

PROGRAM DE STAT

“Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale” pentru anii 2007-2010

Cuvinte cheie:

- ✓ Medicament
- ✓ Produse farmaceutice
- ✓ Autohton sau indigen
- ✓ GMP – bună practică de producere
- ✓ GCP – bună practică de studiu clinic
- ✓ CNE – Comitetul Național de Etică

Momentul cheie:

Aprovizionarea cu medicamente calitative, eficiente, inofensive și accesibile determină în mare măsură viabilitatea sistemului de sănătate din țară

**Instituția responsabilă:
USMF “N. Testemițanu”**

Conducătorul programului :
V. Ghicavi - profesor universitar,
specialist principal al MS RM

Scopul programului “Elaborarea și implementarea noilor preparate farmaceutice în baza utilizării materiei prime locale”:

constă în consolidarea forțelor (posibilităților) de cercetare-dezvoltare și coordonarea activităților științifice din țară în vederea cercetării, elaborării și implementării medicamentelor originale autohtone noi preponderent în baza materiei prime locale și asigurarea populației cu medicamente calitative, inofensive, eficiente și accesibile.

Obiectivele principale ale procesului de elaborare a medicamentelor:

- prin tehnologii de sinteză și obținere a substanțelor biologic active din plante de a efectua studiul și elaborarea medicamentelor;
- pe cale sintetică și în baza materiei prime locale vegetale de a obține, cerceta și elabora noi medicamente antibacteriene și antifungice de noi generații, mai inofensive și cu un spectru mai larg de acțiune; preparate noi antiaterogene de origine algală;
- în baza deșeurilor industriale prezente în cantități enorme în țară (semințe, sâmburi, coji de sâmburi etc.) de obținut diverse tipuri de uleiuri (cu proprietăți regeneratoare și citoprotectoare), coloranți, substanțe astringente și absorbante, antioxidanți lipo- și hidrosolubili;
- în baza materiei prime vegetale și entomologice de obținut, de studiat, de elaborat și de implementat noi produse antivirale, imunostimulatoare și hepatoprotectoare foarte necesare în tratamentul maladiilor virale (hepatite, HIV, herpes), stărilor imunodeficitare etc.;
- sinteza și studiul respectiv al medicamentelor antineoplazice și celor utilizate în dereglările hemostazice;
- în baza materiei prime de import de a organiza producerea medicamentelor esențiale și vital necesare.

Direcțiile principale de activități în cadrul Programului:

- 1. Organizarea lucrărilor de sinteză a compușilor respectivi și obținerea substanțelor biologice active din materia primă vegetală, animală, minerală și entomologică;**
- 2. Organizarea și înzestrarea cu echipament modern a laboratoarelor studiului preclinic (toxicologic, farmacologic și farmaceutic) a substanțelor biologice active presupuse în calitate de medicamente;**
- 3. Organizarea și efectuarea cercetărilor clinice randomizate ale substanțelor biologice active;**
- 4. Organizarea înregistrării și autorizării medicamentelor;**
- 5. Implementarea medicamentelor în practica medicală și supravegherea post-marketing a eficacității, comportării și inofensivității lor;**
- 6. Eșalonarea în timp a acțiunilor folosind rațional, bine argumentat, resursele (umane, financiare, materiale) disponibile;**
- 7. Alinierea rațională la strategia de dezvoltare a cercetărilor științifice în domeniul medicamentului și industriei farmaceutice cu respectarea cerințelor și regulilor de bună practică (GLP, GCP, GMP, etc.), stabilite de organismele internaționale în domeniu.**

Structura programului

Lucrările Programului de Stat se desfășoară în cadrul următoarelor 7 proiecte:

Codul	Denumirea	Instituția executoare, conducătorul proiectului, gradul științific	Costul (mii lei) (2007)	Sursa de finanțare
052/p	Obținerea, studiul proprietăților antibacteriene și farmaceutice, elaborarea documentației analitice de normare a calității și tehnologiei de preparare a remediului „Izohidrofural”	MS, USMF „N. Testemițanu”, dr. hab. Viorel Prisăcari	150,0	Bugetul de Stat
053/p	Crearea și elaborarea unui nou enterosorbent autohton Medicas-E	MS, USMF „N. Testemițanu”, dr. veaceslav Gonciar	140,0	
054/p	Produse entomologice cu proprietăți hepatoprotectoare, imunomodulatoare și antiinflamatoare	MS, USMF „N. Testemițanu”, dr. Nicolae Bacinschi	120,0	
055/p	Preparate antiaterogene de origine algală	AȘM, Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, acad. Valeriu Rudic	170,0	
056/p	Prođuși izotioureici vasoactivi	MS, USMF „N. Testemițanu”, dr. hab. Victor Ghicavii	200,0	
057/p	Medicamentele vegetale cu acțiune regeneratoare și citoprotectoare	MS, USMF „N. Testemițanu”, Dr. Vadim Gavriliuța	80,0	
088/p	Elaborarea tehnologiilor de selectare și cercetare a substanțelor biologice active la plantele medicinale Aerva Ranata și Rosmarinus Officinalis L. în scopul obținerii unor medicamente autohtone	AȘM, Grădina Botanică (Institut), acad. Alexandru Ciubotaru	140,0	
Total:			1000,0	

