

CENTRUL ȘTIINȚIFIC ÎN DOMENIUL MEDICAMENTULUI – ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Scientific Center of Drug Research – current affairs and perspectives.

Vladimir Valica, Liliana Rusnac

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului al USMF „N. Testemițanu”

Rezumat

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” s-a dezvoltat ca o entitate cu vizibilitate națională și internațională pe planul cercetării competitive și transferului de tehnologii farmaceutice. Direcțiile prioritare de activitate sunt: elaborarea și implementarea de medicamente noi sau reproduse preponderent în baza materiei prime locale; evaluarea farmaceutică, preclinică și clinică a medicamentelor, preponderent celor autohtone; optimizarea farmacoterapiei moderne în conformitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi; promovarea măsurilor și acțiunilor în vederea minimizării rezultatelor negative ale tratamentului medicamentos; activitatea de consultanță, instruire și metodică-organizatorică; realizarea microproducției în cadrul transferului tehnologic; activitatea informațională în domeniul medicamentului.

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

Abstract

Scientific Center of Drug Research (SCDR) of State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemițanu” has been developed as an entity with national and international visibility in terms of competitive research and pharmaceutical technology transfer. The priority directions of its activity are: development and implementation of new medications or reproduced ones mainly on the basis of local raw materials; pharmaceutical, preclinical and clinical evaluation of the drugs, mostly indigenous ones; optimization of modern pharmacotherapy in accordance with principles of evidence-based medicine; the promotion of measures and actions to minimize the negative results of the medical treatment; the activity of consultancy, training, methodological and organizational; microproduction in technology transfer; information activities in medicine.

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

Centrul Științific în Domeniul Medicamentului (CȘDM) al Universității de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” a fost fondat prin ordinul Ministerului Sănătății și Protecției Sociale la 14 octombrie 2006, ca o subdiviziune a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, finanțată din surse bugetare. Definirea strategiei a plecat de la viziunea și misiunea CȘDM, în care este definit rolul său în legătură cu cercetarea științifică, și anume: *„Să promoveze știința în spiritul valorilor democrației, al libertății academice și deschiderii spre integrare în comunitatea științifică internațională și în spațiul de cultură și civilizație europeană, cu respectarea identității naționale”*.

Această strategie a oferit un cadru general prin care CȘDM urma să-și îndeplinească misiunea și obiectivele privind cercetarea științifică, în vederea dezvoltării sale ca o entitate cu vizibilitate națională și internațională pe planul cercetării competitive, transferului de cunoaștere și oferirii suportului pentru construirea unui sistem funcțional care să asigure atragerea, formarea și păstrarea resurselor umane de înaltă calitate, competență și responsabilitate. Centrul Științific nou-creat urma să creieze o cultură pozitivă pentru inițiative și acțiuni de obținere de beneficii la nivelul întregii comunități academice și nu numai, prin promovarea valorilor, calității și eficienței în cercetarea științifică de excelență pe toate palierele ei ori-

zontale și verticale. Strategia urmărea să integreze CȘDM în spațiul național, european și internațional, acordând obiectivele și intențiile cu strategiile și politicile existente și viitoare, astfel încât să se asigure activitatea Centrului la nivel național și stabilirea unui profil de recunoaștere internațională.

În strategie, obiectivele au fost definite având în vedere principalele aspecte ce caracterizează cercetarea științifică de excelență, pe plan național și internațional, în privința tendințelor, cerințelor, oportunităților și exigențelor. Pilonii de la care s-a pornit sunt resursele umane, infrastructura de cercetare, colaborarea în regim de parteneriat inter-, multi- disciplinar, geografic și instituțional, managementul proiectelor de cercetare, generând patru obiective generale privind cercetarea științifică la Centrul Științific în Domeniul Medicamentului, fiecare cu obiective specifice, și anume:

1. Creșterea performanței resurselor umane pe planul cercetării științifice pentru asigurarea vizibilității științifice a Centrului.

2. Îmbunătățirea infrastructurii de cercetare, calitativ și cantitativ, necesară unei cercetări de performanță la nivelul Centrului.

