

И. Г. Зырянова¹, Л. П. Ларионов¹, Е. В. Шадрина²,
М. В. Иваненко², Т. Г. Хонина²

ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЕ РЕКТАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ, СОДЕРЖАЩИЕ НЕСТЕРОИДНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО В СОЧЕТАНИИ С ТРИЦИКЛИЧЕСКИМ АНТИДЕПРЕССАНТОМ И ТРАНСМУКОЗНЫМ ПРОВОДНИКОМ

¹ ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Россия, 620219, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; e-mail: ilnarakhismatullina2013@gmail.com

² ФГБУН Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, Россия, 620990, Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 22 / ул. Академическая, д. 20.

Предложен состав и способ получения новых обезболивающих ректальных суппозиториев, содержащих в своем составе в качестве активных компонентов нестероидное противовоспалительное средство (кеторолак), трициклический антидепрессант (амитриптилин) и трансмукозный проводник (глицеролаты кремния), в качестве основы — полиэтиленгликоль (ПЭГ-4000). Проведено определение острой токсичности, показана безопасность применения. Методом электрораздражения подтверждена высокая анальгетическая активность суппозиториев; измерением степени диффузии одного из активных компонентов (амитриптилина) через естественную биологическую мембрану *in vitro* выявлена их высокая трансмукозная активность. Полученные результаты свидетельствуют о том, что разрабатываемые суппозитории могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения с целью последующего использования в медицинской практике для купирования боли различной этиологии.

Ключевые слова: обезболивание; нестероидные противовоспалительные средства; трициклические антидепрессанты; ректальные суппозитории; трансмукозные проводники.

Обезболивание является одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине, поскольку боль — это не только фактор, указывающий на некое неблагополучие в деятельности организма, но и своеобразный эмоционально-психологический феномен, оказывающий существенное влияние на все стороны жизнедеятельности человека. Для того чтобы добиться максимально полного купирования боли, необходимо использовать моно- или комбинированную терапию препаратами, оказывающими собственно обезболивающее действие или потенцирующими эффект других анальгетиков [1].

Известно, что нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) — один из основных инструментов терапии острой и хронической боли при широком круге заболеваний и патологических состояний, поэтому использование НПВС является неотъемлемой частью практики терапевтов, ревматологов, неврологов, анестезиологов, хирургов, травматологов, гинекологов и т.д. [2]. Кроме того, для обезболивания могут быть использованы наркотические анальгетики, а также адьювантные средства, такие как антидепрессанты, миорелаксанты, антиконвульсанты, антигистаминные средства и др. [3].

Известно, что при традиционных методах обезболивания нередко развиваются побочные эффекты, и особенно велик риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (язва, эрозивный гастрит, гепатотоксичность и т.д.). Поэтому для успешной фармакотерапии важно определить путь

введения активного вещества и его лекарственную форму [4].

В последние годы особое внимание уделяется проблеме разработки безопасных и эффективных форм введения обезболивающих препаратов, одной из которых является трансмукозный способ доставки, например, через слизистую оболочку прямой кишки с использованием ректальных суппозиториев. Так, для разработки ректальных суппозиториев, обладающих анальгетическим действием, в качестве активных компонентов используются НПВС, такие как кетопрофен, диклофенак, напроксен, индометацин [5 – 7].

Известно, что слизистая оболочка прямой кишки характеризуется большой рыхлостью, богатством венозных сплетений и капилляров, что способствует быстрому всасыванию лекарственных веществ. Около 75 % введенного препарата поступает в общий кровоток, минуя печеночный барьер, что способствует увеличению времени его циркуляции в большом круге кровообращения. При трансмукозном способе доставки лекарственных средств не только отсутствует их дезактивация в результате метаболизма в желудочно-кишечном тракте, но и обеспечивается их постоянная концентрация в крови, тогда как при пероральном введении концентрация меняется скачкообразно. Немаловажно и то, что трансмукозный способ доставки позволяет немедленно прекратить лечение, а также является безболезненным, что вызывает положительный эмоциональный настрой у пациента.

