



**MD 4399 B1 2016.02.29**

**REPUBLICA MOLDOVA**



**(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală**

**(11) 4399 (13) B1**  
**(51) Int.Cl:** *A61K 31/345* (2006.01)  
*C07D 307/70* (2006.01)  
*A61K 31/79* (2006.01)  
*A61K 47/32* (2006.01)  
*A61P 31/04* (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                                                              |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>(21) Nr. depozit:</b> a 2015 0029<br><b>(22) Data depozit:</b> 2015.02.19                                                                                                                                                        | <b>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:</b><br>2016.02.29, BOPI nr. 2/2016 |
| <b>(71) Solicitant:</b> UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD<br><b>(72) Inventatori:</b> ROBU Ștefan, MD; PRISACARI Viorel, MD; DUCA Gheorghe, MD; FILIP Vitalie, MD<br><b>(73) Titular:</b> UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD |                                                                                                |

**(54) Material polimeric cu proprietăți antibacteriene**

**(57) Rezumat:**

**1**  
Invenția se referă la un material polimeric cu proprietăți antibacteriene și poate fi aplicată în medicină și medicina veterinară.

Materialul polimeric, conform invenției, constă dintr-un copolimer de N-vinilpirolidonă

**2**  
cu acid metacrilic sau crotonic, grefat cu compusul (E)-N'-((5-nitrofuran-2-il)m-tilen)izonicotinohidrazidă (izofural).

Revendicări: 1

Figuri: 2

**MD 4399 B1 2016.02.29**

**(54) Polymeric material with antibacterial properties****(57) Abstract:**

1  
The invention relates to a polymeric material with antibacterial properties and may be applied in medicine and veterinary medicine.

The polymeric material, according to the invention, consists of a copolymer of N-

2  
vinylpyrrolidone with crotonic or methacrylic acid, grafted with the (E)-N'-((5-nitrofuranyl)methylene)isonicotinohydrazide (isofural) compound.

Claims: 1

Fig.: 2

**(54) Полимерный материал с антибактериальными свойствами****(57) Реферат:**

1  
Изобретение относится к полимерному материалу с антибактериальными свойствами и может найти применение в медицине и ветеринарии.

Полимерный материал, согласно изобретению, состоит из сополимера N-

2  
винилпирролидона с метакриловой или кротоновой кислотой, привитого соединением (E)-N'-((5-нитрофуран-2-ил)метилен)изоникотингидразид (изофурал).

П. формулы: 1

Фиг.: 2

**Descriere:**

Invenția se referă la un material polimeric cu proprietăți antibacteriene și poate fi aplicată în medicină și medicina veterinară.

5 La preparatele antibacteriene se referă așa preparate ca furacilina, furazolidonul și altele. Aceste preparate fac parte din grupa derivaților nitrofuranului și reprezintă chimioterapice de sinteză cu spectru larg de acțiune. Substanțele menționate, fiind acceptori de oxigen, dereglează procesul respirației celulare bacteriene, inhibă biosinteza acizilor nucleici, iar în dependență de concentrație pot provoca efect bacteriostatic sau bactericid. Nitrofuranii se caracterizează printr-un  
10 spectru larg de acțiune, fiind activi față de multe bacterii gram-negative (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) și gram-pozitive, unele anaerobe, față de micoze (*Candida*). Furazolidonul este activ în infecții cu lamblii, tricomonas, paratifos, *Salmonella*, vibriionul holerice, *Staphylococcus*, virusuri mari, agentul gangrenei gazoase.

Din această grupă este cunoscut și compusul (E)-N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen) isonicotinohidrazidă, numit și izofural, propus ca preparat antibacterian valoros pe piața medicamentelor din Republica Moldova, ce are o activitate de 4...5 ori mai înaltă decât alte preparate antibacteriene [1]. Însă acest compus posedă și dezavantaje:

- timp real, dar scurt de acțiune în organism;
  - solubilitate neînsemnată în apă;
  - 20 - toxicitate chimică (ca la toate preparatele medicinale sintetice).
- In calitate de cea mai apropiată soluție servește un grup de copolimeri biologic activi din N-vinilpirolidonă cu anhidridă maleică sau acizi nesaturați, cuplați cu preparate antibacteriene ca penicilina, ampicilina, care posedă activitate biologică comparabilă cu preparatele antibacteriene [2], dar au și un șir de dezavantaje:
- 25 - toxicitate relativ mare;
  - efect de prelungire neînsemnat din cauza masei moleculare mici a polimerilor suport;
  - compatibilitate neînsemnată cu organismul uman, ce micșorează posibilitatea utilizării lor *in vivo*.

