УДК: 615.454.2.014.22:615.22

Орлова Т.В., Панкрушева Т.А., Нестерова А.В., Чекмарева М.С.

РАЗРАБОТКА СУППОЗИТОРИЕВ ЖАРОПОНИЖАЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ, СОДЕРЖАЩИХ АНАЛЬГИН, ДИМЕДРОЛ И ПАПАВЕРИНА ГИДРОХЛОРИД

ГБОУ ВПО Курский государственный медицинский университет

Резюме. *Предложено комбинированное жаропонижающее лекарственное средство в форме ректальных суппозиториев на липофильной основе витепсол Н-15, содержащее анальгин, димедрол и папаверина гидрохлорид. Полученные суппозитории отвечали фармакопейным требованиям. Разработана методика хромато-спектрофотометрического определения компонентов и осуществлен прогноз стабильности препарата - 18 месяцев. На модели пирогеналовой лихорадки у крыс установлена антипиретическая активность комбинированных суппозиториев, которая составила 98 % ко второму часу после введения препарата и значительно превосходила таковую для однокомпонентных суппозиториев анальгина (45 %).*

Ключевые слова: *суппозитории, анальгин, димедрол, папаверина гидрохлорид, антипиретическая активность, стабильность.*

Orlova T.V., Pankrusheva T.A., Nesterova A.V., Chekmareva M.S.

SUMMARY THE DEVELOPMENT OF ANTIPYRETIC SUPPOSITORIES CONTAINING METAMIZOLE SODIUM, DIPHENHYDRAMINE AND PAPAVERINE HYDROCHLORIDE

Summary. *Antipyretic complex suppositories containing Metamizole Sodium, Diphenhydramine and Papaverine hydrochloride prepared on lipophilic base Witepsol H-15 have been suggested. Suppositories have been corresponded to requirements of the State Pharmacopoeia. The chromato - spectrophotometric procedure for quantitative determination of active substances has been developed. Stability of complex suppositories for 18 months has been prognosed.*

The antipyretic effect of suppositories has been studied on the model of fever induced by Pyrogenal intramuscular injection to white rats. The advantage in antipyretic activity of complex suppositories (98 %) over unicomponent Metamizole Sodium suppositories (45 %) has been established.

Keywords: *suppositories, Metamizole Sodium, Diphenhydramine, Papaverine hydrochloride, antipyretic activity, stability.*

Введение. Течение большинства инфекционно-воспалительных процессов, в т. ч. так называемых «простудных заболеваний», сопровождается значительным повышением температуры. Лихорадка, как естественный защитно-приспособительный механизм, иногда принимает угрожающие общему состоянию формы и требует лекарственного вмешательства [2].

Уже довольно продолжительное время для достижения быстрого и надежного жаропонижающего, обезболивающего и спазмолитического эффекта в медицинской практике, особенно скорой помощи, используют инъекционные растворы анальгина в комбинации с папаверина гидрохлоридом и / или димедролом.

Преимущество сочетания нескольких действующих веществ обусловлено потенцированием их фармакологического эффекта по сравнению с индивидуальными лекарственными средствами. Применение комбинированных препаратов упрощает лечение, повышает его

эффективность за счет воздействия на различные звенья патогенетического процесса; способствует безопасности терапии, поскольку позволяет снизить дозировку компонентов и уменьшить количество вводимых вспомогательных веществ.

Анальгин (метамизол натрия) – один из наиболее часто применяемых анальгетиков-антипиретиков в отечественной медицинской практике. Указывают, что на 1000 вызовов бригад скорой медицинской помощи расходуется 3-5 л раствора этого лекарственного вещества. Он обладает весьма выраженным анальгезирующим и жаропонижающим действием, а также спазмолитическим действием, расслабляя гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, сфинктера Одди, желчного пузыря и мочевых путей [3, 4].

