

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

Дипломна робота

бакалавра

на тему: «Фармакологічна активність саліцилоїлгідразону-4-гідрокс-


3-метоксибензальдегіду залежно від дози »

Pharmacological activity of salicyloylhydrazone 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde depending
on the dose.

Виконала: студентка IV курсу денної форми
навчання

напряму підготовки 6.040101 Хімія

Кара Карина Леонідівна


Керівник: к. б. н., доц. Александрова О. І. 

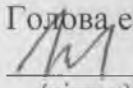
Рецензент: д. б. н., с.н.с. Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:
протокол засідання кафедри
№ 12 від 8 червня 2017 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії
№ 1 протокол № 26 від «14» червня 2017
р.

Оцінка добре / С / 80
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри

академік Андронаті С.А.
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії

д. х. н., проф. Ішков Ю.В.
(підпис)

Одеса – 2017

РЕФЕРАТ

Було вивчено фармакологічні властивості саліцилоїлгідрозону-4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду при пероральному введенні залежно від дози. Встановлено, що досліджена сполука виявляє антидепресивну, аналгетичну та протисудомну активність. Показано, що антидепресивна активність виявляється при введенні сполуки у дозі 1 мг/кг, $ED_{50}=2$ мг/кг, $ED_{max}=10,5$ мг/кг. Визначено, що аналгетичний ефект дослідженої сполуки починає виявлятися при використанні дози 6 мг/кг у тесті «гарячої пластини» і 3 мг/кг у тесті з алілізотіоціанатом. За методом «гарячої пластини» $ED_{50}=10$ мг/кг, $ED_{max}=80$ мг/кг. Показано, що максимальний протисудомний ефект саліцилоїлгідрозону-4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду реєструється за показниками клоніко - тонічних судом и тонічною екстензією у дозі 10 мг/кг, перевищуючи контроль на 70 % .

Кваліфікаційна робота викладена на 38 сторінках, містить 7 рисунків та 1 таблицю. Використана література нараховує 36 джерел, з яких іншомовні.

Ключові слова: саліцилова кислота, ванілін, антидепресивна дія, аналгетична дія, протисудомна дія.

ЗМІСТ

| | |
|------------|---|
| Вступ..... | 4 |
|------------|---|

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

| | |
|--|----|
| 1.1 Використання похідних саліцилової кислоти у медицині..... | 7 |
| 1.1.1. <i>Характеристика саліцилатів</i> | 7 |
| 1.1.2. <i>Механізм дії саліцилатів</i> | 8 |
| 1.2. Фармакологічний спектр дії ваніліну та його похідних..... | 12 |
| 1.2.1. <i>Популярні форми ваніліну</i> | 13 |
| 1.3. Властивості та застосування гідразонів..... | 14 |
| 1.4. Поняття поліпрагмазії у медицині..... | 17 |
| 1.5. Характеристика «دوزи» у фармакології..... | 19 |

РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

| | |
|--|----|
| 2.1. Матеріали та реактиви..... | 22 |
| 2.2. Методики проведення експерименту..... | 23 |
| 2.2.1. <i>Підготовка піддослідних тварин до експерименту</i> | 23 |
| 2.2.2. <i>Визначення антидепресивної дії за методом Порсолту залежно від дози</i> | 23 |
| 2.2.3. <i>Визначення анагетичної активності на моделі алілізотіоціанатової гіпералгезії залежно від дози</i> | 23 |
| 2.2.4. <i>Визначення анагетичної активності за методом «гарячої пластини» залежно від дози</i> | 24 |
| 2.2.5. <i>Визначення протисудомної активності за антагонізмом з коразолом залежно від дози</i> | 24 |
| 2.3. Обговорення результатів дослідження | |
| 2.3.1. <i>Антидепресивна дія за методом Порсолту залежно від дози досліджуваної сполуки</i> | 26 |
| 2.3.2. <i>Анагетична активність на моделі алілізотіоціанатової гіпералгезії залежно від дози</i> | 28 |
| 2.3.3. <i>Анагетична активність за методом «гарячої пластини»</i> | |

| | |
|---|----|
| <i>залежно від дози</i> | 30 |
| <i>2.2.4. Протисудомна активність за антагонізмом з коразолом</i> | |
| <i>залежно від дози</i> | 31 |
| ВИСНОВКИ | 35 |
| ЛІТЕРАТУРА | 36 |

