

Fișa de prezentare a rezultatelor proiectului de cercetare

- I. Codul(cifrul) și denumirea proiectului
16.80013.16.04.15/Ro. „Dezvoltarea unor noi fluoroquinolone cu activitate asupra unor bacterii MDR”
- II. Denumirea programului de stat, denumirea direcției strategice
Sănătate și Biomedicină
- III. Obiectivele proiectului
 Descoperirea de molecule cu mecanism de acțiune diferit față de cele cunoscute, dezvoltarea de noi reprezentanți ai unor clase de antibiotice cunoscute, sinteza de inhibitori ai formării de biofilm. Tehnologii și metode de obținere a preparatelor medicamentoase din materie primă locală.
- IV. Termenul executării
 02.07.2016 - 30.06.2018
- V. Volumul total al finanțării
 Finanțarea planificată (mii lei) 200 mii lei Executată (mii lei) 200 mii lei
- VI. Volumul cofinanțării (mii lei)
 -
- VII. Organizațiile, subdiviziunile – executori ai proiectului (institut, laborator, secție, sector etc.)
 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”
 Centrul Științific al Medicamentului
 Laboratorul infecției intraspitalicești
 Laboratorul Analiză, standardizare și controlul medicamentelor
- VIII. Organizația partener în executarea proiectului, conducătorul de proiect
 UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Disciplina de Chimie Terapeutică, Organizație universitară.
 Prisacari Viorel, Dr. hab. în șt. medicale, profesor universitar, mem. cor. al AȘM
- IX. Executorii
- | | Nume, prenume, anul nașterii, titlul științific, funcția în cadrul proiectului |
|----|--|
| 1. | Prisacari Viorel, 1946, Dr. hab. med., prof. univ., mem. cor. al AȘM, Director proiect |
| 2. | Valica Vladimir, 1956, Dr. hab. șt. farm., prof. univ., Director centru |
| 3. | Uncu Livia, 1966, Dr. șt. farm., conf. univ., șef laborator |
| 4. | Dizdari Ana, 1944, Dr. șt. biologie, cercetător științific superior |
| 5. | Vişlough Oxana, 1975, f/g, cercetător științific stagiar |
| 6. | Sava Veronica, 1973, f/g, cercetător științific stagiar |
| 7. | Curlat Serghei, 1989, f/g, cercetător științific stagiar |
| 8. | Baranetchi Iana, 1986, Dr. șt. med., cercetător științific |
| 9. | Osipov Natalia, 1984, f/g, economist |
- X. Sumarul activităților proiectului realizate
- | | Activități planificate | Activități realizate și rezultate noi obținute în cadrul proiectului (150 de cuvinte) |
|----|---|--|
| 1. | <ul style="list-style-type: none"> Sinteza unor derivați ai fluoroquinolonelor în care gruparea carboxil să fie înlocuită de diverși azoli: tiazol, oxadiazol, triazol; Caracterizarea fizico-chimică, analiza structurală, spectrală și cromatografică a compușilor sintetizați; | <p>Au fost obținuți, izolați și purificați prin recristalizare 17 compuși cu structură chimică nouă, originală cu structură de tiazolil-fluoroquinolonă, oxadiazolil-fluoroquinolonă și triazolil-fluoroquinolonă.</p> <p>Rezultatele analizelor spectrale obținute denotă, că compușii sintetizați sunt reprezentanți clasici din grupul tiazolil-fluoroquinolonei, manifestă asemănare structurală, deși au un șir de particularități, care au fost evidențiate prin analiză în IR, UV-VIS. Substanțele se topesc în</p> |

