

КОМПЛЕКСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ТРИПАФЛАВИНА И ИХ ПРОТИВОБРУЦЕЛЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ

Л. П. КУЛЕВ, А. Г. ПЕЧЕНКИН

Среди производных акридина трипафлавин (10—хлорметил—3,6—диаминоакридин) выделяется как препарат с широким бактерицидным спектром. Он значительно энергичнее, чем сулема, действует на дифтерийные палочки, стрептококки, стафилококки, менингококки и другие микробы [1]. Токсичность трипафлавина относительно невелика.

В 1926 г. Изар установил, что трипафлавин вне организма убивает культуры бруцелл в разведении 1:500 000—1:1 000 000. Однако при лечении бруцеллезных животных этот препарат в большинстве случаев оказался мало эффективным.

Среди терапевтически активных препаратов, полученных на базе трипафлавина, особый интерес представляют соединения комплексного характера. Так, уже давно предложен препарат «септакрол» [2], представляющий собой комплексное соединение нитрата 2,7—диметил—3,6—диамино—10—метилакридиния с азотнокислым серебром.

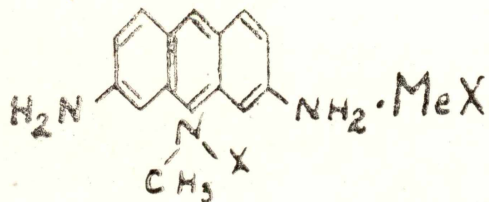
Этот препарат активнее трипафлавина, но плохо растворим в воде. Позднее септакрол был предложен [3] в новой модификации в виде раствора комплексной соли лактата 3,6—диамино—10—метилакридиния и лактата серебра. В советской литературе этот препарат описывается под названием «флаваргин» [4]. Флаваргин применялся в клиниках и признан высокоактивным бактерицидным и химиотерапевтическим средством [5].

В 1946 г. А. М. Григоровский и Т. А. Веселитская [6] выделили комплексную соль флаваргина в сухом виде и назвали ее «сухим флаваргином», который с успехом применяется внутривенно при септических заболеваниях, эндокардите, артритах, циститах и т. п. Однако при бруцеллезе флаваргин и аналогичные ему препараты, по-видимому, не испытывались.

Высокая антимикробная активность комплексных соединений такого типа обуславливается наличием в них двух сильных бактерицидных веществ — трипафлавина и соли серебра.

Вероятно, при расщеплении комплекса в организме освобождаются входящие в его состав компоненты и каждый из них проявляет свое действие.

Учитывая высокую физиологическую активность комплексных соединений указанного выше типа, мы поставили перед собой задачу расширить рамки исследования в этом ряду. С этой целью нами были получены и испытаны некоторые комплексные соединения трипафлавина общей формулы.



При выборе второго компонента (MeX) комплекса учитывалась его способность к комплексообразованию с гетероциклическими аминами и антибруцеллезная активность.

Наши соображения базировались на том, что свободный триафлавин своей активной аминогруппой вступает, вероятно, во взаимодействие с веществами макроорганизма, вследствие чего он и инактивируется, не успевая проявить своих сильных антимикробных свойств. В связанном же состоянии, т. е. с защищенной тем или иным способом аминогруппой, он утрачивает антимикробную активность и вновь приобретает ее в организме только после распада сложного соединения. Наиболее благоприятный терапевтический эффект при этом может быть достигнут при оптимальной скорости гидролиза или расщепления препарата.

Для защиты аминогруппы триафлавина нами была использована реакция комплексообразования, позволяющая получить большое число разнообразных соединений с различной гидролитической устойчивостью. Комплексные соединения в большинстве случаев получались в виде кристаллических осадков при взаимодействии концентрированных водных или спиртовых растворов триафлавина с соответствующими двойными или простыми солями металлов.

Исходный продукт—10—хлорметил—3,6—диаминоакридин был получен по методике Бенда [7] путем метилирования медицинского препарата профлавина с последующим высушиванием продукта при 110—115° в течение 24 часов и перекристаллизацией его из спирта. Состав комплексных соединений определялся химическими и физико-химическими методами (элементарным анализом, электропроводностью и колориметрированием), которые давали хорошо совпадающие результаты.