Главное значение для жаропонижающего эффекта имеет снижение содержания простагландинов в головном мозге. По современным представлениям, анальгин, имеющий слабые противовоспалительные свойства, действует преимущественно центрально за счет избирательного ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ-3), которая обнаружена в головном мозге. Преимуществом анальгина, в отличие от других нестероидных противовоспалительных средств, является отсутствие ульцерогенного действия на ЖКТ [3].

Побочные эффекты анальгина (аллергические реакции, способность угнетать кроветворение) проявляются при бесконтрольном и длительном приеме препарата. Количество регистрируемых случаев агранулоцитоза составляет 1 на 1000000 курсов применения. Учитывая, что метамизол натрия – доступное и недорогое отечественное средство, можно предположить его дальнейшую значительную востребованность в отечественной практической медицине [3].

В литературе имеются указания на усиление терапевтического эффекта анальгина при его сочетании с H_1-антигистаминными средствами. Воспалительные заболевания сопровождаются выбросом многих биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина, норадреналина), поэтому использование их специальных антагонистов (димедрол, диазолин, супрастин и т.п.) оправдано в комбинации с НПВС [3].

Димедрол наряду с высокой противогистаминной активностью оказывает умеренное центральное холинолитическое, седативное и снотворное, противорвотное действие; тормозит проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях, расслабляет гладкую мускулатуру. Показано его ректальное применение, в т. ч. детям [6].

Комбинация спазмолитиков миотропного типа с анальгином усиливает обезболивающее действие последнего при головной боли, мигрени за счет действия на артериолы и снижения артериального давления, улучшения коллатерального кровообращения. Препараты, представляющие собой комбинацию анальгетика и спазмолитика (спазган, триган, максиган), являются достаточно эффективными при болях, вызванных спазмами (менструальных, кишечных, головных) [5, 6].

Папаверина гидрохлорид является миотропным спазмолитическим средством, которое широко применяют при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, периферических сосудов и сосудов головного мозга. При стойком спазме кровеносных сосудов, который имеет место при гипертермии, папаверина гидрохлорид полезен для расширения поверхностных сосудов и увеличения теплоотдачи. Рекомендуется для использования в виде суппозиториев, в т. ч. в педиатрии [6].

Так, при выявлении «бледной лихорадки» врачи назначают комбинированный прием жаропонижающих лекарственных средств с сосудорасширяющими препаратами (папаверин, дибазол, папазол). При стойкой лихорадке показано введение антигистаминных средств, в т.ч. комбинаций с антипиретиками и спазмолитиками [2].

Примерами таблетированных и инъекционных комбинированных препаратов анальгина также могут служить Темпалгин, Баралгин, Пенталгин, Андипал, анальгин в сочетании с хинином и др. [7].

Для успешной фармакотерапии существенное значение имеет способ применения лекарственного средства. Так, при известных преимуществах инъекционных препаратов негативными сторонами их использования являются: нарушение целостности кожных покровов, боль и страх, поступление в ткани организма механических примесей, антигенов.

Введение лекарств per os связано с продвижением их через многие органы: прежде чем поступить в системный кровоток, лекарственные вещества должны пройти желудок, тонкий кишечник, печень, в которой они в определенной (иногда значительной) степени разрушаются и адсорбируются. Даже в случае приема натощак лекарства попадают в большой круг кровообращения в среднем не раньше, чем через 30 мин. При пероральном приеме лекарств в виде порошков и особенно таблеток имеется наибольшая вероятность их местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка.

Лекарственные средства, введенные в прямую кишку, могут быстрее и эффективнее проявить свое действие в результате особо благоприятных условий всасывания. Дистальный отрезок пищеварительного тракта, благодаря анатомо-физиологическим особенностям, представляет собой уникальную область организма, где процессы всасывания достигают особой напряженности и отличаются отсутствием или крайне незначительным участием пищеварительных ферментов. Как правило, поступление абсорбированных в прямой кишке веществ осуществляется одновременно через кровеносную и лимфатическую системы, имеющие в этой области особенное развитие. Благодаря первой системе происходит быстрая доставка действующих веществ в большой круг кровообращения, а вторая - обеспечивает мягкость и пролонгированность их действия. При этом лишь весьма незначительная часть абсорбированных препаратов поступает в воротную вену. Более того, биодоступность со слизистой прямой кишки для ряда лекарственных средств приравнивается к таковой после их внутривенного введения.

