

## EFFECTUL ANTIBACTERIAN AL UNOR COMPUȘI ORGANICI NOI DIN RÎNDUL SULFANILAMIDELOR

**Viorel Prisacari, Svetlana Buraciov, Victor Țapcov, Aurelian Gulea**

Laboratorul „Infecții intraspitalicești” USMF „Nicolae Testemițanu”

Catedra chimie anorganică și fizică USM

### Summary

#### *Antibacterial effect of some new organic compounds of sulfanilamides range*

This study is referring to a new organic compounds of sulfanilamides range, which shows higher antibacterial activity to grampositive and gramnegative microorganisms and presents a new direction in the elaboration of antibacterial contemporan preparations.

### Rezumat

Studiul dat se referă la un grup de substanțe sintetice noi din rîndul sulfanilamidelor, care manifestă activitate antibacteriană pronunțată față de bacteriile grampozitive și gramnegative și, totodată, toxicitate joasă.

### Actualitatea temei

O problemă dificilă la zi constituie tratamentul infecțiilor septico-purulente, cauzată de:

- a) achiziționarea rezistenței agenților patogeni față de ssulfanilamide și antibiotice, utilizate pe larg în practica medicală;
- b) prețurile înalte ale remediilor antibacteriene importate, inaccesibile pentru majoritatea populației.

Așadar, o sarcină actuală este elaborarea preparatelor antibacteriene originale cu activitate pronunțată și toxicitate joasă în comparație cu preparatele similare, utilizate pe larg în practica medicală.

În acest sens, în laboratorul „Infecții intraspitalicești” al USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor au fost investigate mai multe substanțe originale cu activitate antibacteriană pronunțată, sintetizate la catedra de chimie anorganică și fizică a USM.

### Obiectivele lucrării

1. Evaluarea acțiunii antibacteriene a compușilor organici noi.
2. Evaluarea toxicității acute (LD<sub>50</sub>) al compușilor organici.

### Material și metode

Cercetarea proprietăților antibacteriene a compușilor organici s-a efectuat prin metoda diluărilor în serie în mediul nutritiv lichid ( bulion peptonat din carne 2%; pentru streptococi – în bulion zaharat și bulion pentru streptococi.) (2). Substanța cercetată inițial a fost dizolvată în dimetilforamidă în concentrație de 10 mg/ml, iar diluțiile ulterioare, pînă la concentrațiile necesare, au fost efectuate în bulion. În calitate de culturi de referință au fost folosite microorganismele grampozitive și gramnegative: Staphylococcus aureus (Wood-46, Smith, 209-P), Staphylococcus saprophyticus, Streptococcus grupei A și G, Enterococcus faecalis, Escherihia coli, Salmonella typhimurium, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, primite de la Centrul Național Științifico Practic de Medicina preventivă R.Moldova.

Evaluarea rezultatelor s-a efectuat vizual. Activitatea bacteriostatică a fost apreciată în cazul lipsei creșterii microorganismelor în mediul nutritiv lichid, iar activitatea bactericidă a fost

apreciată în baza lipsei creșterii microorganismelor după însămînțarea repetată pe mediul nutritiv solid – gela peptonată de carne cu termostatare ulterioară timp de 24 ore.

Studiul toxicității acute (LD<sub>50</sub>) a compușilor a fost efectuat conform recomanderilor metodice privind studierea toxicității generale a remediilor farmaceutice (1), precum și conform metodei M.Mașcovschi (2) pe șobolani albi, prin introducerea în stomac a soluției substanțelor cercetate în apă. Calcularea toxicității (LD<sub>50</sub>) a fost efectuată după metoda Prozorovschi (3).

### Rezultate și discuții

În funcție de analogul structural compuşii investigați au fost repartizați în câteva grupuri.

#### 1. Săruri de sodiu și potasiu ale N-4 [(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino] benzulfonamidelor.

