

ARTICOL SPECIAL

Aspecte de elaborare și utilizare a produselor farmaceutice combinate

Livia Uncu

Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.

Catedra de chimie farmaceutică și toxicologică

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Malina Mică, 66, blocul didactic nr. 2, Chișinău, Republica Moldova,

MD-2025

e-mail: livia.uncu@usmf.md

Introducere

Cercetarea științifică farmaceutică poartă un caracter multidisciplinar, care se axează pe direcții de investigare bine conturate: medicamentul și activitatea farmaceutică. Acest domeniu este într-o legătură indispensabilă cu cercetarea biomedicală, sub aspectul cercetării multilaterale a medicamentului. Medicamentul are un rol primordial în tratarea bolnavilor, reintegrarea lor în muncă. Fara medicament nu poate fi conceput nici un domeniu al medicinei contemporane.

În prezent, se constată o nevoie crescândă de a identifica și de a dezvolta produse sigure și eficiente, prin descoperirea de molecule noi, dar și prin aplicarea de noi strategii de dezvoltare farmaceutică. Se pune un accent tot mai mare pe cercetarea translațională și inovativă. Frecvența crescută a efectelor adverse la terapiile utilizate în practica medicală impune crearea și dezvoltarea de noi produse farmaceutice, cu mecanisme de acțiune diferite, biodisponibilitate optimală și cu concentrarea preferențială în organul țintă.

În acest context, centrelor universitare de cercetare le revine un important rol de coordonare și implicare în procesele de dezvoltare a noilor medicamente, având o experiență adecvată, o capacitate de a distinge și evalua acele diferențe existente între recomandările ghidurilor oficiale și fundamentarea științifică a fiecărei teme sau direcții de cercetare în parte. Consolidarea eforturilor mediului academic în strânsă conlucrare cu industria autohtonă, prin evaluarea specificului și necesităților la nivel local este un deziderat primordial în dezvoltarea de noi medicamente în țara noastră.

Dezvoltarea de noi produse farmaceutice are la bază un fundament extrem de solid legislativ și de reglementare, atât

SPECIAL ARTICLE

Aspects of development and use of combined pharmaceutical products

Livia Uncu

Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Livia Uncu, PhD, assoc. prof.

Chair of pharmaceutical and toxicological chemistry

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

66, Malina Mica str., didactic block nr. 2, Chisinau, Republic of Moldova,

MD-2025

e-mail: livia.uncu@usmf.md

Introduction

Pharmaceutical scientific research has a multidisciplinary character, which focuses on well-defined directions of investigation: medicine and pharmaceutical activity. This field is in an indispensable link with biomedical research, in terms of multilateral drug research. The drug has a primary role in treating patients, their reintegration into work. Without drugs, no field of contemporary medicine can be conceived.

Currently, there is a growing need to identify and develop safe and effective products, by discovering new molecules, but also by applying new pharmaceutical development strategies. A considerable emphasis is placed on translational and innovative research. The increased frequency of adverse effects in therapies used in medical practice requires elaboration and development of new pharmaceuticals, with different mechanisms of action, optimal bioavailability and with preferential concentration in the target organ.

In this context, university research centers have an important role of coordination and involvement in the development processes of new drugs, having adequate experience, an ability to distinguish and evaluate the differences that exist between the recommendations of official guidelines and the scientific basis of each topic or individual research directions. Strengthening the efforts of the academic environment in close cooperation with the local industry, by assessing the specifics and needs at the local level, is a key goal in the development of new drugs in our country.

The development of new pharmaceutical products is based on an extremely solid legislative and regulatory basis, both general and sectoral. The European Medicines Agency (EMA),

general, cât și sectorial. Agenția Europeană a Medicamentelor (EMA), Food and Drug Administration (FDA), International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) și alte organisme internaționale de resort elaborează și perfectează regulamente și ghiduri, care cuprind toate etapele de cercetare-dezvoltare de la ideea conceperii unui medicament până la punerea lui pe piață, acestea fiind respectate și în Republica Moldova. Politica de Stat în domeniul medicamentului aprobată prin hotărârea Parlamentului nr. 1352 din 03.10.2002, cu referire la sfera de cercetare-dezvoltare stipulează că vor fi stimulate cercetările legate de elaborarea și implementarea noilor medicamente, precum și de organizarea producerii de medicamente indigene pe baza materiei prime locale [1].

Așa cum medicamentele sunt o parte integrantă a asistenței medicale, acestea sunt utilizate pentru tratarea fie a unei afecțiuni unice, fie a mai multor afecțiuni comorbide. Foarte frecvent pentru un tratament complex sunt necesare două sau mai multe medicamente, administrarea simultană a cărora poate crea mai multe incomodități și probleme. În ajutorul rezolvării și depășirii unor obstacole de tratament vin medicamentele combinate în doze fixe (FDC-Fixed Dose Combinations), care conțin două sau mai multe principii active într-un raport fix, incorporate în aceeași formă de dozare. Utilizarea FDC este bine justificată atunci când acestea demonstrează beneficii semnificative prin potențarea eficacității terapeutice, reducerea incidenței reacțiilor adverse, avantajarea profilului farmacocinetic, reducerea dozelor de medicamente individuale, minimalizarea dezvoltării rezistenței și, nu în ultimul rând, reducerea costului tratamentului, comparativ cu folosirea medicamentelor individuale. De regulă, FDC sunt mai rentabile decât medicamentele individuale administrate separat, cheltuielile de fabricație și distribuție sunt mai mici în comparație cu produsele separate [13-15].

Toate aspectele nominalizate trebuie să fie susținute în mod adecvat de dovezi științifice acumulate prin cercetări multilaterale [2].

Descoperiri notorii internaționale

Combi-națiile cu doză fixă de medicamente într-o singură formă farmaceutică au căpătat actualitate în anii 60 ai secolului trecut, ca o concepție de reducere a numărului de medicamente individuale administrate frecvent în mai multe patologii, pentru a îmbunătăți complianța pacienților și a reduce costurile de tratament. De-a lungul anilor au fost și numeroase abateri de la aceste idei nobile, prin implicarea unor inițiative de marketing, dar totuși, actualmente, există numeroase dovezi clinice în favoarea utilizării FDC [2]. Începutul revigorării conceptului FDC a fost odată cu utilizarea mai multor sulfonamide într-o singură doză cu realizarea de concentrații optime antibacteriene, fiind urmate de contraceptivele orale, care au devenit mult mai sigure și mai eficiente la combinarea unui estrogen și a unui progestagen. În ultimii ani, există numeroase progrese pentru utilizarea combinațiilor de agenți antiretrovirali extrem de activi pentru pacienții cu HIV/SIDA, inclusiv cu complicații tuberculoase [3]. Pentru dezvoltarea de FDC au fost exploarate zone terapeutice extinse, precum dia-

the Food and Drug Administration (FDA), the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) and other relevant international organizations develop and finalize regulations and guidelines, covering all stages of research and development, from the idea of designing a drug to its marketing, which are also obeyed in the Republic of Moldova. The state policy in the field of medicine approved by the decision of the Parliament nr. 1352 of 03.10.2002 with reference to the research-development area stipulates that research related to the elaboration and implementation of new medicines, as well as to the organization of the production of indigenous drugs based on local raw materials will be stimulated [1].