ВСТУП

Однією з головних задач фармацевтичної хімії є пошук нових ліків, більш ефективних та з незначним проявом побічної дії. Найбільшу увагу у сучасній медицині приділяють засобам, які виявляють широкий спектр фармакологічної дії з метою уникнути ефекту невиправданої поліпрагмазії [1].

Депресія - поширене психічний розлад, часто загрожує життю. За даними ВООЗ, депресія до 2020 року займе II місце з причин тимчасової непрацездатності та передчасної смерті. Ефективна фармакотерапія дозволила б значно знизити ці показники і пов'язані з ними високі економічні витрати. Однак сучасні антидепресанти не дозволяють швидко купірувати депресивний епізод і мають широкий спектр побічних ефектів, тому створення нових антидепресантів є актуальною проблемою сучасної медицини. Часто трапляються порушення вищої нервової діяльності у вигляді проявів страху, тривоги. При їх переході в хронічну стадію додаються ознаки депресії. Незважаючи на те, що перші антидепресанти відкрито ще у 50-ті роки минулого століття, поява нових генерацій препаратів не викликала очікуваного підвищення ефективності терапії. Однак очевидно, що споживання препаратів цієї групи неухильно зростає у всьому світі.

Важлива проблема фармакотерапії депресій – низька безпека наявних препаратів. За даними різних авторів, частота побічних ефектів досягає 11–30 %. Тому лікування депресивних розладів потребує удосконалення. Для вирішення цієї проблеми потрібно шукати і вивчати нові нетоксичні перспективні сполуки з антидепресивною активністю і створювати на їх основі нові препарати.

Аналгетичні речовини – речовини, які вибірково послаблюють або усувають відчуття болю; не впливають на інші види чутливості і не пригнічують свідомість. Для усунення болю застосовують також місцеві анестетики. Однак, на відміну від анальгетиків, місцеві анестетики усувають і інші види чутливості, блокуючи смакові, температурні, тактильні та інші рецептори. Таким чином, в якості болезаспокійливих засобів анальгетики відрізняються більшою вибірковістю дії в порівнянні із засобами для наркозу і

місцевими анестетиками [2].

Усунення болю - основне показання для призначення анальгетиків. Разом з тим для зменшення болю можуть бути використані деякі препарати, які в основному застосовують за іншими свідченнями (клонідин, карбамазепін, амітриптилін та ін.), але які мають також і анальгетичні властивості.

Протисудомні засоби - лікарські препарати, здатні попереджати або пригнічувати напади судом різного походження. В даний час термін «протисудомні засоби» зазвичай застосовують у відношенні препаратів, що використовуються для попередження різних проявів епілепсії (протиепілептичні засоби). До протисудомних засобів відносяться гексамідин, дифенін, триметин, фенакон, хлоракон, фенобарбітал, бензонал. Лікування протисудомними засобами ведуть тривало протягом багатьох місяців та у кожному випадку вимагає індивідуального підбору препарату та дози. Найчастіше проводять комбіноване лікування. Дія протисудомних препаратів направлено на усунення м'язових спазмів і епілептичних припадків. Основним завданням засобу є усунення спазмів без пригнічення центральної нервової системи психофізичних порушень.

Запалення - універсальна реакція організму у відповідь на дію різних екзо і ендогенних факторів (мікроорганізми, віруси, випромінювання, високо- і низькотемпературний вплив, хімічні агенти і ін.) [3].

Протизапальні препарати - група лікарських засобів (ЛЗ), що застосовуються для лікування захворювань, в основі яких лежить запальний процес. Препарати більшою мірою обмежують розвиток ексудативної і проліферативної фаз запалення, на альтерацію впливають мало. Протизапальний ефект пов'язаний з тим, що ці препарати пригнічують утворення з арахідонової кислоти медіаторів болю, запалення і лихоманки - простагландинів, в наслідок зниження активності ферменту ЦОГ-2.

