

Днепродзержинский государственный технический университет

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ИММОБИЛИЗОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Введение. В последнее время арсенал природных и синтетических органических лекарственных средств стал интенсивно пополняться новыми препаратами, содержащими координационные и элементарноорганические соединения, и в первую очередь – координационными соединениями переходных металлов. Наиболее интересными находками в этой области являются: открытие противораковой активности у комплексов платины, противоанемичной – у комплексов железа и цинка, противовоспалительной – у комплексов меди и золота.

Известно, что в организме человека жизненно важные металлы находятся преимущественно в виде координационных соединений и, хотя на металлы приходится всего 3% массы тела, они играют весьма важную роль в процессах, протекающих в организме: входят в состав активных центров ферментов, способствуют осмотическому равновесию в клетках и построению необходимых клеточных структур, принимают участие в различных реакциях организма и т.д. Роли координационных соединений металлов в биологических системах посвящено много обзоров и монографий. Биологические свойства координационных соединений зависят от природы центрального атома металла, но немаловажную роль в возникновении и усилении физиологического действия препарата играют и лиганды – органические молекулы, связанные с ионокомплексобразователем. На сегодняшний день получены координационные соединения переходных металлов с аминспиртами, аминокислотами, лекарственными веществами. Определены их строение, свойства, исследована зависимость физиологической активности от строения и природы лиганда, разработаны эмпирические и теоретические методы поиска фармакологических средств, которые ориентированы на получение новых и улучшение ранее синтезированных лекарств. Широкие перспективы для применения комплексных соединений биометаллов в медицине предоставляет возможность химической модификации с их помощью целлюлозных материалов, используемых в клинической практике [1].

Важнейшей проблемой современной медицины является увеличение частоты развития госпитальных инфекций. Разработка способов предупреждения внутрибольничных заболеваний – одна из актуальнейших задач медицинской науки. В числе перспективных направлений для их реализации может быть применение текстильных композиций на основе металлохелатов. Такие композиции, обладающие антимикробными свойствами и не оказывающие вредного влияния на организм человека, целесообразно использовать в качестве постельного или нательного белья, перевязочных материалов и т.п.

Другой аспект этой проблемы – использование природного биодеструктурируемого полимера целлюлозы для создания пролонгированных форм лекарственных препаратов, действующих местно или депонирующих лекарственное вещество в организме.

Применение традиционного перевязочного материала сопровождается заживлением ран в течение 11-20 суток, хронические язвенные процессы, ожоговые поражения требуют длительной терапии. Некоторые виды перевязочного материала имеют пониженную дренирующую функцию, что ведет к накоплению экссудата и пиемического

содержимого под перевязочным материалом. Препараты иммобилизованного трипсина недостаточно эффективны при лечении ожоговых болезней в связи с тем, что плохо расщепляют коллаген, входящий в состав ожогового струпа. Устранить этот недостаток можно, используя иммобилизованные текстильные материалы на основе диальдегидцеллюлозы и комплексных соединений биометаллов с биолигандами.

В качестве нового лекарственного перевязочного средства предложен текстильный лечебный материал на основе диальдегидцеллюлозы (ДАЦ) и координационных соединений меди (II) с трис-оксиметил-аминометаном (ТРИС)- $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$ - $[\text{Cu}(\text{ТРИС}_2\text{-Н})\text{Н}_2\text{О}]\text{Cl}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ -[2-амино-2-оксиметил-1,3-пропандиол-0,0,N] – аквомедь (II) хлорид, моногидрат.

Постановка задачи. Разработать технологию синтеза координационных соединений меди (II) с ТРИС[2] и получить лечебные иммобилизованные материалы на основе окисленной диальдегидцеллюлозы.

Результаты работы. Синтез комплексного соединения меди (II) с трис-оксиметил-аминометаном описан в работах [2, 3].

Лечебный материал изготавливается путем обработки диальдегидцеллюлозы (марля, текстиль) со степенью окисления 2-3 процента при комнатной температуре в течении 3 ч 2%-ным раствором комплекса меди с ТРИС с последующей трехкратной отмывкой материала дистиллированной водой и высушиванием на воздухе [4]. Высушивание салфетки при 100-105⁰С до постоянного веса дает потерю в массе 1-5% за счет отщепления кристаллизационной воды молекулы комплекса и гигроскопичной влаги текстильной основы.