Just as medicines are an integral part of healthcare, they are used to treat either a single condition or several comorbid conditions. Very often for a complex treatment two or more drugs are needed, the simultaneous administration of which can create more discomfort and problems. Fixed-dose drugs (FDCs), which contain two or more active ingredients in a fixed ratio, incorporated in the same dosage form, help to solve and overcome treatment obstacles. The use of FDCs is well justified when they demonstrate significant benefits by enhancing therapeutic efficacy, reducing the incidence of adverse reactions, enhancing the pharmacokinetic profile, reducing individual drug doses, minimizing the development of resistance and, last but not least, reducing the cost of treatment compared to using individual drugs. As a rule, FDCs are more cost-effective than individual medicines administered separately, manufacturing and distribution costs are lower compared to separate products [13-15].

All the nominated aspects must be adequately supported by scientific evidence accumulated through multilateral research [2].

Notorious international discoveries

Fixed-dose combinations of drugs in a single pharmaceutical form became relevant in the 1960s, as a concept of reducing the number of individual drugs frequently administered in several pathologies, in order to improve patient compliance and reduce the costs of treatment. Over the years, there have been numerous deviations from these noble ideas, by involving marketing initiatives, but currently there are numerous clinical evidence for the use of FDC [2]. The beginning of the revival of the FDC concept was with the use of several sulfonamides in a single dose with the achievement of optimal antibacterial concentrations, followed by oral contraceptives, which became much safer and more effective in combining estrogen and progestogen. In recent years there has been much progress in the use of combinations of highly active antiretroviral agents for patients with HIV/AIDS, including tuberculous complications [3]. Extensive therapeutic areas have been explored for the development of FDC, such as diabetes, cardiovascular and respiratory diseases, malaria, women's health, infectious diseases [4].

There are four types of pharmaceutical products combined with fixed doses, for which different development and registration requirements apply worldwide. (1) The new FDC product contains the same active ingredients in the same doses as

betul zaharat, maladiile cardiovasculare și respiratorii, malaria, sănătatea femeii, patologii infectioase [4].

Există patru tipuri de produse farmaceutice combinate cu doze fixe, pentru care la nivel mondial se aplică diferite cerințe legate de dezvoltare și înregistrare. (1) Produsul nou FDC conține aceiași principii activi în aceleași doze ca un alt FDC deja existent, adică este un „generic” al FDC existent. (2) Noul FDC conține aceleași principii active, doze și regim de utilizare ca și produsele monocomponente, și, alternativ, acestea se pot combina cu alt FDC. (3) Noul FDC combină principii active cunoscute, dar care nu au fost folosite anterior în combinație pentru această indicație. Tot în acest scenariu se înscriu și FDC cunoscute care vor fi utilizate într-un regim diferit de dozare. (4) Noul FDC conține una sau mai multe entități chimice noi [5]. Toate aceste tipuri de FDC pot fi utilizate pentru tratament în trei situații distincte: (1) ca terapie substituentă, în loc de două entități administrate separat; (2) terapie suplimentară, prin înlocuirea regimului, când pacientul primește unul din componente; (3) terapie combinată inițială [6].

Directivile OMS stipulează clar, că FDC trebuie să fie considerate drept medicamente noi, care sunt acceptabile numai atunci când combinația are un avantaj dovedit față de compuşii singuri administrați separat în ceea ce privește efectul terapeutic, siguranța sau conformitatea. Ele nu trebuie să fie tratate ca versiuni generice ale produselor monocomponent [7, 8].

Și FDA din SUA are politici clare, privind aprobarea produselor FDC: două sau mai multe medicamente pot fi combinate într-o singură formă de dozare atunci când fiecare component contribuie la efectele revendicate și combinația este sigură și eficientă pentru o populație semnificativă de pacienți care necesită o terapie concomitentă definită în prospectul medicamentului [9, 10].

Reguli similare atribuie produselor FDC și EMA [11, 12, 17]. Din aceste directive și reglementări se desprind cerințele clare atribuite produselor FDC: demonstrarea necesităților medicale pentru care acestea se elaborează, stabilirea clară a populațiilor de pacienți beneficiari, prezența raporturilor și a dozelor minime bine stabilite de principii activi, demonstrarea siguranței și a eficienței pentru grupurile preconizate de pacienți, asigurarea unui raport risc / beneficiu mai mic sau cel mult la fel ca și la componentele individuale, efectuarea studiilor farmacodinamice și farmacocinetice; cercetarea și documentarea strictă asupra proprietăților fizico-chimice, formulării, procesului de fabricație, controlului calității și stabilității produsului elaborat [16].

Formulările cu doză fixă pot oferi suficiente avantaje în comparație cu monoterapia tradițională. În primul rând trebuie de evidențiat creșterea complianței pacienților, prin utilizarea unui număr mai mic de medicamente, în special la pacienții cronici [18, 19]. Simplificarea schemei de dozare la fel este un factor important [20]. Creșterea eficacității tratamentului în comparație cu monoterapia este raportată în multe studii [21, 22]. Totodată, scade și intensitatea reacțiilor adverse [23]. Un număr mare de produse FDC sunt concepute pentru a crea efecte sinergice [24, 25, 26]. Inhibarea rezistenței microbiene prin combinarea agenților antibacterieni cu mecanisme de

another existing FDC, i.e. it is a generic of the existing FDC. (2) The new FDC contains the same active ingredients, doses and regimen of use as the one-component products, and alternatively they may be combined with another FDC. (3) The new FDC combines active principles known but not previously used in combination for this indication. Also known in this scenario are FDCs that will be used in a different dosing regimen. (4) The new FDC contains one or more new chemical entities [5]. All these types of FDC can be used for treatment in three distinct situations: (1) as substitute therapy, instead of two entities administered separately; (2) additional therapy, by replacing the regimen when the patient receives one of the components; (3) initial combination therapy [6].

The WHO directives clearly stipulate that FDCs should be considered as novel drugs, which are only acceptable when the combination has a proven advantage over the single compounds administered separately in terms of therapeutic effect, safety or compliance. They should not be treated as generic versions of one-component products [7, 8].

The US FDA also has clear policies for FDC approval: two or more drugs can be combined in a single dosage form when each component contributes to the claimed effects and the combination is safe and effective for a significant patient population that requires a concomitant therapy defined in the package leaflet [9, 10].

