

## UNGUENT „IZOFURAL” - PREPARAT ANTIBACTERIAN NOU

### Comunicare I. Studiul activității antibacteriene

Viorel Prisacari, Svetlana Buraciov, Livia Uncu, Oxana Vâslouh, Victor Țapcov

Laboratorul „Infecții nosocomiale” USMF „Nicolae Testemițanu”

#### Summary

##### *“Izofural” unguent – new antibacterial medication*

This study is referring to a new medication “Izofural”, which shows higher antibacterial activity to grampositive and gramnegative microorganisms.

#### Rezumat

Studiul dat se referă la un preparat nou “Izofural”, care manifestă activitate antibacteriană pronunțată față de bacteriile grampozitive și gramnegative.

#### Actualitatea temei

Achiziționarea rezistenței agenților patogeni față de preparatele antibacteriene tradiționale, prețurile înalte la remediile importate, dictează necesitatea elaborării preparatelor antibacteriene noi autohtone cu activitate pronunțată și toxicitate joasă și, totodată, accesibile pentru populație (1, 10).

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 scop, în laboratorul științific „Infecții nosocomiale” 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 medicina și veterinarie în calitate de preparate antibacteriene și antifungice.

Una din ele – izihidrafural (izonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice) – compus organic nou din rîndul nitrofuranilor (3, 4, 5, 6, 9), se caracterizează prin acțiune antibacteriană pronunțată, toxicitate joasă și stabilitate înaltă. Din acest compus organic a fost fabricat un preparat nou – soluția „Izofural” 0,05%, predestinat pentru tratamentul diferitor afecțiuni inflamatorii externe (7, 8). Preparatul posedă proprietăți analogice furacilinei, însă depășește activitatea ei de la 2 până la 20 ori față de microorganismele grampozitive și gramnegative, fiind în același timp de 9 ori mai puțin toxică. Nu provoacă dereglări hematologice și biochimice în organism, manifestări distructive în organele interne și al invelișului cutanat. Nu provoacă patologii cancerogene, embriotoxice, dermato-rezorbitive sau eritante și nu influențează starea imunității organismului. Cercetările preclinice au demonstrat, că soluția „Izofural” inhibă complet creșterea microorganismelor grampozitive și gramnegative în termeni apropiați după contactul cu ele și înlătură rapid procesul purulent (7, 8). Testarea clinică a preparatului a confirmat calitățile pozitive în tratamentul pacienților cu plăgi purulente și arsuri.

Totodată, în procesul studiului farmaceutic și preclinic al substanței izohidrafural s-a evidențiat necesitatea elaborării încă a unei forme farmaceutice – unguent cu izohidrafural pentru uz extern.

În acest sens au fost elaborate 4 modele de unguent „Izofural” 0,1% cu diferită componență, care conțin substanța farmaceutic activă – izohidrafural (3, 4, 5, 6, 9) și studiată activitatea antibacteriană a preparatului.

## Material și metode

Cercetarea s-a efectuat prin metoda diluărilor în serie în mediul nutritiv lichid (bulion peptonat din carne 2%) (2). Unguentul inițial a fost dizolvat în dimetilforamidă și bulion peptonat din carne în concentrație de 125 mcg/ml substanță activă, iar diluțiile ulterioare, până la concentrațiile necesare, au fost efectuate în bulion peptonat din carne. În calitate de culturi de referință au fost folosite microorganismele grampozitive și gramnegative: Staphylococcus aureus (Wood-46, Smith, 209-P), Enterococcus faecalis, Escherihia coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, primite de la Centrul Național Științifico Practic de Medicina preventivă R.Moldova.

Pentru însămânțare a fost folosită cultura de tulpini ale microorganismelor indicate, crescute pe geloză de carne în decurs de 18-24 ore, spălate cu soluție izotonică de clorură de sodiu. Doza de însămânțare constituie 500 mii de corpi microbieni la 1 ml de mediu (după standardul optic de turbiditate). În calitate de control a servit bulionul din carne, însămânțat cu aceleași tulpini fără conținut al compusului cercetat. Tuburile au fost agitate și termostatate la 37°C timp de 24 ore. 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.

## Rezultate obținute

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 1 și figura 1 în comparație cu activitatea antibacteriană a unguentului din furacilină - prototipul și analogul structural al substanței farmaceutice active.

