

Rezumat

Pentru o preformulare și formulare corectă a medicamentelor este necesar să cunoaștem datele structural-moleculare ale substanțelor medicamentoase: masa moleculară; aria suprafeței polare; numărul total al legăturilor de rotație; suma donatorilor și acceptorilor de protoni. La fel este important și cunoașterea parametrilor biofarmaceutici: capacitatea de partiție a formelor neionizate (LogP); capacitatea de distribuție la diferite valori ale pH (LogD); solubilitatea (LogS) și constanta de ionizare (pKa).

Summary

For correct formulation of the drugs, the structural-molecular properties of the substances, such as molecular weight, polar surface area, total number of the rotate bound, total number of the donor and acceptor of protons are needed to be known. As well the biopharmaceutical parameters: partition coefficient octanol/water (LogP); distribution coefficient (LogD); solubility (LogS) and ionization constant (pKa) which are also very important.

EFFECTUL ANTIBACTERIAN ȘI ANTIFUNGIC AL UNOR COMPUȘI NOI

Viorel Prisacari¹, dr.hab. în medicină, prof.univ., **Svetlana Buraciov**¹, dr. în medicină, conf. cercetător, **Victor Țapcov**², dr. în chimie, conf. univ., **Aurelian Gulea**², dr.hab. în chimie, prof. univ., membru corespondent al AȘM
USMF „Nicolae Testemițanu”¹, Universitatea de Stat din Moldova

Actualitatea

Achiziționarea rezistenței agenților patogeni față de sulfanilamide și antibiotice tradiționale, prețurile înalte la remediile importate dictează necesitatea elaborării preparatelor antibacteriene noi autohtone cu activitate pronunțată și toxicitate joasă și, totodată, accesibile pentru populație [2,8,9,17].

În acest scop, în laboratorul „Infecții intraspitalești” al USMF „Nicolae Testemițanu” pe parcursul anilor au fost investigate mai multe substanțe originale cu activitate antibacteriană și antifungică pronunțată, sintetizate la catedra de chimie anorganică și fizică a USM, care pot găsi aplicare în medicină și veterinărie în calitate de preparate antibacteriene și antifungice.

Material și metode

Au fost cercetate proprietățile antibacteriene, antifungice și toxice (LD₅₀) ale compușilor coordinați de Co, Ni, Zn, Fe cu baze Schiff și ale unor compuși organici noi de tipul sulfanilamidelor (etazol, streptocida, sulfadimezina, sulfacil Na) etc.

Cercetarea proprietăților antibacteriene ale compușilor noi 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) [12]. Substanța cercetată inițial a fost dizolvată în dimetilforamidă în concentrație de 10 mg/ml, iar diluțiile ulterioare, până la concentrațiile necesare, au fost efectuate în bulion. În calitate de culturi de referință au fost folosite microorganismele gram pozitive și gram negative: 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, obținute de la Centrul Național Științifico Practic de Medicină Preventivă din R. Moldova. Proprietățile antimicotice au fost cercetate în bulion Saburo pe tulpini de laborator Aspergillus niger, Aspergillus fumigatus, Candida albicans și Penicillium.

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 însămânțarea repetată pe mediul nutritiv solid – geloză peptonată din carne cu termostatare ulterioară timp de 24 ore. Pentru levuri și micelii evaluarea rezultatelor s-a efectuat pe geloză Saburo peste 7 și 14 zile de incubare.

Studiul toxicității acute (LD_{50}) a compușilor a fost efectuat conform recomandărilor metodice privind studierea toxicității generale a remediilor farmaceutice (11), precum și conform metodei M.Mașcovschi [12] pe șobolani albi, prin introducerea în stomac a substanțelor cercetate în soluție apoasă. Calcularea toxicității (LD_{50}) a fost efectuată după metoda Prozorovski [14].

Rezultate și discuții

În funcție de analogul structural, compușii investigați au fost repartizați în câteva grupe.

