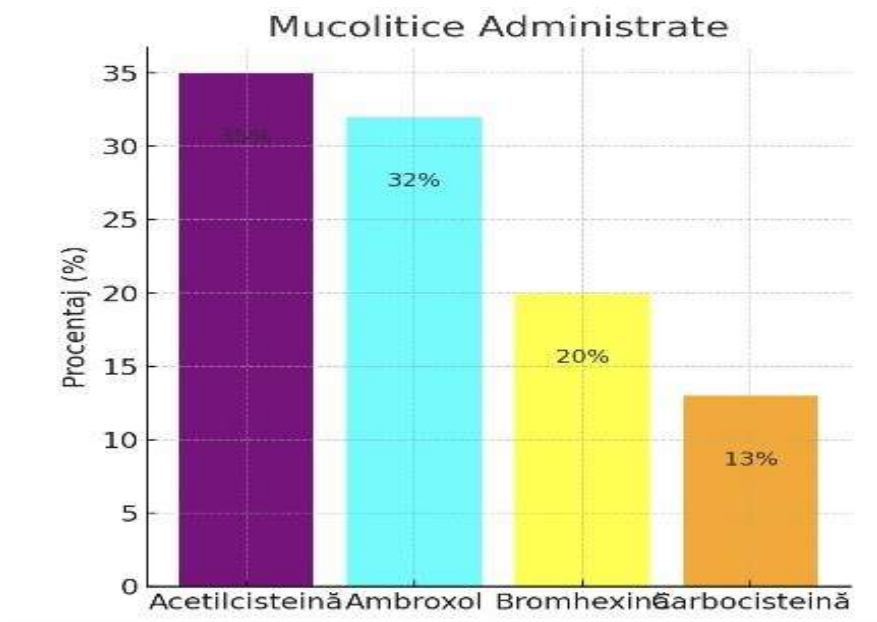
Mucoliticele scindează legăturile disulfidice ale mucoproteinelor și provoacă depolimerizarea sialoglicoproteidelor. Drept consecință, se lichefiază sputa și se facilitează expectorația.

Preparatele care depolimerizează mucina, cum ar fi N-acetilcisteina, nu au niciun beneficiu dovedit și prezintă un risc de afectare epitelială atunci când sunt administrate prin aerosoli. Medicamentele ADN-active, cum ar fi dornaza alfa (Pulmozyme) și medicamentele potențial de depolimerizare a actinei, cum ar fi timozina beta (4), pot fi utile pentru a ajuta la descompunerea puroiului căilor respiratorii. Agenții mucocinetici pot crește eficacitatea tusei, fie prin creșterea fluxului de aer al tusei expiratoare, fie prin dezlipirea secrețiilor foarte adezive de pe pereții căilor respiratorii [6].

Conform analizei frecvenței utilizării mucoliticelor care ajută la reducerea vâscozității sputei și facilitează expectorația, cel mai frecvent s-a administrat acetilcisteina (ACC, Fluimucil, Mucomyst) cu rata de 35%, urmată de ambroxol (32%), bromhexină și carbocisteină cu rata de 20% și 13%, respectiv.

**Recomandările farmacistului clinician pentru utilizarea rațională a mucoliticelor au fost:** Mucoliticele (și expectorantele) sunt indezirabile pentru pacienții

imobilizați la pat („efect de inundație”). Administrarea mucoliticelor poate provoca sângerare pulmonară, bronhospasm, afectare a funcției ficatului și rinichilor. De menționat, că preparatul ACC în asociere cu nitroglicerina intensifică efectul vasodilatator și antiagregant plachetar. Bromhexina nu este prescrisă copiilor sub 3 ani, femeilor însărcinate, persoanelor cu boli hepatice. Carbocisteina poate fi utilizată la pacienții cu astm bronșic, deoarece nu provoacă bronhospasm (spre deosebire de acetilcisteină).



**Figura 2. Rata prescrierii mucoliticelor**

Efectul clinic la administrarea expectorantelor și mucoliticelor se observă, de obicei, după 6-8 zile. Expectorantele și mucoliticele se indică în tratamentul infecțiilor respiratorii acute, traheitelor, bronșitelor, bronșiectaziei.

În cele din urmă, s-a atestat o creștere considerabilă a abilităților practice a farmaciștilor asupra managementului tusei, cu recomandările modului de utilizare a preparatelor antitusive, a consilierii pacienților în acest sens, fapt ce contribuie la creșterea rolului farmacistului clinician în farmaciile comunitare cu necesitatea stringentă a asigurării unui spațiu confidențial în timpul apropiat pentru oferirea unui tratament maximal eficient persoanelor cu asemenea simptom debilitant, ca tusea.

### CONCLUZII

1. În practica farmaceutică, am constatat că dintre antitusivele opioide cu prescripție medicală, cel mai frecvent s-a prescris codeina cu rata de 18% la persoanele cu tuse seacă, iritativă, dintre antitusivele opioide nestupefiante s-a prescris mai frecvent dextrometorfanul cu rata de 36% și butamiratul în 46% cazuri de tuse seacă.
2. Dintre expectorante, cel mai frecvent s-a utilizat pentru facilitarea eliminării mucusului în tusea productivă produsele fitoterapeutice Prospan și Herbion, urmate de Mucaltină și Guaifenesină.
3. În baza analizei frecvenței utilizării mucoliticelor, cel mai des s-a administrat acetilcisteina (ACC, Fluimucil, Mucomyst) cu rata de 35%, urmată de preparatul carbocisteina (Bronchicum, Rinathiol, Mucopront) (32%) și în cele din urmă, bromhexina și ambroxolul, cu rata de 20% și respectiv, 13%.

### BIBLIOGRAFIE

1. [Alyn Morice](#), [Peter Dicipinigitis](#), [Lorcan McGarvey](#) [Surinder S Biring](#). Chronic cough: new insights and future prospects. In: *Eur Respir Rev.* 2021, nr. 30(162), pp. 210127.



2. [Anne E Vertigan](#). Somatic cough syndrome or psychogenic cough-what is the difference? In: *J Thorac Dis*. 2017, nr. 9(3), pp. 831-838.
3. [Louis I Landau](#). Acute and chronic cough. In: *Paediatr Respir Rev*, 2006, 7 Suppl 1:S, pp. 64-7.
4. [Zhe Wu](#), [Lisa G Spencer](#), [Winston Banya](#), [John Westoby](#), [Veronica A Tudor](#). Morphine for treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis (PACIFY COUGH): a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, two-way crossover trial. In: *Lancet Respir Med*, 2024, nr. 12(4), pp. 273-280.
5. [Emilie Jouanous](#), [Valérie Gibaja](#), [Florence Fabre](#), [Maryse Lapeyre-Mestre](#). Medical prescription forms of opioid cough suppressants falsified by the patients before and after they switched from over-the-counter to prescription-only in France. In: *Br J Clin Pharmacol*, 2022, nr. 88(4), pp. 1713-1721.
6. [Bruce K Rubin](#). Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. In: *Respir Care*, 2007, nr.52(7), pp. 859-65.
7. [Kanchan Sunger](#), [William Powley](#), [Angela Kelsall](#), [Helen Sumner](#). Objective measurement of cough in otherwise healthy volunteers with acute cough. In: *Eur Respir J*, 2013, nr. 41(2), pp. 277-84.
8. [L S Lilienfield](#), [J C Rose](#), [J V Princiotta](#). Antitussive activity of diphenhydramine in chronic cough. In: *Clin Pharmacol Ther*, 1976, nr. 19(4), pp. 421-5.
9. [P V Dicipinigaitis](#), [A H Morice](#), [S S Birring](#), [L McGarvey](#), [J A Smith](#). Antitussive drugs--past, present, and future. In: *Pharmacol Rev*, 2014, nr. 66(2), pp. 468-512.

#### Authors' ORCID

Corina Scutari <https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>  
Rodica Peredelcu <https://orcid.org/0000-0001-6871-3590>

CZU: CZU: 616.72-002.77-085.277.3

## MTHFR GENOTYPE FOR METHOTREXATE TREATMENT MONITORING IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

### GENOTIP MTHFR PENTRU MONITORIZAREA TRATAMENTULUI METHOTREXAT ÎN ARTRITA IDIOPATICĂ JUVENILĂ

Vladimir IACOMI<sup>1\*</sup>, Ninel REVENCO<sup>1</sup>, Stela ADAUJI<sup>2</sup>, Livia BOGONOVSKI<sup>1</sup>,  
Silvia FOCA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Paediatrics, <sup>2</sup>Vasile Procopisin Department of Social Pharmacy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Rheumatology Department, PHMI Institute of Mother and Child, Republic of Moldova

Corresponding author\*: [vladimir.iacomi@usmf.md](mailto:vladimir.iacomi@usmf.md)

**Summary.** The treatment children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) includes many non-pharmacological and pharmacological therapies that are interspersed both at the onset and on the escalation stages. Genetic susceptibility to drug efficacy has been shown to be the technological outbreak that could currently guide the practitioner in choosing a personalized therapy. For many decades, methotrexate is the world's gold standard for both adults with rheumatoid arthritis and children with JIA. Unfortunately, a considerable number of patients do not achieve an adequate therapeutic response. Folate antagonist, increased plasma clearance, low therapeutic dose - these are key features that induce the need to study its biomolecular effect and predictors of administration outcome. The pharmacogenomic impact of these features is the reduction of early childhood disability due to the inefficiency and subclinical toxicity of methotrexate in children with JIA.

**Key words:** Methotrexate, arthritis, gene, efficacy.

**Rezumat.** Tratamentul copiilor cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) include multe terapii non-farmacologice și farmacologice care sunt intercalate atât la debut, cât și pe etapele de escaladare. Susceptibilitatea genetică asupra eficacității medicamentelor reprezintă suportul tehnologic care ar putea ghida în prezent practicianul în alegerea unei terapii personalizate. Timp de multe decenii, metotrexatul este standardul de aur mondial atât pentru adulții cu artrită reumatoidă, cât și pentru copiii cu AJI. Din păcate, un număr considerabil de pacienți nu obțin un răspuns terapeutic adecvat. Antagonist al folatului, clearance-ul plasmatic crescut, doza terapeutică scăzută - acestea sunt caracteristicile cheie care induc necesitatea studierii efectului său biomolecular și a predictorilor rezultatului administrării. Impactul farmacogenomic al acestor caracteristici este reducerea handicapului în copilăria timpurie datorat ineficienței și toxicității subclinice a metotrexatului la copiii cu AJI.

**Cuvinte cheie:** metotrexat, artrită, genă, eficacitate.

#### INTRODUCTION

Juvenile idiopathic arthritis is a chronic multisystemic inflammatory disease, characterized by clinical and paraclinical signs of joint inflammation of undetermined genesis, lasting at least 6 weeks, onset up to 16 years and requiring specialized support[1-4]. Once the revised classification criteria of the American College of Rheumatology were applied to the Rochester Epidemiology Program Project database, an incidence of 13.9 cases of juvenile idiopathic arthritis per 100,000 children per year was reported[5-6]. A follow-up study, using the same database, noted a decrease in incidence over the next decade.

The pathogenesis and aetiology of idiopathic juvenile arthritis is unclear. As with most autoimmune diseases, interactions between genetic factors, immune mechanisms, and environmental exposures are thought to contribute in most cases to its onset. Most of the genetic predisposition is determined by the loci of the major HLA histocompatibility complex. Multiple sites are associated with the development of juvenile idiopathic arthritis, and in general these associations are significantly different from those seen in rheumatoid arthritis. The spectrum of non-human leukocyte antigen genes that are associated with juvenile idiopathic arthritis is expanding rapidly, but their contribution to the risk of developing the disease appears to be less significant, and their effects can be divided between juvenile idiopathic arthritis and other autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis[7-8].

In the progressive evolution of juvenile idiopathic arthritis, monocytes are differentiated into proinflammatory macrophages. Unlike macrophages in synovial tissue that are part of a healthy synovial membrane and are responsible for joint homeostasis, the number of proinflammatory macrophages increases during disease progression and decreases during remission. Hyperplastic synovium results from dysfunction and increased proliferation of fibroblasts such as synoviocytes. These cells produce cytokines and proteinases that allow the accumulation of immune cells in the synovial fluid. Synoviocytes and similar immune cells fibroblasts form an inflammatory cascade with increased production of proinflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 [8]. These processes will lead to chondrocyte apoptosis, destruction of the extracellular matrix of cartilage and damage to cartilage. Proinflammatory cytokines are responsible for bone erosion in juvenile idiopathic arthritis by inducing osteoclasts and suppressing osteoblasts. Without proper treatment, in addition to chronic pain, joint damage and bone erosion, the quality of life of patients will permanently decrease. To achieve adequate control of the disease, it is essential to initiate in a timely manner an appropriate therapy to cover the individual effects of the underlying disease.

Currently, due to the costs of therapy and severe clinical side effects, methotrexate is the therapy of choice for the treatment of idiopathic juvenile arthritis. Unfortunately, almost one third of patients do not have an adequate response to methotrexate therapy due to insufficient relief of disease symptoms or the occurrence of paraclinical or subclinical side effects that lead to discontinuation of treatment [9-11].

These patients lose optimal time to start biologic therapy and experience more severe manifestations of the disease. Numerous pharmacogenetic studies on the genes encoding the proteins involved in its mechanism of action have been performed to predict the response to methotrexate therapy. Their potential for use is high among adult patients, who are limited in children due to the lack of multicentre results on large samples[12]. To date, the results are inconclusive and have not improved clinical practice, as there are several reasons for this [13-14]. The mechanism of action of the low dose of 10 mg / m<sup>2</sup> of methotrexate in RA is not fully determined, but according to current data, the drug achieves its therapeutic effects through several different mechanisms, and it is unclear whether all these mechanisms are included in the response to therapy. a modest contribution from each, or there is a dominant mechanism of its action. Each mechanism includes several proteins encoded by genes that harbour natural polymorphisms that affect the activity of these proteins. Pharmacogenetic studies should also examine the genes encoding the proteins involved in the development and progression of the disease, especially if these genes are directly or indirectly affected by the mechanism of action of the medicinal product. Experts should take this into account when making recommendations for methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis [13,15,16].

The methodology for the clinical assessment of the efficacy of therapy at various stages for children with idiopathic juvenile arthritis is well known. It consists of calculating disease activity indices and assessing the occurrence of reserved prognostic factors for the disease. To estimate the therapeutic effect, however, the paediatric rheumatology specialist needs some serological biomarkers or genetic profiles. Methotrexate is an antagonist of folic acid. It has an increased plasma clearance at a low therapeutic dose which leads to the need to study its biomolecular effect and predictors of administration.

Two mutations in the regulatory enzyme gene in the metabolic cycle of folates, methylene tetrahydrofolate reductase MTHFR, C667T and A1298C and isolated T677T, are the most common cause of low toxicity and efficacy in high-dose methotrexate therapy, as these mutations lead to delays of the drug [17].

**AIM OF THE STUDY** was to investigate the associations between MTHFR gene mutations and low-dose methotrexate intolerance in patients with idiopathic juvenile arthritis.

### **MATERIAL AND METHODS**

Patients hospitalized consecutively or consulted in the Paediatric Rheumatology Department of the Public Health Medical Institution Institute of Mother and Child, from Chisinau, Republic of Moldova, from April 2018 to July 2022, after the written confirmation of informed consent. The study was approved by the research ethics committee Protocol N52, of the State University of Medicine and Pharmacy „Nicolae Testemitanu”, Chisinau, Republic of Moldova. The inclusion criteria were children diagnosed with juvenile idiopathic arthritis established according to ILAR criteria, who administered methotrexate therapy for more than 6 months; the age of children between 1 and 18 years; children without any hepatic pathology prior to the therapy onset; children without any cardiac pathology prior to therapy onset. The exclusion criteria were refusal to participate in the clinical trial, children with JIA who do not follow methotrexate and children with acute and chronic liver disease. The following data were extracted from the patients' medical records: age, sex, body weight and height, age at diagnosis, duration of disease, dose and duration of methotrexate administration, route of administration, folic acid supplementation. In addition, liver function tests and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids and biologic therapy have been documented.

Methotrexate intolerance was measured using the Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) questionnaire, which was previously validated for use in idiopathic juvenile arthritis. This questionnaire consists of four areas: abdominal pain, nausea, vomiting and behavioural symptoms and records anticipatory symptoms after methotrexate administration, as well as associative symptoms, i.e. symptoms that occur when we think of methotrexate. Symptoms are assessed at the time of response to the questionnaire, without a specific time frame. Behavioural symptoms include restlessness, irritability, and refusal of administration in response to gastrointestinal symptoms. Each of the 12 items on the MISS scale is scored on a psychometric scale (0 = no symptoms, 1 = mild symptoms, 2 = moderate symptoms; 3 = severe symptoms) for a maximum score of 36. As previously established, intolerance to methotrexate was defined  $\geq 6$  points on the MISS questionnaire, including at least one anticipatory, associative or behavioural symptom.

The activity of the disease was assessed according to the DAS28 score, which consists of the evaluation of 4 variables: the number of painful and swollen joints, the global evaluation of the disease and the value of the erythrocyte sedimentation rate. These parameters are entered into the electronic application that calculates the DAS according



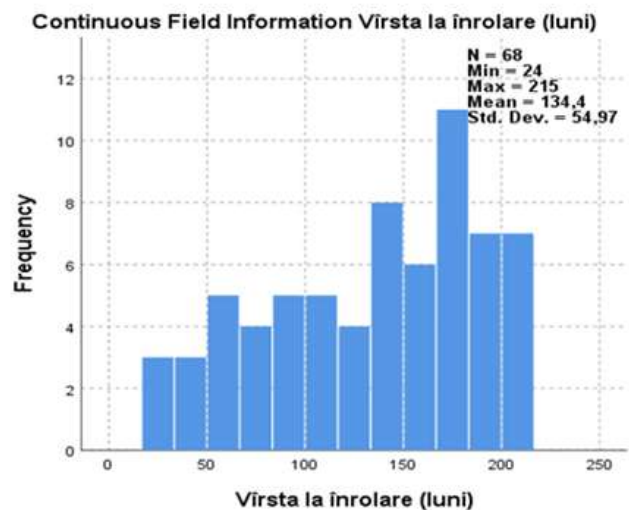
to the default formula. Depending on the value obtained, a low, moderate or high disease activity is established.

Subjects were primarily distributed in batches according to the detected genetic polymorphism. DNA was prepared from peripheral mononuclear cells using standardized protocols. The presence of the two most common mutations in the MTHFR gene (C677T and A1298C, as well as isolated T677T) was tested using real-time chain polymerization reaction.

Demographic and clinical data were analysed using descriptive statistics. Other statistical methods used were Mann-Whitney U Test, Chi-Square Test and ROC Analysis.

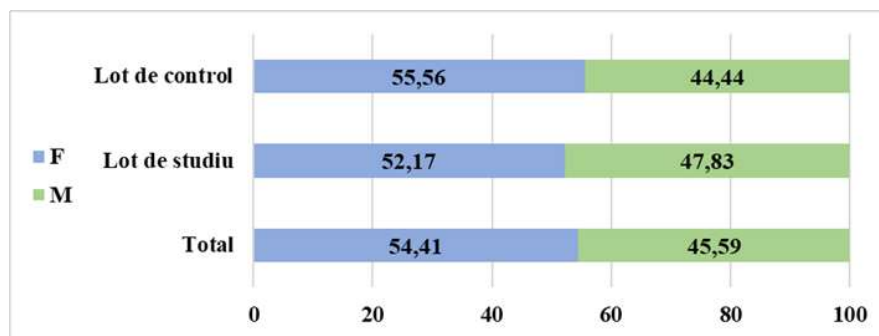
**RESULTS**

The demographic data of the 68 patients included in the study are presented in the figures below. More than half of the patients enrolled in the study are teenagers and only a quarter represent the young age group. This is since the Rheumatology Clinic performs remote follow-up on all children who have previously initiated background treatment. Thus, if we refer to the age groups in figure 1 and analyse the study groups with the distribution by sex in figure 2, we observe a tangent with the literature data on the onset of the disease.



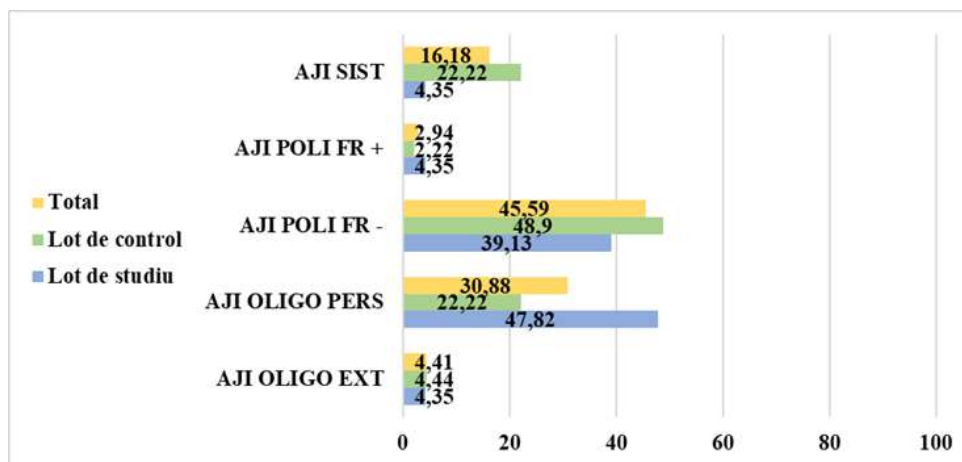
**Figure 1. Analysis of the distribution of age groups included in the study (months)**

A female prevalence was found for the study sample. It predominates in the age groups up to the age of 5 and in the school groups. It is necessary to consider the form of the disease that each patient in the study manifests to be able to explain this gender distribution.



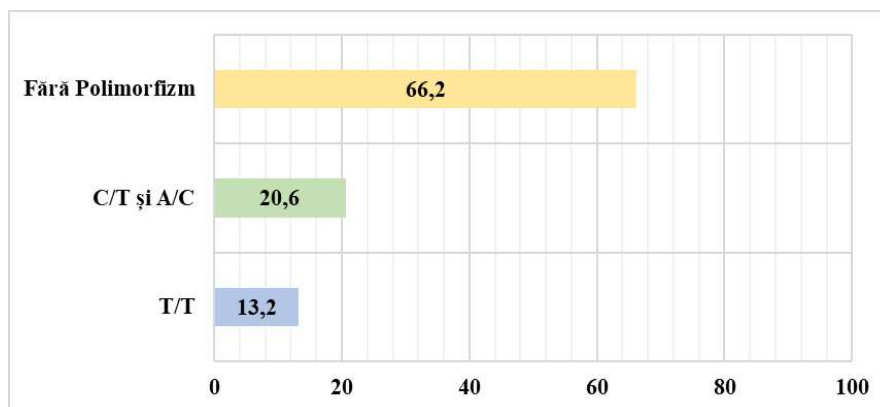
**Figure 2. Analysis of the sex distribution of the patients included in the study (%)**

According to figure 3, the highest rate is represented by the seronegative polyarticular form, which occupies approximately half of the volume of the disease, followed by the oligoarticular form. An imposing value of 14% expresses the systemic form of the disease.



**Figure 3. Analysis of the distribution of the disease form regarding genetic variants (%)**

From the group of nosologically forms of juvenile idiopathic arthritis, the seronegative and oligoarticular polyarticular form is presented with an increased rate of MTHFR genetic polymorphism in the children in the study. Table 3 also shows these genetic variations and their relationship to the form of the disease. Thus, it was found that in the study group, subjects with the oligoarticular form, with persistent evolution, predominated and constituted 47.82% (11 cases) of the total number of the group, followed by those with the polyarticular, seronegative form, which represented 39.13% (9 subjects) of the total number of the group. In the control group, however, the clinical forms mirrored each other with values of 48.9% (22 cases) for the polyarticular, seronegative form and 22.22% (10 cases) each for the oligoarticular forms with persistent evolution and the systemic form with active arthritis ( $\chi^2 = 6.789$ ;  $gl = 4$ ;  $p = 0.147$ ). The overall genotype variation is expressed in figure 4.



**Figure 4. Analysis of the distribution of the genetic variants in the subgroups (%)**

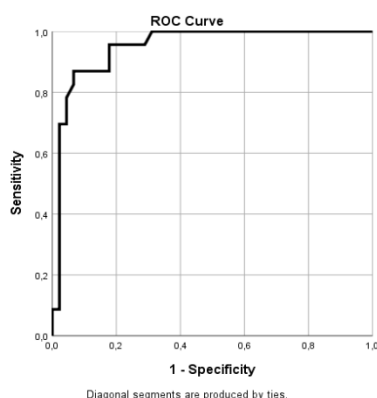
We used the Hardy-Weinberg formula to calculate, with an acceptable error, allele frequencies from the phenotypes observed in the population for all gene variants assessed in the case and control groups. Thus, it was noted that the analysis of the genotype frequency distribution did not yield differences from this equilibrium. The allele frequencies in children with JIA enrolled in the research were as follows: C = 0.67, T = 0.33 and A = 0.71, C = 0.29, respectively.

The study also analysed the duration of disease in these patients. Thus, the mean duration of illness from diagnosis for the study group was 48.5 months (SD = 33.75; 95% CI: 31.72 - 65.28), while for the control group this value was 55.66 months (SD = 48.97; 95% CI: 38.00 - 73.31). For the study subgroups, a mean of 53.09 months (SD = 34.57; 95% CI: 29.87 - 76.32) was recorded for subjects with compound MTHFR polymorphism, and - 41.29 months (SD = 33.71; 95% CI: 10.11 - 72.47) for those with homozygous polymorphism by pathologic allele, respectively.

The duration of methotrexate administration was also assessed in both groups. After analysing the data obtained, it was found that the subjects in the study group had a mean duration of administration of 38.78 months (SD = 35.94; 95% CI: 20.9 - 56.65), while in the control group the mean duration of administration was 35.03 months (SD = 39.65; 95% CI: 20.73 - 49.33). The range includes the minimum of 6 months and the extreme of 159 months.

The analysis determined that the DAS28 value  $\geq 3.245$  is a threshold value that can be used to identify potential cases with polymorphic variant. ROC analysis revealed the sensitivity of the assay to be 87.0%, the specificity to be 93.3% ( $\chi^2 = 43.83$ ;  $p < 0.001$ ).

The ROC curve, constructed based on the sensitivity-specificity relationship, has relevant values AUC=0.949 (95% CI: 0.89 - 1.00,  $p < 0.001$ ), which confirms the correctness of the established relationship. Therefore, it is recommended to test the genetic polymorphism of the MTHFR gene in the case of continuation of MTX therapy and persistence of high degree of disease activity in patients with JIA, figure 5.



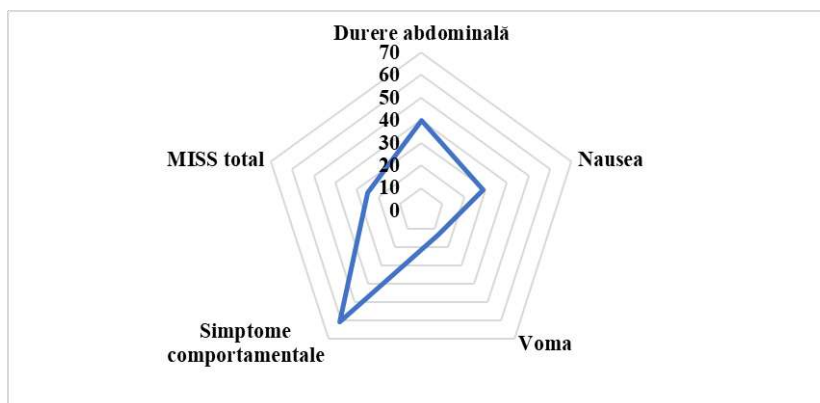
**Figure 5. ROC curve for diagnostic assessment of DAS28**

At the same time, paradoxical results were obtained, according to the qualitative indicator of the degree of disease activity expressed by DAS28, which were observed only in the subjects who fall into the category of the compound polymorphic variant, in whom the Pearson index is  $-0.388^{**}$  ( $p = 0.001$ ), compared to the subjects homozygous for the pathologic allele, who recorded a Pearson index of  $-0.192$  ( $p = 0.117$ ).

This finding, regrettably, has no statistical support as it does not have a statistically significant trend. This can be explained by the fact that the number of subjects is not large enough to make a more general statistical conclusion. According to the Mann-Whitney U-test in the independent subgroups  $U = 61,500$ ,  $p = 0,925$ , and  $\chi^2 = 3.665$ ,  $p = 0.300$ .

The MISS Questionnaire revealed that patients may develop anticipatory symptoms, which occur before MTX intake, and associative symptoms, when patients think about the drug, as well as behavioural symptoms. These adverse effects occur in response to previous symptoms experienced by MTX-treated patients and are often not clinically evident; therefore, they are often inadequately managed. Although folic acid supplementation during MTX therapy may reduce such effects, many patients discontinue treatment, which adversely affects disease control and quality of life.

The predominant factor that has been found to drive MTX intolerance is behavioural factors, as shown in the radar diagram in figure 6.



**Figure 6. Radar plot of the Methotrexate Intolerance Severity Score (MISS) and related components**

## CONCLUSIONS

This study demonstrates an interaction between two common mutations in the MTHFR gene and methotrexate tolerance in a small cohort of patients with idiopathic juvenile arthritis. Mutations were found more frequently in patients with clinical and paraclinical intolerance to methotrexate. The duration of the disease was significantly longer in patients with methotrexate intolerance, and correlation with age and duration of methotrexate treatment was also shown in various forms of the disease, which is not surprising.

An insignificant trend toward identical intolerance to methotrexate with higher doses of methotrexate can be explained by a clear inverse correlation between dose and age. The observation that advanced age at treatment is not correlated with methodology is interesting in itself: we might expect older children to be more easily affected by a purely psychological effect. This is the data of the MISS questionnaire used in the study.

The results of the study demonstrated the importance of the DAS28 clinical score for estimating the risk of polymorphic variants in the MTHFR genetic confirmation of non-responders to methotrexate therapy. Using the sensitivity - specificity relationship, the cut-off values for MTHFR polymorphism testing ( $\text{DAS28} \geq 3.245$ ) were determined.

The importance of MTHFR polymorphism in alleles 677 and 1298 for the prognosis of non-response rate and side effects of methotrexate therapy in juvenile idiopathic arthritis has been demonstrated clinically and through laboratory data. Validation of at least nationally, in an independent cohort, of genotype screening for the MTHFR in juvenile idiopathic arthritis would help clinicians identify patients at risk of developing therapeutic intolerance.

## BIBLIOGRAPHY

1. S. Ringold *et al.*, „2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis,” *Modern Rheumatology Journal*, no. 3, p. 9, Sep. 2014, doi: 10.14412/1996-7012-2014-3-9-22.
2. K. B. Onel *et al.*, „2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for Nonpharmacologic Therapies, Medication Monitoring, Immunizations, and Imaging,” *Arthritis and Rheumatology*, vol. 74, no. 4, 2022, doi: 10.1002/art.42036.
3. S. Ringold *et al.*, „2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis,” *Arthritis Care Res (Hoboken)*, vol. 71, no. 6, 2019, doi: 10.1002/acr.23870.



4. K. B. Onel *et al.*, „2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis,” *Arthritis and Rheumatology*, vol. 74, no. 4, 2022, doi: 10.1002/art.42037.
5. T. Beukelman and P. A. Nigrovic, „Juvenile idiopathic arthritis: An idea whose time has gone?,” 2019. doi: 10.3899/jrheum.180922.
6. F. García-Rodríguez *et al.*, „Economic impact of Juvenile Idiopathic Arthritis: a systematic review,” 2021. doi: 10.1186/s12969-021-00641-y.
7. P. A. Nigrovic, M. Martínez-Bonet, and S. D. Thompson, „Implications of juvenile idiopathic arthritis genetic risk variants for disease pathogenesis and classification,” 2019. doi: 10.1097/BOR.0000000000000637.
8. W. Thomson *et al.*, „Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients,” *Rheumatology*, vol. 41, no. 10, 2002, doi: 10.1093/rheumatology/41.10.1183.
9. M. Bulatović *et al.*, „High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: Development and validation of a methotrexate intolerance severity score,” *Arthritis Rheum*, vol. 63, no. 7, 2011, doi: 10.1002/art.30367.
10. L. Kocharla, J. Taylor, T. Weiler, T. V. Ting, M. Luggen, and H. I. Brunner, „Monitoring methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis,” *Journal of Rheumatology*, vol. 36, no. 12, 2009, doi: 10.3899/jrheum.090482.
11. A. V Ramanan, „Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis,” *Arch Dis Child*, vol. 88, no. 3, pp. 197–200, Mar. 2003, doi: 10.1136/adc.88.3.197.
12. W. Katchamart, J. Trudeau, V. Phumethum, and C. Bombardier, „Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease modifying anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis,” 2010. doi: 10.1002/14651858.CD008495.
13. B. Jekic, N. Maksimovic, and T. Damnjanovic, „Methotrexate pharmacogenetics in the treatment of rheumatoid arthritis,” 2019. doi: 10.2217/pgs-2019-0121.
14. H. Almalag *et al.*, „Risk factors associated with methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients,” *Open Access Rheumatol*, vol. 12, 2020, doi: 10.2147/OARRR.S263287.
15. H. Zhu, F.-Y. Deng, X.-B. Mo, Y.-H. Qiu, and S.-F. Lei, „Pharmacogenetics and pharmacogenomics for rheumatoid arthritis responsiveness to methotrexate treatment: the 2013 update,” *Pharmacogenomics*, vol. 15, no. 4, pp. 551–566, Mar. 2014, doi: 10.2217/pgs.14.25.
16. H. Schmeling, G. Horneff, S. M. Benseler, and M. J. Fritzler, „Pharmacogenetics: Can genes determine treatment efficacy and safety in JIA?,” 2014. doi: 10.1038/nrrheum.2014.140.
17. A. Lima, M. Bernardes, R. Azevedo, V. Seabra, and R. Medeiros, „Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome,” *Pharmacogenomics*, vol. 17, no. 15, 2016, doi: 10.2217/pgs-2016-0067.