Использование ректальных свечей показано в ряде клинических ситуаций: при нарушении глотания, гастропатиях, тошноте, рвоте [9].

В связи с вышесказанным **целью нашей работы** явилась разработка и исследование комбинированных ректальных суппозиториев, содержащих анальгин, димедрол и папаверина гидрохлорид. Данная лекарственная композиция рассчитана на краткосрочный прием по назначению врача для купирования тяжелых гипертермических состояний, обусловленных инфекционно-воспалительными процессами.

Материалы и методы. На основании литературных данных и консультации с клиническими фармакологами, в качестве оптимального был выбран следующий состав комбинированных суппозиториев:

Анальгин 0,1-0,5 г

Димедрол 0,01-0,05

Папаверина гидрохлорид 0,01-0,05

Витепсол Н-15 до 1,0-2,0 г

Максимальное содержание лекарственных веществ в суппозиториях соответствует терапевтическим дозам взрослых при пероральном и ректальном применении [6]. Дозы могут варьировать в зависимости от возраста и индивидуальных особенностей больного.

Для изготовления суппозиториев была выбрана основа витепсол Н-15, которая, согласно проведенным ранее исследованиям, обеспечивает быстрое и полное высвобождение

лекарственных веществ [1]. Суппозитории готовили методом выливания, распределяя лекарственные средства в липофильной основе по типу суспензии.

В опытах in vivo использовались белые беспородные половозрелые крысы массой (220 ± 40) г. Экспериментальные животные находились в стандартных условиях вивария на обычном режиме содержания. Проведение экспериментов осуществлялось в строгом соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных. Отбор животных в контрольную (без введения лекарственных препаратов) и экспериментальные группы носил случайный характер (n=6).

Лекарственные препараты вводили лабораторным животным в количестве, эквивалентном терапевтической дозе взрослого человека, с учетом межвидового переноса доз: анальгин из расчета 50 мг/кг, димедрол – 5 мг/кг и папаверина гидрохлорида – 5 (10) мг/кг. Суппозитории изготавливали с учетом анатомических особенностей лабораторных животных. Масса суппозиториев находилась в пределах 0,1 - 0,13 г в зависимости от веса крыс. Длина суппозиториев составляла приблизительно 1,2-1,5 см; максимальный диаметр – не более 0,4 см.

Исследование жаропонижающего действия препаратов проводили на модели «пирогеналовой лихорадки» крыс по стандартной методике [8]. У лабораторных животных определяли исходную ректальную температуру, далее осуществляли внутримышечное введение пирогенала в дозе 100 мкг/кг. Развитие гипертермической реакции в контрольной группе оценивали термометрией в течение 4 ч после введения пирогенала. В экспериментальных группах на фоне развившейся гипертермии (спустя 2 ч от начала эксперимента) вводили внутрижелудочно раствор анальгина или ректально суппозитории одного из составов, приведеных в табл.1. После введения суппозитория анус крыс удерживали закрытым 30 мин.

Таблица 1

Состав ректальных препаратов для сравнительного изучения на лабораторных животных

Состав 1 Анальгин 50 мг/кг Витепсол Н-15 q.s.	Состав 3 Анальгин 50 мг/кг Папаверина гидрохлорид 10 мг/кг Витепсол Н-15 q.s.
Состав 2 Анальгин 50 мг/кг Димедрол 5 мг/кг Витепсол Н-15 q.s.	Состав 4 Анальгин 50 мг/кг Димедрол 5 мг/кг Папаверина гидрохлорид 5 мг/кг Витепсол Н-15 q.s.

Последующую термометрию осуществляли через 1 и 2 ч после введения лекарственных препаратов с расчетом разницы температур. Антипиретическую активность рассчитывали как отношение средней величины снижения температуры в экспериментальной группе к средней величине изменения температуры в контрольной группе и выражали в процентах.

