Региональная конференция по научно-техническому творчеству школьников

«Лабиринты науки»

Синтез комплекса меди (II) на основе кетопрофена и пиридина

Голованова Евгения Сергеевна
Заводова Варвара Александровна
11 класс, МОУ "Средняя школа № 18

Научный руководитель – Красникова Наталия Владимировна
канд. хим. наук, доцент кафедры «Химическая технология биологически активных веществ и полимерных композитов», ЯГТУ

Ярославль, 2023 год

Оглавление

Введение……..3

Глава 1. Органические комплексы меди II

содержащие карбоксильные ионы……..... …5

1.1. История НПВС……... 5

1.2. Воздействие НПВС на организм человека…….. 6

1.3. Применение НПВС в современном мире……. 8

1.4. История и применение кетопрофена…….....9

Глава 2. Процесс проведения опыта……. 11

2.1. Выделение и работа с субстанцией из таблеток…… 11

2.2. Синтез комплексов……... 11

2.3. Заключительные исследования…… 12

Заключение ……... 13

Список источников……... 14

Приложение……15

Введение

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из самых востребованных лекарственных препаратов. Основные причины назначения этих препаратов пациентам– это, например, лихорадочные состояния, воспалительные состояния в опорно-двигательной системе, наличие посттравматических болей и так далее. С другой стороны, применение НПВС, особенно, при систематическом приеме, сопряжено с рядом негативных побочных эффектов. Самые распространенные из них – различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, вплоть до появления язв и кровотечений. Детальные фармакологические исследования показали, что основной побочный эффект НПВС проявляется за счет наличия кислотной группы (например, карбоксильной) в их структуре. По данным исследований одним из наиболее эффективных способов преодоления этой ситуации является получение и применение комплексов меди (II) НПВС. Так, представленные комплексы меди (II) с салициловой кислотой, аспирином и индометацином обладают повышенной противовоспалительной активностью в сочетании с пониженной желудочно-кишечной токсичностью по сравнению с исходным лекарством. Эти препараты были разработаны и продавались за рубежом как коммерческие фармацевтические препараты. Следует отметить, что опыта разработки и практического применения комплексов меди (II) и НПВС в России не описано.

Цель: разработка метода выделения активной субстанции наиболее широко применяемых препаратов данной группы из коммерчески доступных твердых лекарственных форм, а также синтез комплекса меди (II) на их основе и подтверждение его состава

Задачи:

1. Выделение активной субстанции кетопрофена из коммерческого препарата «Кетонал» методом переосаждения. Подтверждение частоты выделения субстанции.

2. Синтез комплекса меди (II) с кетопрофеном и пиридина.

3. Проведение токсологических исследований полученного комплекса и подтверждение его фармакологического действия.

Методы исследования:

1. Проверка частоты выделенного продукта методом тонкослойной хроматографии.
2. Определение температуры плавления.
3. Подтверждение состава ИК-спектроскопии.
4. Синтез комплексов.
5. Декантирование

Практическая значимость:выделение субстанции с активными противосполительными действиями, которая не имеет ряд негативных эффектов, отрицательно сказывающихся на организме человека.

Гипотеза: в коммерческомпрепарате «Кетонал», в таблетках 100мг, содержится 0,001 г продукта.

Глава 1. Органические комплексы меди II содержащие карбоксильные ионы

1.1.История НПВС

Нестероидные противовоспалительные препараты— группа лекарственных средств, обладающих обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным эффектами. Самыми распространенными НПВС являются ибупрофен, кетопрофен и индометацин. [1]