	<ul style="list-style-type: none"> • Activități de mobilitate 	<p>diapazonul 240-270⁰C, majoritatea fără descompunere, se dizolvă bine în dimetilformamidă (DMFA) și dimetilsulfoxid (DMSO); toate substanțele nu sunt higroscopice, umiditatea fiind mai joasă de 1%; puritatea substanțelor obținute, a fost demonstrată prin determinări și analize CSS și HPLC.</p> <p>Studierea acțiunii antibacteriene, evaluarea proprietăților toxicologice pentru cei mai valoroși compuși obținuți.</p> <p>Substanțele cercetate manifestă proprietăți antibacteriene diferite. Doi compuși manifestă proprietăți antibacteriene selective. O substanță manifestă proprietăți antibacteriene la un spectru larg de microorganisme, însă necesită perfectarea structurii compusului în scopul lărgirii spectrului de activitate. Cea mai înaltă activitate antibacteriană, bacteriostatică și bactericidă manifestă substanța "S5" care sa dovedit a fi și cu toxicitate joasă.</p> <p>Au fost efectuate mobilitățile celor două echipe, ceea ce a permis comunicarea și înțelegerea obiectivelor comune de realizat, precum și valorificarea rezultatelor obținute prin publicații științifice comune de valoare.</p>
--	--	---

XI. Lista lucrărilor științifice (monografii, articole, obiecte de proprietate intelectuală, teze de licență, masterat, doctorat susținute sau pregătite) cu referință la proiectul realizat

Articole în reviste cu factor de impact :

1. SMARANDA ONIGA¹, MARIANA PALAGE¹, CĂTĂLIN ARANICIU¹, GABRIEL MARC¹, OVIDIU ONIGA¹, LIVIA UNCU^{2,3}, VLADIMIR VALICA^{2,3}, VIOREL PRISACARI⁴. PROIECTAREA, SINTEZA, ANDOCAREA MOLECULARĂ ȘI EVALUAREA ANTIBACTERIANĂ A UNOR NOI DERIVAȚI DE FLUOROCHINOLONĂ. Farmacia (ISI, factor impact 1,348).

¹ Disciplina Chimioterapeutică, Departamentul 2, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România

² Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică, Facultatea de Farmacie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

³ Centrul științific al medicamentului, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Republica Moldova

⁴ Catedra de Epidemiologie, Facultatea de Medicină, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

2. ¹SMARANDA ONIGA, ¹MARIANA PALAGE, ¹CĂTĂLIN ARANICIU, ¹GABRIEL MARC, ^{1*}OVIDIU ONIGA, LAURIAN VLASE ³VIOREL PRISACARI, ^{4,5}VLADIMIR VALICA, ^{4,5}SERGIU CURLAT^{4,5}LIVIA UNCU, DESIGN, SYNTHESIS, MOLECULAR DOCKING, AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY EVALUATION OF SOME NOVEL NORFLOXACIN ANALOGUES

¹Therapeutic Chemistry, Department 2, Faculty of Pharmacy, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

²Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy Cluj-Napoca, Romania, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

³Epidemiology, Faculty of Medicine, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova,

⁴Pharmaceutical Chemistry and Toxicology, Faculty of Pharmacy, "Nicolae Testemitanu" State

University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova

⁴Scientific Center of Drug Research, "Nicolae Testemitanu" State University of Medicine and Pharmacy Chisinau, Republic of Moldova.

Se dorește ca prin publicarea acestui articol în revistă ISI cu factor de impact > 1, echipa să câștige vizibilitatea necesară pentru a putea depune propunere pentru proiecte internaționale.

3. ONIGA, S.D.; ARANICIU, C.; PALAGE, M.D.; POPA, M.; CHIFIRIUC, M.-C.; MARC, G.; PIRNAU, A.; STOICA, C.I.; LAGOUDIS, I.; DRAGOUMIS, T.; ONIGA, O. NEW 2-PHENYLTHIAZOLES AS POTENTIAL SORTASE A INHIBITORS: SYNTHESIS, BIOLOGICAL EVALUATION AND MOLECULAR DOCKING. *Molecules* **2017**, *22*, 1827 factor impact 2.861

4. ONIGA S., PALAGE M., ARANICIU C., MARC G, ONIGA O, VLASE L, PRISACARI V., VALICA V, CURLAT S. UNCU L, DESIGN, SYNTHESIS, MOLECULAR DOCKING, AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY EVALUATION OF SOME NOVEL NORFLOXACIN ANALOGUES, *in press, Revista Farmacia*, factor impact 1.84 (acceptat pentru publicare; în așteptare)