При окислении текстильной основы перйодатом натрия осуществляется прочная фиксация металлокомплекса к целлюлозе, что обеспечивает стабильность по времени лечебного эффекта и безопасность материала, т.е. непроникновение (отсутствие миграции) металлокомплекса, содержащего медь, в организм через раневую поверхность.

Таким образом, состав лечебного материала выглядит следующим образом: диальдегидцеллюлоза – 98,5-99,2 г (на 100 г), хлоридный комплекс меди – 0,8-1,5 г (на 100 г), содержание меди – 0,13-0,25 г (на 100 г).

По внешнему виду лечебный материал представляет собой салфетки из трехслойной медицинской марли или однослойного хлопчатобумажного текстиля голубого цвета, без запаха, размерами 30x20 см, 20x15 см, 15x10 см и 10x15 см. Допустима неравномерность окраски при хранении более, чем 6 месяцев на свету, во влажной среде, при комнатной температуре салфетки приобретают желто-зеленый цвет. Запаха не имеют. Подлинность препарата может быть установлена путем вымывания из салфетки металлокомплекса меди раствором соляной кислоты (0,1 моль/л) при массовом соотношении салфетка/раствор, равном 1/4-1/5 (т.е. на каждый грамм образца салфетки – от 4 до 5 мл воды) или вымыванием комплекса из 2-3 навесок салфетки одним и тем же раствором с последующим снятием электронных спектров поглощения водной фазы (растворенного комплекса) после предварительной потенциометрической нейтрализации рН=7,0-7,5 раствором гидроксида натрия (0,1 моль/л). При помутнении раствора осадок отделяют методом фильтрации или декантации. В видимой области спектра должна быть характерная для комплекса широкая полоса поглощения с максимумом при длине волны 640-655 нм. В ИК-спектре наблюдаются наиболее интенсивные характерные пики поглощения в области частот 510, 660, 970, 1000, 1050, 1430, 1600, 3250 см⁻¹. Кроме этого, анализируемый водный раствор должен иметь голубой цвет и давать положительную реакцию на присутствие меди в результате йодометрического титрования тиосульфатом натрия. Контроль содержания металлокомплекса и меди в лечебном материале проведен путем определения концентрации меди (II) в образцах методом йо-

дометрического титрования тиосульфатом натрия после вымывания меди из ткани серной кислотой, а также методом атомно-эмиссионной спектроскопии [5].

Согласно атомно-эмиссионному методу содержание меди в одной салфетке массой $(4,0 \pm 0,1)$ г, пропитанной металлокомплексом, составило $(0,17 \pm 0,01)$, т.е. 0,0068 г или 6,8 мг.

При определении меди (II) методом йодометрического титрования тиосульфатом натрия содержание меди в одном грамме салфетки составило 1,3-2,5 мг или в салфетке массой $(4,0 \pm 0,1)$ г – 5,2 мг, т.е. результаты сопоставимы.

Экспериментально установлено, что отделение металлокомплекса от текстильной основы возможно только при обработке салфетки H_2SO_4 . Проблема антимикробных свойств данного материала решалась за счет использования химической субстанции, куда входит соединение меди. Устойчивость бактерицидного и регенераторного действия салфеток обеспечивалась прочностью связи медьсодержащего комплекса с текстильной основой. Основным критерием качества салфеток является сохранение на них в неизменном виде и в достаточной концентрации комплекса меди. В случае химических изменений в структуре комплекса ослабляется связь ионов меди (II) с текстильной матрицей, и такая медь легко смывается с салфетки дистиллированной водой. Для определения доли деструктурированного комплекса проводят два анализа на содержание меди (образца салфетки и водной вытяжки из него) в соответствии с вышеизложенным методом в разделе «Количественное определение». Вначале образец салфетки (точную навеску) промывают 20-30 мл дистиллированной воды, затем водную фазу отделяют путем отжимания или центрифугирования, переносят в коническую колбу и в полученную таким образом водную вытяжку добавляют несколько кристаллов $(0,1-0,2)$ г йодистого калия, 1 мл 1%-ного раствора крахмала и несколько кристаллов роданида аммония, помещают колбу на магнитную мешалку и титруют (как описано выше) стандартным раствором ТСН (первый анализ – водный экстракт). Образец салфетки после промывки его водой обрабатывают, как описано выше, раствором серной кислоты и далее выполняется йодометрический анализ содержания меди в промытом образце салфетки в соответствии с вышеописанной методикой количественного определения (второй анализ – кислотный экстракт). Расчет содержания (количества) меди m_{Cu} в первом и во втором анализе производят по формуле

$$m_{Cu}(\text{мг}) = V_{\text{ТСН}} \cdot 0,6355.$$

Образец считается пригодным, если соотношение количества меди в первом и во втором анализах не более, чем 1/4, и при этом во втором анализе количество меди в пересчете на навеску салфетки находится в интервале 1,2-2,5 мг/г.

