

populations which promotes increasing of IL-6 production, while deficit in macrophages number results in decrease of IL-1 production. In tissue of peribronchial lymphatic nodes there is expressed deficit of both T- and B- lymphocytes, as well as cells-producers of immunoglobulins and interleukins. There is also an increase of macrophage population which expresses receptors to CD56+ indicating that compensatory activation of nonspecific

humoral immunity having adaptive nature and directed on restoration of the functional state of the immune system

**Key words:** *chronic cardiac insufficiency, broncho-associated lymphoid tissue, peribronchial lymph nodes, immunocompetent cells.*

*Впервые поступила в редакцию 24.04.2014 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*

УДК 615.276:615.454.1:615.032

## **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НОВОГО СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ КАЛИКС[4]АРЕНА И ИБУПРОФЕНА ПРИ МЕСТНОМ И СИСТЕМНОМ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

**Александрова А. И.**

*Одесский национальный университет имени И.И. Мечникова;  
aleksa713135@mail.ru*

Работа посвящена изучению противовоспалительного действия модифицированного каликс[4]арена при местном и системном трансдермальном введении на модели каррагинанового воспаления. Было показано, что местное трансдермальное введение модифицированного каликс[4]арена обеспечивает более высокую противовоспалительную активность по сравнению с ибупрофеном. Снижение морфологических показателей до уровня нормы при использовании модифицированного каликс[4]арена происходит к шестым суткам терапии, для ибупрофена – к 7 суткам терапии. Системное трансдермальное введение модифицированного каликс[4]арена также обеспечивает высокое противовоспалительное действие, которое уступает местному введению в первые сутки терапии за счёт процессов поступления вещества во внутреннюю среду организма.

**Ключевые слова:** *воспаление, каликс[4]арен, ибупрофен, трансдермальное введение.*

### **Введение**

Основной задачей в фармацевтической химии, медицине является создание лекарств с максимальным терапевтическим эффектом и минимальным проявлением побочного действия. Данная проблема является актуальной и при создании новых нестероидных противовоспалительных препаратов – класса соединений, которые широко используются в медицинской практике, благодаря уникальному сочетанию таких фармакологических эффектов, как противовоспалительное, жаропонижающее и аналь-

гетическое действие [1, 2]. Применение препаратов данной группы приводит к возникновению побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы [3]. Для терапии воспалительных процессов используются препараты, которые отвечают оптимальному соотношению терапевтического и побочного эффектов. Это препараты так называемого «золотого стандарта» к которым относится и ибупрофен [4].

С другой стороны, в последнее время большое внимание уделяется но-

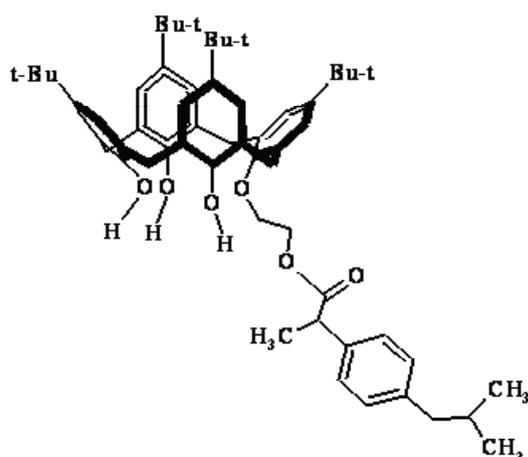
вому классу макроциклических соединений – каликс[4]аренам, которые проявляют широкий спектр фармакологической активности: антикоагуляционную, противовирусную, антибактериальную, противоопухолевую активность [5-7]. Благодаря своим физико-химическим свойствам каликс[4]арены могут быть использованы в нано-медицине как системы доставки лекарств к органу мишени [8].

Новые лекарственные препараты могут быть созданы путём химической модификации уже известных соединений [9, 10], с целью повышения их терапевтического эффекта или увеличения спектра фармакологической активности.