Изучение анальгетического действия препаратов проводили на модели «уксусных корчей» по стандартной методике [8]. Корчи вызывали внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты крысам в дозе 0,5 мл/100 г. Введение лекарственных препаратов проводили за 30 мин до инъекции уксусной кислоты. Подсчет числа корчей осуществляли спустя 15 мин после инъекции уксусной кислоты в течение 30 мин. Анальгетическую активность препаратов оценивали по уменьшению количества корчей у животных в экспериментальных группах по сравнению с контрольной и выражали в процентах.

Статистическую обработку полученных данных проводили с вычислением средних значений, их ошибок, доверительных интервалов среднего результата (с доверительной вероятностью 0,95). Для оценки различий между средними значениями использовали критерий Стьюдента. Величину Т-критерия рассчитывали для равночисленных выборок с несущественно различающейся дисперсией. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$).

Результаты и обсуждение. При изучении антипиретической активности отмечали, что к 2 часам после инъекции пирогенала у животных заметно возрастала температура (в среднем до 1,4 ºС); они становились вялыми, учащалось мочеиспускание, у некоторых наблюдалась дрожь, взъерошенная шерсть.

Введение исследуемых лекарственных препаратов вызывало статистически значимое снижение температуры тела у животных всех экспериментальных групп по сравнению с контролем. Так, жаропонижающая активность раствора анальгина спустя 1 и 2 часа после внутрижелудочного введения составила 30% . Жаропонижающий эффект монокомпонентных суппозиториев анальгина развивался более медленно, но ко второму часу превышал таковой для раствора (45%).

Введение лабораторным животным комбинации анальгина с димедролом в форме суппозиториев (состав 2) к первому часу позволило снизить температуру у крыс на 26% больше, чем при использовании однокомпонентных суппозиториев, а ко второму часу – на 22%. Суппозитории, содержащие комбинацию анальгина с папаверина гидрохлоридом (состав 3), имели равноценный жаропонижающий эффект в сравнении с суппозиториями состава 2.

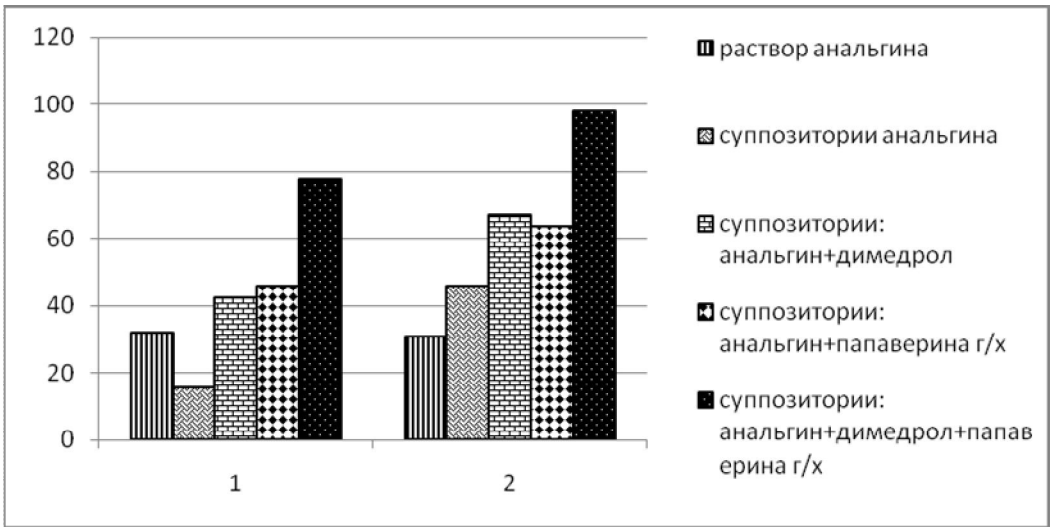

Рис.1 Жаропонижающая активность препаратов анальгина
1 - через 1 час после введения
2 - через 2 часа после введения

