

УДК 615.4

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2025.15.84.005>

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ВЕКТОРЫ РАЗРАБОТКИ СУППОЗИТОРИЕВ НА ОСНОВЕ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА И ИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

**А.Е. Позднякова**, канд. 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

**Д.И. Поздняков**, канд. фарм. наук, доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Пятигорск

Techno.nastya2015@yandex.ru

Функциональная диспепсия – распространенное состояние, встречающееся в клинической практике. Существующие методы лечения не демонстрируют достаточной эффективности и не способствуют улучшению качества жизни пациентов. В работе акцент сделан на прокинетике тримебутина малеата. Целью данной работы стало создание технологической схемы для лекарственной формы с тримебутином малеатом и оценка его фармакологического действия. Для предложенного состава разработана технологическая схема производства. Исследования показали, что суппозитории тримебутина малеата, созданные в эквивалентной дозировке к пероральной форме, обладают более выраженным противовоспалительным действием. Также было отмечено, что ректальное введение тримебутина малеата в виде суппозиториев способствует более эффективному восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта по сравнению с приемом таблеток.

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

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Функциональная диспепсия представляет собой распространенное состояние в клинической практике. Это расстройство связано со множеством патофизиологических механизмов и проявляется разными симптомами – от нарушений перистальтики и вздутий до сильных болевых ощущений. Нередко этому расстройству

сопутствуют другие заболевания желудочно-кишечного тракта. Современные фармакологические средства для лечения функциональных нарушений кишечника имеют довольно ограниченный спектр. В основном применяются прокинетики, нейромодуляторы, антагонисты дофаминовых рецепторов второго типа и агонисты серотониновых рецепторов четвертого типа. Однако прием некоторых прокинетиков (домперидон, мосаприд) связан с развитием нежелательных побочных явлений, влияющих на кишечную функцию. Нефармакологические методы включают физиотерапевтические и психотерапевтические процедуры. К сожалению, существующие терапевтические подходы не обеспечивают достаточной эффективности и не улучшают качество жизни пациентов.

Особый интерес представляет прокинетик тримебутина малеат, который обладает антимускариновым действием и является агонистом опиоидных рецепторов мю, каппа и дельта, что делает его подходящим для лечения различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В литературных данных отмечено, что тримебутин снижает аномальную активность кишечника. Jannis Kountouras и его коллеги подчеркивают, что тримебутина малеат может иметь противомикробные свойства по отношению к бактериям желудочно-кишечного тракта, которые вызывают функциональные расстройства после инфекций [1]. Исследование и разработка новых лекарственных форм с тримебутином представляют собой многообещающее направление. В настоящее время на фармацевтическом рынке отсутствуют суппозитории, содержащие эту активную фармацевтическую субстанцию. Суппозитории обладают явными преимуществами:

они дозированы, оказывают как местное, так и системное действие, позволяют избежать воздействия пищеварительных ферментов, а также удобны для использования в гериатрии и педиатрии. Преимущества стали основанием для создания суппозиториев с тримебутина малеатом для лечения синдрома раздраженного кишечника.

**Целью** настоящей работы были разработка технологической схемы лекарственной формы с тримебутина малеатом и оценка фармакологического эффекта.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для получения модельных образцов суппозиториев использовались: тримебутина малеат (ФС.2.1.0494, «Алиум», Россия); вспомогательные вещества – полиэтиленоксид (ПЭО) 6000, ПЭО 4000, ПЭО 1500, ПЭО 400 (ТУ 20.16.40-008-71150986-2019), метилпарбен (Китай); лабораторная посуда, весы аналитические и плита электрическая для плавления основ.