История НПВС исчисляться тремя столетиями, с того момента, когда в 1757 г. священник A. Stone из графства Оксфордшир, заинтересовавшись чрезвычайной горечью коры ивы, сходной по вкусу с изготовляемой из коры хинного дерева хиной – редким и дорогим средством для лечения малярийной лихорадки, начал клинические наблюдения за применением ивовой коры при лихорадочных состояниях. В 1829 г. французскому фармацевту I. Lerue удалось получить из коры ивы кристаллическое вещество, которое он назвал салицином. В 1838–1839 гг. итальянский ученый R. Piria расщепил салицин, показав, что это соединение является гликозидом, и, окислив ароматический фрагмент, получил вещество, которое назвал салициловой кислотой. Обнаружилось, что салициловая кислота содержится в некоторых других растениях: почках тополя, маслинах, даже в апельсинах, вишне и сливе, но особенно много ее в таволге, которую и назвали Spirea salicifolia - спирея салициловолистная. Сначала салицин получализ очищенной ивовой коры, однако уже в 1874 г. в Дрездене была основана первая большая фабрика по производству синтетических салицилатов из фенола, диоксида углерода и натрия. В 1888 г. на фирме Bayer, занимавшейся до этого только производством анилиновых красителей, был создан отдел

1. [1]Ru.wikipedia.org

фармацевтики, основной задачей которого являлось производство салициловой кислоты в промышленных масштабах.

Дешевизна салициловой кислоты позволяла надеяться на повсеместное ее применение, лимитирующим фактором широко использования салициловой кислоты в медицинской практике явились выраженные побочные эффекты терапии со стороны пищеварительного тракта.

Первым коммерческим лекарством, которое использовалось в качестве НПВП, следует считать не салицин, а экстракт коры хинного дерева – знаменитый хинин, которым европейские врачи с XVII в. лечили малярию.Официальная медицина того времени хинин рассматривала как средство, способное подавлять лихорадку любой природы. Он на самом деле обладает определенным противовоспалительным и обезболивающим потенциалом. Однако это ценное лекарство, которое завозили в Европу из Южной Америки и Юго-Восточной Азии, было доступно лишь состоятельным пациентам. Таким образом, за несколько лет до появления аспирина возникла отдельная ветвь НПВС.

1.2 Воздействия НПВС на организм человека.

Применение НПВС, особенно, при систематическом приеме пациентами, сопряжено с рядом негативных побочных эффектов, самое распространенное из которых – различные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, вплоть до появления язв и кровотечений. Наличие этого побочного эффекта объясняется основным механизмом действия препаратов данной группы, который заключается в подавлении синтеза простагландинов (гормоноподобных веществ), играющих важнейшую роль в воспалительном процессе, за счет ингибирования ферментов циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

В тоже время, в результате блокирования ЦОГ-1 в желудочно-кишечном тракте нарушается выработка защитной слизи, в результате чего проявляется ульцерогенность (образование дефектов слизистой оболочки).

Детальные фармакологические исследования показали, что, как правило, сильное ульцерогенное действие НПВС проявляется за счет наличия кислотной группы (например, карбоксильной), входящей в структуру большинства этих лекарств. В связи с этим, возникло новое направление в развитии фармацевтической химии НПВС – создание новых форм известных лекарственных средств, в которых кислотная группа «замаскирована», например, за счет образования различных сложных эфиров или гликозидов карбоновых кислот [1, 2]. По сути, такие новые формы являются пролекарствами, то есть «предшественниками», которые в организме превращаются в само лекарство, но их негативное воздействие значительно слабее, чем у исходного НПВС.Важнейшей областью применения НПВП являются заболевания и патологические состояния, проявляющиеся острой болью. Как известно, болевой синдром является системным патологическим процессом, включающим местную реакцию на повреждение, передачу и восприятие болевого импульса, его психоэмоциональную оценку и ответную вегетативную и поведенческую реакцию организма.

Как известно, болевой синдром является системным патологическим процессом, включающим местную реакцию на повреждение, передачу и восприятие болевого импульса, его психоэмоциональную оценку и ответную вегетативную и поведенческую реакцию организма. Наиболее часто в клинической практике встречается ноцицептивная боль, связанная с активацией периферических болевых рецепторов вследствие локального повреждения, вызванного травмой, хирургическим вмешательством, воспалением, отеком или ишемией ткани, стойким спазмом поперечнополосатой или гладкой мускулатуры. Наибольшее число потребителей НПВП в современном мире - пациенты с воспалительными или дегенеративными заболеваниями опорно-двигательного аппарата - ревматическими заболеваниями. Ведь основным клиническим проявлением острых и хронических РЗ является болевой синдром, патогенез которого тесно связан с процессами тканевого воспаления и выбросом

