

Изобретение относится к медицине, а именно, к получению бактерицидных веществ, которые могут найти применение в качестве физиологически активных препаратов-антисептиков для лечения инфицированных ран, ожогов, язв.

Наиболее близким к предлагаемому изобретению по технической сущности и достигаемому результату является известное комплексное соединение меди двухвалентной (меди(II)) с трис(оксиметил)аминометаном (ТРИС) общей формулы $[Cu(ТРИС)(ТРИС-Н)]Cl$ и способ его получения, заключающийся в том, что хлорид меди (II) подвергают взаимодействию с ТРИС при мольном соотношении реагентов 1: 2 соответственно, и процесс ведут в среде горячего органического растворителя, например этанола, с последующим выделением целевого продукта путем фильтрации и промывки кристаллов комплекса полярным растворителем, например спиртом, ацетоном или др. [1].

В известном комплексном соединении: 1) в формуле отсутствуют молекулы воды во внутренней и внешней сфере комплекса и не приводятся сведения о медико-биологических свойствах прототипа (бактерицидность и т. п.); 2) процесс синтеза комплекса-прототипа является весьма сложным, а именно: необходимо проводить процесс в среде органического растворителя и при нагревании, что приводит к повышенной экологической и пожарной опасности возможного производства, финансовым затратам на приобретение растворителя и неизбежным энергетическим затратам на подогрев системы.

В основу предлагаемого изобретения поставлены задачи: 1) получение нового комплексного соединения меди с ТРИС путем использования оригинальной методики синтеза; 2) разработка способа получения такого комплексного соединения путем снижения температуры проведения синтеза, изменения соотношения компонентов и среды, в которой проводится процесс, что приводит к упрощению процесса производства вещества и к тому, что новая химическая структура и свойства комплекса обеспечивают его высокую антибактериальную активность и появляется возможность использовать полученное соединение в фармакологии.

Это достигается тем, что: 1) получают комплексное соединение меди с ТРИС общей формулы $[Cu(ТРИС)(ТРИС-Н)H_2O]Cl \cdot x H_2O$; 2) комплексное соединение по п. 1), получаемое в результате обработки трис(оксиметил)аминометана раствором хлорида меди (II), согласно изобретению синтезируют в водной среде при комнатной температуре и в диапазоне мольных соотношений хлорид меди: ТРИС равном 1: 2,1 - 1: 4,5. Промывку полученных кристаллов комплекса проводят аналогично прототипу.

Предлагаемое техническое решение не следует явным образом из известного уровня техники, т. к. из последнего не выявляется влияние изменения методики синтеза комплексного соединения на изменение его химической формулы и приобретение веществом антибактериальных свойств.

Оптимальный диапазон мольных соотношений компонентов при синтезе комплекса был установлен экспериментально по максимальному выходу целевого продукта при фиксированном количестве соли металла (0,01 моль) в каждом синтезе. Данные опытов представлены в табл. 1.

Из приведенных данных видно, что оптимальным диапазоном мольных соотношений хлорид меди: ТРИС является 1: 2,1 - 1: 4,5. При соотношениях хлорид меди: ТРИС = 1:5 и выше конечный продукт их взаимодействия получается неоднородным по составу в результате начинающегося образования побочных продуктов реакции и происходит неоправданный расход комплексообразующего лиганда.

Способ получения заявляемого вещества осуществляется следующим образом.

Пример. 1,07 г (0,01 моля) соли $CuCl_2 \cdot x H_2O$, растворенной в 2 мл дистиллированной воды, обрабатывают 4,24 г (0,035 моля) трис(оксиметил)аминометана, смоченного 2,5 мл воды, при комнатной температуре и постоянном перемешивании на магнитной мешалке. Через 1-2 минуты образуется синий мелкокристаллический осадок комплекса. Кристаллы отделяют от водной фазы на керамическом фильтре под вакуумом, промывают 3 раза этанолом, 2 раза эфиром и сушат на воздухе. Выход - 4,12 г. Тпл. = 163°C.