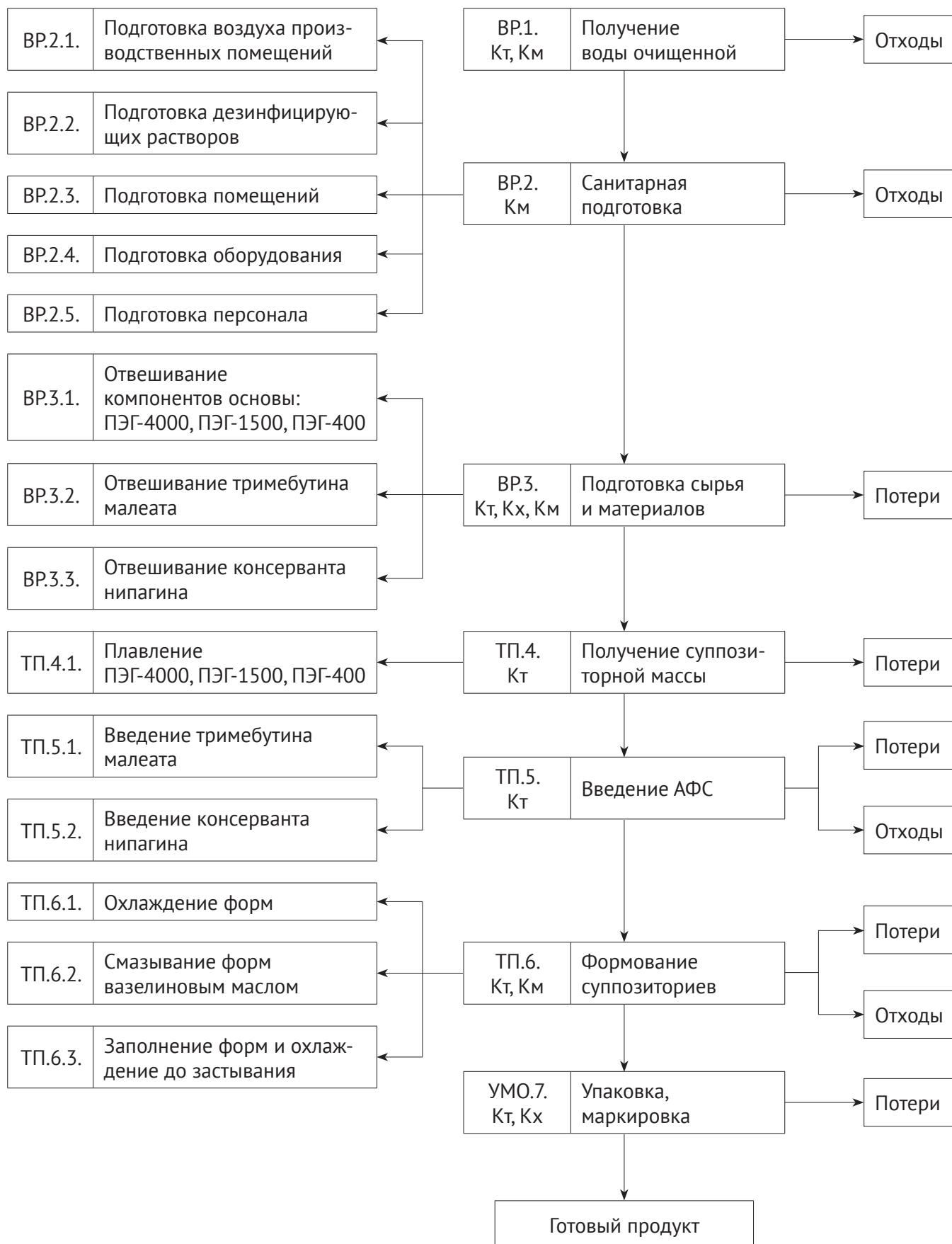
*Фармакологические исследования* выполняли на 24 половозрелых крысах-самцах Wistar массой тела 200–220 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Россия). Во время эксперимента животные содержались в стандартных условиях вивария Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала Волгоградского государственного медицинского университета в полипропиленовых клетках по 6 особей в каждой. Концепция работы соответствовала положениям Директивы ЕС 2010/63 и принципам ARRIVE 2.0 [2]. Синдром раздраженного кишечника (СРК) воспроизводили у животных путем ректального введения 4% раствора уксусной кислоты в сочетании с хроническим стрессом: 2-минутная иммобилизация, наклон клетки, питьевая депривация на 60 минут, кратковременное воздействие шума 100 дБ, кратковременное воздействие мигающего света, кратковременный зажим хвоста, кратковременное воздействие сильного света 6000 лм. Процедуру стрессирования повторяли дважды в сутки (утром/вечером) на протяжении 14 дней, при этом тип психологического стрессора чередовался, один и тот же стрессор использовался повторно через 7 дней [3].

