



ARTICOL SPECIAL

## Cercetarea în Centrul Științific al Medicamentului: realizări și perspective

**Valica Vladimir**

*Centrul Științific al Medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.*

**Autor corespondent:**

*Valica Vladimir, cercetător științific principal*

*Centrul Științific al Medicamentului*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

*bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004*

*e-mail: vladimir.valica@usmf.md*

### Introducere

Elaborarea și cercetarea medicamentului au o importanță deosebită, prin faptul că aduc un aport imens dezvoltării societății și progresului științifico-tehnic. Totodată, această activitate constituie astăzi un instrument de investigare, organizare și comunicare a experimentelor și rezultatelor acestora, cu implicarea specialiștilor din diferite ramuri ale medicinei și farmaciei. În acest sens, Centrul Științific al Medicamentului (CȘM) a fost și rămâne în continuare un pilon important în studiul medicamentului atât în țară, cât și peste hotarele ei.

Din punct de vedere istoric, CȘM a fost fondat de Ministerul Sănătății și Protecției Sociale la 14 octombrie 2006, ca o subdiviziune a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, fiind o continuitate a tuturor resurselor fostului Institut Național de Farmacie (primul director – Parii Boris, doctor habilitat în medicină, profesor universitar). De rând cu aceasta, este nevoie de menționat și rolul extrem de important al academicianului Vasile Procopișin, în fondarea atât al INF cât și CȘM.

Strategia de activitate a CȘM este îndreptată spre promovarea științei 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 oferă un cadru general prin care CȘM urmează să-și îndeplinească obiectivul strategic, orientat spre elaborarea și implementarea medicamentelor destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi. Obiectivele strategiei definesc principalele aspecte ce caracterizează cercetarea științifică de excelență, pe plan național și internațional, în privința tendințelor, cerințelor, oportunităților și exigențelor. Pilonii de la care se pornește

SPECIAL ARTICLE

## Research in the Scientific Center of Medicine: achievements and perspectives

**Valica Vladimir**

*Scientific Center of Medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.*

**Corresponding author:**

*Valica Vladimir, principal scientific researcher*

*Scientific Center of Medicine*

*Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy*

*165, Stefan cel Mare si Sfant ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004*

*e-mail: vladimir.valica@usmf.md*

### Introduction

The elaboration and research of the medicine have special importance, by the fact that they bring a huge contribution to the development of the society and the scientific-technical progress. At the same time, this activity is today a tool for investigation, organization, and communication of experiments and their results, with the involvement of specialists from different branches of medicine and pharmacy. In this sense, the Scientific Center of Medicine (SCM) has been and remains an important pillar in the study of medicine both in the country and abroad.

From a historical point of view, SCM was founded by the Ministry of Health and Social Protection on October 14, 2006, as a subdivision of the State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, being a continuity of all resources of the former National Institute of Pharmacy (first director being Parii Boris, doctor habilitatus in medicine, university professor). Along with this, it is necessary to mention the extremely important role of academician Vasile Procopișin, in founding both the NIPh and the SCM.

The activity strategy of the SCM is aimed at promoting science in the spirit of the values of democracy, academic freedom, and openness to integration in the international scientific community and the space of European culture and civilization while respecting national identity. This strategy provides a general framework through which the SCM is to fulfill its strategic objective, oriented towards the development and implementation of drugs designed to optimize evidence-based pharmacotherapy. The objectives of the strategy define the main aspects that characterize the scientific research of excellence, at the national and international level, regarding

sunt resursele umane, infrastructura de cercetare, colaborarea în regim de parteneriat inter-, multidisciplinar, geografic și instituțional, managementul proiectelor de cercetare, generând obiectivele specifice, privind cercetarea științifică ale CȘM: (1) studiul compușilor biologic activi din diverse specii de plante și obținute prin sinteză; (2) studii farmaceutice, farmacologice și clinice ale produselor de sinteză cu acțiune antiinfecțioasă, regenerantă, anestezică, expectorantă, anticolinesterazică, psihotropă; (3) studiul complex al formelor farmaceutice elaborate; (4) acordarea în permanență a serviciilor contractuale de transfer tehnologic pentru producătorii autohtoni de medicamente. Obiectivele dezvoltării sectorului inovațional sunt îndreptate spre noi metode de obținere a principiilor biologic active, analiza substanțelor biologic active și a formelor farmaceutice; noi formulări de medicamente, noi procedee de fabricare a formelor farmaceutice, noi metode și procedee de tratament.

Sarcina de bază pusă în fața Centrului este obținerea preparatelor medicamentoase, în primul rând, din materie primă locală, ceea ce va spori accesibilitatea populației la medicamente și va diminua într-o anumită măsură dependența de importul de medicamente. Insuficiența pe piața farmaceutică din RM a medicamentelor eficiente și accesibile încurajează includerea produselor elaborate în schemele terapeutice și de reabilitare, contribuind la suplinirea acestui deficit și, totodată, va duce la rezolvarea unor probleme ce țin de ameliorarea sănătății umane. Unul din principalele argumente rămâne acțiunea polivalentă a acestora, confirmată prin suportul studiilor clinice, ce vor veni să confirme potențialul curativ-profilactic al acestor preparate.

#### **Descoperiri notorii internaționale**

Luând ca bază ideea obținerii medicamentelor din diferite surse, cercetările în CȘM s-au axat pe următoarele direcții: (1) produse obținute din materie primă vegetală; (2) produse obținute prin sinteză; (3) produse combinate. Direcțiile menționate sunt obiect de studiu actuale și în activitatea mai multor centre și instituții de cercetare din lume.

Există multe lucrări recent publicate despre elaborarea, fitochimia, activitatea farmacologică, terapia, controlul calității și toxicitatea produselor farmaceutice de origine vegetală [1-4]. Totodată, este nevoie de menționat, că în continuare se fac cercetări pentru extinderea surselor de materie primă vegetală. Printre acestea se regăsește și cercetarea plantelor din genul *Monarda* și genul *Macleaya*, care posedă un spectru larg de acțiune antimicrobiană împotriva bacteriilor gram-pozitive și gram-negative, dar și a fungilor patogeni ale genului *Candida* [7, 8].

