

УДК 615.4

<https://www.doi.org/10.34907/IPQAI.2025.84.52.010>

РАЗРАБОТКА СОСТАВА СУППОЗИТОРИЕВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА НА ОСНОВЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА

А.Е. Позднякова, кандидат фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Techno.nastya2015@yandex.ru

Е.О. Сергеева, кандидат фарм. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

maklea@yandex.ru

Исследование новых лекарственных форм для терапии синдрома раздраженного кишечника с использованием высокоактивного тримебутина малеата, особенно ректальных суппозиторий, представляет собой многообещающее направление. Целью настоящей работы являлось обоснование состава суппозиторий с тримебутина малеатом. Получение ректальной лекарственной формы осуществляли способом выливания. На основании биофармацевтических и микробиологических тестов разработан состав суппозиторий, включающий тримебутина малеат в количестве 100 мг, комбинированную гидрофильную основу из полиэтиленоксидов различной степени полимеризации и консервирующего агента метилпарабена.

Ключевые слова: тримебутина малеат, суппозитории ректальные, синдром раздраженного кишечника

Воспалительные заболевания кишечника охватывают ряд расстройств, включая болезнь Крона, язвенный колит, синдром раздраженного кишечника (СРК), а также некоторые другие функциональные расстройства, которые характеризуются хроническим рецидивирующим воспалением желудочно-кишечного тракта. Широкое распространение этих патологий приводит к снижению качества жизни большого количества людей.

СРК характеризуется повторяющимися болями в области живота. Частота – чаще одного раза в неделю в течение трех месяцев, дополнительно сопутствуют нарушения работы кишечника.

Для снижения болевых ощущений часто назначают спазмолитики, которые расслабляют гладкую

мускулатуру или препятствуют передаче возбуждения по нервно-мышечным связям. Для лечения функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, включая синдром раздраженного кишечника (СРК), с начала 1960-х применяется тримебутина малеат. Действие тримебутина обусловлено его влиянием на опиатные рецепторы, проявляя агонистический эффект на периферические рецепторы, а также модулируя высвобождение пептидов в желудочно-кишечном тракте. Он также влияет на моторику кишечника и регулирует висцеральную чувствительность. Патенты на интеллектуальную собственность и зарегистрированные лекарственные формы тримебутина малеата представлены на гранулы, таблетки, порошки и гель для перорального приема.

Опираясь на результаты анализа фармацевтического рынка лекарственных форм с тримебутина малеатом, можно сделать вывод, что разработка суппозиторий ректальных с этой активной фармацевтической субстанцией является весьма перспективным направлением [1,2].

Целью исследования явилось обоснование и разработка состава суппозиторий с тримебутина малеатом для терапии синдрома раздраженного кишечника.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тримебутина малеат (ФС.2.1.0494, «Аллиум», Россия). Вспомогательные вещества – полиэтиленоксиды: ПЭО-6000, ПЭО-4000, ПЭО-1500, ПЭО-400 (ТУ 20.16.40-008-71150986-2019), Witepsol®H15 (Oleo GmbH, Германия, НД 42-

9584-88), новата, метилпарабен (Китай), пропилпарабен (Китай), вода очищенная (система водоподготовки ПМФИ, Россия, ФС.2.2.0020.18).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Образцы суппозитория получали методом выливания в разъемные формы массой $2,85 \pm 0,14$ г. Комбинированные основы предварительно подготавливали путем сплавления компонентов в соответствии с температурой плавления от 57°C до 42°C .

Микробиологическая чистота оценивалась в асептических условиях с применением методик и питательных сред для контроля качества всех типов нестерильных лекарственных средств в соответствии с ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» Государственной фармакопеи РФ XIV издания [3].

Биофармацевтические исследования. Применяли метод диализа с использованием диализатора и полупроницаемой мембраны. Процесс осуществляли в термостатируемом устройстве при температуре 37°C . Среда для диализа – вода очищенная с pH 6,8. После достижения температуры $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ на целлофановую мембрану помещали суппозиторий [4].

Отбор проб диализата осуществлялся с помощью пипетки через 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 и 120 минут после начала исследования. Объем каждой пробы составлял 5 мл, при этом сразу же возвращалось эквивалентное количество очищенной

воды. Полученные пробы анализировали с использованием метода обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФВЭЖХ), согласно ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография» (рис. 1).

Приготовление растворителя. 0,24 г безводного натрия дигидрофосфата растворили в 180 мл воды. Затем с помощью 10% раствора фосфорной кислоты отрегулировали pH раствора до $2,5 \pm 0,05$. После этого объем раствора довели до 200 мл, долив необходимое количество воды, и добавили 50 мл ацетонитрила.