Clasa sulfanilamidelor

Compușii investigați sunt solubili în apă, manifestă toxicitate joasă și activitate bactericidă înaltă față de un spectru larg de microorganisme grampozitive și gramnegative, spre deosebire de sulfanilamidele tradiționale care manifestă numai activitate bacteriostatică.

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

Rezultatele studiului activității antibacteriene a complecșilor coordinativi I-XI sunt prezentate în *tabelul 1*, din care se vede că acești compuși posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,0009 – 2000 $\mu\text{g/ml}$ față de diverse specii de microorganisme grampozitive și gramnegative. Pentru comparație în același tabel sunt prezentate activitatea antimicrobiană caracteristică celor mai apropiate sulfanilamide tradiționale (Sf) și analogilor structurali (AS) ai compușilor noi cu cea mai înaltă activitate dintre substanțele din șirul tiosemicarbazonic.

S-a stabilit, că complecșii studiați manifestă o activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul analogilor structurali, iar în cazul tulpinelor grampozitive activitatea bacteriostatică și bactericidă este de 2 – 160 ori mai înaltă, în comparație cu cea a analogului structural.

Menționăm faptul, că acești compuși sunt mai activi față de microorganismele din genul *Staphylococcus* și *Streptococcus*. Concentrația minimă de inhibiție se află la nivelul de 0,0009-0,97 $\mu\text{g/ml}$, iar concentrația minimă bactericidă – 0,0009-1,56 $\mu\text{g/ml}$ în comparație cu prototipul – grupa sulfanilamidelor, activitatea bactericidă a căroră se află la nivel $\geq 4000 \mu\text{g/ml}$. Așadar, compușii sintetizați sunt mult mai activi, decât sulfanilamidele, utilizate pe larg în practica medicală.

Toxicitatea (LD_{50}) complecșilor studiați este cel puțin de 3 ori mai joasă decât a analogului structural și constituie $\geq 4250 \text{ mg/kg}$, deci fac parte din clasa complecșilor cu toxicitate joasă.

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

Compușii din această grupă se referă la complecși interni de cupru biologic activi din clasa tiosemicarbazidaților a metalelor de tranziție.

Compușii noi posedă activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,00012-2000 $\mu\text{g/ml}$ față de bacteriile grampozitive, și gramnegative (*tab. 2*). În același tabel sunt prezentate rezultatele activității antimicrobiene caracteristice prototipului și analogilor structurali ai 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 o activitate antimicrobiană față de majoritatea microorganismelor la nivelul prototipului, iar în cazul tulpinelor gram- pozitive manifestă activitate bacteriostatică și bactericidă de 16-160 ori mai înaltă în comparație cu cea a analogului lor structural și mai bine de 256 ori – în comparație cu sulfanilamidele cunoscute.

Față de microorganismele gramnegative activitatea bacteriostatică și bactericidă se află la nivel de 1000-2000 $\mu\text{g/ml}$, ce este de 2-4 ori mai înaltă în comparație cu sulfanilamidele tradiționale. Din rezultatele obținute rezultă, că asupra activității antimicrobiene ale compusului influențează natura liganzilor și se modifică în modul următor: $H_2L > H_2L^1$, $Sdm \geq Etz \geq Nor > Sfc \geq Str$.

Toxicitatea (LD_{50}) celui mai activ reprezentant al compușilor declarați (IV) cel puțin de 3 ori este mai mică decât prototipul și constituie 4750 mg/kg , deci, face parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă.

Grupa sulfanilamidelor 1. Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bactericidă minimă (CBM, µg/ml) a compușilor față de microorganismele grampozitive și gramnegative și toxicitatea (LD₅₀ mg/kg)

Specia microorganismelor	Tipul acțiunii	Sf	AS	Salicilidentiosemicarbazați de cupru (II), care conțin sulfanilamide										
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI
Staphylococcus aureus	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
Wood-46	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
Escherichia 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 ₅₀	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.