Problema pe care o rezolvă prezenta invenție constă în obținerea unor materiale polimerice cu  
30 proprietăți antibacteriene, care ar asigura micșorarea toxicității și majorarea timpului de acțiune în organism.

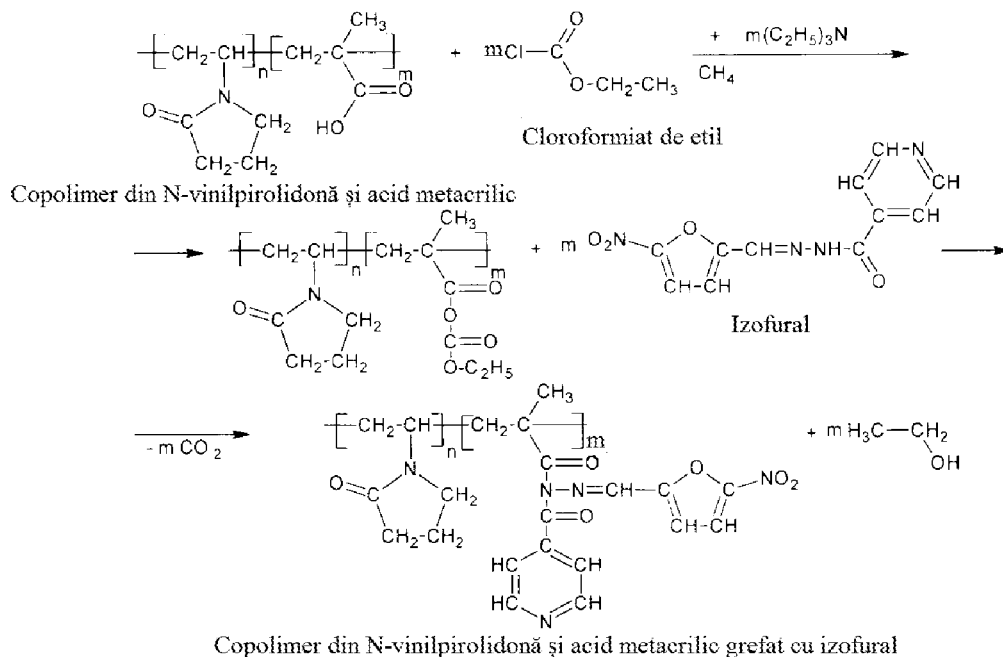
Problema se rezolvă prin aceea că a fost obținut un material polimeric cu proprietăți antibacteriene care constă dintr-un copolimer de N-vinilpirolidonă cu acid metacrilic sau crotonic, grefat cu compusul (E)-N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)isonicotinohidrazidă (izofural), în care  
35 conținutul compusului este de 10...50% mol.

Rezultatul tehnic al invenției constă în faptul că polimerii propuși în prezenta invenție posedă un efect antibacterian la nivelul izofuralului micromolecular, toxicitate redusă și o prelungire de 5...6 ori mai mare, față de cea mai apropiată soluție.

Rezultatul tehnic obținut se datorează grefării izofuralului la catena polimerică din N-vinilpirolidonă (N-VP) cu acid metacrilic (ACM), care disociază mai lent și se reține mai mult  
40 timp în organism.

Invenția se explică cu ajutorul desenelor din fig. 1-2, care reprezintă:

- fig. 1, spectrul IR al copolimerului N-VP:ACM (1:1);
  - fig. 2, spectrul IR al materialului polimeric cu proprietăți antibacteriene.
- 45 Polimerii medicinali se obțin prin tratarea soluției de copolimeri N-VP:ACM în dimetilformamidă (DMF) cu adaos de trietilamină (TEA) și cloroformat de etil (CFE) conform schemei:



Cloroformiatul de etil, ce conține gruparea chimică activă  $\text{Cl}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ , reacționează ușor la temperatura de  $0 \pm 2^\circ\text{C}$  cu grupa  $-\text{COOH}$  din catena polimerică formând un compus dicetononic nestabil, ce ușor reacționează cu grupe amine primare sau secundare. Structura chimică a copolimerului N-vinilpirolidonă:acid metacrilic grefat cu izofural a fost confirmată cu ajutorul spectroscopiei IR și analizei elementale. Din spectre se observă apariția vibrațiilor noi la  $\nu=2487 \text{ cm}^{-1}$ , ceea ce confirmă existența grupării  $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$ , cât și altele (fig.1 și 2).