Раствор стандартного образца тримебутин-на малеата. Примерно 10 мг (точная масса) стандартного образца тримебутин-на малеата (Франция, содержание 100,3%) помещали в мерную колбу объемом 50 мл, добавляли 30 мл растворителя, перемешивали до полного растворения и довели объем раствора до метки с помощью растворителя.

Испытуемый раствор. Суппозиторий помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 50 мл растворителя и перемешивали в течение 15 минут, довели объем раствора растворителем до метки и перемешивали. Полученный раствор центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 5 минут. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещали 5,0 мл полученного раствора и довели объем раствора растворителем до метки.

Хроматографировали раствор стандартного образца тримебутин-на малеата и испытуемый раствор лекарственной формы.

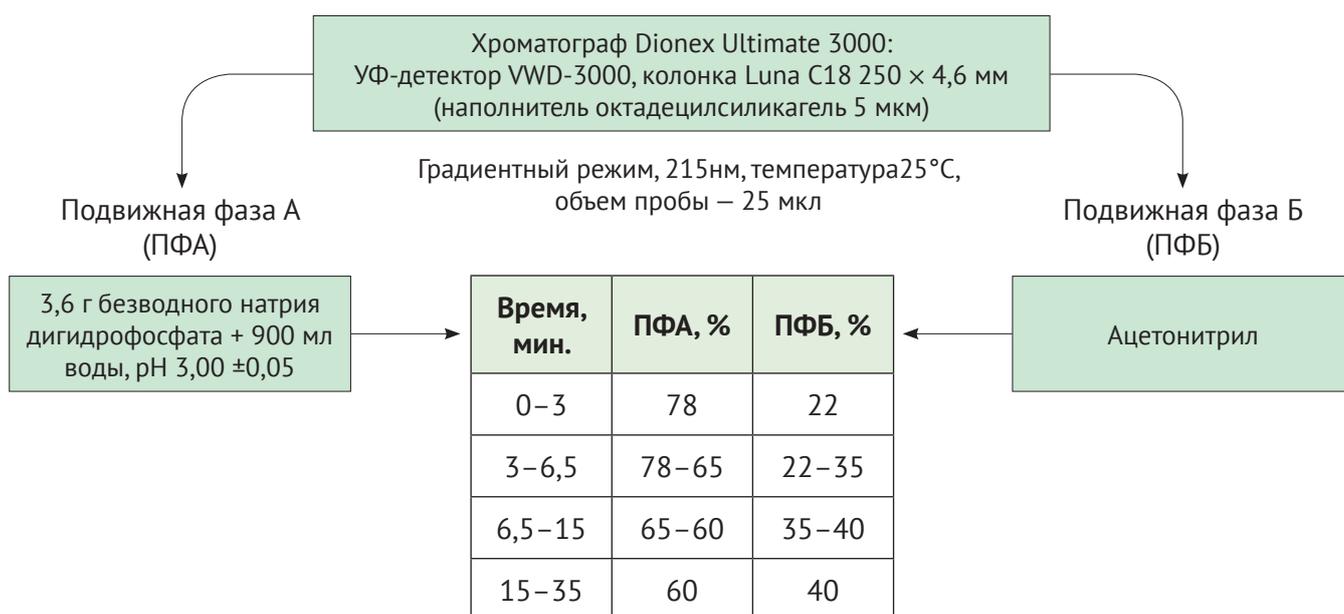


РИС. 1. Основные характеристики хроматографического анализа

РАСТВОРИМОСТЬ АКТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ

Растворители	НД	Растворимость
Вода очищенная	ФС.2.2.0020	Малорастворим при t=20°C
Спирт этиловый 96%	ФС.2.1.0036	Малорастворим при t=20°C
Ацетонитрил	ТУ 2636-092-44493179-04	Растворим при t=20°C
Ацетон	ГОСТ 2603-79	Умеренно растворим при t=20°C
Полиэтиленоксид-400	ТУ 2226-061-05766801-2006	Умеренно растворим при t=20°C
Полиэтиленоксид-1500	ТУ 2483-167-05757587-2000	Растворим при t=42°C

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе работы были проведены исследования, посвященные изучению растворимости активной фармацевтической субстанции (АФС) тримебутина малеата (ТМ) в различных вспомогательных веществах с целью определения оптимального состава и способа введения АФС в основу. Результаты отражены в **табл. 1**.