#### Authors' ORCID

|                   |   |
|-------------------|---|
| Vladimir Iacomì   | <a href="https://orcid.org/0000-0003-4622-2314">https://orcid.org/0000-0003-4622-2314</a> |
| Ninel Revenco     | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5229-7841">https://orcid.org/0000-0002-5229-7841</a> |
| Stela Aдаuji      | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5027-4144">https://orcid.org/0000-0002-5027-4144</a> |
| Livia Bogonovschi | <a href="https://orcid.org/0000-0001-9713-5566">https://orcid.org/0000-0001-9713-5566</a> |
| Silvia Foca       | <a href="https://orcid.org/0009-0000-2096-0402">https://orcid.org/0009-0000-2096-0402</a> |

CZU: 615.15:616-085-053-9

**ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN SIGURANȚA FARMACOTERAPIEI LA PERSOANELE VÂRSTNICE****THE ROLE OF THE CLINICAL PHARMACIST IN THE SAFETY OF PHARMACOTHERAPY IN THE ELDERLY****Valeriu OPREA\*, Corina SCUTARI***Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor correspondent\*: [oprea.valeriu90@gmail.com](mailto:oprea.valeriu90@gmail.com)

**Summary.** Medications, although essential for preventing and treating diseases, can cause serious adverse effects if improperly administered. The aging population and the prevalence of chronic diseases have led to an increase in the use of complex treatments, which raises the risk of medication errors, drug interactions, and adverse effects. Medication errors most frequently occur during administration (54%), prescription (21%), and dispensing (16%), with 2% of these errors potentially causing severe harm. A retrospective study was conducted, analyzing 50 medical prescription records of patients admitted to the Cardiac Rehabilitation Unit of Institute of Cardiology, with an average age of 65.8 years. The treatment regimens analyzed were highly complex, containing between 6 and 22 medications. To identify potential drug interactions, the prescriptions were reviewed using the „medscape.com” platform. The most common types of interactions identified were drug incompatibilities (46%), drug-drug interactions (30.5%), therapeutic duplications (18.3%), and drug contraindications (5.2%). The study results indicate that the involvement of a clinical pharmacist at various stages of treatment regimen formation is essential, especially for elderly patients with polypharmacy, to prevent drug interactions and administration errors.

**Key words:** polypharmacy, treatment regimen, drug interactions, pharmacist.

**Rezumat.** Medicamentele, deși esențiale pentru prevenirea și tratamentul bolilor, pot provoca efecte adverse grave dacă sunt administrate necorespunzător. Îmbătrânirea populației și prevalența bolilor cronice au dus la creșterea utilizării tratamentelor complexe, ceea ce sporește riscul de erori de medicație, interacțiuni medicamentoase și efecte adverse. Erorile de medicație apar cel mai frecvent în etapele de administrare (54%), prescriere (21%) și eliberare (16%), iar 2% dintre ele pot provoca daune severe. A fost efectuat un studiu retrospectiv, unde s-au analizat 50 de fișe de prescripție medicală ale pacienților internați în secția de Recuperare Cardiacă a IMSP Institutul de Cardiologie, cu vârsta medie de 65,8 ani. Schemele de tratament analizate erau foarte complexe conținând între 6 și 22 de medicamente. Pentru identificarea potențialelor interacțiuni medicamentoase, prescripțiile au fost verificate prin platforma „medscape.com”. Cele mai frecvente tipuri de interacțiuni identificate au fost incompatibilitățile medicamentoase (46%), interacțiunile medicament-medicament (30,5%), dublările terapeutice (18,3%) și contraindicațiile medicamentoase (5,2%). Rezultatele studiului arată că implicarea unui farmacist clinician la diferite etape de formare a schemei de tratament este esențială, mai ales în cazul pacienților vârstnici cu polipragmazie, pentru a preveni interacțiunile medicamentoase și erorile de administrare.

**Cuvinte cheie:** polipragmazie, schemă de tratament, interacțiuni medicamentoase, farmacist.

## INTRODUCERE

Medicamentele reprezintă instrumente terapeutice deosebit de eficiente, capabile să prevină sau să trateze afecțiuni, atunci când sunt utilizate în mod corespunzător. În contrast, utilizarea incorectă a acestora poate conduce la efecte nocive semnificative asupra pacienților. Aceste reacții adverse pot să apară în urma administrării oricărui medicament [1].

Complexitatea tratamentului medicamentos este recunoscută ca un factor de risc semnificativ pentru erorile de administrare și pentru nonaderența la tratament, contribuind astfel la creșterea costurilor asociate serviciilor de sănătate, la rate mai mari de spitalizare și la o mortalitate sporită. Numărul de medicamente prescrise și frecvența administrării dozelor sunt parametrii frecvent utilizați pentru a evalua complexitatea regimului terapeutic. Totuși, factori suplimentari care derivă din procese complexe de îngrijire sau din caracteristicile individuale ale pacientului sunt analizați într-o măsură limitată și intermitentă [2].

Tiparul pacienților internați în secțiile terapeutice a suferit o transformare semnificativă în ultimele două-trei decenii. Persoanele vârstnice constituie în prezent cea mai mare categorie de pacienți în majoritatea țărilor occidentale, iar procesul de îmbătrânire este rar izolat, fiind de obicei însoțit de afecțiuni cronice, comorbidități, dizabilitate, vulnerabilitate și izolare socială. Prezența multimorbidității determină inevitabil utilizarea unui număr crescut de medicamente, fenomen cunoscut sub denumirea de polimedicație sau polipragmazie [2, 3]. Prevalența ridicată a polipragmaziei, odată cu înaintarea în vârstă, crește riscul utilizării inadecvate a medicamentelor, subutilizării tratamentelor eficiente, apariției erorilor de medicație, aderării insuficiente la tratament, interacțiunilor între medicamente și între medicamente și afecțiuni, precum și, cel mai important, apariției efectelor adverse sau a reacțiilor medicamentoase [4, 5]. Aceste reacții sunt, de regulă, asociate cu sensibilitatea crescută a persoanelor vârstnice la farmacoterapie, indusă de modificările parametrilor farmacocinetici și farmacodinamici, precum [6, 7] și de afectarea funcțiilor multiplelor organe [8].

În ultimele două-trei decenii, problemele legate de îmbătrânire, multimorbiditate și polimedicație au devenit o preocupare majoră în sistemele de asistență medicală la nivel global. Odată cu creșterea complexității unui regim terapeutic, riscul apariției erorilor de medicație crește semnificativ. Erorile de medicație sunt larg răspândite în toate tipurile de instituții medicale [2], FDA primind anual peste 100.000 de rapoarte cu privire la suspiciuni de astfel de erori [3]. Termenul „eroare de medicație” este utilizat în mod generic pentru a descrie o serie de evenimente specifice care pot determina utilizarea inadecvată a medicamentelor sau care pot cauza prejudicii pacientului [4].

Asigurarea prescrierii și eliberării medicamentelor reprezintă o funcție esențială a farmacistului clinician. Farmaciștii au responsabilitatea ca pacienții nu doar să primească medicamentele și dozele corespunzătoare, ci și să beneficieze de consilierea necesară pentru a le utiliza în mod sigur și eficient [2].

## SCOPUL LUCRĂRII

Evaluarea rolului farmacistului clinician în monitorizarea farmacoterapiei complexe la pacienții cu comorbidități, în special în rândul persoanelor vârstnice.

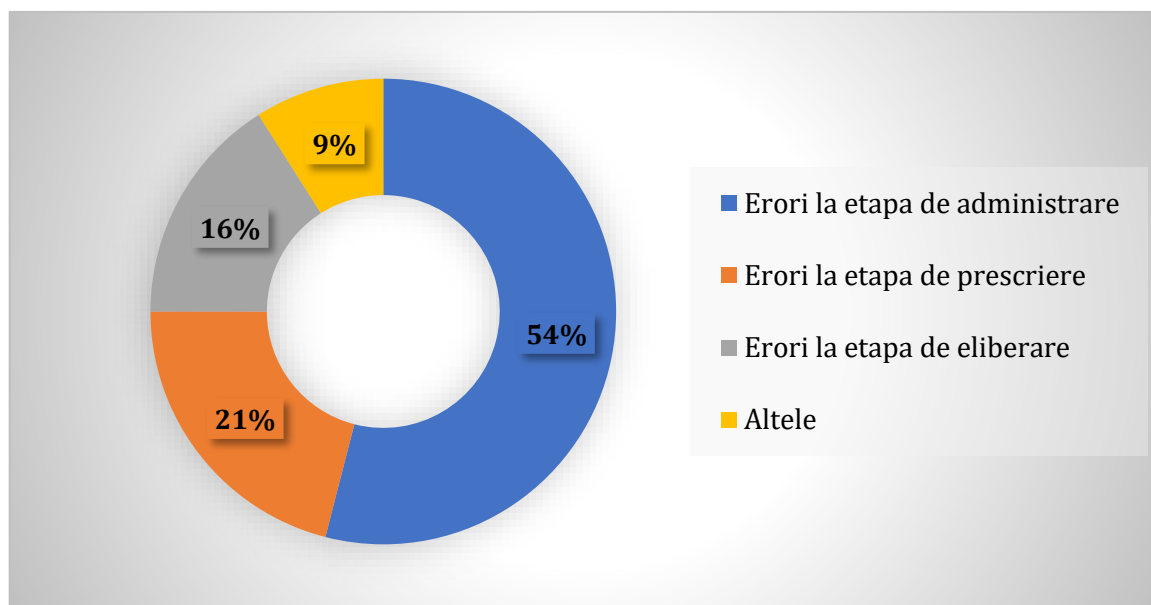
## MATERIAL ȘI METODE

A fost realizat un studiu retrospectiv, observațional, care a inclus analiza a 50 de foi de prescripții medicale ale pacienților internați în Secția de Recuperare Cardiacă a IMSP Institutul de Cardiologie. Principalul criteriu de includere a foilor de prescripții a fost

vârsta pacienților, respectiv peste 60 de ani. Datele obținute au fost introduse într-o foaie de calcul utilizând Microsoft Excel și au fost supuse analizei matematice și statistice.

### REZULTATE

Deși apariția unui eveniment advers legat de medicamente nu este întotdeauna consecința unei erori de medicație, aceasta reprezintă o cauză a reacțiilor adverse care pot fi prevenite. În urma datelor analizate, am constatat că majoritatea erorilor de medicație survin în etapa de administrare (54%), urmate de etapa de prescriere (21%) și de cea de eliberare (16%) (Figura 1).



**Figura 1. Tipuri de erori ale medicației**

Majoritatea erorilor de medicație (72%) au un potențial redus sau inexistent de a provoca vătămări, în timp ce doar 2% prezintă potențialul de a produce daune severe. Evenimentele adverse prevenibile apar ca urmare a unei erori de medicație care ajunge la pacient și provoacă un anumit grad de vătămare, fiind estimat că aproximativ jumătate dintre toate evenimentele adverse ar putea fi prevenite.

În cadrul studiului realizat, vârsta medie a pacienților ale căror foi de prescripții medicale au fost analizate a fost de 65,8 ani. Toți pacienții au prezentat comorbidități, având asociate și alte afecțiuni în afară de patologia cardiacă, cel puțin diabet zaharat sau dislipidemie.

În ceea ce privește numărul de medicamente incluse în schema de tratament a variat de la 6 până la 22 preparate medicamentoase.

Polipragmazia este adesea determinată de o serie de factori legați de pacient, de sistemul de sănătate și de complexitatea bolilor, printre care [2]:

- *Afectiunile cronice multiple:* prevalența bolilor cronice este ridicată, în special în rândul adulților vârstnici, care suferă adesea de mai multe afecțiuni concomitente, precum diabetul zaharat, hipertensiunea arterială și artrita, fiecare necesitând tratamente specifice. Gestionarea simultană a acestor boli complexe necesită administrarea unei game largi de medicamente pentru a controla simptomele și a preveni complicațiile.
- *Îmbătrânirea populației:* creșterea speranței de viață aduce cu sine o probabilitate crescută ca persoanele să dezvolte multiple probleme de sănătate, fiecare dintre acestea necesitând tratament medicamentos.
- *Factorii sistemului de sănătate:* implicarea mai multor specialiști în îngrijirea pacienților poate conduce la prescrierea de medicamente diferite de la fiecare medic,

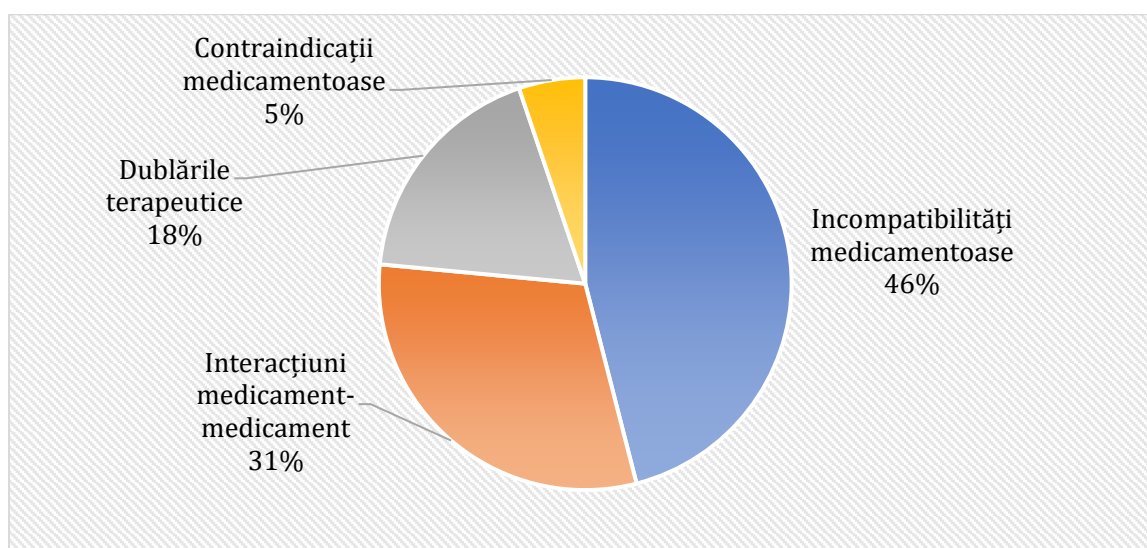


rezultând în creșterea cumulativă a numărului de medicamente. Lipsa unei coordonări eficiente între medici poate conduce la suprapuneri sau conflicte între prescripții, iar unii clinicieni pot adopta o abordare terapeutică agresivă, prescriind mai multe medicamente pentru o gestionare comprehensivă a afecțiunilor [3].

- *Automedicația*: utilizarea medicamentelor fără prescripție medicală și a suplimentelor alimentare fără a informa medicul poate contribui la polipragmazie.
- *Problemele de aderență*: gestionarea regimurilor terapeutice complexe poate fi dificilă pentru pacienți, ceea ce duce la utilizarea neconsecventă a medicamentelor și, în consecință, la prescrierea de tratamente suplimentare pentru a compensa percepția unui eșec terapeutic [4].
- *Recomandările ghidurilor clinice*: ghidurile clinice recomandă frecvent utilizarea mai multor medicamente pentru gestionarea afecțiunilor cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare sau diabetul zaharat.
- *Complicațiile*: pe măsură ce bolile progresează, pot fi necesare medicamente suplimentare pentru a gestiona noi simptome sau complicații.
- *Boli acute*: episoadele de boală acută sau exacerbările afecțiunilor cronice pot duce la o creștere temporară a utilizării medicamentelor.
- *Publicitatea directă către consumatori*: expunerea pacienților la publicitate farmaceutică poate stimula solicitarea anumitor medicamente de la medicii lor.
- *Reticența la întreruperea tratamentului*: atât medicii, cât și pacienții pot ezita să stopeze administrarea medicamentelor, din teama reapariției simptomelor sau progresiei bolii [5].

Schemele terapeutice au fost, în general, de o complexitate ridicată; în 64% din cazuri (n=32), acestea au fost elaborate de o echipă multidisciplinară formată din specialiști din diverse domenii terapeutice, în conformitate strictă cu ghidurile și protocoalele clinice naționale. Doar una dintre fișele medicale analizate a fost avizată de un farmacolog sau farmacist clinician, și aceasta doar la solicitarea medicului curant.

Pentru a identifica posibile interacțiuni medicamentoase, toate prescripțiile au fost verificate folosind platforma „medscape.com”. Cele mai frecvente tipuri de interacțiuni identificate au fost incompatibilitățile medicamentoase (n=24; 46,0%) și interacțiunile medicament-medicament (n=16; 30,5%), urmate de dublările terapeutice (n=10; 18,3%) și contraindicațiile medicamentoase (n=3; 5,2%) (Figura 2).



**Figura 2. Tipuri de interacțiuni medicamentoase identificate în foile de prescripție medicamentoase**

Toți pacienții analizați beneficiau de un regim terapeutic ce consta în utilizarea mai multor produse medicamentoase, acesta reprezentând schema de tratament de bază. La aceasta se adăugau medicamentele prescrise în momentul internării în secția terapeutică. În aceste condiții, consilierea unui farmacist clinician ar fi binevenită și chiar necesară pentru a clarifica schema de tratament pentru pacient și pentru a preveni erorile în procesul de autoadministrare a medicamentelor la domiciliu, după externare.

### CONCLUZII

1. Studiul evidențiază că pacienții vârstnici cu multiple afecțiuni cronice se confruntă cu un risc crescut de interacțiuni medicamentoase ca urmare a polipragmăziei și a complexității regimurilor terapeutice. Conform analizei foilor de prescripție, s-au identificat interacțiuni medicamentoase în majoritatea cazurilor, cele mai frecvente fiind incompatibilitățile medicamentoase (46%) și interacțiunile medicament-medicament (30,5%).
2. Rezultatele subliniază importanța implicării farmacistului clinician în monitorizarea schemelor de tratament, cu scopul de a preveni interacțiunile medicamentoase și erorile de administrare.
3. Pentru a asigura o administrare corectă a medicamentelor atât în secțiile terapeutice, cât și la domiciliu, este esențial ca un farmacist clinician să consilieze atât asistentele medicale, cât și pacienții, contribuind astfel la reducerea riscurilor de erori și efecte adverse.

### BIBLIOGRAFIE

1. Pharmacists' Impact on Patient Safety. American Pharmacists Association website. [https://pharmacist.com/Portals/0/PDFS/Practice/PharmacistsImpactonPatientSafety\\_Web.pdf?ver=dYeAzwlN3-PG9eSkMMsV-A%3D%3D](https://pharmacist.com/Portals/0/PDFS/Practice/PharmacistsImpactonPatientSafety_Web.pdf?ver=dYeAzwlN3-PG9eSkMMsV-A%3D%3D). Accessed November 18, 2019.
2. Muir A.J., Sanders L.L., Wilkinson W.E., Schmader K. Reducing medication regimen complexity: a controlled trial. In: *J Gen Intern Med*. 2001, nr. 16(2), pp. 77–82.
3. Fulton M.M., Allen E.R. Polypharmacy in elderly: a literature review. In: *J Am Acad Nurse Pract*. 2005, nr. 17(4), pp. 123–32.
4. Veehof L.J., Meyboom-de Jong B., Haaijer-Raskamp F.M. Polypharmacy in the elderly – a literature review. In: *Eur J Gen Pract*. 2000, nr. 6(7), pp. 98–106.
5. Bressler R., Bahal J.J. Principles of drug therapy for elderly patients. *Mayo Clin Proc*. 2003, nr. 78(12), pp. 1564–77.
6. Hilmer S.N., Gnjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. In: *Clin Pharmacol Ther*. 2009, nr. 85(1), pp. 86–98.
7. Kuijpers M.A., van Marum R.J., Egberts A.C., Jansen P.A. Relationship between polypharmacy and under-prescribing. In: *Br J Clin Pharmacol*. 2008, nr. 65(1), pp. 130–3.
8. Simonson W., Feinberg J.L. Medication-related problems in the elderly. Defining the issues and identifying solutions. In: *Drug Aging*. 2005, nr. 22(7), pp. 559–69.
9. Milton J.C., Hill-Smith I., Jackson S.H. Prescribing for older people. In: *Br Med J*. 2008, nr. 336(7644), pp. 606–9.
10. World Health Organization. Medication Safety in Polypharmacy, 2019.
11. Royal Pharmaceutical Society. „Polypharmacy: Getting Our Medicines Right.” Royal Pharmaceutical Society, 2017, [www.rpharms.com/recognition/setting-professional-standards/polypharmacy-getting-our-medicines-right](http://www.rpharms.com/recognition/setting-professional-standards/polypharmacy-getting-our-medicines-right).
12. Alexandra Benisek. „What Is Polypharmacy?” WebMD, 30 Aug. 2022, [www.webmd.com/drug-medication/what-is-polypharmacy](http://www.webmd.com/drug-medication/what-is-polypharmacy).
13. Stibich, Mark. „How Polypharmacy Impacts Your Health.” Verywell Health, 2 Feb. 2023, [www.verywellhealth.com/what-is-polypharmacy-2223450](http://www.verywellhealth.com/what-is-polypharmacy-2223450).
14. Wittich C.M., Burkle C.M., Lanier W.L. Medication errors: an overview for clinicians. In: *Mayo Clin Proc*, 2014, nr.89(8), pp. 1116-25.

15. Working to Reduce Medication Errors. Food and Drug Administration website. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/medication-errors-related-cder-regulated-drug-products>. Accessed November 18, 2019.
16. About Medication Errors. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention website. <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>. Accessed November 18, 2019.
17. Pharmacists' Impact on Patient Safety. American Pharmacists Association website.
18. [https://pharmacist.com/Portals/0/PDFS/Practice/PharmacistsImpactonPatientSafety\\_Web.pdf?ver=dYeAzwlN3-PG9eSkMMsV-A%3D%3D](https://pharmacist.com/Portals/0/PDFS/Practice/PharmacistsImpactonPatientSafety_Web.pdf?ver=dYeAzwlN3-PG9eSkMMsV-A%3D%3D). Accessed November 18, 2019.

### Authors' ORCID

Corina Scutari <https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>

Oprea Valeriu <https://orcid.org/0009-0002-0640-9301>

CZU: 615.33.015.8:614.21

## SITUAȚIA ÎN UTILIZAREA DE ANTIBIOTICE ȘI REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ ÎN SPITALE

### THE SITUATION IN THE USE OF ANTIBIOTICS AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN HOSPITALS

Emilian BERNAZ<sup>1,2\*</sup>, Diana MANEA<sup>1</sup>, Ion BERDEU<sup>3</sup>

*1IMSP Institutul de Medicină Urgentă; 2Catedra de urgențe medicale „Gheorghe Ciobanu, Departamentul Medicină Preventivă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [emilian.bernaz@usmf.md](mailto:emilian.bernaz@usmf.md)

**Rezumat.** Infecțiile bacteriene sunt o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Utilizarea remediilor antimicrobiene în tratamentul pacienților este strâns legată de rezistența antimicrobiană și nivelul de răspândire a infecțiilor nosocomiale în instituțiile medicale spitalicești. Evaluarea acestor date demonstrează necesitatea eforturilor comune pentru diminuarea suferinței pacienților, costurilor pentru tratament și îmbunătățirii utilizării raționale a antibioticelor. Ca rezultat al cercetării în anul 2024 au fost elaborate: ghidul cu referință la antibiopprofilaxia chirurgicală în cadrul departamentelor și secțiilor chirurgicale, precum și procedurile privind utilizarea rațională a remediilor antimicrobiene și a managementului privind medicamentele cu risc înalt.

**Cuvinte cheie:** remediilor antimicrobiene, consum, rezistența antimicrobiană, infecțiilor nosocomiale, spitale

**Summary.** Bacterial infections are a major cause of morbidity and mortality worldwide. The use of antimicrobial remedies in the treatment of patients is closely related to antimicrobial resistance and the level of spread of nosocomial infections in hospital medical institutions. Evaluation of these data demonstrates the need for joint efforts to reduce patient suffering, treatment costs, and improve the rational use of antibiotics. As a result of the research provided, in 2024 the following were developed: the guide about surgical antibioprophyllaxis and the procedures regarding the rational use of antimicrobial remedies and of high-risk drug management.

**Key words:** antimicrobial remedies, consumption, antimicrobial resistance, nosocomial infections, hospitals

#### INTRODUCERE

Consumul de antibiotice este principalul determinant al apariției de noi mecanisme de rezistență microbiană, inclusiv al multirezistenței. Rezistența la antimicrobiene (RAM) este o amenințare serioasă la adresa sănătății publice globale și unul dintre factorii declanșatori ai unor infecții asociate asistenței medicale (IAAM). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) subliniază necesitatea ca toate țările să monitorizeze consumul de antibiotice pentru a combate RAM. Evaluările comparative demonstrează exigența implicării în procesul de utilizare rațională și diminuare a consumului de antibiotice nu numai a unui grup restâns de specialiști în medicină și farmacie, dar chiar a întregelor sisteme de sănătate comunitare inclusiv și pe plan global. Un rol semnificativ în acest proces de activitate se atribuie farmacistului clinician.

**SCOPUL** prezentei lucrări este de a evidenția consumul de antibiotice în Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă (IMSP IMU) comparativ cu spitalele din spațiul țărilor Uniunii Europene (UE), evidențierea infecțiilor nosocomiale și



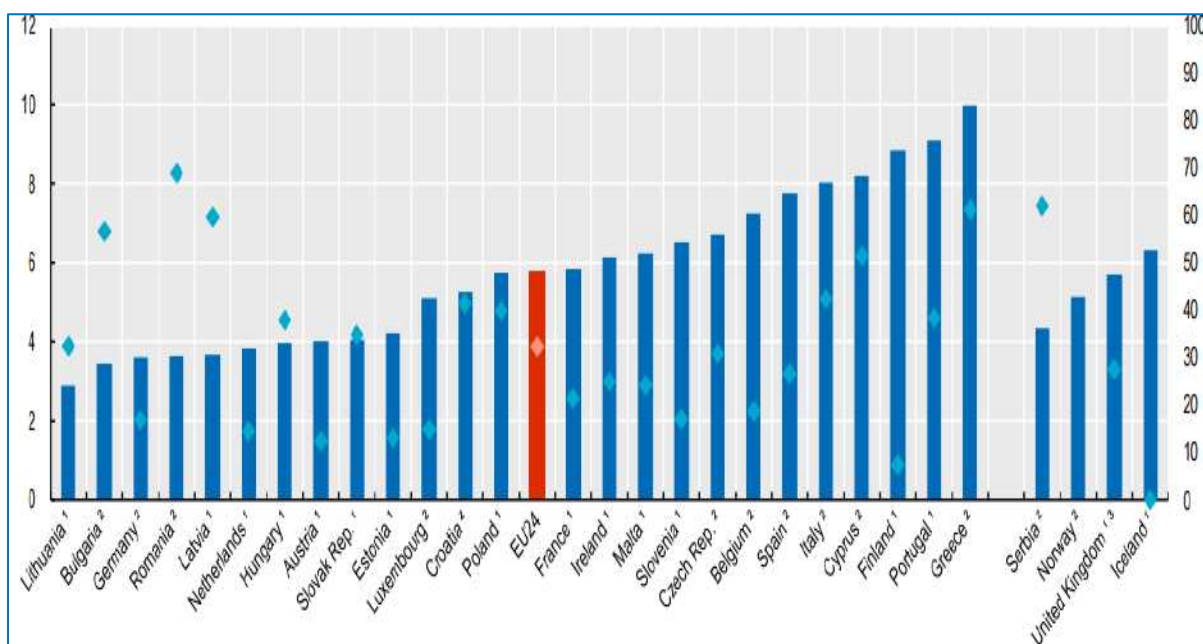
a rezistenței antimicrobiene la nivel internațional, național și instituțional și ca final elaborarea ghiduri și procedurii cu referință la antibioprolaxia chirurgicală și utilizarea rațională a remediilor antimicrobiene.

### MATERIAL ȘI METODE

Au fost utilizate rezultatele evaluărilor consumului de antibiotice, infecțiilor asociate asistenței medicale și rezistenței antimicrobiene în spitale din diferite țări inclusiv în Republica Moldova, date furnizate din sistemul informațional „Hipocrate” al IMSP IMU. S-au utilizat metodele statistice, matematice și de comparate.

### REZULTATE ȘI DISCUȚII

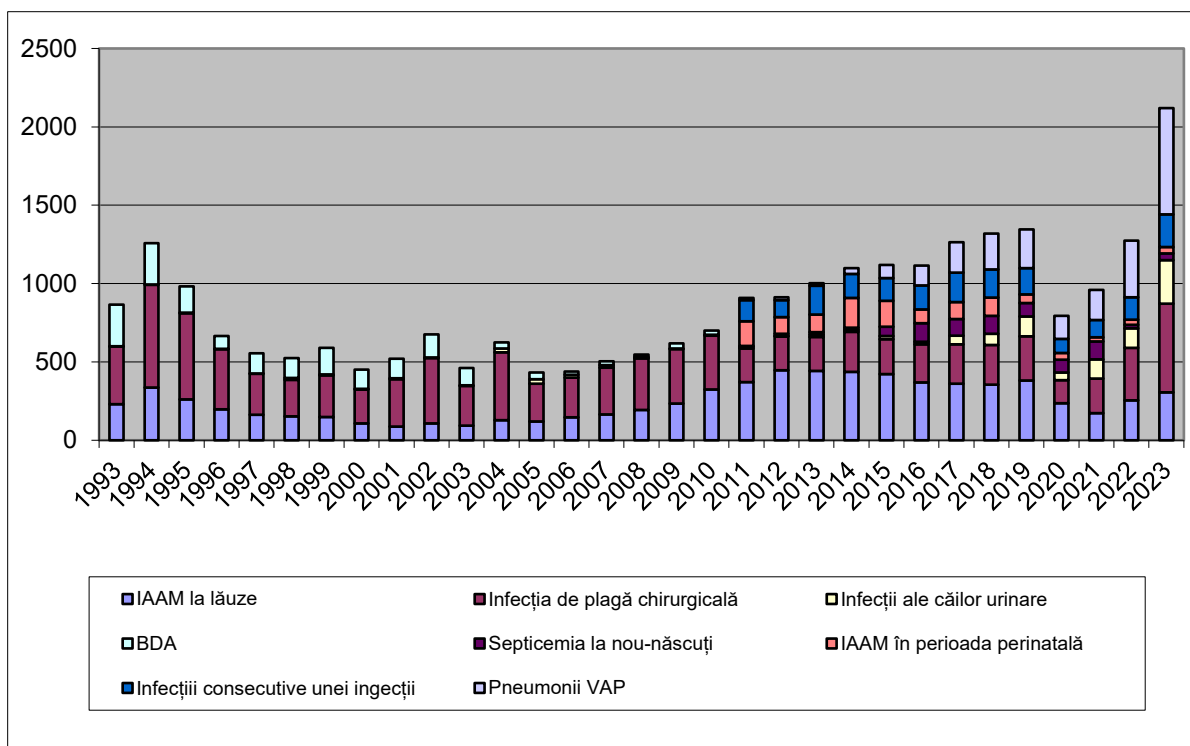
Un rol important în prescrierea și utilizarea rațională a antibioticelor îl constituie cunoașterea procentul de pacienți internați cu cel puțin o IAAM și proporția acestora infecții rezistente la antibiotice care pentru mai multe țări ale UE sunt prezentate în figura 1.



**Figura 1. Procentul de pacienți internați cu cel puțin o infecție asociată asistenței medicale și proporția acestora infecții rezistente la antibiotice**

După cum observăm din această figură procentajul IAAM defere semnificativ de la 3% până peste 50%, iar infecții rezistente la antibiotic se reflectă ca un procent din numărul total de IAAM. Raportul acestora depinde de nivelul dezvoltării economice a țării respective, obiectivele puse de sistemele de sănătate și posibilitățile financiare în supravegherea IAAM și de alți factor. La moment nu se poate discuta de o medie care a fi luată în considerație în UE, deoarece este neponderată [1].

Structura IAAM în instituțiile medicale din Republica Moldova în perioada de referință 1993 – 2023 este prezentată în figura 2. Numărul anual a variat considerabil în diferite perioade între cifrele de 450 și 2100 cazuri.