Rezumate în culegeri internaționale și naționale:

1. ONIGA S., PALAGE M., ARANICIU C, MARC G., ONIGA O., UNCU L., VALICA V. PRISACARI V. Design, Synthesis, Molecular Docking, and Antibacterial Evaluation of Some Novel Flouroquinolone Derivatives- comunicare la zilele UMF Iuliu Hațieganu 2017, publicat în rezumat în revista Clujul Medical, 2017, vol 90, S6, S125

2. SUCMAN N., RADUL O., CURLAT S., BARBA A., POGREBNOI S., MACAEV F. Amine catalyzed reactions of isatins with acetone and 3-hydroxy-2-oxindoles. In: Abstracts of Communications of the International Conference „Пятнадцатая науковачна конференция „Львівські хімічні читання - 2015”. Poster, Liviv, 24-27 mai 2015, p.0-23.

3. CURLAT, S.; DUCA, GH.; VALICA, V.; MACAEV, F. Antioxidant activity by dpph radical scavenging method of (1S,3S,4S,6R)-4-(1H-imidazol-1-yl)-3,7,7-trimethylbicyclo[4.1.0]heptan-3-ol derivatives. XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkiv, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkiv, p.19-20.

LISTA COMUNICĂRILOR ORALE/POSTERE LA CONFERINȚE

COMUNICĂRILOR ORALE

- din străinătate

UNCU, L. Produse farmaceutice multicomponent în tratamentul otomicozelor. *Conferința Națională de Farmacie Clinică, ediția a II-a “Provocări ale farmacoterapiei contemporane”*, 15-17 iunie, 2017, București, România

UNCU, L. The use of HPLC method in analysis of multicomponent drugs. In: *Book of abstracts, 17th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Congress Centre, Ohrid, Republic of Macedonia, 2-8 July, 2017

UNCU, A., PODGORNÎI, A., SMETANSCAIA, A., MACAEV, F., VALICA, V., TESAROVA, E. The optimization of the bioavailability of the propylthiocinotiadiazole. In: *Book of abstracts, 17th International Symposium and Summer School on Bioanalysis*. Congress Centre, Ohrid, Republic of Macedonia, 2-8 July, 2017.

ПРИСАКАРЬ, В.И., СРЭТАРУ, Д., АНДРОНАКИ, Н. Характеристика возбудителей нозокомиальных гнойно-септических инфекций в травматологических стационарах. Актуальные вопросы внутрибольничных Acinetobacter инфекций. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Риск-ориентированные технологии в обеспечении эпидемиологической безопасности медицинской деятельности» 27-29 сентября 2017 года в городе Пермь.

- din țară

UNCU, A., MACAEV, F., VALICA, V., PODGORNÎI, A., UNCU, L. Studiul fizico-chimic al complexului propiltiochinotiadiazolului cu ciclodextrine. *Conferința științifică anuală, consacrată aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemitanu*, 16-20 octombrie

2017, Chișinău.

PRISACARI V., BUGA D., BERDEU I. Situația prin infecții nosocomiale cu Staphylococcus meticilin-rezistent. Conferința științifică națională cu participare internațională „Optimizarea supravegherii epidemiologice în infecțiile nosocomiale”. Chișinău, 13-14 octombrie 2017.

POSTERE

- din străinătate

DONICI, E., DIUG, E., VALICA, V., PRISACARI, V., UNCU, L. Utilizarea formelor farmaceutice combinate în tratamentul arsurilor infectate. *Conferința Națională de Farmacie Clinică, ediția a II-a “Provocări ale farmacoterapiei contemporane”*, 15-17 iunie, 2017, București, România

NICOLAI, E., PARI, S., VALICA, V., UNCU, L. Evaluarea conținutului de impurități de etilendiaminoderivat de ciprofloxacina în studiul stabilității picăturilor auriculare combinate. *Conferința Națională de Farmacie Clinică, ediția a II-a “Provocări ale farmacoterapiei contemporane”*, 15-17 iunie, 2017, București, România

