Invenţia se referă la medicină şi chimie, în special la elaborarea unor preparate cu proprietăţi antimicrobiene faţă de *Proteus vulgaris.*

La această grupă de preparate se referă furacilina, furazolidonul si altele. Aceste preparate, ce fac parte din grupa derivaţilor nitrofuranului, reprezintă preparate chimioterapeutice de sinteză cu spectru larg de acţiune. Furacilina este cel mai cunoscut preparat antibacterian din această grupă, însă posedă si unele dezavantaje [1]:

· solubilitate neînsemnată în apă şi alcool (1g la 3 L apă);

· timp scurt de acţiune în organism;

· toxicitate chimică cu acţiune asupra organelor interne.

Problema pe care o rezolvă invenţia constă în obţinerea unor materiale polimerice cu proprietăţi antibacteriene, care vor asigura: majorarea solubilităţii în apă şi alcool, micşorarea toxicităţii, reducere de cost, timp mai îndelungat de acţiune în organism.

Esenţa invenţiei constă în aceea că, materialul polimeric cu activitate antimicrobiană faţă de *Proteus vulgaris* conţine furacilină conjugată cu macromolecule de dextran în raport de 50/50 %mas.

Rezultatul tehnic obţinut se datorează conjugării furacilinei la macromolecule de dextran la concentratii de la 10 până la 50% masice, mai uşor solubile în apă şi alcool. Aducem date experimentale care confirmă că solubilitatea polimer - analog (dextran - furacilină) în apă şi alcool este de 10...12 ori mai mare decât cea a furacilinei. Astfel 100 mg de furacilină se dizolvă în 450... 500 mL de apă, pe când 100 mg de polimer - analog (dextran - furacilină) se dizolvă în 40 mL de apă. În alcool solubilitatea este și mai bună. Aceasta se datorează grupelor OH, care contribuie la crearea legaturii de hidrogen, deci, sporeste solubilitatea.

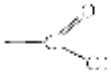
Invenţia se explică prin desenele din fig. 1 şi 2, care reprezintă:

fig. 1, spectrul IR al polimer-analogului dextran-furacilină;

fig.2, spectrul IR al materialului polimeric dextran-furacilină (1:1).

Exemplu de realizare a inveţiei

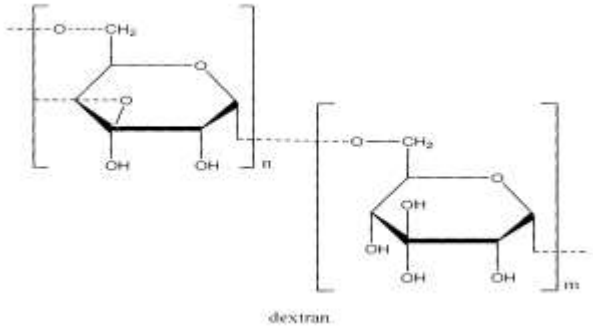
Intr-un pahar de 50 ml se iau 1,0 g de dextran, care se dizolvă în 50 ml de dimetilformamidă (DMF) (soluţia 1). În alt pahar se dizolvă 1,0 g de furacilină în 60 ml de dimetilformamidă (DMF) (soluţia 2). Soluţia 1 se răceste într-o baie cu gheaţă și sare de bucătarie până la 0°C la care se adaugă cu picătura 2,0 ml trietilamină, iar peste 20...30 min la agitare - 1,8 ml cloroformiat de etil. Agitarea la 0 °C se mai prelungeşte 20 min pentru sinteza carbonatului ciclic (vezi schema), după care la agitare, cu picătura se adaugă soluţia 2. După 30 min amestecul se aduce la temperatura camerei şi se menţine 5...8 ore. Soluţia obţinută se evaporă până la o concentraţie de 15...20%, apoi se purifică prin sedimentare în hexan (sedimentarea 1), apoi se efectuează sedimentarea 2 în eter dietilic. Polimerii obţinuţi se usucă la temperatura camerei şi în exicator cu vid la t~40°C. Alti polimeri-analogi dextran-furacilină au fost obţinuţi conform aceleiaşi metode descrise mai sus.

Cloroformiatul de etil ce conţine gruparea chimică activă  , reacţionează uşor la temperatura de 0...2°C cu grupa -OH din dextran, formând un compus nestabil, ce uşor reacţionează cu grupe amine primare sau secundare.

