



MD 4506 C1 2018.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4506** (13) **C1**
(51) Int.Cl: *C07D 307/75* (2006.01)
C08H 7/00 (2011.01)
A61K 47/56 (2017.01)
A61K 31/345 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2016 0128 (22) Data depozit: 2016.11.24</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2017.08.31, BOPI nr. 8/2017</p>
<p>(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD (72) Inventatori: ROBU Ștefan, MD; PRISACARI Viorel, MD; KULCIȚKI Veaceslav, MD; GRINCO Marina, MD; BARBA Alic, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD</p>	

(54) Material polimeric cu proprietăți antibacteriene pe bază de lignină grefată cu N'-(5-nitrofurfuriliden)izonicotinhidrazidă

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la domeniul medicinei și chimiei, și anume la materiale antibacteriene polimerice noi pe bază de lignină.

Esența invenției constă în faptul că se propune un material polimeric cu proprietăți antibacteriene, care reprezintă o lignină grefată cu preparatul antibacterian N'-(5-nitrofurfuriliden)izonicotinhidrazidă (izofural), în care conținutul izofuralului este de 30...50% mas. Totodată grefarea se efectuează prin

2
activarea prealabilă a ligninei cu cloroformiat de etil în prezența unei baze organice în dimetilformamidă la 0 °C.

Materialul polimeric posedă un efect antibacterian la nivelul izofuralului micromolecular, o toxicitate redusă și este solubil în amestec de dimetilformamidă-apă (1:1).

Revendicări: 1
Figuri: 2

MD 4506 C1 2018.03.31

(54) Polymeric material with antibacterial properties based on lignin grafted with N'-(5-nitrofurfurylidene)isonicotinehydrazide

(57) Abstract:

1
The invention relates to the field of medicine and chemistry, namely to new polymeric antibacterial materials based on lignin.

Summary of the invention consists in that a polymeric material with antibacterial properties is proposed, which is a lignin grafted with the antibacterial preparation N'-(5-nitrofurfurylidene)isonicotinehydrazide (isofural), wherein the isofural content is of 30...50 wt.%. At the same time, the grafting is

2
performed by preliminary activation of lignin with ethyl chloroformate in the presence of an organic base in dimethylformamide at 0°C.

The polymeric material has an antibacterial effect at micromolecular isofural level, low toxicity and is soluble in the dimethylformamide-water mixture (1:1).

Claims: 1

Fig.: 2

(54) Полимерный материал с антибактериальными свойствами на основе лигнина привитый N'-(5-нитрофурфурилиден)изоникотингидразидом

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к области медицины и фармакологии, а именно к новым бактерицидным полимерным материалам на основе лигнина.

Сущность изобретения заключается в том, что предлагается полимерный материал с антибактериальными свойствами, представляющий собой лигнин к которому привили антибактериальный препарат N-(5-нитрофурфурилиден)изоникотингидразид (изофурал), в котором содержание изофурала составляет 30...50% мас. При

2
этом прививка произведена через предварительную активацию лигнина этилхлорформиатом в диметилформамиде при 0 °С, в присутствии органического основания.

Полимерный материал обладает антибактериальным действием на уровне микромолекулярного изофурала, низкой токсичностью и растворим в смеси диметилформамид-вода (1: 1).

П. формулы: 1

Фиг.: 2

Descriere:

Invenția se referă la domeniul medicinei și chimiei, și anume la materiale antibacteriene polimerice noi pe bază de lignină.

5 La această grupă de preparate se referă furacilina, furazolidonul și altele. Acestea fac parte din grupa derivaților nitrofuranului și reprezintă preparate chimioterapeutice de sinteză cu spectru larg de acțiune. Compușii nitrofuranului se caracterizează printr-un spectru larg de acțiune, fiind active față de multe bacterii gram-negative (*E. coli*, *K. pneumonia*) și gram-pozitive, unele anaerobe, micoze (*Candida*), iar furazolidonul este

10 activ în infecții cu lamblii, trichomonade, paratif, salmonele, vibriionul holerice, stafilococ, virusuri mari, agentul gangrenei gazoase.

Din această grupă este cunoscut compusul N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)isonicotinohidrazidă, numit și izofural [1], propus ca preparat antibacterian pe piața medicamentelor din Republica Moldova, ce are o activitate de 4...5 ori mai înaltă față

15 de alte preparate antibacteriene. Însă compusul posedă și dezavantaje:

- solubilitate neînsemnată în apă,
- timp real, dar scurt de acțiune în organismul viu,
- toxicitate chimică, fiind un preparat medicinal sintetic.