3. Dezvoltarea de parteneriate naționale și internaționale în vederea creșterii performanțelor de cercetare științifică.

4. Profesionalizarea serviciilor de cercetare și de management proiect

CȘDM nou-creat și-a desfășurat activitatea în următoarele direcții prioritare:

- cercetarea în domeniul medicamentului;
- evaluarea farmaceutică a medicamentelor;
- evaluarea preclinică și clinică a medicamentelor, preponderent celor autohtone;
- activitatea de consultanță, instruire și metodică-organizatorică;
- realizarea microproducției în cadrul transferului tehnologic;
- activitatea informațională în domeniul medicamentului.

În fața Centrului au fost puse următoarele sarcini:

- elaborarea și implementarea de medicamente noi sau reproduse preponderent în baza materiei prime locale;
- optimizarea farmacoterapiei moderne în conformitate cu principiile medicinei bazate pe dovezi;
- promovarea măsurilor și acțiunilor în vederea minimizării rezultatelor negative ale tratamentului medicamentos;
- pregătirea cadrelor de calificare înaltă în domeniul medicamentului și activității farmaceutice;
- prestarea serviciilor cu plată în conformitate cu legislația în vigoare.

În baza sarcinilor trasate Centrului Științific în Domeniul Medicamentului i s-a încredințat îndeplinirea următoarelor funcții:

1. în domeniul cercetărilor:

- cercetarea florei și faunei locale ca sursă de producere a medicamentelor pentru uz uman și animal;
- realizarea screeningului substanțelor chimice noi;
- studierea acțiunii farmacologice în condiții de laborator a potențialelor medicamente obținute din plante, țesuturi animale sau sintetice și efectuarea testărilor;
- realizarea cercetării în domeniul analizei, standardizării și controlului medicamentelor;
- realizarea studiilor de obținere și optimizare a formelor medicamentoase;
- realizarea cercetării bioanalitice (studiilor farmacocinetice și de bioechivalență);
- realizarea procesului de producție a medicamentelor;
- pregătirea documentației tehnico-normative necesare pentru aprobarea în clinică a medicamentelor autohtone sau pentru producerea lor industrială;
- elaborarea programelor de studii clinice și implementarea în practică a medicamentelor autohtone și altor produse curative, profilactice și de diagnostic;
- la solicitarea AM MS organizarea fazei primare a investigațiilor clinice a remediilor medicamentoase noi;
- standardizarea medicamentelor elaborate atât proprii cât și de alte instituții;
- realizarea studiilor de marketing farmaceutic;

- efectuarea altor cercetări în domeniul farmaciei și farmacologiei;
- susținerea dezvoltării competitivității în sfera științei, încurajarea concurenței, apariției diverselor școli științifice și realizarea aplicării în practică a rezultatelor cercetărilor științifice, conform legislației în vigoare;
- favorizarea activității asociațiilor științifice, munca cărora contribuie la dezvoltarea științifică și culturală a Republicii Moldova.

2. în domeniul standardizării și expertizei calității medicamentelor:

- realizarea măsurilor și acțiunilor în vederea promovării conceptului de asigurare a calității medicamentelor;
- efectuarea studiilor de standardizare a medicamentelor prin aprecierea nivelului de prevederi incluse în documentația analitico-normativă, elaborarea metodelor noi de analiză, perfecționarea și unificarea metodelor de cercetare a standardelor folosite în analiza preparatelor medicamentoase;
- consultarea în probleme de întocmire a documentației tehnice de normare;
- la solicitarea AM, MS elaborarea regulilor GMP, GLP, GCP și modificărilor la aceste reguli în conformitate cu cerințele internaționale actuale.

3. în domeniul evaluării clinice a medicamentelor:

- organizarea cercetărilor clinice a medicamentelor autohtone și la solicitarea AM celor din import;
- efectuarea expertizei instrucțiunilor și sumarelor caracteristicilor produselor farmaceutice;
- la solicitarea AM sau MS înaintarea propunerilor privind îmbunătățirea metodologiei de detectare a reacțiilor adverse și de înregistrare a acestora în fișele model.