Еще более эффективным оказалось сочетание в одном суппозитории анальгина, димедрола и папаверина гидрохлорида (состав 4). Данный лекарственный препарат показал к 1-му часу антипиретическую активность, равную 78%, а ко второму часу после введения – 98% и превзошел однокомпонентные суппозитории анальгина (состав 1) по эффективности в 2 раза, а двухкомпонентные (состав 2 и 3) – в 1,5 раза. При использовании комбинированных препаратов у крыс отмечалось заметное покраснение ушей и лапок, свидетельствующее о расширении поверхностных кровеносных сосудов и увеличении теплоотдачи.

Необходимо подчеркнуть, что в трехкомпонентном препарате доза папаверина гидрохлорида была в 2 раза меньше, чем в суппозиториях состава 3. Жаропонижающее действие препаратов нарастало постепенно, что также является положительной стороной их фармакодинамики.

Исследование анальгетической активности монопрепаратов и комбинированных суппозиториев дало следующие результаты. При внутрижелудочном введении раствора анальгина выявлена антиноцицептивная активность 62%. Болеутоляющее действие суппозиториев анальгина было менее выражено по сравнению с его внутрижелудочным введением (около 30%), что, по-видимому, объясняется меньшей скоростью ректального всасывания. Анальгетическая активность комбинированных суппозиториев (состав 2, 3, 4) находилась на уровне 35% и не имела статистически значимых различий между собой и по сравнению с однокомпонентыми суппозиториями ($p>0,05$).

Таким образом, суппозитории, содержащие анальгин, димедрол и папаверина гидрохлорид, обладали высокой жаропонижающей способностью и умеренной анальгетической активностью.

Исследованы физико-химические показатели качества комбинированных суппозиториев предлагаемого состава в соответствии с фармакопейными методиками (табл.2).

Изготовленные суппозитории соответствовали требованиям ГФXI издания по внешнему виду, отклонениям от средней массы (± 5%), времени полной деформации (не более 15 мин), температуре плавления (не выше 37ºС). Размер частиц твердой фазы исследован методом микроскопии с помощью оптического микроскопа марки МБУ - 4А и окулярного микрометра при общем увеличении 120 (15х8). Твердая фаза суппозиториев характеризовалась высокой степенью дисперсности: средний размер частиц лекарственных веществ в суппозиториях составил 21 мкм. Водное извлечение из суппозиториев имело слабокислую реакцию среды, что было установлено потенциометрическим методом.

Таблица 2

Физико-химические показатели качества
комбинированных суппозиториев

Показатель качества	**Числовое выражение**	**Требование нормативной документации**
Температура плавления, °С	35,67	Не более 37
Время полной деформации (мин)	12,7	Не более 15
Однородность массы	Однородны	Однородность на продольном срезе (визуально)
Средний размер частиц, мкм	20,67	Не более 70
pH 5 % водного извлечения, ед.	5,1 - 6,0	5,0 - 7,0

Для определения подлинности и количественного содержания анальгина, папаверина гидрохлорида и димедрола в суппозиториях разработана хромато-спектрофотометрическая методика.

Навеску измельченной суппозиторной массы 2 г растворяли при нагревании на водяной бане в 10 мл этанола, полученный раствор охлаждали и фильтровали. На линию старта хроматографической пластины наносили 50 мкл анализируемого раствора. Хроматографическое разделение компонентов лекарственной формы проводили в оптимальной системе растворителей: этилацетат – *н*-бутанол – ацетон – 25% раствор аммония гидроксида (5:5:4:1). Оптимальность и надежность разделения анальгина, папаверина гидрохлорида и димедрола обеспечивали проведением двухмерной хроматографии. Зоны адсорбции лекарственных ве-

ществ вырезали и количественно экстрагировали 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной. Извлечения фильтровали через складчатый бумажный фильтр и объем полученных экстрактов доводили тем же растворителем до 50 мл (анальгин, папаверина гидрохлорид) или до 5 мл (димедрол).