Ранее в Институте органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН были синтезированы гли-

церолаты кремния в избытке глицерина, обладающие высокой транскутанной и трансмукозной проводимостью лекарственных веществ [8, 9]. При введении в состав суппозитория глицеролаты кремния, являясь трансмукозным проводником, будут способствовать проникновению обезболивающих компонентов сквозь слизистую оболочку прямой кишки. Кроме того, кремний относится к биогенным микроэлементам, которые необходимы для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма человека. Особенно велико содержание кремния в соединительной и эпителиальной тканях, поскольку кремний входит в состав гликозаминогликанов и их белковых комплексов — структурообразующих компонентов этих тканей и обеспечивает их репарацию и регенерацию. Кроме того, при использовании глицеролатов кремния в составе суппозитория будет осуществляться дополнительное положительное воздействие на организм — восполнение дефицита кремния.

Целью настоящей работы является разработка ректальных суппозитория, обезболивающее действие которых обеспечивает комбинация 2 основных активных компонентов — НПВС и трициклического антидепрессанта, а именно кеторолака и amitриптилина; в качестве дополнительного активного компонента в составе суппозитория использованы глицеролаты кремния.

Экспериментальная часть

ИК-спектры записаны на ИК-Фурье спектрометре Spectrum One фирмы Perkin Elmer в области $400 - 4000 \text{ см}^{-1}$, УФ-спектры — на спектрофотометре UV 2401 PC фирмы Shimadzu.

Состав и способ приготовления суппозитория. ПЭГ-4000 и глицеролаты кремния в 3-мольном избытке глицерина формального состава $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ нагревают при температуре $70 - 80^\circ$ до полного расплавления и получения упруго-пластичной однородной массы. Затем в небольшую часть расплавленной массы добавляют порошки кеторолака и amitриптилина и тщательно перемешивают. После чего полученную смесь небольшими порциями добавляют к оставшейся массе при непрерывном перемешивании и нагревании ($70 - 80^\circ \text{C}$) до полной гомогенизации. Из полученной однородной массы формируют суппозитории методом выливания с использованием суппозиторной формы, изготовленной из полистирола и представляющей собой 2 разъемных элемента, плотно стянутых между собой металлическим винтом. В плоскости разъема элементов расположены вертикальные конусные суппозиторные ячейки. Расплавленную суппозиторную массу заливают в ячейки и помещают для охлаждения в морозильную камеру на 20 мин, после чего готовые суппозитории извлекают из ячеек. Были получены суппозитории массой 2,600 г, содержащие 0,026 г (1,0 %) кеторолака; 0,005 г (0,2 %) amitриптилина; 0,780 г (30,0 %) глицеролатов кремния в 3-мольном избытке глицерина; ПЭГ-4000 — остальное до 100 %.

Однородность полученных суппозитория определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений (при этом на срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления). Время растворения готового суппозитория определяют по стандартной методике, рекомендованной для суппозитория на гидрофильной основе [10].

Химическую совместимость активных компонентов суппозитория устанавливают методом ИК-спектроскопии. Для этого готовят модельные смеси следующего состава: 20 % кеторолака или amitриптилина и 80 % глицеролатов кремния в 3-мольном избытке глицерина; 20 % кеторолака или amitриптилина и 80 % ПЭГ-4000; 30 % глицеролатов в 3-мольном избытке глицерина и 70 % ПЭГ-4000. Затем регистрируют и сопоставляют между собой ИК-спектры индивидуальных компонентов и модельных смесей.

Изучение **острой токсичности** разработанных суппозитория проводили на беспородных белых мышах (массой 18 – 22 г) и белых крысах линии Wistar (массой 180 – 210 г) по 60 животных обоего пола одной возрастной группы. Животных содержали в стандартных условиях вивария на обычном пищевом и водном рационе, все манипуляции с ними проводили согласно [11] и в соответствии с законодательством РФ и положениями “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1986 г.). Исследуемые суппозитории измельчали и готовили 50 % водную суспензию, которую вводили внутривентриально через зонд диаметром 2 мм и интрабрюшинно через иглу для внутримышечных инъекций; вводимый объем составлял для мышей 0,3 мл/10 г, для крыс — 1,0 мл/100 г. После введения суспензии наблюдение за состоянием и поведением животных в первые сутки проводили через каждый час, а в последующие 14 сут — ежедневно. В течение всего периода наблюдения основными критериями оценки служили общее состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, тонус скелетных мышц, окраска слизистых оболочек.

