

7. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов / Каган Ю.С. – Киев: Здоровье, 1981. – 174с.
8. Голиков С.Н. Неотложная помощь при острых отравлениях / Голиков С.Н. – М.: Медицина, 1978. – 312с.

Поступила в редколлегию 29.03.2017.

УДК 548.736:546.562:541.49.677.21

КОВАЛЕНКО А.Л., к.х.н., доцент  
КІЗИМШИНА Т.О., зав. лабораторії  
ШУМИЛО К.П., студентка

Дніпровський державний технічний університет, м. Кам'янське

### ОДЕРЖАННЯ ЛІКУВАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ОСНОВІ ПОЛІЕТИЛЕНГЛІКОЛЮ ТА КООРДИНАЦІЙНИХ СПОЛУК Cu(II) з 2-АМІНО-2-ОКСИМЕТИЛ-1,3-ПРОПАНДІОЛОМ

**Вступ.** Одним з основних напрямків хімії високомолекулярних сполук є хімічна модифікація синтетичних та природних високомолекулярних полімерів.

Розробка цієї проблеми як для синтетичних, так і для природних полімерів успішно здійснюється в численних лабораторіях. Для синтетичних полімерів таке завдання може бути вирішене зміною складу або співвідношення початкових мономерів у процесі синтезу, а також шляхом перетворення вже отриманих полімерів. Для природних високомолекулярних полімерів, будова й хімічний склад яких визначається процесом біохімічного синтезу, основним методом здійснення цього складного завдання є хімічна модифікація. Хімічна або структурна модифікація дозволяє отримати продукт з найширшим спектром нових практично цінних властивостей [1].

Особливий інтерес у цьому плані має модифікація волокнистих полімерів комплексними сполуками біометалів з метою створення нових видів препаратів медико-біологічного призначення і використання їх в практичній біотехнології, а також одержання лікувальних препаратів на жировій основі.

**Постановка задачі.** Метою роботи є визначення можливості використання координаційних сполук біометалів з біолігандами типу  $[Cu(ТРИС)_2 - Н) \cdot Н_2О]X \cdot Н_2О$ , де (ТРИС) –  $NH_2C(CH_2OH)_3$  – 2-аміно-2-оксиметил-1,3-пропандіол; X – Cl, Br або  $NO_3$ , для одержання лікувальних мазей на жировій основі – поліетиленгліколь (ПЕГ), і подальшого їх використання в практичній медицині.

Біологічні властивості координаційних сполук залежать як від природи центрального атома, так і від лігандів. Отримано координаційні сполуки перехідних металів з аміноспиртами, лікарськими речовинами. Визначено їх будову, властивості, досліджена залежність фізіологічної активності від будови й природи ліганду. Розроблено емпіричні й теоретичні методи пошуку фармакологічних засобів, які орієнтовані на отримання нових і поліпшення раніше синтезованих ліків [2].

Широкі перспективи для застосування комплексних сполук біометалів у медицині дають можливість хімічної модифікації з їх допомогою різних лікувальних матеріалів, які використовують у клінічній практиці.

Інший аспект цієї проблеми – використання природного біодеструкторного полімеру целюлози для створення пролонгованих форм лікарських препаратів, діючих місцево або які депонують лікарську речовину в організмі.

Найбільш зручним об'єктом для отримання фізіологічно активних похідних целюлози являється діальдегід целюлоза (ДАЦ) і поліетиленгліколь.

Вже в кінці двадцятого століття вчені запропонували перспективне використання протеолітичних ферментів протеаз у вигляді проточного ферментативного некролі-

зу, а також у вигляді ферментів імунодефіцитів на різних носіях. Результати цих досліджень були призупинені для широкого застосування із-за вартості виробництва фіксованих протеаз. Сучасні ж фармакологічні технології дозволяють випускати відносно дешеві засоби з фіксованими на них протеолітичними ферментами. Застосування ж для цих засобів сучасних медичних матеріалів дозволяє значно понизити вказані вище недоліки, а поєднання місцевого лікування різними ферментами залежно від фази раннього процесу з системною ензимотерапією – практично нівелювати їх [3].

Найбільш доступні і відповідають усім сучасним вимогам наступні ферментовмісні лікувальні засоби:

- «Дальцекс – Трипсин». Цей препарат складається з модифікованої целюлози, на основі імунодефіциту протеолітичного ферменту трипсину. Міцний зв'язок ферменту з носієм залишається інтактним, активний центр ферменту таким чином не зачіпає його дію на субстрат. Завдяки наявності хімічного зв'язку препарат має пролонговану дію до 72 годин [4].

«Дальцекс – Трипсин» має потужну протеолітичну дію, прискорює процеси регенерації;

- серветка «Протеокс – М» з трипсином і мексидолом є біологічно активним лікувальним матеріалом на основі медичної марлі у формі діальдегідцелюлози. Мексидол – структурний аналог вітамінної групи В, є антиоксидантом, тобто інгібітором вільно радикальних процесів. Чинить виражену дію антигіпоксії й ефективний при різних видах гіпоксії [5].