противоспалительных медиаторов. Именно болевой синдром в большей мере определяет страдания ревматологического больного, поэтому его купирование является первоочередной задачей противоревматической терапии. Современные методы лечения ревматических заболеваний, направленные на достижение системного и локального противовоспалительного действия -использование базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), и особенно биологических агентов, при «воспалительных» артропатиях и «хондропротекторов» при остеоартрозе, позволяют добиться не только замедления прогрессирования заболевания, но и получить выраженный анальгетический эффект. Тем не менее, применение симптоматических обезболивающих препаратов является важнейшей составляющей комплексной противоревматической терапии.

Оборотной стороной высокого лечебного потенциала НПВП является повышение риска нежелательных эффектов, наиболее частые из которых - поражение желудочно-кишечного тракта,нарушение агрегации тромбоцитов, функции почек, негативное влияние на систему кровообращения. Наибольшее клиническое значение среди данных осложнений, несомненно, имеет так называемое «НПВП-гастропатия», под которой подразумевается видимое повреждение слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, возникающее вследствие негативного системного влияния НПВП, с развитием эрозий, язв и их осложнений - желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), перфорации язвы и нарушением проходимости ЖКТ.

1.3 Применение НПВС в современном мире

Одним из эффективных подходов в модификации молекул НПВС являетсяих использование в качестве лигандов в комплексообразовании с ионами меди (II). Анализ литературы показал, что эффективными оказались комплексы меди (II) с аспирином и индометацином, которые обладают повышенной противовоспалительной активностью в сочетании с антиульцерогенным действием и пониженной желудочно-кишечной токсичностью по сравнению с самим лекарственным средством. Так,

например, комплекс меди (II) на основе аспирина в 30 раз активнее по противовоспалительной активности, чем сам аспирин.Некоторые из таких комплексов, в частности, аддукт салициловой кислоты со спиртом и ионами меди (II) под названием Alcusal® и аддукт салициловой кислоты с диметилсульфоксидом и ионами меди (II) под названием Dermusal® были разработаны и продавались за рубежом как фармацевтические препараты. Известно также, что комплекс меди (II) с индометацином и диметилформамидом применялся за рубежом в ветеринарии как безопасное НПВС. Следует отметить, что опыта разработки и практического применения комплексов меди (II) и молекул НПВС в России не описано. Кроме того, данные о токсическом воздействии этих субстанций на все виды живых организмов в литературе практически отсутствуют.Современная концепция безопасного использования НПВП предполагает исключение грубых ошибок при назначении этих препаратов (превышение терапевтических доз и неблагоприятных лекарственных комбинаций), и выделение групп пациентов с основными факторами риска, которым НПВП должны назначаться только при условии соблюдения эффективных методов профилактики НПВП-гастропатии. Имеются всего два рациональных метода профилактики серьезных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ. Первый из них - комбинация НПВП и мощных гастропротекторов, причем единственным классом препаратов, который целесообразно использовать с этой целью, являются ингибиторы протонной помпы (ИПП).[2]

1.4. История и применение кетопрофена

Кетопрофен — нестероидный противовоспалительный препарат из группы производных пропионовой кислоты. [3]

Кетопрофен обычно назначают при воспалительных болях, связанных с артритом, или сильных зубных болях, которые приводят к воспалению

[2] Справочник лекарств по ГРЛС Минздрава РФ. [2]https://medi.ru/info/6785/

десен.Для лечения мышечно-скелетной боли используются местные пластыри кетопрофена. Кетопрофен также может быть использован для лечения некоторых болей, особенно нервных болей, таких как ишиас, постгерпетическая невралгия и связанная боль для радикулопатии, в виде крема, мази, жидкости, аэрозоля или геля, который также может содержать кетамин и лидокаин, наряду с другими агентами, которые могут быть полезными, такими как циклобензаприн, амитриптилин, ацикловир, габапентин или фенадрин и другие препараты, используемые в качестве НПВС или адъюванта, атипичные или потенцирующие средства для лечения боли.