#### Exemplu de realizare a invenției

Intr-un pahar de 50 ml se depozitează 1,0 g de copolimer de N-vinilpirolidonă cu acid metacrilic (1:1, 50% mol N-vinilpirolidonă și 50% mol acid metacrilic), care se dizolvă în 10 ml de dimetilformamidă (soluția 1). În alt pahar se dizolvă 1,5 g de izofural (calculat teoretic după reacția chimică, ce constituie 50% mol izofural în materialul polimeric (copolimer-izofural)) în 30 ml de dimetilformamidă (soluția 2). Conținutul maxim al izofuralului în materialul polimeric (1) (unde N-VP:ACM (1:1)) poate fi de 50% mol.

Soluția 1 se răcește într-o baie cu gheață până la  $0^\circ\text{C}$  la care se adaugă cu picătura 0,6 ml de trietilamină, iar peste 20 min se adaugă la agitare 0,8 ml de cloroformiat de etil. Agitarea la  $0^\circ\text{C}$  se mai prelungește 20 min, după care cu picătura se adaugă soluția 2. După 30 min amestecul obținut se aduce la temperatura camerei și se menține 2...3 ore. Soluția obținută se evaporă până la o concentrație de 15...20%, apoi se separă prin filtrare și pe filtru se mai spală cu apă rece, apoi se usucă la temperatura camerei și în etuvă cu vid la  $t \sim 40^\circ\text{C}$ . Randamentul reacției constituie 80%. Materialul polimeric (copolimer-izofural) obținut se supune testărilor antibacteriene.

Alte materiale polimerice medicinale cu rapoarte procentuale ale monomerilor diferite și, respectiv, conținutul de izofural diferit au fost obținute conform metodicii sus-menționate.

În al doilea material polimeric elaborat conținutul monomerilor este de 70% mol N-vinilpirolidonă și 30% mol acid metacrilic (N-VP:ACM (7:3)). Conținutul maxim al izofuralului în materialul polimeric (unde N-VP:ACM (7:3)) poate fi de 30% mol.

În al treilea material polimeric elaborat conținutul monomerilor este de 90% mol N-vinilpirolidonă și 10% mol acid metacrilic, (N-VP:ACM (9:1)). Conținutul maxim al izofuralului în materialul polimeric (unde N-VP:ACM (9:1)) poate fi de 10% mol.

Cercetarea activității antibacteriene (bacteriostatice și bactericide) a materialului polimeric a fost efectuată față de microorganisme: *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). Materialul polimeric a fost dizolvat 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 prin confirmarea 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 sunt prezentate date privind activitatea materialelor polimerice (copolimer grefat cu izofural), izofuralului molecular, precum și a furacilinei. Rezultatele investigației demonstrează că substanțele cercetate au manifestat activitate antibacteriană înaltă față de culturile sus-menționate. Materialul polimeric medicinal (izofural grefat pe matricea polimerică N-vinilpirolidonă:acid metacrilic) a demonstrat activitate bactericidă, bacteriostatică mai pronunțată de aproximativ 4 ori, comparativ cu furacilina față de *Staphylococcus aureus*, ceea ce demonstrează că materialul polimeric poate avea avantaje față de unele substanțe biologic active ce sunt utilizate pe larg în tratamentul infecțiilor bacteriene. Proprietățile depistate ale materialului polimeric medicinal obținut prezintă interes pentru medicină și medicina veterinară din punct de vedere al extinderii arsenalului de remedii antibacteriene.

20

Tabel

Activitatea antibacteriană ( $\mu\text{g/ml}$ ) a materialului polimeric revendicat față de microorganismele gram-pozitive și gram-negative

| Material polimeric și analogi micromoleculari                    | Test cultură bactericidă (mg/ml)             |       |                              |     |                                             |       |                                            |      |                                                    |      |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-------|------------------------------|-----|---------------------------------------------|-------|--------------------------------------------|------|----------------------------------------------------|------|
|                                                                  | <i>Staphylococcus aureus</i> (tulpina 209-P) |       | <i>Enterococcus faecalis</i> |     | <i>Escherichia coli</i> (tulpina ATCC25922) |       | <i>Proteus vulgaris</i> (tulpina HX 19222) |      | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (tulpina ATCC 27853) |      |
|                                                                  | CMI                                          | CMB   | CMI                          | CMB | CMI                                         | CMB   | CMI                                        | CMB  | CMI                                                | CMB  |
| Material polimeric (N-VP:ACM (1:1) grefat cu izofural (50% mol)) | 4,68                                         | 9,37  | 18,75                        | 150 | 37,5                                        | 75    | 37,5                                       | 300  | 37,5                                               | 75   |
| Material polimeric (N-VP:ACM (7:3) grefat cu izofural (30% mol)) | 9,62                                         | 13,98 | 23,3                         | 177 | 43,5                                        | 171,5 | 57                                         | >300 | 53                                                 | 200  |
| Material polimeric (N-VP:ACM (9:1) grefat cu izofural (10% mol)) | 14,56                                        | 18,60 | 27,85                        | 195 | 49,5                                        | 268   | 76,5                                       | >300 | 68,5                                               | 129  |
| Izofural                                                         | 2,37                                         | 9,37  | 9,37                         | 75  | 18,75                                       | 300   | 300                                        | 300  | 18,75                                              | 37,5 |
| Furacilină                                                       | 18,75                                        | 37,5  | 37,5                         | 75  | 18,75                                       | 37,5  | >300                                       | >300 | 150                                                | 300  |