Produsele obținute prin sinteză reprezintă o direcție cu potențial vast de cercetare a medicamentului. Pe parcursul anilor, CȘM s-a orientat spre elaborarea produselor de sinteză, preponderent cu acțiune antimicobacteriană, antimicrobiană și antifungică. În ciuda progresului rapid al științei, tratamentul bolilor infecțioase rămâne o problemă serioasă, care se referă la comunitatea științifică, din cauza diferitor factori, care conduc la apariția acestor boli și de asemenea, numărul crescut de microorganisme patogene cu rezistență multiplă la medicamente [9-13]. Nevoia de proiectare a agenților antimicro-

the tendencies, requirements, opportunities, and exigencies. The pillars from which it starts are human resources, research infrastructure, collaboration in inter-, multidisciplinary, geographical and institutional partnership, management of research projects, generating specific objectives for scientific research of the SCM: (1) study of biologically active compounds from various plant species and obtained by synthesis; (2) pharmaceutical, pharmacological and clinical studies of products with different action: antibacterial, antifungal, regenerating, anesthetic, expectorant and anticholinesterasic; (3) the complex study of the elaborated pharmaceutical forms (4) the permanent provision of the contractual services of technological transfer for the local manufacturers of medicines. The objectives of the development of the innovation sector are aimed at new methods of obtaining biologically active principles and analysis of biologically active substances and pharmaceutical forms, new processes for the manufacture of pharmaceutical forms and new formulations of drugs, as well as new methods and procedures of treatment.

The basic task in front of the Center is to obtain medicinal preparations, primarily from local raw materials, that will increase the accessibility of the population to medicines and will diminish to a certain extent the dependence on the import of medicines. The insufficiency on the pharmaceutical market of the Republic of Moldova of efficient and accessible medicines encourages the inclusion of developed products in therapeutic and rehabilitation schemes, contributing to fill this deficit and will also lead to solving problems related to improving human health. One of the main arguments remains their polyvalent action, confirmed by clinical studies that attest to the curative-prophylactic potential of these preparations.

#### **Notorious international discoveries**

Based on the idea of obtaining medicines from different sources, the research in the SCM focused on the following directions: (1) products obtained from plant raw materials; (2) products obtained by synthesis; (3) combined products. The mentioned directions are the object of study nowadays in the activity of several research centers and institutions throughout the world. There are many recently published papers on the development, phytochemistry, pharmacological activity, therapy, quality control and toxicity of herbal pharmaceuticals [1-4]. At the same time, it should be mentioned that further research is being done to expand the sources of plant raw materials. The research of plants from the genus *Monarda* and the genus *Macleaya* is among them, they have a wide range of antimicrobial action against gram-positive and gram-negative bacteria, but also pathogenic fungi of the genus *Candida* [7, 8].

Products obtained by synthesis represent a direction with vast potential for drug research. Over the years within the SCM, we have focused on the development of synthetic products, mainly with antimicobacterial, antimicrobial and antifungal action. Despite the rapid progress of science, the treatment of infectious diseases remains a serious problem for the scientific community, due to various factors that lead to these diseases and also the increased number of pathogenic microorganisms with multiple drug resistance [9-13]. The need for the design of new antimicrobial agents is even greater for the

bieni noi este chiar mai mare pentru tratamentul infecțiilor pacienților spitalizați cu transplant de organe, chimioterapie anticanceră și pentru pacienții cu SIDA [14-17].

Totodată, este nevoie de menționat, că Republica Moldova rămâne în topul țărilor europene cu cele mai multe cazuri de tuberculoză. Un fenomen important în TBC este rezistența la medicamente anti-TBC larg răspândită. Rezistența la medicamente este întâlnită în 105 țări. Aproximativ 9,7% dintre persoanele cu tuberculoză multidrog-rezistentă au chimio-rezistență extinsă [18]. Tratamentul formelor rezistente de tuberculoză este toxic și costisitor, iar rata de succes în mare măsură nesatisfăcătoare. Luând în considerare rapiditatea cu care tulpinile de *Micobacterium* devin rezistente, sunt deosebit de actuale cercetările de dezvoltare de noi medicamente, care implică noi mecanisme pentru tratarea tuberculozei, inclusiv, a celei multidrog-rezistente [19-23].

De rând cu cele spuse mai sus, putem specifica că accentuarea și gestionarea eficientă a vecinătății Republicii Moldova cu UE reprezintă o reală oportunitate, determinată de poziționarea actuală a granițelor UE. Elaborarea Politicilor transfrontaliere ale Republicii Moldova, în special, în cadrul euroregiunilor prezintă o continuitate a aplicării Planului de Acțiune RM-UE, care și-au dovedit, până în prezent, eficiența. CȘM are un șir de acorduri de colaborare și parteneriat, în vigoare, cu diferite instituții din mai multe țări, care vizează, inclusiv, și colaborarea științifică. În ultimii ani, CȘM a fost activ implicat în relații de colaborare cu universități din România, centre de cercetare din Ucraina, Germania, Rusia: UMF „Carol Davila”, București; UMF „Gr. T. Popa”, Iași; UMF „Iuliu Hațieganu” și Universitatea Babeș Bolyai din Cluj-Napoca; Asociația pentru studiul auzului și Clinica Urechii, București; Spitalul Clinic de Recuperare, Iași; Institutul de Farmacologie și toxicologie al AȘ, Kiev; Institutul patologic experimental, oncologie și radiobiologie R. E. Kravetzki al AȘ, Kiev; Centrul de Studii Clinice Innophar, Ucraina, Cernăuți; Centrul de Medicină Moleculară Max-Delbruck, Berlin, Germania; Clinica ORL a Universității de Medicină acad. I. P. Pavlov, Sankt-Petersburg, Federația Rusă etc.

De asemenea, au fost lansate propuneri de colaborare internațională și propuneri de proiecte bilaterale, perfecționarea cadrelor științifice cu parteneri din Polonia, Austria, Croația, Slovacia, Ungaria, Estonia, Belarus, SUA. CȘM este interesat în consolidarea sistemului național de cercetare-dezvoltare și inovare prin intensificarea cooperării științifice internaționale. Persoane notorii, savanți, cadre didactice au participat la conferințe, congrese organizate în cadrul CȘM, au desfășurat activități didactice în cadrul Programului CEEPUS și vizite de coordonare a activităților de colaborare. Astfel de parteneriate științifice oferă CȘM oportunitatea neprețuită de a colabora cu specialiști de marcă din diversele domenii de activitate.

### Contribuții autohtone

Pe parcursul anilor, tematica cercetărilor științifice ale CȘM a fost într-o dezvoltare dinamică, domeniul principal fiind medicamentul. Tema proiectului instituțional în baza căruia activează CȘM este: „Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor

tratament de infecții în pacienții spitalizați cu transplant de organe, anticanceră chimioterapie și pentru pacienții cu SIDA [14-17].