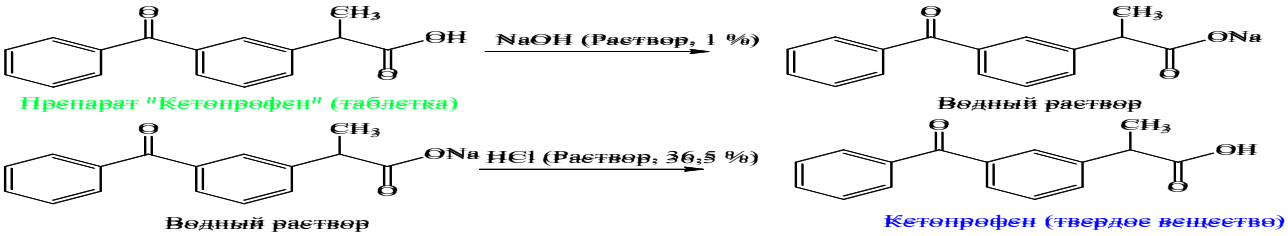
Кетопрофен — весьма удачное средство для ургентного обезболивания. В 2009 г. были опубликованы данные метаанализа Cochrane, оценивающего результаты однократного приема кетопрофена в дозе 25–100 мг при острой послеоперационной боли. Материалом послужили данные 14 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) (968 больных, получавших кетопрофен), а основным критерием оценки было снижение боли > 50% на срок от 4 до 6 часов. Исследователи использовали индекс NNT, показывающий число больных, которых необходимо пролечить для достижения значимого отличия от плацебо. Этот индекс составил 2,4–3,3, что показывает достаточно высокую эффективность препарата.Необходимо отметить, что кетопрофен обладает хорошим противовоспалительным потенциалом. Наилучшей моделью оценки противовоспалительного эффекта НПВП является купирование подагрического артрита, при котором выраженная боль определяется острой воспалительной реакцией.[4]

[4]КаратеевА.Е. Кетопрофенпри лечении острой и хронической боли. https://www.lvrach.ru/2014/07/15436007?ysclid=lo4m2mdnf471021759

Глава 2. Процесс проведения опыта

2.1. Выделение и работа с субстанцией из таблеток

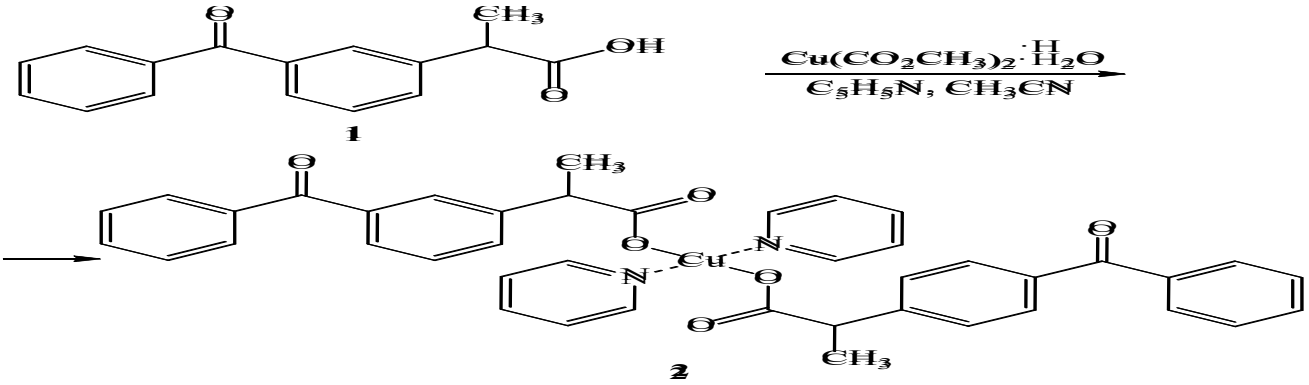
Выделение активной субстанции кетопрофена осуществляли из коммерческого препарата « Кетонал» производства ООО « Новартиз Нева» (200 мг). Для этого измельчили 10 таблетокдо состояния порошка при помощи ступки и пестика. После измельчения обработали порошок 16 мл раствором щелочи- NaOH с концентрацией 1%[5].(Прил.1). Затем проводили фильтрование от нерастворившегося остатка, а фильтрат подкисляли холодной концентрированной соляной кислотой, до момента пока среда не стала кислой.Проверку среды делали с помощью pHполоски.