Tabel 1

Activitatea antibacteriană a 4 modele de unguent Izofural 0,1%

	Concentrația substanței active $\mu\text{g/ml}$	Microorganisme							
		S. aureus			Enterococcus faecalis	E. coli	K. pneumoniae	P. aeruginosa	P. vulgaris
		Wood	Smith	209-P					
Control-Furacilina	CMI*	<u>9,35</u>	<u>9,35</u>	<u>18,7</u>	<u>37,5</u>	<u>18,7</u>	<u><math>\geq 300</math></u>	<u><math>\geq 300</math></u>	<u>150</u>
	CMB**	18,7	9,35	37,5	<u>75</u>	37,5	<u><math>&gt; 300</math></u>	<u><math>&gt; 300</math></u>	300
Unguent model 1	CMI	<u>0,97</u>	<u>0,49</u>	<u>0,97</u>	<u>7,8</u>	<u>3,9</u>	<u><math>&gt; 62,5</math></u>	<u>31,25</u>	<u>7,8</u>
	CMB	0,97	0,49	0,97	62,5	3,9	<u><math>&gt; 62,5</math></u>	31,25	7,8
Unguent model 2	CMI	<u>1,95</u>	<u>1,95</u>	<u>1,95</u>	<u>7,8</u>	<u>7,8</u>	<u>62,5</u>	<u>31,25</u>	<u>15,6</u>
	CMB	3,9	3,9	1,95	62,5	7,8	62,5	31,25	15,6
Unguent model 3	CMI	<u>1,95</u>	<u>1,95</u>	<u>1,95</u>	<u>15,6</u>	<u>31,25</u>	<u>31,25</u>	<u>31,25</u>	<u>7,8</u>
	CMB	3,9	1,95	3,9	<u><math>&gt; 62,5</math></u>	31,25	62,5	31,25	7,8
Unguent model 4	CMI	<u>3,9</u>	<u>3,9</u>	<u>7,8</u>	<u>3,9</u>	<u>31,25</u>	<u>31,25</u>	<u>31,25</u>	<u>7,8</u>
	CMB	3,9	3,9	15,6	<u><math>&gt; 62,5</math></u>	62,5	62,5	31,25	15,6

CMI\* - concentrația minimală de inhibare

CMB\*\* - concentrația minimală bactericidă

Reieșind din datele prezentate în tabelul 1 se poate concluziona, că unguentul „Izofural” 0,1% în toate 4 modele manifestă activitate cât bacteriostatică (0,49-7,8  $\mu\text{g/ml}$  substanță farmaceutică activă), atât și bactericidă (0,49-15,6  $\mu\text{g/ml}$ ) față de tulpinile cercetate din genul Staphylococcus, ce este de 2-38 ori mai înaltă față de analogul structural - furacilina. Activitatea bactericidă față de microorganismele gramnegative - Klebsiella pneumoniae, se află la nivelul 62,5  $\mu\text{g/ml}$ , ce este de 5 ori mai înaltă în comparație cu analogul structural. Față de Pseudomonas aeruginosa bactericidă a substanței farmaceutice activă este egală cu 31,25  $\mu\text{g/ml}$  ce este de 10 ori mai joasă decât în furacilină. Concentrația bactericidă pentru Proteus vulgaris