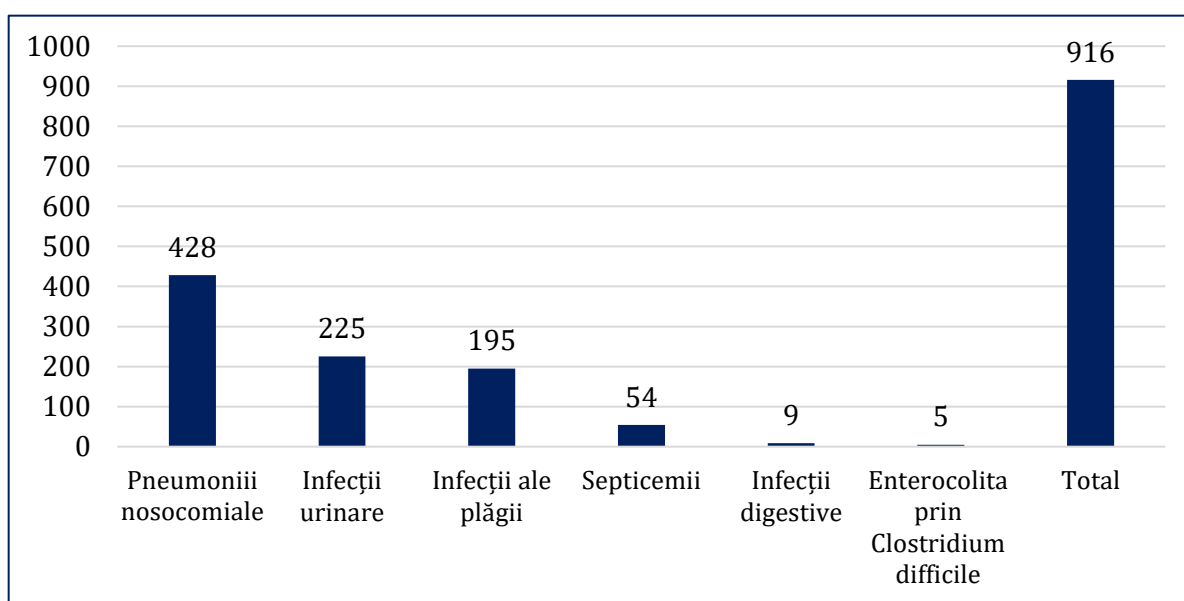


**Figura 2. Structura IAAM în instituțiile medicale din Republica Moldova în perioada de referință 1993 - 2023.**

În topul primelor trei IAAM fiind plasate pneumonia asociată cu ventilația pulmonară (31,5%) infecțiile de plagă chirurgicală (26,7%), și infecțiile la lăuze [2].

Luând în considerație că numărul de persoane care trec tratamentul în spitalele din Republica Moldova constituie o cifră de 590000 și 610000 pacienți, procentul de IAAM se estimează de 0,08% și respectiv 0,35%, cea ce comparativ cu datele înregistrate în unele țări ale UE este de zeci de ori mai redus.

Nemijlocit în Instituția Medico-Sanitară Publică, Institutul de Medicină Urgentă numărul de IAAM în nouă luni ale anului 2024 a constituit 916 de cazuri și este prezentat în figura 3.

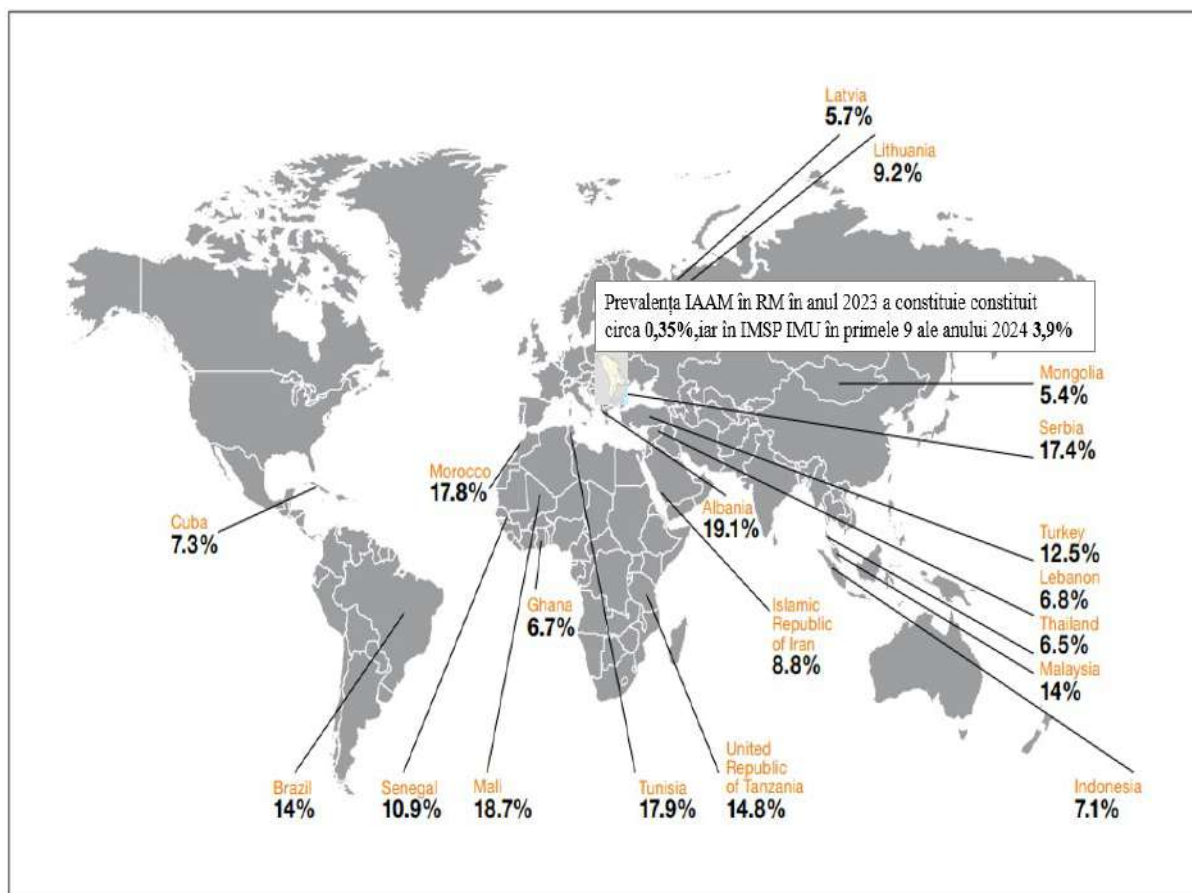


**Figura 3. Numărul de IAAM depistate pe parcursul a 9 luni, anul 2024 în IMSP IMU**

În topul primelor trei IAAM se plasează pneumonia asociată cu ventilația pulmonară (46,7%), infecțiile urinare cu (24,6%) și infecțiile de plagă chirurgicală (21,3%).

Reieșind din faptul că în instituție în primele 9 luni ale anului 2024 sau tratat 23513 persoane, prevalența IAAM constituie 3,9%, sau un procentaj de 10 ori mai mare decât cel ce s-a raportat pe sistemul de sănătate în anul 2023, care se încadrează în procentul raportat din unele țări ale UE.

Prevalența infecțiilor asociate asistenței medicale în țările cu venituri mici și medii în lume este demonstrată în figura 4. În țările evidențiate prevalența IAAM constituie cifra de la 5,4% până la 19,1% [3].



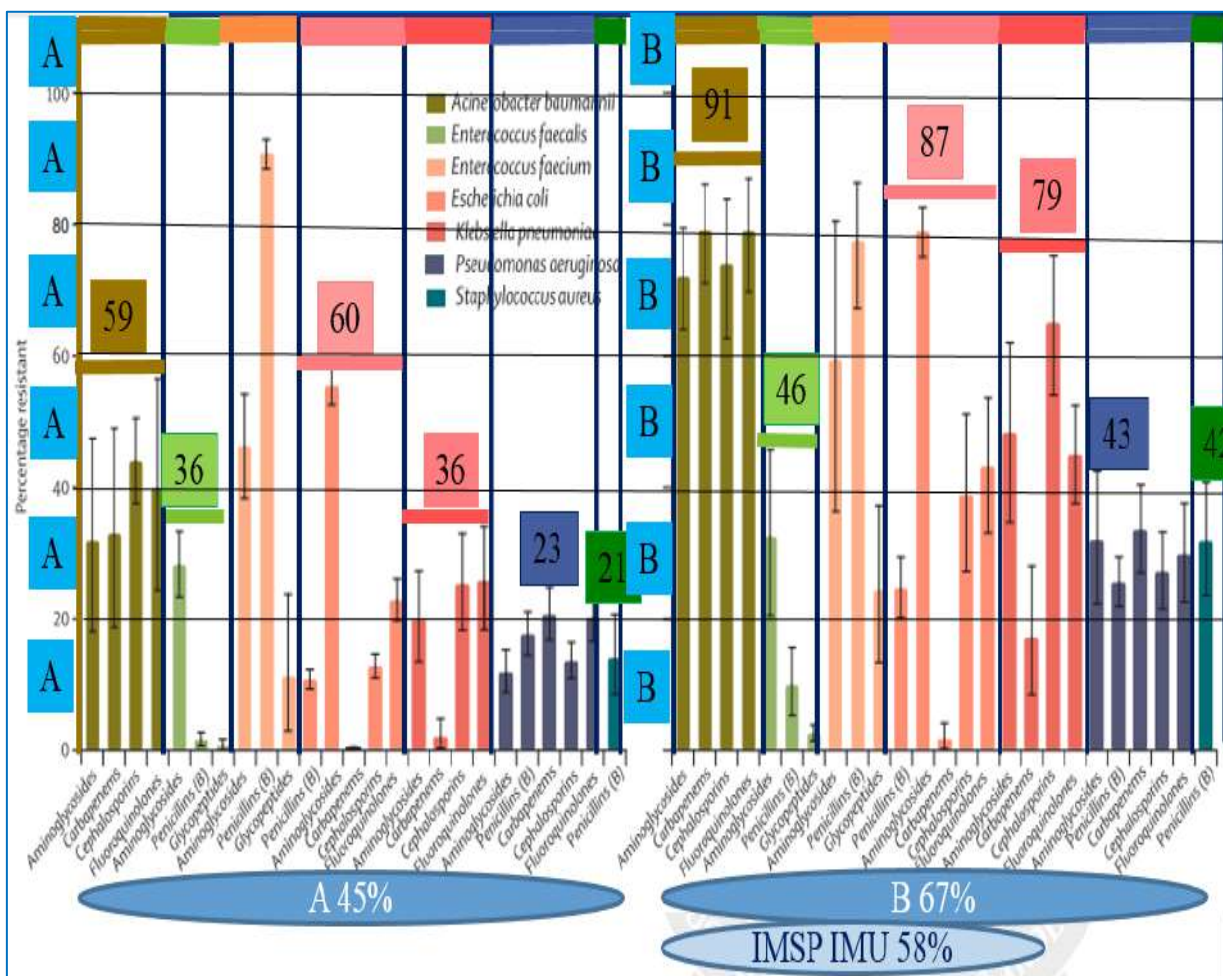
**Figura 4. Prevalența infecțiilor asociate asistenței medicale în țările cu venituri mici și medii în lume**

Compararea acestor date cu cele din Republica Moldova demonstrează o valoare de la 15 până la 55 ori mai mică decât cele înregistrate în țările din lume cu nivelul de trai mic și mijlociu. Iar comparativ cu cele înregistrate în IMSP IMU respectiv de la 1,4 până la maximum 5 ori mai mic.

Rezistența globală la antibiotice, pe țări după nivelul de venit și rezultatele în IMSP IMU sunt demonstrate în figura 5.

Folosind cele mai recente date unificate și disponibile la nivel mondial pentru microbi patogeni ce provoacă diferite maladii conform datelor OMS media globală a rezistenței microbilor patogeni la antibiotice în țările cu venituri mari (A) este de circa 45%, iar în țările cu venituri mici și mijlocii (B) este de circa 67% [4, 5]. Estimările respective a rezistenței aceluiași microbi patogeni în IMSP IMU au rezumat cu 58% în anul curent, înregistrând un declin de 5% comparativ cu aceeași perioadă a anului 2023. Consumul de antibacteriene pentru uz sistemic în sectorul spitalicesc în țările Uniunii Europene

exprimat doze definite la o zi pat-ocupat (DDZ/1000), comparativ cu rezultatele evaluărilor efectuate în cadrul IMSP IMU este prezentat în figura 6 [6, 7, 8].

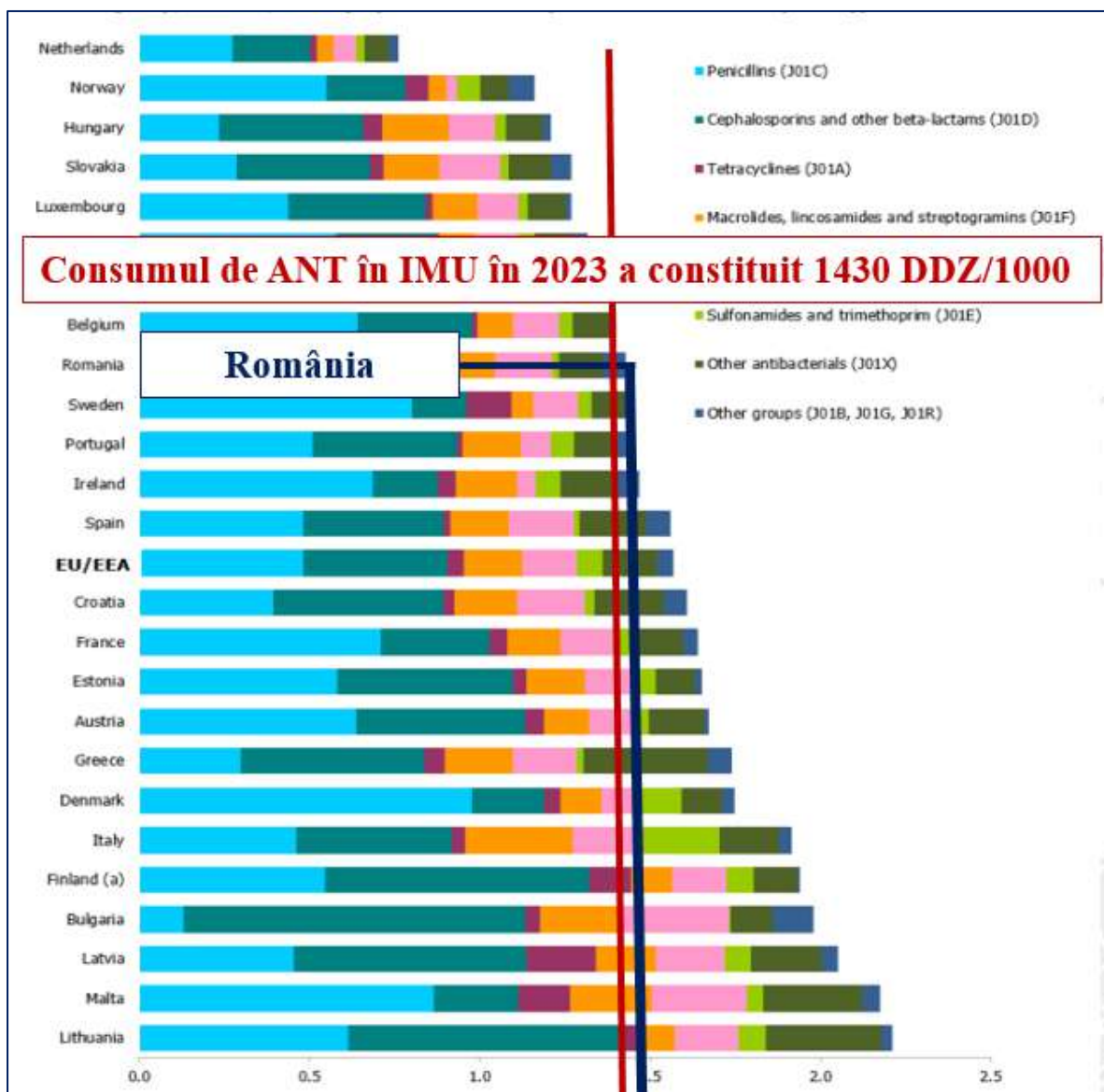


**Figura 5. Rezistența globală la antibiotice, pe țări după nivelul de venit și rezultatele în IMSP IMU**

Din figura 6 se identifică că consumul de remedii antimicrobiene în sectorul spitalicesc din Uniunea Europeană variază de la 700 DDZ/1000 până la 2200 DDZ la 1000 zile pat ocupate. Compararea acestor date cu cele din instituțiile medico-sanitare ale RM nu este posibil din pricina lipsei evaluărilor respective. Iar consumul dat în IMSP IMU în anul 2023 a constituit 1430 DDZ/1000 sau o cantitate cu 70 DDZ/1000 mai mică decât media în spitalele din Romania, cu circa 700 DDZ/1000 mai mult decât media în spitalele din Olanda, care au înregistrat cel mai mic consum de antibiotice la 1000 zile-pat spitalicești și cu circa 1000 de DDZ la 1000 pat spitalicești consumate în Lituania.

Reieșind din costul unei zile-pat care în IMSP IMU este calculat de 1363 lei, iar cheltuielile medii pentru medicamente și alte mijloace parafarmaceutice pentru un pacient pentru o zi în primele 9 luni ale anului 2024 au constituit 933 lei 92 bani, costul total pentru o zi pat este de 2.296 lei 22 bani. Luând în considerație că tratamentul pacientului care a contractat o IAAM durează circa 7 zile, cheltuielile instituției vor atinge suma de 11481 lei 10 bani, iar suferințele pacientului și consecințele unei IAAM sunt imposibil de calculat.





**Figura 6. Consumul de antibiotice pentru uz sistemic în sectorul spitalicesc în în țările Uniunii Europene (exprimat ca DDD/1 000)**

**CONCLUZII**

1. Raportul total anual al IAAM pentru întreg sistemul spitalicesc din Republica reprezintă un număr de zeci de ori (de la 15 până la 55 ori) mai mic decât în alte țări a UE și în întreaga lume și influențează negativ posibilitățile tratamentului antimicrobian calitativ și organizarea unei utilizării rașionale mai eficiente a remediilor antimicrobiene.
2. De menționat faptul că IMSP IMU a atins nivelului minim de raportare a IAAM comparativ cu cel mediu din spitalele UE și este la nivelul unor țări cum ar fi Bulgaria, Romania, Ungaria, Olanda, Latvia.
3. Rezistența antimicrobiană în IMSP IMU anul curent este la nivelul de 58% sau cu 9% mai mică comparativ cu 67% media în alte țări cu venituri mici și mijlocii și cu 13% mai mare decât în țările cu venit înalt.
4. Consumul de antibiotice în IMSP IMU constituie 1430 DDZ/1000 și reprezintă o medie înregistrată în spitalele din țările Comunității Europene sau aproape de acest indice ca în așa țări cum ar fi Romania, Suedia, Portugalia, Irlanda.

5. Costul mediu de tratament pentru un pacient care a contractat o IAAM pentru o zi pat inclusiv a medicamentelor și altor materiale parafarmaceutice constituie pentru IMSP IMU suma de circa 11481 lei, iar cel total atât în IMSP IMU cât cel, care are loc în spitalele Sistemului de Sănătate este imposibil de calculat din pricina rapoarelor neobiective referitor la numărul acestora ce are loc în realitate așa cum și volumul de suferințe și consecințele unei IAAM asupra sănătății pacientului sunt imposibil de apreciat.
6. Ca obiectiv propus au fost elaborate și puse în aplicare următoarele acte normative instituționale:
  - 1) Ordinul IMSP IMU nr. 140 din 25 septembrie 2024 „Antibioprofilaxia chirurgicală în cadrul departamentelor și secțiilor chirurgicale ale IMU”.
  - 2) Ordinul IMSP IMU nr. 140 din 25 „Cu privire la utilizarea rațională a medicamentelor în cadrul subdiviziunilor IMSP IMU pentru anii 2024-2025”.
  - 3) Procedura nr. 03/44, 24.09.2024. IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Privind utilizarea rațională a remediilor antimicrobiene în cadrul programului de gestionare a antibioticelor (stewardship antimicrobian)”.
  - 4) Procedura nr. 03/42, 24.09.2024. IMSP Institutul de Medicină Urgentă „Procedura operațională privind managementul medicamentelor cu risc înal”.
7. Din punct de vedere al calității tratamentului antimicrobian și utilizării raționale a antibioticelor, precum și cel științifico-practic și apropierei de standardele europene este important în mod insistent atât în cadrul IMSP IMU, cât și pentru toate spitalele Sistemului de Sănătate continuarea implimentării în practică a prevederilor RAPORTULUI „Cu privire la realizarea PROGRAMUL NAȚIONAL pentru supravegherea și combaterea rezistenței la antimicrobiene pentru anii 2023-2027 aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 697/2023.

#### **BIBLIOGRAFIE.**

1. OECD/European Union (2020), Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/82129230-en>.
2. Supravegherea epidemiologică a infecțiilor asociate asistenței medicale și rezistenței antimicrobiene pe anul 2023. (autori: Ecaterina Busuioc, Ștefan Surdu, Vladimir Dumitriu, Nadejda Morărescu). Supravegherea de stat a sănătății publice în republica moldova (raport anual, 2023).
3. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. [isbn 978 92 4 150150 7 (nlm classification: wx 167)].
4. State of Health in the EU · Finland · Country Health Profile 2021
5. Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>)
6. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) Annual Epidemiological Report for 2022, pag. 16.
7. Bernaz, Emilian. Consumul de antibiotice și rezistența antimicrobiană în spitale. Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău 2019, [https://library.usmf.md/sites/default/files/inline-files/12\\_0.pdf](https://library.usmf.md/sites/default/files/inline-files/12_0.pdf).
8. Bernaz, Emilian, Scutari, Corina, Macari, Diona. Consumul antibioticelor și evaluarea microbilor patogeni în chirurgie = Consumption of antibiotics and evaluation of pathogenic microbes in surgery. In: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2022, vol. 29(3), anexa 1, p. 311. ISSN 2345-1467.

#### **Authors' ORCID**

Emilian Bernaz

<https://orcid.org/0000-0002-6539-5192>

Ion Berdeu

<https://orcid.org/0000-0001-7526-7306>

CZU: 615.2/.3.015.2

## ACTIVITATEA DE FARMACIE CLINICĂ PENTRU EVALUAREA INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE ÎN TERAPIE INTENSIVĂ

Laura CONSTANTIN<sup>1</sup>, Elena MĂTĂȘARU<sup>1</sup>, Simona NEGREȘ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”, București; <sup>2</sup>Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România

Autor corespondent: [simona.negreș@umfcd.com](mailto:simona.negreș@umfcd.com)

**Introducere.** Farmacistul clinician, membru al echipei multidisciplinare în spital, evaluează zilnic potențialele interacțiuni medicamentoase și riscul de apariție al unor manifestări clinice nedorite. De asemenea, monitorizează riscul potențialelor reacții adverse (incidență și severitate) prin analiza parametrilor biochimici, contribuind astfel la optimizarea eficienței tratamentului și la reducerea costurilor de asistență medicală.

**Scopul lucrării.** Evaluarea interacțiunilor medicamentoase în terapia intensivă în cadrul activității de farmacie clinică.

**Material și metode.** Am inclus în studiul privind evaluarea interacțiunilor medicamentoase, 68 de pacienți admiși în unitatea de terapie intensivă la Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Balș”. S-a realizat evaluarea și analiza posibilelor interacțiuni dintre medicamentele administrate în terapie, dar și cu medicația de fond a pacienților, prin utilizarea informațiilor din RCP, UP to Date, Drugs.com, Medscape interactions checker.

**Rezultate.** Analiza schemelor terapeutice a indicat 168 de interacțiuni posibile, 66% dintre acestea fiind considerate majore și 34% moderate. Cele mai frecvente interacțiuni medicamentoase decelate au fost: riscul de prelungire a intervalului QT (29%), riscul de inhibiție enzimatică (22%) și de inducție enzimatică (21%) și riscul de toxicitate renală (9%). O atenție deosebită au necesitat asocierile cu risc de ineficacitate anticonvulsivantă: meropenem/acid valproic și meropenem/tramadol.

**Concluzii.** Intervenția farmacistului clinician în cadrul echipei multidisciplinare din spital, contribuie la optimizarea schemelor terapeutice și la creșterea raportului beneficiu/risc pentru pacienții polimedicați.

**Cuvinte cheie:** farmacie clinică, interacțiuni medicamentoase, raport beneficiu/risc

### Bibliografie.

1. Lee J, Beers JL, Geffert RM, Jackson KD. A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment. *Biomolecules* 2024, 14(1), 99; <https://doi.org/10.3390/biom14010099>
2. Petrucelli N, Hayes BD, Shelat N, Elshaboury RH, Pearson JC, Koehl L. Evaluating Clinical Sequelae of the Carbapenem-Valproate Interaction: A Retrospective Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2024; 11(3). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae130>.

CZU: 615.2/.3.015.2

## CLINICAL PHARMACY ACTIVITY FOR THE EVALUATION OF DRUG INTERACTIONS IN INTENSIVE CARE

Laura CONSTANTIN<sup>1</sup>, Elena MĂTĂȘARU<sup>1</sup>, Simona NEGREȘ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Institute of Infectious Diseases „Prof. Dr. Matei Balș”, Bucharest; <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila,” Bucharest, Romania

Corresponding author: [simona.negres@umfcd.ro](mailto:simona.negres@umfcd.ro)

**Introduction.** The clinical pharmacist, as a member of the hospital's multidisciplinary team, evaluates potential drug interactions and the risk of adverse clinical manifestations daily. They also monitor the potential risk of adverse reactions (incidence and severity) by analyzing biochemical parameters, thus contributing to the optimization of treatment efficacy and reduction of healthcare costs.

**Aim of the study.** The evaluation of drug interactions in intensive care within clinical pharmacy activities.

**Material and methods.** The study included 68 patients admitted to the intensive care unit at the National Institute of Infectious Diseases „Prof. Dr. Matei Balș.” Potential interactions between administered therapy drugs and patients' background medication were evaluated using resources such as the Summary of Product Characteristics (SPC), UpToDate, Drugs.com, and Medscape interactions checker.

**Results.** Analysis of therapeutic regimens identified 168 potential interactions, with 66% deemed major and 34% moderate. The most common identified drug interactions were risks of QT interval prolongation (29%), enzymatic inhibition (22%), enzymatic induction (21%), and renal toxicity (9%). Special attention was required for combinations posing a risk of anticonvulsant inefficacy: meropenem/valproic acid and meropenem/tramadol.

**Conclusions:** The intervention of the clinical pharmacist within the hospital's multidisciplinary team contributes to the optimization of therapeutic regimens and improves the benefit/risk ratio for patients undergoing polypharmacy.

**Key words:** clinical pharmacy, drug interactions, benefit/risk ratio

### Bibliography.

1. Lee J, Beers JL, Geffert RM, Jackson KD. A Review of CYP-Mediated Drug Interactions: Mechanisms and In Vitro Drug-Drug Interaction Assessment. *Biomolecules* 2024, 14(1), 99; <https://doi.org/10.3390/biom14010099>
2. Petrucelli N, Hayes BD, Shelat N, Elshaboury RH, Pearson JC, Koehl L. Evaluating Clinical Sequelae of the Carbapenem-Valproate Interaction: A Retrospective Analysis. *Open Forum Infectious Diseases* 2024; 11(3). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae130>.

### AUTHOR'S ORCID

Negreș Simona: <https://Orcid.Org/0000-0003-2220-2079>



CZU: 616-006.6-078-085.37

## PERSONALIZAREA BIOMARKERILOR ÎN NEUROBLASTOM PENTRU PACIENȚII ONCOLOGICI CE URMEAZĂ IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ

Alina Crenguța NICOLAE<sup>1</sup>, Cornelia NIȚIPIR<sup>2</sup>, Ion-Bogdan DUMITRESCU<sup>1\*</sup>,  
Cristina Manuela DRĂGOI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie; <sup>2</sup>Facultatea de Medicina, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București; Disciplina Oncologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias, București, România

Autor corespondent\*: [ion.dumitrescu@umfcd.ro](mailto:ion.dumitrescu@umfcd.ro)

**Introducere.** Cancerul mamar include o varietate de malignități cu multiple subtipuri moleculare, fiind cea mai frecventă formă de cancer la femei. În prezent, aproximativ 80% din cazurile de cancer mamar sunt identificate în stadii timpurii, fapt ce favorizează prognosticul pozitiv și crește rata de supraviețuire pe termen lung. La nivel mondial, cancerul colorectal este al treilea cel mai frecvent diagnosticat tip de cancer. Progresele în *screening* și tratament au îmbunătățit considerabil supraviețuirea pacienților cu acest diagnostic.

**Scopul lucrării.** Acest studiu și-a propus să urmărească evoluția markerilor tumorali specifici și a parametrilor biochimici clasici la pacienții diagnosticați cu cancer mamar sau colorectal, tratați cu o schemă biologică ce include anticorpi monoclonali.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat pe un grup de 35 de pacienți, dintre care 17 diagnosticați cu cancer mamar și 18 cu cancer colorectal, în evidența Spitalului Universitar de Urgență ELIAS din București.

**Rezultate.** Inițial, markerii tumorali specifici au avut valori mai mari decât cele normale. Pe parcursul terapiei biologice, majoritatea pacienților au înregistrat o scădere a acestor markeri. Profilul biochimic sanguin nu a prezentat modificări semnificative din punct de vedere statistic pe durata studiului.

**Concluzii.** Rezultatele studiului indică o evoluție favorabilă a pacienților, deși markerii tumorali predictivi analizați pot prezenta variații nespecifice.

**Cuvinte cheie:** malignități, *screening*, markeri tumorali, parametri biochimici sanguini.

### Bibliografie.

1. R.K. Murthy, S. Loi, A. Okines, E. Paplomata, E. Hamilton, S.A. Hurvitz, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer *N Engl J Med*, 382 (7) (13 févr 2020), pp. 597-609.
2. B. Gril, D. Wei, A.S. Zimmer, C. Robinson, I. Khan, S. Difilippantonio, et al. HER2 antibody-drug conjugate controls growth of breast cancer brain metastases in hematogenous xenograft models, with heterogeneous blood-tumor barrier penetration unlinked to a passive marker. *Neuro Oncol*, 22 (11) (26 Nov 2020), pp. 1625-1636.

CZU: 616-006.6-078-085.37

## PERSONALIZED BIOMARKERS IN NEUROBLASTOMA FOR ONCOLOGICAL PATIENTS UNDERGOING SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Alina Crenguța NICOLAE<sup>1</sup>, Cornelia NIȚIPİR<sup>2</sup>, Ion-Bogdan DUMITRESCU<sup>1\*</sup>, Cristina Manuela DRĂGOI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; Oncology Discipline, Elias University Emergency Hospital, Bucharest, Romania

Corresponding author\*: [ion.dumitrescu@umfcd.ro](mailto:ion.dumitrescu@umfcd.ro)

**Introduction.** Breast cancer encompasses a variety of malignancies with multiple molecular subtypes and is the most common form of cancer among women. Currently, approximately 80% of breast cancer cases are identified at early stages, which favors positive prognoses and increases long-term survival rates. Globally, colorectal cancer is the third most commonly diagnosed cancer type. Advances in screening and treatment have significantly improved survival rates for patients with this diagnosis.

**Aim of the study.** This study aimed to monitor the evolution of specific tumor markers and classic biochemical parameters in patients diagnosed with either breast or colorectal cancer who are undergoing a biological treatment regimen that includes monoclonal antibodies.

**Material and methods.** The study was conducted on a group of 35 patients, of whom 17 were diagnosed with breast cancer and 18 with colorectal cancer, all under the care of the Elias University Emergency Hospital in Bucharest.

**Results.** Initially, specific tumor markers showed values higher than normal. Throughout biological therapy, the majority of patients exhibited a decrease in these markers. The blood biochemical profile did not show statistically significant changes over the study period.

**Conclusion.** The study results indicate a favorable evolution in patients, although the predictive tumor markers analyzed may show nonspecific variations.

**Key words:** malignancies, screening, tumor markers, blood biochemical parameters

### Bibliography.

1. R.K. Murthy, S. Loi, A. Okines, E. Paplomata, E. Hamilton, S.A. Hurvitz, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer *N Engl J Med*, 382 (7) (13 févr 2020), pp. 597-609.
2. B. Gril, D. Wei, A.S. Zimmer, C. Robinson, I. Khan, S. Difilippantonio, et al. HER2 antibody-drug conjugate controls growth of breast cancer brain metastases in hematogenous xenograft models, with heterogeneous blood-tumor barrier penetration unlinked to a passive marker. *Neuro Oncol*, 22 (11) (26 Nov 2020), pp. 1625-1636.