При добавлении соляной кислоты выпадал осадок активной субстанции кетопрофена, который отфильтровали, промыли водой и высушили.[6] Масса выделенной субстанции после сушки составила 0,65 грамм.(Прил. 2).Частоту выделенного продукта подтверждали методом тонкослойной хроматографии [7]и определением температуры плавления. Температура плавлениякетопрофена составляет93-96 градусов. (Приложение 3).

2.2. Синтез комплексов. Синтез комплекса меди II с кетопрофеном и пиридином осуществляли в ацитонитриле при мольном соотношении кетопрофен/ацетат меди II= 2/1. [8]Ацетат меди II представлял собой порошок зеленого цвета.

[5] См. рис. 1. Приложение 1.
[6] Приложение 2.
[7] Приложение 3. **Тонкослойная хроматография** — хроматографический метод, в котором в качестве неподвижной фазы используется тонкий слой адсорбента.
[8] См. рис. 2. Приложение 4



Для лучшего смешивания комплексов добавляли пиридин, который выступает в роли лиганда. Также для полного растворения и смешивания оставляли в мешалке, где и происходило смешивание комплексов, на 2 часа. (Приложение 4). Полное время реакции составило 3 часа. Выделение продукта осуществляли медленным испарением растворителя при комнатной температуре, при котором происходила кристаллизация комплекса **2**. Оставшуюся часть растворителя отделяли декантированием[9], а полученные кристаллы зеленого цвета [10]высушивали при температуре 60-70 градусов.(Приложение 5)

2.3. Заключительные исследования

Состав и строение комплекса подтверждали методом ИК-спектроскопии[11]. В представленном фрагменте ИК спектра комплекса присутствует характеристические полосы поглощения для колебаний связей в карбоксилатной группе COO, в ароматическом кольце и в пиридиновом цикле.[12] Эти данные однозначно подтверждают наличие данных групп в полученном комплексе, а значит, и его состав и строение. (Приложение 6).

[9]Механическоеотделение твёрдой фазы от жидкой путём сливания раствора с осадка
[10] Приложение 5
[11]ИК-спектроскопия - **метод исследования веществ, основанный на поглощении инфракрасного (ИК) излучения исследуемым веществом**.
[12] Приложение 6

Заключение

В начале нашей работы перед нами были поставлены 3 задачи: 1.Выделение активной субстанции кетопрофена из коммерческого препарата «Кетонал» методом пересаждения. Подтверждение частоты выделения субстанции.
2.Синтез комплекса меди (II) с кетопрофеном и пиридина. 3. Проведение токсологических исследований полученного комплекса и подтверждение его фармакологического действия. В ходе работы первые 2 задачи были решены-мы выделили активную субстанцию кеторпрофена, методом переосаждения, масса которой составила 0,65 грамм. Частоту выделенного продукта подтверждали методом тонкослойной хроматографии. Провели синтез комплекса меди (II) с кетопрофеном и пиридина. Затем состав и строение комплекса подтверждали методом ИК-спектроскопии. 3 задача на данный момент достигнута нами не была, но в дальнейшем планируется проведение токсологических исследований в сотрудничестве с Ярославскими университетами.
Цель, поставленная нами в начале работы, была достигнута, так как мы разработали метод выделения активной субстанции кетопрофена, из коммерчески доступных лекарственных форм, и провели синтез комплексов. В ходе исследования гипотеза была опровергнута, так как в таблетках препарата на 100 мг приходится 0,00039 грамм вещества.
Наше исследование помогло избавиться от побочных веществ в составе препарата и выявить чистую субстанцию, с помощью которой можно принимать препарат , не беспокоясь о побочных эффектах. В дальнейшем планируется продолжение проекта и тестирование, чтобы изучить наглядно действие выделенной чистой субстанции. Таким образом, постепенно можно отказаться от коммерческих препаратов и перейти на производство чистых Российских лекарств.