На основании приведенных в литературе достижений многофакторных доклинических исследований терапевтически установленная дозировка единичной ЛФ (одного суппозитория) предлагается 100,00 мг [5].

Для оценки эффективности ректальной лекарственной формы необходимо было подобрать оптимальную основу для суппозитория, которая бы

обеспечивала максимальное высвобождение ТМ, имела заданные свойства, а также соответствовала всем требованиям нормативной документации [6]. Выбор основы на первом этапе проводили исходя из литературных данных, а далее – по итогам биофармацевтического исследования по методу Кривчинского [7]. Результаты представлены в **табл. 2**.

Время удерживания ТМ на хроматограмме раствора испытуемого образца совпадает со временем удерживания на хроматограмме (**рис. 2, 3**) раствора стандартного образца (около 4,7 минут).

Липофильные основы № 4 (Новата) и № 5 (Витепсол Н-15) обеспечивали высвобождение АФС не более чем на 26% за весь период эксперимента. Показатели степени высвобождения ТМ из комбинированной основы № 3 (ПЭО-4000 +

Таблица 2

СТЕПЕНЬ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА ИЗ МОДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ

Время, мин.	Состав модельных основ				
	ПЭО-400 / ПЭО-6000 (0,5:9,5)	ПЭО-400 / ПЭО-1500 (2:8)	ПЭО-400 / ПЭО-1500 / ПЭО-4000 (2:7:1)	Витепсол Н-15	Новата
15	4,4±0,8	5,3±0,5	8,1±0,7	0±0	0±0
30	7,6±1,2	10,5±1,1	13,2±1,4	3,4±0,3	3,4±0,7
45	10±1	15,1±0,6	24,3±0,8	5,7±0,8	5,7±0,6
60	24,3±1,4	29,3±1,1	36±1,1	7,6±0,8	7,6±1,2
75	33±1,9	37,5±2,2	47,6±1,7	15,2±1,6	15,2±1,9
105	54,6±1,6	56,8±2,5	67,2±1,8	17,3±2,2	17,3±1,6
120	68,3±2,4	76,2±2,4	86,4±2	25,8±2	25,8±2