Similar rules apply to FDC and EMA products [11, 12, 17]. These directives and regulations provide clear requirements for FDC products: demonstration of the medical needs for which they are developed, clear determination of beneficiary patient populations, the presence of well-established ratios and minimum doses of active ingredients, demonstrating safety and efficacy for target patient groups, ensuring a risk / benefit ratio lower or at most the same as for the individual components, performing pharmacodynamic and pharmacokinetic studies, strict research and documentation on the physico-chemical properties, formulation, manufacturing process, quality control and stability of the developed product [16].

Fixed dose formulations may offer sufficient benefits compared to traditional monotherapy. First of all, it is necessary to highlight the increase of patient compliance, by using a smaller number of drugs, especially in chronic patients [18, 19]. Simplification of the dosing schedule is also an important factor [20]. Increased treatment efficacy compared to monotherapy is reported in many studies [21, 22]. At the same time, the intensity of adverse reactions decreases [23]. A large number of FDC products are designed to create synergistic effects [24-26]. Inhibition of microbial resistance by combining antibacterial agents with different mechanisms of action is a reasonable advantage in anti-infective therapy [20]. The reduction of treatment costs cannot be neglected by simplifying the management process of FDC products [27].

Currently, the number of FDC products is constantly growing, accounting for about 25% of the total number of new drugs approved by the FDA. On average, 5-6 FDCs have been recorded in each of the last 30 years, with a clear upward trend in this figure [28]. Thus, in 2019, 16 FDC products were approved, and in just 5 months of 2020 (January-May) another

acțiune diferite este un avantaj rezonabil în terapia antiinfecțioasă [20]. Nu poate fi de neglijat nici reducerea costurilor de tratament prin simplificarea procesului de gestionare a produselor FDC [27].

Actualmente, numărul de produse FDC este în continuă creștere, constituind circa 25% din numărul total de medicamente noi aprobate de către FDA. În medie, în fiecare din ultimii 30 de ani au fost înregistrate câte 5-6 FDC, cu o tendință vădită de creștere a acestei cifre [28]. Astfel, în anul 2019 au fost aprobate 16 produse FDC, iar în doar 5 luni a anului 2020 (ianuarie-mai) încă 8 produse [35]. Majoritatea FDC sunt forme farmaceutice orale, deși sunt disponibile și forme topice, parenterale sau de inhalare. Circa 90% din FDC conțin două principii active, alte 7% sunt cu trei componente.

Procesul de elaborare a FDC este unul mult mai laborios și complicat decât a produselor monocomponente. Pornind de la faptul, că componentele unei FDC posedă proprietăți fizico-chimice și biofarmaceutice diferite, sunt necesare procedee de formulare complexe pentru a asigura o biodisponibilitate performantă. Principalele probleme și provocări, care pot apărea în procesul de dezvoltare a FDC sunt legate de raporturile de doză ale componentelor active și numărul de concentrații selectate, incompatibilitatea fizico-chimică între componentele active sau componentele active și excipienții folosiți în formulare, interacțiunile medicament-medicament, modificări în eliberarea (sau dizolvarea) medicamentelor și în farmacocinetica componentelor active, necesitățile de dezvoltare a diferitelor metode de analiză și testare simultană pentru componente active, necesitatea de dezvoltare a noilor tehnologii combinate de formulare și administrare a medicamentelor, creșterea volumului (sau a masei) formei farmaceutice la doze mari, apariția unor caracteristici nedorite la prelucrare și fabricație, creșterea numărului parametrilor de calitate necesari de a fi testați în procesul de standardizare și în studiile de stabilitate [29].

Sunt destul de dificile combinațiile cu doze disproporționate, fiind complicat de atins o uniformitate bună a conținutului și optimizarea procesului. Proprietățile fizico-chimice diferite în stare solidă și soluție, dar și caracteristicile de prelucrare ale substanțelor active individuale necesită o atenție sporită. Este necesară și abordarea clasificării biofarmaceutice în vederea selectării design-ului, tehnologiei de formulare pentru asigurarea controlului asupra cedării, absorbției și bioechivalenței [30].

O provocare majoră este elaborarea metodelor de analiză pentru testarea simultană a fiecărui component din amestec. De regulă, sunt dezvoltate metode instrumentale complexe, de separare, cu grad sporit de specificitate și exactitate.

Toate principiile active din componența FDC trebuie evaluate la compatibilitate fizico-chimică, împreună cu excipienții lor, pentru a se asigura de lipsa interacțiunilor reciproce, capabile să genereze impurități. Incompatibilitatea dintre componentele active poate duce la instabilitatea fizico-chimică a produsului FDC, pierderea activității și probleme de siguranță. Testul de compatibilitate în FDC este întotdeauna primul pas în proiectarea formulării și dezvoltarea procesului [16].

Încă o etapă indispensabilă în elaborarea FDC este cerce-

er 8 produse [35]. Most FDCs are oral pharmaceutical forms, although topical, parenteral, or inhalation forms are also available. About 90% of FDCs contain two active ingredients, another 7% have three components.

The process of developing FDC is much more laborious and complicated than one-component products. Given that the components of an FDC have different physicochemical and biopharmaceutical properties, complex formulation procedures are required to ensure high bioavailability. The main problems and challenges that may arise in the development of FDC are related to: the dose ratios of the active components and the number of concentrations selected; physico-chemical incompatibility between the active components or active components and the excipients used in the formulations; drug-drug interactions; changes in the release (or dissolution) of drugs and in the pharmacokinetics of the active components; the need to develop different methods of simultaneous analysis and testing for active components; the need to develop new combined drug formulation and administration technologies; increasing the volume (or mass) of the pharmaceutical form at high doses; the appearance of undesirable characteristics in processing and manufacturing; increasing the number of quality parameters needed to be tested in the standardization process and in stability studies [29].

Combinations with disproportionate doses are quite difficult, being difficult to achieve good uniformity of content and process optimization. The different physicochemical properties in solid state and solution, but also the processing characteristics of individual active substances require increased attention. It is also necessary to address the biopharmaceutical classification in order to select the design, formulation technology to ensure control over release, absorption and bioequivalence [30].

A major challenge is the development of analytical methods for the simultaneous testing of each component from the mixture. As a rule, complex instrumental methods of separation are developed, with a high degree of specificity and accuracy.

All active ingredients in the FDC should be evaluated for physicochemical compatibility, together with their excipients, to ensure that there are no interactions capable of generating impurities. Incompatibility between the active components can lead to physico-chemical instability of the FDC product, loss of activity and safety issues. The FDC compatibility test is always the first step in formulation design and process development [16].

Another indispensable step in the elaboration of the FDC is the research of the bioequivalence between the combined product and the individual products administered jointly. This process is much more difficult than with single-drug formulations [31].

One of the key issues in the development of FDC is stability, which can be influenced by the chemical interaction between the active principles combined in a formulation. Stability research is regulated by ICH guidelines [32, 33].