Обезболивающее действие суппозитория исследовали, оценивая ответную реакцию крыс на электрораздражение по методу, разработанному на кафедре фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета. Эксперимент проводили на белых крысах-самцах линии Wistar одного возраста со средней массой 230 г; было сформировано 3 группы животных — 2 опытные и 1 контрольная (по 5 – 6 особей в каждой). Крысам первой опытной группы ректально через катетер вводили 50 % суспензию, приготовленную из разработанных суппозитория и содержащую 0,5 % кеторолака и 0,1 % amitриптилина. Крысам второй группы аналогичным образом вводили 25 % суспензию суппозитория “Индометацин-Альтфарм” (Россия), содержащую 2,5 % индометацина; состав суппозитория-сравнения: 10 % индометацина, глицериды жирных кислот

— остальное. Следует отметить, что при использовании 50 % суспензии этих суппозиториях, содержащей 5 % индометацина, наблюдалась гибель животных по время эксперимента. Крысам третьей (контрольной) группы вводили воду для инъекций. Во всех случаях вводимый объем составлял 0,3 мл на особь. До введения и через определенное время после введения (через 30, 60, 90, 120 мин) крыс помещали на электродный пол камеры, ограниченной прозрачным пластиком высотой 50 см. Первоначальное электрораздражение проводили через 15 с, далее напряжение увеличивали на 5,00 В с интервалом 3 с до момента ответной реакции животного (отдергивание лапы или писк), после чего животное извлекали из камеры и регистрировали соответствующее напряжение.

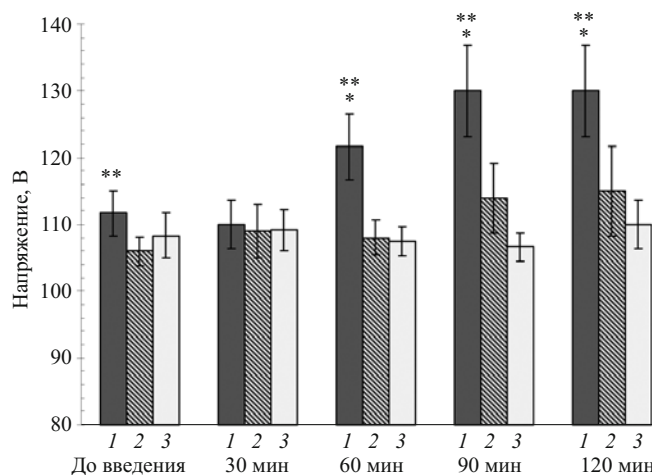
Трансмукозную проницаемость суппозиториях оценивали *in vitro* по степени диффузии одного из действующих веществ (амитриптилина) в присутствии трансмукозного проводника — глицеролатов кремния в 3-мольном избытке глицерина $\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 3\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. Готовили водный раствор, содержащий 0,3 % амитриптилина и 5 % глицеролатов кремния в избытке глицерина, а также раствор сравнения, содержащий 0,3 % амитриптилина и 5 % диметилсульфоксида (ДМСО), который традиционно используется как транскутаный (трансмукозный) проводник. В качестве биологической мембраны использовали изолированную слизистую оболочку прямой кишки свиньи, взятую в области сфинктера; перед проведением эксперимента слизистую тщательно отделяли от мышечной ткани, промывали дистиллированной водой и проверяли на целостность. Подготовленную таким образом слизистую прочно закрепляли между 2 пластмассовыми ячейками, одну из которых заполняли исходным раствором, другую — дистиллированной водой. Каждую из 2 серий эксперимента проводили в 8 диффузионных камерах, которые выдерживали при температуре 22 °С в течение 24 ч, отбирая пробы через 4, 8, 14 и 24 ч. Концентрацию прошедшего через слизистую оболочку амитриптилина определяли методом УФ-спектроскопии по интенсивности полосы поглощения при $\lambda = 239$ нм. Степень трансмукозной проницаемости ω амитриптилина рассчитывали по формуле:

$$\omega = \frac{m_2}{m_1} \cdot 100 \%,$$

Степень проницаемости ω (%) амитриптилина через слизистую оболочку прямой кишки в присутствии трансмукозных проводников

Трансмукозный проводник	ω^* , %			
	через 4 ч	через 8 ч	через 14 ч	через 24 ч
Глицеролаты кремния	1,65 ± 0,19	2,97 ± 0,35	5,17 ± 0,60	8,99 ± 1,04
ДМСО	0,65 ± 0,08	1,17 ± 0,14	2,03 ± 0,24	3,53 ± 0,41

* Различия статистически значимы при $p < 0,10$.