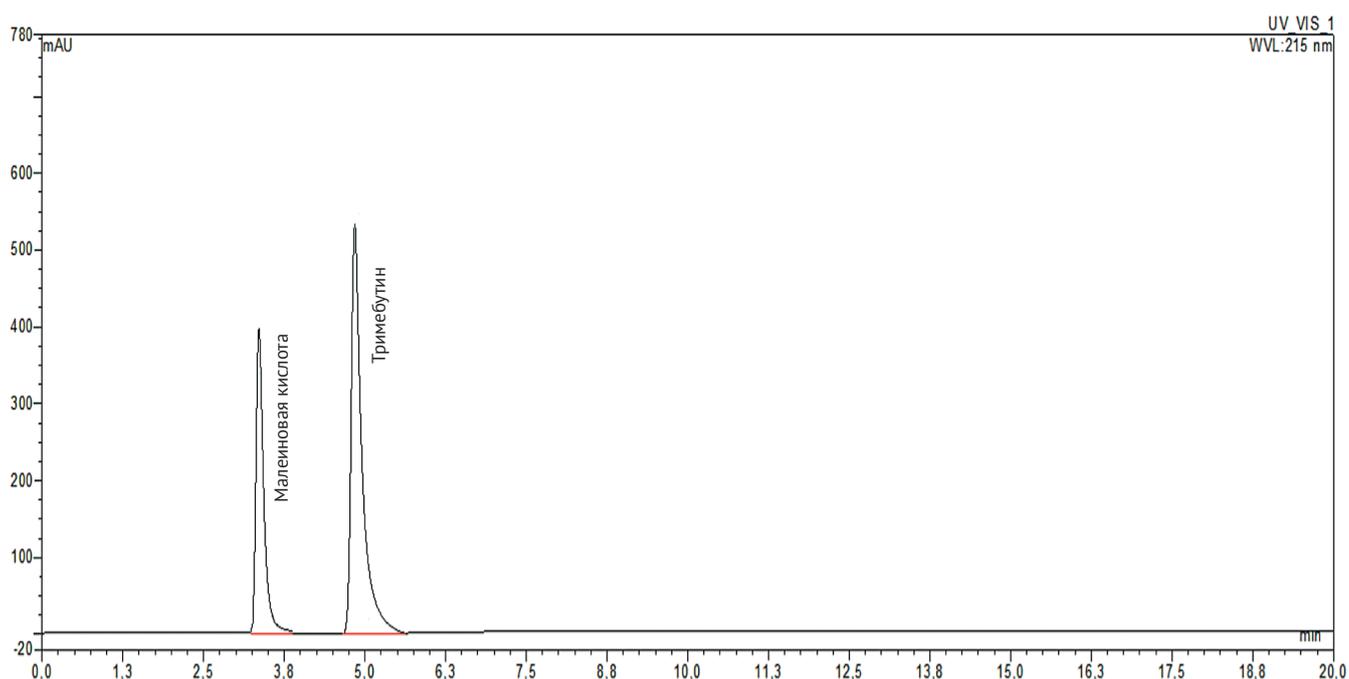


РИС. 2. Примерная хроматограмма модельного раствора № 3

ПЭО-1500 + ПЭО-400 в соотношении 2:7:1) были максимальны и составили более 86% на 120-й минуте исследования.

Основа № 3 состава будет использована нами в дальнейшем эксперименте по разработке состава суппозитория с ТМ.

Для обеспечения требуемых параметров микробиологической чистоты было необходимо установить оптимальный консервирующий агент,

выбор основан на литературных данных [8]. Были подготовлены следующие модельные образцы, предложенные в **табл. 3**.

Результаты микробиологических исследований представлены в **табл. 4**.

Результаты исследований роста микрофлоры по показателю контроля качества «Микробиологическая чистота» показали, что все предложенные составы ректальных суппозитория

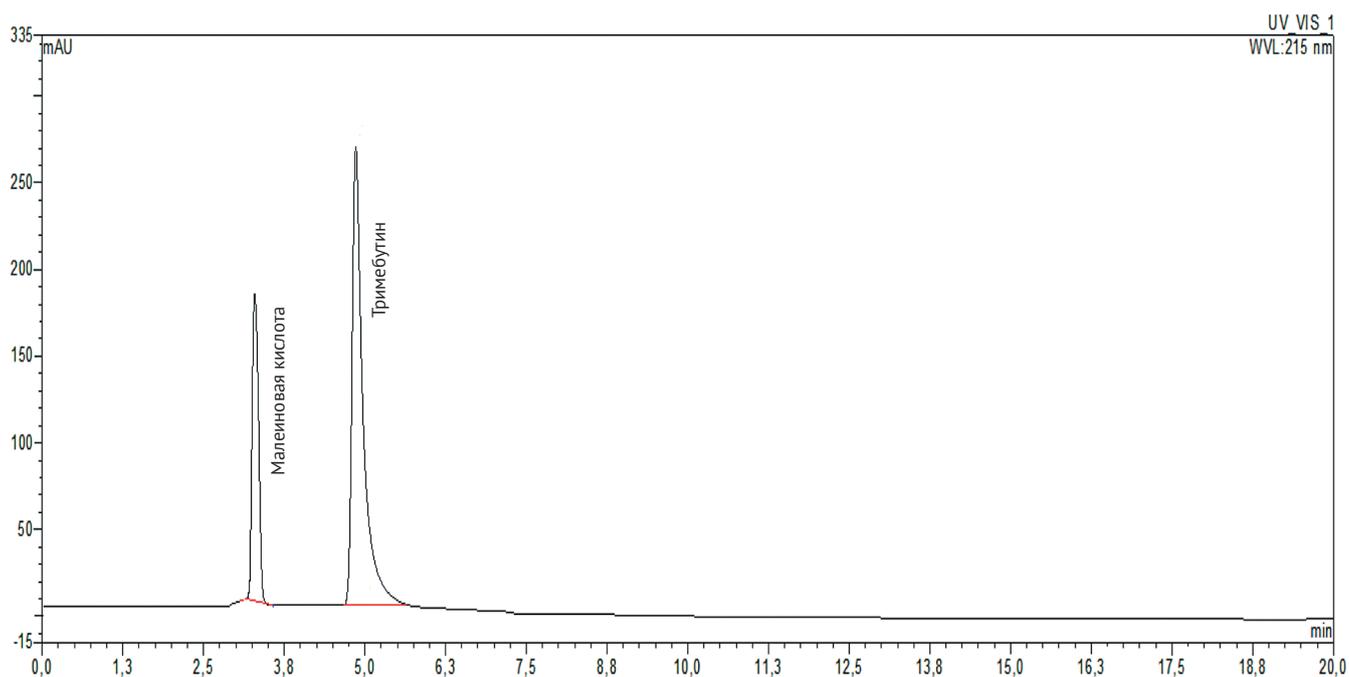


РИС. 3. Примерная хроматограмма раствора стандартного образца тримебутина малеата

