



MD 4642 B1 2019.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția 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 INVENȚIE

In termen de 6 luni de la data publicării mențiunii privind hotărârea de acordare a brevetului de invenție, orice persoană poate face opoziție 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 Ștefan, MD; PRISACARI Viorel, MD; POPUȘOI Ana, MD; GRIBINCEA Alexandru, MD; RUSNAC Roman, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD	

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

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină și chimie, în special la elaborarea unor preparate cu proprietăți antimicrobiene față de *Proteus vulgaris*.

Esența invenției constă în aceea că, materialul polimeric cu activitate

2
antimicrobiană față de *Proteus vulgaris* conține furacilină conjugată cu macromolecule de dextran în raport de 50/50 %mas.

Revendicări: 1

MD 4642 B1 2019.08.31

(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 redacția solicitantului)**

5 Invenția se referă la medicină și chimie, în special la elaborarea unor preparate cu proprietăți antimicrobiene față de *Proteus vulgaris*.

La această grupă de preparate 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. Furacilina este cel mai cunoscut preparat antibacterian din această grupă, însă posedă și unele dezavantaje [1]:

- 10
- solubilitate neînsemnată în apă și alcool (1g la 3 L apă);
 - timp scurt de acțiune în organism;
 - toxicitate chimică cu acțiune asupra organelor interne.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în obținerea unor materiale polimerice cu proprietăți antibacteriene, care vor asigura: majorarea solubilității în apă și alcool, micșorarea toxicității, reducere de cost, timp mai îndelungat de acțiune în organism.

15 Esența invenției constă în aceea că, materialul polimeric cu activitate antimicrobiană față de *Proteus vulgaris* conține furacilină conjugată cu macromolecule de dextran în raport de 50/50 %mas.

Rezultatul tehnic obținut se datorează conjugării furacilinei la macromolecule de dextran la concentrații de la 10 până la 50% masice, mai ușor solubile în apă și alcool. Aducem date experimentale care confirmă că solubilitatea polimer - analog (dextran - furacilină) în apă și 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 legăturii de hidrogen, deci, sporește solubilitatea.

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

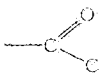
fig. 1, spectrul IR al polimer-analogului dextran-furacilină;

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

Exemplu de realizare a invenției

30 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 furacilină 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 care se adaugă cu picătura 2,0 ml trietilamină, iar peste 20...30 min la agitare - 1,8 ml cloroformat de etil. Agitarea la 0 °C se mai prelungește 20 min pentru sinteza carbonatului ciclic (vezi schema), după care la agitare, cu picătura se adaugă soluția 2. După 30 min amestecul se aduce la temperatura camerei și se menține 5...8 ore. Soluția

35 obținută se evaporă până la o concentrație de 15...20%, apoi se purifică prin sedimentare în hexan (sedimentarea 1), apoi se efectuează sedimentarea 2 în eter dietilic. Polimerii obținuți se usucă la temperatura camerei și în exicator cu vid la t-40°C. Alți polimeri-analogi dextran-furacilină au fost obținuți conform aceleași metode descrise mai sus.

40 Cloroformatul de etil ce conține gruparea chimică activă , reacționează ușor la temperatura de 0...2°C cu grupa -OH din dextran, formând un compus nestabil, ce ușor reacționează cu grupe aminer primare sau secundare.

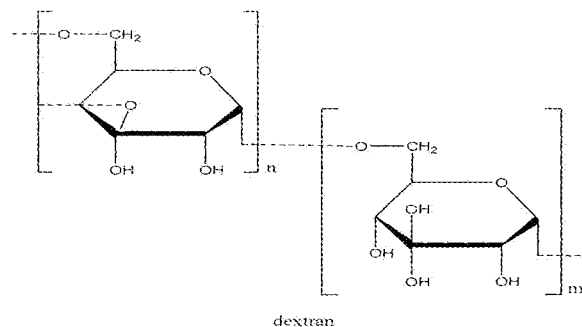
Structura chimică a polimerului medicinal a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei IR și analizei elementale. Din spectre se observă apariția vibrațiilor noi $\nu=1760\text{ cm}^{-1}$