The selection of the active principles from the FDC component is made based on the pharmacokinetic tests, the manu-

tarea bioechivalenței dintre produsul combinat și produsele individuale administrate în comun. Acest proces este mult mai dificil decât la formulările cu un singur medicament [31].

Una din problemele esențiale în dezvoltarea FDC este stabilitatea, care poate fi influențată de interacțiunea chimică între principiile active combinate într-o formulare. Cercetările de stabilitate sunt reglementate de ghidurile ICH [32, 33].

Selectarea principiilor activi din componența FDC se efectuează în baza profilurilor farmacocinetice, a posibilităților de fabricație și pornind de la nevoile nesatisfăcute clinice, prin demonstrarea integrității fizico-chimice.

Contribuții autohtone

Ideea elaborării produselor farmaceutice combinate autohtone a fost concepută și dezvoltată de către Boris Parii, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, remarcabil farmacolog, primul director al fostului Institut Național de Farmacie. Domnia sa a argumentat necesitatea petrecerii cercetărilor pentru elaborarea mai multor compoziții, printre care produsul Neamon Hepa, destinat tratamentului maladiilor hepatice, cu conținut de aspartat de arginină, spironolactonă și BioR sub formă de capsule. Acest produs elaborat în cadrul Centrului Științific al Medicamentului (CȘM) a USMF „Nicolae Testemițanu” a trecut deja investigațiile clinice și este la etapa perfectării dosarului pentru înregistrare. Aspartol, este un alt preparat combinat, conceput spre utilizare în encefalopatia hepatică, ciroza hepatică, intoxicații acute și cronice cu amoniac. În componența lui intră principiile active L-aspartat, L-arginină, L-acid malic, L-ornitina, L-aspartat și excipienți, sub formă de pulbere în sachete.

Conceptul de produse combinate a fost susținut și preluat de către profesorul universitar, doctor habilitat în științe farmaceutice, Vladimir Valica, directorul CȘM, care a promovat inițierea unei direcții noi de cercetare în cadrul centrului, dedicată elaborării și dezvoltării produselor farmaceutice combinate (coordonator Livia Uncu, doctor în științe farmaceutice, conferențiar universitar).

Așa cum a fost menționat, la baza elaborării combinațiilor cu doze fixe se află necesitatea acoperirii unor nevoi terapeutice în anumite domenii medicale. Prin frumoase și fructuoase colaborări dintre sectorul clinic și cel farmaceutic de cercetare au fost inițiate mai multe proiecte interdisciplinare în vederea elaborării unor noi produse combinate autohtone.

Actualmente, produsele combinate constituie circa 10% din numărul total de medicamente înregistrate în RM (conform Nomenclatorului de Stat la data de 30.04.2020), practic toate fiind din import, ceea ce nu este un factor favorizant pentru accesibilitatea populației la terapiile complexe.

Este demonstrat faptul, că medicamentele combinate sunt utilizate cu succes în terapia antibacteriană, inclusiv topică. Plăgile, arsurile infectate, dermatitele necesită asigurarea concomitentă a efectelor antibacterian, antiinflamator, regenerant, analgezic, pentru a reduce din durata tratamentului. Totodată, este foarte importantă selectarea compușilor antibacterieni, care ar fi eficienți și pentru care agenții patogeni nu ar dezvolta rezistență. În colaborare cu Viorel Prisăcari, doctor

facturing possibilities and starting from the unsatisfied clinical needs, by demonstrating the physico-chemical integrity.

Local contributions

The idea of elaborating local combined pharmaceutical products was conceived and developed by Boris Parii, habilitated doctor in medical sciences, university professor, remarkable pharmacologist, the first director of the former National Institute of Pharmacy. He argued the need for research to develop several compositions, including the product Neamon Hepa, intended for the treatment of liver disease, containing arginine aspartate, spironolactone and BioR in capsule form. This product developed within the Scientific Center of Medicine (SCM) of *Nicolae Testemitanu* SUMPh has already passed the clinical investigations and is at the stage of completing the file for registration. Aspartol is another combination preparation, designed for use in hepatic encephalopathy, liver cirrhosis, acute and chronic ammonia poisoning. It contains the active ingredients L-aspartate-L-arginine, L-malic acid, L-ornithine, L-aspartate, and excipients, in the form of powder in sachets.

The concept of combined products was supported and taken over by the university professor, habilitated doctor in pharmaceutical sciences, Vladimir Valica, director of CSM, who promoted the initiation of a new research direction within the center, dedicated to the elaboration and development of combined pharmaceutical products (coordinator Livia Uncu, PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor).

As mentioned, the basis for developing fixed-dose combinations is the need to cover therapeutic needs in certain medical fields. Through beautiful and fruitful collaborations between the clinical and pharmaceutical research sectors, several interdisciplinary projects have been initiated in order to develop new local combined products.

Currently, the combined products constitute about 10% of the total number of medicines registered in the Republic of Moldova (according to the State Nomenclature on 30.04.2020), practically all of them being imported, which is not a favorable factor for the accessibility of the population to complex therapies.

It has been shown that combination drugs are used successfully in antibacterial therapy, including topical therapy. Wounds, infected burns, dermatitis require the concomitant provision of antibacterial, anti-inflammatory, regenerating, analgesic effects to reduce the duration of treatment. At the same time, it is very important to select antibacterial compounds that would be effective and for which pathogens would not develop resistance. In collaboration with Viorel Prisăcari, habilitated doctor in medicine, university professor, MC of the AS of the Republic of Moldova, head of the Laboratory of Intrahospital Infections of *Nicolae Testemitanu* SUMPh, where the substance *Izohydrofural*, a local derivative of nitrofurans, was successfully investigated with pronounced antibacterial action, low toxicity and high stability, the doctoral research project “*Development, analysis and standardization of combined pharmaceutical forms with isohydrofural content*” was

abilitat în medicină, profesor universitar, MC al AȘ din RM, șeful Laboratorului de Infecții intraspitalicești al USMF „Nicolae Testemițanu”, unde a fost investigată cu succes substanța Izohidrafural, un derivat autohton din rândul nitrofuranilor cu acțiune antibacteriană pronunțată, toxicitate joasă și stabilitate înaltă, a fost realizat proiectul de cercetare doctorală „Elaborarea, analiza și standardizarea formelor farmaceutice combinate cu conținut de izohidrafural” (dr. șt. farm., Elena Donici). Au fost elaborate și cercetate trei unguente combinate: izohidrafural cu metiluracil; izohidrafural, metiluracil și benzocaină; izohidrafural cu fluocinolon acetamid, elaborate documentele analitice de normare a calității (DAN): proiectele Regulamentelor Tehnologice de producere și proiectele Monografiilor Farmaceutice. Acestea au fost implementate în secția Forme magistrale a Centrului Farmaceutic Universitar „Vasile Procopișin” al USMF „Nicolae Testemițanu” și în cadrul întreprinderii S.A. Farmaco, fiind obținute și trei certificate de inovator.

