



УДК: 615.033:615.212

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ И ДРУГИХ ПАРАМЕТРОВ ФАРМАКОКИНЕТИКИ КЕТОРОЛАКА У КРОЛИКОВ ПРИ ВВЕДЕНИИ В ФОРМЕ НАЗАЛЬНЫХ СПРЕЕВ И РАСТВОРА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Проведено сравнительное исследование биодоступности и других параметров фармакокинетики кеторолака при однократном интраназальном введении кроликам назальных спреев Кеторолак и SPRIX<sup>®</sup>, а также внутримышечном введении препарата Кеторолак раствор для инъекций 10 мг/мл. Для количественного определения кеторолака в плазме крови использовали метод ВЭЖХ с предварительной твердофазной экстракцией кеторолака из плазмы и концентрированием пробы под вакуумом. Время достижения максимальной концентрации кеторолака в плазме как при интраназальном, так и при внутримышечном введении, составило 0,5 ч. Максимальная концентрация кеторолака при интраназальном введении спрея Кеторолак составила 3576,7 нг/мл, спрея SPRIX<sup>®</sup> – 2611,2 нг/мл, а при внутримышечном введении – 7337,5 нг/мл. Интраназальное введение спреев Кеторолак и SPRIX<sup>®</sup> характеризовалось более продолжительной абсорбцией кеторолака и более длительной циркуляцией в крови сравнительно с внутримышечным введением. Разработанный препарат Кеторолак спрей назальный характеризовался несколько более высокой относительной биодоступностью, чем препарат SPRIX<sup>®</sup> спрей назальный. Физико-химические свойства разработанного препарата (распределение аэрозольных частиц по размерам, высокая осмолальность и биоадгезия) оптимальны для его осаждения в полости носа, высвобождения и всасывания кеторолака.

Ключевые слова: кеторолак, спрей назальный, биодоступность.

**В.В. ЛИБИНА<sup>1</sup>**  
**Е.П. БЕЗУГЛАЯ<sup>2</sup>**  
**О.В. ТИМЧЕНКО<sup>1</sup>**  
**Н.А. ЛЯПУНОВ<sup>2</sup>**  
**И.Н. ОРЛОВА<sup>1</sup>**  
**И.В. КУДРИС<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Государственный научный центр  
лекарственных средств, г. Харьков

<sup>2</sup>Институт монокристаллов  
НАН Украины, г. Харьков

e-mail: ovtymchenko@ukr.net

**Актуальность.** Интраназальный способ введения лекарственных средств может приводить к их всасыванию через слизистую оболочку полости носа в системный кровоток [1]. Назальные препараты системного действия включают гормоны, вакцины, наркотические анальгетики, антимигренозные, противосудорожные, антигистаминные средства и т.д. [1, 2, 3].

В ряде исследований показана высокая обезболивающая активность ненаркотического анальгетика кеторолака при интраназальном пути введения [4, 5, 6, 7]. Применение кеторолака может уменьшить потребность в наркотических анальгетиках [8, 9, 10]. Интраназальное введение кеторолака позволяет избежать травматического инъекционного введения и невозможного в ряде случаев перорального применения, снизить тяжесть и частоту побочных эффектов, а также обеспечить контролируемое пациентом обезболивание в госпитальных условиях и вне их [11, 12, 13].

Препарат SPRIX<sup>®</sup> спрей назальный («Luitpold Pharm. Inc.», США) содержит 15,0% кеторолака трометамола [14] и предназначен для непродолжительного (до 5 дней) применения у пациентов с умеренными и сильными болями [11, 12, 14]. В государствах СНГ препарат SPRIX<sup>®</sup> спрей назальный не применяется, хотя потребность в таком препарате является очень большой, особенно у онкологических больных [15, 16]. Поэтому целесообразно было разработать аналогичный препарат кеторолака в форме спрея назального.

Одним из важнейших этапов фармацевтической разработки лекарственных препаратов системного действия с новым альтернативным путём введения является исследование фармакокинетики, включая оценку биодоступности лекарственного вещества.