Список литературы

1. Ru.wikipedia.org
2. Справочник лекарств по ГРЛС Минздрава РФ. https://medi.ru/info/6785/
3. КаратеевА.Е. Кетопрофенпри лечении острой и хронической боли. Lvrach/ru/https://www.lvrach.ru/2014/07/15436007?ysclid=lo4m2mdnf471021759
4. Краткий курс истории НПВП А.Е. Каратеев1 , Ю.П. Успенский2 , И.Г. Пахомова2 , Е.Л. Насонов1.
5. Copper(i1) Complexes with Anti-inflammatory Drugs as Ligands. Solution Behaviour and Electrochemistry of Mono- and Bi-nuclear Complexest Catherine Dend ri nou -Samara ,a Pa nag iot is D. Jan na kouda kisb Dim it ris P . Kessissog Lou, *sB George E. Manoussakis, a Dimitris MentzafosC and Aris TerzisC.
6. Dimiza F.Non-steroidal antiinflammatory drug–copper(II) complexes: Structure and biological perspectives / F. Dimiza, Fountoulaki S., Papadopoulos A.N. et al. // Dalton Trans. 2011. Vol. 40. P. 8555.
7. Amjad M.Q. Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. P. 17244-17274.
8. Khan M.S.Y. Synthesis of the prodrug ibuprofen – D-glucopyranoside and its biological evaluation as a better moiety than the parent drug / M.S.Y. Khan; R.M. Khan//Ind. J. Chem. 2002. Vol. 41B. P. 1052-1055.
9. Weder J.E.Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized / J.E. Weder, C.T. Dillon // Coord. Chem. Rev. 2002. Vol. 232(1-2). P. 95-126.
10. LutsenkoI.A.Synthesis, structure, and in vitro evaluation of biological activity of Cu^{II} furancarboxylates against the non-pathogenic *M.* smegmati*s* strain / I.A. Lutsenko, M.A. Kiskin, K.A. Koshenskova, P.V. Primakov, A.V. Khoroshilov, O.B. Bekker, I.L. Eremenko // Russ. Chem. Bull. 2021. Vol. 70. N. 3. P. 463-468.

Приложение

Приложение 1.



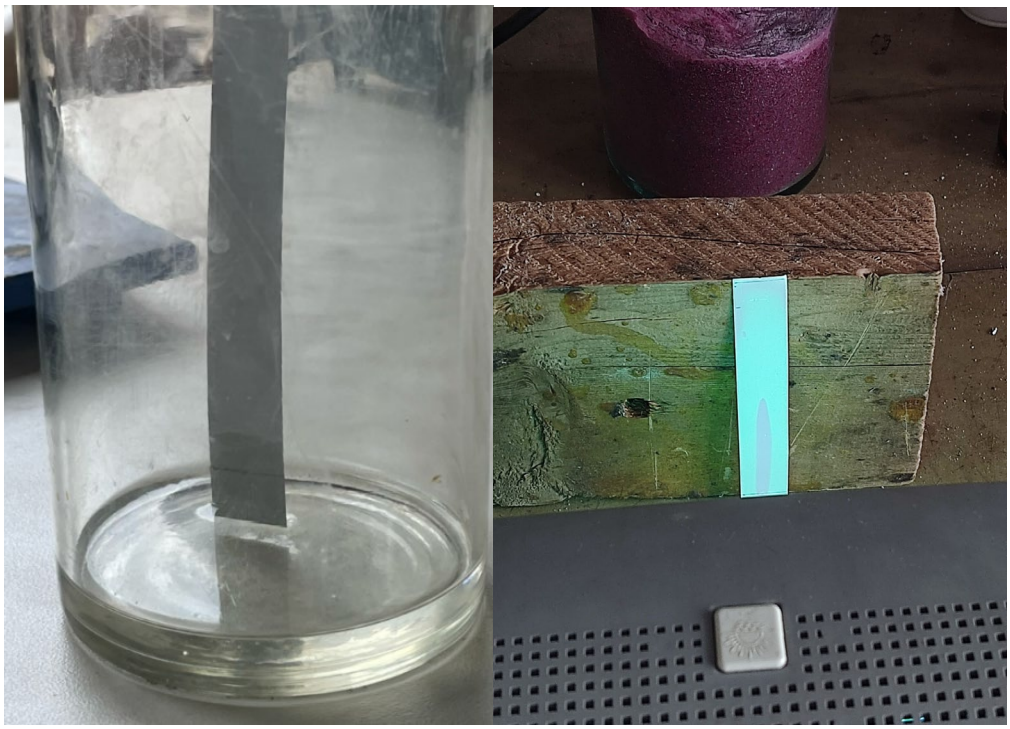
Измельчение таблеток и разбавление щелочью.