Componenta Nominală a Consiliului Științific al Programului de Stat

<i>No</i>	<i>Numele prenumele</i>	<i>Locul de muncă de bază, funcția</i>	<i>Titlul științific</i>	<i>tel., fax, e-mail</i>
1	Ghicavii Victor	USMF "N.Testemițanu", șef catedră Farmacologie și Farmacologie clinică, președinte al programului, conducător de proiect	Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	tel.: 205412 fax.:733805 E-mail: pharmadv@mednet.md
2	Prisăcari Viorel	USMF "N.Testemițanu", prorector, conducător de proiect	Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar	tel.: 241782 205219 E-mail: usmfstiinta@mail.md
3	Ciubotaru Alexandru	Grădina Botanică AȘM, conducător de proiect	Academician Doctor habilitat în științe biologice,	tel.: 523589 738868
4	Rudic Valeriu	Institutul de Microbiologie și Biotehnologie AȘM, conducător de proiect	Academician	tel.: 577535 793201 Mobil: 069406368
5	Bacinski Nicolae	USMF "N.Testemițanu", conferențiar, conducător de proiect	Doctor în științe medicale	tel.: 205414
6	Goncear Veaceslav	USMF "N.Testemițanu", șef catedră Farmacologie, conferențiar, conducător de proiect	Doctor în științe medicale	tel.: 727494 205401
7	Gavriluța Vadim	USMF "N.Testemițanu", conferențiar, conducător de proiect	Doctor în științe medicale, secretar	tel.: 205413

EXECUTORII PROGRAMULUI DE STAT:

Instituții academice – 2

- Institutul de Microbiologie și Biotehnologie – 1 proiect
- Grădina Botanică – 1 proiect

Instituții universitare – 1

- USMF “N. Testemițanu” – 5 proiecte

Colaboratorii implicați în realizarea proiectelor Programului (7 proiecte):

Academicieni – 3

Doctori habilitați în științe - 11

Doctori în științe – 23

Cercetători științifici – 25

Cercetători științifici stagieri – 6

Cercetători laboranți – 9

Contabili, economiști – 8

TOTAL – 85 persoane

Cercetători științifici până la 35 ani – 28, ce constituie 29%

Beneficiarii programului:

- ✓ **Sistemul de sănătate din țară**
- ✓ **medicina**
- ✓ **industria farmaceutică**
- ✓ **populația**

Programul de stat va da posibilitate

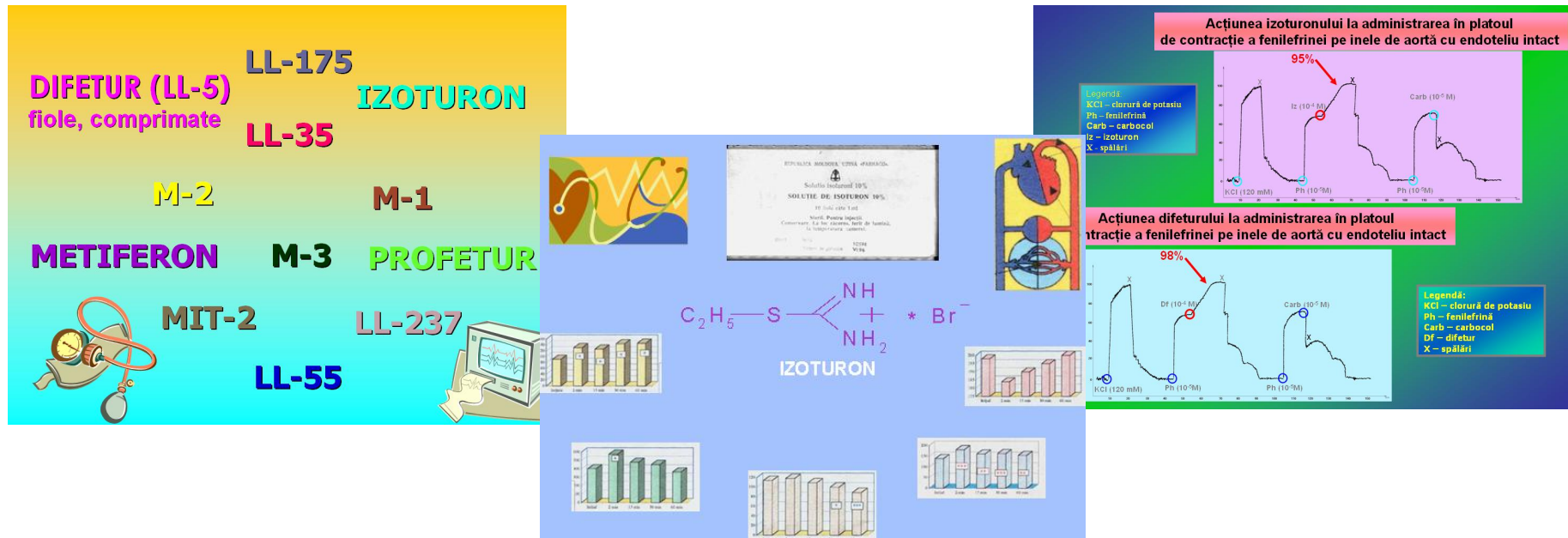
► *în general de a:*

- **extinde cercetările științifice preclinice și clinice în domeniul medicamentului cu folosirea rațională a potențialului intelectual din țară**
- **contribui la formarea bazei științifice de dezvoltare a industriei farmaceutice naționale prin implementarea în producere a preparatelor medicamentoase originale noi de proveniență vegetală, animală, entomologică și sintetică în baza materiei prime locale și creerea noilor locuri de muncă**
- **spori sortimentul de medicamente autohtone originale și nivelul de asigurare a instituțiilor medicale și a populației cu medicamente de primă necesitate eficiente, inofensive și accesibile (prezente pe piața farmaceutică și mai puțin costisitoare)**
- **reduce semnificativ cheltuielile achiziționării medicamentelor și costul tratamentului**
- **contribui în măsura posibilităților la ameliorarea economiei țării, deoarece industria farmaceutică este una din cele mai rentabile**