Cel mai aproape de invenția propusă este un material polimeric biologic activ, care

20 constă dintr-un copolimer de N-vinilpirolidonă cu acid metacrilic sau crotonic, grefat similar cu izofural cu ajutorul aceluiași reagent de legătură (linker) – cloroformiat de etil [2]. Printre neajunsurile acestui material se numără toxicitatea relativ mare și costurile înalte ale materialului, deoarece se utilizează în calitate de reagent un copolimer sintetic.

25 Problema soluționată de invenția propusă constă în extinderea gamei de materiale polimerice antibacteriene pe bază de polimeri naturali, grefate cu N'-(nitrofuriliden)isonicotinohidrazidă (N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)isonicotinohidrazidă).

30 Esența invenției constă în faptul că se propune un material polimeric cu proprietăți antibacteriene, care reprezintă o lignină grefată cu preparatul medicinal N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)isonicotinohidrazidă (izofural), în care conținutul preparatului medicinal variază de la 30...50% mas. Totodată, grefarea se efectuează prin activarea prealabilă a ligninei cu cloroformiat de etil în prezența unei baze organice în dimetilformamidă la 0 °C.

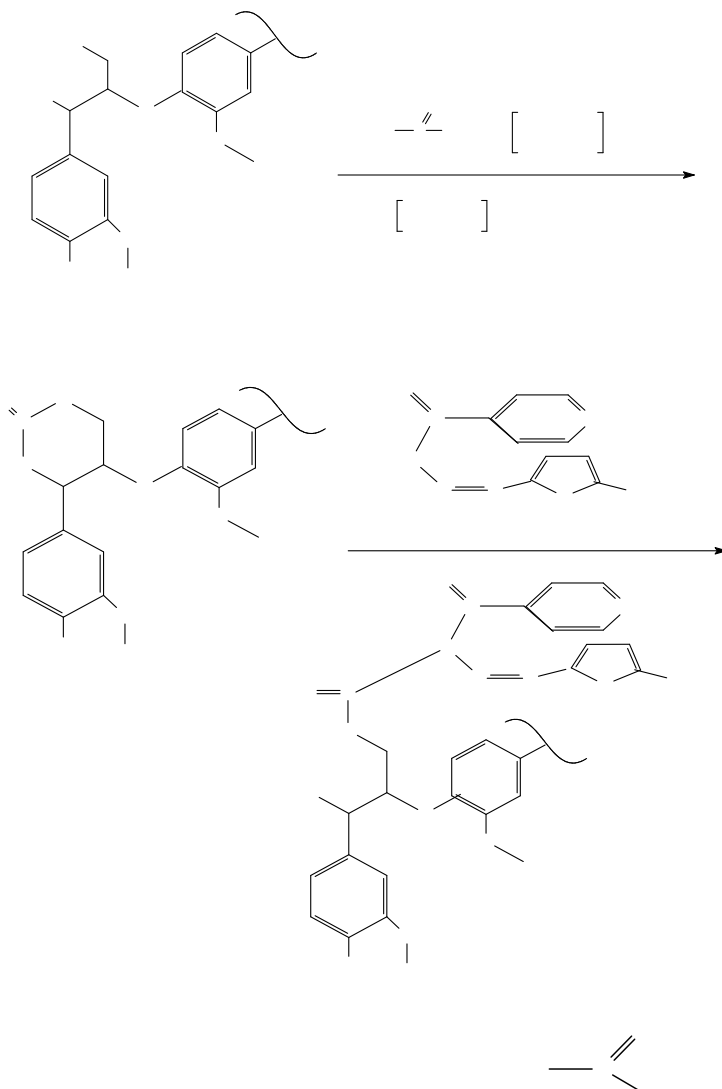
35 Rezultatul tehnic al invenției constă în faptul că materialul polimeric propus posedă un efect antibacterian la nivelul izofuralului micromolecular, o toxicitate redusă și o solubilitate în amestecul dimetilformamidă-apă (1:1).


40 Rezultatul tehnic obținut se datorează grefării izofuralului la lignină care este un material biopolimeric inert și la disociere asigură ținta (zone exterioare ale organismului viu) cu preparat antibacterian la o concentrație satisfăcătoare, care disociază mai lent și se reține mai mult timp în organismul viu.

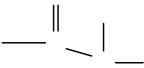
Invenția se explică prin desenele din fig. 1 și 2, care reprezintă:

- 45 - fig. 1, spectrul IR pentru materialul polimeric din lignină și izofural (70/30% mas.);
- fig. 2, spectrul IR pentru materialul polimeric din lignină și izofural (50/50% mas.).