Sf-sulfanilamide tradiționale, AS-analogul structural

Grupa sulfanilamidelor 2. Doza minimă de inhibare (DMI, µg/ml), concentrația bactericidă minimă (CBM, µg/ml) pentru microorganismele grampozitive și gramnegative și toxicitatea (LD₅₀ mg/kg)

Specia microorganismelor	Tipul acțiunii	Sf	AS*	Naftalidentiosemicarbazidați de cupru (II), care conțin sulfanilamide										
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX		
<i>Staphylococcus aureus</i>	DMI	>4000	0,145	0,097	0,097	0,00047	0,0037	0,00047	0,00047	0,00047	0,00047	0,06	0,097	0,0019
	CBM	>4000	0,145	0,19	0,097	0,00047	0,003	0,00047	0,00047	0,00047	15,6	0,48	0,39	1,95
	209-P	>4000	0,29	0,19	0,0037	0,000	0,000	0,015	0,0076	0,06	0,097	0,0076	0,097	0,0076
		>4000	0,29	0,19	0,0037	0,0009	0,015	0,015	1,95	7,8	6,25	15,6	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	0,06	0,097	0,00024
	CBM	>4000	0,58	0,19	0,19	0,015	0,03	0,06	0,24	1,95	6,25	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	-	0,097	-
	CBM	>4000	0,145	0,09	0,049	0,00047	0,001	0,00023	-	-	0,39	-	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	0,06	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	1000	15,6
<i>Escherichia coli</i> O-111	DMI	>4000	18,7	2000	2000	2000	250	2000	2000	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	37,5	2000	>2000	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	>2000	2000
	CBM	>4000	75,0	>2000	>2000	>2000	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	DMI	>4000	18,7	2000	1000	1000	250	1000	1000	1000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	18,7	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DMI	>4000	600	>2000	>2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	600	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000	>2000
<i>Proteus vulgaris</i>	DMI	>4000	18,7	2000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	2000	2000	>2000	2000
	CBM	>4000	300	2000	1000	1000	1000	1000	1000	2000	2000	2000	>2000	>2000
LD ₅₀ mg/kg	<i>d</i>		>1500*				4750							

Notă: a) AS - 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 ceea ce face imposibilă trecerea ei prin acul seringii, Sf-sulfanilamide tradiționale.

3. Săruri de sodiu și potasiu ale N-4 [(5-nitro-furan-2-il-metilen)-amino] – benzensulfonamidelor.

Rezultatele experimentale ale activității antimicrobiene a compușilor organici (I-IX) sunt prezentate în tabelul 3, din care reiese, că substanțele date posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă în limitele concentrațiilor 0,98 - 4000 μg/ml față de diverse bacterii grampozitive și gramnegative. Pentru comparație în tabel sunt prezentate datele activității antibacteriene a analogilor lor structurali. Compușii investigați fiind de 5 - 126 ori mai solubili în apă decât analogul 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. Totodată, compușii dați sunt de 2-4000 ori mai activi în comparație cu sulfanilamidele cunoscute.

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 din genul Staphylococcus și Streptococcus și 250...4000 μg/ml – față de microorganismele gramnegative.

S-a constatat, că toxicitatea (LD₅₀) compușilor studiați este > 2000 mg/kg și fac parte din clasa compușilor cu toxicitate joasă.