Rezultatele experimentale a activității antimicrobiene a compușilor organici (I-IX) sunt prezentate în tabel 1, din care reiese, că substanțele date posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,98 - 4000 μg/ml față de diverse bacterii grampozitive și gramnegative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate datele activității antibacteriene a analogilor lor structurali. Rezultatele obținute demonstrează, că compuşii investigați fiind de 5...126 ori mai solubili în apă decât cel mai apropiat analog structural, în același timp au DMI (doza minimă de inhibare) și CMB (concentrația minimă bactericidă) de 2...9 ori mai mică sau se găsesc la nivelul analogilor structurali.

Tabelul 1

**Grupa compușilor I. Doza minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) ale compușilor I-IX și analogilor lor structurali (AS)\* față de test-microorganisme, μg/ml**

Com-pusul	Tipul acțiunii	Staphylococcus aureus		Streptococcus din grupurile		Enterococcus faecalis	Escherichia coli (M-17)	Pseudomonas aeruginosa	Proteus vulgaris
		Wood-46	209-P	A	G				
I	DMI	31.2	31.2	0.98	0.98	1000	250	2000	500
	CBM	62.5	62.5	1.95	125	4000	2000	4000	1000
II	DMI	250	500	a	a	1000	1000	>4000	a
	CBM	500	500	a	a	>4000	>4000	>4000	a
AS I-II	DMI	300	75	a	a	a	1000	1000	1000
	CBM	300	150	a	a	a	1000	1000	1000
III	DMI	15.6	31.2	3.9	a	250	250	500	250
	CBM	16.6	62.5	7.8	a	2000	>4000	1000	500
IV	DMI	250	500	a	a	2000	2000	>4000	a
	CBM	500	500	a	a	4000	>4000	>4000	a
AS III-IV	DMI	18.7	75	a	a	a	800	1000	1000
	CBM	18.7	150	a	a	a	1400	1000	1000
V	DMI	1000	1000	500	500	a	a	a	2000
	CBM	4000	2000	4000	4000	a	a	a	2000
VI	DMI	250	250	125	125	2000	2000	>4000	a
	CBM	500	500	125	125	>4000	>4000	>4000	a
AS V-VI	DMI	18.7	75	a	a	a	800	1000	1000
	CBM	37.5	150	a	a	a	1000	1000	1000
VII	DMI	1000	1000	250	250	a	a	a	4000
	CBM	>4000	>4000	>4000	>4000	a*	a	a	>4000
VIII	DMI	500	1000	250	250	a	a	a	2000
	CBM	>4000	>4000	4000	4000	a	a	a	4000
AVII-VIII	DMI	18.7	18.7	a	a	a	2000	2000	1000
	CBM	18.7	37.5	a	a	a	2000	2000	1000
IX	DMI	250	500	250	250	a	a	a	2000
	CBM	4000	>4000	4000	1000	a	a	a	2000
AS <sup>IX</sup>	DMI	37.5	37.5	a	a	a	2000	2000	1000
	CBM	75	75	a	a	a	2000	4000	1000

Notă: AS - analogii structurali; a - acțiunea antibacteriană față de aceste tulpini n-a fost studiată.

Tabelul 2

**Grupa compuşilor II Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bactericidi minimă (CBM, µg/ml)  
pentru microorganismele grampozitive și gramnegative și toxicitatea (LD<sub>50</sub> mg/kg)**