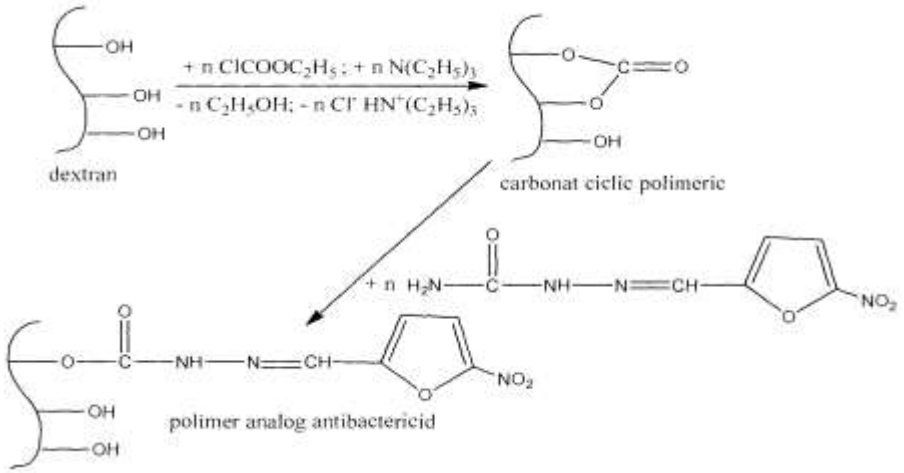
Structura chimică a polimerului medicinal a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei IR şi analizei elementale. Din spectre se observă apariţia vibraţiilor noi v=1760 cm^{-1}

, cât şi v=2777 cm^{-1} şi 2453 cm^{-1} (fig. 1) ce confirmă formarea conjugatului dextran-furacilină. Deducţiile de mai sus se confirmă şi din spectrul compozitului mecanic (fig.2). Din IR spectru compozitului se observă lipsa vibraţiilor v=3157, 3263 cm^{-1} caracteristice grupelor amine secundare, cât şi o intensitate mare a vibraţiilor v=1100 cm^{-1}, caracteristice grupelor OH din dextran.

Cercetarea activităţii antibacteriene (bacteriostatice si bactericide) a sistemelor sus menţionate au fost efectuate faţă de microorganismele: *Staphylococcus aureus* (tulpina 209-P), *Enterococcus faecalis, Escherichia coli* (tulpina ATCC 25922), *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). Materialele au fost dizolvate în dimetilformamidă (cu concentraţia de 10 mg/ml). Pentru însămânţare au fost folosite culturi ale microorganismelor indicate, crescute pe geloză, timp de 18 ore, spălate cu soluţie izotonica de clorură de sodiu. Doza de însămânţare constituie 500 de mii de corpi microbieni la 1 ml de mediu nutritiv. În calitate de control au servit mediile nutritive însămânţate cu aceleaşi tulpini fără conţinutul materialelor cercetate. Evaluarea activităţii bacteriostatice (concentraţia minimă de inhibiţie (CMI)) a fost efectuată vizual, conform lipsei creşterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid. Activitatea bactericidă (concentraţia minimă bactericidă (CMB)) s-a determinat în baza lipsei creşterii microorganismelor după însămânţare repetată pe geloză peptonată cu termostatarea ulterioară timp de 24, 48 de ore. Rezultatele obţinute sunt prezentate în tabelul 1. Pentru comparaţie în acelasi tabel se aduc date privind activitatea polimerului medicinal cuplat cu furacilină, cât şi furacilina necuplată. Rezultatele investigaţiei demonstrează că substanţele cercetate au manifestat activitate antibacteriană inaltă faţă de culturile sus mentionate. Polimerul medicinal dextran-furacilina 50/50 mas% a demonstrat activitate bactericidă şi bacteriostatică bună asupra tulpinei *Proteus vulgaris*, timp de 144 ore (6 zile), ce confirmă activitate prelungită.



Schema de cuplare a furacilinei la dextran



Tabelul 1

Activitatea antibacteriană a polimerului dextran-furacilină în µg/mL

Substanţa	Test-culturi bacteriene									
	S.aureus (t.209)		E. faecalis		E.coli (t.ATCC25922)		Ps.aeroginosa (t.ATCC 27853)		Pr. vulgaris (t.HX 19222)	
	*CMI	**CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB	CMI	CMB
Dextran-Furacilină 50/50mas%	29,50	36,40	43,50	57,80	32,10	75,15	>300	>300	65,20	165,4
Dextran-Furacilină 70/30mas%	32,60	42,20	47,65	63,20	36,80	150,4	>300	>300	182,8	300
Furacilină	18,7	37,50	37,80	78,40	18,40	37,50	>300	300	150	300

*CMI – concentraţia minimă de inhibiţie

**CMB - concentraţia minimă bactericidă

Tabelul 2

Activitate bacteriostatica a polimerului dextran - furacilină peste 24, 48, 72, 96, 144 ore

Doza µg/mL	Test-culturi bacteriene																			
	S.aureus (t.209)					*E.coli (t.ATCC25922)*					*Ps.aeroginosa (t.ATCC27853)*					*S. epidermidis*				
	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144	24	48	72	96	144
300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
150	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
75	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
37.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
18.75	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-
9.37	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	-	+	+	+	+	-	±	±	±	±