

Invenția se referă la domeniul medicinei și chimiei, și anume la materiale cu proprietăți antibacteriene și poate fi aplicată în medicină.

La grupa de preparate antibacteriene se referă furacilina, furazolidonul și altele. Aceste preparate, ce fac parte din grupa derivaților nitrofuranului, reprezintă preparate chimioterapeutice de sinteză cu spectru larg de acțiune. Tot din această grupă face parte și compusul N'-(5-nitrofuriliden)izonicotinohidrazidă, numit și izofural [1], propus ca preparat antibacterian valoros pe piața medicamentelor din Republica Moldova. Însă acest compus posedă unele dezavantaje, și anume:

- solubilitate neînsemnată în apă și în solvenți organici;
- timp scurt de acțiune;
- toxicitate chimică ca toate preparatele medicinale sintetice.

Cel mai aproape de invenția propusă este un copolimer biologic activ din lignină grefată cu izofural, conținând 30...50% mas. de izofural [2], care posedă activitate biologică comparabilă cu medicamentele inițiale, dar are și o serie de neajunsuri:

- insolubilitate în apă;
- activitate antibacteriană scăzută.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unor materiale polimerice cu proprietăți antibacteriene, care să asigure solubilitate în apă și o activitate antibacteriană mai înaltă.

Materialul polimeric, conform invenției, reprezintă un copolimer pe bază de dextran sau amidon grefat cu N'-(5-nitrofuriliden)izonicotinohidrazidă (izofural), în care conținutul izofuralului constituie 30...50% mas.

Rezultatul tehnic al invenției constă în faptul că materialele polimerice propuse în prezenta invenție posedă un efect antibacterian de 1,3-1,5 ori mai mare decât materialul pe bază de lignină grefată cu izofural și este solubil în apă.

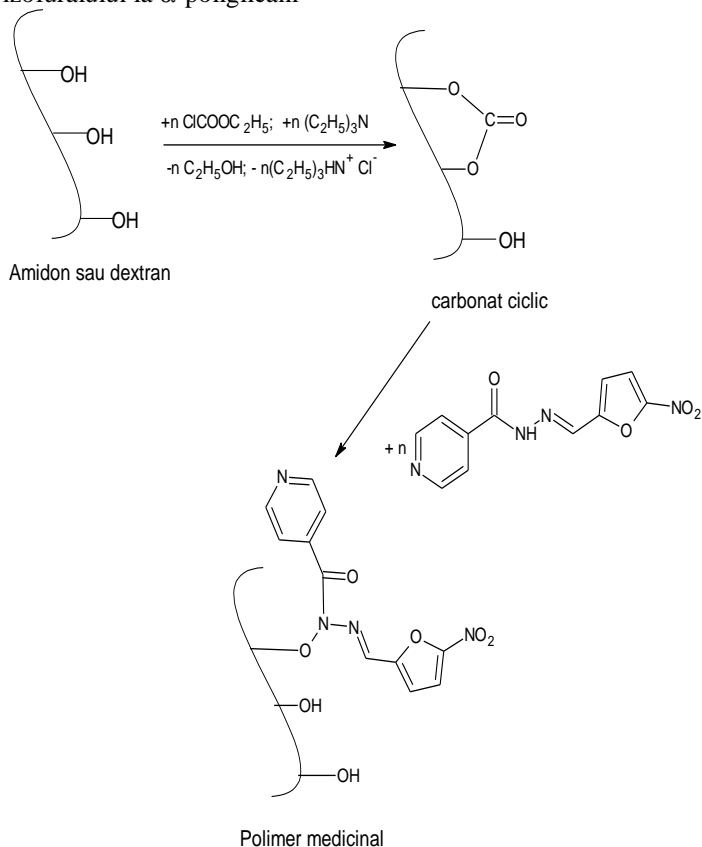
Rezultatul tehnic obținut se datorează grefării izofuralului la  $\alpha$ -poliglicani mai compatibili față de izofural și cu masă moleculară mai mică decât a ligninei.