Tabelul 3

Grupa sulfanilamidelor 3. Doza minimă de inhibare (DMI) și concentrația bactericidă minimă (CBM) a compușilor I-IX și a analogilor lor structurali (AS)* față de test-microorganisme, μg/ml

Compușul	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 ^{IX}	DMI	37,5	37,5	A	a	a	2000	2000	1000
	CBM	75	75	a	a	a	2000	4000	1000

Sf	DMI	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000
	CBM	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000	>4000

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

Clasa salicilidentiosemicarbazonei

În ultimii ani, lucrările consacrate studierii activității biologice a complexilor metalelor de tranziție cu tiosemicarbazone au sporit considerabil. S-a stabilit, că cea mai înaltă activitate manifestă tiosemicarbazonele alchidelor aromatice, în care grupa aromatică formează un sistem unic înconjurat cu fragmentul tiosemicarbazonic al moleculei. Activitatea lor biologică este legată de capacitatea de a chelata metalele din organismele vii. Astfel, sinteza și studiul complexilor noi ai metalelor 3d ai tiosemicarbazonei prezintă un interes atât științific, cât și practic. În acest plan au fost sintetizați și studiați un șir de compuși coordinativi ai cuprului.

S-a stabilit, că complexii dați manifestă o activitate antimicrobiană selectivă. Activitatea antimicrobiană față de microorganisme gram-pozitive se află la nivelul analogului structural și constituie 0,036-2,33 μg/ml (tab. 4).

Tabelul 4

Activitatea (DMI / CMB) antimicrobiană (μg/ml) a salicilidentiosemicarbazonei față de microorganismele gram-pozitive

Compusul	Staphylococcus aureus			Sfaphylococcus saprophiticus	Enterococcus faecalis
	Wood-46	Smith	209 P		
Furacilina (prototipul)	9,35/ 18,7	9,35/9,35	18,7/37,5	9,35/ 18,7	37,5 / 75
Analogul structural	0,009/0,09	0,009/0,018	0,009/0,018	0,009/0,09	0,009/0,072
I	0,29/0,29	0,29/0,58	0,58/0,58	0,29/0,29	0,036/0,072
II	0,29/0,29	0,29/0,58	0,29/0,58	0,29/0,29	0,29/0,58
III	0,145/0,145	0,29/0,29	0,29/ 1,16	0,145/0,145	1,16/2,33
IV	0,145/0,145	0,145/0,29	0,29/ 1,16	0,29/0,58	0,009/0,036
V	0,036/0,036	0,145/0,145	0,58/0,58	0,145/0,145	0,0045/0,018
VI	0,072/0,145	0,036/0,072	0,29/0,58	0,145/0,145	0,58/0,58

În același timp activitatea bacteriostatică a complexilor investigați față de bacteriile gram-negative sunt de 1034...16 ori mai activi comparativ cu analogul lor structural. De remarcat și faptul, că compușii investigați sunt de 16 ... 519 ori mai activi comparativ cu prototipul, furacilina, folosită pe larg în practica medicală.

Clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție

Compușii coordinativi noi din clasa tiosemicarbazonaților metalelor de tranziție sunt biologic activi și manifestă o activitate pronunțată atât bactericidă, față de bacteriile gram-pozitive și gram-negative, cât și fungicidă. Pot fi obținute prin metoda de sinteză directă.

Activitatea antibacteriană este mai înaltă de 16-1042 ori față de microorganismele gram-pozitive și de 16-517 ori față de microorganismele gram-negative, în comparație cu furacilina, iar activitatea antifungică este de 1,6 -6,4 ori mai înaltă în comparație cu nistatina.

Clasa benzoilhidrazonelor

Rezultatele experimentale, obținute în studiul activității antimicrobiene a compușilor I-XI din această grupă sunt prezentate în tabelul 5, din care se vede, că ei posedă o activitate bacteriostatică și bactericidă selectivă, față de bacteriile gram-pozitive în limitele concentrațiilor 0,018 – 4,67 μg/ml.

Pentru comparație, în același tabel sunt prezentate proprietățile antimicrobiene caracteristice furacilinei (cea mai apropiată formă medicamentoasă, utilizată în practica medicală) și ale analogului structural al compușilor declarați, care se înscrie printre substanțele cu cea mai înaltă activitate dintre compușii organici din rândul hidrazonic, cunoscut în literatură. Rezultatele obținute demonstrează că complexii I-XI sunt de 2-1042 ori mai activi față de stafilococi și streptococi în comparație cu furacilina și de 1,1-138 ori depășesc activitatea analogului structural.