Значения напряжения, соответствующие реакции животных на полученное электрораздражение: группа 1 — 50 % суспензия исследуемых суппозиториях (1); группа 2 — 25 % суспензия суппозиториях “Индометацин-Альтфарм” (2); контрольная группа — вода для инъекций (3); * различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$); ** различия статистически значимы по отношению к группе сравнения ($p < 0,05$).

где m_1 — масса амитриптилина в ячейке с исходным раствором; m_2 — масса амитриптилина в ячейке-приемнике.

Результаты и их обсуждение

Готовые суппозитории имели однородную консистенцию, одинаковую форму и размер, обладали твердостью, обеспечивающей удобство применения. Время растворения полученных суппозиториях составляло (40 ± 5) мин, что соответствует требованиям [10].

Исследования методом ИК-спектроскопии подтвердили химическую совместимость компонентов суппозиториях, новые полосы поглощения или какие-либо существенные изменения в характеристических частотах компонентов в ИК-спектрах модельных смесей не обнаружены.

При изучении острой токсичности не зарегистрирован ни один летальный случай среди опытных животных, что свидетельствует о том, что исследуемые суппозитории нетоксичны.

Следует отметить, что ранее был проведен эксперимент по исследованию аналгетической активности кеторолака, амитриптилина и их сочетания в сравнительном аспекте [12]. Показано, что ректальное введение индивидуальных препаратов в минимальных дозах не приводит к снижению чувствительности крыс к электрораздражению, тогда как при их совместном

введении был зарегистрирован выраженный анальгетический эффект.

Результаты исследования анальгетической активности разрабатываемых суппозиторий, содержащих кеторолак и амитриптилин, в сравнении с контролем (вода для инъекций) и с суппозиториями “Индометацин-Альтфарм”, в настоящее время представленными на российском рынке, приведены на рисунке.

Как следует из рисунка, реакция на раздражение токком для контрольной группы крыс, которым вводили воду для инъекций, наступала при значениях напряжения 108 – 110 В. После введения суспензии, приготовленной из разрабатываемых суппозиторий, крысам первой опытной группы исходное значение напряжения составляло 112 В, оно практически не изменялось через 30 мин (110 В), но спустя 60 мин существенно возросло до 122 В, достигая максимального значения через 90 мин (130 В), и далее оставалось на этом уровне. У второй опытной группы крыс, которым вводили суспензию, приготовленную из суппозиторий “Индометацин-Альтфарм”, наблюдали более низкие значения напряжения, чем в первой группе. В исходный момент болевой порог крыс составил 106 В, после чего на 30, 60, 90 мин напряжение незначительно увеличивалось до 114 В и достигало максимума на 120 мин — 115 В. Следует отметить, что при использовании 25 % суспензии суппозиторий с индометацином не были получены статистически значимые результаты по отношению к контрольной группе (рисунок); при этом, как отмечено выше, при 50 % концентрации суспензии наблюдалась гибель экспериментальных животных.

Таким образом, максимальное значение электрораздражения лап крыс из трех экспериментальных групп (130 В) было достигнуто через 90 мин у животных первой опытной группы; при этом количество вводимого ректально НПВС в первой группе (кеторолак) было в 5 раз меньше, чем во второй (индометацин).

Механизм анальгетического действия использованной комбинации препаратов, по-видимому, связан с воздействием одновременно на 2 точки болевого анализатора. С одной стороны, кеторолак ингибирует синтез простагландинов; механизм его действия связан с неселективным угнетением активности фермента циклооксигеназы ЦОГ-1 и ЦОГ-2, главным образом, в периферических тканях, следствием чего является торможение биосинтеза простагландинов — модуляторов болевой чувствительности. С другой стороны, амитриптилин является ингибитором обратного нейронального захвата медиаторных моноаминов (норадреналина, дофамина, серотонина и др.) и оказывает тимолептическое и седативное действие [2, 13, 14].

Проницаемость трициклических антидепрессантов через биологические мембраны, в отличие от проницаемости НПВС [8, 9, 15], ранее нами не изучалась. Результаты исследования трансмукозной проницаемости амитриптилина в присутствии глицеролатов кремния представлены в таблице.