At the same time, it should be mentioned that Republic of Moldova remains at the top of European countries with most cases of tuberculosis. An important phenomenon in TB is the widespread resistance to anti-TB drugs. Drug resistance is found in 105 countries. Approximately 9.7% of people with multidrug-resistant tuberculosis have extensive chemoresistance [18]. Treatment of resistant forms of tuberculosis is toxic and expensive, and the success rate is largely unsatisfactory. Given the rapidity with which *Micobacterium* strains are becoming resistant, research into the development of new drugs, involving new mechanisms for the treatment of tuberculosis, including multidrug-resistant, is particularly relevant [19-23].

Along with the above, we can specify that the emphasis and efficient management of Moldova's neighborhood with the EU is a real opportunity, determined by the current positioning of EU borders. The elaboration of the Cross-border Policies of the Republic of Moldova, especially within the Euroregions presents a continuity of the application of the Moldova-EU Action Plan, which has proved, so far, their efficiency. The SCM has a series of collaboration and partnership agreements in force with various institutions in several countries, which also include scientific collaboration. In recent years, SCM has been actively involved in collaboration relations with Romanian universities, research centers in Ukraine, Germany, Russia: UMPH “Carol Davila”, Bucharest; UMPH “Gr. T. Popa”, Iasi; UMPH “Iuliu Hatieganu” and Babes Bolyai University of Cluj-Napoca; Association for the Study of Hearing and Ear Clinic (Bucharest), Iasi; Clinical Rehabilitation Hospital; Institute of Pharmacology and Toxicology of the AS, Kiev; Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology R. E. Kravetzki of the AS Kiev; Innophar – Ukraine Clinical Studies Center (Chernivtsi); Max-Delbruck Center for Molecular Medicine, Berlin, Germany; ORL Clinic of the University of Medicine acad. I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation etc.

Proposals for international collaboration and proposals for bilateral projects, improving scientific staff with partners from Poland, Austria, Croatia, Slovakia, Hungary, Estonia, Belarus, USA. The Scientific Center of Medicine is interested in strengthening the national system of research, development and innovation by intensifying international scientific cooperation. Notorious people, scientists, teachers participated in conferences, congresses organized within the SCM, carried out teaching activities within the CEEPUS Program and visits to coordinate collaboration activities. Such scientific partnerships offer the SCM the invaluable opportunity to collaborate with brand specialists in the various fields.

### Local contributions

Over the years, the theme of the SCM's scientific research has been in a dynamic development, the main field being the medicine. The theme of the institutional project based on which SCM activates is: “Complex research in the field of elaboration and implementation of new pharmaceutical forms of medicines of herbal origin and obtained by synthesis”. Given the

de origine vegetală și obținute prin sinteză”. 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, în cadrul CȘM au fost elaborate și implementate o serie de proiecte de cercetare, și anume:

- proiecte instituționale aplicative: 06.420.039A „Elaborarea, studierea, producerea și standardizarea medicamentelor autohtone din materie primă locală”, 2006-2010; 11.817.09.15A „Studii privind elaborarea și implementarea unor medicamente indigene destinate optimizării farmacoterapiei bazate pe dovezi”, 2010-2014; 15.817.04.44A „Cercetări complexe în domeniul elaborării și implementării de noi forme farmaceutice ale medicamentelor de origine vegetală și obținute prin sinteză”, 2015-2019.
- proiecte în cadrul programului de stat: 16.00353.80.01A „Elaborarea produselor farmaceutice în baza design-ului molecular a unor noi substanțe chimice cu acțiune antituberculoasă și antineoplazică”, „Design-ul substanțelor chimice și dirijarea arhitecturii materialelor pentru diverse aplicații”, 2015-2016; 20.80009.8007.14 „Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare”, 2020-2023 (în derulare).
- proiecte de transfer tehnologic, scontate cu producerea mai multor medicamente noi autohtone: „Implementarea în practica medicală a capsulelor Neamon-Hepa pentru tratamentul și profilaxia cirozei hepatice”, 2007-2008; „Implementarea în practica medicală a produselor Floralghin, unguent și Floralghin, pastă dentară adevzivă”, 2010-2011; „Elaborarea și implementarea soluției antiseptice pentru mâini Aseptomin-RNP”, 2012-2013; „Implementarea în practică a siropului de păducel cu acțiune antihipertensivă”, 2012-2013.

Proiectele de inovare și transfer tehnologic au fost realizate în parteneriate cu întreprinderi farmaceutice, care sunt interesate în procese de cercetare și dezvoltare pentru susținerea activităților cu caracter economic performant.

CȘM a participat și în numeroase proiecte internaționale de cercetare bilaterale moldo-române (București 2014-2015, 2016-2018; Cluj-Napoca 2016-2018; Iași 2016-2018); moldo-belarus (Minsk 2019-2020). În cadrul acestor proiecte au fost sintetizate substanțe chimice noi, derivați ai norfloxacinii, s-a elaborat un preparat farmaceutic inovator sub formă de picături auriculare și au fost obținuți 3 compuși sintetici din grupul propiltiodiazolochinazolinonei. Aceste proiecte au contribuit la integrarea cercetătorilor autohtoni în grupuri de cercetare internaționale, la instruirea tinerilor cercetători în tehnici moderne de sinteză, analiză și testare a efectelor biologice, la stabilirea colaborărilor, care vor continua și în alte proiecte și la creșterea vizibilității științifice prin realizarea de publicații la nivel înalt în reviste internaționale cu factor de impact.

upward development of the domestic pharmaceutical industry, drug science contributes both directly and indirectly to the sustainable development of the country by increasing the country's pharmaceutical security and, as a result – improving the quality of life, accessibility to medicines, creating new jobs etc.

During this period, a series of research projects were developed and implemented within the SCM, namely:

- applied institutional projects: 06.420.039A “Development, study, production and standardization of domestic medicines from local raw materials”, 2006-2010; 11.817.09.15A “Studies on the development and implementation of indigenous medicines for the optimization of evidence-based pharmacotherapy”, 2010-2014; 15.817.04.44A “Complex research in the field of development and implementation of new pharmaceutical forms of drugs of plant origin and obtained by synthesis” 2015-2019.
- project within the state program: 16.00353.80.01A “Development of pharmaceutical products based on the molecular design of new chemicals with antituberculous and antineoplastic action”; “Design of chemicals and directing Materials Architecture for various applications”, 2015-2016; 20.80009.8007.14 “Complex research for the development of new local antiinfective pharmaceuticals for optimizing the pharmacotherapy of dental, oropharyngeal and ear disorders”, 2020-2023 (ongoing).
- technology transfer projects, resulting with the production of several new local medicines: “Implementation in the medical practice of Neamon-Hepa capsules for the treatment and prophylaxis of liver cirrhosis”, 2007-2008; “Implementation in the medical practice of products Floralghin, ointment and Floralghin, adhesive toothpaste”, 2010-2011; “Development and implementation of the antiseptic solution for hands Aseptomin-RNP”, 2012-2013; “Implementation in the practice of hawthorn syrup with antihypertensive action”, 2012-2013.