Таким образом, целью данной работы являлось изучение противовоспалительной активности нового соединения каликс[4]арена, содержащего по нижнему ободу молекулу ибупрофена при его трансдермальном введении [11, 12].

Соединение было синтезировано в физико-химическом институте имени А.В. Богатского НАН Украины, в отделе молекулярной структуры и хемоинформатики Алексеевой А.А.

#### Объект



5,11,17,23 – тетра-трет-бутил-25,26,27-тригидрокси-28[(4-изобутилфенил)пропилкарбоксииэтокси]-каликс[4]арен

#### Методы исследования

В исследованиях использовались белые крысы, массой 180-200 г в соответствии с условиями биоэтики и правилами «Европейской Конвенции защиты животных используемых для экспериментов».

Противовоспалительное действие оценивалось на модели каррагинан-индуцированного воспаления [13], путём введения 0,2 мл 0,2 % раствора каррагинана в заднюю конечность крысы. На следующие сутки, после развития воспаления, проводилась соответствующая терапия. Динамику изменения воспалительного процесса оценивали на основании изменения двух морфологических показателей – ширины и объёма поражённой конечности крыс.

Для трансдермального введения была приготовлена мазевая основа, состоящая из смеси полиэтиленгликоля (ПЭГ 1500), полиэтиленоксида (ПЭО 400) и 1,2 пропиленгликоля в соотношении 4:2:3. Доза для трансдермального введения составляла 15 мг/кг для ибупрофена (препарат сравнения) и 15 мг/кг для модифицированного каликсарена в пересчете на молекулу ибупрофена. Крысам наносилось 0,5 г мази: для оказания местного эффекта – на поражённую конечность животного; для оказания системного воздействия – на предварительно выбритый участок спины между лопатками. От воздействия внешних факторов мазь сверху покрывали защитной эластичной плёнкой.

Животных делили на четыре экспериментальные группы, по 6 животных в каждой. Первая группа животных – контроль воспаления, животные, которым после индуцирования воспаления, терапия не проводилась. Вторая и третья – животные, которых лечили путём нанесения мази с каликс[4]ареном, содержащим остаток молекулы ибупрофена и с ибупрофеном, соответственно, на повреждённую конечность. Четвёртая группа – животные, которым проводилась терапия путем нанесения мази с калик-

с[4]ареном, содержащим остаток молекулы ибупрофена на выбритый участок спины между лопатками. Терапия проводилась ежедневно на протяжении 9 суток с момента введения флоггенного агента.

### Результаты и их обсуждение

Аппликация мази на пораженную конечность, т.е. введение непосредственно в очаг воспаления, позволяет быстрее активному компоненту достичь пораженного участка тела. Полученные данные (рис. 1) свидетельствуют о снижении воспаления, как при использовании ибупрофена, так и при использовании модифицированного каликсарена. В первые сутки терапии при использовании ибупрофена ширина пораженной

конечности уменьшилась на 8 % относительно группы животных, которым терапия не проводилась (контроль воспаления), при использовании модифицированного каликсарена – на 31 %. На третьи сутки эксперимента данный показатель для модифицированного каликсарена остаётся на неизменном уровне, а для ибупрофена снижается на 21 %, относительно контроля воспаления.

На четвёртые и пятые сутки эксперимента трансдермальное введение модифицированного каликсарена снижает воспаление до 112-113 %, а к 6 суткам эксперимента выходит на уровень контроля. Применение ибупрофена в составе мягкой лекарственной формы также уменьшает воспалительную реакцию,

однако, на протяжении 4 суток эксперимента уступает действию модифицированного каликсарена. К пятым суткам и до конца эксперимента показатели ширины пораженной конечности подопытных животных как при использовании модифицированного каликсарена, так и ибупрофена практически одинаковы.