Un alt domeniu medical, unde este necesară o farmacoterapie combinată este otorinolaringologia, în special maladiile urechii. Afecțiunile inflamatorii ale urechii implică utilizarea remediilor antibacteriene, regenerative, antiinflamatoare, antihistaminice, simptomatice etc. Din numărul total de medicamente combinate înregistrate în RM, cele utilizate în afecțiunile auriculare ocupă un procent foarte mic, circa 0.16%, dintre care ½ constituie produse analgezice, anestezice și antiinflamatoare, restul fiind preponderent medicamente antiinfecțioase.

Utilizarea compușilor de origine sintetică cu acțiune antimicrobiană, prin combinarea acestora cu produse de origine vegetală reprezintă o direcție actuală în elaborarea noilor preparate combinate pentru tratamentul maladiilor inflamatorii. În contrast cu medicamentele de sinteză bazate pe o singură substanță, fitoterapicele își exercită efectul benefic printr-o acțiune adițională sau sinergică a mai multor compuși, care acționează asupra unuia sau mai multor situsuri țintă asociate unui proces fiziologic. În urma colaborării dintre CȘM (Uncu L., Parii S.) și Laboratorul de otorinolaringologie al USMF „Nicolae Testemițanu” (șef de laborator Mihail Maniuc, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar), au fost obținute produse medicamentoase combinate noi pentru tratamentul afecțiunilor auriculare.

Pentru prima dată s-a cercetat și argumentat acțiunea sinergică antibacteriană a uleiului volatil de busuioc și a ciprofloxacinei în aceeași formă farmaceutică ototopică, fiind elaborată compoziția, tehnologia de preparare, metodele de analiză și standardizare, cercetată stabilitatea, toxicitatea și elaborate proiectele DAN pentru aceste picături. În baza acestor studii a fost obținut certificat de inovare, cercetările fiind parte componentă a tezei de doctor habilitat în științe medicale „Eficacitatea diagnosticului și farmacoterapiei afecțiunilor analizatorului auditiv” (autor – Sergiu Parii, dr. șt. med., conf. univ.).

Ce-a de-a doua formă farmaceutică sub formă de picături auriculare conține ca principii active clorhidrat de ciprofloxacină, loratadină, dexametazonă și ulei volatil de busuioc. Această compoziție a fost brevetată (brevet de invenție MD 4291 C1) și actualmente este subiectul unui proiect de cerce-

carried out (PhD Elena Donici). Three combined ointments were developed and researched: isohydrofural with methyluracil; isohydrofural, methyluracil and benzocaine; isohydrofural with fluocinolon acetamide, elaborated the analytical documents of quality standardization (DAN), the projects of the Technological Regulations of production and the projects of the Pharmacopoeic Monographs. These were implemented in the master forms section of the “Vasile Procopișin” University Pharmaceutical Center of the Nicolae Testemitanu SUMPh and within the S.A. Farmaco, being obtained three certificates of innovator.

Another medical field where combined pharmacotherapy is needed is otorhinolaryngology, especially ear diseases. Inflammatory ear diseases involve the use of antibacterial, regenerative, anti-inflammatory, antihistamine, symptomatic remedies. Of the total number of combined drugs registered in the Republic of Moldova, those used in ear diseases occupy a very small percentage, about 0.16%, of which ½ are analgesic, anesthetic, and anti-inflammatory products, the rest being mainly anti-infective drugs.

The use of compounds of synthetic origin with antimicrobial action, by combining them with products of plant origin is a current direction in the development of new preparations combined for the treatment of inflammatory diseases. In contrast to synthetic drugs based on a single substance, phytotherapeutics exert their beneficial effect through an additional or synergistic action of several compounds that act on one or more target sites associated with a physiological process. Following the collaboration between Scientific Center of Medicine (Uncu L., Parii S.) and the Otorhinolaryngology Laboratory of Nicolae Testemitanu SUMPh (head of laboratory Mihail Maniuc, habilitated doctor in medical sciences, university professor), new combined medicinal products were obtained for treatment of ear diseases.

For the first time, the synergistic antibacterial action of volatile basil oil and ciprofloxacin in the same ototopical pharmaceutical form was researched and argued, the composition, preparation technology, analysis and standardization methods, stability, toxicity and DAN projects for these drops were elaborated. Based on these studies, a certificate of innovation was obtained, the research being part of the thesis of doctor habilitatus in medical sciences “Efficiency of diagnosis and pharmacotherapy of auditory analyzer diseases” (author – Sergiu Parii, PhD, associate professor).

The second pharmaceutical form in the form of ear drops contains as active ingredients ciprofloxacin hydrochloride, loratadine, dexamethasone and volatile basil oil. This composition was patented (patent MD 4291 C1) and is currently the subject of a doctoral research project at the completion stage “Development of a new combined drug for the treatment of otitis” (PhD student Eugeniu Nicolai).

Another combination of fixed doses for the treatment of otitis, which is in the development stage in the CSM involves the combination of isohydrofural with methyluracil in the form of ear drops, with the aim of replacing antibiotics with an antibacterial agent of another chemical class, to prevent resistance and increase the healing rate. The ototoxicity of

tare doctorală la etapa de finalizare „*Elaborarea unui produs medicamentos combinat nou pentru tratamentul otitelor*” (doctorand Eugeniu Nicolai).

Încă o combinație cu doze fixe destinată terapiei otitelor, care se află la etapa de elaborare în cadrul CȘM presupune asocierea izohidrafuralului cu metiluracil în formă de picături auriculare, având ca scop înlocuirea antibioticelor cu un agent antibacterian din altă clasă chimică, pentru a preveni rezistența și a spori rata de vindecare. S-a cercetat ototoxicitatea izohidrafuralului și metiluracilului, care vor fi aplicați pentru prima dată în terapia auriculară. Actualmente, se efectuează cercetări de preformulare și optimizare a compoziției.

O altă patologie întâlnită frecvent în otorinolaringologie sunt infecțiile fungice, care merită cea mai serioasă atenție atât la adulți, cât și la copii, deoarece otomicoza este diagnosticată în aproximativ 50% din toate cazurile de afecțiuni ale organelor ORL. Totodată, micozele adesea se asociază cu o infecție secundară de natură bacteriană, însoțită de manifestările inflamației. Din acest motiv, foarte frecvent tratamentul include nu doar remedii antimicotice, dar și antibacteriene. Pentru a evita problemele care pot apărea la aplicarea sistemică separată a medicației antifungice și antibacteriene (erori de dozare, durate de aplicare etc.) sunt preferate combinațiile topice de medicamente. O analiză a medicamentelor combinate auriculare existente pe piață denotă prezența unui număr destul de redus de remedii cu conținut de antifungice, majoritatea fiind asociate cu antiinflamatoare steroidiene. La moment, nu există combinații dintre antimicotice și antibacteriene fluorochinolone. De menționat, că majoritatea combinațiilor cu antifungice se prezintă sub formă de unguente sau creme, care sunt greu de aplicat. Aceste constatări argumentează necesitatea dezvoltării de noi combinații, cu aplicare topică facilitată (picături auriculare), care ar conține o substanță antifungică cu afinitate maximă asupra fungilor specifice otice, și o substanță antibacteriană. În acest aspect, în cadrul CȘM au fost inițiate cercetări în vederea elaborării unor picături auriculare combinate cu conținut de nitrat de econazol și clorhidrat de ciprofloxacina. S-a cercetat compatibilitatea fizico-chimică a acestor două substanțe și profilul lor farmacocinetic la aplicare topică, fiind obținute rezultate satisfăcătoare. S-a inițiat preformularea picăturilor auriculare, se lucrează la elaborarea metodelor de analiză și standardizare, a fost obținut certificatul de inovare.

