

Одеський національний університет імені І.І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

## Дипломна робота

магістра

на тему: **«Протизапальна активність комплексів SnCl<sub>4</sub> з саліцилоїлгідразонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду за умов трансдермального введення»**

«Anti-inflammatory activity of SnCl<sub>4</sub> complexes salicyloylhydrazon benzaldehyde and 4-brombenzaldehyd conditions for transdermal administration»

Виконала: студентка денної форми навчання  
напряму підготовки 102 Хімія

**Стахів Юлія Анатоліївна**

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

Рецензент: д.б.н., с. н.с. відділу фізико-хімічної  
фармакології ФХІ імені О.В. Богатського

Ларіонов В.Б.

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_\_ від \_\_\_\_\_ 2018 р.

Захищено на засіданні екзаменаційної комісії №\_  
протокол № \_\_\_\_\_ від «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 р.

Оцінка \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /  
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Завідувач кафедри  
\_\_\_\_\_ академік Андронаті С.А.  
(підпис)

Голова екзаменаційної комісії  
\_\_\_\_\_ д.х.н., доц. Чеботарев О.М.  
(підпис)

Одеса – 2018

## ЗМІСТ

<b>ВСТУП.....</b>	<b>6</b>
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1. Трансдермальні терапевтичні системи як нові лікарські форми..</b>	<b>9</b>
<b>1.1.1. Шкіра як провідник лікарських речовин .....</b>	<b>9</b>
<b>1.1.2. Поняття про трансдермальні терапевтичні системи.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Конструкція і види трансдермальних терапевтичних систем.....</b>	<b>15</b>
<b>1.2.1. Конструкція трансдермальних терапевтичних систем... </b>	<b>15</b>
<b>1.2.2. Застосування трансдермальних терапевтичних систем... </b>	<b>18</b>
<b>1.3. Характеристика місцевого трансдермального введення.....</b>	<b>20</b>
<b>1.3.1. Вимоги, що пред'являються до мазей.....</b>	<b>21</b>
<b>1.3.2. Класифікація мазей.....</b>	<b>22</b>
<b>1.4. Застосування НПЗЗ у складі трансдермальних систем.....</b>	<b>24</b>
<b>1.4.1. Механізм дії НПЗЗ.....</b>	<b>26</b>
<b>1.5. Застосування саліцилатів у медицині.....</b>	<b>28</b>
<b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ЧАСТИНА.....</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Матеріали і реактиви.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2. Методи.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2.1. Підготовка експериментальних тварин.....</b>	<b>32</b>
<b>2.2.2. Виготовлення трансдермальної форми досліджених сполук .....</b>	<b>32</b>

2.2.3. <i>Методика індукування карагінанового асептичного запалення .....</i>	33
2.2.4. <i>Методика індукування алізіотиоціанатового запалення ..</i>	33
2.2.5. <i>Методика системного трансдермального введення.....</i>	34
2.2.6. <i>Методика місцевого трансдермального введення.....</i>	34
2.3. <i>Обговорення результатів.....</i>	35
2.3.1. <i>Протизапальна активність 2- гідроксибензоїлгідрозон бензальдегіду та 2- гідроксибензоїлгідрозон-4-бромбензальдегіду при їх транслермальному системному веденні на моделі карагінанового запалення.....</i>	35
2.3.2. <i>Протизапальна активність за умов трансдермального системного введення хімічних сполук, які входять до складу хімічної структури 2- гідроксибензоїлгідрозон бензальдегіду та 2- гідроксибензоїлгідрозон-4- бромбензальдегіду на моделі карагінанового запалення.....</i>	38
2.3.2.1. <i>Протизапальна активність бензальдегіду та бромбензальдегіду при їх трансдермальному системному введенні на моделі карагінанового запалення.....</i>	39
2.3.2.2. <i>Протизапальна активність саліцилової кислоти та хлориду олова(II) та гідразиду при їх трансдермальному системному введенні на моделі карагінанового запалення.....</i>	42
2.3.3. <i>Протизапальна активність 2- гідроксибензоїлгідрозон бензальдегіду та 2- гідроксибензоїлгідрозон-4-</i>	