Within the innovation and technology transfer project, partnerships have been established with pharmaceutical companies, which are interested in research and development processes to support high-performance economic activities.

SCM has also participated in numerous international bilateral research projects: Moldovan-Romanian (Bucharest, 2014-2015, 2016-2018; Cluj-Napoca, 2016-2018; Iasi, 2016-2018); Moldo-Belarus (Minsk, 2019-2020). New chemicals, norfloxacin derivatives, were synthesized in these projects, an innovative pharmaceutical preparation was developed in the form of ear drops and 3 synthetic compounds were obtained from the propylthiodiazoloquinazolinone group. These projects have contributed to the integration of local researchers in international research groups, to the training of young researchers in modern techniques of synthesis, analysis and testing of biological effects, to the establishment of collaborations that will continue in other projects and to increased scientific visibility by high level publishing in international journals with impact factor.

During the last years within the SCM, a series of scientific results have been obtained that refer to the products obtained from vegetable raw material. The phytochemical study of the



Pe parcursul ultimilor ani, în cadrul CȘM au fost obținute o serie de rezultate științifice care se referă la produsele obținute din materie primă vegetală. S-a efectuat studiul fitochimic al principiilor farmacologic active din speciile *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde și *Monarda fistulosa* L., introduse în cultură pe teritoriul CȘCPM, USMF „Nicolae Testemițanu”, precum și genul *Crataegus*, specia *Hypericum perforatum* L., specia *Chelidonium majus* L., colectate din flora spontană a RM.

S-a elaborat o nouă tehnologie de izolare a alcaloizilor benzofenantridinici sanguinarină și cheleritrină – în formă de bisulfati din frunze de maclee. Tehnologia propusă nu utilizează solvenți cu conținut de halogeni sau alte substanțe toxice și este inofensivă pentru sistemul ecologic. De asemenea, s-au elaborat procedee de purificare a alcaloizilor izolați și transformarea lor în salicilați – o nouă formă chimică, mai lipofilă, cu destinație topică. S-a elaborat procedeul tehnologic de obținere a uleiului volatil de monardă îmbogățit cu timochinonă. Ca urmare, din materia primă autohtonă au fost obținute substanțele active: „Sanguiritrin” (suma alcaloizilor benzofenantridinici, în formă de bisulfati), care se utilizează pentru prepararea formelor farmaceutice de uz intern și extern cu acțiune antimicrobiană, antifungică și anticolinesterazică; „Sanguirisal” (suma alcaloizilor benzofenantridinici, în formă de salicilați) și „Ulei volatil de monardă cu timochinonă”, poate fi utilizată pentru prepararea formelor farmaceutice de uz extern cu acțiune antimicrobiană și antifungică. Pe baza produselor vegetale și substanțelor active obținute din plantele de monardă și maclee au fost elaborate formele farmaceutice: „Extract fluid de monardă”, „Tinctură de monardă”, „Sirop de monardă”, „Ulei volatil de monardă 1%, soluție cutanată”, „Ulei volatil de monardă 5%, picături bucofaringiene”, „Sanguirisal 0,25%, soluție cutanată”. Studiile efectuate au permis elaborarea standardelor de calitate pentru produsele vegetale „Frunze de maclee” și „Părți aeriene de monardă”, precum și pentru formele farmaceutice elaborate, conform cerințelor Farmacopeei Europene și legislației naționale în vigoare.

Studiul compușilor biologic activi din specia *Hypericum perforatum* L. s-a soldat cu elaborarea unui procedeu relativ simplu de obținere a substanței farmaceutice – Hiperforină de dietilamoniu, din extractele hidroalcoolice de sunătoare, fără izolarea preventivă a hiperforinei, care posedă efect antidepresiv, antimicrobian, antitumoral [35, 36].

În studiul farmaceutic al plantei de rostopască (*Chelidonium majus* L.), de asemenea, a fost elaborat un nou procedeu simplu, ieftin și cu randament înalt de izolare din părți aeriene a coptizinei, în formă de bisulfat de Coptizină, care are mai multe acțiuni farmacologice: hepatoprotectoare, coleretice, antivirale, antimicrobiană, antiinflamatoare, antitumorală [37].

Nu în ultimul rând, este nevoie de menționat și „Siropul de păducel”, obținut din materie primă locală „Flori și frunze de păducel” și utilizat în tratamentul maladiilor cardio-vasculare. Acest produs a fost implementat în producerea industrială (producător autohton „Depofarm” SRL, Republica Moldova).

Majoritatea substanțelor active obținute, cât și produsele farmaceutice elaborate, necesită continuarea cercetărilor, preponderent farmacologice și clinice.

pharmacologically active principles of the species *Macleaya microcarpa* (Maxim.) Fedde and *Monarda fistulosa* L., introduced in culture on the territory of SCMPC, SUMPh “Nicolae Testemițanu”, as well as the genus *Crataegus*, species *Hypericum perforatum* L., species *Chelidonium majus* L. collected from the spontaneous flora of RM.

A new technology has been developed to isolate benzophenanthridine alkaloids sanguinarine and chelerythrine – in the form of bisulphates from the leaves of maclee. The proposed technology does not use solvents containing halogens or other toxic substances, and is harmless to the environment. Processes have also been developed for the purification of isolated alkaloids and their transformation into salicylates – a new, more lipophilic, topical chemical form. The technological process for obtaining volatile monard oil enriched with thymoquinone has been developed. As a result, the active substances were obtained from the local raw material: “Sanguiritrin” (sum of benzophenanthridine alkaloids, in the form of bisulphates), which is used for the preparation of pharmaceutical forms for internal and external use with antimicrobial, antifungal and anticholinesterase action; “Sanguirisal” (sum of benzophenanthridine alkaloids, in the form of salicylates) and “Monard volatile oil with thymokinone”, can be used for the preparation of pharmaceutical forms for external use with antimicrobial and antifungal action. Based on herbal products and active substances obtained from monard and maclee plants, the pharmaceutical forms were developed: “Monard fluid extract”, “Monard tincture”, “Monard syrup”, “Monard volatile oil 1%, skin solution”, “Monard volatile oil 5%, oropharyngeal drops”, “Sanguirisal 0.25%, skin solution”. The studies carried out allowed the elaboration of quality standards for the vegetal products “Maclee leaves” and “Aerial parts of monard”, as well as for the elaborated pharmaceutical forms, according to the requirements of the European Pharmacopoeia and the national legislation in force.