Pierderea auzului este o problemă actuală, de proporții mondiale. În ultimul secol incidența afecțiunii a crescut mult. Conform datelor OMS, circa 466 mln de oameni la momentul de față suferă de o formă a hipoacuziei, dintre care 34 de mln sunt copii, iar spre anul 2050 aceasta cifră poate ajunge la 900 mln de oameni [36]. Pentru Republica Moldova, problema hipoacuziei, de asemenea este una foarte actuală. Dificultatea identificării mecanismului de apariție a acestei afecțiuni a determinat imposibilitatea stabilirii, până în prezent, a unui tratament eficient, care să asigure cu certitudine o recuperare auditivă satisfăcătoare după administrare. Dar în urma analizei datelor din literatura de specialitate au fost constatate câteva grupe de preparate utilizate în tratamentul hipoacuziei: vasodilatatoare cerebrale, nootrope, antiinflamatoare, an-

isohidrafural and methyluracil was investigated, which will be applied for the first time in atrial therapy. Preformulation and composition optimization research is currently being performed.

Another pathology commonly encountered in otorhinolaryngology are fungal infections, which deserve the most serious attention in both adults and children, because otomycosis is diagnosed in about 50% of all cases of ENT diseases. At the same time, mycoses are often associated with a secondary bacterial infection, accompanied by manifestations of inflammation. For this reason, very often the treatment includes not only antifungal remedies, but also antibacterial. To avoid problems that may occur with the separate systemic application of antifungal and antibacterial medication (dosing errors, application times etc.), topical drug combinations are preferred. An analysis of the combined ear medications on the market indicates the presence of a relatively small number of antifungal remedies, most of which are associated with steroidal anti-inflammatory drugs. Now, there are no combinations between antifungals and antibacterial fluoroquinolones. It should be noted that most combinations with antifungals come in the form of ointments or creams, which are difficult to apply. These findings argue the need to develop new combinations, with facilitated topical application (ear drops), which would contain an antifungal substance with maximum affinity on specific otic fungi, and an antibacterial substance. In this regard, research has been initiated within the CSM to develop ear drops combined with econazole nitrate and ciprofloxacin hydrochloride. The physico-chemical compatibility of these two substances and their pharmacokinetic profile at topical application were investigated, obtaining satisfactory results. The preformulation of the ear drops has been initiated, the elaboration and standardization methods are being elaborated, an innovation certificate has been obtained.

Hearing loss is a current problem of global proportions. In the last century, the incidence of the disease has increased greatly. According to WHO data, about 466 million people currently suffer from some form of hearing loss, of which 34 million are children, and by 2050 this figure could reach 900 million people [36]. For the Republic of Moldova, the issue of hearing loss is also a very current one. The difficulty of identifying the mechanism of occurrence of this condition has determined the impossibility of establishing, so far, an effective treatment, which would ensure with certainty a satisfactory hearing recovery after administration. But following the analysis of data from the literature, several groups of drugs used in the treatment of hearing loss were found cerebral vasodilators, nootropics, anti-inflammatory drugs, antioxidants. The multitude of drugs used in this disease is an incentive to identify the right combinations of active substances and the possibility of incorporating them in a single form with fixed doses of active ingredients. In collaboration with our colleagues, an original composition of medicinal substances consisting of nicergoline, piracetam and dry hawthorn extract is currently being researched. The compatibility of the active substances in the mechanical mixture was demonstrated, the acute toxicity, ototoxicity, antioxidant effect were studied. At the current

tioxidanți. Multitudinea de medicamente utilizate în maladia dată este un imbold de a identifica combinațiile potrivite dintre substanțele active și posibilitatea de a le incorpora într-o singură formă cu doze fixe de principii active. În colaborare cu colegii oreliști, actualmente este cercetată o compoziție originală de substanțe medicamentoase alcătuită din nicergolină, piracetam și extract uscat de păducel. A fost demonstrată compatibilitatea substanțelor active în amestec mecanic, studiată toxicitatea acută, ototoxicitatea, efectul antioxidant. La etapa actuală, se precaută posibilitatea incorporării principiilor active în capsule, fiind în derulare cercetările de preformulare-optimizare, a fost obținut și certificat de inovare.

Produsele farmaceutice menționate sunt subiectul cercetărilor complexe în cadrul unei teze de doctor habilitat cu tema aprobată „*Studiu preclinic privind elaborarea unor produse farmaceutice combinate cu aplicație în terapia afecțiunilor urechii*” (autor – Livia Uncu, dr. șt. farm., conf. univ.).

Un număr tot mai mare de dovezi experimentale, epidemiologice și fiziologice demonstrează pericolele hipopotasemiei și a altor tulburări electrolitice, care pot complica utilizarea cronică a medicamentelor diuretice la pacienții cu boli cardiovasculare. Tulburările de echilibru a potasiului sunt frecvente la pacienții care iau diuretice, și nu numai. Mărimea acestei probleme este deosebit de îngrijorătoare, datorită datelor convingătoare care leagă hipopotasemia la astfel de pacienți de instabilitatea electrolitică a inimii și de rezultatul letal după o leziune cardiacă acută. De aceea, corecția agravantă a hipopotasemiei este justificată la pacienții cu afecțiuni cardiovasculare [34]. Pentru tratarea hipopotasemiei se propune o combinație originală sub formă de pulbere perorală în sachete cu conținut de aspartat de potasiu, aspartat de magneziu, orotat de potasiu și spironolactonă, care va duce la scăderea substanțială a riscului complicațiilor cardiace și va asigura un tratament causal. Ideea acestei combinații îi aparține la fel profesorului B. Parii, și actualmente este dezvoltată în cadrul unui proiect de cercetare doctorală „*Elaborarea unui nou produs medicamentos combinat cu utilizare în hipopotasemie*” (doctorand Ecaterina Mazur).

Rezultatele tuturor cercetărilor enumerate sunt subiectul publicațiilor științifice în reviste internaționale cu factor de impact și naționale, sunt raportate la foruri internaționale, prezentate la expoziții de invenție peste hotarele țării cu obținerea medaliilor de aur, premii și diplome de prestigiu.