Проявление противовоспалительного эффекта демонстрирует динамика изменения второго морфологического показателя (объёма поражённой конечности) при использовании в составе мази как модифицированного каликсарена, так и ибупрофена. Уменьшение объёма по-

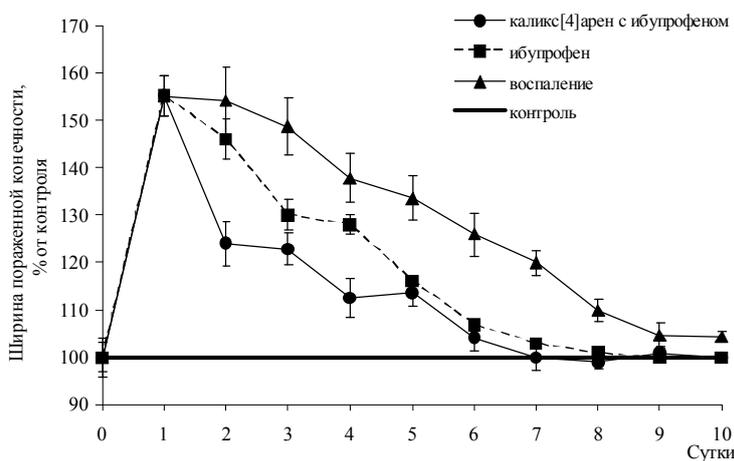


Рис. 1. Динамика изменения ширины пораженной конечности крыс при трансдермальном введении (местном) исследуемых соединений.

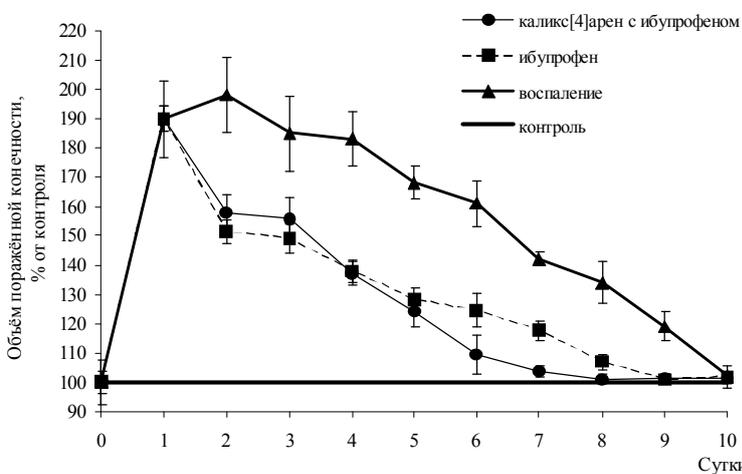


Рис. 2. Динамика изменения ширины пораженной конечности крыс при трансдермальном введении (местном) исследуемых соединений.

раженной конечности крыс происходит практически одинаково на протяжении четырёх суток эксперимента с момента терапии воспалительного процесса. К шестым суткам эксперимента, в случае использования модифицированного каликсарена, показатели объёма лапы досто-

верно не отличаются от значений лап интактных животных. При терапии воспаления путём нанесения мази с ибупрофеном данный показатель выходит на уровень контрольных значений интактных животных лишь к восьмым суткам эксперимента. Таким образом, более выраженным противовоспалительным действием при местном использовании мягкой лекарственной формы обладает модифицированный каликсарен.

Для оказания системного действия, поступление в системный кровоток животных модифицированного каликсарена из мягкой лекарственной формы, осуществлялось через кожный покров. Следует отметить, что противовоспалительное действие по двум морфологическим показателям, в данном случае, наблюдалось уже после первых суток нанесения лекарственной формы (табл. 1). Однако, на протяжении первых трёх дней терапии показатели и ширины, и объёма поражённой конечности животных при системном введении вещества уступают аналогичным показателям при местном применении модифицированного каликсарена. Это связано с тем, что процесс поступления модифицированного каликсарена из лекарственной формы через неповреждённую кожу в системный кровоток является продолжительным и обусловлен формированием кожного депо.

К пятым суткам эксперимента оба

Динамика изменения морфологических показателей поражённой конечности крыс при системном трансдермальном введении каликс[4]арена, содержащего молекулу ибупрофена

Таблица 1.