► ***rezultate intermediare (a. 2007):***

1. În 5 proiecte s-au efectuat lucrările pentru obținerea substanțelor biologice active din materia primă autohtonă și prin sinteză, cu studierea ulterioară a inofensivității (toxicitatea acută și cronică, teratogenitatea, embriotoxicitatea etc.) și efectelor specifice ale:

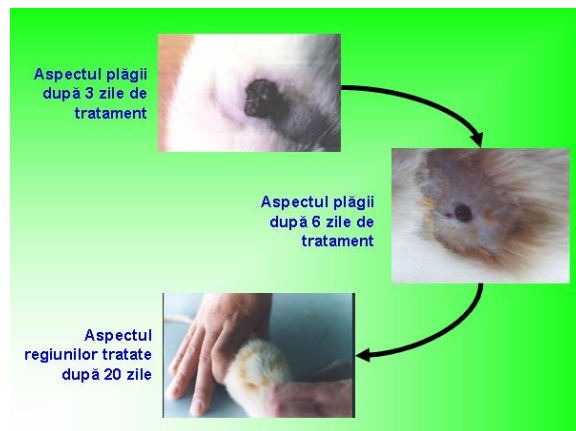
**a) 4 compuși izotioureici și alchilizotioureici (izoturon, profetur, metiferon, benzituron);
(proiect 056/P; Cond. – prof. univ. V. Ghicavîi).**



Preparate cu proprietăți vasoconstrictoare (antihipotensive sau hipertensive) mai avantajoase celor existente la moment și posibile utilizate la diverse etape ale asistenței medicale de urgență (locul accidental, transportare, ambulator și reanimare spitalicească), în hemodializă, cardiochirurgie, ginecologie, neurologie etc.

- b) 4 tipuri de uleiuri (din semințe de struguri – Regesan, nucă, semințe de struguri și spirulină, semințe de gutui, bostan) cu acțiune regeneratoare, citoprotectoare, antioxidantă, antiinflamatoare și antiaderențială; (proiect 057/P); Cond. - conf. univ. V. Gavriluță, consult. – prof. univ. V. Ghicavîi**

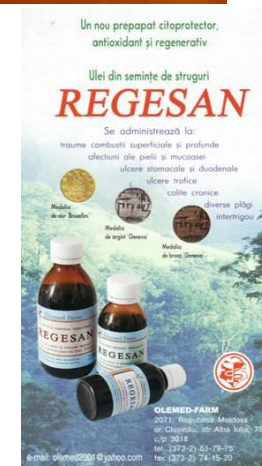
Regeneratoare:



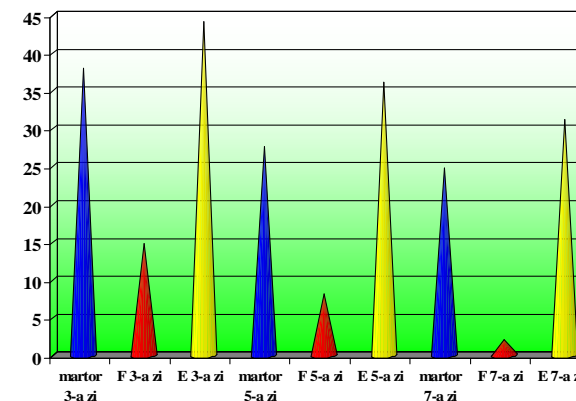
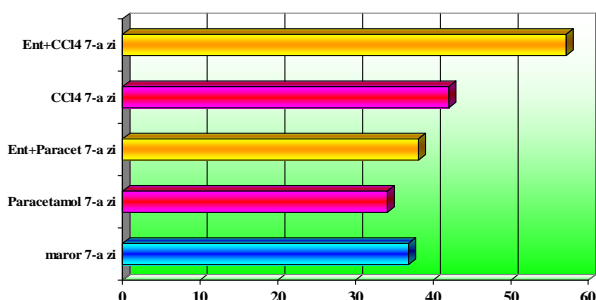
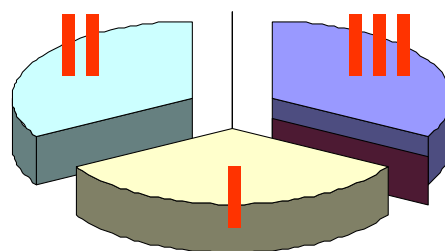
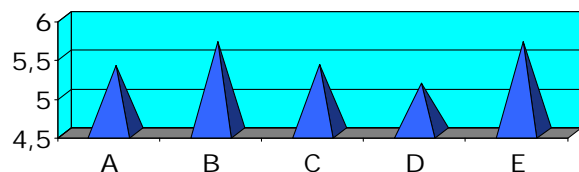
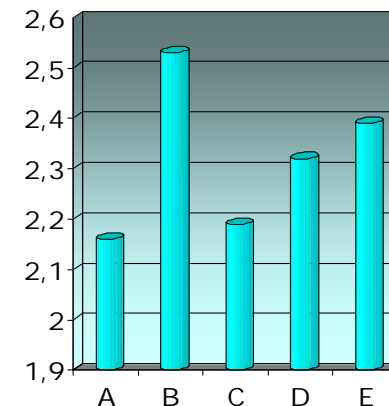
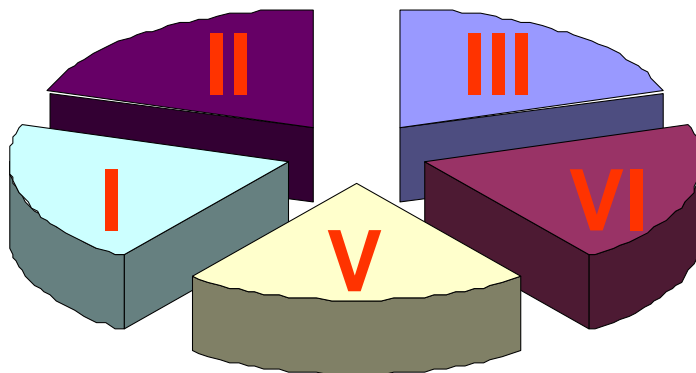
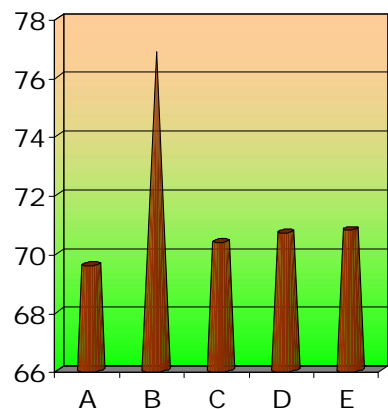
Antiaderențială:



Vor fi propuse ca gastroprotectoare în ulcere peptice, regeneratoare și citoprotectoare în ulcere trofice, plăgi, combustii, ca antiaderențiale în intervenții chirurgicale.

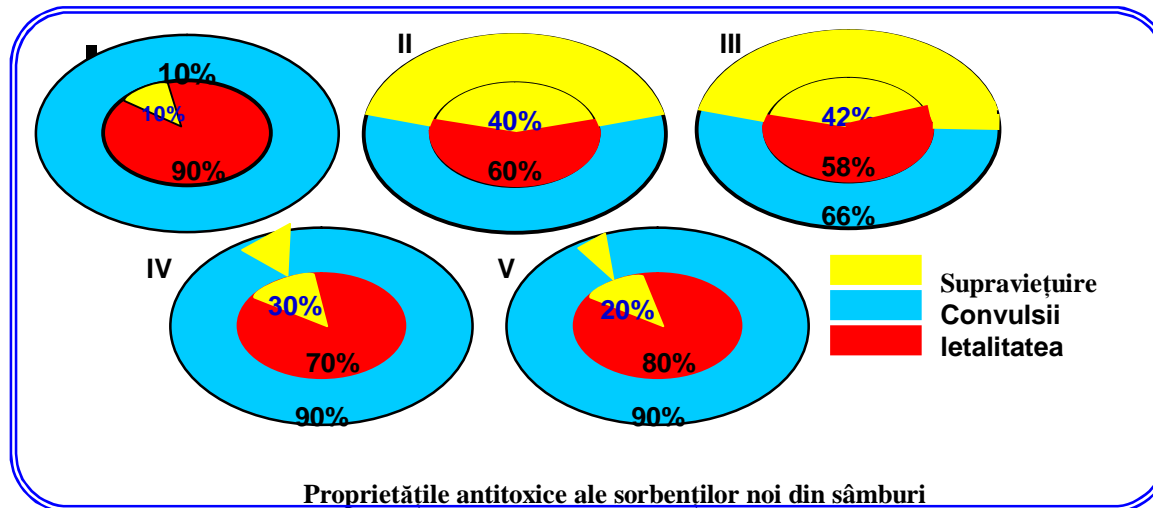


c) 4 preparate entomologice (adenoprosin, entoheptin, imupurin și imuheptin) cu acțiune antiinflamatoare, hepatoprotectoare și imunomodulatoare;
 (proiect 054/P, cond. - conf. univ. N. Bacinschi, consult. – prof. univers. V. Ghicavîi);



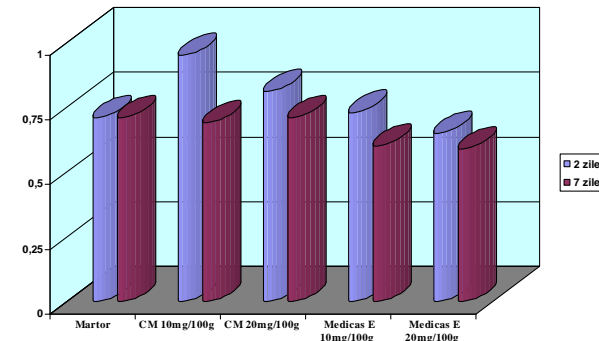
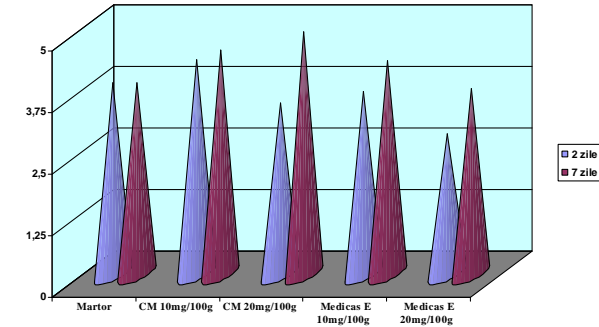
Preconizate în tratamentul adenomului de prostată, prostatitei, maladiilor virale (hepatite, herpes) și stărilor imunodeficitare.