Приложение 2.



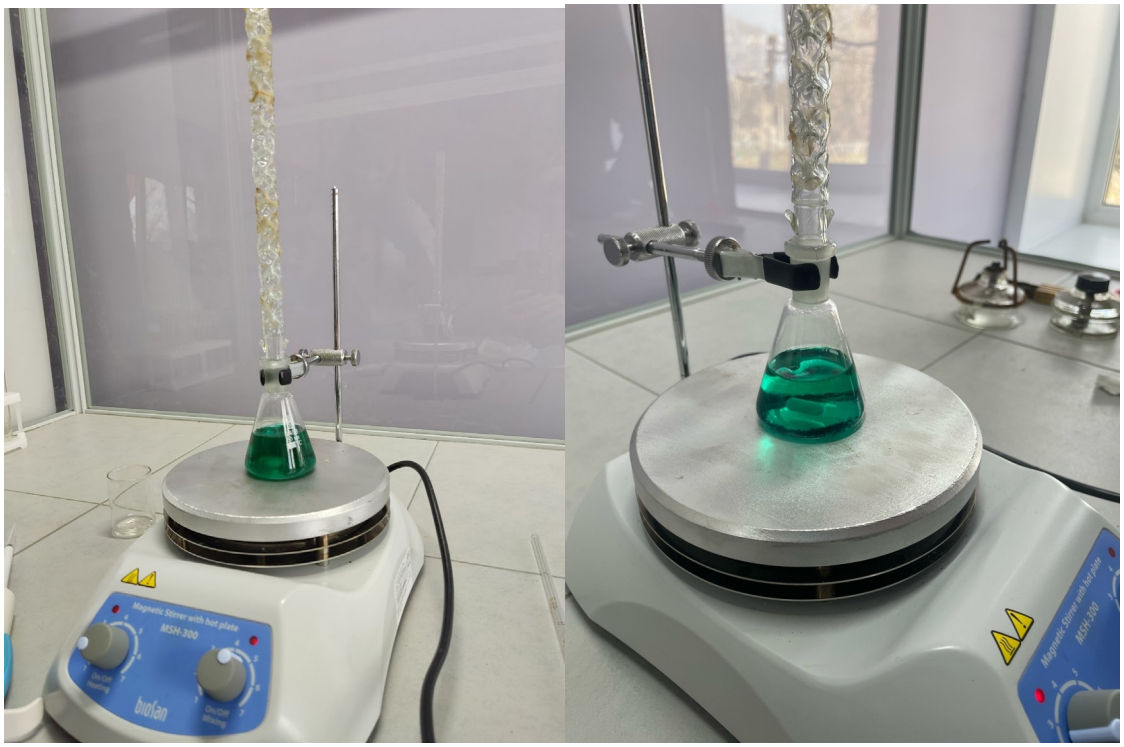
промывка и сушка чистого продукта.

Приложение 3.