В ходе исследования были сформированы 4 группы животных по 6 особей в каждой. Экспериментальные группы: ПК – положительный контроль (группа животных без модели патологии); НК – негативный контроль (группа животных

с СРК, но не получавшая лечения); ТТ – группа животных с СРК, получавшая лечение тримебутина малеатом в таблетированной форме («Тримедат», АО «Валента Фарм», Россия); ТС – группа животных с СРК, получавшая лечение тримебутина малеатом в виде суппозиториев [4]. Тримебутина малеат в таблетированной форме вводили в дозе 62,5 мг/кг (рассчитана на основе коэффициента межвидового пересчета доз и рекомендуемой суточной дозы тримебутина для человека – 600 мг) перорально через атравматичный зонд. Тримебутина малеат в виде суппозиториев вводили ректально в эквивалентной дозе, для чего была изготовлена лекарственная конусовидная форма длиной 10 мм и диаметром 3 мм у основания. Расчет доз выполнен с учетом рекомендаций FDA [5].

Введение осуществляли на протяжении 14 дней, после чего у животных производили оценку изменения моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и забор биоматериала для оценки изменения уровня молочной кислоты и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ). Изменение моторики ЖКТ определяли после перорального введения 5% раствора невссасывающегося красителя – синий Эванса (Sigma-Aldrich, Германия) в гуаровой камеди. При этом регистрировали время появления фекалий, окрашенных в синий цвет (мин.) [6]. Концентрацию молочной кислоты в сыворотке крови оценивали с использованием стандартного набора реактивов «Ольвекс» (Россия) и системы автоматического биохимического анализатора Mindray BS-380 (КНР). Концентрацию цитокинов определяли методом ИФА. В исследования использовали наборы реактивов, производства компании Cloud clone (Хьюстон, США). Ход анализа соответствовал инструкции производителя, прилагаемой к каждому набору. Считывание результатов осуществляли с применением полуавтоматического планшетного ИФА-ридера F50 (Tecan, Австрия). Обработку входящего сигнала производили в системе Magellan 50.

Результаты обрабатывали методами вариационной статистики с применением возможностей программного комплекса StatPlus 7.0 (AnalystSoft Inc., США, лицензия 16887385). Полученные данные были проверены на нормальность распределения согласно критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения групп средних применяли параметрические методы ANOVA с посттестом Ньюмена – Кейлса и непараметрические методы статического анализа – тест Крускалла – Уоллиса. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .



**РИС. 1.** Технологическая схема получения суппозиториев ректальных: (BP – вспомогательные работы; АФС – активная фармацевтическая субстанция; ТП – технологический процесс; УМО – упаковка, маркировка, отгрузка; Кх – контроль химический; Кт – контроль технологический)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был обоснован и разработан состав суппозиториев [7]:

- тримебутина малеат – 0,100;
- метилпарабен (нипагин) – 0,006;
- основа суппозиторная из смеси полиэтиленоксидов (ПЭГ) разной степени полимеризации (4000, 1500 и 400) в соотношении 2:7:1–2,850 г.

Для разработанного состава предлагается следующая технологическая схема производства (рис. 1).

Разработка оптимальной технологической схемы в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002 включает три этапа вспомогательных работ: подготовка производства, получение очищенной воды и непосредственная подготовка фармацевтических субстанций и упаковочного материала. Также в процесс входят технологические операции по изготавлению, упаковке и маркировке готовой продукции.