d) 4 serii ale cărbunelui activ **Medicas - E 350, obținute din deșeurile industriale prezente în cantități enorme în țară (**coajă de nucă, sîmburi de fructe, semințe de struguri etc.**), cu acțiune adsorbantă (proiect 053/P; Cond. – conf. univ. V. Gonciar);**



I - pentetrazol (100 mg/kg) - control (20 mg)
 II - pentetrazol + CM (20 mg) (20 mg)
 III - pentetrazol + Medicas E (20 mg)

IV - pentetrazol + CAU-5
 V - pentetrazol +VCAU-7

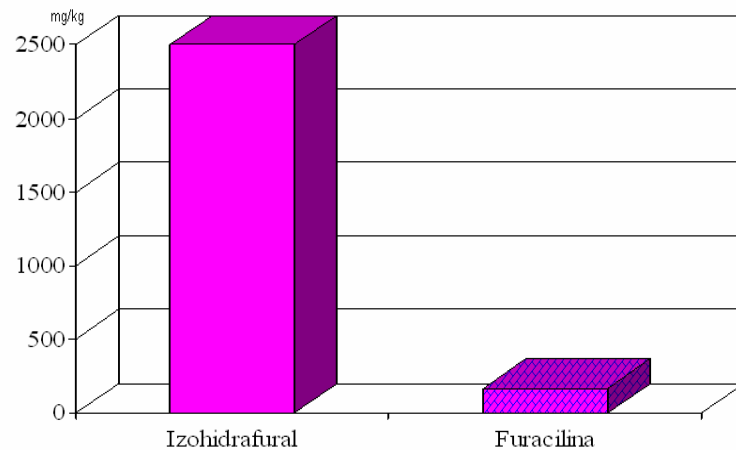


Preparatul va contribui la optimizarea enterosorbției în detoxicarea organismului uman de diverse substanțe endogene (în tratamentul complex al afecțiunilor somatice) și exogene (diferite intoxicații: chimice, medicamentoase etc.).

e) unui compus antibacterian - “Izohidrafural” – de generație nouă, mai inofensiv și cu spectru mai larg de acțiune (proiect 052/P; Conduc. – prof. univ. V. Prisăcari);

Toxicitatea acută (LD₅₀) a Izohidrafuralului în comparație cu prototipul - furacilina

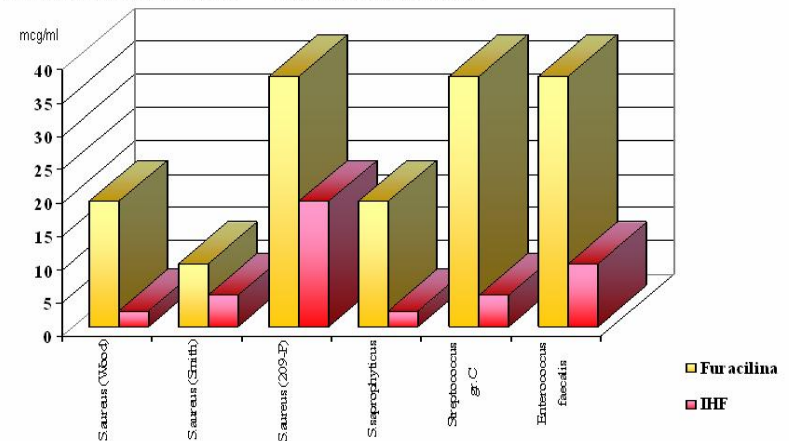
Determinarea toxicității acute s-a efectuat pe 160 șobolani. Pe baza observațiilor a fost determinat tabloul clinic al toxicității și calculat LD₅₀. Doza toxică (LD₅₀) a substanței în cazul administrării unice “per os” e mai >2000 mg/kg masa corporală, ce de 12 ori prevalează activitatea prototipului - furacilina.



Activitatea antibacteriană a substanței Izohidrafural în comparație cu prototipul - furacilina

	Concentrația μg/ml	Microorganisme									
		S. aureus			Staph. saprophyticus	Enter. faecalis	E. coli	S. typhimurium	K. pneumoniae	P. aeruginosa	P. vulgaris
		Wood	Smith	209-P							
Furacilina	CMI* CMB**	9,35 18,7	9,35 9,35	18,7 37,5	9,35 18,7	37,5 75	18,7 37,5	75 150	>300 >300	>300 >300	150 300
IHF seria 1	CMI CMB	2,33 2,33	4,67 4,67	2,33 4,67	0,58 1,16	9,35 >300	9,35 18,7	150 >300	300 >300	300 >300	9,35 9,35
IHF seria 2	CMI CMB	2,33 2,33	4,67 4,67	4,67 18,7	2,33 2,33	4,67 >300	9,35 18,7	75 >300	300 >300	300 >300	9,35 9,35
IHF seria 3	CMI CMB	2,33 2,33	2,33 4,67	2,33 2,33	2,33 2,33	4,67 >300	4,67 18,7	75 >300	300 >300	300 >300	9,35 9,35

CMI* - concentrația minimală de inhibare CMB** - concentrația minimală bactericidă



f) Întocmirea documentației normativ-analitice (DNA) pentru substanțele biologice active enumerate mai sus și a formelor lor farmaceutice.