### Authors' ORCID

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Negreș Simona:          | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2220-2079">https://orcid.org/0000-0003-2220-2079</a> |
| Alina Crenguța Nicolae  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-4128-3882">https://orcid.org/0000-0002-4128-3882</a> |
| Cornelia Nitipir        | <a href="https://orcid.org/0000-0001-7710-9109">https://orcid.org/0000-0001-7710-9109</a> |
| Ion-Bogdan Dumitrescu   | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5693-8012">https://orcid.org/0000-0001-5693-8012</a> |
| Cristina Manuela Drăgoi | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6568-6846">https://orcid.org/0000-0002-6568-6846</a> |

CZU: 615.276.07:616.34-002

## CARACTERIZAREA FARMACO-TOXICOLOGICĂ A UNUI NOU SISTEM TERAPEUTIC PRODRUG CU ACȚIUNE ANTIINFLAMATOARE

Teodor Octavian NICOLESCU<sup>1</sup>, Cornel CHIRIȚĂ<sup>2</sup>, Simona NEGREȘ<sup>2</sup>,  
Octavian Tudorel OLARU<sup>3</sup>, Florica NICOLESCU<sup>4\*</sup>, Oana Cristina ȘEREMET<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Chimie Organică, <sup>2</sup>Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică,  
<sup>3</sup>Disciplina de Botanică Farmaceutică, <sup>4</sup>Disciplina de Toxicologie, Facultatea de Farmacie,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București, România

Autor corespondent\*: [florica.nicolescu@umfcd.ro](mailto:florica.nicolescu@umfcd.ro)

**Introducere.** Ținând cont de clasificarea Montreal, după severitate și localizare, inflamația cronică a tractului gastrointestinal include două patologii: boala Crohn și colita ulceroasă. Abordarea terapeutică a bolii Crohn presupune utilizarea a patru grupe de substanțe active: antiinflamatoare AINS (sulfasalazina, mesalazina), corticoterapie (budesonid, prednisolon), imunosupresoare (azatioprina, etc.), anticorpi monoclonali împotriva citokinelor inflamatorii (basiliximab, etc.). Mesalazina rămâne totuși substanța de elecție cu o serie de avantaje, dar și dezavantaje terapeutice.

**Scopul lucrării.** Testarea farmaco-toxicologică a unui nou prodrug pH-sensibil care eliberează mesalazina (5-ASA) la locul de acțiune.

**Material și metode.** Mesalazina a fost legată chimic într-o fosfatidilcolina naturală. A fost realizat un studiu preliminar de docking molecular pentru a se stabili modul de legare pe enzimele implicate în procesul inflamator (mieloperoxidaza, interleukina 6 și factorul de necroză tisulară, alfa-TNF) și capacitatea prodrug-ului de a modifica expresiile acestora. A fost determinată acțiunea inhibitoare a prodrug-ului asupra mieloperoxidazei, toxicitatea asupra speciilor de *Artemia salina* și *Daphnia magna*, precum și o evaluare anatomo-patologică a colonului de șoarece, prin administrarea prodrug-ului pe un model experimental de colită indusă.

**Rezultate.** Studiul de docare moleculară sugerează faptul ca prodrug-ul nu modifică esențial expresiile enzimelor și deci acțiunea farmacologică se datorează 5-ASA eliberată prin hidroliză la locul de acțiune. Între 0,75 și 15 mg/mL, potența inhibitoare a prodrug-ului a crescut semnificativ față de 5-ASA. Examenul histopatologic a demonstrat o eficacitate similară a prodrug-ului comparativ cu 5-ASA.

**Concluzii.** Noul prodrug este capabil de a elibera 5-ASA în funcție de pH la locul de acțiune, având o potență similară cu mesalazina, dar la doze mult mai mici.

**Cuvinte cheie:** mesalazina, 5-ASA, boala Crohn, prodrug pH-sensibil

### Bibliografie.

1. A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, B. Ślaska, *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review, *Science of The Total Environment*. 763 (2021) 143038. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.143038>.
2. X.-P. Miao, J.-S. Li, Q. Ouyang, R.-W. Hu, Y. Zhang, H.-Y. Li, Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2>.
3. C. Stolfi, V. de Simone, F. Pallone, G. Monteleone, Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci*. 14 (2013) 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>.

CZU: 615.276.07:616.34-002

**PHARMACOTOXICOLOGICAL CHARACTERIZATION OF A NEW PRODRUG THERAPEUTIC SYSTEM WITH ANTI-INFLAMMATORY ACTION****Teodor Octavian NICOLESCU<sup>1</sup>, Cornel CHIRIȚĂ<sup>2</sup>, Simona NEGREȘ<sup>2</sup>, Octavian Tudorel OLARU<sup>3</sup>, Florica NICOLESCU<sup>4\*</sup>, Oana Cristina ȘEREMET<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Department of Organic Chemistry, <sup>2</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy,<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Botany and Cell Biology, <sup>4</sup>Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy,

Bucharest, Romania

Corresponding author\*: [florica.nicolescu@umfcd.ro](mailto:florica.nicolescu@umfcd.ro)

**Introduction.** Taking into account the Montreal classification, by severity and location, chronic inflammation of the gastrointestinal tract includes two pathologies: Crohn's disease and ulcerative colitis. The therapeutic approach to Crohn's disease involves the use of four groups of active substances: NSAIDs (sulfasalazine, mesalazine), corticosteroid therapy (budesonide, prednisolone), immunosuppressants (azathioprine, etc.), monoclonal antibodies against inflammatory cytokines (basiliximab, etc.). Mesalazine, however, remains the substance of choice with a number of advantages and therapeutic disadvantages.

**Aim of the study.** Pharmacotoxicological testing of a novel pH-sensitive prodrug that releases mesalazine (5-ASA) at the site of action.

**Material and methods.** Mesalazine has been chemically bound in a natural phosphatidylcholine. A preliminary molecular docking study was performed to establish the binding mode on the enzymes involved in the inflammatory process (myeloperoxidase, interleukin 6 and tissue necrosis factor, alpha-TNF) and the ability of the product to modify their expressions. The inhibitory action of prodrug on myeloperoxidase, toxicity on *Artemia salina* and *Daphnia magna* species, as well as an anatomo-pathological evaluation of the mouse colon were determined by administering prodrug on an experimental model of induced colitis.

**Results.** The molecular docking study suggests that the product does not substantially alter enzyme expressions and therefore the pharmacological action is due to 5-ASA released by hydrolysis at the site of action. Between 0.75 and 15 mg/mL, the inhibitory potency of the product was significantly increased compared to 5-ASA. Histopathological examination demonstrated a similar efficacy of prodrug compared to 5-ASA.

**Conclusions:** The new product is able to release 5-ASA according to pH at the site of action, having a potency similar to mesalazine but at much lower doses.

**Key words:** mesalazine, 5-ASA, Crohn's disease, pH-sensitive prodrug.

**Bibliography.**

1. A. Tkaczyk, A. Bownik, J. Dudka, K. Kowal, B. Ślaska, *Daphnia magna* model in the toxicity assessment of pharmaceuticals: A review, *Science of The Total Environment*. 763 (2021) 143038. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2020.143038>.
2. X.-P. Miao, J.-S. Li, Q. Ouyang, R.-W. Hu, Y. Zhang, H.-Y. Li, Tolerability of selective cyclooxygenase 2 inhibitors used for the treatment of rheumatological manifestations of inflammatory bowel disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. (2014). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007744.pub2>.
3. C. Stolfi, V. de Simone, F. Pallone, G. Monteleone, Mechanisms of Action of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Mesalazine in the Chemoprevention of Colorectal Cancer, *Int J Mol Sci*. 14 (2013) 17972–17985. <https://doi.org/10.3390/ijms140917972>.

**Authors' ORCID**

Nicolescu Florica <https://orcid.org/0009-0003-5977-9442>  
 Nicolescu Teodor Octavian <https://orcid.org/0000-0001-5399-1758>  
 Chiriță Cornel <https://orcid.org/0000-0002-4564-5182>  
 Negreș Simona: <https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>  
 Olaru Tudorel Octavian <https://orcid.org/0000-0001-6904-3066>  
 Șeremet Oana Cristina <https://orcid.org/0000-0002-0816-0012>



CZU: 615.15:616.12-008.3-085.22-053.3

## INTERVENȚIA FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MANAGEMENTUL FARMACOLOGIC AL TULBURĂRILOR DE RITM CARDIAC LA NOU-NĂSCUT

Dora Mihaela STOICA<sup>1,2</sup>, Cătălin Gabriel CÎRSTOVEANU<sup>2,3</sup>, Simona NEGREȘ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> *Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”;* <sup>2</sup> *Secția Clinică Terapie Intensivă Nou-Născuți, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Sklodowska Curie”;* <sup>3</sup> *Disciplina de Terapie Intensivă Nou-Născuți, Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

Autor corespondent: [simona\\_negres@yahoo.com](mailto:simona_negres@yahoo.com)

**Introducere.** Tulburările de ritm cardiac reprezintă o patologie gravă în rândul nou-născuților, care gestionată ineficient din punct de vedere farmacologic poate duce la instabilitate hemodinamică, cu consecințe clinice negative. Majoritatea medicamentelor antiaritmice sunt caracterizate de un interval terapeutic îngust, criteriu ce pledează pentru monitorizarea farmacoterapiei.

**Scopul lucrării.** Lucrarea de față are ca obiectiv principal prezentarea intervențiilor terapeutice clinice efectuate de către farmacistul clinician ca parte a echipei multidisciplinare din terapia intensivă.

**Material și metode.** Au fost analizate retrospectiv foile de observație ale pacienților cu tulburări de ritm cardiac internați în secția de Terapie Intensivă Nou-Născuți a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Maria Sklodowska Curie” în perioada februarie-octombrie 2024, care au primit medicație antiaritmice.

**Rezultate.** Au fost identificate și rezolvate principalele probleme legate de farmacoterapie. La baza optimizării farmacoterapiei au stat analiza profilului farmacocinetic-farmacodinamic al antiaritmicelelor în relație cu caracteristicile fiziopatologice ale nou-născuților, decelarea interacțiunilor medicamentoase și monitorizarea toxicității. Tratamentul antiaritmice a fost optimizat pe baza recomandărilor farmacistului clinician, în acord cu evaluarea eficacității de către medicul cardiolog și medicul neonatolog.

**Concluzii.** Prezența farmacistului clinician în cadrul secției de terapie intensivă contribuie semnificativ la optimizarea farmacoterapiei prin creșterea eficacității și siguranței în administrare.

**Cuvinte cheie:** farmacie clinică, farmacoterapie, antiaritmice, neonatologie, terapie intensivă

### Bibliografie.

1. Geanacopoulos, A. T., Zielonka, B., Fox, M. T., Kerr, S., Chambers, K. D., Przybylski, R., & Burns, M. M. (2024). Pediatric antiarrhythmics and toxicity: A clinical review. *Journal of the American College of Emergency Physicians open*, 5(1), e13090.
2. Yalçın, N., Kaşıkçı, M., Çelik, H. T., Allegraert, K., Demirkan, K., & Yiğit, Ş. (2023). Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1242779.

CZU: 615.15:616.12-008.3-085.22-053.3

## CLINICAL PHARMACIST INTERVENTIONS IN THE PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF HEART RHYTHM DISORDERS IN NEWBORNS

Dora Mihaela STOICA<sup>1,2</sup>, Cătălin Gabriel CÎRSTOVEANU<sup>2,3</sup>, Simona NEGREȘ<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> *Discipline of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy;* <sup>2</sup> *Neonatal Intensive Care Unit, „Maria Skłodowska Curie” Children's Emergency Clinical Hospital;*

<sup>3</sup> *Discipline of Neonatal Intensive Care, Faculty of Medicine, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [simona\\_negres@yahoo.com](mailto:simona_negres@yahoo.com)

**Introduction.** Heart rhythm disorders pose a serious health concern among newborns and can lead to increased hemodynamic instability and negative outcomes if not managed properly. Most antiarrhythmic drugs have a narrow therapeutic range, making them subject to pharmacotherapy monitoring.

**Aim of the study.** The primary goal of this work is to highlight the clinical interventions performed by the clinical pharmacist as part of the multidisciplinary team in the intensive care unit.

**Material and methods.** Medical records of patients with heart rhythm disorders admitted to the Neonatal Intensive Care Unit at the „Maria Skłodowska Curie” Children's Emergency Clinical Hospital from February to October 2024, who received antiarrhythmic drugs, were analyzed retrospectively.

**Results.** Several drug-related problems were identified and resolved. Pharmacotherapy was optimised based on the pharmacokinetic-pharmacodynamic profiles of antiarrhythmics, the pathophysiological characteristics of newborns, drug interaction assessment and toxicity monitoring. Antiarrhythmic therapy was adjusted based on recommendations from the clinical pharmacist, in accordance with cardiologist's and neonatologist's evaluations of treatment efficacy.

**Conclusions:** The integration of clinical pharmacists in the intensive care unit plays a crucial role in optimizing pharmacotherapy, enhancing both drug efficacy and safety in administration.

**Key words:** clinical pharmacy, pharmacotherapy, antiarrhythmics, neonatology, intensive care

### Bibliography.

1. Geanacopoulos, A. T., Zielonka, B., Fox, M. T., Kerr, S., Chambers, K. D., Przybylski, R., & Burns, M. M. (2024). Pediatric antiarrhythmics and toxicity: A clinical review. *Journal of the American College of Emergency Physicians open*, 5(1), e13090.
2. Yalçın, N., Kaşıkçı, M., Çelik, H. T., Allegaert, K., Demirkan, K., & Yiğit, Ş. (2023). Impact of clinical pharmacist-led intervention for drug-related problems in neonatal intensive care unit a randomized controlled trial. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1242779.

### Authors' ORCID

Dora Mihaela Stoica

<https://orcid.org/0009-0002-9055-5167>

Cătălin Gabriel Cîrstoveanu

<https://orcid.org/0000-0002-7778-0477>

Simona Negreș

<https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>

CZU: 615.212.7:[616.379-008.64:616.833]-092.9

## EVALUAREA ALODINIEI ȘI HIPERALGIEI LA ROZĂTOARE CU NEUROPATIE DIABETICĂ INDUSĂ PRIN ALOXAN

Simona NEGREȘ<sup>1\*</sup>, Ciprian PUȘCAȘU<sup>1</sup>, Nicoleta Mirela BLEBEA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina Farmacologie și Farmacie clinică, Universitatea de de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București; <sup>2</sup>Disciplina Farmacoterapie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Ovidius” Constanța, România

Autor corespondent\*: [simona.negres@umfcd.com](mailto:simona.negres@umfcd.com)

**Introducere.** Diabetul afectează aproximativ 600 de milioane de oameni la nivel global, iar neuropatia diabetică este una dintre cele mai debilitante complicații ale acestuia. Deși opțiunile terapeutice actuale pentru ameliorarea durerii neuropatice sunt limitate în eficacitate și prezintă efecte secundare importante, identificarea unor noi strategii terapeutice este esențială. Utilizarea unor modele animale standardizate de neuropatie diabetică este esențială pentru testarea eficacității noilor substanțe.

**Scopul lucrării.** Evaluarea sensibilității dureroase la rozătoare (șoareci și șobolani) la care a fost indusă neuropatia diabetică prin administrarea de aloxan.

**Material și metode.** Pentru a induce diabetul aloxanic, șoarecii albi (sușa NMRI) au primit 3 doze unice, la intervale de 2 zile, de aloxan (150 mg/kg), iar șobolanii albi Wistar o doză unică de 130 mg/kg. Sensibilitatea termică a fost evaluată la șoareci, iar sensibilitatea termică și mecanică la șobolani inițial, la 7 și 14. La finalul experimentului, am determinat nivelul citokinelor proinflamatorii (TNF- $\alpha$  și IL-6) în țesuturile cerebrale.

**Rezultate.** Inducerea neuropatiei diabetice cu aloxan a generat o creștere a sensibilității la durere în cazul ambelor specii. De asemenea, nivelurile citokinelor proinflamatorii (TNF- $\alpha$ ) au fost crescute în creier la rozătoarele diabetice, comparativ cu lotul non-diabetic.

**Concluzii.** Modelele de neuropatie diabetică induse cu aloxan la șoareci și șobolani s-au dovedit a fi viabile pentru testarea unor potențiale tratamente destinate neuropatiei diabetice. Aceste modele pot facilita dezvoltarea unor terapii noi, eficiente și mai sigure.

**Cuvinte cheie:** alodinie, neuropatie diabetică, citokine proinflamatorii

### Bibliografie.

1. IDF Diabetes Atlas. Available online: <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
2. Feldman, E.L.; Callaghan, B.C.; Pop-Busui, R.; Zochodne, D.W.; Wright, D.E.; Bennett, D.L.; Bril, V.; Russell, J.W.; Viswanathan, V. Diabetic neuropathy.
3. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2019, 5, 1–18. Pecikoza, U.; Tomić, M.; Nastić, K.; Micov, A.; Stepanović-Petrović, R. Synergism between metformin and analgesics/vitamin B12 in a model of painful diabetic neuropathy. *Biomed. Pharmacother.* 2022, 153, 113441.
4. Negreș, S.; Chiriță, C.; Moroșan, E.; Arsene, A.L. Experimental pharmacological model of \diabetes induction with aloxan in rat. *Farmacia* 2013, 61, 313–323.

CZU: 615.212.7:[616.379-008.64:616.833]-092.9

## EVALUATION OF ALLODYNIA AND HYPERALGESIA IN RODENTS WITH ALOXAN-INDUCED DIABETIC NEUROPATHY

Simona NEGREȘ<sup>1\*</sup>, Ciprian PUȘCAȘU<sup>1</sup>, Nicoleta Mirela BLEBEA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Discipline of Pharmacology and Clinical Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest; <sup>2</sup>Discipline of Pharmacotherapy, „Ovidius” University of Medicine and Pharmacy, Constanța, Romania

Corresponding author\*: [simona.negreș@umfcd.ro](mailto:simona.negreș@umfcd.ro)

**Introduction.** Diabetes affects approximately 600 million people worldwide, and diabetic neuropathy is one of its most debilitating complications. Current therapeutic options for managing neuropathic pain are limited in efficacy and carry significant side effects, making the identification of new therapeutic strategies essential. Standardized animal models of diabetic neuropathy are crucial for testing the efficacy of new compounds.

**Aim of the study.** To evaluate pain sensitivity in rodents (mice and rats) with diabetic neuropathy induced by aloxan administration.

**Material and methods.** For aloxan-induced diabetes, NMRI white mice received 3 single doses of aloxan (150 mg/kg) at 2-day intervals, while Wistar white rats received a single dose of 130 mg/kg. Thermal sensitivity was assessed in mice, while both thermal and mechanical sensitivity were assessed in rats at baseline, day 7, and day 14. At the end of the experiment, levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- $\alpha$  and IL-6) were measured in brain homogenates.

**Results.** Aloxan-induced diabetic neuropathy resulted in increased pain sensitivity in both species. Additionally, pro-inflammatory cytokine levels (TNF- $\alpha$  and IL-6) were elevated in the brain of diabetic rodents when compared to the non-diabetic group.

**Conclusions:** Aloxan-induced diabetic neuropathy models in mice and rats have proven viable for testing potential treatments targeting diabetic neuropathy. These models could facilitate the development of new, more effective, and safer therapies.

**Key words:** allodynia, diabetic neuropathy, proinflammatory cytokines

### Bibliography.

1. IDF Diabetes Atlas. Available online: <https://idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
2. Feldman, E.L.; Callaghan, B.C.; Pop-Busui, R.; Zochodne, D.W.; Wright, D.E.; Bennett, D.L.; Bril, V.; Russell, J.W.; Viswanathan, V. Diabetic neuropathy.
3. Nat. Rev. Dis. Prim. 2019, 5, 1–18. Pecikoza, U.; Tomić, M.; Nastić, K.; Micov, A.; Stepanović-Petrović, R. Synergism between metformin and analgesics/vitamin B12 in a model of painful diabetic neuropathy. Biomed. Pharmacother. 2022, 153, 113441.
4. Negreș, S.; Chiriță, C.; Moroșan, E.; Arsene, A.L. Experimental pharmacological model of \diabetes induction with aloxan in rat. Farmacia 2013, 61, 313–323.

### Authors' ORCID

Simona Negreș <https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>  
 Ciprian Pușcașu <https://orcid.org/0009-0003-7259-7942>  
 Nicoleta Mirela Blebea <https://orcid.org/0000-0001-9882-5876>



CZU: 615.33.074

## CONTRIBUȚII PRIVIND CERCETAREA CHIMICO-TOXICOLOGICĂ A AMINOGLICOZIDELOR DIN LICHIDE BIOLOGICE

Elena Ines DIMA<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>2</sup>, Andrei UNCU<sup>3</sup>, Nicoleta Carmen PURDEL<sup>1</sup>,  
Florica NICOLESCU<sup>1\*</sup>, Emil ȘTEFĂNESCU<sup>4</sup>, Teodor Octavian NICOLESCU<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Toxicologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București;  
<sup>2</sup>Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, <sup>3</sup>Centrul de Dezvoltare al Medicamentului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica  
Moldova; <sup>4</sup>Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică; <sup>5</sup>Disciplina de Chimie Organică,  
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București, România

Autor corespondent\*: [florica.nicolescu@umfcd.ro](mailto:florica.nicolescu@umfcd.ro)

**Introducere.** Aminoglicozidele reprezintă o clasă de antibiotice care sunt frecvent utilizate în tratamentul a diverse tipuri de infecții cu bacterii gram-negative (infecții cutanate, ale tractului urinar, infecții pelvine sau chiar în tratarea endocarditei sau a pneumoniei). Un aspect extrem de important este existența numeroasele reacții adverse asociate aminoglicozidelor, în special ototoxicitatea și nefrotoxicitatea.

**Scopul lucrării.** Cercetările au fost îndreptate spre un studiu detaliat al datelor din literatura de specialitate privind consumul de antibiotice la nivelul Uniunii Europene, comparativ cu România, cu discuție axată pe aminoglicozide, în perioada 2014-2023. De asemenea, am elaborat o metodă de determinare a sulfatului de gentamicină din lichide biologice, prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, cu detecție în UV.

**Material și metode.** Referitor la prescrierea de aminoglicozide în România a fost completat un chestionar privind frecvența și modalitatea consumului de antibiotice aminoglicozide în anul 2023, unde s-a primit răspuns de la 111 persoane. S-a constatat că gentamicina este varianta terapeutică cel mai des utilizată (63% dintre pacienții intervievați). Pentru cuantificarea gentamicinei am utilizat tehnica HPLC, cu fază inversă, cu detecție în UV. Metoda a fost validată conform criteriilor de acceptare a ghidurilor ICH Q2(R2) (2022), în ceea ce privește selectivitatea, liniaritatea, acuratețea, precizia și robustețea.

**Rezultate.** Metoda HPLC cu fază inversă, cu detecție în UV a fost validată în ceea ce privește liniaritatea, precizia, acuratețea, specificitatea, adecvarea sistemului. Linearitatea metodei propuse a fost investigată în intervalul 0,05-1 μg/ml sulfat de gentamicină. Precizia a fost determinată prin studiul de recuperare și s-a constatat că este de 101%. Testul mediu (n=6, pentru 6 determinări) a fost 98,98. Valoarea RSD% pentru cele șase valori de analiză a fost 0,016.

**Concluzii.** Raportându-ne la incidența reacțiilor adverse, cei mai mulți dintre pacienți au semnalat apariția acestora în circumstanțe diferite, comparativ cu cele caracteristice, care includ toxicitatea la nivel renal, auricular și muscular. Metoda dezvoltată pentru determinarea sulfatului de gentamicină din lichide biologice, prin cromatografia de lichide de înaltă performanță cu fază inversă, cu detecție în UV s-a dovedit a fi precisă, selectivă și rapidă pentru decelarea și cuantificarea sulfatului de gentamicină în probe biologice.

**Cuvinte cheie:** aminoglicozide, ototoxicitate, gentamicina sulfat, HPLC-UV

**Bibliografie.**

1. \*\*\*Aminoglycoside Uses [http://www.academia.edu/6153382/Antibacterial\\_drugs](http://www.academia.edu/6153382/Antibacterial_drugs)
2. Xinyue Chen, Dan Liu, Huifang Wu, Jiahui Ji, Zhiyuan Xue, Shilan Feng, (2022). Sensitive determination of tobramycin using homocystine capped gold nanoclusters as probe by second-order scattering, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Volume 270, 120840, ISSN 1386-1425.
3. Lauren K. Dillard, Ricardo X. Martinez, Lucero Lopez Perez, Amanda M. Fullerton, Shelly Chadha, Catherine M. McMahon (2021). Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review, *Journal of Infection*, 83(1): 133-164.
4. \*\*\*ICH Harmonised Guideline, Validation of Analytical Procedures Q2(R2), March 2022.

**CZU: 615.33.074**

**CONTRIBUTIONS REGARDING THE CHEMICAL-TOXICOLOGICAL RESEARCH OF AMINOGLYCOSIDES IN BIOLOGICAL FLUIDS**

**Elena Ines DIMA<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>2</sup>, Andrei UNCU<sup>3</sup>, Nicoleta Carmen PURDEL<sup>1</sup>, Florica NICOLESCU<sup>1\*</sup>, Emil ȘTEFĂNESCU<sup>4</sup>, Teodor Octavian NICOLESCU<sup>5</sup>**

*<sup>1</sup>Department of Toxicology, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy Bucharest; <sup>2</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>3</sup>Drug Development Center, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>4</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, <sup>5</sup>Department of Organic Chemistry, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [florica.nicolescu@umfcd.ro](mailto:florica.nicolescu@umfcd.ro)

**Introduction.** Aminoglycosides are a class of antibiotics that are commonly used in the treatment of various types of infections with gram-negative bacteria (skin infections, urinary tract infections, pelvic infections, or even in the treatment of endocarditis or pneumonia). An extremely important aspect is the existence of numerous side effects associated with aminoglycosides, in particular ototoxicity and nephrotoxicity.

**Aim of the study.** The research was directed towards a detailed study of data from the literature on antibiotic consumption at the level of the European Union, compared to Romania, with a discussion focused on aminoglycosides, in the period 2014-2023. We have also developed a method for determining gentamicin sulfate in biological fluids, by high-performance reversed-phase liquid chromatography with UV detection.

**Material and methods.** Regarding the prescription of aminoglycosides in Romania, a questionnaire was completed on the frequency and manner of consumption of aminoglycoside antibiotics in 2023, where responses were received from 111 people. Gentamicin was found to be the most commonly used therapeutic option (63% of the patients interviewed). For the quantification of gentamicin we used the HPLC technique, with reverse phase, with UV detection. The method has been validated according to the acceptance criteria of the ICH Q2(R2) (2022) guidelines, in terms of selectivity, linearity, accuracy, precision and robustness.

**Results.** The inverted phase HPLC method with UV detection has been validated in terms of linearity, precision, accuracy, specificity, suitability of the system. The linearity of the proposed method was investigated in the range of 0.05-1 µg/ml gentamicin sulfate. The

accuracy was determined by the recovery study and found to be 101%. The mean test (n=6, for 6 determinations) was 98.98. The RSD% value for the six analysis values was 0.016.

**Conclusions.** Regarding the incidence of adverse reactions, most of the patients reported their occurrence in different circumstances, compared to the characteristic ones, which include kidney, ear and muscle toxicity. The method developed for the determination of gentamicin sulfate in biological fluids by high-performance reversed-phase liquid chromatography with UV detection has proven to be accurate, selective and fast for the detection and quantification of gentamicin sulfate in biological samples.

**Key words:** aminoglycosides, ototoxicity, gentamicin sulfate, HPLC-UV

### **Bibliography.**

1. \*\*\*Aminoglycoside Uses [http://www.academia.edu/6153382/Antibacterial\\_drugs](http://www.academia.edu/6153382/Antibacterial_drugs)
2. Xinyue Chen, Dan Liu, Huifang Wu, Jiahui Ji, Zhiyuan Xue, Shilan Feng, (2022). Sensitive determination of tobramycin using homocystine capped gold nanoclusters as probe by second-order scattering, *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Volume 270, 120840, ISSN 1386-1425.
3. Lauren K. Dillard, Ricardo X. Martinez, Lucero Lopez Perez, Amanda M. Fullerton, Shelly Chadha, Catherine M. McMahon (2021). Prevalence of aminoglycoside-induced hearing loss in drug-resistant tuberculosis patients: A systematic review, *Journal of Infection*, 83(1): 133-164.
4. \*\*\*ICH Harmonised Guideline, Validation of Analytical Procedures Q2(R2), March 2022.

### **Authors' ORCID**

|                           |   |
|---------------------------|---|
| Elena Ines Dima           | <a href="https://orcid.org/0009-0005-8061-2879">https://orcid.org/0009-0005-8061-2879</a> |
| Livia Uncu                | <a href="https://orcid.org/0000-0003-3453-2243">https://orcid.org/0000-0003-3453-2243</a> |
| Andrei Uncu               | <a href="https://orcid.org/0000-0002-6419-2596">https://orcid.org/0000-0002-6419-2596</a> |
| Nicoleta Carmen Purdel    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2094-4001">https://orcid.org/0000-0003-2094-4001</a> |
| Florica Nicolescu         | <a href="https://orcid.org/0009-0003-5977-9442">https://orcid.org/0009-0003-5977-9442</a> |
| Emil Ștefănescu           | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6244-4537">https://orcid.org/0000-0001-6244-4537</a> |
| Teodor Octavian Nicolescu | <a href="https://orcid.org/0000-0001-5399-1758">https://orcid.org/0000-0001-5399-1758</a> |

CZU: 615.214.3.03(498)

## ALGORITMI UTILIZAȚI ÎN ANALIZA DATELOR PRIVIND CONSUMUL DE MEDICAMENTE ANTIDEPRESIVE ȘI ANXIOLITICE, LA NIVELUL UNEI POPULAȚII

Ana-Maria Ramona STANCU<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>2</sup>, Andrei UNCU<sup>3</sup>, Andrei NICOLESCU<sup>1\*</sup>, Dan NICOLESCU<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Facultatea de Inginerie și Informatică, Universitatea „Spiru Haret”, București;* <sup>2</sup> *Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică;* <sup>3</sup> *Centrul de Dezvoltare al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie, „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova;* <sup>4</sup> *System Management Solutions SRL București*

Autor corespondent\*: [andrei.nicolescu16@gmail.com](mailto:andrei.nicolescu16@gmail.com)

**Introducere.** În acest studiu, s-a urmărit implementarea a două tehnici utilizate în analiza datelor, cu ajutorul pachetului SPSS. Prima tehnică este corelația, iar a doua este clusterizarea. Corelația ne arată legătura care există între două serii de date, iar aceste serii se obțin prin măsurarea caracteristicilor cantitative. Analiza clusterului sau analiza de segmentare descrie o clasificare a grupării datelor în grupe de date omogene. Acest studiu a avut ca aplicație practică analiza datelor privind consumul de medicamente antidepresive și anxiolitice, la nivelul unei populații.

**Scopul lucrării.** Obiectivul acestei lucrări a fost obținerea și analiza prin SPSS a datelor privind numărul pacienților anxioși și depresivi, tipul de anxiolitic și antidepresiv cel mai des eliberat și numărul fracțiilor eliberate în două farmacii de circuit deschis din cadrul Municipiului București și în Județul Ilfov, în anii 2023 și 2024.

**Material și metode.** Acronimul SPSS, inițial prescurtarea pentru „Statistical Package for the Social Sciences” are în versiunea IBM, semnificația „Statistical Product and Service Solutions”. IBM SPSS Statistics este considerat la ora actuală cel mai performant software statistic din lume, destinat companiilor, organizațiilor guvernamentale, de cercetare și universitare. Colectarea datelor în mod eficient (din două farmacii de circuit deschis, din București și din Județul Ilfov, cu respectarea cadrului legal privind protecția datelor, GDPR) a fost posibilă prin centralizarea tuturor substanțelor active, atât a antidepresivelor, cât și a anxioliticelor. Am realizat centralizarea în funcție de substanța activă, codul ATC, denumirea comercială corespunzătoare substanțelor, concentrațiile acestora și formele farmaceutice.

**Rezultate.** Din analiza datelor, s-a observat că farmacia din București în anul 2023 a înregistrat 13,32% dintre pacienți care aveau prescrise antidepresive și 8,7% dintre pacienți care primeau anxiolitice. În farmacia din Județul Ilfov, au fost 14,51% dintre pacienți care luau antidepresive și 11,4% dintre pacienți care luau anxiolitice. Metodele utilizate în analiza de cluster, dacă nu sunt clar stabilite, atunci există opțiuni, când se dorește să se apeleze la un program statistic, deoarece putem încerca mai multe variante în analiză, pentru a ajunge la o structură și un rezultat convenabil. Datele prezentate în acest studiu au evidențiat faptul că diferențele socio-economice dintre Municipiul București și Județul Ilfov, precum și a efectelor pe care acestea le au asupra calității vieții, se reflectă în sănătatea mintală a românilor, cât și în diagnosticul/prescrierea/consumul de medicamente antidepresive și/sau anxiolitice.

**Concluzii.** Algoritmii utilizați în analiza datelor sunt greu de instrumentat manual și, din acest motiv, se apelează la un pachet de programe specializat, cum ar fi: SPSS, SAS, etc.



Metoda de clasificare a clusterelor determină o grupare, iar grupările care au rezultat, pot sau nu să fie utile pentru clasificarea obiectelor.