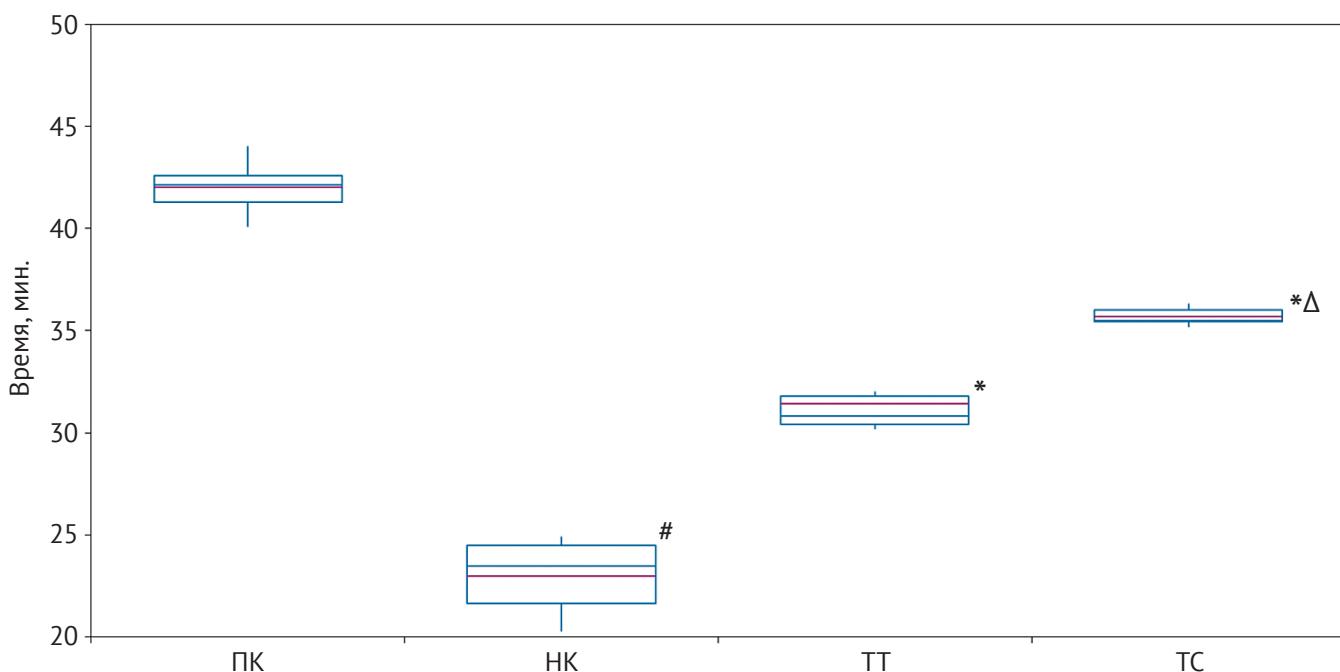
Полученные согласно данной технологической схеме суппозитории были белого цвета, без запаха, без включений, торпедообразной формы, массой  $2,860 \pm 0,143$  г.

Фармакологические исследования показали следующие результаты. Анализируя изменение

моторики ЖКТ (рис. 2), установили, что у НК группы крыс наблюдалось снижение времени эвакуации окрашенных каловых масс на 45,3% ( $p<0,05$ ) в сравнении с показателем ПК группы животных, что, в свою очередь, свидетельствует о повышении моторики ЖКТ. На фоне применения тримебутина малеата в форме суппозиториев и таблеток время эвакуации увеличилось по отношению к НК группе животных на 55,1% ( $p<0,05$ ) и 36,6% ( $p<0,05$ ) соответственно. При этом у крыс, получавших тримебутина малеат ректально, время опорожнения ЖКТ было выше, чем у животных, которым вводили тримебутина малеат перорально, на 13,6% ( $p<0,05$ ).