- бромбензальдегіду при їх трансдермальному місцевому введенні на моделі карагінанового запалення.....44*
- 2.3.4. Протизапальна активність за умов трансдермального місцевого введення хімічних сполук, які входять до складу хімічної структури 2- гідроксибензоїлгідразон бензальдегіду та 2- гідроксибензоїлгідразон-4- бромбензальдегіду на моделі карагінанового запалення.....47**
- 2.3.4.1. Протизапальна активність бензальдегіду та бромбензальдегіду при їх трансдермальному місцевому введенні на моделі карагінанового запалення.....47**
- 2.3.4.2. Протизапальна активність саліцилової кислоти, хлориду олова (II) та гідразиду при їх трансдермальному місцевому введенні на моделі карагінанового запалення.....49**
- 2.3.5. Протизапальна активність 2- гідроксибензоїлгідразон бензальдегіду та 2- гідроксибензоїлгідразон-4- бромбензальдегіду при їх трансдермальному місцевому введенні на моделі алілізотіоціанатового запалення.....52**
- 2.3.6. Протизапальна активність за умов трансдермального місцевого введення хімічних сполук, які входять до складу хімічної структури 2- гідроксибензоїлгідразон бензальдегіду та 2- гідроксибензоїлгідразон-4- бромбензальдегіду на моделі алілізотіоціанатового запалення.....55**
- 2.3.6.1. Протизапальна активність комплексів бензальдегіду та бромбензальдегіду при їх місцевому**

<i>трансдермальному введенні на моделі алізітїоціанатового запалення .....</i>	<i>56</i>
<i>2.3.6.2. Протизапальна активність саліцилової кислоти, хлориду олова (II) та гідразиду при їх трансдермальному місцевому введенні на моделі алізітїоціанатового запалення.....</i>	<i>58</i>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>61</b>
<b>ЛІТЕРАТУРА.....</b>	<b>62</b>

## ВСТУП

Одне з найважливіших завдань фармацевтичної хімії є пошук і створення нових лікарських засобів з широким спектром терапевтичної дії і мінімальним проявом побічних ефектів. У медичній практиці широко застосовуються препарати на основі похідних саліцилової кислоти, завдяки унікальному поєднанню таких фармакологічних властивостей як протизапальна, жарознижувальна, аналгетична і антибактеріальна [1].

Широке застосування знайшли такі НПЗЗ як індометацин, диклофенак натрію, бутадіон, ацетилсаліцилова кислота як в якості симптоматичних препаратів, так і для терапії таких хронічних захворювань як ревматизм і ревматоїдний артрит. З урахуванням того, що всі сучасні НПЗЗ виявляють виражену гепатотоксичну та нефротоксичну дію, доцільність пошуку речовин, протизапальну дію яких не буде супроводжуватися побічними ефектами, стає очевидною.

Трансдермальна терапевтична система (ТТС) - це дозована м'яка лікарська форма для зовнішнього застосування у вигляді пластирів або плівок. ТТС - це системи з контрольованим вивільненням, які здатні безперервно атравматично подавати в організм ЛЗ, зі швидкістю, що створює в кровотоці постійний рівень концентрації ЛЗ, близький до мінімального терапевтичного рівня. За своєю структурою трансдермальна система являє собою пластрин. Придатність лікарської речовини для використання в формі ТТС визначається декількома факторами, основним з яких є його фізико-хімічні властивості, що забезпечують здатність проникати через шкіру в терапевтичних дозах [8, 16].

Для посилення терапевтичного ефекту в складі трансдермальних терапевтичних систем використовують нестероїдні протизапальні препарати, дія яких спрямована на блокування деяких ферментів, які сприяють утворенню біологічно активних речовин, які запускають запальну реакцію [4, 5].

Першими препаратами, які мають специфічне протизапальну дію, були саліцилати. Ця дія поєднується у них з болезаспокійливим і жарознижуючим ефектом, проте в порівнянні з анальгетиками-антипіретиками протизапальний ефект у них є у них домінуючим [10].

Особливу увагу привертають координаційні сполуки  $\text{SnCl}_4$ , інтерес дослідників до яких, починаючи з 1960-х років, до теперішнього часу зріс. Викликано це не тільки значною структурною різноманітністю синтезованих комплексів, а й їх біологічною активністю. Найбільш перспективним представляє шлях створення олова (IV) з продуктами конденсації гідразину саліцилової кислоти, яка широко використовується при виробництві антисептиків, антиревматичних і ін. засобів, і альдегідів.

**Мета роботи** – визначення протизапальної активності комплексів  $\text{SnCl}_4$  з саліцилоїлгідразонами бензальдегіду та 4- бромбензальдегіду за умов їх системного та місцевого трансдермального введення. А також вивчення вкладу у протизапальну активність хімічних сполук які входять до складу хімічної структури досліджених комплексів.

Для досягнення цієї мети необхідно було вирішити такі задачі:

1. Встановити протизапальну активність комплексів  $\text{SnCl}_4$  з саліцилоїлгідразонами бензальдегіду та 4-бромбензальдегіду при карагенан-індукованому запаленні в умовах системного та місцевого трансдермального введення.

2. Визначити вклад у протизапальну активність в умовах системного та місцевого введення хімічних сполук, що формують хімічну структури досліджених комплексів на карагінан – індукованому запаленні.