Сутки	Ширина поражённой конечности, % от контроля	Объём поражённой конечности, % от контроля
0	100 ± 4,1	100 ± 4,0
1	155 ± 4,2	190 ± 4,3
2	135 ± 5,8	170 ± 5,0
3	138 ± 6,0	165 ± 3,2
4	130 ± 7,6	146 ± 4,9
5	115 ± 4,5	114 ± 2,1
6	107 ± 5,1	106 ± 2,8
7	102 ± 3,7	104 ± 4,6
8	101 ± 0,9	101 ± 1,4
9	102 ± 4,5	102 ± 1,2
10	100 ± 0,3	100 ± 1,0

показателя заметно снижаются и к шестым суткам эксперимента выходят практически на уровень значений интактных животных. Поступление модифицированного каликсарена из сформированного кожного депо в системный кровоток животных приводит к установлению необходимой концентрации вещества в крови, которая и обуславливает противовоспалительный эффект.

#### Выводы

Таким образом, трансдермальное введение модифицированного каликсарена, как местное так и системное, обеспечивает высокую противовоспалительную активность. Системное действие вещества обусловлено достаточно хорошей проницаемостью полученной молекулы через кожные слои благодаря способности молекулы каликсарена встраиваться в липидные слои мембран клеток. Кроме того, полученное вещество является более липофильным по сравнению с ибупрофеном, что приводит к более длительному пребыванию молекул во внутренней среде организма, и как следствие, к увеличению терапевтического эффекта. В эффективность местного применения модифицированного каликсарена свой вклад дают и мембранно-стабилизирующие свойства молекул самого каликсарена.

#### Литература

1. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные средства / Е. Л. Насо-

- нов // М.: Анко. — 2000. — 143 с.
2. Насонов Е. Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические аспекты / Е. Л. Насонов / РМЖ. — 2002, №10. — С. 206-212.
  3. Шварц Г. П. Переносимость современных нестероидных противовоспалительных препаратов / Г.П. Шварц // Врач. — 2004. — №7. — С. 49-52.
  4. Каратаев А. Е. Оценка безопасности современных противовоспалительных препаратов / А. Е. Каратаев // Новая аптека. — 2010. — №1. — С. 58-60.
  5. Mourer M. Functional organisation and gain of activity: the case of the antibacterial para-guanidino-ethylcalix [4]arene / M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance [et al.] // Bioorg Med Chem Lett.— 2006.— № 16. — P. 2960.
  6. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity.— 2004.— № 72.— P. 6318–6323.
  7. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
  8. Головенко М. Я. Високопродуктивні технології дослідження та створення лікарських засобів / М. Я. Головенко // Біофармація та фармакокінетика. Вісник фармакології та фармації. — 2002. — № 2. — С. 9–16.
  9. Баренбойм Г. М. Биологически активные вещества. Новые принципы поиска / Г. М. Баренбойм, В. Г. Маленков // М.: Наука. — 1986.— 363 с.
  10. Мартинов А. В. Хімічна модифікація високомолекулярних лікарських засобів— продуктів біотехнології як інструмент тонкого впливу на їх фармакологічні властивості / А. В. Мартинов В. П. Черних / Клінічна фармація.— 2002.— Т. 6, № 3.— С. 3–8.
  11. Кравченко И. А. Трансдермальное введение лекарственных препаратов / И. А. Кравченко // Одесса: Астропринт. — 2001. — 166 с.

12. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management / K. Budd // Int. J. Clin. Pract. Suppl. — 2003. — Vol. 133, № 2. — P. 9-14.
13. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol.— 2003.— v. 225. — P. 115-121.