4. în domeniul activității informaționale:

- contribuția la editarea publicației periodice "Revista Farmaceutică a Moldovei" și alte ediții de specialitate;
- la solicitarea AM sau MS contribuția la elaborarea Listei Medicamentelor Esențiale, Formularului Farmacoterapeutic Național, Standardelor de Tratament;
- la solicitarea AM și MS elaborarea proiectelor de acte legislative și normative în domeniul medicamentului și activității farmaceutice;
- prestarea serviciilor de consultanță instituțiilor medicale și farmaceutice.

În prezent subdiviziunile de bază ale Centrului sunt patru laboratoare științifice și științifico-practice (laboratorul Plante medicinale și fitochimie, laboratorul Analiza, standardizarea și controlul medicamentelor, laboratorul Evaluare preclinică și clinică a medicamentelor, laboratorul Tehnologie farmaceutică și transfer tehnologic). Ele efectuează cercetări fundamentale și aplicative, elaborează și perfecționează metodologia și metodele cercetărilor științifice, asigură succesiunea în dezvoltarea domeniului corespunzător al medicamentului, pregătesc cadre științifice de calificare superioară, realizează activitatea de coordonare și control conform actelor legislative și normative

în vigoare în Centru activează 28 persoane dintre care 5 doctori habilitați și 12 doctori în știință.

Pe parcursul anilor, tematica cercetărilor științifice ale CȘDM a fost formulată și reformulată de mai multe ori, însă esența cercetărilor a rămas neschimbată, domeniul principal fiind medicamentul și activitatea farmaceutică. Tema proiectului instituțional în baza căruia activează CȘDM este următoarea: Studii privind elaborarea și implementarea medicamentelor destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi. În condițiile dezvoltării ascendente a industriei farmaceutice autohtone, știința medicamentului contribuie atât direct, cât și indirect la dezvoltarea durabilă a țării prin majorarea securității farmaceutice a țării și, ca rezultat – îmbunătățirea calității vieții, accesibilitatea populației la medicamente, crearea noilor locuri de muncă etc.

În această perioadă au fost elaborate și implementate o serie de proiecte de cercetare și transfer tehnologic, sonda cu producerea mai multor medicamente noi autohtone:

- **Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-Hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice** – proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2007-2008. Conducător de proiect: Valica Vladimir, dr. hab. farm., profesor universitar.

- **Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adezivă** - proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2010-2011. Conducător de proiect: Postolachi Aureliu.

- **„Elaborarea și implementarea soluției antiseptice pentru mâni Aseptomin-RNP”** proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2012-2013. Conducător de proiect: Uncu Livia, dr. farm., conferențiar universitar.

- **Implementarea în practică a siropului de păducel cu acțiune antihipertensivă** – proiect de inovare și transfer tehnologic pentru perioada aa. 2012-2013. Conducător de proiect: Valica Vladimir, dr. hab. farm., profesor universitar.

– În cadrul proiectelor de inovare și transfer tehnologic au fost realizate parteneriate între întreprinderi, care au nevoie de activitate de cercetare pentru susținerea activităților cu caracter economic și instituția de cercetare care poate furniza serviciile de cercetare cerute de întreprinderi. Întreprinderea, ca principal interesat, are dreptul de proprietate asupra rezultatelor proiectului și suportă riscul unui eventual eșec al obținerii rezultatului preconizat.

– Beneficiari ai rezultatelor proiectelor de inovare și transfer tehnologic:

– Instituțiile medicale (centre medicale specializate, clinici și spitale, centre de sănătate și de reabilitare) - au dispus de remedii medicamentoase autohtone, polifuncționale și de o complianță terapeutică înaltă, produse din materie primă vegetală autohtonă;

– Populația, în special păturile social vulnerabile: cu venituri mici și medii, persoanele vârstnice, persoanele cu dizabilități, au beneficiat de medicamente polivalente oferite la prețuri rezonabile;

– Întreprinderile de producere cu profil farmaceutic – au intrat în posesia de variante tehnologice industriale ale întreg ciclului și fluxului de producere în serie a produselor

medicamentoase (cu regulamente tehnologice de producere, monografii farmaceutice, standarde de calitate, etc.);

– Industria farmaceutică (la solicitare) a beneficiat de materia primă și prescripțiile de rigoare în vederea producției medicamentelor indigene.