MAZUR, E., VALICA, V., UNCU, L. Studiul preparatelor combinate cu conținut de potasiu. *Conferința Națională de Farmacie Clinică, ediția a II-a “Provocări ale farmacoterapiei contemporane”*, 15-17 iunie, 2017, București, România

- din țară

1. NICOLAI, E., SMOCVINA, O., PARI, S., UNCU, L. Selectarea excipienților pentru formularea picăturilor auriculare combinate cu ciprofloxacina, loratadină, dexametazonă și ulei volatil de busuioc. *Conferința științifică anuală, consacrate aniversării a 90-a de la nașterea ilustrului medic și savant Nicolae Testemițanu*, 16-20 octombrie 2017, Chișinău.

- XII. Lista propunerilor de proiecte prezentate/ câștigate în cadrul concursurilor naționale și internaționale cu tangență la tematica cercetării proiectului realizat

Prezentat proiect bilateral moldo – belarus **“Obținerea și cercetarea farmaceutică a derivaților de propiltiodiazolochinazolin-onă cu proprietăți biofarmaceutice optimizate”**.

- XIII. Lista colaborărilor inițiate în cadrul proiectului

Echipa de cercetare din Moldova, formată din farmaciști, farmacologi, chimiști, medici posedă experiență de colaborare internațională în domeniul cercetării și didactic, prin participarea la proiecte și foruri științifice naționale și internaționale. Membrii echipei de cercetare din Republica Moldova au participat la mai multe proiecte internaționale și bilaterale, dintre care în ultimii 3 ani: 11.817.0903F ”Optimizarea principiilor de monitoring și control a antibioticorezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente nosocomiale, elaborarea antisepticilor noi”; MC2-3007 ”Synthesis and bioactivity of new heterocyclic compounds from hydrazides of aminobenzoic acids”; 110823 ”Design, synthesis and study of co-ordination compounds of 3d- and 4f-metals using functionalised macro- and heterocyclic ligands for possible medicinal and therapeutic applications”.

Urmare a creării de condiții optime pentru cercetarea universitară sunt așteptate rezultate care să contribuie la creșterea vizibilității internaționale a cercetării prin publicarea de articole de specialitate în reviste cotate ISI cu factor de impact. În acest fel există premisele încheierii de parteneriate de cercetare, dezvoltarea de proiecte comune cu alte instituții similare din alte țări ale Uniunii Europene și participarea la concursurile anunțate de Programul Horizon 2020 al UE, elaborarea de lucrări științifice și prezentarea lor în cadrul unor congrese științifice internaționale în tema proiectului, schimburi de cercetători în cadrul diverselor programe de cercetare, organizarea de masterate și doctorate cu dublă coordonare (în cotelă).

- XIV. Lista evenimentelor organizate / la care s-a participat în cadrul proiectului

PARTICIPAREA LA EVENIMENTE INTERNAȚIONALE (CONFERINȚE, SIMPOZIOANE, SEMINARE, ATELIERE DE LUCRU ETC.)

1. Congresul Național de Farmacie din România, ediția a XVI-a. Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții. București, România, 2016.
2. XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students. Kharkov, April 21, 2016. In: «Topical issues of new drugs development». NUPh, Kharkov, 2016.

3. Достижения химии в агропромышленном комплексе: II Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием (1-3 июня 2016). Российская Федерация, Уфа. 2016,
4. Conferința națională de farmacie clinică Ediția I. "Farmacia Clinică - noi frontiere". București, România, 17-18 iunie, 2016.
5. Conferința științifică cu participare internațională "De la design-ul medicamentului la calitate și inofensivitate" în memoria profesorului Filip Babilev "80 ani de la naștere", 11 noiembrie 2016
6. Conferința științifică „Обеспечение эпидемиологической безопасности и профилактика инфекций в хирургий”, 21-23 septembrie, 2016, Kazani (Federația Rusă).