Polimerii medicinali se obțin prin tratarea cu izofural a soluției de lignină în dimetilformamidă cu adaos de trietilamină (TEA) și cloroformiat de etil (CFE) conform schemei:



- 5 Cloroformiatul de etil ce conține gruparea chimică activă  reacționează ușor la temperatura de 0...2°C cu grupa -OH din lignină formând un compus nestabil, ce ușor reacționează cu grupe amine primare sau secundare. Structura chimică a materialului polimeric grefat a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei IR și analizei elementare. Din spectre se observă apariția vibrațiilor noi la $\nu=1760\text{ cm}^{-1}$ ce confirmă

- 10 gruparea , cât și altele (fig.1 și 2). După cum se observă din fig.1, 2, intensitatea benzii crește la majorarea concentrației de izofural în polimerul grefat.

Exemplu de realizare a invenției

- Intr-un pahar de 50 mL se introduc 0,5 g de lignină comercială produsă de firma Aldrich, care se dizolvă în 30 mL dimetilformamidă (DMF) (soluția 1). În alt pahar se dizolvă 0,5 g de izofural în 30 mL de DMF (soluția 2).
- 15 Soluția 1 se răcește într-o baie cu gheață până la 0 °C, la care se adaugă cu picătura 1,0 mL trietilamină, iar peste 20 min la agitare 0,8 mL de cloroformiat de etil. Agitarea la 0°C se mai prelungește 20 min, după care cu picătura se adaugă soluția 2. După 30 min amestecul se aduce la temperatura camerei și se menține 2...3 ore. Soluția obținută se evaporă până la o concentrație de 15...20%, apoi se purifică prin sedimentare în hexan (sedimentarea 1), urmează sedimentarea 2 în eter etilic. Polimerul obținut (
- 20 "Lignin-izofural 50/50%") se usucă la temperatura camerei și în etuvă cu vid la ~40 °C. Similar a fost obținut și "Lignin-izofural 70/30%", variind respectiv raportul lignină:izofural.

Cercetarea activității antibacteriene (bacteriostatice și bactericide) a materialului revendicat a fost efectuată față de microorganismele: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (tulpina ATCC25922), *Proteus vulgares* (tulpina HX 19222), *Pseudomonas aeruginosa* (tulpina ATCC 27853) prin metoda diluărilor în serie în mediu nutritiv lichid (bulion peptonat din carne 2%, pH=7,0). Probele au fost dizolvate în dimetilformamidă (cu concentrația de 10 mg/mL). Pentru însămânțare au fost folosite culturi ale microorganismelor indicate, crescute pe geloză timp de 18 ore, spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare constituie 500 de mii de corpi microbieni la 1 mL de mediu nutritiv. În calitate de control au servit mediile nutritive însămânțate cu aceleași tulpini fără conținutul materialelor cercetate. Evaluarea activității bacteriostatice (concentrația minimă de inhibiție - CMI) a fost efectuată vizual, conform lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid. Activitatea bactericidă (concentrația minimă bactericidă - CMB) s-a determinat în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămânțare repetată pe geloză peptonată cu termostatarea ulterioară timp de 24, 48 de ore. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabel pentru materialul „Lignin-izofural 50/50%” și „Lignin-izofural 70/30%”. Pentru comparație în același tabel se aduc date privind activitatea izofuralului molecular, precum și a ligninei. Rezultatele investigației demonstrează că substanțele cercetate manifestă o activitate antibacteriană înaltă față de culturile menționate, în special.

În baza datelor tabelare observăm că preparatul polimeric „Lignin-izofural” este foarte activ față de bacteria *S. aureus*. La fel, preparatul sintetizat manifestă o activitate înaltă față de *E. faecalis* și alte bacterii.