		Sf	AS*	Compuşii coordinațivi revendicați									
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	DC	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Wood46	DMI	>4000	0,145	0,09	0,097	0,00047	0,003		0,00047	0,06	0,097	0,0019
		CBM	>4000	0,145	0,19	0,097	0,00047	0,003	0,00047	15,6	0,48	0,39	1,95
	209-P	DMI	>4000	0,29	0,19	0,19	0,0037	0,000	0,015	0,0076	0,06	0,097	0,0076
		CBM	>4000	0,29	0,19	0,19	0,0037	0,000	0,015	1,95	7,8	6,25	15,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>		DMI	>4000	0,58	0,19	0,097	0,0037	0,015	0,03	0,00012	0,06	0,097	0,00024
		CBM	>4000	0,58	0,19	0,19	0,015	0,03	0,06	0,24	1,95	6,25	15,6
<i>Streptococcus grupa A</i>		DMI	>4000	0,145	0,09	0,019	0,00047	0,001	0,00023	-	-	0,097	-
		CBM	>4000	0,145	0,09	0,049	0,00047	0,001	0,00023	-	-	0,39	-
<i>Enterococcus faecalis</i>		DMI	>4000	0,29	0,78	0,19	0,015	0,06	0,03	7,8	0,06	1,56	0,48
		CBM	>4000	0,58	250,0	6,25	0,06	3,9	0,06	7,8	15,6	1000	15,6
<i>Escherichia coli O-111</i>		DMI	>4000	18,7	2000	2000	2000	250	2000	2000	2000	>2000	2000
		CBM	>4000	37,5	2000	2000	>2000	2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Salmonella typhimurium</i>		DMI	>4000	18,7	2000	2000	2000	250	2000	2000	2000	>2000	2000
		CBM	>4000	75,0	2000	>2000	>2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		DMI	>4000	18,7	2000	1000	1000	250	1000	2000	2000	>2000	2000
		CBM	>4000	18,7	2000	2000	1000	1000	1000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		DMI	>4000	600	2000	>2000	1000	2000	2000	2000	2000	>2000	2000
		CBM	>4000	600	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Proteus vulgaris</i>		DMI	>4000	18,7	2000	1000	1000	1000	1000	2000	2000	>2000	2000
		CBM	>4000	300	2000	1000	1000	1000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000
LD <sub>50</sub> mg/kg		<i>d</i>	>1500				4750						

Notă: a) Cea mai apropiată soluție și analogul structural – di(µ-O) –bis(3,5-dibromsalicilidentiosemicarbazidocupru)[1]; b) Stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției a loxicității este imposibilă, ce face imposibili trecerea ei prin acul seringii

Tabelul 3

**Grupa compuşilor III Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bactericidă minimă (CBM, µg/ml)  
a compuşilor față de microorganismele grampozitive și gramnegative și toxicitatea (LD<sub>50</sub> mg/kg)**

Microorganisme			Sf	AS	Complecșii coordinativi										
					I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Staphylococcus aureus	Wood-46	DMI	>4000	0,145	0,015	0,0018	0,0075	0,03	0,24	0,0037	0,06	0,06	0,00012	0,19	0,06
		CBM	>4000	0,145	0,015	0,0018	0,015	0,03	0,24	0,0037	0,06	0,12	0,00012	1,56	0,06
	209-P	DMI	>4000	0,29	0,015	0,015	0,015	0,03	0,12	0,015	0,06	0,06	0,0076	0,78	0,06
		CBM	>4000	0,29	0,12	0,015	0,06	0,03	0,49	0,015	0,06	0,12	0,012	0,78	0,06
Staphylococcus saprophyticus		DMI	>4000	0,58	0,03	0,24	0,12	0,03	0,97	0,06	0,12	0,24	0,0076	0,19	0,03
		CBM	>4000	0,58	0,03	0,49	0,12	0,06	0,97	0,12	0,24	0,24	0,015	0,78	0,06
Streptococcus gr. A		DMI	>4000	0,145	0,015	0,0009	0,0037	0,06	0,06	0,0075	0,12	-	-	0,097	-
		CBM	>4000	0,145	0,015	0,0009	0,03	0,06	0,06	0,03	0,24	-	-	0,097	-
Enterococcus faecalis		DMI	>4000	0,29	-	15,6	1,95	0,03	1,95	3,9	0,06	0,12	0,03	1,56	0,06
		CBM	>4000	0,58	-	31,2	31,2	0,097	1,95	62,5	0,06	0,97	0,97	1,56	0,06
Escherihia coli		DMI	>4000	18,7	250,0	250,0	125,0	15,6	250,0	62,5	15,6	2000	2000	2000	2000
		CBM	>4000	37,5	250,0	250,0	125,0	15,6	250,0	62,5	31,2	>2000	>2000	>2000	>2000
Salmonella typhimurium		DMI	>4000	18,7	250,0	250,0	125,0	7,8	125,0	31,2	1,95	2000	2000	2000	2000
		CBM	>4000	75,0	250,0	250,0	125,0	31,2	125,0	62,5	62,5	>2000	>2000	>2000	>2000
Klebsiella pneumoniae		DMI	>4000	18,7	500,0	250,0	15,6	7,8	125,0	31,2	1,95	2000	2000	2000	2000
		CBM	>4000	18,7	500,0	250,0	31,2	15,6	125,0	31,2	62,5	>2000	>2000	>2000	>2000
Pseudomonas aeruginosa		DMI	>4000	600	1000	2000	250,0	250,0	1000	-	1000	2000	2000	2000	2000
		CBM	>4000	600	>2000	>2000	1000	250,0	>1000	-	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
Proteus vulgaris		DMI	>4000	18,7	15,6	250	31,2	7,8	62,5	15,6	0,49	2000	2000	2000	2000
		CBM	>4000	300	15,6	250	31,2	15,6	62,5	15,6	7,8	>2000	>2000	>2000	>2000
LD <sub>50</sub>		d	>1500	-	5250	5500	4250	-	-	-	-	-	-	-	