Tabelul 5

Activitatea (DMI^{a)} /CMB^{b)}) antimicrobiană (μg/ml) a compușilor din clasa benzoilhidrazonelor față de microorganismele gram-pozitive

Compu- sul	<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Staphylococcus saprophitictis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
	<i>Wood-4b</i>	<i>Smith</i>	<i>209 P</i>		
F ^{c)}	9,35/18,7	9,35/9,35	18,7/37,5	9,35 /18,7	37,5/75
AS ^{d)}	5,0/10,0	5,0/5,0	10,0/10,0	10,0/10,0	e/c
I	0,58 /2,33	1,16/2,33	2,33/1,67	2,33/2,33	0,29/2,33
II	0,58 /1,16	1,16/1,16	1,16/1,16	1,16/2,33	0,072/0,58
III	2,33/2,33	2,33/2,33	1,16/2,33	0,58/2,33	0,29/2,33
IV	0,58/1,16	2,33/2,33	1,16 /1,16	1,16/4,67	1,16/1,16
V	0,072/0,072	0,072 / 0,072	1,16/2,33	0,145/0,29	0,072/0,072
VI	0,145/ 1,16	0,072/0,072	2,3/2,3	1,16/1,16	0,036/0,036
VII	0,036/0,145	0,036/0,58	0,58/0,58	0,58/0,58	0,036/0,036
VIII	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	0,145/1,16
IX	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	4,67/4,67	0,018/0,072
X	2,33 / 9,35	4,67/4,67	4,67/9,35	4,67/9,35	0,036/0,145
XI	2,33/4,67	2,33/2,33	2,33/2,33	4,67/4,67	0,036/0,145

Nota: a) DMI – doza minimă de inhibiție; b) CMB - concentrația minimă bactericidă; c) F -furacilina (cea mai apropiată soluție); d) analogul structural; e) CMI sau CMB n-a fost studiată.

Clasa nitrofuranilor

Derivații 5-nitrofuranului împreună cu sulfanilamidele și antibioticele se utilizează pe larg în practica medicală în calitate de preparate antimicrobiene [1, 3, 10]. Substanțele din clasa nitrofuranilor manifestă, de regulă, un spectru larg de activitate antimicrobiană [7, 13], față de microorganismele gram-pozitive, și cele gram-negative, precum și față de unele tipuri de virusi și fungi [5, 6, 15, 16].

În cercetările noastre [4, 16, 18] s-a constatat că compușii coordinativi ai biometalelor cu baze Schiff, derivați ai 5-nitrofuranului, manifestă proprietăți antimicrobiene selective, iar într-un șir de cazuri sensibilitatea microorganismelor față de acești compuși este mai mare decât față de ligand.

Din datele experimentale, obținute în rezultatul cercetărilor bacteriologice ale compușilor menționați se observă, că aceste substanțe posedă diverse proprietăți antimicrobiene: azometinii I și II sunt inerti față de toate tulpinele de microorganisme studiate, în timp ce complexii investigați manifestă o activitate atât bacteriostatică, cât și bactericidă față de majoritatea test-microorganismelor în limitele concentrațiilor 18,7-300 μg/ml. O sensibilitate mai pronunțată față de substanțele studiate au manifestat tulpinele microorganismelor gram-pozitive, mai joasă – cele gram-negative.

S-a constatat, că doza minimă de inhibiție (DMI), precum și concentrația minimă bactericidă (CMB) sunt condiționate de natura atomului central, care pentru compușii complecși de aceeași compoziție se schimbă conform șirului: Co ≥ Ni ≥ Zn > Cu. Natura liganzilor din sfera internă la fel influențează asupra activității antimicrobiene a compușilor studiați. Pentru unul și același atom central DMI și CMB se micșorează la trecerea de la aqua-complecși spre compuși, care conțin picolină, precum și la substituția I prin II.