**Целью** настоящей работы явилось сравнительное исследование биодоступности и других показателей фармакокинетики кеторолака у кроликов при внутримышечном (в/м) введении препарата Кеторолак раствор для инъекций 30 мг/мл и при интраназальном введении препаратов SPRIX<sup>®</sup> спрей назальный и Кеторолак спрей назальный (в виде нативных растворов), а также исследование некоторых физико-химических свойств, которые важны для лекарственного препарата системного действия в форме назального спрея.



**Материалы и методы.** Исследования проведены на ненаркотизированных половозрелых кроликах обоего пола породы шиншилла средней массой  $4,1 \pm 0,2$  кг. До проведения эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария, получая воду *ad libitum* и стандартный пищевой рацион. Исследования проведены с соблюдением правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1985) [17, 18].

Животным вводили препараты кеторолак и SPRIX® однократно интраназально (и/н) в виде нативных растворов, а препарат кеторолак раствор для инъекций 30 мг/мл (ОАО «Мосхимфармпрепараты», РФ) – однократно внутримышечно (в/м). Каждый препарат вводили в дозе 2 мг/кг (по кеторолака трометамолу), которая в эксперименте находилась в диапазоне эффективных доз [19]. Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кролика в пробирки, обработанные гепарином, по следующей схеме: до и через 5, 10, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 и 360 мин после введения препаратов. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Полученную плазму хранили при температуре  $-22$  С до проведения аналитических процедур по определению концентрации кеторолака.

Для определения кеторолака в плазме крови кроликов использовали разработанную нами методику, включающую его предварительную твердофазную экстракцию из плазмы животных с концентрированием пробы под вакуумом и определение количественного содержания кеторолака методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [20].

В ходе пробоподготовки замороженные образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. В 0,7 мл образца вносили 50 мкл 20 % раствора кислоты фосфорной, перемешивали, центрифугировали в течение 7 мин при 6000 об/мин при комнатной температуре, после чего 1 мл надосадочной жидкости отбирали и переносили в картридж для твердофазной экстракции (Oasis – HLB; Waters). После смывания с картриджа эндогенных веществ плазмы (двукратно по 1 мл воды и 1 мл метанола 5 %), через картридж пропускали по 1 мл метанола. Пробирки с собранным элюатом помещали в вакуумный ротационный концентратор и выпаривали элюат до сухого остатка при температуре 60 С. Сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы.

Анализ проводили с использованием ВЭЖХ-системы «Perkin Elmer» Series 200 (США). Условия хроматографирования: хроматографическая колонка – ZORBAX SB-C18,  $250 \times 4,6$  мм, 5 мкм; предколонка – ZORBAX SB-C18,  $250 \times 4,6$  мм, 5 мкм; подвижная фаза – 1,3 мкМ кислота ортофосфорная (компонент А) и ацетонитрил (компонент В) в соотношении 57:43 (v/v); длина волны детектирования – 301 нм; температура термостата колонки – 35 С; температура термостата автосамплера – 16 С; скорость потока элюента – 1,0 мл/мин; объем инъекции – 50 мкл. Время удержания кеторолака составило  $5,5 \div 7,5$  мин, время цикла – 10 мин. Нижний предел количественного определения кеторолака в плазме составил 40 нг/мл.

Содержание кеторолака в образцах плазмы рассчитывали, используя калибровочную кривую, отражающую зависимость площади хроматографического пика от концентрации кеторолака. Уравнение калибровочной кривой определяли методом наименьших квадратов с весовым коэффициентом =  $1/x$ , коэффициент регрессии  $r > 0,999$ . При описанных условиях хроматографирования калибровочная кривая кеторолака являлась линейной в диапазоне его концентраций в плазме от 40 нг/мл до 12000 нг/мл. Правильность и прецизионность методики оценена на контрольных образцах с концентрациями кеторолака в рамках диапазона калибровочной кривой (120 нг/мл, 1200 нг/мл и 10400 нг/мл).

Параметры рассчитывали модельно-независимым методом с использованием программы WinNonLin (Pharsight Corp., США). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft® Office Excel 2003 SP2 (Microsoft Corporation, США).