The study of biologically active compounds of the species *Hypericum perforatum* L. resulted in the development of a relatively simple process for obtaining the pharmaceutical substance – Diethylammonium hyperforin, from St. John’s wort hydroalcoholic extracts, without preventive isolation of hyperforin, which has antidepressant and antimicrobial effect [35, 36].

The pharmaceutical study of the celandine plant (*Chelidonium majus* L.) also developed a new simple, inexpensive and high yield process of isolation of aerial parts of coptizine, in the form of Coptizine bisulfate that has several pharmacological actions: hepatoprotective, choleric, antiviral, antimicrobial, antiinflammatory, antitumor [37].

Last but not least, “Hawthorn Syrup” should be mentioned, obtained from the local raw material “Hawthorn flowers and leaves” and used in the treatment of cardiovascular diseases. This product was implemented in industrial production (domestic producer “Depofarm” SRL, Republic of Moldova).

Most of the active substances obtained as well as the developed pharmaceutical products require further research, mainly pharmacological and clinical.

Regarding the products obtained by synthesis, research in recent years has been directed towards the development

Pentru produsele obținute prin sinteză, cercetările în ultimii ani au fost îndreptate spre elaborare de medicamente cu acțiune antimicobacteriană și antifungică. Motivul alegerii acestei direcții a fost dictat de situația, că Republica Moldova este printre cele mai importante țări europene cu cea mai mare rată de tuberculoză. Conform datelor OMS, incidența globală a tuberculozei în Moldova a depășit de aproximativ 3 ori media înregistrată în Regiunea Europeană OMS (110 comparativ cu 40 de cazuri la 100.000 de persoane). În acest context, OMS a estimat pentru Republica Moldova în 2018 o incidență de 154 de cazuri la 100.000 de persoane, înregistrând 100 de cazuri la 100.000 de persoane [24-26]. De-a lungul anilor, în ciuda realizărilor remarcabile ale medicamentului, tuberculoza (TBC) rămâne o boală răspândită, una dintre primele zece cauze de deces pentru populația globală [27]. Luând în considerare rapiditatea cu care tulpinile de *Micobacterium* devin rezistente, sunt deosebit de actuale cercetările de dezvoltare de noi medicamente, care implică noi mecanisme pentru tratarea tuberculozei, inclusiv a celei multidrog-rezistente.

Sunt bine cunoscute proprietățile curative, inclusiv antituberculoase ale alcaloidului Tryptanthrin, însă utilizarea triptantrinei în calitate de substanță activă cu acțiune antituberculoasă este imposibilă din cauza toxicității înalte [28, 29].

În baza docking-ului molecular, în cadrul Institutului de chimie au fost obținuți mai mulți compuși de sinteză. Printre chinazolinone substituie sunt deja cunoscute substanțe cu activitate anticanceroasă, anticonvulsivantă, antibacteriană, antifungică, citotoxică, antimicrobiană [30-32]. Cel mai mare interes îl reprezintă derivații S-Me ai chinazolinonei [33, 34]. Propiltiohinotiazolul este un derivat de chinazolinonă, testat la activitate antimicobacteriană, cu o inhibiție de 100% a tulpinilor de *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv (ATCC 27294) la o concentrație minimă de inhibiție de 6.25 μg/ml, în comparație cu Rifampicina [22]. Substanța nu este toxică, fiind clasată în categoria 5 (DL50 >5000 mg/kg, p.o.) [23]. Această substanță este cercetată complex în vederea elaborării unui nou produs farmaceutic antimicobacterian.

În cadrul Laboratorului de evaluare preclinică și clinică a medicamentului al CȘM a fost implementată audiologia experimentală pentru evaluarea efectelor ototoxice și otoprotectoare a produselor medicamentoase (unică în regiunea transfrontalieră). A fost determinată eficacitatea otoprotectoare a preparatelor medicamentoase Neamon-hepa (elaborat anterior în cadrul CȘM). De rând cu cele menționate, a fost determinată toxicitatea acută la peste 20 substanțe medicamentoase; toxicitatea subcronică pentru 8 substanțe medicamentoase; evaluată activitatea hepatoprotectoare preclinică la 2 produse medicamentoase; au fost monitorizate 2 studii clinice de determinare a eficacității și inofensivității produselor medicamentoase (Neamon-hepa capsule, Flamena emulsie).

În cadrul CȘM a fost elaborată teza de doctor habilitat în științe medicale „Eficacitatea diagnosticului și farmacoterapiei afecțiunilor analizatorului auditiv” (autor – Sergiu Parii, dr. șt. med., conf. cercet.), axată pe cercetări științifice interdisciplinare complexe a unor preparate medicamentoase combinate cu principii active de sinteză și naturiste și cercetarea inofensivității farmacologice și eficacității otoprotectoare,

of drugs with antimycobacterial and antifungal action. The reason for choosing this direction was dictated by the situation that the Republic of Moldova is among the most important European countries with the highest rate of tuberculosis. According to WHO data, the overall incidence of tuberculosis in Moldova has exceeded about 3 times the average recorded in the WHO European Region (110 compared to 40 cases per 100,000 people). In this context, the WHO estimated for the Republic of Moldova in 2018 an incidence of 154 cases per 100,000 people, registering 100 cases per 100,000 people [24-26]. Over the years, despite the remarkable achievements of the drug, tuberculosis (TB) remains a widespread disease, one of the top ten causes of death for the global population [27]. Given the rapidity with which *Micobacterium* strains are becoming resistant, research into the development of new drugs, involving new mechanisms for the treatment of tuberculosis, including multidrug-resistant, is particularly relevant.

The healing properties are well known, including the anti-tuberculosis ones of the alkaloid Tryptanthrin, but the use of triptanthrine as an active substance with antituberculous action is impossible due to its high toxicity [28, 29].

Based on molecular docking, several synthetic compounds were obtained at the Institute of Chemistry. Substituted quinazolinones are already known substances with anticancer, anticonvulsant, antibacterial, antifungal, cytotoxic, antimicrobial [30-32] activities. The greatest interest present the S-Me derivatives of quinazolinone [33, 34]. Propylthiohinotiazole is a quinazolinone derivative, tested for antimycobacterial activity, with 100% inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv strains (ATCC 27294) at a minimum inhibitory concentration of 6.25 μg/ml compared to Rifampicin [22]. The substance is not toxic, being classified in category 5 (LD50 >5000 mg/kg, p.o.) [23]. This substance is being researched complexly in order to develop a new antimycobacterial pharmaceutical product.