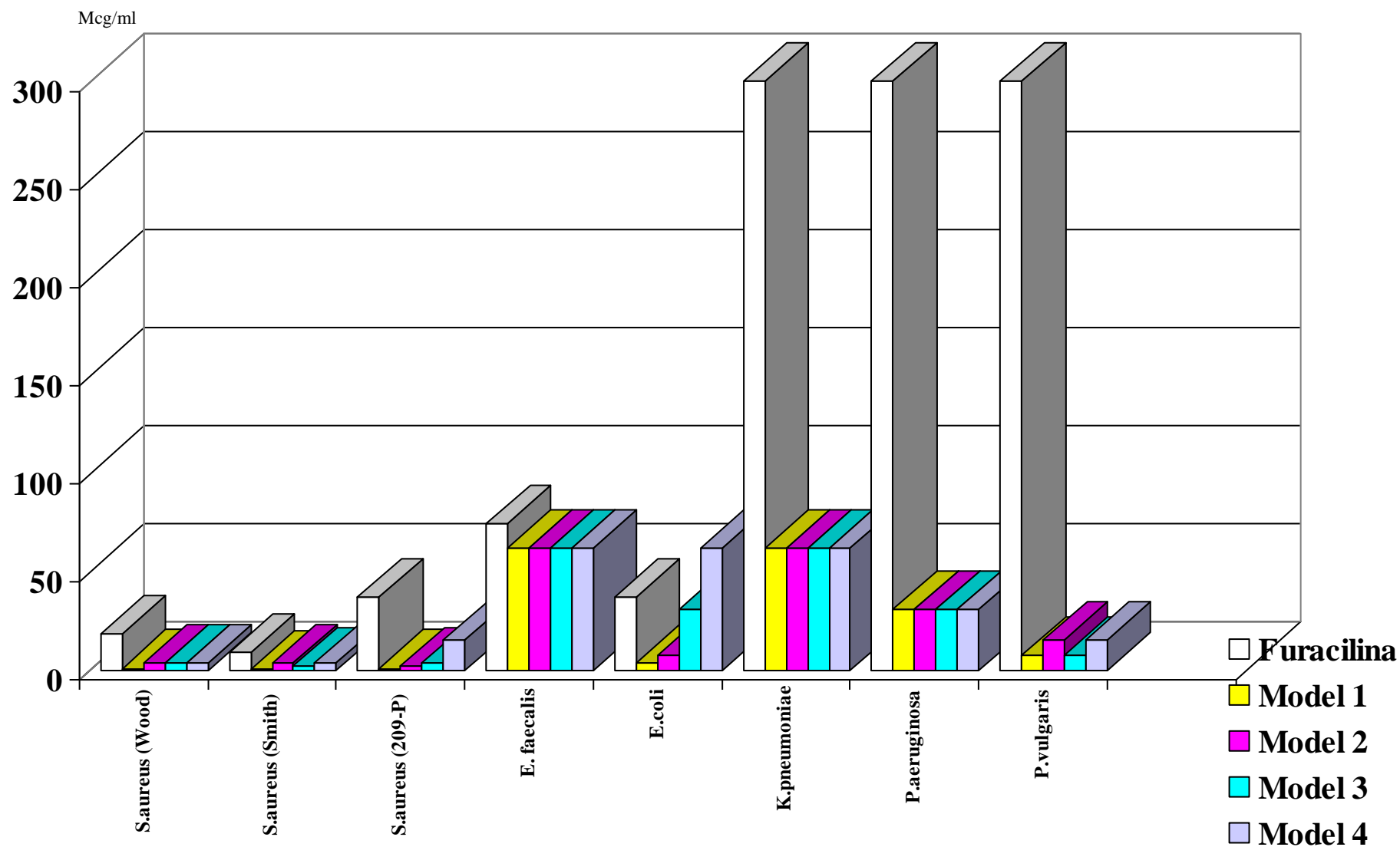


Fig. 1. Acțiunea bactericidă a unguentului “Izofural” (modele nr. 1, 2, 3, 4) și furacilina față de microorganismele grampozitive și gramnegative ( concentrația minimală bactericidă a substanței farmaceutic activă în unguent -  $\mu\text{g/ml}$ )

este de 7,8-15,6µg/ml, ce de 19-38 ori prevaluează activitatea analogului structural. Preparatul inhibă creşterea Escherihia coli apoximativ la nivelul furacilinei. Faţă de Enterocococcus faecalis unguentul acţionează bacteriostatic în concentraţie >62,5 µg/ml /ml.

### **Concluzie**

1. Unguentul „Izofural” 0,1% posedă proprietăţi antibacteriene pronunţate faţă de microorganismele grampozitive şi gramnegative şi poate găsi aplicare în tratamentul proceselor inflamator-purulente externe.