**Cuvinte cheie:** analiza datelor, SPSS, antidepresive, anxiolitice.

### **Bibliografie.**

1. Babucea, A. G. (2003), Algoritmi de clasificare utilizând analiza de cluster și SPSS/WIN, *Lucrările sesiunii internaționale de comunicări științifice „Integrare europeană în contextul globalizării”*, Pitești, Editura AGIR, ISBN 973-8466-02-4, p. 409-418.
2. Furtună, T. F. (2002), Algoritmi de clasificare în statistica teritorială, *Revista de Statistică*, nr. 2/2002, p. 72-80.
3. \*\*\*American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition, Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013, Anxiety Disorders, p. 189, Depressive Disorders, p. 155
4. Roy-Byrne, P.P. (2019), Panic disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assesment, and diagnosis, <https://www.uptodate.com/contents/panic-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>, accesat în iunie 2023.

**CZU: 615.214.3.03(498)**

## **ALGORITHMS USED IN THE ANALYSIS OF DATA ON THE CONSUMPTION OF ANTIDEPRESSANT AND ANXIOLYTIC DRUGS AT THE LEVEL OF A POPULATION**

**Ana-Maria Ramona STANCU<sup>1</sup>, Livia UNCU<sup>2</sup>, Andrei UNCU<sup>3</sup>, Andrei NICOLESCU<sup>1\*</sup>, Dan NICOLESCU<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>*Faculty of Engineering and Computer Science, „Spiru Haret” University of Bucharest;*

<sup>2</sup>*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, <sup>3</sup>Drug Development Center,*

*Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of*

*Moldova; <sup>4</sup>Bucharest, System Management Solutions SRL*

Corresponding author\*: [andrei.nicolescu16@gmail.com](mailto:andrei.nicolescu16@gmail.com)

**Introduction.** In this study, we aimed to implement two techniques used in data analysis, with the help of the SPSS package. The first technique is correlation, and the second is clustering. The correlation shows us the connection that exists between two data series, and these series are obtained by measuring the quantitative characteristics. Cluster analysis or segmentation analysis describes a classification of grouping data into homogeneous data groups. This study had as a practical application the analysis of data on the consumption of antidepressant and anxiolytic drugs, at the level of a population.

**Aim of the study.** The objective of this work was to obtain and analyze through SPSS the data on the number of anxious and depressed patients, the type of anxiolytic and antidepressant most often dispensed and the number of fractions dispensed in two open-circuit pharmacies within the Municipality of Bucharest and in Ilfov County, in 2023 and 2024.

**Material and methods.** The acronym SPSS, originally short for „Statistical Package for the Social Sciences” has in the IBM version, the meaning „Statistical Product and Service Solutions”. IBM SPSS Statistics is currently considered the world's best-performing statistical software for businesses, government, research and academic organizations.

Data collection efficiently (from two open circuit pharmacies, in Bucharest and Ilfov County, in compliance with the legal framework on data protection, GDPR) was possible by centralizing all active substances, both antidepressants and anxiolytics. We have made the centralization according to the active substance, the ATC code, the trade name corresponding to the substances, their concentrations and the pharmaceutical forms.

**Results.** From the analysis of the data, it was observed that the pharmacy in Bucharest in 2023 registered 13.32% of patients who were prescribed antidepressants and 8.7% of patients who received anxiolytics. In the pharmacy in Ilfov County, there were 14.51% of patients taking antidepressants and 11.4% of patients taking anxiolytics. The methods used in cluster analysis, if they are not clearly established, then there are options, when it is desired to resort to a statistical program, because we can try several variants in the analysis, in order to arrive at a convenient structure and result. The data presented in this study highlighted the fact that the socio-economic differences between Bucharest and Ilfov County, as well as the effects they have on the quality of life, are reflected in the mental health of Romanians, as well as in the diagnosis/prescription/consumption of antidepressant and/or anxiolytic drugs.

**Conclusions:** The algorithms used in data analysis are difficult to instrument manually and, for this reason, a specialized software package is used, such as: SPSS, SAS, etc. The cluster classification method determines a grouping, and the resulting groupings may or may not be useful for object classification.

**Key words:** data analysis, SPSS, antidepressants, anxiolytics

### Bibliography.

1. Babucea, A. G. (2003), Classification algorithms using cluster analysis and SPSS/WIN, Papers of the international session of scientific communications „*European integration in the context of globalization*”, Pitești, AGIR Publishing, ISBN 973-8466-02-4, p. 409-418.
2. Furtună, T. F. (2002), Classification algorithms in territorial statistics, *Journal of Statistics*, nr. 2/2002, p. 72-80.
3. \*\*\*American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth edition, Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013, Anxiety Disorders, p. 189, Depressive Disorders, p. 155
4. Roy-Byrne, P.P. (2019), Panic disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assesment, and diagnosis, <https://www.uptodate.com/contents/panic-disorder-in-adults-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis>, retrieved June 2023.

### Authors' ORCID

Ana-Maria Ramona Stancu <https://orcid.org/0000-0002-5975-5198>  
 Livia Uncu <https://orcid.org/0000-0003-3453-2243>  
 Andrei Uncu <https://orcid.org/0000-0002-6419-2596>  
 Andrei Nicolescu <https://orcid.org/0009-0006-8686-2286>  
 Dan Nicolescu <https://orcid.org/0009-0000-3936-0693>

CZU: [613.3:663.85]:-053.7

## CONSUMUL DE BĂUTURI ÎNDULCITE ÎN RÂNDUL TINERILOR – O PROBLEMĂ REALĂ A SECOLULUI XXI

Camelia OPREAN<sup>1,2,3\*</sup>, Szavu DEBORA<sup>1</sup>, Angela CAUNII<sup>1,2</sup>

*<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie; <sup>2</sup>Centrul pentru analiza datelor medicamentelor, chiminformatică și internetul lucrurilor medicale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, România; <sup>3</sup>Centrul de Terapii Genice și Celulare în Tratatamentul Cancerului – OncoGen, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu”, Timișoara, România*

Autor corespondent\*: [camelia.oprean@umft.ro](mailto:camelia.oprean@umft.ro)

**Introducere.** Tot mai mulți oameni consumă zahăr în exces, devenind dependenți și fiind expuși la riscul dezvoltării de boli precum obezitate, diabet, boli cardiovasculare, carii dentare și apariția stresului.

**Scopul lucrării.** Analiza cererii de către populația tânără și a ofertei pieței de băuturi dulci în ce privește conținutul de zahăr sau îndulcitori.

**Material și metode.** Pentru analiza ofertei de piață, s-au studiat cele mai întâlnite băuturi carbogazoase, necarbogazoase și energizante pentru adulți și copii, alături de băuturi de tipul „zero” în privința conținutului de zahăr sau îndulcitor, calculându-se cantitatea de zahăr, tipul de îndulcitor și conținutul caloric. Analiza cererii de băuturi îndulcite cu zahăr și/sau îndulcitori s-a realizat prin chestionar, evaluându-se obiceiurile studenților promoției 2023, de la Facultatea de Farmacie, din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara.

**Rezultate.** În rândul băuturilor destinate copiilor, Tedi Go! Ana are cu gust de mere și afine, Capri-Sun Fun Alarm și Tedy Play! – o porție (200 ml) depășește limita zilnică recomandată copiilor și femeilor. Băuturile carbogazoase și necarbogazoase care depășesc limita zilnică recomandată pentru femei într-o porție de 250 ml sunt: Schweppes bitter lemon, Pepsi, Pepsi Twist, Coca Cola, Fanta de portocale, Giusto Natura, Prigat - gust de căpșuni și banane, Tymbark - gust de măr verde, Prigat - gust de piersică, Granini - gust de vișine, în timp ce băuturile energizante sunt: Burn Original, Rock Star Energy Drink, Red Bull, Red Bul Tropical, Burn cu gust de măr și kiwi, Monster, Monster Juiced, Hell. Aproape un sfert dintre studenți (21.4%) consumă zilnic băuturi îndulcite, depășind cu mai mult decât dublu statistica europeană. Peste 75% consumă mai mult decât o porție/zi, majoritatea alegând de fiecare dată variantele îndulcite cu zahăr. Peste 90% dintre consumatorii zilnici depășesc cantitatea de zahăr recomandată pentru o zi.

**Concluzii.** Rezultatele acestui studiu sunt alarmante, ținând cont că această categorie de populație este considerată o categorie educată, la finalul celor 5 ani de studii într-un domeniu legat de sănătate, care a fost expusă pe parcursul anilor de studiu la informații din domeniul nutriției, referitoare la riscurile consumului unui exces de zahăr și îndulcitori, iar așteptarea pertinentă a fost de a observa o tendință de responsabilizare în ce privește consumul băuturilor dulci. Totodată, o mare parte dintre băuturile foarte cunoscute și utilizate frecvent, depășesc cantitatea recomandată de zahăr pentru o zi, într-o porție.

**Cuvinte cheie:** zahăr, îndulcitori, băuturi, tineri.

### Bibliografie.

(1) Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. Eur J Nutr. 2016 Nov

SCZU: [613.3:663.85]:-053.7

**CONSUMPTION OF SWEETENED BEVERAGES AMONG YOUNG PEOPLE - A REAL PROBLEM OF THE 21st CENTURY**Camelia OPREAN<sup>1,2,3\*</sup>, Szavu DEBORA<sup>1</sup>, Angela CAUNII<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie; <sup>2</sup>Centrul pentru analiza datelor medicamentelor, chiminformatică și internetul lucrurilor medicale, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, România; <sup>3</sup>Centrul de Terapii Genice și Celulare în Tratamentul Cancerului – OncoGen, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu”, Timișoara, România

Corresponding author\*: [camelia.oprean@umft.ro](mailto:camelia.oprean@umft.ro)

**Introduction.** More and more people consume sugar in excess, becoming addicted and being exposed to the risk of developing diseases such as obesity, diabetes, cardiovascular disease, tooth decay, and stress.

**Aim of the study.** To analyze the demand by the young population and the market supply of sweetened beverages in terms of sugar or sweetener content.

**Material and methods.** To analyze the market offer, the most common carbonated, non-carbonated, and energy drinks for adults and children were studied, regarding the content of sugar or sweetener used, calculating the amount of sugar and the caloric content. The study of drinks containing sugar substitutes, „zero” drinks, tracked the types of sweeteners used and the caloric content provided. The analysis of the request was carried out using the questionnaire method, evaluating the habits of students from the Vth year, promotion 2023, from the Faculty of Pharmacy, within the „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy in Timișoara regarding the consumption of sugar-sweetened beverages and those with sweeteners.

**Results.** Among the children's drinks, Tedi Go!, Ana has, apple and blueberry flavors, Capri-Sun Fun Alarm, and Tedy Play! – one portion (200 ml) exceeds the recommended daily limit for children and women. Carbonated and non-carbonated drinks that exceed the recommended daily limit for women in a 250 ml glass are Schweppes bitter lemon, Pepsi, Pepsi Twist, Coca Cola, Orange Fanta, Giusto Natura, Prigat - strawberry and banana flavor, Tymbark - flavor Green Apple, Peach Prigat, Cherry Granini, while the energy drinks are: Burn Original, Rock Star Energy Drink, Red Bull, Red Bull Tropical, Apple Kiwi Burn, Monster, Monster Juiced Hell. Almost a quarter of students (21.4%) consume sugary drinks daily, this percentage more than doubles the European statistics. Over 75% of students consume more than one serving/day, with most choosing the sugar-sweetened options every time. More than 90% of daily consumers exceed the recommended amount of sugar daily.

**Conclusions:** The results of this study are alarming, taking into account that this category of population is considered an educated category, at the end of 5 years of studies in a field related to health, which was exposed during the years of study to information in the field of nutrition, regarding the risks of consuming an excess of sugar and sweeteners, and the pertinent expectation was to observe a trend towards responsibility regarding the consumption of sweetened beverages. At the same time, a large part of the well-known and frequently used drinks exceed the recommended amount of sugar for a day, in one portion.

**Key words:** sugar, sweeteners, drinks, young people

**Bibliography.**

1. Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sugars, obesity, and cardiovascular disease: results from recent randomized control trials. Eur J Nutr. 2016 Nov.

**Authors' ORCID**

Camelia Oprean

<https://orcid.org/0000-0003-0862-7791>

Angela Caunii

<https://orcid.org/0000-0001-8575-0131>



CZU: 615.216.6.035.3

## DE LA OTC LA DROG E DOAR UN TRANSPORT

Bianca-Eugenia ȐSZ<sup>1</sup>, Camil-Eugen VARI<sup>1\*</sup>, Ruxandra ȘTEFĂNESCU<sup>2</sup>,  
Amelia TERO-VESCAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Farmacologie și farmacie clinică; <sup>2</sup>Disciplina de Farmacognozie și Fitoterapie, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade”, Târgu Mureș, România

Autor corespondent\*: [camil.vari@umfst.ro](mailto:camil.vari@umfst.ro)

**Introducere.** Produsele disponibile fără prescripție medicală (Over the Counter, OTC) sunt frecvent utilizate de consumatorii de substanțe psihoactive. Printre acestea substanțe se numără și benzidamina, un compus cu proprietăți antiinflamatoare și anestezice locale în aplicare topică, pe mucoasa orală sau vaginală.

**Scopul lucrării.** Această lucrare are ca obiectiv analizarea evoluției consumului de preparate ce conțin benzidamină, prin prisma vânzărilor globale, pentru a evidenția clar riscurile unei potențiale utilizări abuzive.

**Material și metode.** Datele privind numărul unităților vândute și raportările de abuz au fost colectate prin consultarea literaturii de specialitate, precum și a informațiilor furnizate de platforme care monitorizează importurile și exporturile de substanțe.

**Rezultate.** În ultimii ani, s-au raportat numeroase cazuri de utilizare recreațională a benzidaminei, provenită atât din forme farmaceutice lichide (ape de gură), cât și solide (pulberi pentru soluții vaginale). Pentru a obține efectul halucinogen, este necesară ingerarea unor doze mari de substanță (între 100 și 500 mg), iar această creștere a consumului ar trebui să fie reflectată și în creșterea numărului de unități comercializate. Conform datelor furnizate de platformele care monitorizează fluxurile globale de import și export, în perioada februarie 2023 – februarie 2024, comerțul cu benzidamină a crescut cu 32% față de perioada februarie 2022 – februarie 2023.

**Concluzii.** Evoluția comerțului cu substanțe poate fi un indicator relevant al consumului la nivel global și poate furniza informații esențiale pentru implementarea unor măsuri de restricționare a consumului, în special în cazul substanțelor cu potențial psihoactiv.

**Cuvinte cheie:** benzidamină, halucinații, OTC, vânzări

### Bibliografie.

1. Ȑsz BE, Jitcă G, Sălcudean A, Rusz CM, Vari CE. Benzydamine—An Affordable Over-the-Counter Drug with Psychoactive Properties—From Chemical Structure to Possible Pharmacological Properties. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 566.
2. Benzydamine Imports in World - Market Size & Demand based on Import Trade Data - <https://www.volza.com/p/benzydamine/import/>

CZU: 615.216.6.035.3

**FROM OTC TO DRUG, IT'S JUST ONE SHIPPING!****Bianca-Eugenia ŐSZ<sup>1</sup>, Camil-Eugen VARI<sup>1\*</sup>, Ruxandra ŐTEFĂNESCU<sup>2</sup>,  
Amelia TERO-VESCAN<sup>2</sup>***<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy; <sup>2</sup>Department of Pharmacognosy and Phytotherapy, George Emil Palade University of Medicine, Pharmacy, Science and Technology of Targu Mures, Romania*Corresponding author\*: [camil.vari@umfst.ro](mailto:camil.vari@umfst.ro)

**Introduction.** Over the Counter (OTC) products are commonly used by substance abusers. Among these substances can be found benzydamine, a compound with anti-inflammatory and local anesthetic properties, typically applied topically to the oral or vaginal mucosa.

**Aim of the study.** This paper aims to analyze the evolution of the consumption of benzydamine-containing preparations, from a global sales perspective, to clearly highlight the risks of potential misuse.

**Material and Methods.** Data regarding the number of units sold and instances of abuse were collected from specialized literature and platforms that track substance imports and exports.

**Results.** In recent years, numerous cases of recreational use of benzydamine have been reported, originating from both liquid (mouthwashes) or solid forms (powders for vaginal solutions) pharmaceutical forms. To achieve a hallucinogenic effect, large doses of the substance (between 100 and 500 mg) must be ingested, and this increase in consumption should be reflected in the rising number of units sold. According to data provided by platforms monitoring global import and export flows, between February 2023 and February 2024, trade in benzydamine increased by 32% compared to the period from February 2022 to February 2023.

**Conclusions:** The evolution of substance trade can be a relevant indicator of global consumption and can provide essential information for implementing measures to restrict usage, especially for substances with psychoactive potential.

**Key words:** benzydamine, hallucinations, OTC, sales

**Bibliography.**

1. Ősz BE, Jîtcă G, Sălcudean A, Rusz CM, Vari CE. Benzydamine—An Affordable Over-the-Counter Drug with Psychoactive Properties—From Chemical Structure to Possible Pharmacological Properties. *Pharmaceuticals* 2023, 16, 566.
2. Benzydamine Imports in World - Market Size & Demand based on Import Trade Data - <https://www.volza.com/p/benzydamine/import/>

**Authors' ORCID**

|                     |   |
|---------------------|---|
| Bianca-Eugenia Ősz  | <a href="https://orcid.org/0000-0002-9718-8139">https://orcid.org/0000-0002-9718-8139</a> |
| Camil-Eugen Vari    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-0880-6212">https://orcid.org/0000-0003-0880-6212</a> |
| Ruxandra Őtefănescu | <a href="https://orcid.org/0000-0002-3346-3867">https://orcid.org/0000-0002-3346-3867</a> |
| Amelia Tero-Vescan  | <a href="https://orcid.org/0000-0003-1505-2850">https://orcid.org/0000-0003-1505-2850</a> |

CZU: 616.594.14:[613.292+615.35]

## SUBSTANȚE ANTIOXIDANTE ȘI MICRONUTRIENȚI CU EFECT POZITIV ÎN EVOLUȚIA TELOGEN EFFLUVIUM

Angela CAUNII<sup>1,2</sup>, Camelia OPREAN<sup>1,2,3\*</sup>, Bianca-Damaris CAUNII<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Catedra de Analiza medicamentului, chimia factorilor de mediu, igienă, nutriție; <sup>2</sup>Centrul pentru analiza datelor medicamentelor, chiminformatică și internetul lucrurilor medicale;

<sup>4</sup>Facultatea de Medicină Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara;

<sup>3</sup>Centrul de Terapii Genice și Celulare în Tratatamentul Cancerului – OncoGen, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Pius Brînzeu”, Timișoara, România

Autor corespondent\*: [camelia.oprean@umft.ro](mailto:camelia.oprean@umft.ro)

**Introducere.** Telogen effluvium (TE) este o formă de alopecie non-cicatriceală caracterizată prin căderea excesivă difuză, adesea acută, a părului telogen datorită stresului metabolic, modificărilor hormonale sau unor medicamente. Evenimentele declanșante frecvente includ boală febrilă acută, infecție severă, intervenții chirurgicale majore, scăderea nivelului de estrogen, hipotiroidism, dietă agresivă, aport redus de proteine, ingestia de metale grele sau deficit de fier.

**Scopul lucrării.** A fost un studiu al literaturii de specialitate, vizând impactul suplimentelor alimentare în evoluția TE, cu rezultate promițătoare în îmbunătățirea calității vieții.

**Material și metode.** Folosind baza de date PubMed în octombrie 2024, s-a realizat o evaluare primară a literaturii în acord cu ghidurile PRISMA, urmărindu-se studii recente, din ultimii 5 ani.

**Rezultate.** Un studiu propune două suplimente, o formulare de inducție cu colagen hidrolizat în doză mare (8 g), vitamine B5, B6 și zinc și o formulă de întreținere cu colagen hidrolizat în doză mai mică (300 mg) și vitamine din complexul B, L-cisteina, L-metionină, fier, seleniu și acid hialuronic. Combinația aceasta s-a dovedit eficientă, rezultate mai bune obținându-se cu terapia combinată secvențială comparativ cu suplimentele nutritive individuale. Un alt studiu promițător se concentrează pe un supliment care conține extracte de *Boswellia serrata*, *Curcuma longa* și *Vitis vinifera*, care au arătat o acțiune antiinflamatoare și antioxidantă *in vitro* și *in vivo* și au fost folosite pentru a trata diferite boli inflamatorii. Deși acest studiu are un eșantion mic de pacienți, atât rezultatele subiective, cât și cele obiective au arătat o îmbunătățire a mai multor parametri, inclusiv căderea și recreșterea părului respectiv grosimea, densitatea și volumul acestuia. Studii recente au arătat, de asemenea, că atât toxina botulină A, cât și mezoterapia cu multivitamine sunt eficiente în tratarea TE. Aceste tratamente au demonstrat îmbunătățirea criteriilor: păr terminal, respectiv unități foliculare multiple.

**Concluzii.** Deși sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a unor astfel de suplimente, rezultatele preliminare sunt promițătoare și ar putea duce la o nouă abordare în tratarea căderii părului.

**Cuvinte cheie:** Telogen effluvium, botulinum toxin A, mesotherapy, colagen, alopecie, suplimente

**Bibliografie.**

1. Nistico S, Tamburi F, Bennardo L, et al. Treatment of telogen effluvium using a dietary supplement containing *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, and *Vitis vinifera*: Results of an observational study. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12842. doi:10.1111/dth.12842
2. Arias EM, Floriach N, Moreno-Arias G, Camps A, Arias S, Trüeb RM. Targeted Nutritional Supplementation for Telogen Effluvium: Multicenter Study on Efficacy of a Hydrolyzed Collagen, Vitamin-, and Mineral-Based Induction and Maintenance Treatment. *Int J Trichology.* 2022 Mar-Apr;14(2):49-54. doi: 10.4103/ijt.ijt\_57\_21. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35531488; PMCID: PMC9069902.
3. Chien Yin GO, Siong-See JL, Wang ECE. Telogen Effluvium - a review of the science and current obstacles. *J Dermatol Sci.* 2021;101(3):156-163. doi:10.1016/j.jdermsci.2021.01.007
4. Hughes EC, Syed HA, Saleh D. Telogen Effluvium. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2024.
5. Khattab FM, Rady A, Khashaba SA. Recent modalities in treatment of telogen effluvium: Comparative study. *Dermatol Ther.* 2022 Oct;35(10):e15720.

CZU: 616.594.14:[613.292+615.35]

**ANTIOXIDANT SUBSTANCES AND MICRONUTRIENTS WITH A POSITIVE EFFECT ON THE EVOLUTION OF *TELOGEN EFFLUVIUM***

**Angela CAUNII<sup>1,2</sup>, Camelia OPREAN<sup>1,2,3\*</sup>, Bianca-Damaris CAUNII<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Department of Drug Analysis, Chemistry of Environmental Factors, Hygiene, Nutrition;

<sup>2</sup>Center for Drug Data Analysis, Cheminformatics and the Internet of Medical Things;

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timișoara;

<sup>3</sup>Center for Gene and Cellular Therapies in Cancer Treatment – OncoGen, „Pius Brînzeu” County Emergency Clinical Hospital, Timișoara, Romania;

Corresponding author\*: [camelia.oprean@umft.ro](mailto:camelia.oprean@umft.ro)

**Introduction:** Telogen effluvium (TE) is a non-scarring alopecia characterized by excessive diffuse, often acute, loss of telogen hair due to metabolic stress, hormonal changes, or certain drugs. Common triggering events include acute febrile illness, severe infection, major surgery, decreased estrogen levels, hypothyroidism, aggressive dieting, low protein intake, heavy metal ingestion, or iron deficiency.

**The aim of the paper** was a study of the specialized literature, aiming at the impact of dietary supplements in the evolution of TE, with promising results in improving the quality of life.

**Material and methods:** In October 2024, a primary literature review was performed using the PubMed database, looking for recent studies from the last five years, according to PRISMA guidelines.

**Results:** One study proposes two supplements, an induction formulation with high-dose hydrolyzed collagen (8g), Vitamins B5, B6, and zinc, and a maintenance formulation with lower-dose hydrolyzed collagen (300mg), and added B complex vitamins, L-cysteine, L-methionine, iron, selenium, and hyaluronic acid. This combination proved to be effective, with better results being obtained with sequential combined therapy compared to individual nutritional supplements. Another promising study focuses on a supplement containing *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, and *Vitis vinifera* extracts, which showed



very interesting *in vitro* and *in vivo* anti-inflammatory and antioxidant action, and have been used to treat various inflammatory diseases. While this study has a small patient sample, the subjective and objective results have shown improvement in several parameters, including hair loss and regrowth; hair thickness, density, and volume; and scalp coverage. Recent studies have also shown that both botulinum toxin A and multivitamin mesotherapy are effective in treating telogen effluvium. These treatments demonstrated improvement of the criteria: terminal hair and multiple follicular units.

**Conclusion.** While further studies are needed to assess the long-term efficacy of such supplements, the preliminary results are promising and could lead to a new approach to the treatment of hair loss.

**Key words:** Telogen effluvium, botulinum toxin A, mesotherapy, collagen, hair loss, nutritional supplements, *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, *Vitis vinifera*

### **Bibliography:**

1. Nistico S, Tamburi F, Bennardo L, et al. Treatment of telogen effluvium using a dietary supplement containing *Boswellia serrata*, *Curcuma longa*, and *Vitis vinifera*: Results of an observational study. *Dermatol Ther.* 2019;32(3):e12842. doi:10.1111/dth.12842
2. Arias EM, Floriach N, Moreno-Arias G, Camps A, Arias S, Trüeb RM. Targeted Nutritional Supplementation for Telogen Effluvium: Multicenter Study on Efficacy of a Hydrolyzed Collagen, Vitamin-, and Mineral-Based Induction and Maintenance Treatment. *Int J Trichology.* 2022 Mar-Apr;14(2):49-54. doi: 10.4103/ijt.ijt\_57\_21. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35531488; PMCID: PMC9069902.
3. Chien Yin GO, Siong-See JL, Wang ECE. Telogen Effluvium - a review of the science and current obstacles. *J Dermatol Sci.* 2021;101(3):156-163. doi:10.1016/j.jdermsci.2021.01.007
4. Hughes EC, Syed HA, Saleh D. Telogen Effluvium. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2024.
5. Khattab FM, Rady A, Khashaba SA. Recent modalities in treatment of telogen effluvium: Comparative study. *Dermatol Ther.* 2022 Oct;35(10):e15720.

### **Authors' ORCID**

Angela Caunii <https://orcid.org/0000-0001-8575-0131>  
Camelia Oprean <https://orcid.org/0000-0003-0862-7791>

CZU: 547.972:615.277.3.015

## COMPUȘI VEGETALI POLIFENOLICI CA INHIBITORI AI GLICOPROTEINEI P ÎN MULTIREZISTENȚA LA MEDICAMENTE

Florina ARDELEAN\*, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL

Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, România

Autor corespondent\*: [ardelean.florina@umft.ro](mailto:ardelean.florina@umft.ro)

**Introducere.** Multirezistența la medicamente este unul dintre principalele obstacole în chimioterapia convențională. Glicoproteina P este un transportor ABC responsabil pentru efluxul de medicamente anticanceroase din celule, ceea ce duce la ineficacitatea tratamentelor. Compușii vegetali au fost propuși ca o alternativă în combaterea rezistenței la medicamente datorită proprietăților lor inhibitorii asupra glicoproteinei P și a altor transportori ABC responsabili de reducerea concentrației intracelulare de medicamente [1, 2].

**Scopul lucrării.** Scopul acestei lucrări a fost de a sintetiza date din literatura științifică recentă privind metaboliții vegetali polifenolici care acționează ca inhibitori ai glicoproteinei P și rolul lor potențial în depășirea multirezistenței la medicamente.

**Material și metode.** Articolele științifice au fost consultate folosind Pubmed și Google Scholar. Cuvintele cheie utilizate au fost „glicoproteina P”, „multirezistența la medicamente”, „compuși vegetali polifenolici”.

**Rezultate.** Accentul a fost asupra următorilor compuși cu efecte inhibitoare asupra glicoproteinei P: epigallocatechin-3-galat, curcumină, resveratrol, quercetină și silibinină. Epigallocatechin-3-galatul inversează rezistența la mai multe medicamente anticanceroase în celule canceroase gastrice, hepatice, celule de adenocarcinom colorectal prin modularea expresiei glicoproteinei P. S-a observat o îmbunătățire a chimiosensibilității în cazul curcuminei în carcinomul de col uterin, carcinomul gastric, cancerul de sân, cancerul ovarian, cancerul de colon și liniile celulare de leucemie. Resveratrolul îmbunătățește acumularea intracelulară a medicamentelor anticanceroase în cancerul colorectal, osteosarcom, glioblastom sau celulele canceroase de sân prin suprimarea glicoproteinei P. Quercetina reduce rezistența prin modularea funcției glicoproteinei P în cancerul de sân, cancerul colorectal, cancerul gastric și cancerul de prostată. Silibinina, constituentul activ major al silimarinei, a îmbunătățit răspunsurile clinice la pacienții cu cancer pulmonar.

**Concluzii.** Glicoproteina P este adesea supraexprimată în celulele canceroase și expulzează agenții anticancerigeni. Există tot mai multe dovezi că compușii polifenolici ce acționează ca inhibitori ai glicoproteinei P pot inversa rezistența la mai multe medicamente având și o toxicitate redusă. Efectele acestor compuși asupra transportatorilor ABC adaugă o altă piesă de puzzle mecanismului multițintă în acțiunea antitumorală, pe lângă efectele lor antioxidante și pro-apoptotice.

**Cuvinte cheie:** compuși vegetali polifenolici, glicoproteina P, multirezistența la medicamente.

### Bibliografie.

1. Marques SM, Šupolíková L, Molčanová L, Šmejkal K, Bednar D, Slaninová I. *Screening of natural compounds as P-glycoprotein inhibitors against multidrug resistance*. Biomedicines. 2021 Mar 30;9(4):357.
2. Maleki Dana P, Sadoughi F, Asemi Z, Yousefi B. *The role of polyphenols in overcoming cancer drug resistance: A comprehensive review*. Cellular & Molecular Biology Letters. 2022 Dec;27:1-26.

CZU: 547.972:615.277.3.015

## POLYPHENOLIC PLANT COMPOUNDS AS P-GLYCOPROTEIN INHIBITORS IN MULTIDRUG RESISTANCE

Florina ARDELEAN\*, Diana-Simona TCHIAKPE-ANTAL

*Faculty of Pharmacy, „Victor Babeș” University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania*

Corresponding author\*: [ardelean.florina@umft.ro](mailto:ardelean.florina@umft.ro)

**Introduction.** Multidrug resistance is one of the main obstacles in conventional chemotherapy. P-glycoprotein is an ABC transporter responsible for the efflux of anticancer drugs from cells, leading to ineffectiveness of treatments. Plant compounds have been proposed as an alternative in combating drug resistance due to their inhibitory properties of P-glycoprotein and other ABC transporters responsible for the reduction of intracellular drug concentration [1, 2].

**Aim of the study.** The aim of this work was to synthesize data from the recent scientific literature regarding polyphenolic plant metabolites that act as inhibitors of P-glycoprotein and their potential role in overcoming multidrug resistance.

**Material and methods.** Scientific articles were consulted using Pubmed and Google Scholar. The keywords used were „P-glycoprotein”, „multidrug resistance”, „polyphenolic plant compounds”.

**Results.** The focus was on the following polyphenolic compounds with inhibitory effects on P-glycoprotein: epigallocatechin-3-gallate, curcumine, resveratrol, quercetin and silibinin. Epigallocatechin-3-gallate reverses resistance to several anticancer drugs in gastric cancer cells, liver cancer cells, colorectal adenocarcinoma cells by modulating P-glycoprotein expression. Improvement of chemosensitivity was observed for curcumine in cervical carcinoma, gastric carcinoma, breast cancer, ovarian cancer, colon cancer and leukemia cell lines. Resveratrol improves the intracellular accumulation of anticancer drugs in colorectal cancer, osteosarcoma, glioblastoma or breast cancer cells by suppressing P-glycoprotein. Quercetin reduces resistance through modulation of P-glycoprotein function in breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer and prostate cancer cells. Silibinin, the major active constituent of silymarin, improved the clinical response in lung cancer patients.

**Conclusion.** P-glycoprotein is often over-expressed in cancer cells and expels anticancer agents. There is growing evidence that polyphenolic compounds acting as P-glycoprotein inhibitors can be sources of reversers of multidrug resistance with reduced toxicity. The effects of these compounds on ABC transporters add another puzzle piece to the multitarget mechanism in the antitumor action, in addition to their antioxidant and pro-apoptotic effects.

**Key words:** polyphenolic plant compounds, P-glycoprotein, multidrug resistance.

### Bibliography.

1. Marques SM, Šupolíková L, Molčanová L, Šmejkal K, Bednar D, Slaninová I. *Screening of natural compounds as P-glycoprotein inhibitors against multidrug resistance*. Biomedicines. 2021 Mar 30;9(4):357.
2. Maleki Dana P, Sadoughi F, Asemi Z, Yousefi B. *The role of polyphenols in overcoming cancer drug resistance: A comprehensive review*. Cellular & Molecular Biology Letters. 2022 Dec;27:1-26.