Within the Preclinical and Clinical Evaluation of Medicines Laboratory of the SCM, experimental audiology was implemented to evaluate the ototoxic and otoprotective effects of medicinal products (unique in the cross-border region). The otoprotective efficacy of the drug preparation Neamon-hepa (previously developed within the SCM) was determined. Along with those mentioned, the following were performed: determination of acute toxicity of over 20 drugs, subchronic toxicity of 8 drugs, evaluation of preclinical hepatoprotective activity of 2 medicinal products, monitoring of 2 clinical trials to evaluate the efficacy and safety of medicinal products approved by MH RM (Neamon-hepa capsules, Flamena emulsion).

Within the SCM, the thesis of doctor habilitat in medical sciences “Efficiency of the diagnosis and pharmacotherapy of the auditory analyzer diseases” was elaborated (author – Sergiu Parii, PhD, associate professor), focused on complex interdisciplinary scientific research of combined medicinal preparations with active synthetic and natural principles and research on pharmacological safety and otoprotective efficacy, as well as the elaboration of prognostic principles of vocal audiometry parameters, efficacy of pharmacotherapeutic treatment and hearing aids in ear diseases.

precum și elaborarea principiilor de pronostic a parametrilor audiometriei vocale, a eficacității tratamentului farmacoterapeutic și protezării auditive în afecțiunile urechii.

Actualmente, sunt la diferite etape de elaborare mai multe proiecte de cercetare: de doctor habilitat în științe farmaceutice (Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.); de doctor în științe farmaceutice (doctoranzii – Uncu Andrei, Nicolai Eugeniu, Podgornii Ana, Mazur Ecaterina, Fursenco Cornelia, Drumea Maria, Ștefăneț Tatiana).

Rezultatele activității științifice, obținute în cadrul Centrului Științific al Medicamentului, pe perioada 2015-2019 sunt reflectate în 247 lucrări publicate, dintre care: articole în reviste științifice în străinătate ISI, cu factor de impact / alte reviste științifice atestate – 13/10 articole în reviste științifice în țară – 30; articole în culegeri, în țară / în străinătate – 2/3; publicații științifice electronice 5; comunicări orale / postere la manifestări științifice din țară – 26/35; rezumate publicate la manifestări științifice din țară – 74; comunicări orale / postere la manifestări științifice de peste hotare – 24/39; rezumate publicate la manifestări științifice de peste hotare – 109; rezultate menționate cu medalii de aur la expoziții și saloane în țară / peste hotare – 19; alte distincții de apreciere a rezultatelor cercetărilor și elaborărilor (premiu, diplome, mențiuni) – 15; metode noi documentate – 1; procedee documentate – 11.

#### **Oportunități, provocări, perspective**

Trebuie de menționat că insuficiența și instabilă finanțare au provocat anumite fenomene negative, care au afectat potențialul științific existent: învechirea parțială a bazei materiale și tehnico-științifice și reducerea aflului 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 importantă 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 rând, extinderii și consolidării relațiilor științifice internaționale de colaborare și cooperare.

Pentru eficientizarea activității științifice, sunt binevenite măsuri de consolidare a potențialului de cercetare, precum extinderea colaborării internaționale cu centrele universitare și de cercetare din alte state în vederea accesării fondurilor și programelor europene finanțate de UE, determinarea surselor financiare necesare pentru stimularea materială a cadrelor de cercetare pentru elaborarea proiectelor; intensificarea elaborării articolelor științifice publicate în reviste recenzate internaționale și revistele recenzate naționale din categoria B și C, consolidarea parteneriatului dintre mediul universitar și de afaceri prin realizarea cercetărilor aplicative pe baze contractuale cu diverse instituții și agenți economici.

Dezvoltarea cercetării în domeniul medicamentului trebuie să răspundă constrângerilor majore existente la nivel regional și național. Studiile desfășurate în diverse Universități și In-

Along with this, it is necessary to mention that several research projects are being elaborated at different stages: of doctor habilitat in pharmaceutical sciences (Livia Uncu, PhD, associate professor), of doctor in pharmaceutical sciences, (doctoral students – Uncu Andrei, Nicolai Eugeniu, Podgornii Ana, Mazur Ecaterina, Fursenco Cornelia, Drumea Maria, Ștefăneț Tatiana).

The results of the scientific activity, obtained within the Scientific Center of Medicine for the period 2015-2019 are reflected in 247 published papers of which: articles in ISI abroad scientific journals, with impact factor / other certified scientific journals – 13/10; articles in domestic scientific journals – 30; articles in collections, in the country / abroad – 2/3; electronic scientific publications – 5; oral communications / posters at scientific events in the country – 26/35; abstracts published at scientific events from the country – 74; oral communications / posters at scientific events abroad – 24/39; abstracts published at scientific events abroad – 109; results mentioned with gold medals at exhibitions and salons in the country / abroad – 19; other distinctions for assessing the results of research and elaboration (awards, diplomas, mentions) – 15; newly documented methods – 1; documented procedures – 11.

#### **Opportunities, challenges, perspectives**

It should be mentioned that insufficient and unstable funding has caused certain negative phenomena that have affected the existing scientific potential: partial aging of the material and technical-scientific base, reducing the influx of young staff etc. However, significant efforts have been made to preserve human scientific potential. Despite the difficulties we have encountered, we can report a relatively significant increase in the efficiency of scientific activity, expressed by the increased number of scientific publications, including abroad, in total, and per researcher. The scientific-technological elaborations, presented at various national and international fairs and exhibitions, were mentioned with various prestigious distinctions. This was largely due to the phenomenon called the “inertia effect” (the use of previously accumulated scientific and scientific-experimental information) and, first of all, to the expansion and consolidation of international scientific relations of collaboration and cooperation.

In order to make the scientific activity more efficient, measures to strengthen research potential are welcome, such as expanding international collaboration with university and research centers in other countries in order to access European funds and programs funded by the EU, determining the financial sources necessary for the material stimulation of the research staff for the elaboration of the projects; intensify the elaboration of scientific articles published in international peer-reviewed journals and national peer-reviewed journals in category B and C, strengthening the partnership between the university and business environment by conducting applied research on a contractual basis with various institutions and economic agents.