MD 4506 C1 2018.03.31

6

Tabel. Activitatea antibacteriană a substanțelor „Lignin-izofural 50/50%” și „Lignin-izofural 70/30%”

Substanța	Test-culturi bacteriene									
	<i>S.aureus</i> (tulpina 209)		<i>E. faecalis</i>		<i>E.coli</i> (tulpina ATCC25922)		<i>Ps.aeruginosa</i> (tulpina ATCC 27853)		<i>Pr. vulgaris</i> (tulpina HX 19222)	
	*CMI	**CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Lignină	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300	>300
„Lignin-izofural 50/50%”	9,37	9,37	9,37	150	37,5	300	300	300	75	150
Izofural	2,34	9,37	15,35	75,05	18,75	300	300	300	18,75	37,5
„Lignin-izofural 70/30%”	13,25	15,12	18,16	26,55	38,6	300	>300	>300	>300,6	>300,8

*CMI - concentrația minimă de inhibiție (μg/mL)

**CMB - concentrația minimă bactericidă (μg/mL)

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. V. Prisacari, S. Buraciov, A. Dizdari, S. Stoletov, V. Țapcov. "Izofuralul - remediu nou antibacterian". Analele Științifice ale USMF "N. Testemițanu", Chișinău, 2003, p.240-243
2. MD 4399 B1 2016.02.29

(57) Revendicări:

Material polimeric cu proprietăți antibacteriene pe bază de lignină grefată cu N'-(5-nitrofurfuriliden)izonicotinhidrazidă, obținut prin activarea prealabilă a ligninei cu clorformiat de etil în prezența unei baze organice în dimetilformamidă la 0 °C, în care conținutul de N'-(5-nitrofurfuriliden)izonicotinhidrazidă este de 30...50% mas.