XV. Lista de mobilități efectuate în cadrul proiectelor

Cu scopul dezvoltării relațiilor de colaborare cu partenerii pe parcursul realizării proiectului au fost organizate întâlniri de lucru cu partenerii din România în cadrul USMF "Nicolae Testemițanu" și în cadrul UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România.

1. Noiembrie 2016: Mobilitate a echipei din cadrul UMF "Iuliu Hațieganu" la Chișinău în componența:
 - ✓ Smaranda Oniga, Dr. șt. Farm., șef de lucrări, director de proiect echipa română;
 - ✓ Cătălin Araniciu, Dr. șt. Farm., asistent universitar
2. Decembrie 2016: Mobilitate a echipei din cadrul USMF "Nicolae Testemițanu" la Cluj Napoca în componența:
 - ✓ Anastasia Smetanscaia, cercetător științific stagiar;
 - ✓ Alina Macari, asistent universitar.
3. Septembrie 2017: Mobilitate a echipei din cadrul UMF "Iuliu Hațieganu" la Chișinău în componența:
 - ✓ Mariana Palage, Dr. șt. Farm., profesor univ. șef de catedră;
 - ✓ Cristina Stoica, Dr. șt. Farm., asistent universitar.
4. Octombrie 2017: Mobilitate a echipei din cadrul USMF "Nicolae Testemițanu" la Cluj Napoca în componența:
 - ✓ Viorel Prisacari, Dr. hab. șt. Med., prof., univ., academician, director de proiect echipa din Moldova;
 - ✓ Vladimir Valica, Dr. hab. șt. farm., prof., univ., director de Centru;
 - ✓ Livia Uncu, Dr. șt. farm., conf., univ., șef de laborator.
5. Iunie 2018: Mobilitate a echipei din cadrul UMF "Iuliu Hațieganu" la Chișinău în componența:
 - ✓ Smaranda Oniga, Dr. șt. Farm., conf. univ., director de proiect echipa română;
 - ✓ Brîndușa Tipericiuc, Dr. șt. Farm., prof. univ.;
 - ✓ Cătălin Araniciu, Dr. șt. Farm., asistent universitar.
6. August 2018: Mobilitate a echipei din cadrul USMF "Nicolae Testemițanu" la Cluj Napoca în componența:
 - ✓ Sergiu Curlat, asistent universitar;
 - ✓ Oxana Vișlouh, cercetător științific.

În cadrul acestor vizite reciproce au fost discutate și aprobate etapele de cercetare, au fost identificate persoanele responsabile de anumite experiențe. S-au evaluat necesitățile de reagenți, solvenți, consumabile, dar și starea de lucru a aparaturii și utilajului. Au fost planificate etapele de cercetare legate de sinteza grupurilor de substanțe, cercetarea lor fizico-chimică, microbiologică și de determinarea toxicității acestora. În cadrul vizitei la Cluj-Napoca, cercetătorii moldoveni au desfășurat activitate în cadrul laboratorului de sinteză a Disciplinei de Chimie Terapeutică, unde au participat la realizarea sintezei noilor compuși prevăzuți în proiect. Au fost discutate metodele de sinteză aplicate pentru obținerea noilor compuși în câmp de microunde cu reducerea timpului de sinteză și creșterea randamentului de reacție. Totodată, ei au vizitat catedrele de profil a Facultății de Farmacie a Universității de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu", au purtat mai multe discuții cu colegii de la facultate, au participat la work-shop-ul organizat în cadrul proiectului împreună cu partenerii din România. Echipa de cercetare din România a vizitat Facultatea de Farmacie, Centrul Științific al Medicamentelor, Laboratorul de infecții intraspitalicești, s-au familiarizat cu dotarea bazelor de cercetare. Aceste mobilități din cadrul

proiectului au fost foarte importante și utile în vederea stabilirii unor relații de colaborare și a punctelor de tangență pentru realizarea cu succes a tuturor activităților prevăzute și stipulate în contractul de finanțare.