The development of research in the field of medicine must respond to the major existing constraints at the regional and national level. Studies conducted in various Universities and Research Institutes are dispersed, punctual and related to



stitute de cercetare sunt dispersate, punctuale și conexe altor arii primordiale de interes (chimie, fizică, nanomateriale). Mai mult, există o sincopă între cercetarea fundamentală, cea care indică posibile substanțe cu acțiune medicamentoasă și fazele următoare de cercetare pe animale de laborator și pe pacienți. Totodată, colaborarea între industria farmaceutică și zona de cercetare fundamentală și clinică este precară, rezumându-se la tatonări de laborator sau studii de bioechivalență (pentru producerea de medicamente generice). Întreaga industrie de profil din țară realizează produse generice (medicamente care au aceeași substanță activă ca și originalul dar suportă doar costurile de producție nu și cele de dezvoltare). Pe de altă parte, multe mari companii farmaceutice se confruntă cu serioase probleme în fazele de cercetare-dezvoltare, la care se adaugă costurile imense implicate. Există și anumite riscuri, care pot periclitiza activitatea CȘM, ca normele legislative neadecvate, dependența accesului la materie primă locală de factorii climaterici, finanțarea insuficientă.

### **Pandemia generată de virusul SARS-CoV-2 și maladia COVID-19**

Pandemia de COVID-19 este caracterizată prin provocări clinice și de management, care necesită a fi abordată comprehensiv cu informație relevantă și completă pentru cercetare și întreprinderea măsurilor ce se impun bazate pe dovezi științifice. În Republica Moldova majoritatea studiilor care sunt inițiate privitor la această nouă amenințare se bazează pe date, de ordin instituțional (instituția medicală) local sau regional. Grupul de cercetători, inclusiv și din cadrul CȘM își propun elaborarea unui Registru electronic de date și dovezi, privind infecția cu coronavirusul de tip nou (COVID-19). Registrul electronic de evidență al pacienților COVID-19 va servi o sursă de date și dovezi privind pacienții spitalizați cu COVID-19 în instituțiile medico-sanitare publice de tip spitalicesc din municipiul Chișinău. Informația stocată în acest Registru va fi utilizată în îmbunătățirea tacticii de conduită în managementul pacienților COVID-19. Registrul electronic de evidență al pacienților COVID-19 va fi o sursă pentru cercetările științifice atât la nivel național, cât și pentru compararea datelor naționale cu cele internaționale. Analiza datelor obținute din acest Registru va oferi ipoteze semnificative pentru studiile clinice și pentru evaluarea potențialului managerial.

### **Concluzii**

Rezultatele științifice obținute de-a lungul anilor în cadrul CȘM permit să constatăm, că cercetarea științifică farmaceutică este în continuă dezvoltare, în pofida multiplelor obstacole și impedimente. Obținerea substanțelor active din materia primă autohtonă și elaborarea în baza lor a formelor farmaceutice originale; elaborarea și dezvoltarea de noi produse combinate cu aplicare în diverse ramuri farmacoterapeutice; obținerea, cercetarea compușilor de sinteză cu dezvoltarea ulterioară a formelor farmaceutice; dezvoltarea noilor scheme de tratament – toate sunt menite să accelereze atingerea obiectivelor strategice stipulate.

Prin colaborarea mai eficientă între industria farmaceutică autohtonă și zona de cercetare fundamentală și clinică aceste obiective vor avea șanse reale de implementare.

other key areas of interest (e.g. chemistry, physics, nanomaterials). Moreover, there is a syncope between basic research, which indicates possible substances with drug action, and the next phases of research on laboratory animals and patients. The collaboration between the pharmaceutical industry and the basic and clinical research area is precarious, limited to laboratory testing or bioequivalence studies (for the production of generic drugs). The entire profile industry in the country manufactures generic products (drugs that have the same active substance as the original but bear only the costs of manufacture and not development). On the other hand, many large pharmaceutical companies face serious problems in the research and development phases, to which are added the huge costs involved. There are also certain risks, which can jeopardize the activity of the SCM, as inadequate legislative norms, the dependence of access to local raw materials on climatic factors, insufficient financing.

### **Pandemic generated by SARS-CoV-2 virus and COVID-19 disease**

The COVID-19 pandemic is characterized by clinical and management challenges, which need to be comprehensively addressed with relevant and complete information for research and taking the necessary measures based on scientific evidence. In the Republic of Moldova, most studies that are initiated regarding this new threat are based on local or regional institutional data (medical institution). The group of researchers, including some from the SCM, aims to develop an electronic Registry of data and evidence on new type coronavirus infection (COVID-19). The electronic register of COVID-19 patients will serve as a source of data and evidence on patients hospitalized with COVID-19 in public hospital medical institutions in Chisinau. The information stored in this Registry will be used to improve conduct tactics in the management of COVID-19 patients. The electronic register of COVID-19 patients will be a source for scientific research both nationally and for comparing national data with international ones. The analysis of the data obtained from this Registry will provide significant assumptions for clinical trials and for the evaluation of managerial potential.

### **Conclusions**

The scientific results obtained over the years within the SCM allow us to ascertain that pharmaceutical scientific research is constantly evolving, despite the many obstacles and impediments. Obtaining the active substances from the local raw material and elaborating on their base the original pharmaceutical forms; elaborating and developing new combined preparations with therapeutic use in various pharmacotherapeutic areas; obtaining, researching synthetic compounds with the subsequent development of pharmaceutical forms; developing new treatment schemes – all aimed at accelerating the achievement of the stipulated strategic objectives.

Through more efficient collaboration between the domestic pharmaceutical industry and the area of fundamental and clinical research, these objectives will have real chances of implementation.