Notă : Stabilirea mai exactă a toxicității este imposibilă din cauza suprasaturării soluției ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii.

Cea mai înaltă activitate față de microorganismele studiate manifestă compușii I și III, ale căror DMI și CMB constituie 0,98 și 62,5 μg/ml, respectiv, față de bacteriile de genul *Staphylococcus* și *Streptococcus* și 250...4000 μg/ml - față de microorganismele gramnegative.

S-a constatat, că toxicitatea (LD<sub>50</sub>) a compușilor studiați constituie > 2000 mg/kg și fac parte din clasa compușilor cu toxicitate mică.

## **2. Naftalidentiosemicarbazidați de cupru (II), care conțin sulfanilamide.**

Compușii dați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00012 – 2000 μg/ml față de diverse specii de microorganismegrampozitive și gramnegative (tabel 2). Pentru comparație, în același tabel, sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice celui mai apropiat analog structural al compușilor investigați, care manifestă una din cele mai înalte activități dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic, cunoscute în literatură. Datele experimentale obținute demonstrează că compușii I-IX manifestă activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelulanalogului structural, iar în cazul tulpinilor grampozitive manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 16...160 ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului structural.

Toxicitatea (LD<sub>50</sub>) celui mai activ reprezentant al compușilor sintetizați (IV) este cel puțin de 3 ori mai mică decât a analogului structural și constituie 4750 mg/kg (face parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă).

## **3. Salicilidentiosemicarbazidați de cupru (II), care conțin sulfanilamide.**

Rezultatele studiului activității antibacteriene a complexilor I-XI sunt prezentate în tabelul 3, din care se vede că compușii dați posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,0009 – 2000 μg/ml față de diverse specii de microorganismegrampozitive și gramnegative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice celei mai apropiate soluții și analogului structural al compușilor noi, care manifestă cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic. S-a stabilit, că complexii coordinativi studiați manifestă activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul celei mai apropiate soluții, iar în cazul tulpinilor grampozitive manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 2 – 160 ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului structural.

Toxicitatea (LD<sub>50</sub>) a complexilor studiați este cel puțin de 3 ori mai mică decât a analogului structural și constituie ≥4250 mg/kg, deci fac parte din clasa complexilor cu toxicitate joasă.

## **Bibliografie**

1. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. – М., МЗ РФ 1977.
2. Методы экспериментальной химиотерапии (под ред. Г.Н.Першина) – Москва: Медицина, 1971.
3. Прозоровский И.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит – анализа кривых летальности. //Фармакология и токсикология. – 1962. - № 1