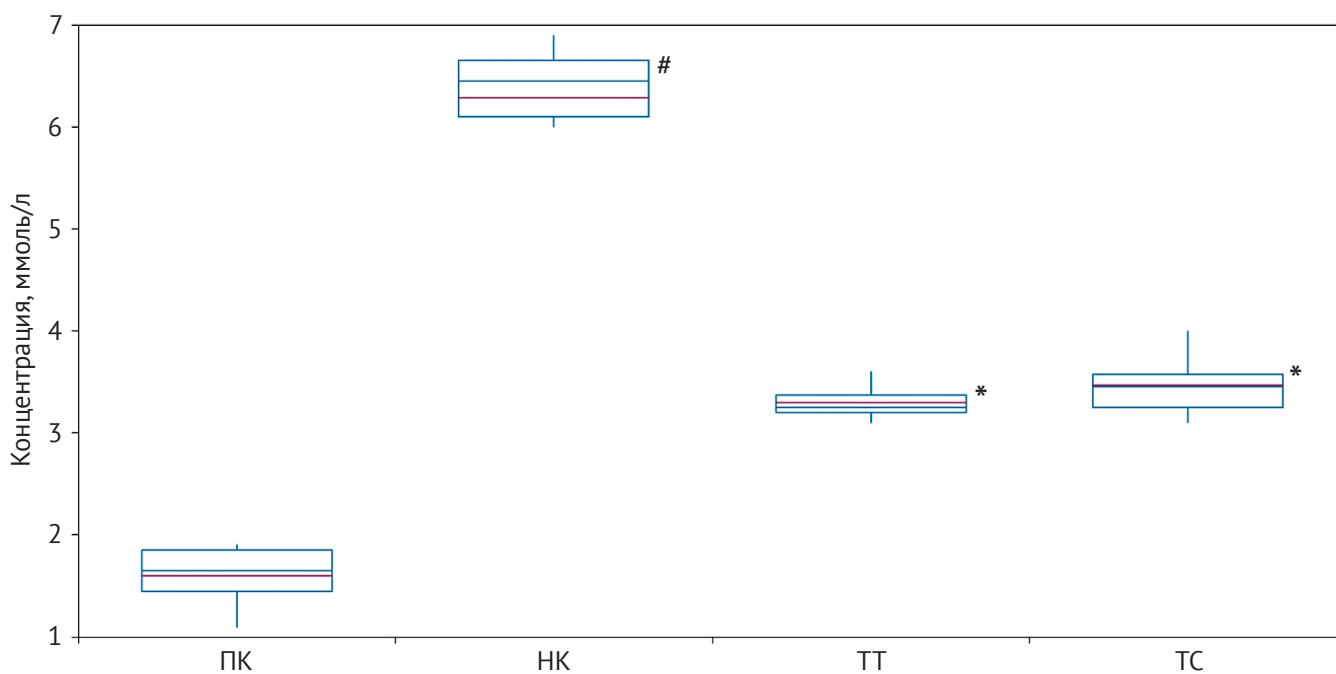
Оценивая уровень молочной кислоты (рис. 3) в сыворотке крови у крыс, было продемонстрировано, что у НК группы данный показатель был выше аналогичного у ПК группы в 3,9 раза ( $p<0,05$ ), тогда как применение таблеток и суппозиториев тримебутина малеата способствовало уменьшению (относительно НК группы) концентрации лактата в сыворотке крови на 47,5% ( $p<0,05$ ) и 44,8% ( $p<0,05$ ) соответственно.

Аналогично изменялось содержание ИЛ-1 (табл. 1) в сыворотке крови у крыс с СРК. У НК группы крыс данный показатель был выше, чем у ПК группы животных, в 4,2 раза ( $p<0,05$ ), а при



**Примечание:** на box plot синяя линия – среднее значение; на box plot красная линия – медианное значение; # – достоверно относительно ПК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса,  $p<0,05$ ); \* – достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса,  $p<0,05$ ); Δ – достоверно относительно группы животных, получавших таблетки тримебутина малеата (тест Ньюмена – Кейлса,  $p<0,05$ ).

**РИС. 2. Влияние анализируемых лекарственных форм тримебутина малеата на изменение моторики ЖКТ у крыс с СРК**



Примечание: условные обозначения аналогичны рис. 2.

**РИС. 3.** Влияние анализируемых лекарственных форм тримебутина малеата на изменение концентрации молочной кислоты в сыворотке крови у крыс с СРК

применении тримебутина малеата таблеток и суппозиториев уменьшился на 36,2% ( $p<0,05$ ) и 37,9% ( $p<0,05$ ) соответственно.

Концентрация ИЛ-6 (табл. 1) у НК группы крыс превосходила аналогичные показатели ПК группы в 4,9 раза ( $p<0,05$ ). На фоне введения тримебутина малеата таблеток и суппозиториев отмечено снижение содержания ИЛ-6 в сыворотке крови животных на 38,2% ( $p<0,05$ ) и 49,8% ( $p<0,05$ ) соответственно. Стоит отметить, что концентрация ИЛ-6 у крыс, получавших таблетки тримебутина малеата, была на 18,7% ( $p<0,05$ ) выше таковой у живот-

ных, которым вводили суппозитории тримебутина малеата. Содержание ФНО-α (табл. 1) у НК группы было выше такового у ПК группы в 5,3 раза ( $p<0,05$ ). В то же время при применении тримебутина малеата таблеток и суппозиториев содержание определяемого цитокина в сыворотке крови снижалось в сравнении с НК группой на 36,7% ( $p<0,05$ ) и 53,3% ( $p<0,05$ ) соответственно. При этом на фоне введения суппозиториев тримебутина малеата содержание ФНО-α уменьшилось на 27,2% ( $p<0,05$ ) относительно показателей, полученных в случае применения таблеток тримебутина малеата.