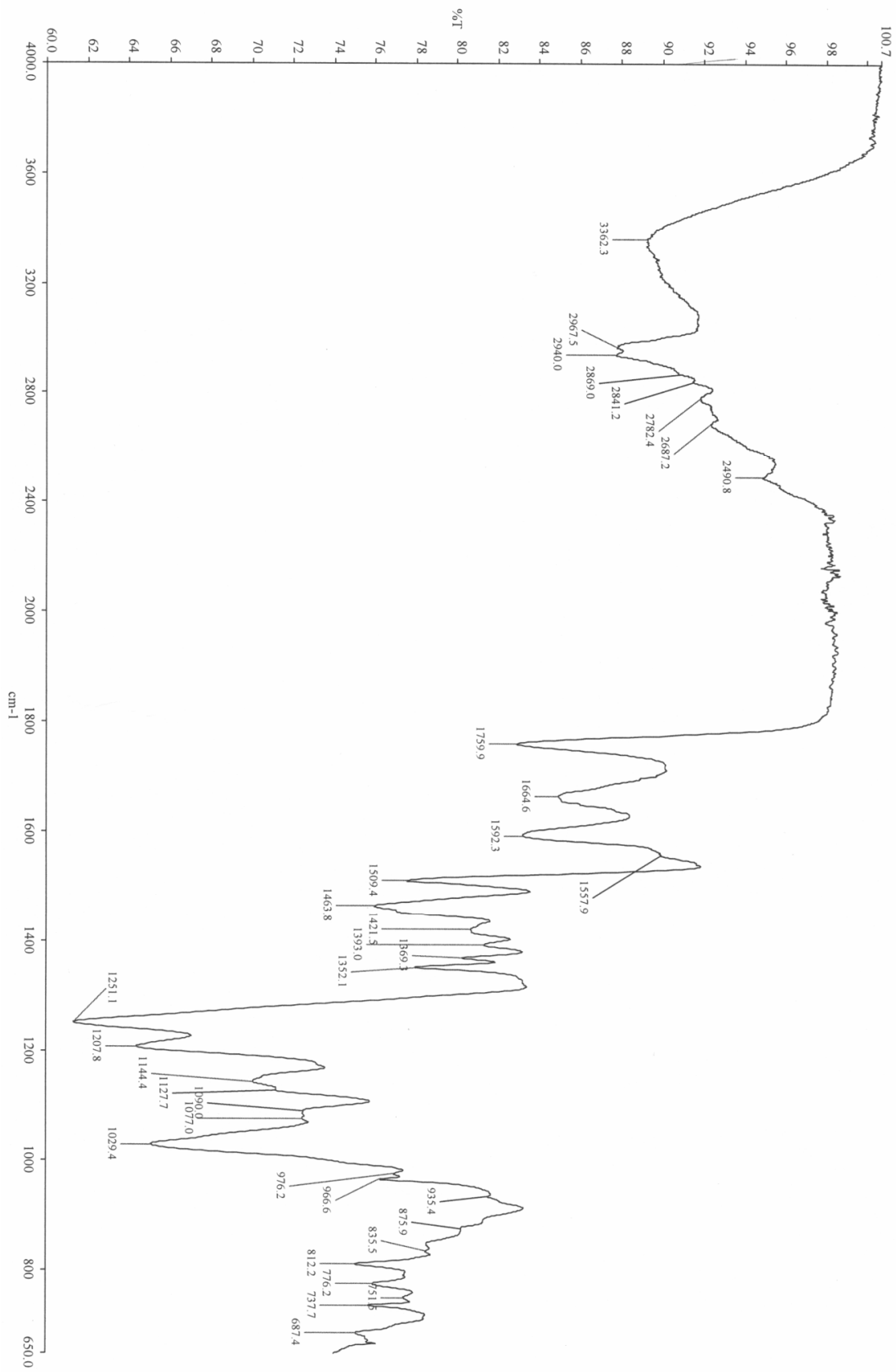


Fig. 1

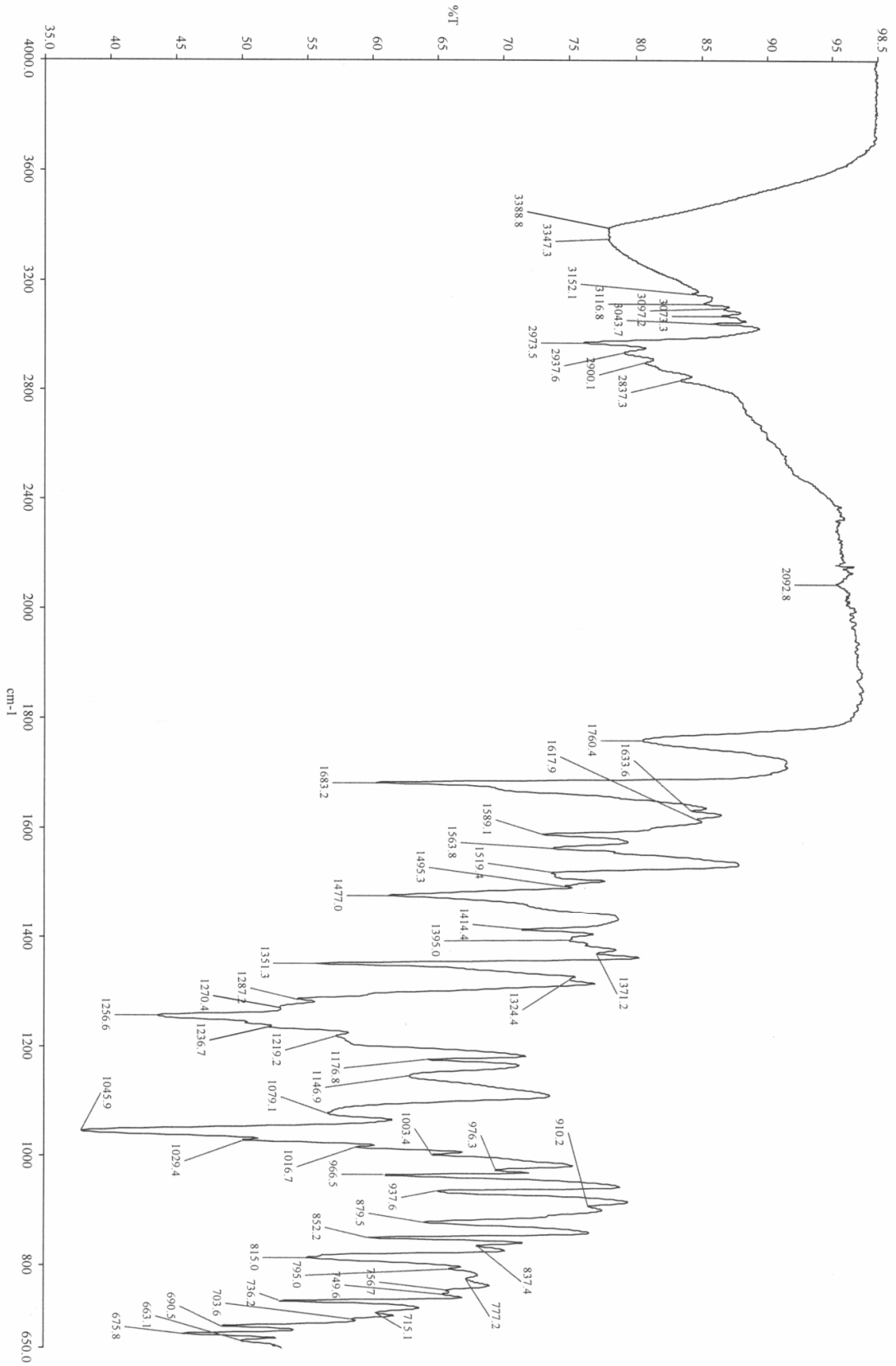


Fig. 2