Această mobilitate din cadrul proiectului a fost foarte importantă și utilă în vederea stabilirii unor relații de colaborare și a punctelor de tangență pentru realizarea cu succes a tuturor activităților prevăzute și stipulate în contractul de finanțare.

XVI. Informații despre infrastructura utilizată în realizarea proiectului

Subdiviziunile din cadrul USMF “N.Testemițanu” implicate în proiect au fost: Centrul Științific al Medicamentului și Laboratorul Infecții intraspitalicești, care dispun de o bază tehnico-materială bine dotată. Echipele de cercetare cu o experiență în colaborări internaționale, laboratoarele bine echipate, complementaritatea cunoștințelor dintre cele două grupuri au constituit o bază importantă pentru atingerea obiectivelor și obținerea de rezultate cu un înalt nivel științific.

În cercetările farmaceutice a fost utilizat echipament și utilaj de performanță, standardizat, care a permis obținerea de rezultate veridice și exacte:

Balanța electronică AD-510, Balanță electronică OHAUS, Dispozitiv pentru determinarea punctului de topire Kreuess model KSP II, Centrifuga de laborator clinic OPN 3.02, “Дастан”, Baie de apă ultrasonoră „Sapfir”, Baie de apă cu termostatare WB-6, Baie de apă ultrasonoră “Elma”, Tip S 30 H (Germania), Potențiomtru Consort C 861 P, Bidistilator, Sistem pentru cromatografia în strat subțire, Spectrofotometru „Agilent”, Dulap de uscare DOV 23A, Sistem de cromatografie de lichide HPLC, Agilent seria 1260”, Spectrofotometru Lambda 25, Perkin Elmer, Titrator Karl Fisher, reagenți, standarde, solvenți cu grad de puritate în conformitate cu Farmacopea Europeană.

XVII. Dificultăți/ impedimente apărute pe parcursul realizării proiectului

Dificultăți în stabilirea perioadei de mobilitate.

XVIII. Relevanța rezultatelor științifice obținute (până la 200 de cuvinte).

Se evidențiază valoarea teoretică, în comparație cu lucrările existente în țară și peste hotare, a rezultatelor științifice teoretice fundamentale, se evidențiază eficiența tehnico-economică ori socială, recomandările principale vizând implementarea rezultatelor științifice aplicative și a elaborărilor tehnico-științifice executate, importanța și impactul lor asupra dezvoltării științei, economiei și culturii naționale a R. Moldova, beneficiarii rezultatelor.

Impactul științific și valoarea teoretică a rezultatelor obținute în cadrul proiectului constă în: creșterea competitivității și vizibilității activității de cercetare; creșterea cantitativă și îmbunătățirea calității producției de cercetare obținută; articole publicate, participări la conferințe științifice, substanțe noi sintetizate cu potențial antibacterian valoros.

Urmare a implementării proiectului se așteaptă ca prin rezultatele obținute în urma cercetărilor realizate să se evidențieze într-o manieră elocventă o bună colaborare româno-moldavă care să-și alăture contribuțiile la cercetarea europeană prin accesarea de proiecte internaționale în programul Horizon 2020. Proiectul a rezultat cu un cadru de cercetare complex și multidisciplinar, pe o direcție actuală și de mare interes.

Ca impact social proiectul a contribuit la dezvoltarea și calificarea resurselor umane, prin atragerea și implicarea tinerilor cercetători în activități de cercetare complexe, interdisciplinare și multinaționale.

În vederea sporirii importanței și a impactului economic al proiectului se impune continuarea colaborării echipelor partenere în vederea valorificării rezultatelor obținute: cercetarea complexă a compușilor cu potențial antibacterian pronunțat și toxicitate acceptabilă în vederea dezvoltării unui medicament antibacterian nou, original din clasa fluorchinolonilor de ultima generație.

XIX. Beneficiarul (ministere, instituții de stat sau private, întreprinderi etc.)

În calitate de beneficiari ai rezultatelor obținute se anunță cercetătorii din domeniul medicamentelor din Republica Moldova și România, potențialii producători de medicamente, sănătate publică.