### **Bibliografie**

1. 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.
2. Методы экспериментальной химиотерапии (под ред. Г.Н.Першина) – Москва: Медицина, 1971.
3. Prisacari V., Țapcov V., Samusi N., Ciaica T., Brevet de invenție MD Nr. 196 Publ. BOPI, nr.11,1998.
4. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Stoleicov S., Țapcov V. Isonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice – compus organic nou cu activitate antibacteriană. Comunicare I. Cercetări asupra acțiunii antibacteriene. Anale științifice ale USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, 2002. p. 255-259.
5. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Stoleicov S. Isonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice – compus organic nou cu activitate antibacteriană. Comunicare II. Studiul toxicității. Anale științifice ale USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, 2002. p.260-264.
6. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Stoleicov S., Țapcov V. Isonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice – compus organic nou cu activitate antibacteriană. Comunicare III. Studiul acțiunii dermato-rezorbitive, iritante, cancerogene și embriotoxice. Anale științifice ale USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, 2003. p.235-240.
7. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Stoleicov S., Diug E. Izohidrafural – remediu nou antibacterian. Comunicare I. Studiul acțiunii antibacteriene. Anale științifice ale USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, 2003. p.240-243.
8. Prisacari V., Buraciov S., Dizdari A., Stoleicov S. Izohidrafural – remediu nou antibacterian. Comunicare II. Studiul toxicității, proprietăților dermato-rezorbitive, iritante și acțiuni terapeutice. Anale științifice ale USMF „N.Testemițanu”, Chișinău, 2003. p.243-247.
9. Prisacari V., Țapcov V., Buraciov S., Stoleicov S., Dizdari A., Samusi N., Gulea A. Isonicotinoilhidrazona aldehidei 5-nitro-2-furanice – preparat potențial în elaborarea remediilor antibacteriene. Anale științifice ale Universității de Stat din Moldova. Seria „Științe chimico-biologice”. Chișinău, 2003. p. 392-396.
10. Сёмина Н.А., Ковалева Е.П., Генчиков Л.А. Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций. //Новое в профилактике госпитальной инфекции. – М. – 1997. – С. 3-25.

# PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI FACTORII DE RISC IN HEPATITE VIRALE CRONICE ȘI CIROZE HEPATICE

Viorel Prisacari, Angela Paraschiv, Victoria Colța, Olga Staicova

Catedra Epidemiologie USMF „Nicolae Testemițanu”

## Summary

### *Epidemiological peculiarities and risk factors in chronic viral hepatitis and cirrhosis*

Chronic viral hepatitis and chronic liver cirrhosis are determined by a number of risk factors. Conducting epidemiological study found that in both diseases morbidity has increased in result of virus "B" being 42, 21% and 37.74% respectively. However, it was found that deepening infectious process occurs more frequently in winter. In the same time, it was determined the role of age, gender, concomitant pathologies to basic diagnosis, the patient's lifestyle in chronic viral hepatitis and chronic liver cirrhosis.

## Rezumat

Cronicizarea hepatitelor virale cronice și a cirozelor hepatice este determinată de un șir de factori de risc. Efectuând studiul epidemiologic am constatat că în ambele patologii morbiditatea a crescut din contul infectării cu virusul „B” constituind 42, 21% și 37,74% respectiv. Totodată, s-a constatat că acutizarea procesului infecțios are loc mai frecvent în lunile de iarnă. În aceeași ordine de idei, a fost determinat rolul vârstei, genului, patologiilor concomitente diagnosticului de bază, modului de viață a pacientului în cronicizarea hepatitelor virale cronice și cirozelor hepatice.

## Actualitatea

Hepatitele virale cronice și cirozele hepatice prezintă la ora actuală una din cele mai serioase probleme medicale și socio-economice din Republica Moldova.

Este de ajuns de menționat faptul, că în Republica Moldova anual se înregistrează mai bine de 10.000 de îmbolnăviri prin hepatite virale, incidența atingând - 150,0 cazuri la 100 mii populație (4, 2)

Mai mult de 2 miliarde de populație sunt infectate în toată lumea de virusului hepatitei B, iar 350 milioane sunt purtători ai acestuia (1). Sechele pe termen lung ca rezultat al virusului hepatitei B, ciroza și carcinoma hepatocelulară sunt responsabile de moartea a 1 milion populație anual (3).

Cronicizarea acestor maladii și ca rezultat creșterea ratei de mortalitate a populației este determinată de prezența factorilor de risc ce agravează starea pacientului (1, 3, 5, 6).

## Materiale și metode

Analiza epidemiologică operativă și retrospectivă a fost realizată prin chestionarea a 126 pacienți cu hepatite virale cronice și 54 pacienți cu ciroze hepatice internați în secția gastrologie a SCM „Sfinta Treime”. Totodată, au fost studiate fișele de observație a pacienților chestionați pentru a urmări dinamica evoluției bolii. În studiu au fost aplicate metode tradiționale de analiză epidemiologică.

## Rezultatele obținute

În studiul nostru au fost incluși 126 pacienți cu hepatite cronice și 54 pacienți cu ciroze hepatice (tabel 1). În majoritatea cazurilor hepatitele virale cronice au fost determinate de virusul „B” constituind 49, 21% din morbiditatea generală. (tabel 1, fig 1). Totodată, hepatitele provocate de virusul „C” au constituit 33,33%, iar asociația dintre virusurile „B+C” și „B+D” au constituit cite 8,73% respectiv fiecare.