Усі перелічені фармакологічні прояви притаманні саліцилоїлгідрозону-4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду - новій сполуки, завдяки наявності в її структурі залишку молекул саліцилової кислоти, гідрозону та ваніліну. Таким

чином, метою нашої роботи було дослідження антидепресивної, аналгетичної та протисудомної дії саліцилоїлгідрозону-4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду залежно від дози при його пероральному введенні.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити наступні задачі:

1. Визначити антидепресивну дію нової сполуки залежно від дози, при її пероральному введенні.
2. Дослідити вплив дози, на прояв аналгетичної активності саліцилоїлгідрозону-4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду при пероральному застосуванні.
3. Визначити залежність доза – протисудомний ефект нової сполуки, в умовах перорального введення.

ВИСНОВКИ

1. Було встановлено, що саліцилоїлгідрозон-4-гідрокси-3-метоксибензальдегід виявляє антидепресивну активність, яка в інтервалі доз від 1 до 8 мг/кг зростає пропорційно збільшенню дози, подальше збільшення дози не призводить до зростання антидепресивної активності. $ED_{50} = 2$ мг/кг, $ED_{max} = 10,5$ мг/кг.

2. Було визначено, що анагетичний ефект дослідженої сполуки починає виявлятися при використанні дози 6 мг/кг у тесті «гарячої пластини» і 3 мг/кг у тесті з алілізотіоціанатом. За методом «гарячої пластини» $ED_{50} = 10$ мг/кг, $ED_{max} = 80$ мг/кг.

3. Було показано, що протисудомний ефект саліцилоїлгідрозону-4-гідрокси-3-метоксибензальдегіду реєструється за показниками клоніко-тонічних судом и тонічною екстензією на одному рівні в інтервалі доз від 1 до 8 мг/кг, перевищуючи контрольні показники на 50 %, зі збільшенням доз в інтервалі від 10 до 100 мг/кг – на 70 % відносно контролю.

Кавець

ЛІТЕРАТУРА

1. Рядженев В.В. Фармакологія - М.: Медицина, 1984 – 16-20 с.
2. Лепакін В.К. Клінічна фармакологія і фармакотерапія - М. 1997- 24-18с.
3. Вотчал Б.Є. Проблеми і методи сучасної терапії. Праці 16-го Всесоюзного з'їзду терапевтів. - М.: Медицина, 1972 - 215-219 с.
4. Сандер С. В. Синтез і дослідження жарознижувальної активності саліцилатів – 1996 – 43 с.
5. Нотнагель Г. Саліцилова кислота з книги «Жарознижуючі», 1902 - 28 с.
6. Лепакін В.К. Клінічна фармакологія і фармакотерапія - М. 1997 - 24-18с.
7. Порушено Г. Н., Гвоздьова Є. І. Підручник фармакології - М.: Медицина, 1967.
8. Білоусов Ю.Б. Клінічна фармакологія і фармакотерапія - М., 2000. – 17-38с.
9. Харкевич Д.А. Фармакологія: Підручник для студентів медичних вузів – М. 2005 - 61-63с.
10. Дікусар Е.А., Поткин В.І., Степін С.Г. Отримання длінноцепних азометинів - похідних бензальдегіду ванілінова ряду / Е.А. Дікусар, В.І. Поткин, С.Г. Стьопін // Вісник Вітебського державного технологічного університету. - 2012. - № 1 (22). - С. 116-124.
11. Першина Л.А., Єфанов М.В. Ванілін і його похідні як потенційну сировину для синтезу біологічно активних сполук / Л.А. Першина, М.В. Єфанов // Хімія рослинної сировини. – 1997. - № 2. С. 42-45.
12. Енциклопедія [Електронний ресурс] / Ванілін – Режим доступу: <http://poleznopro.ru/zhinochi-enciklopedii/937-vanilin-korist-i-vlastivosti-vanilinu.html>.
13. Хімічні речовини [Електронний ресурс] / Ванілін - Режим доступу: <http://www.cniga.com.ua/index.files/vanilin.htm>.
14. Греков А.П. Органічна хімія гідразина - Київ, Техніка, 1966. 235 с.
15. Йофе Б.В., Кузнецов М.А., Потехін А.А. Хімія органічних похідних гідразина. Л.: Хімія, 1979. 224 с.