По результатам химического анализа полученного металлокомплекса ему приписана общая формула $[Cu(ТРИС)(ТРИС-Н)H_2O]Cl \cdot H_2O$.

По результатам элементного анализа найдено (%):

Cu - 17,14; C - 25,93; H - 6,23;

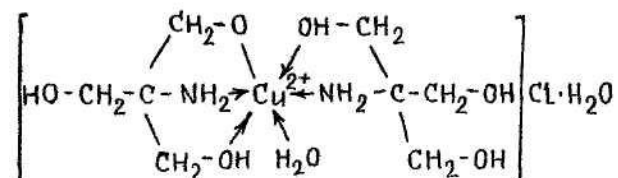
N - 7,58; Cl - 9,52.

Для $CuC_8H_{23}N_7O_7Cl \cdot H_2O$ вычислено (%):

Cu - 17,16; C - 25,95; H - 6,26;

N - 7,53; Cl - 9,57.

Методами электронной, ИК-спектроскопии, ЭПР, рентгено-структурного анализа была установлена следующая структурная формула полученного комплекса:



В индивидуальном состоянии комплекс представляет собой мелкокристаллическое вещество голубого цвета, устойчивое на воздухе, не гигроскопичное, растворимое в воде и практически нерастворимое в этаноле, эфире, ацетоне. В метаноле, ДМСО и других органических растворителях комплекс $[Cu(ТРИС)(ТРИС-Н)H_2O] Cl \cdot H_2O$ растворяется ограниченно. Водный раствор этого соединения имеет значение pH близкое к нейтральному (7,5-7,8, в зависимости от концентрации и температуры) и обладает бактерицидной активностью.

Пример использования металлокомплекса.

Антибактериальные свойства синтезированного комплекса меди (II) с ТРИС были изучены в серии

микробиологических опытов. Для исследований были взяты 56 штаммов микроорганизмов, выделенных из ран больных с различной патологией. Наиболее часто встречающимися оказались: кишечная палочка, энтеробактер, синегнойная палочка, протей; менее часто встречались представители кокковой флоры. Для культивирования указанных штаммов применялись плотные питательные среды: мясопептонный агар, кровяной агар, лактозоцистеиновый агар.

Использовался метод серийных разведений испытуемого соединения в физиологическом растворе хлорида натрия. Полученные разведения металлокомплекса затем вносились в расплавленный агар. Из суточных культур выделенных штаммов также делали серийные разведения в физиологическом растворе хлорида натрия. Начальную концентрацию микробных клеток в растворе устанавливали соответственно стандартной шкале мутности - 5 ед. С использованием репликатора производился посев полученных микробных взвесей на приготовленные питательные среды, содержащие испытуемый комплекс в различных концентрациях. После 20-ти минутной подсушки в термостате посевы инкубировались в течение 24 часов при температуре 37°C.

На основании полученных результатов роста посевов можно сделать заключение, что минимальной действующей концентрацией металлокомплекса является 1 г/л.

Данные опытов приведены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что использование металлокомплекса уже в разведении 8 г/л вызывает полное подавление роста всех испытуемых микроорганизмов.

Таким образом, использование предлагаемого комплексного соединения и способа его синтеза позволяет получить новый фармакологический препарат, проявляющий антибактериальную активность по отношению к широкому спектру грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов.

Таблица 1

Соотношение хлорид меди: ТРИС	1:1	1:2	1:2,1	1:2,5	1:3	1:3,5	1:4	1:4,5	1:5
Выход продукта, г	0,83	1,37	1,58	2,54	3,46	4,12	4,09	4,07	4,02

Таблица 2

Концентрация металлокомплекса [Cu(ТРИС ₂ -Н)Н ₂ О] Cl · Н ₂ , г/л	1	2	4	8
Процент штаммов микроорганизмов, рост которых подавляется	20%	28%	40%	100%