Введення в молекулу діальдегідцелюлози двох біологічно активних речовин різних класів забезпечує пролонговану антиоксидантну й протеолітичну дію. У період знаходження в рані серветка повинна зберігати вологість, що забезпечує прояв специфічної активності компонентів, які входять у склад серветки і виключає прилипання до пораненої поверхні;

- серветка «Протеокс – Д» з трипсином і діетаном є біологічно активним лікувальним матеріалом з діальдегідцелюлози, на яку іммобілізовані протеолітичний фермент трипсин і антиоксидант діетон. Механізм дії й спосіб застосування такі ж, як і серветки «АА Протеокс – М» [6];

- серветка з трипсином «Протеокс – Т» – це чотиришарова аплікація з діальдегідцелюлози з хімічно приєднаним до неї ферментом трипсином;

- серветка з лізоамідазом «Лізоамід» є біологічно активним матеріалом для лікування гнійних ран з підвищеною мікробною активністю. Підвищена терапевтична активність серветки забезпечується за рахунок іммобілізації ферментного препарату лізоамідази на діальдегідцелюлозі певної міри окислення. Серветка діє пролонговано і проявляє активність тільки у вологому стані [7]. Привертало увагу одержати лікувальні препарати пролонгованої дії на органічних сполуках з жирною основою і координаційних сполуках біометалів з біолігандами.

Серед різних напрямків сучасної клінічної хірургії значне місце займають питання місцевого лікування гнійних ран. Для лікування ран такого роду використовують різні препарати, в тому числі гомогенні мазі, які характеризуються відсутністю міжфазового поверхневого розділу між лікарською речовиною та мазевою основою. Гомогенні мазі ділять на три типи: мазі-сплави, мазі-розчини та екстракційні мазі. Відомі мазі на основі стрептоциду, але вони мають тільки поверхневу дію і не проникають в тканини організму, багатокомпонентні мазі, в склад яких входять різні антибіотики, сульфаніламід, антисептики. Одержано мазь на основі метилурацилу з поліетиленоксидом і лівomeцитином. Мазь має антибактеріальну, протизапальну, осмолітичну і некролітичну дію, блокує розвиток гнійно-запальних процесів.

В останні роки широке застосування знаходять йодофори – комплексні сполуки з поверхнево-активними речовинами, які випускають у вигляді мазі. Вони мають анти-септичний та антибактеріальний спектр дії.

Відомі мазі дерматологічної дії на основі комплексних сполук солей рідкоземельних металів, їх застосовують для захисту шкіряного покриву від уражень хімічної та біологічної природи [6].

Відомо, що поліетиленоксиди (ПЕО) – це водорозчинні продукти полімеризації етиленоксиду. Вони є фізіологічно-індиферентними сполуками, легко наносяться на поранену поверхню, рівномірно розподіляються по ній, малотоксичні і не подразнюють тканини організму.

У присутності поліетиленоксиду різко підвищується антимікробна активність антибіотиків, антисептиків-сульфаніламідів. Поліетиленоксиди утворюють комплексні сполуки і транспортують їх в глибину тканин.

Завдяки гідрофільній основі поліетиленоксиду дія мазі розповсюджується не тільки на тканини рани, а і на мікробні клітини, які знаходяться в ній.

**Результати роботи.** Раніше нами були описані методи синтезу сполук Cu(II) з лікувальним препаратом 2-аміно-2-оксиметил-1,3-пропандіолом (ТРИС) –  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$  і одержані лікувальні іmobilізовані препарати на основі окисненої діальдегідцелюлози [7].

2-аміно-2-оксиметил-1,3-пропандіол (ТРИС) –  $\text{NH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3$  є перспективною речовиною в біологічному плані, він має лужну реакцію, його 3,6% ізоосмотичний плазма крові і при внутрішньому введенні в організм знижує концентрацію водневих іонів і підвищує лужний резерв крові.

Розроблено методику синтезу лікувальної мазі на основі поліетиленгліколю (ПЕГ) і комплексної сполуки  $[\text{Cu}(\text{ТРИС})_2 - \text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  пролонгованої дії.

У якості нежирової маzewої основи використовували поліетиленгліколь (ПЕГ) (марка ХЧ) двох модифікацій:

- високомолекулярний – ПЕГ – 1500 (твердий),
- низькомолекулярний – ПЕГ – 400 (рідкий).

Для виготовлення 500 г мазі в хімічний стакан об'ємом 500 мл, поміщали наважку ПЕГ – 1500 в кількості 215 г і наважку ПЕГ – 400 в кількості 245 г.

Твердий компонент переводили в рідку фазу, розігріваючи його на водяній бані до температури 60-70°C. Одержану суміш витримували при температурі 55-60°C протягом 15-20 хв. в термостаті, періодично перемішуючи суміш керамічним або пластиковим шпателем до тих пір, поки маса не ставала однорідною.

Окремо в іншому стакані розчиняли наважку 7,5 г металокомплексу  $[\text{Cu}(\text{ТРИС})_2 - \text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$  в 32 мл дистильованої води.