16. Кола В.Е., Бердинський І.С. Фармакологія и хімія похідних гідразина. Йошкар-Ола: Мар. Книжкове видавництво, 1976. - 264 с.
17. Китаєв Ю.П., Бузикін Б.І. Гідразони. М.: Наука, 1974. - 415 с.
18. Харкевич Д.А. Фармакологія: підручник для студентів медичних вузів. 2005 - 38-63 с.
19. Ганцгорн Є.В. Поліпрагмазія, як актуальна проблема фармакотерапії хворих / Є.В. Ганцгорн, А.Н. Алексєєв // Молодий вчений. - 2014. - № 4. - 343-346 с.
20. М.Д. Машковський. Лікарські засоби. - М., - 2005.
21. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Клінічна фармакокінетика: Практика дозування ліків - М.: Літера, 2005. - 17-22 с.
22. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / Стефанов О.В. // Київ: МОЗ України. Державний фармакологічний центр. - 2001. - 527 с.
23. Чекман І. С., Горчакова Н.О. Фармакологія /., Туманов В.А., Чекман І.С. - К.: Вища школа, 2001. - 598 с.
24. Бабак В.В., Бондур, І. А. Фармакологія з загальною рецептурою / Борзенко і ін. / Под ред. І. С. Чекмана. - К., 1999. - 456 с.
25. Машковський М.Д. Лікарські засоби: У 2 т. - Харків: Торсінг, 1997. - Т.1. - 560 с.
26. Коваленка. В.М., Вікторова О.П. Компендіум 1999/2000 - Лікарські препарати - К.: МОРІОН, 1999. - 1200 с.
27. Bouclier M. Experimental models in pharmacology / M. Bouclier, D. Cavey, N. Kail // J. Pharmacol. Rev. - 1990. - Vol. 42. - p. 127-154.
28. Porsolt R.D. Pinchon M.Le, Jalfre M. Gепression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments // Nature. - 1977. - v.266. - P. 730-732.
29. Hunskar S., Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and noninflammatory pain / Hunskar S., Hole K. // Pain. - 1987.- V.30(1). - P. 103-114.
30. Toman J.E. Properties of maximal seizures and their alteration by anti-convulsant drugs and other agents / J.E. Toman., E.P. Swinyard , L. S. Goodman // J. of

Neurophys. – 1946. - № 9. – P. 231 – 240.

31. Narendar R. Gavva, Rami Tamir, Yusheng Qu, Lana Klionsky, T. J. Zhang, David Immke, Judy Wang, Dawn Zhu, Todd W. Vanderah, Frank Porreca, Elizabeth M. Doherty, Mark H. Norman, Kenneth D. Wild, Anthony W. Bannon, In vivo моделі для вивчення аналгетичної активності Біомедицина № 2, 2011 94.

32. Jean-Claude Louis, and James J. S. Treanor // The journal of pharmacology and experimental therapeutics. - 2005. - Vol. 313. - No. 1. - p. 474-484.

33. Керівництво з експериментального (доклінічного) вивчення нових фармакологічних речовин. Під ред. Р.У. Хабрієва. - М .: Медицина. — 2005.

34. Перехода Л.О. Антиконвульсанти, що мають ГАМК-ергічний механізм дії. / Л.О. Перехода //Фармацевтичний часопис. – 2015. - № 2. – 124 – 129 с .

35. Bowden C.L. Lfmotrigin in the treatmant of the bipolar disorder / C.L. Bowden // Exspert Opinion on Pharmacotherapy/ - 2002/ - vol. 3. - № 10/ - p. 1513 – 1519.

36. Головенко М.А. Доклінічне вивчення специфічної активності потенціальних протисудомних препаратів: [метод. Рекомендації]. – 2003, 46 с.