Таблица 3

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ОБРАЗЦЫ СУППОЗИТОРИЕВ
ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 5	№ 6	№ 7
ТМ, мг	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Метилпарабен, мг	0,003	0,006	–	–	0,002	0,0015	0,003
Пропилпарабен, мг	–	–	0,003	0,006	0,001	0,0015	0,002
ПЭО-400: ПЭО-1500: ПЭО-4000 (2:7:1)	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85	2,85

Таблица 4

РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ МОДЕЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ

Состав №	Определение количества аэробных бактерий в 1,0 г пробы		Определение общего числа грибов в 1,0 г пробы		Определение E.coli в 1,0 г пробы
	Количество выросших аэробных бактерий при разведении 1:10	Число бактерий в 1,0 г	Количество грибковых колоний при разведении 1:10	Количество грибов в пробе 1,0 г	
1	3	3×10 ¹	–	–	–
2	–	–	–	–	–
3	2	2×10 ¹	–	–	–
4	–	–	–	–	–
5	3	3×10 ¹	–	–	–
6	–	–	–	–	–
7	–	–	–	–	–
Контроль разводящей жидкости	Рост микроорганизмов не выявлен				
Контроль среды	Рост микроорганизмов не выявлен				

соответствуют требованиям, установленным ГФ РФ. Общее количество аэробных бактерий и грибковых микроорганизмов в 1,0 г лекарственного средства не превышало 10², что соответствует требованиям ОФС.1.2.4.0002.18 для суппозитория категории 3А [3].

На основании полученных данных предложен состав на один суппозиторий, для которого будут проведены дальнейшие испытания в соответствии с требованиями нормативной документации: три-мебутина малеат – 0,1; нипагин – 0,006; основа

гидрофильная ПЭО-4000 + ПЭО-1500 + ПЭО-400 (2:7:1) – 2,85.

ВЫВОДЫ

В ходе биофармацевтических и микробиологических исследований установлен оптимальный состав суппозитория для терапии синдрома раздраженного кишечника. Предлагаемый состав обеспечивает высокий уровень биодоступности

относительно остальных модельных образцов и соответствует требованиям микробиологической чистоты.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Анодченко Л.И., Позднякова А.Е. Тримебутин малеат в лечении синдрома раздраженного кишечника (обзор) // Крымский терапевтический журнал. – 2024. – №1. – С. 41–44.
2. Белоусов Е.А., Белоусова О.В. и др. Суппозитории на локальном фармацевтическом рынке // Медицинское образование сегодня. – 2023. – №1(21). – С. 42–47.
3. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 2018. – Электронный ресурс: <https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-14>.
4. Позднякова А.Е. Исследования по разработке состава суппозиториев для лечения синдрома раздраженного кишечника // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – Т. 23, №56. – С. 128.
5. Патент №2821790 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/24, А61Р 29/00, А61Р 1/00. Применение тримебутин малеата для профилактики и лечения воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта: №2024102976: заявл. 06.02.2024; опублик. 26.06.2024 / И.М. Рабинович, Е.А. Кулес, Г.В. Кучерова и др.; заявитель – ООО «БИННОФАРМ ГРУПП».
6. Смехова И.Е., Шугарова Л.В. и др. Применение подхода Quality-by-Design для обоснования состава и технологии двухкомпонентных суппозиториев // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, №4. – С. 142–149.
7. Шевченко А.И., Никифорова Е.Б. Разработка состава, технологии и испытания поликомпонентных суппозиториев с экстрактом посконника конопляного // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2023. – Т. 25, №11. – С. 49–56.
8. Зубова С.Н. Микробиологическое исследование суппозиториев с антивагинитным действием // Вестник Воронежского государственного университета. Серия «Химия. Биология. Фармация». – 2007. – №1. – С. 147–149.

DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME BASED ON TRIMEBUTIN MALEATE

A.E. Pozdnyakova, E.O. Sergeeva

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russia, Pyatigorsk, Russia

The study of new dosage forms for the treatment of irritable bowel syndrome using highly active trimebutin maleate, especially rectal suppositories, is a promising area. The purpose of this work was to substantiate the composition of suppositories with trimebutin maleate. The rectal dosage form was obtained by pouring. Based on biopharmaceutical and microbiological tests, a composition of suppositories has been developed, including trimebutin maleate in an amount of 100 mg, a combined hydrophilic base based on polyethylene oxides of various degrees of polymerization and the preservative agent methylparaben.

Keywords: trimebutin maleate, rectal suppositories, irritable bowel syndrome