Activitatea angajaților Centrului Științific în Domeniul Medicamentului se desfășoară în încăperile USMF „Nicolae Testemițanu”. Cercetările pe profil, activitatea cotidiană a colaboratorilor, orientată spre realizarea funcțiilor se efectuează în laboratoare, pe o suprafață totală de 230 m² (aa.2006-2013).

Pentru realizarea activităților științifico-aplicative, cercetătorii dispun de următoarele aparate:

- *cromatograf HPLC „JASCO”*, cu gradient, detector UV, autosampler și termostat de coloană, prevăzut pentru analiza cromatografică a preparatelor farmaceutice, extractelor de plante vegetale și biomaterialelor, cu vechimea, *cromatograf HPLC*, cromatograf “Lamda”, cromatograf de gaz Cron 5, cromatograf lichid;
- *refractometru* – aparat optic de măsurare exactă, prevăzut pentru măsurarea coeficientului de refracție a lichidelor, concentrației zahărului și glucozei din soluțiile preparatelor medicamentoase;
- *spectrofotometru UV/VIS „Lamda 40”* Perkin Elmer – beneficiază de un control complet computerizat prin intermediul pachetelor de programe sau Windows, *spectrofotometru „Lamda 20”*;
- *multimetru electronic pH-, mV-, temperatură și conductibilitate* într-un singur instrument;
- *microscop „БИОЛІАМ II”* prevăzut cu dispozitiv optic pentru cercetarea structurii și morfologiei produselor vegetale cu fixarea imaginii în formă electronică, două unități;
- *balanță analitică* de laborator „SCIENTECH”, prevăzută cu microprocesor și posibilitate de tarare automată;
- *pipete digitale mecanice* – microdozatoare prevăzute pentru mânăuire ușoară și determinarea volumului reglabil digital, asigurând precizia și comoditatea necesară, în număr de 7;
- *detector UV*, prevăzută pentru utilizare cu 2 lungimi de undă: 254 nm și 365 nm;
- *termostat* cu baie de termostatare, prevăzut pentru reglarea ușoară a temperaturii conform sarcinilor din laboratoarele chimice, biochimice și medicale;
- *centrifugă de laborator* cu turație fixă de 8000 rpm, prevăzută pentru microfiltrări și pregătirea probelor cromatografice;
- *calculatoare, imprimante, scanere*, altă tehnică de birou.

CȘDM lucrează cu o rețea vastă de instituții științifice și producători autohtoni din republică, favorizând parteneriatele cu universitățile, institutele, centrele de cercetare publice și private. CȘDM este capabil nu numai să țină pasul cu cele mai recente progrese în cercetare, dar și să își extindă și diversifice cunoștințele științifice.

Pe parcursul perioadei aa. 2006-2013 CȘDM a fost antrenat într-o serie de cooperări naționale și internaționale.

În cadrul cooperărilor naționale au fost realizate o serie de lucrări ce țin de:

- studii de stabilitate;
- studii de biodisponibilitate;
- studii de bioechivalență;
- studii de validare a metodelor de analiză și standardizare;
- elaborarea DAN;
- studii toxicologice;
- studii clinice.

Instituțiile cu care CȘDM a colaborat intens pe parcursul acestei perioade:

- Institutul de Chimie AȘM,
- Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale,
- Catedra Epidemiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”,
- Catedra Microbiologie a USMF „Nicolae Testemițanu”,
- Catedra Farmacologie și Farmacie clinică,
- Laboratorul Biochimie,
- Catedra Boli interne Nr.6 a USMF „Nicolae Testemițanu”.

Nu credem că cineva deține monopolul cunoașterii. Pentru găsirea celei mai bune soluții în prezent, trebuie să căutăm focare reale de excelență. În plus, noi recunoaștem că alianțele strategice cu parteneri externi sunt esențiale în stimularea și îmbogățirea propriilor activități de cercetare și dezvoltare.