Oportunități, provocări, perspectivă

Cele mai importante provocări în elaborarea produselor FDC sunt legate de soluționarea problemelor apărute la diferite etape de cercetare-dezvoltare, enumerate mai sus. Combinațiile de medicamente pot avea toxicități, efecte adverse aditive sau sinergice și șanse crescute de interacțiuni multiple. De menționat și lipsa flexibilității dozării, dar și instabilitatea produselor FDC [7, 8, 14]. Aceste limitări ar putea fi reduse prin selectarea rațională a componentelor și a dozelor acestora, precum și prin utilizarea strategiilor de dezvoltare farmaceutică a produselor optimizate [13, 32].

Un factor important în desfășurarea cercetărilor de elaborare a produselor FDC autohtone este oportunitatea de a efectua unele investigații peste hotarele țării. Doctoranzii CȘM au

stage, the possibility of incorporating the active principles in the capsules is being avoided, as the pre-formulation-optimization research is ongoing, an innovation certificate has been obtained.

The mentioned pharmaceutical products are the subject of complex researches within a doctoral thesis with the approved topic “*Preclinical study on the elaboration of some pharmaceutical products combined with application in the therapy of ear diseases*” (author – Livia Uncu, PhD, associate professor).

A growing body of experimental, epidemiological, and physiological evidence demonstrates the dangers of hypokalemia and other electrolyte disturbances, which may complicate the chronic use of diuretic drugs in patients with cardiovascular disease. Potassium balance disorders are common in patients taking diuretics and more. The magnitude of this problem is particularly worrying, due to the convincing data linking hypokalemia in such patients to the electrolytic instability of the heart and the lethal outcome after an acute heart injury. Therefore, the aggravating correction of hypokalemia is justified in patients with cardiovascular disease [34]. For the treatment of hypokalemia, an original combination in the form of oral powder in sachets containing potassium aspartate, magnesium aspartate, potassium orotate and spironolactone is proposed, which will substantially reduce the risk of cardiac complications and provide causal treatment. The idea for this combination also belongs to Professor Parii B. and is currently being developed in a doctoral research project “*Development of a new combined drug with use in hypokalemia*” (PhD student Ecaterina Mazur).

The results of all the listed researches are the subject of scientific publications in international and impact journals, are reported at international forums, presented at inventions exhibitions abroad with gold medals, awards and prestigious diplomas.

Opportunities, challenges, perspectives

The most important challenges in the development of FDC products are related to solving the problems that occurred at different stages of research and development, listed above. Drug combinations may have toxicity effects, additive or synergistic side effects and an increased chance of multiple interactions. Also, worth mentioning is the lack of dosing flexibility, but also the instability of FDC products [7, 8, 14]. These limitations could be reduced by rational selection of components and their doses, as well as by using strategies for the pharmaceutical development of optimized products [13, 32].

An important factor in conducting research on the development of domestic FDC products is the opportunity to conduct some investigations abroad. CSM PhD students have repeatedly won research mobility scholarships under the CEEPUS program in prestigious university centers in Austria, Poland, the Czech Republic, Slovakia, Croatia, Romania, where they have had access to modern equipment, techniques and advanced methods. At the same time, by capitalizing on the close collaboration relations with the Romanian faculties of pharmacy (Cluj Napoca, Bucharest, Iasi, Targu Mures, Timisoara), joint researches are carried out, guided by teachers from the neigh-

câștigat de repetate ori burse de mobilitate de cercetare în cadrul programului CEEPUS în centre universitare prestigioase din Austria, Polonia, Cehia, Slovacia, Croația, România, unde au avut acces la aparatură modernă, tehnici și metode avansate. Totodată, prin valorificarea relațiilor strânse de colaborare cu facultățile de farmacie din România (Cluj Napoca, București, Iași, Târgu Mureș, Timișoara) sunt efectuate cercetări comune, ghidate de cadre didactico-științifice din țara vecină, care sunt și membri ai grupurilor de coordonare la proiectele de doctorat.

În perspectivă sunt investigate posibilități de abordare și a altor domenii terapeutice, suntem deschiși pentru colaborare cu colegii din sectorul clinic, la noi idei și proiecte de cercetare.

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

Actualmente, FDC ocupă un rol esențial în terapia antivirală. 22 de produse combinate antiretrovirale sunt acceptate la nivel mondial în diverse scheme de tratament a infecțiilor virale [37]. Unele din ele au fost incluse și în schemele de tratament a bolnavilor de COVID-19, fiind obținute rezultate promițătoare. Căutarea de noi agenți antivirali și valorificarea potențialului celor existenți este o preocupare stringentă a întregii comunități științifice mondiale. În acest aspect, echipa de cercetători din cadrul CȘM este în căutare de inițiative și colaborări cu parteneri din exterior, de oportunități și posibilități de inițiere a studiilor privind argumentarea unor asocieri antivirale combinate. Este necesară conjugarea eforturilor specialiștilor din diverse domenii – virusologi, epidemiologi, farmacologi, farmaciști, prin participare în proiecte comune de cercetare, valorificarea materiei prime locale, inclusiv a potențialului produselor vegetale.

Concluzii

Această direcție de cercetare, consacrată elaborării produselor FDC este una promițătoare, cu șanse reale de succes și aplicabilitate practică datorită actualității și perspectivelor de dezvoltare la nivel mondial. Preocupările de viitor sunt legate de implicarea activă și încadrarea în cercetări internaționale prin aplicarea la proiecte; dezvoltarea de noi tematici de cercetare în colaborare cu sectorul clinic, conlucrarea mai strânsă cu companiile autohtone producătoare de medicamente și implementarea realizărilor obținute prin transfer tehnologic pentru a putea extinde portofoliul existent la nivel național de forme farmaceutice combinate eficiente și accesibile prin scăderea costurilor de cercetare-dezvoltare și creșterea competitivității industriei farmaceutice autohtone, instruirea și implicarea în cercetare a personalului tânăr și creșterea adaptabilității resurselor umane din domeniul cercetării farmaceutice la provocările și evoluția rapidă a domeniului.

Referințe / references

1. Politica de stat în domeniul medicamentului. Hotărârea Parlamentului Republicii Moldova nr. 1352 din 03-10-2002 cu privire la aprobarea politicii de stat în domeniul medicamentului, publicat: 07-11-2002 în monitorul oficial nr. 149 art. 1161.
2. Gupta Y., Ramachandran S. Fixed dose drug combinations: is-

boring country, who are also members of coordination groups for doctoral projects.

In perspective, possibilities of approach and other therapeutic fields are investigated, we are open for collaboration with colleagues from the clinical sector, to new ideas and research projects.