3. Дослідити протизапальну активність експериментальних сполук на моделі аллілізотіоціонат-індукованого запалення в умовах місцевого трансдермального введення.

4. Встановити вклад у протизапальну активність хімічних сполук, які входять до хімічної структури досліджених комплексів на моделі

аллізотіонат-індукованого запалення при їх трансдермальній місцевій терапії.

## ВИСНОВКИ

1. Показано, що на моделі карагінан-індукованого запалення, комплексні сполуки 1 та 2 проявляють інтенсивну протизапальну активність як в умовах системного так і місцевого трансдермального введення, виводячи показники на рівень фізіологічної норми відповідно на 3 і 4 добу експерименту.

2. Встановлено, що внесок в протизапальну дію комплексів на моделі карагінан-індукованого запалення вносять саліцилова кислота, бензальдегід, бромбензальдегід, хлорид олова (II). Гідразин працює тільки в умовах місцевого застосування в складі мазі.

3. Показано, що місцеве трансдермальне введення сполуки 2 на моделі аллілізотіонатного запалення більш ефективно, ніж застосування сполуки.

4. Внесок в протизапальну активність комплексів на аллілізотіонат-індукованому запаленні, вносять саліцилова кислота, хлорид олова, бензальдегід і бромбензальдегід. Гідразин в даних умовах експерименту протизапальну дію не проявляє.

5. Показано, що протизапальна активність сполук 1 та 2 набагато перевищує протизапальну активність сполук, які формують їх структуру на всіх моделях запалення в умовах як місцевого так і системного введення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Рыдловская А. В. Оценка противовоспалительного действия комбинированного препарата на модели каррагинанового отека у крыс линии Вистар. / А. В. Рыдловская, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. А. Иванова, и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им И.И. Мечникова. – 2006. – Т. 2, №3. – С. 236.
2. Morris C.J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / Morris C.J. // *Methods Mol. Biol.* – 2003. – V. 225. – P. 115-121.
3. Sałat, K.; Filipek, B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *J. Zhejiang Univ-Sci B.* 2015, 16,-P. 167–178.
4. Нестероидные противовоспалительные средства. (Редакц. статья) // *Клин. фармакол. и фармакотер.*, 1994, С.3, 6-7.
5. Современные аспекты использования вспомогательных веществ в технологии лекарственных препаратов. /Багирова В.Л., Демина КБ, Девяткина И.А. и др. // *Фарматека.* – 1998. – №6. С. 34–36.
6. Трансдермальные лекарственные формы. Обзорная информация: Лекарственные средства. – Экономика, технология и перспективы получения. – М., 1989. - Вып. 12. С. 41
7. Мизина П.Г. и др. Введение лекарственных веществ через кожу – достижения и перспективы (обзор)/ П.Г Мизина *Вестник ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация.* 2004. №1 С. 176-183
8. Каратеев А.Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в эпоху биологической терапии. / А.Е. Каратеев // *Современная ревматология.* – 2008. № 3. – С. 3 – 6.
9. Стуров Н.В. Безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств / Н.В. Стуров, В.В. Чельцов, Т.С. Илларионова // *Трудный пациент.* – 2005. - №6. – С. 11.

- 
10. Дроздов В.Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты. / В. Н. Дроздов, В. А. Ким // РФЖ. – 2001. – Т.6. № 2. – С. 991.
  11. Л.С. Страчунский. Нестероидные противовоспалительные средства. / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. – Методическое пособие. (Классификация из Drugs Therapy Perspectives с дополнениями.) – 2000.
  12. Чичасова Н.В. Основные вопросы применения нестероидных противовоспалительных препаратов, волнующие практических врачей. / Н.В. Чичасова // РМЖ. – 2006. – № 2. – С. 81-86.
  13. Каратаев А.Е. Нестероидные противовоспалительные средства при лечении боли в терапевтической практике / А.Е. Каратаев // Справочник поликлинического врача. – 2010. – 308 с.
  14. Каратаев А. Е. Оценка безопасности современных противовоспалительных препаратов / А. Е. Каратаев // Новая аптека. – 2010. - №1. – С. 58-60.
  15. Васильев, А.Е. Лекарственные формы нового поколения системы доставки лекарственных веществ / А.Е. Васильев // Новая аптека.- 2002.- № 7.- С. 67-70.
  16. Губина, Г.Н. Трансдермальные терапевтические системы / Г.Н. Губина, И.П. Ковалев // Фармац. журн.- 1990,- № 2.- С. 33-37.
  17. Прилепская, В.Н. Трансдермальная контрацептивная система Евра: новый подход к контрацепции / В.Н. Прилепская, Н.М. Назарова // Фарма-тека.- 2004.- № 15.- С. 8-10.
  18. Трансдермальные терапевтические системы с индометацином / А.Е. Васильев и др. // Хим.-фармац. журн.- 2001.- Т.35, № 10.- С. 51-52.
  19. Трансдермальные лекарственные формы (Обзор) / К.О. Бухникашвили и др. // Хим. фармац. журн.- 1992.- Т 26, № 9-10.- С. 46-51.