Электропроводность систем определялась по схеме Кольрауша в термостате ТС—15М; оптическая плотность систем определялась с помощью электрофотоколориметра «ФЭК-2».

Все микробиологические и фармакологические испытания синтезированных препаратов проводились в Новосибирской научно-исследовательской ветеринарной опытной станции (НИВОС) К. Ф. Ламиховым и С. С. Назаровым.

Список синтезированных препаратов, результаты их анализа и активность против различных штаммов бруцелл вне организма приводятся в табл. 1.

В опытах вне организма наибольшую активность против бруцелл козьего и бычьего типов проявили комплексные соединения триафлавина с иодистым натрием (№ 12), с иодистым калием (№ 11), с ртутно-иодистым калием (№ 15) и с кислым пиросурьмяно-кислым калием (№ 50А).

Из результатов микробиологических испытаний вне организма видно, что ни один из полученных нами препаратов не проявил сколько-нибудь заметного увеличения активности по сравнению с самим триафлавином, антибруцеллезное действие которого в наших опытах равнялось 1:500 000.

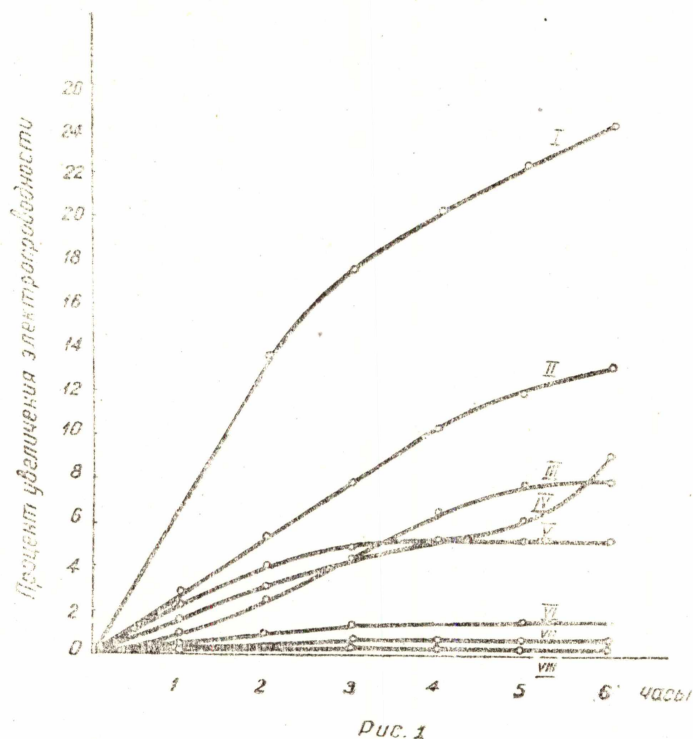
Наоборот, в подавляющем большинстве случаев получено резкое снижение активности, что находится в соответствии с высказанными нами соображениями об инаktivации триафлавина при защите одной или обеих аминогрупп.

Выше было отмечено, что наиболее благоприятный терапевтический эффект, по нашему мнению, будет достигнут при оптимальной скорости гидролиза (расщепления) препарата внутри организма. Поэтому, наряду с микробиологическими испытаниями синтезированных веществ, мы определили сравнительную гидролитическую устойчивость некоторых из них методом электропроводности.

