MD 4642 B1 2019.08.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenţia de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4642** (13) **B1**

(51) Int.Cl: *A61K 31/345* (2006.01)
C07D 307/70 (2006.01)
C08F 251/02 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENŢIE

In termen de 6 luni de la data publicării menţiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenţie, orice persoană poate face opoziţie la acordarea brevetului

(21) Nr. depozit: a 2018 0009 **(22) Data depozit:** 2018.02.16	**(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:** 2019.08.31, BOPI nr. 8/2019

(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

(72) Inventatori: ROBU Ştefan, MD; PRISACARI Viorel, MD; POPUŞOI Ana, MD; GRIBINCEA Alexandru, MD; RUSNAC Roman, MD

(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD

MD 4642 B1 2019.08.31

(54) Material polimeric cu activitate antimicrobiană faţă de *Proteus vulgaris*

(57) Rezumat:

1

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

Esenţa invenţiei constă în aceea că, materialul polimeric cu activitate

2

antimicrobiană faţă de *Proteus vulgaris* conţine furacilină conjugată cu macromolecule de dextran in raport de 50/50 %mas.

Revendicări: 1

(54) Polymeric material with antimicrobial activity against *Proteus vulgaris*

(57) Abstract:

1

The invention relates to medicine and chemistry, in particular to the development of drugs with antibacterial properties against *Proteus vulgaris*.

Summary of the invention consists in that the polymeric material with antimicrobial

2

activity against *Proteus vulgaris* comprises furacilin grafted to dextran macromolecules in a ratio of 50/50 wt.%.

Claims: 1

(54) Полимерный материал с антимикробной активностью в отношении *Proteus vulgaris*

(57) Реферат:

1

Изобретение относится к медицине и химии, в частности к разработке препаратов с антибактериальными свойствами в отношении *Proteus vulgaris.*

Сущность изобретения состоит в том, что полимерный материал с антимикробной

2

активностью в отношении *Proteus vulgaris* содержит фурацилин, привитый к макромолекулам декстрана в соотношении 50/50 мас.%.

П. формулы: 1

Descriere:
(Descrierea se publică în redacţia solicitantului)

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 indelungat 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 şi mai bună. Aceasta se datorează grupelor OH, care contribuie la crearea legaturii de hidrogen, deci, sporeste solubilitatea.

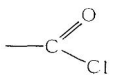
Invenţia se explică prin desenele din fig. 1 şi 2, care reprezintă:

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

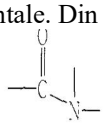
fig.2, spectrul IR al materialului polimeric dextran-furacilină (1:1).

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 şi 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.

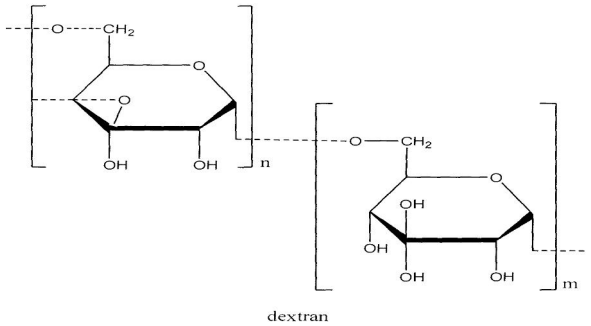
Structura chimică a polimerului medicinal a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei IR şi analizei elementale. Din spectre se observă apariţia vibraţiilor noi v=1760 cm^{-1}



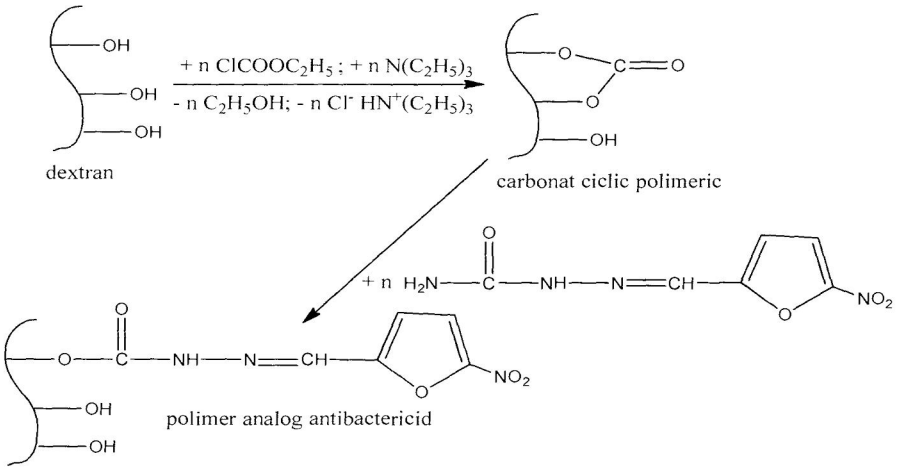
, cât şi v=2777 cm^{-1} şi 2453 cm^{-1} (fig. 1) ce confirmă formarea conjugatului dextran-furacilină. Deducţiile de mai sus se confirmă şi din spectrul compozitului mecanic (fig.2). Din IR spectru compozitului se observă lipsa vibraţiilor v=3157, 3263 cm^{-1} caracteristice grupelor amine secundare,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

(56) Referinţe bibliografice citate in descriere:

1. Matcovschi C., Procopişin V., Parii B. Furacilin. Ghid farmacoterapeutic. Chişinău, 2006, p. 929-930

(57) Revendicări:

Material polimeric cu activitate antimicrobiană faţă de *Proteus vulgaris*, care conţine furacilină conjugată cu macromolecule de dextran în raport de 50/50 %mas.