Bibliografie selectivă

1. Danilă Ch. Medicamente moderne de sinteză. Vol. 1. - București: ALL, 1996. -256 p.
2. Farmacopeia Română. Ediția a X-a. București, 1998.
3. Omiscu C. Chimia și tehnologia medicamentelor. - București: Editura Tehnică, 1988. - 484 p.
4. Prisacari V., Țapcov V., Samusi N., Ciaica T. // Revista farmaceutică a Moldovei. - 1996. - Nr.1. - P.29-37.
5. Prisacari V., Ciaica T., Țapcov V., Samusi N. // Brevet de invenție nr. 196 (MD). Publ. BOPI, nr. 11, 1998.
6. Samusi N., Țapcov V., Prisacari V., Buraciov S. //Brevet de invenție nr. 1105 (MD). Publ. BOPI, nr. 11, 1998.
7. Алексеева Г. Н. Антибактериальные препараты — производные 5-нитрофурана. - Рига: Изд-во АН Латв. ССР, 1963.—219 с.
8. Гонцов А.И. Справочник фармацевта. М., Медицина, 1981, с. 83-84.
9. Елюхин И.А. Инфекция в хирургии – старая проблема накануне нового тысячелетия. //Вестник хирургии им. Грекова (часть I и II). – 1998. – Т. 157. -№ 1. – С. 85-91. - № 2. – С. 87-93.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Том 2. - Минск: Беларусь, 1987. - 256 с.
11. Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических средств. - Москва, МЗ Российской Федерации, 1997.
12. Методы экспериментальной химиотерапии (под ред. Г.Н. Першина).- Москва. - 1971.
13. Пасет Б.В., Ворбьева В.Я. Технология химико-фармацевтических процессов и антибиотиков. - Москва: Медицина, 1977. —280 с.
14. Прозоровский В.Б. Использование метода наименьших квадратов для пробит-анализа кривых летальности. //Фармакология и токсикология. -1962. -№ 1.
15. Раскина Л.П., Якубович В.С., Сенцова Т.Н. //Новые лекарственные препараты. Экспресс-информация. - 1980. - Вып. 8. - С. 6-12.
16. Самусь Н.М., Цапков В.И., Бурачева С.А., Бурденко Т.А. // Хим.-фарм. журн. - 1994.-Т. 28. - Вып.12. - С.41-44.
17. Сёмина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. //Новое в профилактике госпитальной инфекции. – М. – 1997. – С. 3-25.
18. Цапков В.И., Самусь Н.М., Велишко Н.Г., Бодю В.Г., Бурачева С.А. //Хим.-фарм. журн. - 1995. - Т. 29. - Вып. 7.- С.21-23.

Rezumat

Studiul dat se referă la un grup de substanțe organice noi, care au o activitate pronunțată față de bacteriile gram-pozitive, gram-negative, fungi, precum și toxicitate joasă, și prezintă o direcție nouă în elaborarea preparatelor antibacteriene și antifungice noi.

Summary

This study is referring to a new organic compounds, which shows higher activity to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi and presents a new direction in the elaboration of antibacterial and antifungal contemporan preparations.

INTERCONEXIUNEA PARAMETRILOR STEREOCHIMICI CU ACTIVITATEA FARMACOLOGICĂ A PREPARATELOR MEDICAMENTOASE

Constantin Cheptănar, dr. în chimie, conf. univ., **Tamara Cotelea**, dr. în farmacie,
conf. univ., **Mihai Ciorici**, rezident, USMF „Nicolae Testemițanu”

Fenomenul sterioizomeriei compușilor organici ce se prezintă ca activitate optică, se manifestă prin rotirea planului luminii polarizate sub un anumit unghi la trecerea prin soluția unor compuși. Un compus poate să existe în două forme de activitate optică: o formă ce înclină lumina polarizată