Как следует из таблицы, трансмукозная проницаемость активного вещества (амитриптилина) при использовании в качестве проводника глицеролатов кремния значительно выше, чем в случае ДМСО, что, следовательно, должно способствовать высокой эффективности обезболевания.

Таким образом, разработаны состав и способ получения новых суппозиторий, обеспечивающих значительный обезболевательный эффект, который достигается за счет синергизма действия нестероидного противовоспалительного средства (кеторолака) и трициклического антидепрессанта (амитриптилина), а также введения в состав суппозиторий трансмукозного проводника — глицеролатов кремния. Суппозитории не оказывают отрицательного действия на организм экспериментальных животных и могут быть рекомендованы для дальнейшего углубленного изучения с целью использования в медицинской практике для снижения болей различной этиологии — послеоперационной, вертеброгенной корешковой, онкологической, головной, а также при артритах, кардиалгии, дисменорее, почечных и печеночных коликах.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ – проект № 15-03-01770_а.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Е. Каратеев, Л. И. Алексеева, Е. Г. Филатова и др., *Обезболивающие препараты в терапевтической практике*, ООО ИМА-ПРЕСС, Москва (2013).
2. А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно и др., *Совр. ревматол.*, № 1, 4 – 23 (2015).
3. Г. Р. Абузарова, *Диагностика и дифференцированная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных*, ГЭОТАР-Медиа, Москва (2015).
4. В. А. Малахов, Е. С. Ромелашвили, *Неврология*, № 4 (360), 39 – 42 (2011).
5. Н. В. Чичасова, Г. Р. Имамединова, А. Е. Каратеев и др., *Науч.-практ. ревматол.*, № 1, 46 – 52 (2001).
6. Т. В. Орлова, Т. А. Панкрушева, М. В. Покровский и др., *Науч. ведомости. Сер. Медицина и фармацевция*, № 4, 198 – 202 (2012).
7. Патент РФ 2292201 (2007); *РЖ Химия*, 07.14 – 190.240П (2007).
8. Патент РФ 2255939 (2005); *РЖ Химия*, 05.23 – 190.219П (2005).
9. Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Л. П. Ларионов и др., *Хим.-фарм. журн.*, 42(11), 30 – 34 (2008); *Pharm. Chem. J.*, 42(11), 609 – 613 (2008).
10. *Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд.*, Т. II, Министерство здравоохранения Российской Федерации, Москва (2015), сс. 224 – 243; URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения 27.05.2016).
11. А. Н. Миронов (ред.), *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Гриф и К, Москва (2012).
12. И. Г. Зырянова, *Здоровье и образование в XXI в.*, 16(4), 282 – 284 (2014).
13. Е. Г. Филатова, *Рус. мед. ж.*, № 4, 256 – 260 (2009).
14. А. Е. Каратеев, *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, № 4, 81 – 89 (2011).
15. Т. Г. Хонина, О. Н. Чупахин, Л. П. Ларионов и др., *Хим.-фарм. журн.*, 43(2), 26 – 32 (2009); *Pharm. Chem. J.*, 43(2), 95 – 100 (2009).

Поступила 11.04.16

ANALGESIC RECTAL SUPPOSITORIES CONTAINING A NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY AGENT IN COMBINATION WITH TRICYCLIC ANTIDEPRESSANT AND TRANSMUCOSAL CONDUCTOR

I. G. Zyryanova¹, L. P. Larionov¹, E. V. Shadrina², M. V. Ivanenko²,
and T. G. Khonina²

¹ Ural State Medical University, Ekaterinburg, 620028 Russia

² Postovsky Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences,
Yekaterinburg, 620990 Russia

The composition and method for preparation of new analgesic rectal suppositories containing a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID ketorolac), a tricyclic antidepressant (amitriptyline), and transmucosal conductor (silicon glycerolates) as active components, and polyethylene glycol (PEG-4000) as a base, are proposed. The acute toxicity was determined, and the safety of product application was demonstrated. The high analgesic activity of suppositories was confirmed by the method of electrical stimulation, and their high transmucosal activity was revealed by measuring the diffusion of one active ingredient (amitriptyline) through a natural biological membrane *in vitro*. The obtained results suggest that the proposed suppositories can be recommended for further investigation aimed at their future use in medical practice for relieving pain of various etiologies.

Keywords: anesthesia; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; tricyclic antidepressants; rectal suppositories; transmucosal conductors.