Таблица 1

№ п. п.	№ пре-парата	Комплексное соединение	Найдено, проц.	Вычислено, проц.	Состав комплекса	Активность против бруцелл. при разведении в тысячах
	исх. в-во	триафлавин	хлор—13,62	хлор—13,73		до 500
1	23	Триафлавин — гипосульфитное серебро	серебро — 21.42	серебро — 21.46	1:1	50—200
2	24	« серебрянороданистый калий	серебро — 13.78	серебро — 13.86	2:1	50—200
3	22	« серебряноиодистый калий	серебро — 17.40	серебро — 17.38	1:1	25— 50
4	39	« иодистый кадмий	кадмий — 18.01	кадмий — 17.49	1:1	50—200
5	13	« иодистый висмут	висмут — 24.75	висмут — 24.64	1:1	50—200
6	31	« иодистая сурьма	сурьма — 15.77	сурьма — 15.99	1:1	50—100
7	15	« ртутноиодистый калий	ртуть — 23.85	ртуть — 23.96	1:1	100—400
8	57	« ртутнороданистый калий	ртуть — 29.53	ртуть — 30.14	1:1	50—200
9	50	« кислый пиросурьмянокислый калий	сурьма — 25.00	сурьма — 25.55	2:1	25—200
10	50A	иодметил—3,6—диаминоакридин — кислый пиросурьмянокислый калий	сурьма — 22.20	сурьма — 22.34	2:1	50—400
11	11	Триафлавин — иодистый калий	иод — 39.62		не опред.	50—400
12	12	« иодистый натрий	иод — 39.79			
			азот — 9.54		не опред.	100—500

Скорость гидролиза характеризуется увеличением электропроводности растворов во времени при постоянной температуре (рис. 1).



1. Зависимость противобруцеллезной активности от скорости гидролиза препаратов (проц. увеличения электропроводности).

Кривая I.—преп. № 12—бактериостатический эффект при разведении 1:500 000; II.—преп. № 11—1:400 000; III.—преп. № 15—1:400 000; IV.—преп. № 23—1:200 000; V.—преп. № 50A—1:200 000; VI.—преп. № 50—1:200 000; VII.—преп. № 24—1:100 000; VIII.—преп. № 57—1:200 000.

Из рис. 1 видно, что среди однотипных комплексных соединений (11 и 12; 23 и 24; 15 и 57; 50 и 50A) препараты, имеющие большую скорость гидролиза, обладают и большей антибактериальной активностью.

Некоторые из полученных нами соединений были испытаны на морских свинках, зараженных бруцеллезом, причем активность этих соединений проявлялась по-разному, в зависимости от их гидролитической устойчивости. Так, сравнительно легко гидролизующиеся препараты № 11, 12, 50A оказались эффективными при острой форме бруцеллеза и мало активными при хронической. Наоборот, трудно расщепляющиеся препараты, например, № 24, 57 и т. п., дали положительный результат при лечении хронического бруцеллеза. Следует отметить, что токсичность испытанных препаратов в 5—10 раз ниже токсичности самого трипафлавина.

Экспериментальная часть

I. Препарат № 23. К 4,96 г гипосульфита, растворенного в 20 мл воды, постепенно прибавляется 1,43 г свежесосажденного хлористого серебра. Полученный прозрачный раствор гипосульфита серебра постепенно при интенсивном перемешивании прибавляется к раствору 5 г трипафлавина в 100 мл воды. Комплекс сразу же выпадает в осадок в виде оранжевых кристаллов с т. пл. 215°. Выход количественный. Продукт плохо растворим в воде и спирте.

II. Препарат № 24. К раствору 2 г роданистого калия в 5 мл воды небольшими порциями прибавляется 1,65 г роданистого серебра. Полученный раствор приливается по каплям при интенсивном перемешивании к раствору 5 г трипафлавина в 100 мл воды. Комплексное соединение выпадает сразу же в осадок в виде оранжевых кристаллов. После перекристаллизации из горячей воды продукт имеет т. пл. 135°. Выход 4,7 г (90%).

III. Препарат № 22. 3,32 г прокаленного иодистого калия растворяют в 10 мл воды. К полученному раствору небольшими порциями прибавляется 2,37 г иодистого серебра. Последние порции иодистого серебра растворяются при нагревании. Полученный таким образом раствор при интенсивном перемешивании вносится по каплям в раствор 5 г трипафлавина в 200 мл воды. При этом комплекс выпадает в осадок в виде кристаллов оранжевого цвета; тщательно промытый горячей водой и высушенный при 100—105°, имеет т. пл. 233—235°. Выход 7,4 г.