SA „Farmaco”

“COORDONAT”

Vicepreședinte al

Comisiei Medicamentului
doctor habilitat în farmacie,
profesor universitar

Eugen Diug
28 octombrie 2005

“COORDONAT”

Șef Laborator Cercetări
Farmaceutice, Expertiză și
Standardizarea Medicamentului
a Institutului Național de Farmacie



doctor habilitat în farmacie,
profesor universitar
Vladimir Valica
2005

REGULAMENT TEHNOLOGIC

DE PRODUCERE

Denumirea produsului farmaceutic

Soluție Difetur 10% pentru injecții 1ml

MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ

Profeturum

MFT MD-08/

Profetur

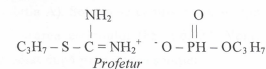
se pune în aplicare pentru prima

DCI: Profeturum

Pusă în aplicare de la
« » 2005

Valabilă până la
« » 20

Izopropilfosfit- S-izopropilizotiuroniu



C₇H₁₉N₂O₃PS Masa moleculară 242g/mol

Conținut de C₇H₁₉N₂O₃PS de cel puțin 99% recalculat pentru
substanță uscată.



MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ

Isoturonum

MF-MD 08/0500 - 07.03

Isoturon

În loc de MF-MD 08/0091-05.97

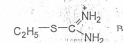
S-etilizotiuroniu bromid

Pusă în aplicare de

« 28 » iulie

Valabilă până la

« 28 » iulie



C₇H₁₆BrN₂S

M.m 185,09

Preparatul medicamentos conține cel puțin 98,5% isoturon recal
uscat.

Proprietatea întreprinderii

Repro:

S.A. „Farmaco”

Str. Vadul lui Vodă, 2, mun. Chișinău
Republica Moldova



“Aprobat”
Viceministru Sănătății
D. Tintuc
2002

MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ

Soluție Isoturon 10 %
pro injecționibus

MF-MD 08/0091 - 05.97

Soluție injectabilă de Izoturon 10 %

Se pune în aplicare în loc de MF MD-
08/0092-05.97

Pusă în aplicare

« 16 » iulie 2002

Valabilă până la

« 16 » iulie 2007

Prezenta Monografie Farmaceutică reglementează calitatea produsului
“Soluție injectabilă de Izoturon 10 %”, fabricat de SA „Farmaco” și utilizat în
calitate de preparat medicamentos.

Compoziția: Izoturon 100 g

raportat la 100 % de substanță

(MF MD-08/0091-05.97)

Apa distilată pentru preparate injectabile

(FR X, VIII, p.137) până la 1 l

Soluție acid clorhidric

0,1 mol/l

până la pH 2,8-3,8

Proprietatea întreprinderii

Reproducerea interzisă

MONOGRAFIE FARMACOPEICĂ

Proiect

Soluție proeturi 10% pro injecționibus

MFT MD-08/

Soluție profetur 10% pentru injecții

DCI: Difeturum

se pune în aplicare pentru prima dată

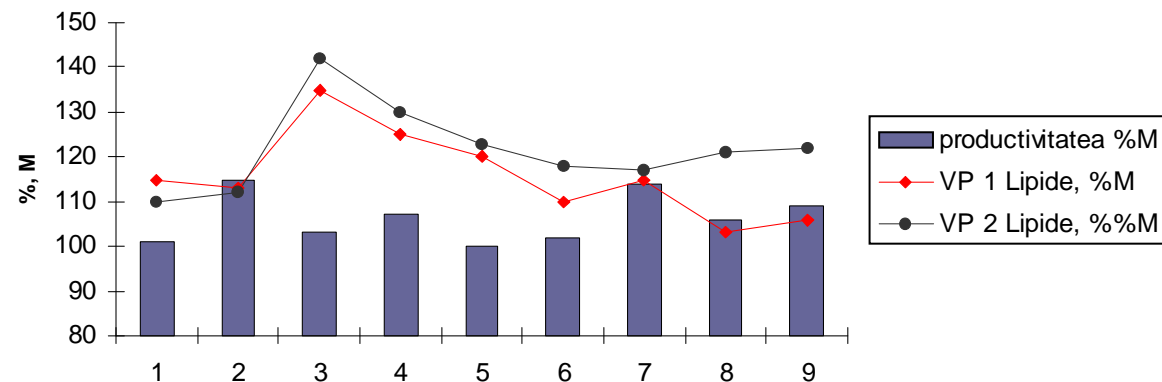
Pusă în aplicare de la
« » 2005

Valabilă până la
« » 2008

Prezenta monografie farmaceutică reglementează calitatea produsului farmaceutic
“Soluție Profetur 10% pentru injecții”, utilizat în calitate de preparat medicamentos.

2. Elaborarea tehnologiilor de obținere a biomasei algei cianofite *Spirulina platensis* și algei roșii *Porphyridium cruentum* cu conținut sporit de acizi grași polinesaturați; (proiect 055/P; Cond. – acad. V. Rudic).

În final se preconizează elaborarea preparatelor anti-aterogene de generație nouă (**BioR-plus, Ateroliz**), înalt eficiente, cu termen mare de păstrare și inofensive pentru sănătatea omului.