### Authors' ORCID

Florina Ardelean

<https://orcid.org/0000-0002-6688-8896>

Diana-Simona Tchiakpe-Antal

<https://orcid.org/0000-0001-8107-8595>

CZU: 616.39:577.161.2+615.356

## DEFICITUL DE VITAMINA D ÎN AFECȚIUNILE CRONICE. CÂND ȘI CÂT SUPLIMENTĂM?

Simona NEGREȘ<sup>1\*</sup>, Nicoleta-Mirela BLEBEA<sup>2</sup>, Ciprian PUȘCAȘU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Farmacologie și Farmacie clinică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” București; <sup>2</sup>Disciplina de Farmacoterapie, Facultatea de Farmacie, Universitatea „Ovidius”, Constanța, România

Autor corespondent\*: [simona\\_negres@yahoo.com](mailto:simona_negres@yahoo.com)

**Introducere.** Deficitul de vitamina D este o problema globală, majoritatea pacienților sunt asimptomatici. Doza de vitamina D poate varia, în funcție de vârstă, greutate și condiția medicală, dar și în funcție de alte stări patologice.

**Scopul lucrării.** Lucrarea de față are ca obiectiv principal prezentarea afecțiunilor cu deficit de vitamina D, când și cum suplimentăm, în funcție de stările patologice.

**Material și metode.** Am corelat datele din literatură subliniind importanța fiecărui tip de terapie în patologia asociată.

**Rezultate.** Rezultatele cercetării au arătat că suplimentarea cu vitamina D contribuie la scăderea riscului de fractură, scăderea riscului de cădere și reducerea mortalității globale. Diferite forme de vitamina D sunt administrate pentru prevenirea și tratamentul stărilor carentiale (hipovitaminozei) D; rahitism (la copii), osteomalacie (la adulți) în osteoporoză, hipocalcemie, hipoparatiroidie, tuberculoză cutanată. La pacienții cu boală cronică reală sau cu osteodistrofie renală se folosește *calcitriolul*, pentru că acești pacienți nu pot hidroxila calcifediolul. În forme ușoare și medii de psoriazis se folosește *calcipotriolul* (derivat de calcitriol). Pe de altă parte, alfacalcidolul (1- $\alpha$ -hidroxicoalecalciferol), precursor sintetic al calcitriolului (metabolit activ al vitaminei D<sub>3</sub>), nu necesită hidroxilare în rinichi, ceea ce îl face medicamentul de ales în prezența insuficienței renale. Calcitriolul (1 $\alpha$ ,25 dihidroxicoalecalciferol) este un metabolit activ al vitaminei D, format în principal în rinichi prin hidroxilarea moleculei de calcediol (dependent de enzima 1 $\alpha$ -hidroxilaza), utilizat în hiperparatiroidism secundar recurent sever sau progresiv și rahitism hipofosfatic ereditar.

**Concluzii.** Nivelurile între 50–125 nmol/L (20–50 ng/mL) sunt considerate sigure și suficiente pentru sănătatea scheletului la populația generală. O concentrație mai mare de 75 nmol/L (30ng/mL) este recomandată de Societatea Endocrină din SUA pentru beneficii optime pentru sănătate, în special la subiecții vârstnici cu risc crescut de fracturi, pacienți cu patologii la nivelul sistemului osos, renal și digestiv.

**Cuvinte cheie:** alfacalcidol, vitamina D, calcitriol, osteoporoză, osteomalacie, osteodistrofie.

### Bibliografie.

1. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. Clinical efficacy and safety of use of alfacalcidol and calcitriol in daily endocrinological practice. *Endokrynologia Polska* 2023; 74(1):16-24.
2. Charoenngam N. Vitamin D and rheumatic diseases: a review of clinical evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10659.
3. Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. <https://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis/print>, 2022.



- Chevalley T, et al.. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res*. 2022 Nov;34(11):2603-2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6.
- Demay MB, et al.. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290.

CZU: 616.39:577.161.2+615.356

## VITAMIN D DEFICIENCY IN CHRONIC CONDITIONS. WHEN AND HOW MUCH DO WE SUPPLEMENT?

Simona NEGREȘ<sup>1\*</sup>, Nicoleta-Mirela BLEBEA<sup>2</sup>, Ciprian PUȘCAȘU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Discipline of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest;* <sup>2</sup>*Discipline of Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy, „Ovidius” University, Constanta, Romania*

Corresponding author: [simona.negres@yahoo.com](mailto:simona.negres@yahoo.com)

**Introduction.** Vitamin D deficiency is a global problem, most patients are asymptomatic. The dose of vitamin D can vary, depending on age, weight and medical condition, but also according to other pathological conditions.

**Aim of the study.** The main objective of this paper is to present the conditions with vitamin D deficiency, when and how to supplement, depending on the pathological states.

**Material and methods.** We correlated the data from the literature emphasizing the importance of each type of therapy in the associated pathology.

**Results.** Research results have shown that vitamin D supplementation contributes to lowering the risk of fracture, lowering the risk of falling, and reducing overall mortality. Different forms of vitamin D are administered for the prevention and treatment of deficiency states (hypovitaminosis) D; rickets (in children), osteomalacia (in adults) in osteoporosis, hypocalcemia, hypoparathyroidism, cutaneous tuberculosis. In patients with renal chronic disease or renal osteodystrophy, calcitriol is used, because these patients cannot hydroxylate calcifediol. In mild and medium forms of psoriasis, calcipotriol (derived from calcitriol) is used. On the other hand, alphacalcidol (1- $\alpha$ -hydroxycholecalciferol), a synthetic precursor of calcitriol (active metabolite of vitamin D<sub>3</sub>), does not require hydroxylation in the kidneys, making it the drug of choice in the presence of kidney failure. Calcitriol (1 $\alpha$ ,25-dihydroxycholecalciferol) is an active metabolite of vitamin D, formed mainly in the kidneys by hydroxylation of the calcidiol molecule (dependent on the enzyme 1 $\alpha$ -hydroxylase), used in severe or progressive recurrent secondary hyperparathyroidism and hereditary hypophosphatemic rickets.

**Conclusions:** Levels between 50–125 nmol/L (20–50 ng/mL) are considered safe and sufficient for skeletal health in the general population. A concentration greater than 75 nmol/L (30ng/mL) is recommended by the US Endocrine Society for optimal health benefits, especially in elderly subjects at increased risk of fractures, patients with pathologies in the bone, renal and digestive systems.

**Key words:** alphacalcidol, vitamin D, calcitriol, osteoporosis, osteomalacia, renal osteodystrophy.

**Bibliography.**

1. Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. Clinical efficacy and safety of use of alfacalcidol and calcitriol in daily endocrinological practice. *Endokrynologia Polska* 2023; 74(1):16-24.
2. Charoenngam N. Vitamin D and rheumatic diseases: a review of clinical evidence. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22(19):10659.
3. Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. <https://www.uptodate.com/contents/calcium-and-vitamin-d-supplementation-in-osteoporosis/print>, 2022.
4. Chevalley T, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022 Nov;34(11):2603-2623. doi: 10.1007/s40520-022-02279-6.
5. Demay MB, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 12;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290.

**Authors' ORCID**

Nicoleta Mirela Blebea <https://orcid.org/0000-0001-9882-5876>

Simona Negreș <https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>

Ciprian Pușcașu <https://orcid.org/0000-0003-7259-7942>

CZU: [616.61-02:616.12-008.331.1]-08

## PARTICULARITĂȚI ÎN TRATAMENTUL NEFROANGIOSCLEROZEI HIPERTENSIVE BENINGNE

Nicoleta-Mirela BLEBEA<sup>1\*</sup>, Alina Mihaela STĂNIGUȚ<sup>2</sup>, Simona NEGREȘ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Facultatea de Farmacie; <sup>2</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea „Ovidius” din Constanța;

<sup>3</sup>Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București,  
Romania

Autor corespondent\*: [nicoleta.blebea@gmail.com](mailto:nicoleta.blebea@gmail.com)

**Introducere.** Nefroangioscleroza hipertensivă benignă este o nefropatie vasculară bilaterală, cu progresie lentă spre insuficiență renală. În România sunt aproximativ 2 milioane de pacienți diagnosticați cu această afecțiune (studiul SEPHAR).

**Material și metodă.** Caz clinic: pacientul R.T. 68 ani, sex masculin, provenind din mediul rural. Motivele prezentării la medic: cefalee fronto-occipital, greață, alterarea stării generale. HTA grad III, diagnosticată de aproximativ 10 ani. Cardiopatie hipertensivă și ischemică. Angor stabil de efort. Steatoză hepatică etanolică, Hernie ombilical operată (în urmă cu 5 ani). Examen clinic pe aparate și sisteme, explorări paraclinice, diagnostic diferențial, stratificare risc CV, tratament, măsuri igieno-dietetice.

**Rezultate.** În tratamentul nefroangiosclerozei hipertensive benigne se recomandă menținerea unei presiuni arteriale normale sau reduse la niveluri acceptabile pentru a preveni deteriorarea rinichilor și apariția complicațiilor renale, se recomandă utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (IECA) sau blocanților receptorilor de angiotensină II (BRA) pentru a scădea presiunea arterială și a proteja rinichii împotriva leziunilor. Asocierea cu diuretice (tiazide) și blocanți ai canalelor de calciu (BCC) poate fi benefică în controlul presiunii arteriale la pacienții cu nefropatie hipertensivă ca și ai inhibitorilor cotransportorului sodiu-glucoză de tip 2 (SGLT2), pentru efectul lor renoprotector. De asemenea monitorizarea regulată a funcției renale este esențială pentru a evalua eficacitatea tratamentului și pentru a detecta precoce eventualele modificări.

**Concluzii.** Activitatea de consiliere atență a pacientului cu patologie renală de către farmacist are un rol important precum și colaborarea cu medicul nefrolog și cardiolog. Tratamentul se modifică în funcție de forma și de severitatea patologiei în cauză.

### Bibliografie.

1. Liang S, Le W, Liang D, Chen H, Xu F, Chen H, Liu Z, Zeng C. Clinico-pathological characteristics and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2016 Apr 11;17:42. doi: 10.1186/s12882-016-0254-2. PMID: 27066888; PMCID: PMC4827210.
2. Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25: 207–221.

CZU: [616.61-02:616.12-008.331.1]-08

## PARTICULARITIES IN THE TREATMENT OF BENIGN HYPERTENSIVE NEPHROANGIOSCLEROSIS

Nicoleta-Mirela BLEBEA<sup>1\*</sup>, Alina Mihaela STĂNIGUȚ<sup>2</sup>, Simona NEGREȘ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Faculty of Pharmacy; <sup>2</sup>Faculty of Medicine, „Ovidius” University of Constanta; <sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, „Carol Davila” University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

Corresponding author\*: [nicoleta.blebea@gmail.com](mailto:nicoleta.blebea@gmail.com)

**Introduction.** Benign hypertensive nephroangiosclerosis is a bilateral vascular nephropathy with slow progression to renal failure. In Romania there are about 2 million patients diagnosed with this condition (SEPHAR study).

**Material and method.** Clinical case: patient R.T. 68 years old, male, coming from rural areas. Reasons for presenting to the doctor: fronto-occipital headache, nausea, alteration of the general condition. HTA grade III, diagnosed about 10 years ago. Hypertensive and ischemic heart disease. Stable angina of exertion. Ethanol-induced hepatic steatosis, Umbilical hernia operated (5 years ago). Clinical examination on devices and systems, paraclinical explorations, differential diagnosis, CV risk stratification, treatment, hygienic-dietary measures.

**Results.** In the treatment of benign hypertensive nephroangiosclerosis, it is recommended to maintain normal or reduced blood pressure at acceptable levels to prevent kidney damage and kidney complications, the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) is recommended to lower blood pressure and protect the kidneys against injury. The combination with diuretics (thiazides) and calcium channel blockers (CCBs) may be beneficial in blood pressure control in patients with hypertensive nephropathy as well as sodium-glucose cotransporter type 2 (SGLT2) inhibitors, for their renoprotective effect. Regular monitoring of kidney function is also essential to assess the effectiveness of treatment and to detect any changes early.

**Conclusions.** The activity of counseling the patient with renal pathology by the pharmacist has an important role, as well as the collaboration with the nephrologist and cardiologist. The treatment is modified depending on the form and severity of the pathology in question.

### Bibliography.

1. Liang S, Le W, Liang D, Chen H, Xu F, Chen H, Liu Z, Zeng C. Clinicopathological features and outcomes of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 11 April 2016;17:42. doi:10.1186/s12882-016-0254-2. PMID: 27066888; PMCID: PMC4827210.
2. Freedman BI, Iskandar SS, RG Appeal. The link between hypertension and nephrosclerosis. *I J Kidney Dis.* 1995; 25:207–221.

### Authors' ORCID

Nicoleta Mirela Blebea  
Simona Negreș

<https://orcid.org/0000-0001-9882-5876>

<https://orcid.org/0000-0003-2220-2079>



CZU:

## EVALUAREA INTERACȚIUNII MEDICAMENTELOR LA PACIENȚII CU HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ

Irina BOICO<sup>1</sup>, Stela ADAUJI<sup>2</sup>, Lucia MAZUR-NICORICI<sup>1\*</sup>

*<sup>1</sup>Disciplina de cardiologie, Departamentul Medicină Internă, <sup>2</sup>Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [lucia.mazur@usmf.md](mailto:lucia.mazur@usmf.md)

**Introducere:** Hipertensiunea arterială rămâne o patologie cu prevalență crescută și frecvent asociată cu comorbidități, astfel, pacienții sunt tratați cu scheme terapeutice complexe care implică utilizarea mai multor grupe de remedii medicamentoase. Interacțiune medicamentoasă reprezintă o reacție între două sau mai multe medicamente sau între medicament și aliment, băutură sau supliment care poate conduce la efecte adverse nedorite.

**Scopul studiului:** Analiza frecvenței și tipurile de interacțiuni medicamentoase la pacienții cu hipertensiune arterială cu comorbidități, identificând factorii de risc asociați și impactul medicației concomitente pentru prevenirea evenimentelor adverse.

**Material și metode:** Au fost incluși în studiu și analizați 42 de pacienți cu hipertensiune arterială de la Institutul de Cardiologie, Chișinău și 20 de pacienți de la Clinica Medicală II, Târgu Mureș, intervievați pe baza unui chestionar format din 68 de întrebări, cu comorbidități. Prescripțiile au fost colectate din fișele medicale și analizate pentru interacțiuni medicamentoase (DDI) folosind verificatorul de interacțiuni Medscape.

**Rezultate:** Dintre cei 62 de pacienți, cu o vârstă medie de  $\pm 65$  de ani, femeile au predominat în 58% și 42% bărbați. Numărul mediu de medicamente cardiologice administrate a fost 7. Cea mai frecventă afecțiune comorbidă a fost diabetul zaharat (18,6%), Sindrom coronarian cronic (14,8%) și boală cronică renală (12,8%), boala cerebrovasculară (4,96%). Indicele Charlson mediu pentru pacienții din studiu a fost de 5,5, indicator care a fost un predictor valid al morbidității și a reflectat asocierea cu medicamente prescrise de alți specialiști. Numărul mediu de medicamente prescrise pentru o patologie non-cardiacă a fost de 3, ceea ce a constituit un factor de risc pentru interacțiuni necunoscute de cardiolog. De asemenea, cercetarea a estimat că în 21% din recomandări a fost prezentă combinația spironolactonă + valsartan, care reprezintă o interacțiune severă, crescând nivelul de potasiu din sânge. Utilizarea concomitentă a blocanților receptorilor de angiotensină II (BRA) și a diureticelor economisesc potasiu, dar poate crește riscul de hiperkalemie. Inhibitorii angiotensinei II reduce secreția de aldosteron, ceea ce poate conduce la creșterea potasiului seric, un efect care poate fi agravat de diureticele care economisesc potasiul. Studiul a demonstrat că, în 65% dintre cazurile analizate, clopidogrelul a fost prescris împreună cu pantoprazol, o interacțiune de nivel mediu. S-a observat, de asemenea, că 45% dintre pacienți iau medicamente fără prescripție medicală, ceea ce crește riscul de interacțiuni cu medicamentele prescrise de cardiolog.

**Concluzie:** Studiul a evidențiat că, deși majoritatea interacțiunilor medicamentoase identificate la pacienții hipertensivi sunt de severitate minoră sau moderată, este esențial ca medicii să fie atenți la aceste interacțiuni, în special la pacienții vârstnici, cu comorbidități și care urmează tratamente multiple, deoarece acești factori cresc riscul apariției interacțiunilor medicamentoase.

CZU:

## EVALUATION OF DRUG INTERACTIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Irina BOICO<sup>1</sup>, Stela ADAUJI<sup>2</sup>, Lucia MAZUR-NICORICI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Discipline of Cardiology, Department of Internal Medicine, <sup>2</sup>Vasile Procopișin Department of Social Pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author\*: [lucia.mazur@usmf.md](mailto:lucia.mazur@usmf.md)

**Introduction.** Arterial hypertension remains a prevalent condition often associated with comorbidities. Therefore, patients are treated with complex therapeutic regimens that involve multiple classes of medications. Drug interaction refers to a reaction between two or more medications or between a drug and food, drink, or supplement that can lead to unwanted adverse effects.

**Aim of the study.** To analyze the frequency and types of drug interactions in patients with arterial hypertension with comorbidities, identifying associated risk factors and the impact of concomitant medication to prevent adverse events.

**Material and Methods.** The study included and analyzed 42 patients with arterial hypertension from the Cardiology Institute, Chisinau, and 20 patients from Medical Clinic II, Targu Mures, interviewed using a questionnaire with 68 questions, all of whom had comorbidities. Prescriptions were collected from medical records and analyzed for drug-drug interactions (DDIs) using Medscape's interaction checker.

**Results.** Of the 62 patients, with an average age of approximately 65 years, 58% were women and 42% men. The average number of cardiology medications administered was seven. The most common comorbid conditions were diabetes mellitus (18.6%), chronic coronary syndrome (14.8%), chronic kidney disease (12.8%), and cerebrovascular disease (4.96%). The average Charlson Index for the patients in the study was 5.5, an indicator that was a valid predictor of morbidity and reflected the association with medications prescribed by other specialists. The average number of medications prescribed for a non-cardiac pathology was three, a risk factor for interactions unknown to the cardiologist. Furthermore, the research estimated that the combination of spironolactone + valsartan, a severe interaction increasing blood potassium levels, was present in 21% of recommendations. The concomitant use of angiotensin II receptor blockers (ARBs) and potassium-sparing diuretics may increase the risk of hyperkalemia. Angiotensin II inhibitors reduce aldosterone secretion, potentially increasing serum potassium levels, an effect that can be exacerbated by potassium-sparing diuretics. The study showed that clopidogrel was prescribed with pantoprazole, a moderate-level interaction, in 65% of the analyzed cases. It was also observed that 45% of patients take over-the-counter medications, increasing the risk of interactions with cardiologist-prescribed medications.

**Conclusion.** The study highlighted that, although most drug interactions identified in hypertensive patients are of minor or moderate severity, it is essential for physicians to pay attention to these interactions, especially in elderly patients with comorbidities on multiple treatments, as these factors increase the risk of drug interactions.

### Authors' ORCID

Stela Aduji

<https://orcid.org/0000-0002-5027-4144>

Lucia Mazur-Nicorici

<https://orcid.org/0000-0003-3983-8292>

CZU: 616-008.9-085

## EFICACITATEA CRONOBIOLOGICĂ A TERAPIEI COMBINATE ÎN BOLILE METABOLICE

**Cristina Manuela DRĂGOI, Ion-Bogdan DUMITRESCU\*, Alina Crenguța NICOLAE**

*Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România*

Autor corespondent\*: [ion.dumitrescu@umfcd.ro](mailto:ion.dumitrescu@umfcd.ro)

**Introducere.** Sindromul metabolic, definit prin prezența simultană a rezistenței la insulină, hipertensiunii arteriale, dislipidemie și obezității, reprezintă o tulburare metabolică complexă cu o semnificație clinică majoră. Fiecare componentă individuală a acestui sindrom acționează ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea bolilor cardiovasculare și a diabetului zaharat de tip 2.

**Scopul lucrării.** Cronoterapia implică temporizarea administrării medicamentelor pentru a se alinia cu ritmurile biologice, sporind eficacitatea medicamentelor și minimizând efectele secundare. Pentru sartani (blocați ai receptorilor de angiotensină II, precum irbesartanul), această abordare vizează tiparele de tensiune arterială, care de obicei ating un vârf dimineața devreme. Administrarea sartaniilor la culcare, în loc de dimineață, a demonstrat recent un control mai bun al tensiunii arteriale nocturne și o reducere a evenimentelor cardiovasculare. Astfel sunt optimizate efectele antihipertensive ale medicamentului și intervine o abordare personalizată pentru îmbunătățirea rezultatelor pacientului și a aderenței la tratamentul hipertensiunii arteriale, al bolii coronariene și al nefropatiei diabetice. Melatonina este un agent cronoterapeutic puternic datorită rolului său de reglare a ritmurilor circadiene. Aceasta influențează ciclurile somn-veghe, funcțiile endocrine și căile metabolice, făcând-o eficientă în afecțiunile legate de ritmurile circadiene perturbate. Prin administrarea melatoninei la momente specifice (de obicei înainte de culcare), aceasta sincronizează funcțiile biologice, îmbunătățind calitatea somnului, reglând tensiunea arterială și modulând procesele metabolice.

**Material și metode.** Irbesartanul și melatonina sunt agenți farmacologic activi cu efecte terapeutice distincte și provocări farmacocinetice și farmacodinamice. Dezvoltarea unui model de administrare crono-optimizată pentru aceste compuși poate amplifica eficacitatea lor terapeutică, potențial amplificând efectele acestora atunci când sunt co-administrate. Acest studiu a investigat proprietățile lor antiaterogene și antioxidante utilizând un model experimental de hamster, evaluând efectele administrării individuale și combinate a medicamentelor la diferite momente ale zilei.

**Rezultate.** Co-administrarea melatoninei și irbesartanului a demonstrat un potențial cronoterapeutic promițător în gestionarea sindromului metabolic. Administrarea acestora împreună a sporit eficacitatea, în special atunci când a fost aliniată cu ritmurile circadiene, optimizând reglarea tensiunii arteriale și controlul metabolic.

**Concluzii.** O astfel de strategie ar putea minimiza efectele secundare și maximiza rezultatele terapeutice, subliniind necesitatea unor studii clinice pentru a confirma aceste beneficii sinergice.

**Cuvinte cheie:** sindrom metabolic, cronoterapie, melatonină, irbesartan, blocanți ai receptorilor de angiotensină II, ritmuri circadiene, administrare crono-optimizată, stres oxidativ.

**Bibliografie.**

1. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res.* 2019;42(6):761-768. doi:10.1038/s41440-018-0186-2
2. Aoki T, Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Matsuyama T, Sato T, Fujikura T, Kato A, Miyajima H, Yasuda H. Chronotherapy with a Renin-angiotensin System Inhibitor Ameliorates Renal Damage by Suppressing Intrarenal Renin-angiotensin System Activation. *Intern Med.* 2020;59(18):2237-2244. doi: 10.2169/internalmedicine.4243-19.

CZU: 616-008.9-085

**CHRONOBIOLOGICAL EFFICACY OF COMBINED THERAPY IN METABOLIC DISEASES**

**Cristina Manuela DRĂGOI, Ion-Bogdan DUMITRESCU\*, Alina Crenguța NICOLAE**

*Faculty of Pharmacy, University of Medicine and Pharmacy „Carol Davila”, Bucharest, Romania*

Corresponding author\*: [ion.dumitrescu@umfcd.ro](mailto:ion.dumitrescu@umfcd.ro)

**Introduction.** Metabolic syndrome, defined by the simultaneous occurrence of insulin resistance, hypertension, dyslipidemia, and obesity, represents a complex metabolic disorder with substantial clinical significance. Each individual component of this syndrome serves as an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus.

**Aim of the study.** Chronotherapy involves timing medication administration to align with biological rhythms, enhancing drug efficacy and minimizing side effects. For sartans (angiotensin II receptor blockers like irbesartan), this approach targets blood pressure patterns, which typically peak in the early morning. Administering sartans at bedtime rather than in the morning has been shown lately to better control nighttime blood pressure and reduce cardiovascular events. This timing optimizes the drug's antihypertensive effects when the risk is highest, providing a tailored approach to improve patient outcomes and adherence. Irbesartan is widely administered in the treatment of arterial hypertension, coronary artery disease, and diabetic nephropathy due to the distribution of AT1 receptors in both central and peripheral tissues. Melatonin is a potent chronotherapeutic agent due to its regulatory role in circadian rhythms. It influences sleep-wake cycles, endocrine functions, and metabolic pathways, making it effective for conditions linked to disrupted circadian rhythms. By administering melatonin at specific times (usually before bedtime), it synchronizes biological functions, improving sleep quality, regulating blood pressure, and modulating metabolic processes.

**Material and methods.** Irbesartan and melatonin are pharmacologically active agents with distinct therapeutic effects and pharmacokinetic and pharmacodynamic challenges. Developing a chrono-optimized administration pattern for these compounds may enhance their therapeutic efficacy, potentially amplifying their effects when co-administered. This study investigated their antiatherogenic and antioxidant properties



using an experimental hamster model, assessing the effects of single and combined drug administration at different times of the day.

**Results.** The co-administration of melatonin and irbesartan showed promising chronotherapeutic potential in managing metabolic syndrome. Administering them together enhanced the efficacy, particularly when aligned with circadian rhythms, optimizing blood pressure regulation and metabolic control. **Conclusions:** Such a strategy could minimize side effects and maximize therapeutic outcomes, highlighting the need for clinical trials to confirm these synergistic benefits.

**Key words:** metabolic syndrome, chronotherapy, melatonin, irbesartan, angiotensin II receptor blockers, circadian rhythms, chrono-optimized administration, oxidative stress

### **Bibliography.**

1. Ohashi N, Ishigaki S, Isobe S. The pivotal role of melatonin in ameliorating chronic kidney disease by suppression of the renin-angiotensin system in the kidney. *Hypertens Res.* 2019;42(6):761-768. doi:10.1038/s41440-018-0186-2
2. Aoki T, Ohashi N, Isobe S, Ishigaki S, Matsuyama T, Sato T, Fujikura T, Kato A, Miyajima H, Yasuda H. Chronotherapy with a Renin-angiotensin System Inhibitor Ameliorates Renal Damage by Suppressing Intrarenal Renin-angiotensin System Activation. *Intern Med.* 2020;59(18):2237-2244. doi: 10.2169/internalmedicine.4243-19.

### **Authors' ORCID**

Cristina Manuela Drăgoi

<https://orcid.org/0000-0002-6568-6846>

Ion-Bogdan Dumitrescu

<https://orcid.org/0000-0001-5693-8012>

Alina Crenguța Nicolae

<https://orcid.org/0000-0002-4128-3882>

CZU: 616.36-002-2-085

**METODE EFICIENTE DE TRATAMENT A HEPATITELOR VIRALE CRONICE****Adrian SOCHIRCĂ<sup>1\*</sup>, Stela ADAUJI<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1,3</sup>, Sergiu PARII<sup>1</sup>***<sup>1</sup>Centrul de dezvoltare a medicamentului, <sup>2</sup>Catedra de farmacie socială „Vasile Procopișin”, <sup>3</sup>Catedra de tehnologie a medicamentelor, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent\*: [adrian.sochirca@gmail.com](mailto:adrian.sochirca@gmail.com)

**Introducere.** Actualmente hepatita reprezintă o problemă gravă de sănătate, acest fapt datorându-se ratei ridicate de morbiditate și mortalitate atât la nivel mondial, cât și la nivel național [1, 2, 3]. Analizând dinamica multianuală (anii 2020-2023) a evoluției hepatitelor virale cronice (HVC) s-a constatat că la nivel global se atestă o creștere majoră a numărului de persoane ce suferă de patologiile date, iar necesitatea de dezvoltare de noi medicamente și strategii poate îmbunătăți rezultatele tratamentului.

**Scopul lucrării.** Studiarea metodelor eficiente de tratament medicamentos a HVC folosite în instituțiile medico-sanitare din Republica Moldova.

**Material și metode.** Ghiduri, protocoale clinice naționale, standarde medicale de tratament.

**Rezultate.** Determinarea metodelor eficiente de tratament a HVC în Republica Moldova a fost realizată în baza unor protocoale clinice naționale, în funcție de tipul acestora. Astfel, conform protocoalelor clinice tratamentul hepatitei virale B se execută prin terapie antivirală individualizată cu PegInterferonum alfa-2a, PegInterferonum alfa-2b sau analogii nucleoti(z)idici, scopul tratamentului fiind eradicarea infecției cu virusul hepatic B, ameliorarea clinico-paraclinică, reducerea proceselor inflamatorii hepatice și reducerea riscului de progresie a fibrozei și cirozei hepatice [1]. Tratamentul hepatitei virale C se realizează prin administrarea medicamentelor sau combinațiilor de medicamente cu acțiune antivirală directă (DAAs): Glecaprevir/Pibrentasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir/ Velpatasvir, acestea fiind recomandate în ghidul EASL 2018 pentru tratamentul de eradicare a virusului hepatic C [2]. Tratamentul de elecție a hepatitei virale D este antiviral, care se inițiază după 4 săptămâni de la debutul maladiei, prin administrarea Peginterferonului alfa-2a sau Peginterferonului alfa-2b. De asemenea în tratamentul formelor trenante este recomandat administrarea de: hepatoprotectoare (Silimarina, Ademetionina, Acidul ursodezoxicolic, Esențiale, Aspartat de ornitină), antioxidante (Aspartat de arginină, Spirulina, Acid ascorbic, Tocoferolacetat), imunomodulatoare (Pacoverină), coleretice (Choliver, Cholagol), enzime (Festal, Mezim forte, Pancreatină), multivitamine (Tri-V-plus), imunostimulatoare (Acid malic, Cicloferon) [3].

**Concluzii.** Tratamentul HVC este unul complex, de lungă durată ce contribuie esențial la prevenirea, stoparea, precum și inversarea progresiei leziunilor hepatice spre ciroză. Pentru a evita dezvoltarea HVC, ca prima linie este indicată medicația antivirală paralel cu dezvoltarea a Programelor Naționale de combatere și tratament pe scară largă cu rate ridicate de screening, care pot elimina hepatita virală și pot atenua povara acesteia asupra sistemului de sănătate.

**Cuvinte cheie:** hepatită virală cronică, tratament, protocoale clinice.

**Bibliografie.**

1. Protocol clinic național PCN-23 „Hepatita cronică cu virusul Hepatitei B cu sau fără antigen Delta la adult”. Aprobata prin Ordinul MS, Muncii și Protecției Sociale din R. Moldova nr. 663 din 12.07.2021.
2. Protocol clinic național PCN-24 „Hepatita cronică cu virusul Hepatitei C la adult”. Aprobata prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al R. Moldova nr. 1503 din 31.12.2019.
3. Protocol clinic național PCN-57, „Hepatita virală D acută la adult”, Aprobata prin ordinul MS nr. 541 din 30.06.2016.

**CZU: 616.36-002-2-085**

**EFFICIENT TREATMENT METHODS OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS**

**Adrian SOCHIRCĂ<sup>1\*</sup>, Stela ADAUJI<sup>1</sup>, Diana GURANDA<sup>1,3</sup>, Sergiu PARIU<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>Drug Development Center, <sup>2</sup>Vasile Procopisin Department of Social Pharmacy<sup>2</sup>, Drug Technology Department, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [adrian.sochirca@gmail.com](mailto:adrian.sochirca@gmail.com)

**Introduction.** Hepatitis is currently a serious health problem, due to the high rate of morbidity and mortality both worldwide and nationally [1,2,3]. Analyzing the multi-annual dynamics (years 2020-2023) of the evolution of chronic viral hepatitis (CVH) it was found that at the global level there is a major increase in the number of people suffering from these pathologies, and the need to develop new drugs and strategies can improve the results the treatment.

**The aim of the study.** Studying the effective methods of medical treatment of CVH used in the medical and sanitary institutions of the Republic of Moldova.

**Material and methods.** Guidelines, national clinical protocols, medical treatment standards.

**Results.** The determination of the effective methods of treatment of CVH in the Republic of Moldova was carried out based on national clinical protocols, depending on their type. Thus, according to clinical protocols, the treatment of viral hepatitis B is carried out through individualized antiviral therapy with PegInterferonum alfa-2a, PegInterferonum alfa-2b or nucleotidic analogs, the aim of the treatment being the eradication of hepatitis B virus infection, clinical-paraclinical improvement, reduction of the processes liver inflammation and reducing the risk of progression of liver fibrosis and cirrhosis [1]. The treatment of viral hepatitis C is carried out by administering drugs or combinations of drugs with direct antiviral action (DAAs): Glecaprevir/Pibrentasvir, Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir, Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, Sofosbuvir, Sofosbuvir/Velpatasvir, these being recommended in the EASL guide 2018 for the eradication treatment of the hepatitis C virus [2]. The treatment of choice for viral hepatitis D is antiviral, which is initiated 4 weeks after the onset of the disease, by administering Peginterferon alfa-2a or Peginterferon alfa-2b. Also in the treatment of chronic forms, the administration of: hepatoprotective (Silymarin, Ademetonine, Ursodeoxycholic Acid,

Essentials, Ornithine Aspartate), antioxidants (Arginine Aspartate, Spirulina, Ascorbic Acid, Tocopherol Acetate), immunomodulators (Pacoverine), cholagogues ( Choliver, Cholagol), enzymes (Festal, Mezim forte, Pancreatin), multivitamins (Tri-V-plus), immunostimulators (Malic acid, Cycloferon) [3].