25

**(56) Referințe bibliografice citate în descriere:**

1. MD 196 B1 1995.05.31
2. Timofeeva L., Kleshcheva N. Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications. Applied Microbiology and Biotechnology, 2011, vol. 89, nr. 3, p. 475-492

**(57) Revendicări:**

Material polimeric cu proprietăți antibacteriene, care constă dintr-un copolimer de N-vinilpirolidonă cu acid metacrilic sau crotonic, grefat cu compusul (E)-N'-((5-nitrofuran-2-il)metilen)izonicotinohidrazidă, în care conținutul compusului este de 10...50% mol.

**Șef Direcție Brevete:**

GUȘAN Ala

**Examinator:**

LEVÎTCHI Svetlana

**Redactor:**

LOZOVANU Maria

---

Agencia de Stat pentru Proprietatea Intelectuală  
str. Andrei Doga, nr. 24, bloc 1, MD-2024, Chișinău, Republica Moldova

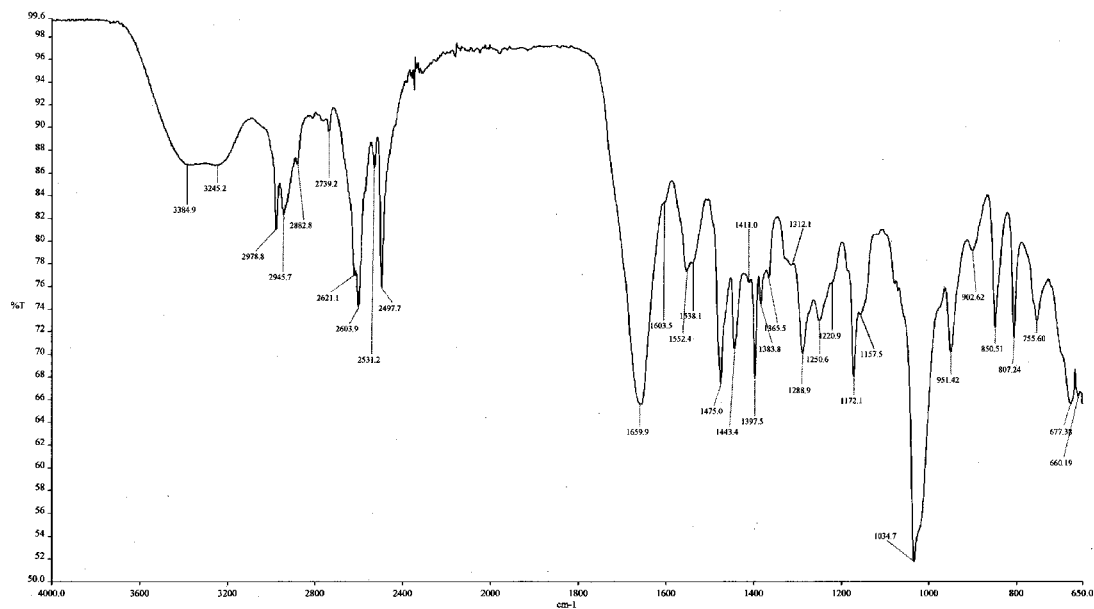


Fig. 1

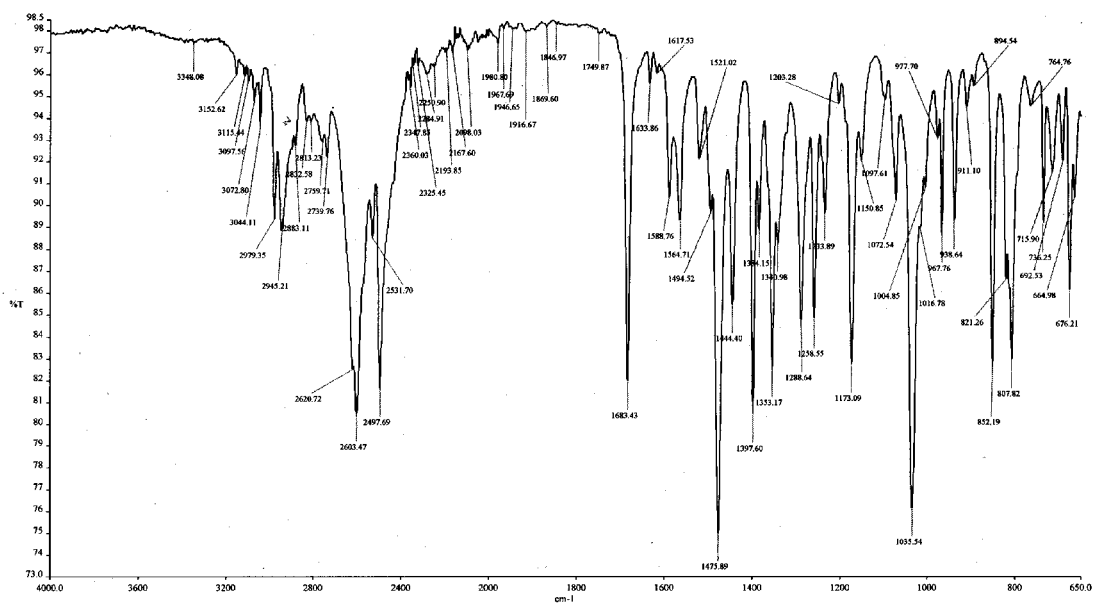


Fig. 2

## AGENTIA DE STAT PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALA A REPUBLICII MOLDOVA

## RAPORT DE DOCUMENTARE

## I. Datele de identificare a cererii

(21) Nr. depozit: a 2015 0029 (32) Data de prioritate recunoscută:  
 (22) Data depozit: 2015.02.19 Raport de documentare internațională: ☐ da  
 (71) Solicitant: **UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA, MD**  
 (54) **Titlul: Material polimeric cu proprietăți antibacteriene**

## II. Clasificarea obiectului invenției:

(51) **Int.Cl:** *A61K 31/345* (2006.01) *A61K 47/32* (2006.01)  
*C07D 307/70* (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)  
*A61K 31/79* (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):

a) *A61K 31/345 A61K 47/32 C07D 307/70 A61K 31/79 A61P 31/04*  
 b) termeni caracteristici în limba română: „copolimer vinilpirolidonă”, „acid metacrilic”, „acid crotonic”, nitrofuran, izofural, „aldehida furanică”, antibacterial

**"Worldwide" (Espacenet):**

a) *A61K 31/345 A61K 47/32 C07D 307/70 A61K 31/79 A61P 31/04*  
 b) termeni caracteristici în limba engleză: «vinylpyrrolidone nitrofuran», «vinylpyrrolidone furan», „isonicotinoyl hydrazone”, „nitrofuran aldehyde”, «vinylpyrrolidone methacrylic or crotonic», «vinylpyrrolidone copolymer», antibacterial

**EA, CIS (Eapatis), FIPS(RU), SU:**

a) *A61K 31/345 A61K 47/32 C07D 307/70 A61K 31/79 A61P 31/04*  
 b) termeni caracteristici în limba rusă: «сополимер винилпирролидона», «сополимер метакриловой (кроновой) кислоты», «нитрофуран винилпирролидон», «изоникотиноилгидразон фуранового альдегида», изофурал, антибактериальный

## IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate

1. Timofeeva L., Kleshcheva N. Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications. Applied Microbiology and Biotechnology, 2011, vol. 89, nr. 3, p. 475-492



|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                           |                             |
| 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                                                                                                                                                                                                  | MD 196 B1 1995.05.31                                                                                                                                                                                                      | 1                           |
| A, D, C                                                                                                                                                                                               | Timofeeva L., Kleshcheva N. Antimicrobial polymers: mechanism of action, factors of activity, and applications. Applied Microbiology and Biotechnology, 2011, vol. 89, nr. 3, p. 475-492                                  | 1                           |
| A                                                                                                                                                                                                     | MD 2380 B1 2004.02.29                                                                                                                                                                                                     | 1                           |
| A                                                                                                                                                                                                     | SU 1731037 A3 1992.04.30                                                                                                                                                                                                  | 1                           |
| A                                                                                                                                                                                                     | GB 2042892 A 1980.10.01                                                                                                                                                                                                   | 1                           |
| A                                                                                                                                                                                                     | KZ 25851 A4 2012.07.16                                                                                                                                                                                                    | 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                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                           | 2015.12.01                  |
| Examinator                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                           | LEVIȚCHI Svetlana           |