

PERSPECTIVE DE UTILIZARE A UNUI NOU DERIVAT NESATURAT AL 1,2,4 -TRIAZOLULUI CU ACȚIUNE ANTIFUNGICĂ ȘI ANTIBACTERIANĂ-NITROTRIAZON

Drumea Maria^{1,2,3}, Macaev Fliur^{1,4}, Valica Vladimir^{1,2}

¹Centrul Științific al Medicamentului, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

²Catedra de Chimie farmaceutică și toxicologică, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

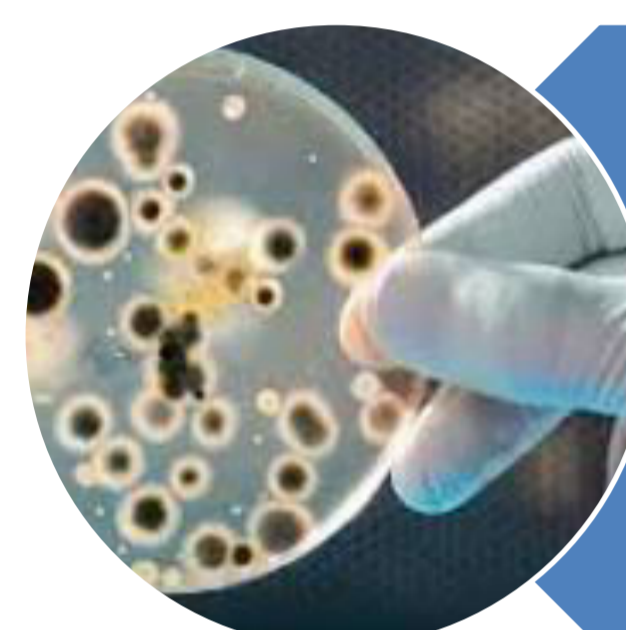
³Catedra de Chimie Generală, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

⁴Laboratorul Sinteză Organică, Institutul de Chimie, Chișinău, Republica Moldova

INTRODUCERE



Infecțiile fungice reprezintă un capitol important al patologiei infecțioase, incidența acestora crescând considerabil ca urmare a utilizării pe scară largă a antibioticelor, corticosteroizilor, citostaticilor și a medicamentelor imunosupresoare.

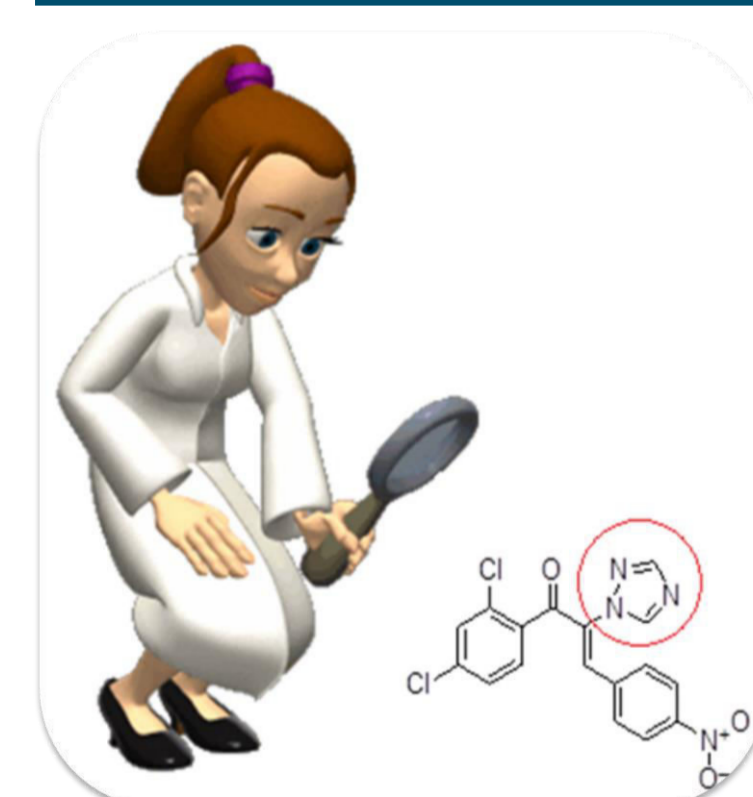


Aceste infecții sunt, în prezent, o problemă din ce în ce mai frecventă și mai dificil de gestionat, mai ales în secțiile de terapie intensivă, fiind grevate de o serie de dificultăți de diagnostic, de tratament și de o rată de mortalitate foarte ridicată

CUVINTE-CHEIE

Nitrotriazon, antifungic, antibacterian, sensibilitatea speciilor

SCOP



• Studiul activității antifungice și antimicrobiene, determinarea sensibilității speciilor și bacteriilor: *Aspergillus fumigatus*, *Bacillus subtilis* față de Nitrotriazon.

MATERIALE ȘI METODE

Specii de fungi standardizate: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus versicolor*, *Aspergillus ochraceus*, *Aspergillus niger*, *Trichoderma viride*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron*, *Penicillium verrucosum* var. *Cyclopium*; substanțe medicamentoase de referință: ketoconazol standard, bifonazol, nitrotriazon (Sigma Aldrich). S-au utilizat metode standardizate NCCLS M38 pentru determinarea sensibilității.