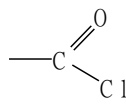
#### Exemplu de realizare a invenției

Într-un pahar de 50 ml se iau 1,0 g de dextran, care se dizolvă în 50 ml de dimetilformamidă (DMF) (soluția 1). În alt pahar se dizolvă 1,0 g de izofural în 60 ml de dimetilformamidă (DMF) (soluția 2).

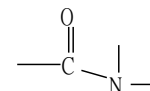
Soluția 1 se răcește într-o baie cu gheață și sare de bucătărie până la 0°C, la ea se adaugă cu picătura 2,0 ml trietilamină, iar peste 20-30 min la agitare 1,8 ml clorformiat de etil. Agitarea la 0°C se mai prelungește 20 minute, după care la agitare cu picătura se adaugă soluția 2. După 30 minute amestecul se aduce la temperatura camerei și se menține 5-8 ore. Soluția obținută se evaporă până la o concentrație de 15-20%, apoi se purifică prin sedimentare în hexan (sedimentarea 1), apoi se înfăptuiește sedimentarea 2 în eter dietilic. Polimerii obținuți se usucă la temperatura camerei și în exicator cu vid la  $t \sim 40^\circ\text{C}$ .

Alți copolimeri medicinali au fost obținuți conform aceleiași metode descrise mai sus. Schema de cuplare a izofuralului la  $\alpha$ -poliglicani





Clorformiatul de etil ce conține gruparea chimică activă  $\text{---C(=O)C1}$  reacționează ușor la temperatura 0-2°C cu grupa -OH din  $\alpha$ -poliglicani formând un compus nestabil, ce ușor reacționează cu grupe amine primare sau secundare. Structura chimică a polimerilor medicinali a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei IR și analizei



elementale. Din spectre se observă apariția vibrațiilor noi la  $\nu=1760 \text{ cm}^{-1}$  ce confirmă gruparea și altele. Intensitatea benzii  $\nu=1760 \text{ cm}^{-1}$  crește la majorarea concentrației de izofural în polimerul suport.

Cercetarea activității antibacteriene (bacteriostatice și bactericide) a sistemelor susmenționate a fost efectuată față de microorganismele: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* (tulpina ATCC25922), *Proteus vulgaris* (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). Sistemele 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 comparație în același tabel se aduc date privind activitatea polimerului lignină cuplat cu izofuralul, cât și izofuralului molecular. Rezultatele investigației demonstrează că substanțele cercetate au manifestat activitate antibacteriană înaltă față de culturile susmenționate. Preparatul medicinal dextran-izofural a demonstrat activitate bacteriostatică mai pronunțată față de *S.aureus*, *E.coli*, *P.vulgaris* comparativ cu soluția cea mai apropiată și activitate bacteriostatică și bactericidă mai pronunțată față de *E.faecalis*, ceea ce demonstrează că sistemul izofural cuplat pe suport de dextran sau amidon poate avea avantaje față de unele substanțe biologic active ce sunt utilizate pe larg în tratamentul infecțiilor bacteriene.

Utilizarea soluțiilor din dextran-izofural păstrate 24, 48 și 96 ore au demonstrat o activitate foarte bună asupra bacteriilor menționate mai sus.

Date similare cu cele prezentate în tabel pentru Dextran-Izofural au fost obținute și pentru Amidon-Izofural.

Activitatea antibacteriană a polimerului medicinal

Dextran cu Izofural în  $\mu\text{g/ml}$

Tabel

Material	Test-culturi bacteriene									
	<i>S.aureus</i> (t.209)		<i>E. faecalis</i>		<i>E.coli</i> (t.ATCC25922)		<i>Ps.aeruginosa</i> (t.ATCC 27853)		<i>Pr. vulgaris</i> (t.HX 19222)	
	*CMI	**CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Dextran-Izofural 50/50 %	6,50	10,40	9,82	23,70	32,16	>300	>300	>300	65,20	120
Dextran-Izofural 70/30 %	9,30	12,25	15,65	24,20	36,80	>300	>300	>300	>300	>145
Lignină-izofural 50/50 %	9,37	9,37	9,37	15,0	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

\*CMI – concentrația minimă de inhibiție

\*\*CMB - concentrația minimă bactericidă