Оценка антибактериальных свойств иммобилизованного препарата проводилась в Медицинской академии (г. Днепропетровск), кафедра урологии.

Для исследования взяты 46 штаммов микроорганизмов. Для культивирования штаммов применяли плотные питательные среды: мясопептонный агар (МПА), кровяной агар, лактозно-цистеиновый агар. Использовали метод серийных разведений в физиологическом растворе NaCl. Концентрации микробных клеток в растворе устанавливали соответственно стандартной шкале мутности – 5 ед. Посев полученных микробных взвесей производили на приготовленные плотные питательные среды, содержащие испытуемые составы в различных концентрациях. Для посева использовали репликатор. После 20-минутной подсушки в термостате посева инкубировали в течение 24 часов при $T = 37^{\circ}\text{C}$.

Установлено, что металлокомплекс не проникает в систему крови экспериментальных животных и безопасен при его применении на практике.

Выводы. На основании полученных результатов работы считаем, что лечебный материал, полученный путем иммобилизации комплексного соединения $[Cu(\text{TRIS}_2-$

$N(H_2O)_nCl^*nH_2O$ на окисленную диальдегидцеллюлозу, может быть рекомендован для дальнейших исследований и применения в практическом здравоохранении.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.В.Рыльцев. Биологически активные препараты / В.В.Рыльцев // Проблемы модификации природных и синтетических волокнообразующих полимеров: Всесоюз. науч. конф., 29-30 окт. 1991 г.: тезисы докл. – М., 1991. – С.23.
2. Строение моногидрата хлорида трис-(оксиметил)-аминометано-аква трис-(оксиметил)-аминометана меди (II) / Коваленко А.Л., Мазус М.Д., Поляков В.Н. [и др.] // Журнал неорганической химии. – 1986. – Т.31, №8. – С.649-653.
3. Координационные соединения меди (II) с трис-(оксиметил)-аминометаном и их медико-биологическое применение / Коваленко А.Л., Поляков В.Н., Симонов Ю.А. [и др.] // XV Всесоюз. Чугаевское совещание по химии комплексных соединений, 25-28 мая 1985 г.: тезисы докл. – К.: Наукова думка, 1985. – С.337.
4. Коваленко А.Л. Получение и свойства иммобилизованных препаратов / Коваленко А.Л. // Сучасні проблеми нано-, енерго- та ресурсозберігаючих і екологічно орієнтованих хімічних технологій: наук.-техн. конф., 27-28 травня 2010р.: тези доп. – Х., 2010. – С.202.
5. Коваленко А.Л. Физико-химическое исследование бисхелатов меди (II) с аминокислотами в твердом состоянии / Коваленко А.Л., Поляков В.Н., Зеленцов В.В. // Журнал неорганической химии. – 1990. – Т. 35, № 3. – С.301-303.

Поступила в редколлегию 15.06.2013.

УДК 548.736:546.562:541.49.677.21

КОВАЛЕНКО А.Л., к.х.н. доцент
МОЛЧАНОВА Е.А., ассистент

Днепропетровский государственный технический университет

НОРМАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ИММОБИЛИЗОВАННЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ БИОМЕТАЛЛОВ С БИОЛИГАНДАМИ

Введение. Для права выхода на внешний рынок биотехнологическая продукция должна соответствовать нормативно-технической документации, техническим нормам. Основными управляющими технологическими документами являются технологические условия на продукт и технологический регламент производства, которые отвечают определяющим отраслевым стандартам.

Технологический регламент производства определяет способ получения продукта и требования ко всем исходным материалам. Технологический регламент является собственностью предприятия и представляет собой коммерческий документ, включающий элементы новизны биотехнологии. В его состав входят разделы: характеристика конечного продукта, химическая схема производства, технологическая схема, аппаратная схема со спецификацией оборудования, характеристика сырья, полупродуктов, материалов, паспорт на штамм-продуцент, описание технологического процесса и т.д. [1].

Стратегическая направленность государственной политики по вопросам биотехнологии отражена в последних законодательных документах.

Важнейшей проблемой современной медицины является увеличение частоты развития госпитальных инфекций. Разработка способов предупреждения внутриболь-