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

FDC currently plays a key role in antiviral therapy. 22 combined antiretroviral products are accepted worldwide in various treatment schemes for viral infections [37]. Some of them have also been included in the treatment schemes of COVID-19 patients, with promising results. The search for new antiviral agents and harnessing the potential of existing ones is a pressing concern of the entire global scientific community. In this respect, the team of researchers within the CSM is looking for initiatives and collaborations with external partners, opportunities, and possibilities to initiate studies on the argumentation of combined antiviral associations. It is necessary to combine the efforts of specialists in various fields – virologists, epidemiologists, pharmacologists, pharmacists, by participating in joint research projects, capitalizing on local raw materials, including the potential of plant products.

Conclusions

This research direction, dedicated to the development of FDC products is a promising one, with real chances of success and practical applicability due to the topicality and development prospects worldwide. Future concerns are related to active involvement and integration in international research by applying to projects, development of new research topics in collaboration with the clinical sector, closer cooperation with domestic drug companies and implementation of achievements through technology transfer in order to expand the existing national portfolio of combined and efficient pharmaceutical forms by reducing research and development costs and increasing the competitiveness of the domestic pharmaceutical industry, training and involvement of young staff in research and increasing the adaptability of human resources in the field of pharmaceutical research to the challenges and rapid evolution of the field.

- sues and challenges in India. *Indian J. Pharmacol.*, 2016; 48 (4): 347-349. doi:10.4103/0253-7613.186200.
3. Wertheimer A. The economics of polypharmacology: fixed dose combinations and drug cocktails. *Curr. Med. Chem.*, 2013; 20:1635-8.

4. Arya D. *et al.* Clinical benefits of fixed dose combinations translated to improved patient compliance. *Journal of the Association of Physicians of India*, december 2019; Vol. 67, p. 58-64. https://www.japi.org/december_2019/10-ra.pdf.
5. World Health Organization. Annex 5, Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products [WHO Technical Report 2]. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesRegistrationFixedDoseCombinationTRS929Annex5.pdf?ua=1.
6. Ole J. *et al.* Analysis of the authorized target populations for fixed dose combination products between 2000 and 2017 reveals discrepancies between EMA's and FDA's views on initial dual-therapy. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 2019; 1-6. doi.org/10.1177/2168479019836976.
7. WHO drug information, 2003; 17 (3): 143-227.
8. WHO expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. *WHO Tech. Rep. Ser.*, 2005; 929.
9. FDA Guidance for industry fixed dose combinations, copackaged drug products, and single entity versions of previously approved antiretrovirals for the treatment of HIV. *Rockville*, 2006.
10. FDA Fixed-combination and co-packaged drugs: applications for approval and combinations of active ingredients under consideration for inclusion in an over-the-counter monograph. Proposed rule, Federal Register, 12/23/2015.
11. EMA Guideline on pharmaceutical fixed combination products. European Medicines Agency, 2006; London.
12. EMA Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. European Medicines Agency, 2015; London.
13. Pourkavoos N. Unique risks, benefits, and challenges of developing drug-drug combination products in a pharmaceutical industrial setting. *Combination Products in Therapy*, 2012; 2. <https://doi.org/10.1007/s13556-012-0002-2>.
14. Desai D., Wang J., Wen H., Li X., Timmins P. Formulation design, challenges, and development considerations for fixed dose combination (FDC) of oral solid dosage forms. *Pharm. Dev. Technol.*, 2013; 18 (6): 1265-1276. doi: 10.3109/10837450.2012.660699.
15. Hiremath P., Bhonsle S., Thumma S., Vemulapalli V. Recent patents on oral combination drug delivery and formulations. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.*, 2011; 5: 52-60.
16. Cheol M., Euichaul O. Rationale and strategies for formulation development of oral fixed dose combination drug products. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2016; 46 (7). doi: 10.1007/s40005-016-0286-4.
17. Guideline on Fixed Combination Medicinal Products, CPMP/EWP/240/95 Rev. 1, European Medicines Agency, page 3, London, 21 February 2008.
18. Penali K., Jansen F., Single-day, three-dose treatment with fixed dose combination artesunate / sulfamethoxyprazine / pyrimethamine to cure Plasmodium falciparum malaria. *Int. J. Infect. Diseases*, 2018; 12 (4): 430437.
19. Drug update, regional drug and therapeutics centre, fixed dose combinations, Part 1, October 2008.
20. Blomberg B. *et al.* The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis, *Bulletin of the World Health Organization*, 2001; 79: 61-68.
21. Wang J. *et al.* Acarbose plus metformin fixed-dose combination outperforms acarbose monotherapy for type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pr.*, 2013; 102 (1): 16-24.
22. Donohue J. *et al.* Efficacy and safety of once-daily umeclidinium / vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (10): 1538-46.
23. Gupta A., Arshad S. Poulter N. Agents: a meta-analysis compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of anti-hypertensive. *Hypertension*, 2010; 55 (2): 399-407.
24. Davies G. Fixed-dose combination for adults accessing antiretroviral therapy. *Afr. J. HIV Med.*, 2013; 14 (1): 41-43.
25. Szałek E. *et al.* The pharmacokinetics of the effervescent vs. conventional tramadol / paracetamol fixed-dose combination tablet in patients after total gastric resection. *Pharmacol. Rep.*, 2014; 66: 159-164.
26. Schoor J. A review of weak opioids used in combination with other analgesics to treat low back pain. *S. Afr. Pharm. J.*, 2012; 79 (2): 10-12.
27. Hao J. Economics of fixed-dose combination drugs approved in the United States (2015). doctoral dissertations. https://scholarworks.umass.edu/dissertations_2/528.
28. Kararli T., Sedo K., Bossart J. Fixed-dose combination products. A review (Part 1 – introduction). *Drug Dev. Deliv.*, 2014; 14 (2): 32-35.
29. Siew A. Fixed-dose combinations. *Pharm. Technol.* 2015; 39 (4): 36-39.
30. Desai D., Rao V., Guo H., Li D., Stein D., Hu F., Kiesnowski C. An active film-coating approach to enhance chemical stability of a potent drug molecule. *Pharm. Dev. Technol.*, 2012; 17, 227-235.
31. Mitra A., Wu Y. Challenges and opportunities in achieving bioequivalence for fixed-dose combination products. *AAPS J.*, 2012; 14: 646-655.
32. Dierickx L., Remon J., Vervaet C. Co-extrusion as manufacturing technique for multilayer mini-matrices with dual drug release. *Eur J. Pharm. Biopharm.*, 2013; 85: 1157-1163.
33. ICH guidelines, Q1A (R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products (revision 2), International Conference on Harmonization. https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf.
34. Schulman M., Narins R. Hypokalemia and cardiovascular disease. *The American journal of cardiology*, March 6 1990; Volume 65, Issue 10, Pages E4-E9.
35. <https://www.drugs.com/newdrugs-archive/january-2020.html> Accesat mai 2020.
36. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/deafness-and-hearing-loss> Accesat mai 2020.
37. https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/htmltables/2/7176_Accesat_iunie_2020.