- 
20. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных веществ (Обзор) / А.Е. Васильев и др. // Хим. фармац. журн.- 2001.- Т 35, №11.- С. 29-42.
21. Кравченко, И.А. Физико-химические основы усиления трансдермального введения лекарственных препаратов / И.А Кравченко, С.А. Андронати, В.Б. Ларионов. Одесса: Астропринт, 2002.-224с.
22. Басок Ю. Б., Саломатина Л. А., Алексеева О. С., Зайцева М. А., Севастьянов В. И. Исследование фармакокинетики ацетилсалициловой кислоты, хлорпропамида и ацизола при аппликации трансдермальных терапевтических систем. Материалы 3-ей международной научной конференции «Экспериментальная и клиническая фармакология», республика Беларусь, г. Минск, 23-24 июня 2009, С. 18-20.
23. Исакова М.Е., Трансдермальный фентанил (Дюрогезик): длительная терапия хронического болевого синдрома у онкологических больных, РМЖ, т.14, №14, 2006, стр.1057-1060
24. Львова Л.В. Трансдермальные терапевтические системы [Электронный ресурс] [http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N17/art\\_26.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2004/N17/art_26.php)(дата обращения 09.09.2014)
25. Строение трансдермальных терапевтических [Электронный ресурс] систем<http://www.medsuccess.ru/onfs-116-2.html>
26. Кругликова-Львова Р.П., Авакумов В.М. // Новые лекарственные препараты. 1982. №6. С. 9-16.
27. Рыдловская А. В. Оценка противовоспалительного действия комбинированного препарата на модели каррагинанового отека у крыс линии Вистар. / А. В. Рыдловская, М. Н. Макарова, В. Г. Макаров, С. А. Иванова, и др. // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им И.И. Мечникова. – 2006. – Т. 2, №3. – С. 236.

- 
28. Salat, K.; Filipek, B. Antinociceptive activity of transient receptor potential channel TRPV1, TRPA1, and TRPM8 antagonists in neurogenic and neuropathic pain models in mice. *J. Zhejiang Univ-Sci B*. 2015, 16,-P. 167–178
29. Зеленин К. Н. Гидразин / Военно- медицинская академия/ Санкт-Петербург- 1998. С. 59-65.
30. Chan A. T. Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. / A. T. Chan, E. L. Giovannucci, J. A. Meyerhardt. // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol.134. – № 1. – P. 8 – 21.
31. Яковчук Т. В. Противовоспалительная активность солей салициловой и ацетилсалициловой кислот / Т. В. Яковчук, О.В. Картошина, К. Р. Хусаинова //Симферополь : Полиграфия. - 2011. – 487 с.
32. Brooks P. M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: differences and similarities / P. M. Brooks, R. O. Day // *New Engl. J. Med.* – 1991. – V.324. – P.1716 – 1725.
33. Roelofs PDDM, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1
34. Журнал «Провизор»,вып.17, 2004г. Л. В. Львова, канд. биол. Наук
35. Колпаков Ф.М. Проницаемость кожи. - М.: Медицина, 1973. –С. 207
36. Роль координационных соединений металлов в повышении биологической активности лекарственных средств / С. В. Костров, Л. П. Лазурина, О. В. Лосицкая [и др.] // Сборник материалов 5-го съезда общества биотехнологов России им. Ю. А. Овчинникова. – М., 2008. – С. 232–234
37. Григорьева А. С. Оптимизация фармакотерапевтической активности биометаллов при комплексообразовании с НПВП / А. С. Григорьева. – М. : Академкнига, 2000. – Т. 2: Микроэлементы в медицине. – 352 с.
38. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних протисудомних препаратів : метод. Рекомендації / за ред. акад. М. Я. Головенко, проф. Л. О. Громова. – К. : ДФЦ МОЗ України, 2003. – 46 с.

---

39. Комплексы [тетрахлоро-(N-4-Rбензилиден-салицилоилгидразинато-N, O) олова (IV)], где R = OCH<sub>3</sub>, Br, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) и их противовоспалительная активность / Н. В. Шматкова, И. И. Сейфуллина [и др.] // Вісник ОНУ. Хімія. – 2013. – Т. 18 (46), № 2. – С. 16–24.

40. Джусупова Д.Д. Технология и исследование пленок, мазей ранозаживляющего, противовоспалительного и антисептического действия: Автореф. дис. канд. фармац. наук. М., 1985. - 21 с.