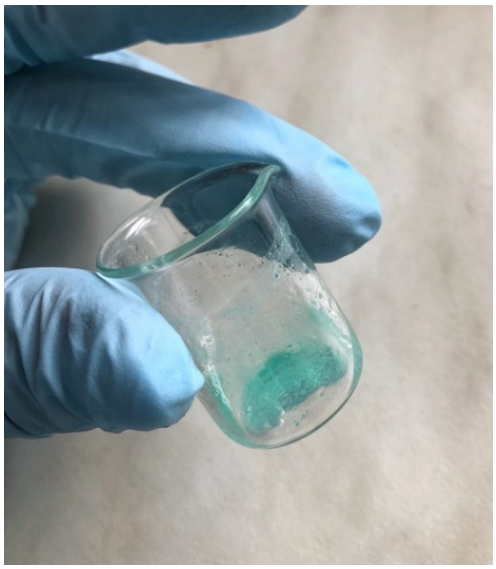
Метод тонкослойной хроматографии.

Приложение 4.



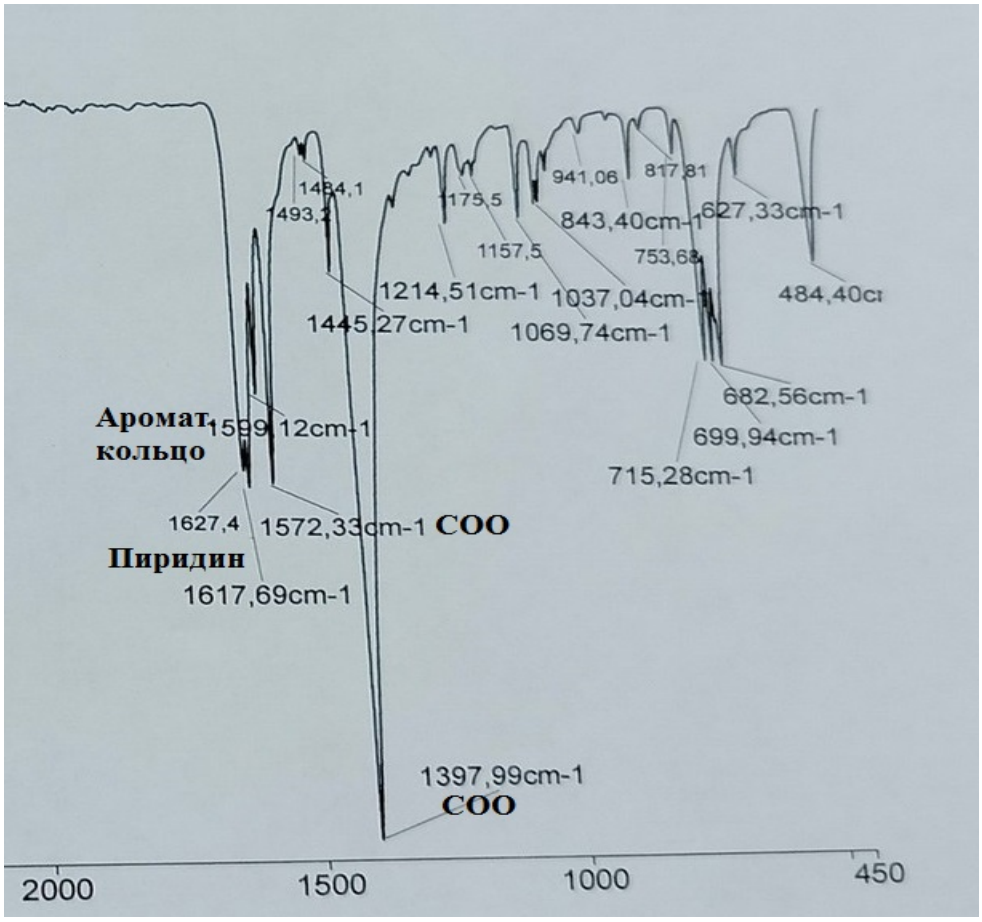
Смешивание комплексов

Приложение 5.



Полученные кристаллы

Приложение 6.



Метод ИК-спектроскопия