Розчин перемішували на магнітній мішалці. Температуру в термостаті знижували до 45-50°C, і повільно доливали одержаний розчин комплексної сполуки, при цьому знижували температуру в термостаті до 38-40°C.

Після цього одержану мазь охолоджували. Таким чином ми одержали мазь, яка має в своєму складі 1,5% комплексної сполуки  $[\text{Cu}(\text{ТРИС})_2 - \text{H})\text{H}_2\text{O}]\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Згідно з вимогами, які висуває фармакологічний комітет, мазь повинна бути однорідною. Для визначення її однорідності брали чотири проби мазі по 0,002-0,003 г, розміщували її на предметному склі, покривали іншим предметним склом і щільно притискали до утворення плями діаметром ~ 2 см. При цьому отримані плями не повинні мати в своєму складі (візуально на відстані 30 см від ока) частинок, які можна побачити.

Виміряно електропровідність розчину комплексу  $10^{-3}$  моль/л. Вимір проводили через 5, 15, 30, 60 і 120 хв. від початку приготування розчину. Вимірювання проводимо за містковою схемою в скляній ємкості з платиновими електродами.

Визначення рН розчинів комплексів проводили за допомогою рН-метра типу рН-121 зі скляним електродом через 5, 15, 30, 60 і 120 хв. від початку готування розчинів.

Контроль вмісту металокомплексу проводили шляхом визначення концентрації міді (II) у зразках методом йодометричного титрування тіосульфатом натрію після вимивання міді з жирової основи кислотою.

У мірній колбі ємкістю 100 мл розчиняють у воді тіосульфат натрію і після розчинення доводять об'єм розчину водою до мітки. Відбирають з колби 10 мл розчину піпеткою у мірну колбу на 100 мл й розбавляють водою до мітки. Термін придатності розчину – 6 місяців при температурі не вище 25°C.

Зразок препарату масою 0,3-1,0 г переносять у конічну колбу об'ємом 100 мл та приливають 20-30 мл води. Додають 2 мл 2н розчину сульфатної кислоти для вимивання металокомплексу та його розкладання. Після цього додають декілька кристалів (0,1-0,2г) йодистого калію та на магнітній мішалці відтитровують жовте забарвлення йоду стандартним розчином  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .

**Висновки.** Лабораторні випробування одержаного препарату продемонстрували його високі сорбційні властивості; показали, що практично виключений процес накопичення під пов'язкою ексудата і відсутні небажані ефекти на поверхні рани. Процес загоєння ран з використанням мазі проходить в 1,5-2 рази скоріше, ніж при використанні традиційних перев'язувальних матеріалів. Результати випробувань зафіксували, що одержана мазь володіє антибактеріальними властивостями і не є токсичною.

Розроблено методику одержання лікувальної мазі на жировій основі – поліетиленгліколь – з імобілізацією комплексної сполуки міді (II) з 2-аміно-2-оксиметил-1,3-пропандіолом. Визначено властивості одержаної сполуки, її хімічний склад.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Евреев В.Н. Три- и тетрагетероядерные комплексы с трис-(оксиметил)-аминометаном / Евреев В.Н. // Координационная химия. – 1978. – Т. 4, вып. 9. – С.1403-1406.
2. Евреев В.Н., Богданов А.П., Зеленцов В.В. // Координационная химия. – 1978. – Т. 4, вып. II. – С.1718-1724.
3. Рыльцев В.В. Полимерные раневые покрытия с ферментативным и антимикробным действием / Рыльцев В.В. // Проблемы модификации природных и синтетических волокнообразующих полимеров: Всесоюз. науч. конф., 29-30 окт., 1991 г.: тезисы докл. – М., 1991. – С.23.
4. Коваленко А.Л. Получение и свойства иммобилизованных препаратов / Коваленко А.Л. // Сучасні проблеми нано-, енерго- та ресурсозберігаючих і екологічно орієнтованих хімічних технологій: Міжнар. наук.техн. конф., 27-28 травня 2010 р.: тези доповідей. – Харків, 2010. – С.202-203.
5. Новая технология получения перевязочных материалов методом текстильной печати / Н.Д.Олтаржевкая, Т.С.Васильева, О.А.Субботко, В.В.Рыльцев // Проблемы модификации природных и синтетических волокнообразующих полимеров: Всесоюз. науч. конф., 29-30 окт., 1991 г.: тезисы докл. – М., 1991. – С.27.
6. Биологически активные пленочные и волокнистые материалы для лечения гнойных ран и ожогов / Т.Н.Юданова, С.П.Трусова, Н.Р.Кильдеева [и др.] // Проблемы модификации природных и синтетических волокнообразующих полимеров: Всесоюз. науч. конф., 29-30 окт., 1991 г.: тезисы докл. – М., 1991. – С.83.
7. Строение димерного комплекса меди (II) с 2-гидроксиэтил-(N-пропил)-амином / М.Д.,Мазус, В.Н.Поляков, В.А.Симонов, А.Л.Коваленко / Журнал неорганической химии. – 1987. – Т. 32, вып. 9. – С.2718-2722.

Надійшла до редколегії 29.03.2017.