IV. Препарат № 59. Раствор 3,66 г иодистого кадмия в 50 мл воды прибавляется при интенсивном перемешивании к раствору 2,5 г трипафлавина в 100 мл воды. Оранжевые кристаллы (из воды), т. пл. 148—150°. Выход 4,97 г (82%).

V. Препарат 13. Получен аналогично IV из раствора 5,9 г иодистого висмута в 300 мл спирта и раствора 2,5 г трипафлавина в 50 мл спирта. Выход количественный. Не растворим в воде и спирте. Т. разл. 285—290°.

VI. Препарат № 31. Получен аналогично IV из раствора 5,03 г иодистой сурьмы в 100 мл 20-проц. винной кислоты и раствора 2,5 г трипафлавина в 50 мл воды. Выход 7,0 г (94%). Красные кристаллы умеренно растворимые в воде. Т. пл. 195°.

VII. Препарат № 15. Получен аналогично III из раствора 7,86 г ртутноиодистого калия в 10 мл воды и раствора 2,5 г трипафлавина в 100 мл воды. Выход количественный. Желтые кристаллы плохо растворимые в воде. Т. пл. 210°.

VIII. Препарат № 57. Получен аналогично II из раствора 6,16 г ртутнороданистого калия в 20 мл воды и раствора 2,5 г трипафлавина в 100 мл воды. Выход продукта, перекристаллизованного из 40-проц. водного спирта, 5,55 г (85%). Красный порошок. Т. пл. 175°.

IX. Препарат № 50. К раствору 5 г трипафлавина в 50 мл воды при перемешивании добавляется раствор 5 г кислого пиросурьмяно-кислого калия в 200 мл воды. Постепенно при стоянии образуется осадок комплексного соединения. При перекристаллизации из небольшого количества воды получают красные кристаллы с т. пл. 160°. Выход 3,29 г (36%).

X. Препарат № 50 А. К раствору 2 г препарата № 50 в 50 мл воды прибавляется раствор 1 г иодистого калия в 20 мл воды. Красно-коричневые кристаллы (из воды) с т. пл. 245—247°. Выход 1,98 г (87%).

XI. Препарат № 11. Получен аналогично IV из раствора 5 г иодистого калия в 20 мл воды и раствора 2,4 г трипафлавина в 50 мл воды. Комплекс выпадает в осадок в виде оранжево-красных кристаллов, которые после повторной перекристаллизации из воды имеют т. разл. 240—242°. Выход 1,9 г.

XII. Препарат 12. Получен аналогично XI из раствора 5 г иодистого натрия в 20 мл воды и раствора 2,4 г трипафлавина в 50 мл воды. Т. разл. 243—245°. Выход 2,1 г.

Выводы

1. Получены некоторые комплексные соединения трипафлавина, определен их состав и проведены микробиологические испытания на различных штаммах бруцелл козьего и бычьего типов. Найдено, что большинство из полученных комплексов имеет состав 1:1.

2. Методом электропроводности определена сравнительная гидролитическая устойчивость соединений. Показано, что антибруцеллезная активность этих соединений зависит от их состава и гидролитической устойчивости. Менее устойчивые соединения проявляют активность при острой форме экспериментального бруцеллеза, более устойчивые — при хронической.

3. Высказаны соображения об инактивации триафлавина внутри организма и о способах устранения ее путем защиты аминогруппы. Установлено, что в ряде случаев комплексообразование сопровождается значительным снижением токсичности триафлавина и связанного с ним второго компонента комплекса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М. Д., Лекарственные средства, Медгиз, 1955.
 2. C. Grouping, J. Cohen. — Brit. Med. J. II, 695, 1921.
 3. Г. П. № 614067, № 644646, Frdl., 22, 534—536, 1939.
 4. Труды Фармакопейного комитета ученого медицинского Совета, в 1 и 2, 90, 1940.
 5. Машковский М. Д., Фармация, 4, 41, 1941, Ашбель С. И., Клиническая медицина, XX, 1—2, 89, 1942.
 6. Григоровский А. М., Веселитская Т. А., Фармация, 6, 1946.
 7. L. Vepda. — Berichte, 1913, 45, 1787.
-