**Results.** CVH treatment is a complex, long-term one that contributes essentially to preventing, stopping, and reversing the progression of liver damage to cirrhosis. To avoid the development of CVH, antiviral medication is indicated as the first line in parallel with the development of large-scale National Control and Treatment Programs with high screening rates, which can eliminate viral hepatitis and reduce its burden on the health system.

**Key words:** hepatită virală cronică, tratament, protocoale clinice.

### **Bibliography.**

1. National clinical protocol PCN-23 „Chronic hepatitis with Hepatitis B virus with or without Delta antigen in adults”. Approved by Order of the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova no. 663 of 12.07.2021.
2. National clinical protocol PCN-24 „Chronic hepatitis with Hepatitis C virus in adults”. Approved by Order of the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova no. 1503 of 31.12.2019.
3. National clinical protocol PCN-57, „Acute viral hepatitis D in adults”, Approved by order of the Ministry of Health no. 541 of 30.06.2016.

### **Authors' ORCID**

|                 |   |
|-----------------|---|
| Adrian Sochircă | <a href="https://orcid.org/0009-0001-3981-0141">https://orcid.org/0009-0001-3981-0141</a> |
| Stela Adauji    | <a href="https://orcid.org/0000-0002-5027-4144">https://orcid.org/0000-0002-5027-4144</a> |
| Diana Guranda   | <a href="https://orcid.org/0000-0001-6296-9114">https://orcid.org/0000-0001-6296-9114</a> |
| Sergiu Parii    | <a href="https://orcid.org/0000-0003-2229-4444">https://orcid.org/0000-0003-2229-4444</a> |



CZU: 615.212.7.015.6

## STRATEGII PENTRU PRESCRIEREA OPIOIDELOR ȘI PENTRU TRATAMENTUL DEPENDENȚEI

Parascovia BOTNARI, Rodica PEREDELUCU\*

*Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [rodica.peredelcu@usmf.md](mailto:rodica.peredelcu@usmf.md)

**Intoducere.** Dependența de opiacee este o afecțiune cronică, caracterizată prin nevoia compulsivă de a consuma drogul, toleranță crescută și simptome de sevraj la întreruperea consumului. Aceasta afectează profund sănătatea fizică și mentală a individului și reprezintă o provocare majoră pentru sistemele de sănătate la nivel mondial. În Republica Moldova, peste 12.000 de persoane consumă droguri, dintre care 3.333 folosesc droguri injectabile, inclusiv 2.800 care administrează opioide.

**Scopul lucrării.** Evaluarea eficienței tratamentului farmacologic pentru dependența de opiacee și elaborarea unor recomandări pentru prescrierea responsabilă a opioidelor.

**Material și metode.** Au fost analizate lucrări recente (ultimii 5 ani) din bazele de date PubMed, MEDLINE și SciSearch, folosind termeni specifici, precum și date furnizate de IMSP Dispensarul Republican de Narcologie. Analiza a inclus tratamentele cu metadonă și buprenorfină.

**Rezultate.** Prescrierea responsabilă a opioidelor este esențială pentru o utilizare sigură și etică. Aceasta implică evaluarea nevoilor pacienților, prioritatea pentru alternative non-opioide și educarea pacienților privind riscurile și beneficiile. Monitorizarea semnelor de abuz și prevenirea supradozajului și a diversiunii sunt fundamentale. Principiile unei prescrieri sigure includ începerea cu doze mici, ajustarea graduală, utilizarea opioidelor cu acțiune scurtă la început, evaluări regulate ale riscurilor și informarea pacientului și familiei despre riscuri, precum depresia respiratorie. La fiecare creștere a dozei, necesitatea tratamentului trebuie reevaluată. Tratamentul cu metadonă și buprenorfină este eficient în prevenirea infecțiilor HIV și a hepatitelor virale și în creșterea aderenței la terapia antiretrovirală. Doza tipică de metadonă este de 60-120 mg/zi, iar buprenorfină este preferat pentru administrarea la domiciliu.

**Concluzii.** Prescrierea responsabilă a opioidelor este crucială pentru siguranța pacienților. Evaluarea, educarea și monitorizarea continuă, împreună cu colaborarea interprofesională, contribuie la reducerea riscurilor de supradozaj și utilizare greșită.

**Cuvinte-cheie:** opiacee, metadonă, buprenorfină, dependență.

### Bibliografie.

1. Fipps DC, Oesterle TS, Kolla BP. Opioid Maintenance Therapy: A Review of Methadone, Buprenorphine, and Naltrexone Treatments for Opioid Use Disorder. In: *Semin Neurol*. 2024 Aug;44(4):441-451. doi: 10.1055/s-0044-1787571.
2. AKoehl JL, Zimmerman DE, Bridgeman PJ. Medications for management of opioid use disorder. In: *Am J Health Syst Pharm*. 2019 Jul 18;76(15):1097-1103. doi: 10.1093/ajhp/zxz105.
3. Horn DB, Vu L, Porter BR, Sarantopoulos K. Responsible Controlled Substance and Opioid Prescribing. 2023 Oct 22. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-*. PMID: 34283451.
4. Taylor JL, Samet JH. Opioid Use Disorder. In: *Ann Intern Med*. 2022 Jan;175(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202201180.

CZU: 615.212.7.015.6

**STRATEGIES FOR OPIOID PRESCRIBING AND ADDICTION TREATMENT****Parascovia BOTNARI, Rodica PEREDELICU\****Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*Corresponding author\*: [rodica.peredelcu@usmf.md](mailto:rodica.peredelcu@usmf.md)

**Introduction.** Opioid dependence is a chronic condition characterized by compulsive drug use, increased tolerance, and withdrawal symptoms upon discontinuation. This condition profoundly affects individuals' physical and mental health and poses a significant challenge for healthcare systems worldwide. In the Republic of Moldova, over 12,000 individuals use drugs, of which 3,333 are injecting drug users, including 2,800 who administer opioids.

**Aim of the study.** To evaluate the effectiveness of pharmacological treatment for opioid dependence and develop recommendations for responsible opioid prescribing.

**Material and methods.** Recent studies (last 5 years) from PubMed, MEDLINE, and SciSearch databases were analyzed using specific terms, alongside data provided by IMSP Republican Narcology Dispensary. The analysis included treatments with methadone and buprenorphine.

**Results.** Responsible opioid prescribing is essential for safe and ethical use. It involves evaluating patients' needs, prioritizing non-opioid alternatives, and educating patients about the risks and benefits. Constant monitoring for abuse signs and preventing overdose and diversion are also critical. Key principles for safe prescribing include starting with low doses, gradually adjusting them, using short-acting opioids initially, conducting regular risk assessments, and informing the patient and their family about major risks, such as respiratory depression. The need for treatment must be reassessed with each dose increase. Methadone and buprenorphine treatments are effective in preventing the spread of HIV and viral hepatitis and in improving adherence to antiretroviral therapy. The typical methadone dose is 60-120 mg/day, and buprenorphine is preferred for home administration.

**Conclusions.** Responsible opioid prescribing is crucial for patient safety. Continuous assessment, education, and monitoring, along with interprofessional collaboration, help reduce the risk of overdose and misuse.

**Key words:** opioids, methadone, buprenorphine, dependence.

**Bibliography.**

1. Fipps DC, Oesterle TS, Kolla BP. Opioid Maintenance Therapy: A Review of Methadone, Buprenorphine, and Naltrexone Treatments for Opioid Use Disorder. In: *Semin Neurol.* 2024 Aug;44(4):441-451. doi: 10.1055/s-0044-1787571.
2. AKoehl JL, Zimmerman DE, Bridgeman PJ. Medications for management of opioid use disorder. In: *Am J Health Syst Pharm.* 2019 Jul 18;76(15):1097-1103. doi: 10.1093/ajhp/zxz105.
3. Horn DB, Vu L, Porter BR, Sarantopoulos K. Responsible Controlled Substance and Opioid Prescribing. 2023 Oct 22. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;* 2024 Jan-. PMID: 34283451.
4. Taylor JL, Samet JH. Opioid Use Disorder. In: *Ann Intern Med.* 2022 Jan;175(1):ITC1-ITC16. doi: 10.7326/AITC202201180.

**ORCID-ul autoare**

Rodica Peredelcu

<https://orcid.org/0000-0001-6871-3590>

CZU: 613.2.099:635.828

## MĂSURI DE PREVENIRE A POPULAȚIEI ÎN CAZUL INTOXICAȚIILOR CU CIUPERCI

Diana-Anastasia CAISIN, Tamara COTELEA\*

*Catedra de chimia farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [tamara.cotelea@usmf.md](mailto:tamara.cotelea@usmf.md)

**Introducere.** Intoxicațiile cu ciuperci reprezintă o problemă de sănătate publică semnificativă, având potențialul de a provoca simptome grave și, în cazuri extreme, deces. Aceste intoxicații apar adesea din cauza confuziei ciupercilor comestibile cu cele toxice, în lipsa de cunoștințe adecvate despre speciile de ciuperci.

**Scopul studiului.** Obiectivul acestei lucrări este informarea populației despre pericolul consumului ciupercilor otrăvitoare, măsurile de prevenire a intoxicațiilor cu ciuperci, precum și acordarea asistenței medicale urgente (tratamentului) în caz de intoxicații.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat printr-o revizuire a literaturii de specialitate și analiza cazurilor raportate de intoxicație cu ciuperci într-o perioadă de cinci ani. S-au colectat date din rapoartele medicale, registrele centrelor de toxicologie și anchetele epidemiologice. De asemenea, s-a realizat un sondaj în rândul populației pentru a evalua nivelul de cunoștințe despre ciupercile comestibile și toxice.

**Rezultate.** Analiza datelor a relevat că majoritatea cazurilor de intoxicație cu ciuperci au fost cauzate de consumul accidental al unor specii toxice, cum ar fi Amanita phalloides și Galerina marginata. Simptomele frecvent raportate includ greață, vărsături, dureri abdominale, diaree și, în cazurile severe, insuficiență hepatică și renală. În întreaga lume sunt cunoscute circa 3000 de specii de macromicete. Multe dintre ele sunt greu de recunoscut sau se confundă ușor cu alte specii de ciuperci cu caractere apropiate. Pe teritoriul țării noastre au fost identificate 836 specii de macromicete, dintre care 121 sunt comestibile, 57 – toxice și 658 – necomestibile. Conform registrului persoanelor cu intoxicații cu ciuperci, în 2019 au fost înregistrate 81 cazuri de intoxicații cu ciuperci, cu afectarea a 88 persoane, inclusiv 15 copii sub 17 ani și 2 decese a persoanelor mature. În 2020 s-au înregistrat 302 cazuri de intoxicații cu ciuperci, cu afectarea a 370 persoane, inclusiv 80 copii sub 17 ani și 4 decese a persoanelor mature. Pe parcursul anului 2021 s-au înregistrat 143 cazuri de intoxicații cu ciuperci, cu afectarea a 180 persoane, dintre care 41 copii cu vârsta de până la 17 ani. Pe parcursul primelor 9 luni ale anului curent, au fost înregistrate 15 cazuri de intoxicații cu ciuperci, cu afectarea a 19 persoane, dintre care 2 copii cu vârsta de până la 17 ani. Acest sondaj a arătat că un procent semnificativ al populației nu are cunoștințe suficiente despre ciupercile comestibile de cele toxice, ceea ce contribuie la rata ridicată a intoxicațiilor. Mirosul sau oxidarea unui tacâm de argint pus în vasul în care se prepară ciupercile, nu are nici o valoare. Sunt indici orientativi în efectul toxic al unor specii de ciuperci: prezența lamelor de culoare albă, prezența unei valve care învăluie baza piciorului, existența unui inel pe picior.

**Concluzii.** Cauză a intoxicațiilor cu ciuperci a fost consumul ciupercilor culese de sine stătător sau procurate de la comercianții de pe marginea șoselelor, prepararea incorectă

a ciupercilor în condiții de casă. Gravitatea intoxicației depinde de specia de ciuperci, de vârstă – copiii, bătrânii și persoanele cu boli cronice.

**Cuvinte cheie:** ciuperci, intoxicație, deces, prevenire.

**Bibliografie.**

1. Benjamin, D. R. (1995). *Mushrooms: Poisons and Panaceas - A Handbook for Naturalists, Mycologists, and Physicians*. New York: W.H. Freeman and Company.
2. Bresinsky, A., & Besl, H. (1990). *A Colour Atlas of Poisonous Fungi: A Handbook for Pharmacists, Doctors, and Biologists*. London: Wolfe Publishing Ltd.
3. Michelot, D., & Melendez-Howell, L. M. (2003). „Amatoxins: A Review”. *Toxicon*, 44(4), 385-403.
4. Li, S. S., & Zhang, P. (2020). „Prevention and Management of Mushroom Poisoning”. *Journal of Emergency Medicine*, 59(2), 223-231.
5. Romanescu, C. (2018). *Ghidul Ciupercilor din România*. București: Editura Casa.
6. Vetter, J. (2000). „Poisoning by Amanita phalloides: Reassessment of Therapy and Treatment”. *Toxicon*, 36(1), 13-24.

**CZU: 613.2.099:635.828**

**POPULATION PREVENTION MEASURES IN CASE OF MUSHROOM POISONING**

**Diana-Anastasia CAISIN, Tamara COTELEA\***

*Department of Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [tamara.cotelea@usmf.md](mailto:tamara.cotelea@usmf.md)

**Introduction.** Mushroom poisonings are a significant public health problem, with the potential to cause serious symptoms and, in extreme cases, death. These poisonings often occur due to the confusion of edible mushrooms with toxic ones, in the absence of adequate knowledge about the species of mushrooms.

**Aim of the study.** The objective of this work is to inform the population about the danger of consuming poisonous mushrooms, the measures to prevent mushroom poisoning, as well as the provision of urgent medical assistance (treatment) in case of poisoning.

**Material and methods.** The study was conducted through a literature review and analysis of reported cases of mushroom poisoning over a five-year period. Data were collected from medical reports, poison center registries and epidemiological surveys. A survey was also conducted among the population to assess the level of knowledge about edible and toxic mushrooms.

**Results.** Data analysis revealed that most cases of mushroom poisoning were caused by accidental consumption of toxic species such as Amanita phalloides and Galerina marginata. Commonly reported symptoms include nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea and, in severe cases, liver and kidney failure. Around 3000 species of macromycetes are known worldwide. Many of them are hard to recognize or easily confused with other mushroom species with close characters. On the territory of our country, 836 species of macromycetes have been identified, of which 121 are edible, 57 – toxic and 658 – inedible. According to the register of people poisoned by mushrooms, in 2019 81 cases of mushroom poisoning were registered, affecting 88 people, including 15 children under the age of 17 and 2 deaths of adults. In 2020, 302 cases of mushroom



poisoning were registered, affecting 370 people, including 80 children under 17 and 4 deaths of adults. During 2021, 143 cases of mushroom poisoning were registered, affecting 180 people, including 41 children under the age of 17. During the first 9 months of the current year, 15 cases of mushroom poisoning were registered, affecting 19 people, including 2 children under the age of 17. The survey showed that a significant percentage of the population does not have sufficient knowledge about edible and toxic mushrooms, which contributes to the high rate of poisoning. The smell or the oxidation of a silver cutlery placed in the dish in which the mushrooms are prepared, have no value. There are indicative indices in the toxic effect of some mushroom species: the presence of white blades, the presence of a valve that envelops the base of the leg, the existence of a ring on the leg.

**Conclusions.** The cause of mushroom poisoning was the consumption of mushrooms picked by oneself or purchased from traders on the side of the roads, incorrect preparation of mushrooms in home conditions. The severity of poisoning depends on the species of mushrooms, age - children, the elderly and people with chronic diseases.

**Key words:** mushrooms, poisoning, death, prevention.

### **Bibliography.**

- 1 Benjamin, DR (1995). *Mushrooms: Poisons and Panaceas - A Handbook for Naturalists, Mycologists, and Physicians*. New York: WH Freeman and Company.
- 2 Bresinsky, A., & Besl, H. (1990). *A Color Atlas of Poisonous Fungi: A Handbook for Pharmacists, Doctors, and Biologists*. London: Wolfe Publishing Ltd.
- 3 Michelot, D., & Melendez-Howell, LM (2003). „Amatoxins: A Review”. *Toxicon*, 44(4), 385-403.
- 4 Li, SS, & Zhang, P. (2020). „Prevention and Management of Mushroom Poisoning”. *Journal of Emergency Medicine*, 59(2), 223-231.
- 5 Romanescu, C. (2018). *Guide to Mushrooms from Romania*. Bucharest: Casa Publishing House.
- 6 Vetter, J. (2000). „Poisoning by *Amanita phalloides*: Reassessment of Therapy and Treatment”. *Toxicon*, 36(1), 13-24.

### **ORCID-ul autoare**

Tamara Cotelea

<https://orcid.org/0009-0008-6759-8082>

CZU: 616.89-008.454-085.214.32

## ROLUL STUDIILOR FARMACOENOMICE ÎN TERAPIA PERSONALIZATĂ A DEPRESIEI

Vladimir ELENI<sup>1\*</sup>, Corina SCUTARI<sup>1</sup>, Inga SCURTU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova; <sup>2</sup>IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie, Republica Moldova

Autor corespondent\*: [vladimir.eleni@usmf.md](mailto:vladimir.eleni@usmf.md)

**Introducere.** Variabilitatea genetică este un factor recunoscut care are un impact semnificativ în terapia depresiei, fiind de importanță majoră în alegerea preparatului antidepresant.

**Scopul lucrării.** Cercetarea studiilor și recomandărilor clinice recente privind impactul variabilității genetice asupra eficacității și siguranței terapiei cu preparate antidepresante.

**Material și metode.** S-au cercet publicațiile din PubMed și Clinicaltrials.gov, care reflectau termenii „pharmacogenomics/pharmacogenetics în combinație cu depression, antidepressants”. S-au analizat recomandările clinice, anotațiile clinice la produsele farmaceutice, ghidurile și protocoalele clinice internaționale și naționale. S-a efectuat o analiză retrospectivă a prescrierii preparatelor antidepresante în baza IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie.

**Rezultate.** Multiple studii clinice au evidențiat o serie de polimorfisme genetice asociate diverselor subtipuri ale enzimei CYP450, cu o semnificație clinică majoră, care influențează metabolismul antidepresantelor, fie prin accelerarea, fie prin încetinirea acestuia. Un alt factor investigat intens în ceea ce privește impactul asupra terapiei cu antidepresante îl reprezintă polimorfismele genei SLC6A4, care codifică transportorul transmembranar al serotoninei (SERT). Cele mai frecvent utilizate antidepresante identificate în cadrul studiului realizat la IMSP Spitalul Clinic de Psihiatrie includ amitriptilina, sertralina, escitalopramul, paroxetina și fluoxetina. În perioada 2023-2024, nu au fost înregistrate reacții adverse asociate cu administrarea acestor antidepresante.

**Concluzii.** Variabilitatea genetică are o semnificație clinică relevantă, care poate duce la ineficacitatea și/sau toxicitatea farmacoterapiei cu antidepresante. Acest aspect subliniază necesitatea ca medicii și farmaciștii implicați în tratamentul depresiei să fie familiarizați cu această problemă și să ia în considerare implementarea testării farmacogenetice în practica de prescriere a antidepresantelor.

**Cuvinte cheie:** farmacogenomica, farmacogenetica, depresie, antidepresante.

### Bibliografie.

1. Radosavljevic M., Svob Strac D., Jancic J., Samardzic, J. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. In: *Genes*, 2023, nr. 14, pp. 1095. <https://doi.org/10.3390/genes14051095>.
2. Frye M.A., Nemeroff C.B. Pharmacogenomic testing for antidepressant treatment selection: lessons learned and roadmap forward. In: *Neuropsychopharmacol.* 49, 2024, pp. 282-284. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01667-4>.
3. PCN-255 Depresia. MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, 2023.

CZU: 616.89-008.454-085.214.32

## THE ROLE OF PHARMACOENOMICS IN THE PERSONALIZED THERAPY OF DEPRESSION

Vladimir ELENI<sup>1\*</sup>, Corina SCUTARI<sup>1</sup>, Inga SCURTU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and clinical pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova; <sup>2</sup>IMSP Clinical hospital of psychiatry, Republic of Moldova

Corresponding author\*: [vladimir.eleni@usmf.md](mailto:vladimir.eleni@usmf.md)

**Introduction.** Genetic variability is a recognized factor that has a significant impact on depression therapy, being of major importance in the choice of antidepressant drug.

**Aim of the study.** Research of recent clinical trials and recommendations on the impact of genetic variability on the efficacy and safety of antidepressant drug therapy.

**Material and methods:** Publications from PubMed and Clinicaltrials.gov were searched, which reflected the terms „pharmacogenomics/pharmacogenetics, depression, antidepressants”. Clinical recommendations, clinical annotations to pharmaceutical products, international and national clinical guidelines and protocols were analyzed. A retrospective analysis of the prescription of antidepressant preparations was performed based on the IMSP Clinical Hospital of Psychiatry.

**Results.** Multiple clinical studies have revealed a series of genetic polymorphisms associated with various subtypes of the CYP450 enzyme, with major clinical significance, which influence the metabolism of antidepressants, either by accelerating or slowing it. Another factor intensively investigated in terms of impact on antidepressant therapy is polymorphisms of the SLC6A4 gene, which encodes the serotonin transmembrane transporter (SERT). The most commonly used antidepressants identified in the study carried out at the IMSP Clinical Hospital of Psychiatry include amitriptyline, sertraline, escitalopram, paroxetine and fluoxetine. During 2023-2024, no adverse reactions associated with the administration of these antidepressants were recorded.

**Conclusions:** Genetic variability has relevant clinical significance, which may lead to the ineffectiveness and/or toxicity of antidepressant pharmacotherapy. This aspect emphasizes the need for physicians and pharmacists involved in the treatment of depression to be familiar with this issue and to consider the implementation of pharmacogenetic testing in antidepressant prescribing practice.

**Key words:** pharmacogenomics, pharmacogenetics, depression, antidepressants.

### Bibliography:

1. Radosavljevic, M.; Svob Strac, D.; Jancic, J.; Samardzic, J. The Role of Pharmacogenetics in Personalizing the Antidepressant and Anxiolytic Therapy. *Genes* 2023, *14*, 1095. <https://doi.org/10.3390/genes14051095>
2. Frye, M.A., Nemeroff, C.B. Pharmacogenomic testing for antidepressant treatment selection: lessons learned and roadmap forward. *Neuropsychopharmacol.* 49, 282–284 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01667-4>
3. PCN-255 Depresia, Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, 2023.

### Authors' ORCID

Vladimir Eleni  
Corina Scutari

<https://orcid.org/0009-0003-5747-9972>

<https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>

CZU: 616.72-002.771-02:616.98:578.834.1

**RELAȚIA TEMPORALĂ A FEBREI REUMATISMALE ACUTE DUPĂ INFECȚIA CU COVID-19****Olga JALBA, Rodica PEREDELUCU\****Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*Autor corespondent\*: [rodica.peredelcu@usmf.md](mailto:rodica.peredelcu@usmf.md)

**Introducere.** Febra reumatismală acută (FRA) este un răspuns inflamator ce apare după o infecție streptococică, afectând în special articulațiile, inima și sistemul nervos central. În contextul pandemiei COVID-19, există o preocupare tot mai mare legată de impactul acesteia asupra apariției FRA. Înțelegerea relației temporale dintre infecția cu COVID-19 și debutul FRA este esențială pentru gestionarea complicațiilor și îmbunătățirea rezultatelor clinice.

**Scopul lucrării.** Evaluarea relației temporale dintre infecția cu COVID-19 și debutul FRA, cu accent pe identificarea factorilor de risc, a simptomelor și a strategiilor eficiente de prevenție.

**Material și metode.** A fost realizată o revizuire a literaturii din ultimii cinci ani din bazele de date PubMed, MEDLINE și SciSearch, alături de date clinice de la IMSP Spitalul Clinic Republican. Istoricul infecției COVID-19, debutul simptomelor și diagnosticul de FRA au fost analizate pentru a căuta posibile corelații.

**Rezultate.** FRA este o boală sistemică asociată cu infecția cu *Streptococcus pyogenes*, care se manifestă prin mișcări coreiforme, artralgie migratoare și erupții cutanate. Rezultatele sugerează o posibilă legătură între COVID-19 și febra reumatismală acută, cu cazuri de debut observate în câteva săptămâni după infecția cu COVID-19. Modelele clinice indică o intensificare a răspunsului inflamator la pacienții post-COVID-19, sugerând o predispoziție pentru FRA datorată hiperactivității sistemului imunitar. Prezența suprainfecției bacteriene la pacienții cu COVID-19 grav bolnavi a fost, de asemenea, documentată, mulți dintre aceștia necesitând tratament suplimentar pentru pneumonie bacteriană sau sepsis. În acest context, diagnosticul precoce, monitorizarea markerilor inflamatori și tratamentele preventive cu antibiotice pentru pacienții cu risc ridicat devin esențiale pentru reducerea riscului de FRA.

**Concluzii.** Infecția cu COVID-19 poate influența debutul FRA, subliniind necesitatea unei vigilențe sporite la pacienții cu simptome inflamatorii post-COVID-19. Diagnosticul precoce, evaluarea riscului și îngrijirea interprofesională sunt esențiale în gestionarea FRA și prevenirea complicațiilor severe.

**Cuvinte-cheie:** febră reumatică acută, COVID-19, inflamație.

**Bibliografie.**

1. DeVette CI, Ali CS, Hahn DW, DeLeon SD. Acute Rheumatic Fever in a COVID-19-Positive Pediatric Patient. *Case Rep Pediatr.* 2021 Apr 12;2021:6655330. doi: 10.1155/2021/6655330. Ilanchoorian D, Thakur JS, Vijayvergiya R, Jindal AK, Gandhi A, Sagar V. Treatment adherence and its determinants among the rheumatic fever/rheumatic heart disease patients during COVID 19 pandemic - A cross sectional study from Chandigarh, India. *J Family Med Prim Care.* 2023 Dec;12(12):3254-3261. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_941\_23.
2. Laloğlu F, Ceviz N. Changes in the frequency and clinical features of acute rheumatic fever in the COVID-19 era: a retrospective analysis from a single center. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022 Sep;68(9):1313-1317. doi: 10.1590/1806-9282.20220620



CZU: 616.72-002.771-02:616.98:578.834.1

## THE TEMPORAL RELATIONSHIP OF ACUTE RHEUMATIC FEVER AFTER COVID-19 INFECTION

Olga JALBA, Rodica PEREDELUCU

*Department of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [rodica.peredelcu@usmf.md](mailto:rodica.peredelcu@usmf.md)

**Introduction.** Acute rheumatic fever is an inflammatory response that occurs after a streptococcal infection, primarily affecting the joints, heart, and central nervous system. In the context of the COVID-19 pandemic, there is growing concern regarding its impact on the occurrence of ARF. Understanding the temporal relationship between COVID-19 infection and the onset of ARF is essential for managing complications and improving clinical outcomes.

**Aim of the study.** To evaluate the relationship between COVID-19 infection and the onset of ARF, focusing on identifying risk factors, symptoms, and effective prevention strategies.

**Material and methods.** A review of the literature from the past five years was conducted using the PubMed, MEDLINE, and SciSearch databases, along with clinical data from the Republican Clinical Hospital. The history of COVID-19 infection, the onset of symptoms, and the diagnosis of ARF were analyzed to investigate possible correlations.

**Results.** ARF is a systemic disease associated with infection by *Streptococcus pyogenes*, which manifests as chorea, migratory arthralgia, and skin rashes. The results suggest a possible link between COVID-19 and acute rheumatic fever, with cases of onset observed within weeks after infection. Clinical patterns indicate an intensification of the inflammatory response in post-COVID-19 patients, suggesting a predisposition to ARF due to immune system hyperactivity. The presence of bacterial superinfection in severely ill COVID-19 patients has also been documented, with many requiring additional treatment for bacterial pneumonia or sepsis. In this context, early diagnosis, monitoring of inflammatory markers, and preventive antibiotic treatments for high-risk patients become essential to reduce the risk of ARF.

**Conclusions.** COVID-19 infection may influence the onset of ARF, emphasizing the need for increased vigilance in patients with post-COVID-19 inflammatory symptoms. Early diagnosis, risk assessment, and interprofessional care are essential in managing ARF and preventing severe complications.

**Key words:** acute rheumatic fever, COVID-19, inflammation.

### Bibliography.

1. DeVette CI, Ali CS, Hahn DW, DeLeon SD. Acute Rheumatic Fever in a COVID-19-Positive Pediatric Patient. *Case Rep Pediatr.* 2021 Apr 12;2021:6655330. doi: 10.1155/2021/6655330. Ilanchoorian D, Thakur JS, Vijayvergiya R, Jindal AK, Gandhi A, Sagar V. Treatment adherence and its determinants among the rheumatic fever/rheumatic heart disease patients during COVID 19 pandemic - A cross sectional study from Chandigarh, India. *J Family Med Prim Care.* 2023 Dec;12(12):3254-3261. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_941\_23.
2. Laloğlu F, Ceviz N. Changes in the frequency and clinical features of acute rheumatic fever in the COVID-19 era: a retrospective analysis from a single center. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022 Sep;68(9):1313-1317. doi: 10.1590/1806-9282.20220620

### Author's ORCID

Peredelcu Rodica

<https://orcid.org/0000-0001-6871-3590>

CZU: 004.8:615.2/.3.065

## APLICAȚII INOVATIVE ALE INTELIGENȚEI ARTIFICIALE (IA) PENTRU A AVANSA TOXICOLOGIA PREDICTIVĂ ȘI A SPORI SIGURANȚA MEDICAMENTULUI

Feriani Nour ELHOUDA\*, Vladimir ELENI, Corina SCUTARI

*Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [noorelhoodaferiani@gmail.com](mailto:noorelhoodaferiani@gmail.com)

**Introducere.** Utilizarea IA în toxicologia predictivă transformă rapid peisajul farmaceutic. Spre deosebire de metodele tradiționale de toxicologie, deși sunt valoroase, metodele AI consumă mai puțin timp și afectează organismele vii.

**Scopul lucrării.** Scopul acestui studiu este de a analiza efectele utilizării modelelor bazate pe IA în avansarea toxicologiei predictive pentru identificarea riscurilor toxicologice încă din fazele incipiente ale dezvoltării, contribuind astfel la creșterea siguranței medicamentelor comercializate.

**Material și metode.** Această cercetare a implicat o revizuire a literaturii și o analiză a articolelor revizuite de colegi și a rapoartelor clinice disponibile în PubMed și ClinicalTrials.gov. Cuvintele cheie utilizate au inclus „toxicologie predictivă”, „inteligentă artificială în toxicologie”, „siguranța medicamentelor de învățare automată” și „date mari în farmacologie”.

**Rezultate.** Aplicațiile IA au adus îmbunătățiri semnificative în domeniul toxicologiei predictive, prin analiza unor volume mari de date moleculare și farmacocinetice pentru identificarea reacțiilor adverse la medicamente la primele etape ale studiilor clinice. Modelele de învățare automată s-au dovedit deosebit de eficiente în evaluarea legăturii dintre structura moleculară și toxicitate. De exemplu, modelele de învățare automată supravegheate au fost folosite pentru a prezice hepatotoxicitatea, în timp ce învățarea prin consolidare s-a dovedit promițătoare în modelarea reacțiilor adverse pe termen lung prin simularea scenariilor de expunere la medicamente în timp. Aceste metode sunt totodată utilizate în evaluarea potențialului de citotoxicitate și genotoxicitate a noilor compuși farmaceutici.

**Concluzii.** Integrarea AI în toxicologia predictivă are un potențial extraordinar de îmbunătățire a siguranței și fiabilității produselor farmaceutice. Descoperirile subliniază importanța investițiilor continue în tehnologiile AI pentru a îmbunătăți și mai mult capacitățile de toxicologie predictivă.