Specii de bacterii: Gram pozitivă (*Bacillus subtilis*) și bacterii gram-negative (*Pseudomonas fluorescens*, *Erwinia amylovora*, *Erwinia carotovora*, *Xanthomonas campestris*); substanțe medicamentoase de referință: ampicilină și cloramfenicol (Sigma Aldrich). Determinarea activității antibacteriene (CMI și CMB) a fost efectuată prin metoda microdiluțiilor.

REZULTATE

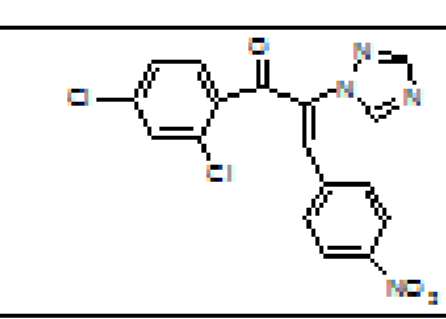
Studiul relațiilor structură – activitate a Nitrotriazonului, a demonstrat că prezența 2,4-Cl-C₆H₄ ca substituent R₁ și 4-NO₂-C₆H₄ ca substituent R₂ este benefică pentru activitatea antifungică.

Studiul relațiilor structură – activitate a arătat că prezența Me₂CHCH₂ ca substituenți R₁ și 4-NO₂-C₆H₄ (2h) este benefică pentru activitatea antibacteriană

Derivații de 1,2,4-triazol, posedă și activitate antibacteriană, astfel porțiunea 1,2,4-triazol poate influența parametri fizico-chimici importanți, cum ar fi legarea hidrogenului, liposolubilitatea, polaritatea, pot influența farmacodinamica, farmacocinetica și toxicitatea.

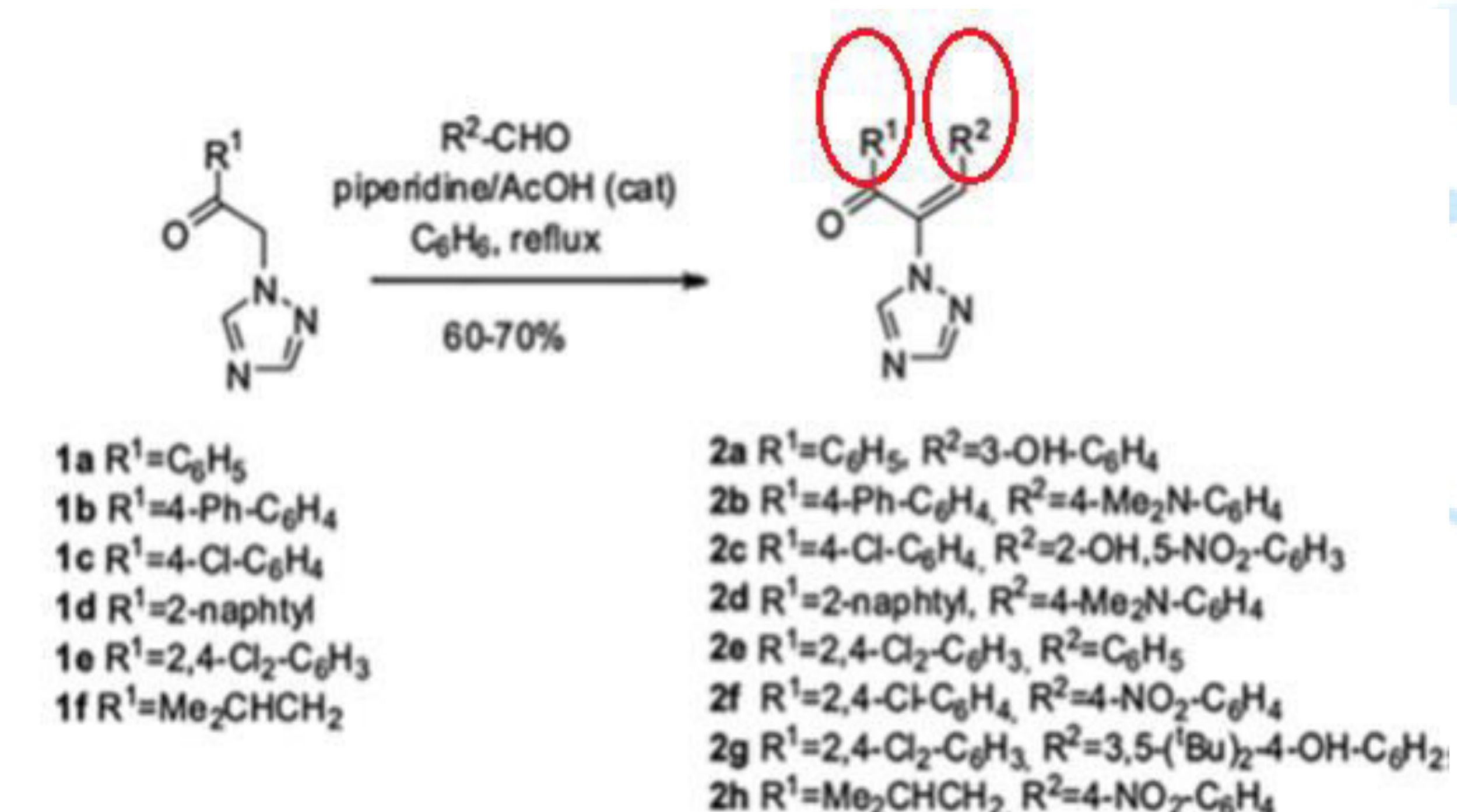
În urma evaluării activității antifungice, Nitrotriazonul are valori ale CMI/CMF: de la 0,07 la 0,19 mM comparativ cu medicamentele de referință: Ketoconazol, Bifonazol.