Таблица 1

**ВЛИЯНИЕ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ТРИМЕБУТИНА МАЛЕАТА НА ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У КРЫС С СРК**

Группа	ИЛ-1, нг/мл	ИЛ-6, нг/мл	ФНО-б, нг/мл
ЛО	1,3±0,2	1,4±0,2	2,1±0,2
НК	5,3±0,2 <sup>#</sup>	6,9±0,6 <sup>#</sup>	11,3±0,5 <sup>#</sup>
ТС	3,3±0,2 <sup>*</sup>	3,4±0,2 <sup>△</sup>	6,7±0,4 <sup>△</sup>
ТТ	3,4±0,3 <sup>*</sup>	4,2±0,3 <sup>*</sup>	7,1±0,7 <sup>*</sup>

<sup>#</sup> Достоверно относительно ПК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса,  $p<0,05$ ).

<sup>\*</sup> Достоверно относительно НК группы животных (тест Ньюмена – Кейлса,  $p<0,05$ ).

<sup>△</sup> Достоверно относительно группы животных, получавших таблетки тримебутина малеата (тест Ньюмена – Кейлса,  $p<0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

Предложена технологическая схема производства суппозиториев, имеющая классический вид для данной лекарственной формы. Проведены экспериментальные исследования по установлению фармакологического эффекта. Установлено, что разработанные суппозитории тримебутина малеата в эквивалентной дозе пероральной лекарственной форме обладают более выраженным противовоспалительным эффектом. Также отмечено, что ректальное введение тримебутина малеата в форме анализируемых суппозиториев способствует восстановлению моторики ЖКТ в большей степени, чем его пероральное введение в виде таблеток. Таким образом, по совокупности полученных данных можно предположить, что разработанные суппозитории тримебутина малеата в условиях экспериментального СРК превосходят по эффективности применения таблетированную лекарственную форму тримебутина малеата.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kountouras J., Gavalas E. et al. Trimebutine Maleate Monotherapy for Functional Dyspepsia: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Placebo Controlled Prospective Trial // Medicina (Kaunas). – 2020. – №56(7). – P. 339. DOI: 10.3390/medicina 56070339.
2. Percie N. du Sert, Hurst V. et al. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research // PLoS Biol. – 2020. – T. 18, №7.
3. Wang L., Lei J. et al. Therapeutic effects of paeniflorin on irritable bowel syndrome in rats // J. Vet. Sci. – 2023. – №24(3). – P. 23.
4. Arifin W.N., Zahiruddin W.M. Sample Size Calculation in Animal Studies Using Resource Equation Approach. Malays // J. Med. Sci. – 2017. – №24(5). – P. 101–105.
5. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005.
6. Castro M., Ramón Giménez M. et al. Spasmolytic effect of Jasonia glutinosa on rodent intestine // Rev.Esp. Enferm. Dig. – 2016. – №108(12). – P. 785–789.
7. Позднякова А.Е. Исследования по разработке состава суппозиториев для лечения синдрома раздраженного кишечника // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2024. – T. 23, №56. – С. 128.

## TECHNOLOGICAL VECTORS OF THE DEVELOPMENT OF SUPPOSITORIES BASED ON TRIMEBUTINE MALEATE AND THEIR PHARMACOLOGICAL EFFECT

**A.E. Pozdnyakova, D.I. Pozdnyakov**

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of the Volgograd state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Pyatigorsk, Russia*

*Functional dyspepsia is a common condition found in clinical practice. Existing treatment methods do not demonstrate sufficient effectiveness and do not contribute to improving the quality of life of patients. The work focuses on the prokinetics of trimebutine maleate. The purpose of this work was to create a technological scheme for a dosage form with trimebutine maleate and to evaluate its pharmacological action. A production flow chart has been developed for the proposed composition. Studies have shown that trimebutine maleate suppositories, created in an equivalent dosage to the oral form, have a more pronounced anti-inflammatory effect. It was also noted that rectal administration of trimebutine maleate in the form of suppositories contributes to a more effective restoration of gastrointestinal motility compared with taking tablets.*

**Keywords:** trimebutine maleate, rectal suppositories, irritable bowel syndrome