3. Organizarea lotului experimental a patru specii de plante pentru obținerea ulterioară a primelor mostre de substanțe biologice active pentru cercetări științifice (proiect 088/P; Cond. – acad. A. Ciubotaru).



Afini



Obligeană



Rozmarin

O pepenieră inițială cu cultivarea fitomaterialului (pulberi, extracte, polen, etc.) și uleiurilor anumitor specii de plante.

Publicații și susțineri de teze (a. 2007)

Articole în reviste recenzate – 9

Articole în reviste științifice cu factor de impact mai mare decât 0,2 - 8

Naționale/internaționale – 8/3

Monografii – 2

A. Ciubotaru și al. "Elaborarea metodei de microclonare biotehnologică și introducerea a speciilor de plante medicinale alohtone"

Brevet – 1

Cerere de brevet "Metode de prevenire a proceselor aderențiale abdominale" 2007.
V. Ghicavii, C. Ostrofeț, O. Nemerenco

Hotărâre de acordare a brevetelor – 1

1. "Tehnologia de producere a preparatului antihipotensiv (hipertensiv) - Izoturon" (proiect 056/P)

Produse și tehnologii noi - 13

2. "Tehnologia de producere a preparatului antiaterogen mixt de origine microalgală Ateroliz" (proiect 055/P)

1. Rudic V., Rudi L., Cepoi L. Aspecte biotehnologice de reglare a biosintezei acizilor grași polienici la *Spirulina platensis* CNM-CB-01. Buletinul AȘM. Științele vieții, 2007, v. 301, p. 135-142.
2. V. I. Ghicavii, E. Stratu Acțiunea musculotropă a compușilor izotioureici și tiazolidinici pe segmente de intestin izolat de șobolan. Anale științifice. Ediția VIII-a. Volumul 2. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău 2007. p. 144-147.
3. R. Spinei, N. Bacinschi, V. Ghicavii Modificările conținutului enzimelor în ficat indusă prin paracetamol și utilizarea entoheptinului. Anale științifice. Ediția VIII-a. Volumul 2. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău 2007. p. 157-161.

**Necesitatea și importanța acestor
cercetări sunt condiționate de
următoarele:**

Bugetul sistemului de sănătate și cheltuielile pentru medicamente în RM:

	2006	2007 plan	Sporire în comparație cu anul precedent	Cota cheltuieli/medicamente în raport cu bugetul consolidat
Bugetul consolidat al sistemului de sănătate	2100,4	2349,9	111,9%	14,8%
Cheltuieli pentru medicamente	312	377,1	120,8%	16,0%

Aprovizionarea cu medicamente a pieței farmaceutice în RM (2006):

	Autorizate	Neautorizate	Total
Importul medicamentelor	87,8%	1,7%	89,5%
Producția autohtonă	10,5%	-	10,5%

Importul de medicamente în țară (mln \$ SUA):

2005 – 65

2006 – 85

2007 (6 luni) – 50 mln \$ SUA

Volumul producerii medicamentelor de întreprinderile farmaceutice:

2005 – 82 mln lei

2006 – 114,6 mln lei = 9,6 mln \$ SUA A crescut în 2006 cu 39,75%

Volumul vânzărilor (externe):

2005 – 19,5 mln lei

2006 – 25,8 mln lei (+23,72%) în fond: Farmaprim SRL

Depofarm SRL

Eurofarmaco SA

Vermodje SRL

Consumul medicamentelor pe cap de locuitor (dolari SUA, a. 2006):