Tabelul 2. Activitatea antibacteriană a Nitrotriazonului (CMI/CMB în mM)

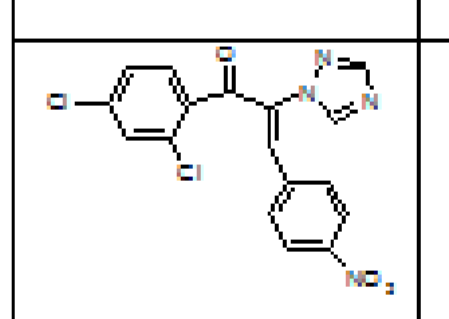
| N. | Activitate | Specii de Bacterii | | | | |
|---|------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | | <i>B.s.</i> ¹ | <i>P.a.</i> ¹ | <i>E.a.</i> ¹ | <i>E.c.</i> ¹ | <i>X.c.</i> ¹ |
|  | CMI | 0.0013 | 0.0006 | 0.0013 | 0.0013 | 0.0013 |
| | CMB | 0.0013 | 0.0013 | 0.0013 | 0.0013 | 0.0013 |
| Am ² | CMI | 0.0002 | 0.0086 | 0.00025 | 0.0001 | 0.0002 |
| | CMB | 0.0002 | 0.0086 | 0.0005 | 0.0002 | 0.0002 |
| Ch ² | CMI | 0.0003 | 0.0005 | 0.00015 | 0.00025 | 0.0001 |
| | CMB | 0.0003 | 0.0005 | 0.0003 | 0.0005 | 0.0001 |

CONCLUZII

- Derivații 1,2,4-triazolului oferă un domeniu inevitabil pentru avansarea noilor candidați potențiali de antifungice și antibacteriene care au o eficacitate și o selectivitate mai bună.
- Nitrotriazonul este un nou candidat din grupul 1,2,4 triazolilor cu potență antifungică promițătoare (CMI 0,07 mM, CMF 0,1 mM).
- Evaluarea activității antimicrobiene denotă că Nitrotriazonul posedă și un potențial antibacterian, în special asupra bacteriilor gram negative (CMI/CMB variind de la 0,0006 la 0,0013 mM), aceste valori fiind substanțial mai mici decât la medicamentele de referință.



Tabelul 1. Activitatea antifungică a Nitrotriazonului (CMI și CMF în mM)

| N | Activitate | Specii de Fungi | | | | | | | |
|---|------------|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|
| | | <i>A.fu</i> <i>m.</i> ¹ | <i>A.v.</i> ¹ | <i>A.o.</i> ¹ | <i>A.n.</i> ¹ | <i>T.v.</i> ¹ | <i>P.f.</i> ¹ | <i>P.o.</i> ¹ | <i>P.v.c.</i> ¹ |
|  | CMI | 0.10 | 0.10 | 0.07 | 0.14 | 0.07 | 0.14 | 0.10 | 0.14 |
| | CMF | 0.19 | 0.19 | 0.10 | 0.19 | 0.10 | 0.19 | 0.19 | 0.19 |
| Ktz ² | CMI | 0.38 | 0.38 | 0.28 | 0.38 | 1.88 | 0.38 | 1.88 | 0.38 |
| | CMF | 0.94 | 0.94 | 0.38 | 0.94 | 2.82 | 0.94 | 2.82 | 0.57 |
| Bfz ² | CMI | 0.48 | 0.32 | 0.48 | 0.48 | 0.48 | 0.64 | 0.64 | 0.32 |
| | CMF | 0.64 | 0.64 | 0.64 | 0.64 | 0.64 | 0.81 | 0.81 | 0.64 |

Nitrotriazonul a prezentat și o activitate antibacteriană bună cu valori CMI/CMB de la 0,0006 la 0,0013 mM, în comparație cu medicamentele de referință Ampicilină și Chloramfenicol.

Lucrarea a fost realizată în cadrul proiectelor „Cercetări complexe de elaborare a noilor produse farmaceutice antiinfecțioase autohtone pentru optimizarea farmacoterapiei afecțiunilor stomatologice, orofaringiene și auriculare” cifru 20.80009.8007.14 și 20.80009.5007.1 ale Agenției Naționale pentru Cercetare și Dezvoltare din Moldova (ANCD).