## Referințe / references

1. Yuelin Z., Dongli Q., Gao C., Yukun Z. Yiting L., Hui P., Huan Q., Xunan S., Xinru S., Yingpeng L., Zhidong L. History of uses, phytochemistry, pharmacological activities, quality control and toxicity of the root of *Stephania tetrandra* S. *Journal of Ethnopharmacology*, Available online 1 June 2020; 112995 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112995>.
2. Wado E., Kubicki M., Abaissou H., Hervé N., Kenko D., Damo J., Rebe N., Kamleu B., Lamshoeft M., Acha E., Harquin S. Anxiolytic and antidepressant effects of *Ziziphus mucronata* hydromethanolic extract in male rats exposed to unpredictable chronic mild stress: possible mechanisms of actions. 22 May 2020; 112987, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112987>.
3. Fatma T., Mert I., Sobarzo E., Esra K. The investigation of the potential antidepressant-like activity of *Xanthium orientale* subsp. *Italicum* (Moretti) Greuter in rodents, *Journal of Ethnopharmacology*, 258; 10 August 2020. 112914 <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112914>.
4. Фролова А. Экспериментальное обоснование антимикробного и иммуномодулирующего эффекта нового вида сырья маклейи мелко-плодной – *Folia Macleaya*. Фролова А., Косинец А., Булавкин В. *Вестн. ВГМУ*, 2007, 1, С. 106-115.
5. Prestinaci F., Pezzotti P., Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. October; 2015; 109 (7): 309-318.
6. Oniga O., Nastasă C., Ioniț I., Stana A., Oniga S., Tiperciuc B. Recent developments in antibacterial antibiotics. *Revista Farmaceutică a Moldovei*, 2016; nr. 1-4, p. 42-50.
7. Вичканова С. Данные клинического исследования антимикробного растительного препарата Сангвиритрин. *Поликлиника*, 2012; 1, с. 81-86.
8. Фролова, А., Косинец А., Бузук А. Сравнительный анализ антимикробной активности лекарственных растений. *Вестн. фармации*, 2006; 4, С. 54-61.
9. Ablordeppey S., Fan P.; Ablordeppey J., Mardenbor-ough L. Systemic antifungal agents against AIDS-related opportunistic infections: current status and emerging drugs in development. *Curr. Med. Chem.*, 1999; 6, 1151-1196.
10. Sheehan D., Hitchcock C., Sibley C. Current and emerging azole antifungal agents. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1999; 12, 40-79.
11. Wei Q., Zhang S., Gao J., Li W., Xu L., Yu Z. Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2006; 14: 7146-7153.
12. Warn P., Sharp A., Parmar A., Majithiya J., Denning D., Hope W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel triazole, isavuconazole: mathematical modeling, importance of tissue concentrations and impact of immune status on antifungal effect. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2009; 53: 3453-3461.
13. Fung J., Bonner D. Recent developments in pradimycin-benacomyacin and triazole antibiotics. *Expert Opin. Invest. Drugs*, 1997; 6: 129-145.
14. Fostel J., Lartey P. Emerging novel antifungal agents. *Drug Discov. Today*, 2000; 5, 25-32.
15. Kane J., Summerbell R. Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton and agents of superficial mycoses. *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. Murray P. et al. Eds.; ASM Press: Washington, DC, 1999; p. 1275.
16. Hartman, P. G.; Sanglard, D. Inhibitors of ergosterol biosynthesis as antifungal agents. *Curr. Pharm. Des.*, 1997, 3, 177-208.
17. Geronikaki A., Fesatidou M., Kartsev V., Macaev F. Synthesis and biological evaluation of potent antifungal agents, current topics. *Medicinal Chemistry*, 2013; 13: 2684-2733.
18. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Strategia Națională de Sănătate 2014-2020, anexa 1, noiembrie, 2014; p. 76.
19. Gosling R. et al. The bactericidal activity of moxifloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003; 168 (11): 1342-1345. doi: 10.1164/rccm.200305-6820C.
20. Houben R., Dodd P. The global burden of latent tuberculosis infection: are estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.*, 2016; 13 (10). e1002152. doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
21. Kalia N. et al. Exploiting the synthetic lethality between terminal respiratory oxidases to kill *Mycobacterium tuberculosis* and clear host infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2017; 114 (28). 7426-7431. doi: 10.1073/pnas.1706139114.
22. Macaev F., Pogrebnoi S., Zveaghințeva M., Boldescu V., Duca G. Compusul 2-propiltio-5H-[1,3,4]-tiazolo-[2,3-b]-chinazolin-5-onă, care manifestă activitate antituberculoasă și procedeu de sinteză a acestuia. *Brevet de invenție*, 2016; 4404. *BOPI 2/2016*, p. 34-35.
23. Nicolescu F., Uncu A., Chiriță C., Ancuceanu R., Ioniță C., Uncu L., Negreș S., Macaev F., Valica V. Screening toxicologic asupra unui nou compus antimicobacterian, derivat al 5-aril-2-tio-1,3,4-oxadiazolului. *Revista farmaceutică a Moldovei*, 2014; 3-4, 55. ISSN 1812-5077.
24. Lungu E., Munteanu E., Cotea I. Tuberculosis situation analysis 2017. National Tuberculosis Control Program for 2016-2020.
25. Protocol Clinic Național Tuberculoza la Adult. Chișinău, 2018.
26. PROGRESS REPORT – TR.III 2019 Global Fund Grants: Consolidated TB, HIV / AIDS Grant and CNC Grant; Chisinau, November 2019.
27. Global tuberculosis report 2019. World Health Organization. 2019; Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
28. Popova A., Osipovc A., Korepanovac A., Krivoshapkoa N., Shtodaa P., Klimovicha A. Investigation of the antioxidant and membrano-tropic activity of the quinoxaline alkaloid triptantrin in different model systems. *Biophysics*, 4 (60): 574-580. ISSN 00063509.
29. Mitscher L., Baker W. Tuberculosis: a search for novel therapy starting with natural products. *Medicinal research reviews*, 1998; 18 (6): 363-374.
30. El-Azab A S., ElTahirK H. Design and synthesis of novel 7-aminoquinazoline derivatives: antitumor and anticonvulsant activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012; 22, 1879-1885.
31. Khodarahmi G., Rahmani K., Hakimelahi G., Abedi D., Jafari E., Hasanzadeh F. Antibacterial, antifungal and cytotoxic evaluation of some new 2,3-disubstituted 4(3H)-quinazolinone derivatives. *Research Pharm. Sci.*, 2012; 7 (3): 151-158.
32. Al-Omary F., Abou-Zeid L., Nagi M., Habib S., Abdel-Aziz A., Hamide S., Al-Omar M., Al-Obaid A., El-Subbagh H. Non-classical antifolates. Part 2: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling study of some new 2,6-substituted-quinazolin-4-ones. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010; 18, 2849-2863.
33. El-AzabA., Abdel-AzizA. A., Al-SwaidanI A., Weng N., TiekinkE. R. 2-Methylsulfonyl-9H-1,3,4-thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-9-one. *Acta Cryst.*, 2012; E68, 2134.
34. Pathak U., Devani M., Shishoo C., Kulkarni R., Rakholia V., Bhadti V., Ananthan S., Dave M., Shah V. A new synthesis of 1,3,4-thiadiazolo[2,3-b]quinazolin-5-ones. *Indian J. Chem., Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry.*, 1989; 25B (5): 489-491.