Tadjichistan – 17

Moldova – 27

Ucraina – 38

Kazahstan – 51

Rusia - 75

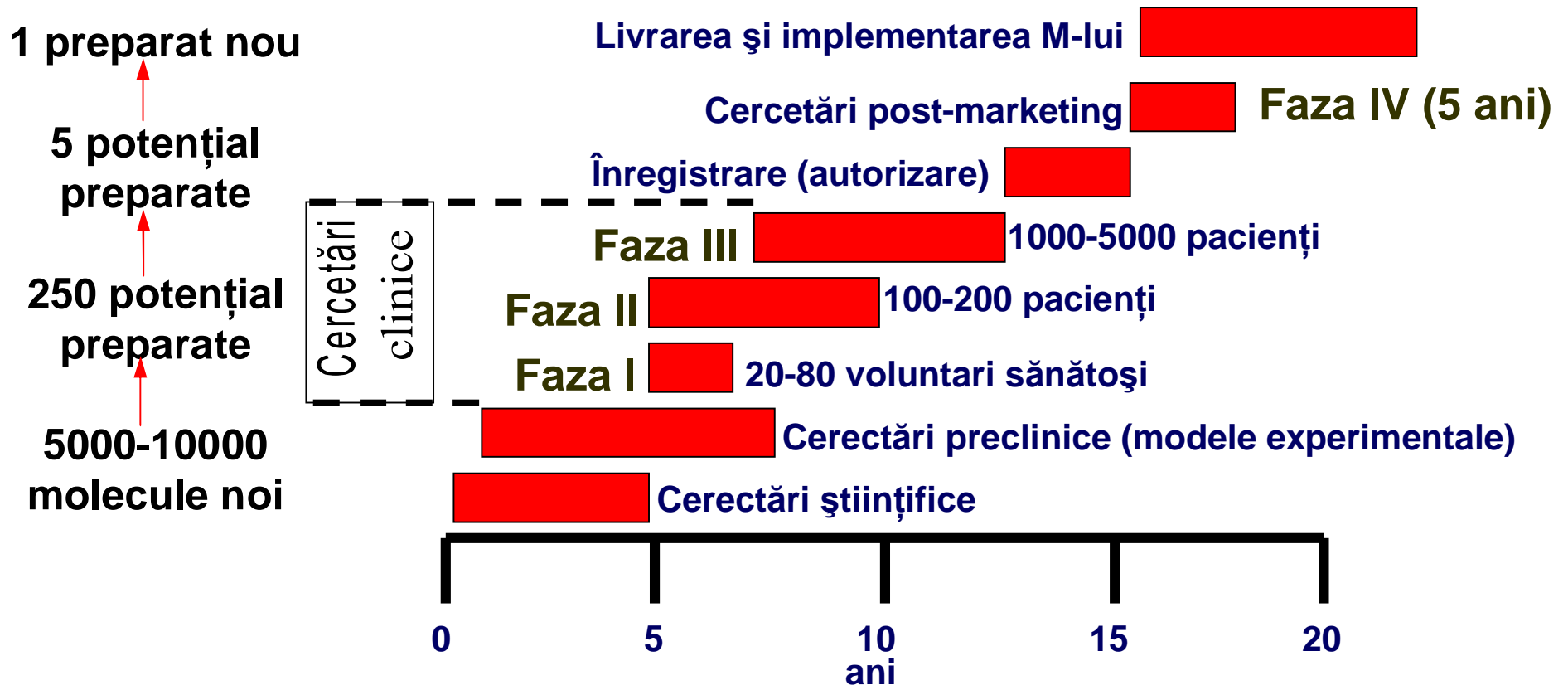
Produsele autohtone autorizate în RM (întreprinderile producătoare) 468 –10% din piață;
produse esențiale 181 – 38% din numărul total

Produse generice (în 2006) – 94%; originale – 6% (nu implementăm produse noi)

Pentru a obține rezultatele scontate și reieșind din aceea că:

- 1. Aprovizionarea cu medicamente calitative, eficiente, inofensive și accesibile determină în mare măsură viabilitatea sistemului de sănătate din țară;**
- 2. Scopul Programului totuși este unul specific: “Elaborarea și implementarea medicamentelor noi pentru om, pentru noi, pentru sănătatea noastră”;**
- 3. Procesul de elaborare a medicamentelor (calea de la sinteza substanței active până la medicament, implementarea lui în clinică) este:**
 - unul destul de dificil**
 - de mare responsabilitate**
 - îndelungat (10-12 ani)**
 - deosebit de costisitor (necesită investiții enorme).**

Acest proces include mai multe etape ale evaluărilor preclinice și clinice, **necesită participarea și colaborarea specialiștilor (chimiști, farmaciști, farmacologi și clinicieni) din mai multe domenii, aplicarea metodologiilor și tehnologiilor contemporane, destul de sofisticate.**



Procesul cercetărilor clinice al SM noi (de obicei depășește 10 ani)

Costul total al proiectului de cercetare depășește 350 mln \$ SUA

4. Industria farmaceutică contemporană se bazează pe un volum considerabil de cercetări științifice fundamentale, utilizând în arsenalul său sinteza chimică, metode biotehnologice, ingineria genetică și altele. Iar analiza activității întreprinderilor farmaceutice din țară demonstrează că industria farmaceutică națională este slab dezvoltată.

În aceste condiții dificile sarcina de:

- asigurare a populației și a sistemului de sănătate din țară cu medicamente de primă necesitate
- și
- dezvoltare a industriei farmaceutice prin formarea bazei științifice și implementarea tehnologiilor noi și-a asumat, și a-și menționa, cu mare îndrăzneală – AȘM – pentru început, prin actualul Program de Stat.

Vin cu următoarele propuneri către Consiliul Suprem:

- 1. De a modifica modalitatea de întocmire a Structurii Programului consacrat proceselor de cercetare, elaborare și implementare a medicamentelor.**
- 2. Din motive obiective ce stau la baza lucrărilor științifice de obținere a materiei prime (vegetală, animală, entomologică, sintetică), duratei cercetărilor farmaceutice, biomedicale preclinice, clinice și post-marketing de revăzut termenii de realizare (nu 4 ani ci 10-12 ani) și de majorat esențial volumul de finanțare a Programului.**
- 3. De la bun început de rezolvat problemele implementării rezultatelor științifice obținute:**
 - problema microproducerii formelor medicamentoase pentru cercetările farmaceutice și clinice ulterioare;**
 - problema fabricării în masă – transfer tehnologic – CUI?**
 - întreprinderile farmaceutice din țară nu sunt în stare sau nu doresc să colaboreze cu centrele științifice, adică să contribuie la dezvoltarea bazei științifice și efectuarea evaluărilor biomedicale pentru activitatea lor ulterioară, nu participă la cofinanțarea proiectelor și nu pot să producă unele forme farmaceutice.**

Se cer următoarele:

- fie printr-o dispoziție de implicat întreprinderile respective să conlucreze cu centrele științifice și în mod obligatoriu să implementeze rezultatele performante și avantajoase;
- sau de creat o întreprindere experimentală de implementare a rezultatelor obținute;
- sau conlucrarea cu întreprinderile producătoare străine, dar pot apărea consecințele respective.