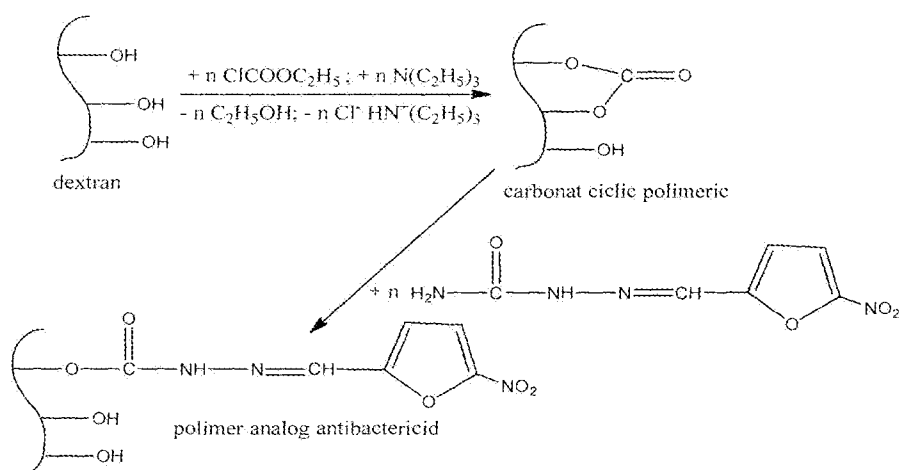
45 , cât și $\nu=2777\text{ cm}^{-1}$ și 2453 cm^{-1} (fig. 1) ce confirmă formarea conjugatului dextran-furacilină. Deducțiile de mai sus se confirmă și din spectrul compozitului mecanic (fig.2). Din IR spectru compozitului se observă lipsa vibrațiilor $\nu=3157, 3263\text{ cm}^{-1}$ caracteristice grupelor amine secundare, cât și o intensitate mare a vibrațiilor $\nu=1100\text{ cm}^{-1}$, caracteristice grupelor OH din dextran.

50 Cercetarea activității antibacteriene (bacteriostatice și bactericide) a sistemelor sus menționate au fost efectuate față de microorganisme: *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 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 tabelul 1. Pentru comparație în același tabel se aduc date privind activitatea polymerului medicinal cuplat cu furacilină, cât și furacilina necuplată. Rezultatele investigației demonstrează că substanțele cercetate au manifestat activitate antibacteriană înaltă față de culturile sus menționate. Polymerul medicinal dextran-furacilina 50/50 mas% a demonstrat activitate bactericidă și bacteriostatică bună asupra tulpinei *Proteus vulgaris*, timp de 144 ore (6 zile), ce confirmă activitate prelungită.



Schema de cuplare a furacilinei la dextran



15

20

25

30

Activitatea antibacteriană a polimerului dextran-furacilină în Tabelul 1
µg/mL

Substanța	Test-culturi bacteriene									
	S.aureus (t.209)		E. faecalis		E.coli (t.ATCC25922)		Ps.aeruginosa (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

- 5 *CMI – concentrația minimă de inhibiție
 **CMB - concentrația minimă bactericidă

Activitate bacteriostatică a polimerului dextran - furacilină peste 24, 48, 72, 96, 144 ore Tabelul 2

10

Doza µg/mL	Test-culturi bacteriene																			
	S.aureus (t.209)					E.coli (t.ATCC25922)					Ps.aeruginosa (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) Referințe bibliografice citate în descriere:

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

(57) Revendicări:

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

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2018 0009

(22) Data depozit: 2018.02.16

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

(54) **Titlul: Material polimeric cu activitate antimicrobiană față de *Proteus vulgaris***

II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl: A61K 31/345** (2006.01)

C07D 307/70 (2006.01)

C08F 251/02 (2006.01)

III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative)

MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; trunchiere automată stanga/dreapta): **Int.Cl: A61K 31/345** (2006.01)

C07D 307/70 (2006.01)

C08F 251/02 (2006.01)

furacilină, dextran, polimer, nitrofuran

"Worldwide" (Espacenet): Int.Cl: A61K 31/345 (2006.01)

C07D 307/70 (2006.01)

C08F 251/02 (2006.01)

furacilin, dextran, polymer, nitrofuran

EA, CIS (Eapatis): Int.Cl: A61K 31/345 (2006.01)

C07D 307/70 (2006.01)

C08F 251/02 (2006.01)

фурацилин, декстраны, полимер, нитрофуран

SU (nonpublic): Int.Cl: A61K 31/345 (2006.01)

C07D 307/70 (2006.01)

C08F 251/02 (2006.01)

фурацилин, декстраны, полимер, нитрофуран

IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

V. Documente considerate a fi relevante

Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A, D, C	Matcovschi C., Procopișin V., Parii B. Furacilin. Ghid	1

	farmacoterapeutic. Chișinău, 2006, p. 929-930	
Y	MD 4482 B1 2017.05.31	1
Y	WO 9015628 A1 1990.02.27	1
* categoriile speciale ale documentelor citate:		
A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția	
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată	
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet	
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție	
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete	
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri	
Data finalizării documentării		2018.10.26
Examinator		GROSU Petru