Оптическую плотность исследуемых растворов измеряли на спектрофотометре СФ - 2000 в кювете с толщиной рабочего слоя 1 см на фоне растворителя в максимумах поглощения при 258 нм (анальгин), 253 нм (папаверина гидрохлорид), 260 нм (димедрол).

Содержание анальгина и папаверина гидрохлорида рассчитывали с использованием значений удельных показателей поглощения. Для расчета количественного содержания димедрола использовали уравнение калибровочного графика ($D = C \cdot 0{,}0014 + 0{,}0353$), построенного по разработанной методике.

Предложенная методика хромато-спектрофотометрического определения суппозиториев, содержащих анальгин, папаверина гидрохлорид и димедрол, характеризуется достаточной точностью и надежностью. Относительные ошибки определения компонентов в лекарственной форме не превышают ± 3,79 %.

Изучена стабильность комбинированных суппозиториев методом «ускоренного старения» при температуре (30 ± 2)°С. Периодичность контроля составила 45, 90 и 130 дней, что эквивалентно 6, 12 и 18 месяцам хранения при температуре (8 ± 2)° С соответственно.

При хранении в течение 130 дней (срок наблюдения) не отмечено изменения цвета, запаха, однородности суппозиториев, времени полной деформации, pH водной вытяжки, а также температуры плавления и дисперсности твердой фазы.

Изменения в количественном содержании анальгина, папаверина гидрохлорида и димедрола лежали в пределах ошибки используемых методов анализа.

Таким образом, прогноз показал стабильность суппозиториев, эквивалентную 18 месяцам хранения в обычных условиях.

Заключение. Разработан состав многокомпонентных суппозиториев, содержащих анальгин, димедрол и папаверина гидрохлорид, на основе витепсол Н-15. Установлена высокая жаропонижающая и умеренная анальгетическая активность препарата в опытах in vivo на лабораторных животных. Исследованы физико-химические показатели качества суппозиториев предлагаемого состава и установлено их соответствие требованиям нормативной документации. Разработана методика хромато-спектрофотометрического определения компонентов и осуществлен прогноз стабильности препарата - 18 месяцев.

Литература

1. Биофармацевтическое исследование суппозиториев нестероидных противовоспалительных средств / Орлова Т.В., Панкрушева Т.А., Нестерова А.В., Огнещикова Н.Д. // Хим.-фарм. журн.– 2010. – Т.44, №5. – С.46-48.
2. Заплатников, А.Л. Жаропонижающие препараты в практике врача-педиатра: тактика выбора и рациональная терапия лихорадки у детей / А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова, Е.М. Овсянникова // РМЖ.– 2000, т.8. – №13-14. – ст.№ 576.
3. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / Под ред. Игнатова Ю. Д., Кукеса В. Г., Мазурова В. И.– М.:ГЭОТАР-Медиа/ – 2010. – 256 с.

4. Лекарственная терапия воспалительного процесса: Экспериментальная и клиническая фармакология противовоспалительных препаратов/ Сигидин Я. А., Шварц Г. Я., Арзамасцев А. П., Либерман С. С. – М.:Медицина,1988.– 240 с.
5. Машковский, М.Д. Комбинированные анальгетико-жаропонижающие и противовоспалительные препараты / Машковский М.Д. // Химико-фармацевтический журнал. – 1995. – Т. 29, № 7. – с.46-53.
6. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский -15-е изд. перераб., испр. и доп. – М., РИА «Новая волна», 2007. – 1206с.
7. РЛС «Энциклопедия лекарств».- 19 выпуск. – 2011 г. – электронная версия.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей ред. Хабриева Р. У.– М., 2005. – 832 с.
9. Цагарейшвили Г.В. Биофармацевтические, фармацевтические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм. Ректальные препараты / Г.В. Цагарейшвили, В.А. Головкин, Т.А. Грошовый . –Тбилиси, 1987. – 96с.