Astfel de parteneriate de afaceri și științifice ar oferit CȘDM oportunitatea neprețuită de a colabora cu specialiști de marcă din diversele domenii în care activăm, permițându-ne să ne șlefuiim continuu propriile abilități și propria expertiză pentru a putea dezvolta cele mai bune produse.

- Pe parcursul perioadei aa. 2006-2013 au fost obținute o serie de rezultate științifice teoretice:
- Pentru a studia influența unor factori (compoziția solului, așezarea zonală ș. a.) asupra componenței chimice a părților aeriene de rostopască, în deosebi la conținutul și randamentul de extracție a coptizinei (substanța biologic activă) au fost plantate rădăcini de rostopască colectate din diverse locuri, cu au compoziția chimică diferită a părților aeriene ale plantei.
- A fost izolat un nou principiu activ din Rostopască – coptizina. A fost efectuată standardizarea acestui principiu activ cu utilizarea metodelor contemporane de analiză.
- Sunătoarea se consideră o plantă suficient studiată, dar până în prezent nu există o părere unică despre componenți responsabili pentru acțiunile farmacologice. Ca urmare nu există o abordare unică față de standardizarea produselor farmaceutice obținute din herba de sunătoare. Pentru efectuarea studiului s-a elaborat metoda HPLC cu detecția în UV-VIS cu mai multe lungimi de undă pentru dozarea substanțelor

farmacologic active în herba de sunătoare (*Hypericum perforatum* L.) și în produsele lor extractive. Procedura de preparare a probelor de produs vegetal a fost optimizată, ținând cont de instabilitatea unor substanțe active în soluții. S-a confirmat, că cantitatea maximă a substanțelor active se află în flori, mai puțin – în frunze, iar tulpinile practic sunt lipsite de ele.

- Au fost determinate proprietățile fizico-chimice ale izohidrafuralului și unii parametri de calitate: punctul de topire; conținutul substanțelor volatile și a apei; limitele admisibile de impurități anorganice, reziduu prin calcinare; impurități specifice, analiza spectrală (UV-VIS și IR). Au fost elaborate reacțiile de identificare și metodele de dozare și s-a stabilit termenul de valabilitate pentru izohidrafural en gross. Cercetările nominalizate au stat la baza elaborării DAN pentru acest produs. S-a elaborat metoda spectrofotometrică de dozarea a coptizinei în substanță bisulfat de coptizină.
- Au fost efectuate studii în vederea determinării principiilor activi responsabili de acțiunea farmacologică a produsului vegetal din Sunătoare.
- S-a elaborat metoda HPLC-UV simplă și rapidă pentru dozarea compușilor farmacologic activi în frunze și flori de păducel.
- S-a optimizat și validat cu succes metoda HPLC-UV de dozare a isoniazidei în plasma sanguină.
- La solicitarea medicilor clinicieni a fost elaborată o nouă tehnică HPLC de dozare a amiodaronului și metabolitului activ N-dezetilamiodaron în plasma sanguină.
- A fost elaborată o nouă tehnică HPLC de dozare a metotrexatului și metabolitului 7-hidroxi metotrexat în plasma sanguină.
- S-au analizat probele de țesut hepatic de la șoriceii luați în studiu toxicității cronice a substanței coptizinei bisulfat.
- Însă trebuie să menționăm că insuficiența și instabilitatea finanțare, au provocat anumite fenomene negative care au afectat potențialul științific existent: învechirea parțială a bazei materiale și tehnico-științifice și reducerea afluxului cadrelor tinere; etc. Cu toate acestea, au fost depuse eforturi importante pentru păstrarea potențialului științific uman.
- În pofida dificultăților cu care ne am confruntat putem semnala o creștere relativ semnificativă a eficienței activității științifice, exprimată prin sporirea numărului de publicații științifice, inclusiv peste hotare, în total, și la un cercetător. Elaborările științifico-tehnologice, prezentate la diverse târguri și expoziții naționale și internaționale, au fost menționate cu diferite distincții prestigioase. Acest fapt s-a datorat în mare măsură fenomenului numit „efectul inerției” (utilizarea informației științifice și științifico-experimentale acumulate anterior) și, în primul rînd, extinderii și consolidării relațiilor științifice internaționale de colaborare și cooperare.