### References

1. Nasonov E.L. Non-steroidal anti-inflammatory agents / E. L. Nasonov // М.: Анко. — 2000. — 143 p.
2. Nasonov E.L. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic aspects / E. L. Nasonov // RMG. — 2002, № 10. — P. 206-212.
3. Schwartz G. P. Portability modern nonsteroidal antiinflammatory drugs / G. P. Schwartz // Doctor. — 2004. — № 7. — P. 49-52.
4. Karataev A. E. The safety assessment of modern anti-inflammatory drugs / A. E. Karataev // New Pharmacy. — 2010. — № 1. — P. 58-60.
5. Mourer M. Functional organisation and gain of activity: the case of the antibacterial para-guanidino-ethylcalix [4]arene / M. Mourer, R. E. Duval, C. Finance [et al.] // Bioorg Med Chem Lett.— 2006.— № 16. — P. 2960.
6. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity.— 2004.— № 72.— P. 6318–6323.
7. Colston M. J. Antimycobacterial calixarenes enhance innate defense mechanisms in murine macrophages and induce control of Mycobacterium tuberculosis infection in mice / M. J. Colston, H. C. Hailes, E. Stavropoulos [et al.] // Infection and Immunity. — 2004. — Vol. 72. — P. 6318-6323.
8. Golovenko M. J. High technology research and creation of drugs / M. J. Golovenko / Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. Journal of Pharmacology and Pharmacy. — 2002. — № 2. — P. 9-16.
9. Barenboim G. M Biologically active substances. New principles of search / G. M. Barenboim, V. G. Malenkov // Science. — 1986. — 363 p.
10. Martynov A. V. Chemical modification of

macromolecular medicines, products of biotechnology as a tool for the small impact on their pharmacological properties / A. V. Martynov V. Chernykh // Clinical Pharmacy. — 2002. — Vol 6, № 3. -P. 3-8.

11. Kravchenko A. Transdermal administration of drugs / I. A. Kravchenko // Odessa: Astroprint. — 2001. — 166 p.
12. Budd K. Buprenorphine and the transdermal system: the ideal match in pain management / K. Budd // Int. J. Clin. Pract. Suppl. — 2003. — Vol. 133, № 2. — P. 9-14.
13. Morris C. J. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse / C. J. Morris // Methods Mol. Biol.— 2003.— v. 225. — P. 115-121.

### Резюме

ПРОТИЗАПАЛЬНА АКТИВНІСТЬ М'ЯКИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМ НОВОЇ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ КАЛІКС [4] АРЕНА І ІБУПРОФЕНУ ПРИ МІСЦЕВОМУ І СИСТЕМНОМУ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

*Александрова А.І.*

Робота присвячена вивченню протизапальної дії модифікованого калікс[4]арену при місцевому та системному трансдермальному введенні на моделі карагінанового запалення. Було показано, що місцеве трансдермальне введення модифікованого калікс[4]арену забезпечує більш високу протизапальну активність порівняно з ібупрофеном. Зниження морфологічних показників до рівня норми при використанні модифікованого калікс[4]арену відбувається на шосту добу терапії, для ібупрофену — на 7 добу терапії. Системне трансдермальне введення модифікованого калікс[4]арену також забезпечує високу протизапальну дію, яка поступається місцевому введенню

ню в перші дві доби терапії за рахунок процесів надходження речовини у внутрішнє середовище організму.

**Ключові слова:** запалення, калікс[4]арен, ібупрофен, трансдермальне введення.

### Summary

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF NEW DOSAGE FORMS COMPOUNDS BASED ON CALIX [4] ARENE AND IBUPROFEN WHEN LOCAL AND SYSTEMIC TRANSDERMAL ADMINISTRATION

*Alexandrova A.I.*

Work is dedicated to the study of anti-inflammatory activity of the modified calix[4]arene after local and systemic transdermal administration on carrageenan model of inflammation. It was shown that that topical transdermal administration of modified calix[4]arene provides greater anti-inflammatory activity compared with ibuprofen. Reduction to the level of physiological morphological parameters after modified calix[4]arene administration is noted by the sixth day of therapy, and using ibuprofen — by seventh days of therapy. Systemic transdermal modified calix[4]arene administration also provides high anti-inflammatory effect, which is less than local administration in the first days of the experiment due to the absorption of the substances into the body.

**Keywords:** inflammation, calix[4]arene, ibuprofen, transdermal administration.

*Впервые поступила в редакцию 09.01.2014 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*