**Cuvinte cheie:** toxicologie predictivă, inteligență artificială, siguranța medicamentelor, farmacologie.

### Bibliografie.

1. Goldman, A., & Paull, R. AI in Toxicology: The Role of Machine Learning in Identifying Adverse Drug Reactions. *Journal of Toxicological Sciences*, 48(3), 329-342. <https://doi.org/10.1038/jts.2023.328>
2. Smith, J.L., & Kessler, M. Predictive Toxicology Enhanced by Artificial Intelligence: A Review. *Toxicology Reports*, 11(2), 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.102>
3. Lee, H., & Rodriguez, N. Machine Learning Approaches for Predicting Drug-Induced Liver Injury. *Computational Toxicology*, 24, 18-27, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00128-023-1256-3>

CZU: 004.8:615.2/.3.065

## INNOVATIVE AI APPLICATIONS TO ADVANCE PREDICTIVE TOXICOLOGY AND IMPROVE MEDICINE RELIABILITY

Feriani Nour ELHOUDA\*, Vladimir ELENI, Corina SCUTARI

*Department of Pharmacology and clinical pharmacy, Nicolae Testemițanu State University  
of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding autor\*: [noorelhoodaferiani@gmail.com](mailto:noorelhoodaferiani@gmail.com)

**Introduction.** The use of artificial intelligence (AI) in predictive toxicology is rapidly transforming the pharmaceutical landscape. Unlike traditional toxicology methods, while valuable, AI methods are less time-consuming and affect living organisms.

**Aim of the study.** This study aims to examine the impact of AI-driven models on advancing predictive toxicology and improving drug safety, potential toxicological risks earlier in drug development, thus enhancing the reliability of medicinal products available on the market.

**Material and methods.** This research involved a literature review and analysis of peer-reviewed articles and clinical reports available in PubMed and ClinicalTrials.gov. Keywords used included „predictive toxicology”, „artificial intelligence in toxicology”, „machine learning drug safety” and „big data in pharmacology.”

**Results.** AI applications have successfully improved predictive toxicology by analyzing vast amounts of molecular and pharmacokinetic data to identify adverse drug reactions (ADRs) before clinical trials. Machine learning models have been particularly effective in analyzing how molecular structure relates to toxicity. For example, supervised machine learning models have been used to predict hepatotoxicity, while reinforcement learning has shown promise in modeling long-term ADRs by simulating drug exposure scenarios over time. Another example is the use of deep learning models to evaluate the cytotoxicity and genotoxicity potential of new drugs.

**Conclusions:** The integration of AI in predictive toxicology holds tremendous potential for improving the safety and reliability of pharmaceuticals. The findings underscore the importance of continued investment in AI technologies to further enhance predictive toxicology capabilities.

**Key words:** predictive toxicology, artificial intelligence, drug safety, pharmacology.

### Bibliography:

1. Goldman, A., & Paull, R. AI in Toxicology: The Role of Machine Learning in Identifying Adverse Drug Reactions. *Journal of Toxicological Sciences*, 48(3), 329-342. <https://doi.org/10.1038/jts.2023.328>
2. Smith, J.L., & Kessler, M. Predictive Toxicology Enhanced by Artificial Intelligence: A Review. *Toxicology Reports*, 11(2), 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2024.102>
3. Lee, H., & Rodriguez, N. Machine Learning Approaches for Predicting Drug-Induced Liver Injury. *Computational Toxicology*, 24, 18-27, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00128-023-1256-3>

### Authors' ORCID

Feriani Nour Elhouda <https://orcid.org/0000-0003-1412-8374>  
Vladimir Eleni <https://orcid.org/0009-0003-5747-9972>  
Corina Scutari <https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>

CZU: 615.15:615.281.015.2

## ROLUL FARMACISTULUI CLINICIAN ÎN MONITORIZAREA INTERACȚIUNILOR MEDICAMENTOASE ÎN TERAPIA CU PREPARATELE ANTIMICROBIENE

Daniela CIOBANU\*, Vladimir ELENI, Corina SCUTARI

*Catedra de farmacologie și farmacie clinică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
„Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova*

Autor corespondent\*: [daniela.dana11169@gmail.com](mailto:daniela.dana11169@gmail.com)

**Introducere.** Preparatele antimicrobiene sunt utilizate pe scară largă în tratamentul a numeroase afecțiuni de etiologie microbiană, dar fiind utilizate concomitent cu alte medicamente, prezintă un risc înalt de interacțiuni medicamentoase ce pot crește riscul ineficienței sau toxicității sporite ale acestora.

**Scopul lucrării.** Cercetarea datelor literaturii privind potențialele interacțiuni medicamentoase a preparatelor antimicrobiene, practicii monitorizării lor în RM și elaborarea recomandărilor privind prevenirea acestora.

**Material și metode.** Examinarea datelor s-a bazat în principal pe evaluarea potențialelor interacțiuni medicament-medicament a preparatelor antimicrobiene conform datelor literaturii de specialitate, bazei de date online PubMed și a rețetelor cu conținut de preparate antimicrobiene din farmacia comunitară.

**Rezultate.** În urma analizei a 40 de rețete cu conținut de preparate antimicrobiene, în farmacia comunitară, pe perioada august - octombrie 2024 au fost depistate 9 rețete cu următoarele interacțiuni medicamentoase: la nivelul absorbției (Levofloxacin + Suplimente cu Calciu, Magneziu; Doxiciclin + Maalox); prelungirea intervalului QT (Ciprofloxacina + Sertralin; Ciprofloxacina + Azitromicin, Levofloxacin + Itraconazol); la nivel de CYP450 (Claritromicina + Atorvastatin; Ciprofloxacina + Aminofilina; Fluconazol + Omeprazol).

**Concluzii.** Interacțiunile medicamentoase în terapia cu preparate antimicrobiene pot avea consecințe grave, precum eșecul terapiei sau toxicitate crescută. Cunoașterea mecanismului interacțiunilor stă la baza competențelor farmacistului și are un rol major în monitorizarea și prevenirea consecințelor negative ale acestora.

**Cuvinte cheie:** interacțiuni medicamentoase, preparate antimicrobiene, antibiotice.

### Bibliografie.

1. *Stockley's drug interactions : a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* 2006. London ; Chicago :Pharmaceutical Press.
2. Torrent Rodríguez, A., Font I Barceló, A., Barrantes González, M., Echeverría Esnal, D., Soy Muner, D., Martínez, J. A., & Tuset Creus, M. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions with antibacterial agents. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 37(4), 299–322. <https://doi.org/10.37201/req/037.2024>
3. Douros, A., Grabowski, K., & Stahlmann, R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(1), 2015, 25–39. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.970166>



CZU: 615.15:615.281.015.2

## THE ROLE OF THE CLINICAL PHARMACIST IN MONITORING DRUG INTERACTIONS IN THERAPY WITH ANTIMICROBIAL DRUGS

Daniela CIOBANU\*, Vladimir ELENI, Corina SCUTARI

*Department of Pharmacology and clinical pharmacy, Nicolae Testemițanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova*

Corresponding author\*: [daniela.dana11169@gmail.com](mailto:daniela.dana11169@gmail.com)

**Introduction.** Antimicrobial preparations are widely used in the treatment of many diseases of microbial etiology, but being used simultaneously with other drugs, they present a high risk of drug interactions that can increase the risk of their ineffectiveness or increased toxicity.

**Aim of the study.** Research of literature data on potential drug interactions of antimicrobial preparations, the practice of their monitoring in the Republic of Moldova and development of recommendations on their prevention.

**Material and methods.** The data review was mainly based on the evaluation of potential drug-drug interactions of antimicrobial preparations according to data from the literature, the online database PubMed, and prescriptions containing antimicrobial preparations from the community pharmacy.

**Result.:** Following the analysis of 40 prescriptions containing antimicrobial preparations, in the community pharmacy, between August and October 2024, 9 prescriptions were detected with the following drug interactions: at the absorption level (Levofloxacin + Calcium, Magnesium Supplements; Doxycycline + Maalox); QT interval prolongation (Ciprofloxacin + Sertraline; Ciprofloxacin + Azithromycin, Levofloxacin + Itraconazole); at the level of CYP450 (Clarithromycin + Atorvastatin; Ciprofloxacin + Aminophylline; Fluconazole + Omeprazole).

**Conclusions.** Drug interactions in therapy with antimicrobial preparations can have serious consequences, such as failure of therapy or increased toxicity. Knowledge of the mechanism of interactions is the basis of the pharmacist's skills and has a major role in monitoring and preventing their negative consequences.

**Key words:** drug interactions, antimicrobial preparations, antibiotics.

### Bibliography:

1. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* 2006. London ; Chicago :Pharmaceutical Press.
2. Torrent Rodríguez, A., Font I Barceló, A., Barrantes González, M., Echeverria Esnal, D., Soy Muner, D., Martínez, J. A., & Tuset Creus, M. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions with antibacterial agents. *Revista española de quimioterapia : publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 37(4), 2024, 299–322. <https://doi.org/10.37201/req/037.2024>
3. Douros, A., Grabowski, K., & Stahlmann, R. Safety issues and drug-drug interactions with commonly used quinolones. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*, 11(1), 2015, 25–39. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.970166>

### Authors' ORCID

Daniela Ciobanu

<https://orcid.org/0000-0002-3541-3169>

Vladimir Eleni

<https://orcid.org/0009-0003-5747-9972>

Corina Scutari

<https://orcid.org/0000-0001-5390-5493>

## INDICE ALFABETIC DUPĂ AUTORI

|                                      |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>ADAUJI Stela</i> .....            | 18, 75, 81, 84, 97, 393, 444, 449 |
| <i>AFLOAREA Oana Teodora</i> .....   | 166                               |
| <i>AMZOIU Denisa</i> .....           | 41                                |
| <i>AMZOIU Emilia</i> .....           | 43                                |
| <i>AMZOIU Manuel Ovidiu</i> .....    | 43                                |
| <i>ANCUCEANU Robert-Viorel</i> ..... | 305, 328, 356                     |
| <i>ANDREI Corina</i> .....           | 345                               |
| <i>ANGHEL Adriana Iuliana</i> .....  | 305                               |
| <i>ANGHELICI Gheorghe</i> .....      | 206                               |
| <i>ANTON Mihail</i> .....            | 152                               |
| <i>ANTONOAEA Paula</i> .....         | 123, 209, 211, 224                |
| <i>APROTOSOAIE Ana Clara</i> .....   | 382                               |
| <i>ARDELEAN Florina</i> .....        | 437                               |
| <i>ATĂNĂȘOIE Ana-Maria</i> .....     | 100                               |
| <i>AVRAM Ștefana</i> .....           | 220, 333, 340                     |
| <i>BALACI Teodora Dalila</i> .....   | 215, 228                          |
| <i>BARANEȚCHI Iana</i> .....         | 173                               |
| <i>BĂDĂRĂU Mădălina</i> .....        | 81                                |
| <i>BĂDULESCU Liliana</i> .....       | 175, 249, 319, 326, 362, 377      |
| <i>BENEA Anna</i> .....              | 295, 350                          |
| <i>BERDEU Ion</i> .....              | 407                               |
| <i>BERNAZ Emilian</i> .....          | 407                               |
| <i>BIBIRE Nela</i> .....             | 164, 166                          |
| <i>BIBIRE Tudor</i> .....            | 164                               |
| <i>BILAN Dmitri</i> .....            | 55                                |
| <i>BIȚĂ Andrei</i> .....             | 41                                |
| <i>BÎRCĂ Natalia</i> .....           | 301                               |
| <i>BÎRSAN Magdalena</i> .....        | 123, 209, 211                     |
| <i>BLEBEA Nicoleta-Mirela</i> .....  | 422, 439, 442                     |
| <i>BOARU Maria-Oana</i> .....        | 211                               |
| <i>BODRUG Elena</i> .....            | 387                               |
| <i>BOGONOVȘCHI Livia</i> .....       | 393                               |
| <i>BOICO Irina</i> .....             | 444                               |
| <i>BORA Larisa</i> .....             | 352                               |
| <i>BORTEȘ Flavia</i> .....           | 289, 313, 322                     |
| <i>BOTNARI Parascovia</i> .....      | 452                               |
| <i>BOTNARIUC Romina</i> .....        | 102                               |

|  |  |
|--|--|
| <i>BOZBEI Iulia</i> .....                | 185  |
| <i>BRUMĂREL Mihail</i> .....             | 18, 75, 81, 84   |
| <i>BUJOR Oana-Crina</i> .....            | 175, 249, 319, 377   |
| <i>BULGAC Pavel</i> .....                | 183  |
| <i>BULIGA Luciana-Elena</i> .....        | 141  |
| <i>BULIGA Valentina</i> .....            | 97   |
| <i>BURLEC Flavia</i> .....               | 380  |
| <i>BUZU Angela</i> .....                 | 112  |
| <i>CAISIN Diana-Anastasia</i> .....      | 454  |
| <i>CALALB Tatiana</i> .....              | 175, 185, 249, 252, 307, 316, 319, 326, 338, 359, 362, 377 |
| <i>CALUGARU-SPATARU Tatiana</i> .....    | 374  |
| <i>CASIAN Ana</i> .....                  | 374  |
| <i>CASIAN Igor</i> .....                 | 374  |
| <i>CAUNII Angela</i> .....               | 430, 434   |
| <i>CAUNII Bianca-Damaris</i> .....       | 434  |
| <i>CAZACU-STRATU Camelia</i> .....       | 108  |
| <i>CĂPRAR Marin</i> .....                | 356  |
| <i>CECANȘCIUC Ana</i> .....              | 384  |
| <i>CERENIUC Alina</i> .....              | 197  |
| <i>CHEPTĂNARU Constantin</i> .....       | 45   |
| <i>CHIRCU Alina</i> .....                | 243  |
| <i>CHIRIȚĂ Cornel</i> .....              | 39, 418  |
| <i>CHIVIRIGA Anastasia</i> .....         | 307  |
| <i>CIOANCĂ Oana</i> .....                | 382  |
| <i>CIOBANU Adriana-Mari</i> .....        | 260  |
| <i>CIOBANU Cristina</i> .....            | 130, 152, 175, 217, 226, 237, 240, 243, 257, 262, 273, 377 |
| <i>CIOBANU Daniela</i> .....             | 249  |
| <i>CIOBANU Daniela</i> .....             | 463  |
| <i>CIOBANU Elena</i> .....               | 108  |
| <i>CIOBANU Natalia</i> .....             | 35   |
| <i>CIOBANU Nicolae</i> .....             | 130, 152, 217, 237, 240, 243, 257, 262                     |
| <i>CIOCÎLTEU Maria Viorica</i> .....     | 41, 43   |
| <i>CIORCHINĂ Nina</i> .....              | 326  |
| <i>CIUP Bianca</i> .....                 | 213, 265   |
| <i>CIURBA Adriana</i> .....              | 123, 209, 211, 224   |
| <i>CIUREA Laura</i> .....                | 362  |
| <i>CÎRSTOVEANU Cătălin Gabriel</i> ..... | 420  |
| <i>COJOCARI Cristina</i> .....           | 116  |
| <i>COJOCARI Serjiu</i> .....             | 53   |

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <i>COJOCARU-TOMA Maria</i> .....       | 276, 289, 313, 322, 370           |
| <i>COMAN Oana-Adla</i> .....           | 324                               |
| <i>CONEAC Georgeta</i> .....           | 213, 222, 265                     |
| <i>CONSTANTIN Laura</i> .....          | 414                               |
| <i>COPOLOVICI Dana Maria</i> .....     | 289, 313, 322                     |
| <i>COPOLOVICI Lucian</i> .....         | 289, 313, 322                     |
| <i>CORCIOVĂ Andreia</i> .....          | 380                               |
| <i>COREȚCHI Ianoș</i> .....            | 168                               |
| <i>COTAN Ana Maria</i> .....           | 213, 222, 265                     |
| <i>COTELEA Tamara</i> .....            | 301, 454                          |
| <i>COTOI Cornelia-Titiana</i> .....    | 123, 209, 224                     |
| <i>CRISTEA Andreea Maria</i> .....     | 365                               |
| <i>CRIȘAN Gianina Cristina</i> .....   | 372                               |
| <i>DAMASCHIN Luca</i> .....            | 200                               |
| <i>DAN Mihaela Afrodita</i> .....      | 215, 228                          |
| <i>DANCIU Corina</i> .....             | 220, 333, 352                     |
| <i>DEBORA Szavu</i> .....              | 430                               |
| <i>DEHELEAN Cristina Adriana</i> ..... | 220, 336, 352, 365                |
| <i>DIACONEASA Zorița</i> .....         | 333                               |
| <i>DIMA Elena Ines</i> .....           | 424                               |
| <i>DINU Mihaela</i> .....              | 305, 328, 356                     |
| <i>DIUG Eugen</i> .....                | 116, 130, 152, 217, 237, 240, 243 |
| <i>DIUG Octavian</i> .....             | 130                               |
| <i>DOBRIN Iulia</i> .....              | 267, 270                          |
| <i>DODON Ion</i> .....                 | 112                               |
| <i>DOGOTARI Liliana</i> .....          | 102, 104                          |
| <i>DONICI Elena</i> .....              | 203, 249, 252                     |
| <i>DOROȘCHEVICI Alina</i> .....        | 110                               |
| <i>DRĂGAN Maria</i> .....              | 123                               |
| <i>DRĂGOI Cristina Manuela</i> .....   | 416, 446                          |
| <i>DRUMEA Maria</i> .....              | 168                               |
| <i>DRUȚĂ Vadim</i> .....               | 47                                |
| <i>DULGHER Ionela</i> .....            | 200                               |
| <i>DUMITRESCU Ion-Bogdan</i> .....     | 416, 446                          |
| <i>DUVLEA Radu-Daniel</i> .....        | 100                               |
| <i>ELENI Vladimir</i> .....            | 457, 461, 463                     |
| <i>ELHOUDA Feriani Nour</i> .....      | 461                               |
| <i>FERENCZ Beáta</i> .....             | 224                               |
| <i>FIȚA Cătălina Ancuța</i> .....      | 215, 228                          |



|  |   |
|--|---|
| <i>FOCA Silvia</i> .....                             | 393   |
| <i>FOCȘA Alin Viorel</i> .....                       | 123   |
| <i>FORNEA Daniela</i> .....                          | 194   |
| <i>FRUMUZACHI Oleg</i> .....                         | 372   |
| <i>FRUNZA Alina</i> .....                            | 104   |
| <i>FURSENCO Cornelia</i> .....                       | 175, 310, 338, 359, 384   |
| <i>GHEORGHITA Emanuela</i> .....                     | 328   |
| <i>GHEORGHITĂ Ecaterina</i> .....                    | 152   |
| <i>GHICIUC Cristina Mihaela</i> .....                | 164   |
| <i>GHIMPEȚEANU Oana-Mărgărita</i> .....              | 319   |
| <i>GIUVELEA-TILICI Mihaela-Alexandra-Ioana</i> ..... | 305   |
| <i>GÎRD Cerasela Elena</i> .....                     | 342   |
| <i>GLOBA Elena</i> .....                             | 22  |
| <i>GOLOVEI Ina</i> .....                             | 75  |
| <i>GOLUB Alexandrina</i> .....                       | 316   |
| <i>GORINCIOI Elena</i> .....                         | 35, 58  |
| <i>GRAJDIERU Cristina</i> .....                      | 53  |
| <i>GRIGORE Ana-Maria</i> .....                       | 342, 345  |
| <i>GRIȚCAN Ana</i> .....                             | 230, 246  |
| <i>GURANDA Diana</i> .....                           | 130, 152, 217, 226, 237, 240, 243, 257, 262, 267, 270, 273, 449 |
| <i>GURANDA Victoria</i> .....                        | 267, 270  |
| <i>GUȘAN Maximilian</i> .....                        | 203   |
| <i>HĂNCIANU Monica</i> .....                         | 382   |
| <i>HÎRJĂU Mircea</i> .....                           | 228   |
| <i>HOVANEȚ Marilena Viorica</i> .....                | 305   |
| <i>IACOMI Vladimir</i> .....                         | 393   |
| <i>IGNAT Magdalena-Mădălina</i> .....                | 273   |
| <i>ION Violeta Alexandra</i> .....                   | 175, 252, 319, 377  |
| <i>IONIȚĂ Maria-Bianca</i> .....                     | 342, 345  |
| <i>ISTRĂTESCU Remus-Ștefan</i> .....                 | 342, 345  |
| <i>IURIAN Sonia</i> .....                            | 257   |
| <i>IVĂNESCU Bianca</i> .....                         | 380   |
| <i>JALBA Olga</i> .....                              | 459   |
| <i>JELEZNÎI Gabriela</i> .....                       | 112   |
| <i>JOJIĆ Alina-Arabela</i> .....                     | 336   |
| <i>JORA Elena</i> .....                              | 28  |
| <i>JUCOV Artiom</i> .....                            | 257   |
| <i>KROŠKINS Vladislavs</i> .....                     | 352   |
| <i>KULCIȚKI Veaceslav</i> .....                      | 301   |

|  |                                   |
|--|-----------------------------------|
| <i>LASCU Beatrice-Elena</i> .....          | 305                               |
| <i>LOZAN Vasile</i> .....                  | 47                                |
| <i>LUGIŢINA Jevgeņija</i> .....            | 352                               |
| <i>LUNGU Cristina</i> .....                | 380                               |
| <i>LUPASCU Lucian</i> .....                | 53                                |
| <i>LUPITU Andreea</i> .....                | 289, 313, 322                     |
| <i>LUPULIASA Dumitru</i> .....             | 215, 228                          |
| <i>LUŢĂ Emanuela-Alice</i> .....           | 342                               |
| <i>MACAEV Fliur</i> .....                  | 51, 53, 55, 58, 61, 178, 189, 192 |
| <i>MACARI Alina</i> .....                  | 112                               |
| <i>MACOVEI Irina</i> .....                 | 380                               |
| <i>MAGYARI-PAVEL Ioana Zinuca</i> .....    | 220                               |
| <i>MANDA Costel Valentin</i> .....         | 41                                |
| <i>MANEA Diana</i> .....                   | 407                               |
| <i>MARIANGELA Marelli</i> .....            | 348                               |
| <i>MARINAS Ioana-Cristina</i> .....        | 328                               |
| <i>MAZUR Ecaterina</i> .....               | 116, 161, 178, 192, 206, 230      |
| <i>MAZUR-NICORICI Lucia</i> .....          | 444                               |
| <i>MĂTĂSARU Elena</i> .....                | 414                               |
| <i>MELNIC Silvia</i> .....                 | 22, 47, 189                       |
| <i>MIHAI Dragoş-Paul</i> .....             | 345                               |
| <i>MINDA Daliana</i> .....                 | 220, 333, 352                     |
| <i>MIREL Simona</i> .....                  | 106                               |
| <i>MIRON Anca</i> .....                    | 382                               |
| <i>MITROFAN-BANDOL Daniela-Ioana</i> ..... | 141                               |
| <i>MÎRZAC Viorica</i> .....                | 49                                |
| <i>MOCAN Andrei</i> .....                  | 372                               |
| <i>MOCANU Andreea Gabriela</i> .....       | 41                                |
| <i>MOISĂ Cristian</i> .....                | 313, 322                          |
| <i>MOLNAR Maria</i> .....                  | 209                               |
| <i>MUNTEAN Delia</i> .....                 | 324, 333                          |
| <i>MUNTEANU Daniela</i> .....              | 206                               |
| <i>NACU Isabella</i> .....                 | 166                               |
| <i>NAIDIN Mihaela Simona</i> .....         | 43                                |
| <i>NARTEA Mihaela</i> .....                | 289, 322, 368                     |
| <i>NEAMU Ştefania</i> .....                | 222, 265                          |
| <i>NEGREŞ Simona</i> .....                 | 39, 414, 418, 420, 422, 439, 442  |
| <i>NICOLAE Alina Crenguţa</i> .....        | 416, 446                          |
| <i>NICOLAE Ioana-Cătălina</i> .....        | 326                               |

|  |                    |
|--|--------------------|
| <i>NICOLAESCU Oana Elena</i> .....     | 41                 |
| <i>NICOLAI Eugeniu</i> .....           | 180                |
| <i>NICOLESCU Andrei</i> .....          | 427                |
| <i>NICOLESCU Dan</i> .....             | 427                |
| <i>NICOLESCU Florica</i> .....         | 39, 418, 424       |
| <i>NICOLESCU Teodor Octavian</i> ..... | 39, 418, 424       |
| <i>NISTREANU Anatolie</i> .....        | 350                |
| <i>NIȚIPIR Cornelia</i> .....          | 416                |
| <i>NIȚU Ema-Teodora</i> .....          | 141                |
| <i>NIȚULESCU George Mihai</i> .....    | 342, 345           |
| <i>NIȚULESCU Georgiana</i> .....       | 215, 342, 345      |
| <i>OCOPNAIA Natalia</i> .....          | 35                 |
| <i>OHINDOVSKI Angelica</i> .....       | 289, 310, 322, 331 |
| <i>OLARIU Ioana</i> .....              | 213, 220, 222      |
| <i>OLARIU Tudor</i> .....              | 222                |
| <i>OLARU Octavian Tudorel</i> .....    | 39                 |
| <i>OPREA Valeriu</i> .....             | 401                |
| <i>OPREAN Camelia</i> .....            | 430, 434           |
| <i>ORGAN Adina</i> .....               | 301                |
| <i>ORȚAN Alina</i> .....               | 175, 252           |
| <i>ŐSZ Bianca-Eugenia</i> .....        | 432                |
| <i>OZOL Liudmila</i> .....             | 35                 |
| <i>OZON Emma Adriana</i> .....         | 215, 228           |
| <i>PANAINTE Alina Diana</i> .....      | 164, 166           |
| <i>PARII Sergiu</i> .....              | 116, 180, 234      |
| <i>PĂDURARU Larisa</i> .....           | 164, 166           |
| <i>PEREDELICU Rodica</i> .....         | 387, 452, 459      |
| <i>PESCHIN Anatolie</i> .....          | 75                 |
| <i>PETRE Andrei Cătălin</i> .....      | 319                |
| <i>PILAT Ina</i> .....                 | 255                |
| <i>PILAT Luminița Ioana</i> .....      | 348                |
| <i>POGREBNOI Serghei</i> .....         | 53                 |
| <i>POGREBNOI Vsevolod</i> .....        | 53, 58             |
| <i>POMPUȘ Irina</i> .....              | 283                |
| <i>POPESCU Mariana</i> .....           | 43                 |
| <i>PRISACARI Viorel</i> .....          | 173                |
| <i>PURDEL Nicoleta Carmen</i> .....    | 424                |
| <i>PUȘCAȘU Ciprian</i> .....           | 422, 439           |
| <i>RAIS Cristina</i> .....             | 95                 |

|   |                              |
|---|------------------------------|
| <i>RĂU Gabriela</i> .....               | 41, 43                       |
| <i>RÉDAI Emőke Margit</i> .....         | 209, 211, 224                |
| <i>REPEȘCIUC Ruxanda</i> .....          | 387                          |
| <i>REVENCO Ninel</i> .....              | 393                          |
| <i>ROBU Ștefan</i> .....                | 173                          |
| <i>RUSE Grațiana</i> .....              | 340                          |
| <i>RUȘICA Anastasia</i> .....           | 359                          |
| <i>SAFTA Vladimir</i> .....             | 18, 75, 81, 84, 87, 97       |
| <i>SAVA Alexandru</i> .....             | 164                          |
| <i>SBÂRCEA Laura</i> .....              | 141                          |
| <i>SCURTU Inga</i> .....                | 457                          |
| <i>SCUTARI Corina</i> .....             | 243, 387, 401 457, 461, 463  |
| <i>SEMENESCU Alexandra-Denisa</i> ..... | 336                          |
| <i>SEMENESCU Iulia</i> .....            | 333                          |
| <i>SIPOS Emese</i> .....                | 224, 265                     |
| <i>SÎBII Lucia</i> .....                | 64                           |
| <i>SÎLNIC Tatiana</i> .....             | 237, 240                     |
| <i>SMUC Ionela</i> .....                | 230                          |
| <i>SOCHIRCĂ Adrian</i> .....            | 234, 449                     |
| <i>SOLONARI Rodica</i> .....            | 130, 217, 226, 240, 257, 270 |
| <i>SOROCEANU Valentina</i> .....        | 95                           |
| <i>SPÎNU Natalia</i> .....              | 203                          |
| <i>SPÎNU Simona</i> .....               | 362                          |
| <i>STAHİ Cristina</i> .....             | 84                           |
| <i>STAHİ Olga</i> .....                 | 18, 84                       |
| <i>STAN Cătălina Daniela</i> .....      | 123                          |
| <i>STANCU Ana-Maria Ramona</i> .....    | 427                          |
| <i>STATTI Giancarlo</i> .....           | 348                          |
| <i>STĂNIGUȚ Alina Mihaela</i> .....     | 442                          |
| <i>STÎNGACI Eugenia</i> .....           | 55, 178, 189, 192            |
| <i>STOICA Dora Mihaela</i> .....        | 420                          |
| <i>SUCMAN Natalia</i> .....             | 51, 53, 55, 58, 61           |
| <i>ȘCHIOPU Tatiana</i> .....            | 81                           |
| <i>ȘEREMET Oana Cristina</i> .....      | 39, 418                      |
| <i>ȘOICA Codruța-Marinela</i> .....     | 336                          |
| <i>ȘTEFANEȚ Tatiana</i> .....           | 178, 189, 192                |
| <i>ȘTEFĂNESCU Emil</i> .....            | 424                          |
| <i>ȘTEFĂNESCU Ruxandra</i> .....        | 432                          |
| <i>TABARA Maria</i> .....               | 326                          |



|   |  |
|---|--|
| <i>TAISESCU Oana</i> .....  | 39   |
| <i>TĂEREL Adriana-Elena</i> .....   | 95, 100  |
| <i>TCHIAKPE-ANTAL Diana-Simona</i> .....  | 324, 336, 340, 365, 437                          |
| <i>TERO-VESCAN Amelia</i> .....   | 432  |
| <i>TIMCIUC Valeria</i> .....  | 338  |
| <i>TIMOFTII Alexandrina</i> .....   | 270  |
| <i>TIPA Anastasia</i> .....   | 185  |
| <i>TODORAN Nicoleta</i> .....   | 224  |
| <i>TOMA Claudia-Crina</i> .....   | 348  |
| <i>TOMȘA Paola-Daniela</i> .....  | 246  |
| <i>TOPCHIN-MATEI Rodica</i> .....   | 370  |
| <i>TREAPIȚÎNA Tatiana</i> .....   | 178, 192   |
| <i>TRIFAN Adriana</i> .....   | 382  |
| <i>TURKS Māris</i> .....  | 352  |
| <i>ȚURCAN Nicolae</i> .....   | 252  |
| <i>UNCU Andrei</i> .....  | 424, 427   |
| <i>UNCU Livia</i> . 116, 170, 180, 185, 194, 197, 200, 203, 206, 230, 234, 246, 249, 252, 384, 424, 427 |  |
| <i>UNGUR Nicon</i> .....  | 301  |
| <i>UNGUREANU (SIMILIE) Diana</i> .....  | 333, 352   |
| <i>UNGUREANU Alina</i> .....  | 234  |
| <i>UNGUREANU Ion</i> .....  | 374  |
| <i>VALICA Vladimir</i> .....  | 116, 168, 178, 180, 183, 189, 192, 206, 234, 252 |
| <i>VARI Camil-Eugen</i> .....   | 432  |
| <i>VENAT Oana</i> .....   | 326  |
| <i>VEREȘTIUC Liliana</i> .....  | 166  |
| <i>VIERIU Mădălina</i> .....  | 166  |
| <i>VÎRLAN Adrian</i> .....  | 267  |
| <i>VLAD Robert Alexandru</i> .....  | 123, 209, 211, 224                               |
| <i>VLAIA Lavinia</i> .....  | 213, 220, 222, 265                               |
| <i>VLAIA Vicențiu</i> .....   | 213, 222, 265                                    |
| <i>VOINICU Ionuț-Bogdan</i> .....   | 356  |
| <i>VOINICU Mihaela-Alexandra-Ioana</i> .....  | 356  |
| <i>ZNAGOVAN Alexandru</i> .....   | 87, 255, 260, 370                                |
| <i>ZUGRAV Tatiana</i> .....   | 206  |
| <i>ZUGRAVU Georgeta Ștefanovici</i> .....   | 382  |
| <i>ZVEAGHINȚEVA Marina</i> .....  | 61   |

**25**  
ANI ÎN  
MOLDOVA

*Calitatea  
medicamentelor  
reprezintă  
o prioritate*







Cea mai mare rețea națională de farmacii

Peste

**2 mln.**

CLINEȚI FIDELI

Peste

**1 300**

PROFESIONIȘTI

Peste

**50 mii**

ARTICOLE ÎN STOC

Proiecte naționale de  
**RESPONSABILITATE  
SOCIALĂ**

☎ 022 780-780



**FlumedFarm**

*Breathe  
freely!*

The company was founded in August 2006.  
Finished products of the company are exported to  
more than 11 countries of the world.

The main activities of the company: development,  
registration and production in accordance with

GMP standards of liquid dosage forms, namely:  
ear drops, nasal drops, nasal sprays, sprays for local  
use, suspensions, emulsions and syrups.



[www.flumedfarm.md](http://www.flumedfarm.md)



## *Parcurs marcat de calitate!*

- Geluri
- Creme
- Unguente
- Ovule
- Supozitoare







**GEDEON RICHTER**

Cercetare. Inovare. Implicare.  
Din 1901.



Congresul al X-lea al farmaciștilor din RM









**60** ani  
*de la fondarea*  
**Facultății de Farmacie**







Complexul Sociocultural  
USMF „Nicolae Testemițanu”