Осмоляльность растворов измеряли по снижению температуры их замерзания при помощи миллиосмометра-криостата термоэлектрического МТ-5 (НПП «Буревестник», РФ) [21].

Распределение частиц по размерам в аэрозольной струе определяли методом лазерной дифракции с помощью лазерного дифрактометра «Spraytec laser diffraction system» («Malvern Instruments», Великобритания) [21].

Высвобождение кеторолака трометамолу из растворов определяли в опытах *in vitro* методом диализа через полупроницаемую мембрану при  $(37 \pm 0,1)$  С, а его количественное содержание в диализате – спектрофотометрически [21] на спектрофотометре «Shimadzu UV-PharmaSpec-1700» при длине волны 323 нм. Концентрацию (С) рассчитывали по формуле:

$$C = A \cdot r / E_{уд},$$

где А – оптическая плотность; r – разведение;  $E_{уд}$  – удельный показатель поглощения кеторолака трометамолу в водных растворах при длине волны 323 нм, который равен  $\sim 550$ .

**Результаты исследования.** Динамика концентрации кеторолака в плазме крови кроликов после однократного интраназального (и/н) и внутримышечного (в/м) введения в дозе 2 мг/кг приведена в табл. 1 и на рис. 1.



Таблица 1

**Концентрация кеторолака в плазме крови кроликов после интраназального введения препаратов кеторолак и SPRIX® в виде нативных растворов и в/м введения препарата кеторолак раствор для инъекций 30 мг/мл в дозах 2 мг/кг**

Группа	Концентрация кеторолака в плазме (нг/мл) через час после введения препарата									
	0,083	0,17	0,5	0,75	1	1,5	2	3	4	6
Кеторолак р-р, и/н (n=12)	2477,9 ±348,6	2997,2 ± 618,9	3576,7* ±604,8	3478,5* ±551,6	3381,0* ±487,6	3245,9 ±429,3	2793,2 ±379,8	2355,6 ±292,4	1880,0 ±298,5	1277,8 ±229,8
SPRIX® р-р, и/н (n = 6)	2075,9 ±470,3	2589,1* ±433,4	2611,2* ±205,2	2553,6* ±233,0	2463,7* ±180,0	2370,4* ±200,9	2186,7 ±189,6	1823,5 ±172,3	1353,4 ±146,5	847,4 ±158,0
Кеторолак р-р, в/м (n = 6)	3468,7 ±624,7	4990,1 ±711,0	7337,5 ±1147,5	7149,5 ±1342,6	6360,6 ±1264,3	5067,2 ±1111,0	3750,3 ±884,1	2116,9 ±638,4	1408,8 ±456,9	685,4 ±299,6

Примечание: 1. \* –  $p < 0,05$  сравнительно с внутримышечным введением, 2. n – число животных в группе.

Концентрация кеторолака в плазме, нг/мл

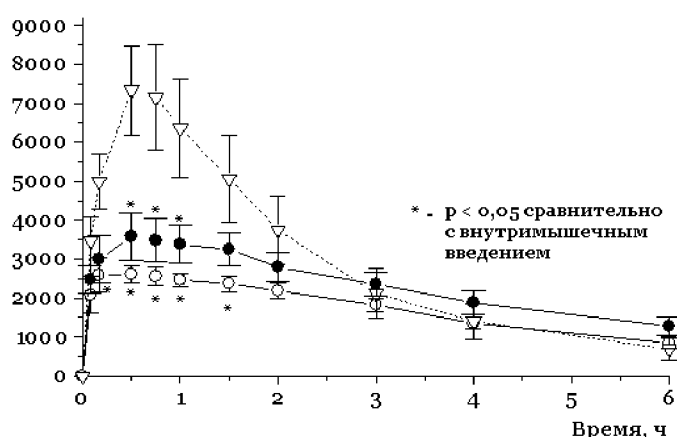


Рис. 1. Динамика концентрации кеторолака (нг/мл) в плазме крови после однократного интраназального введения препаратов кеторолак (●) и SPRIX® (○) в виде нативных растворов и в/м введения препарата кеторолак раствор для инъекций 30 мг/мл (▽) кроликам в дозе 2 мг/кг

Как свидетельствуют представленные данные, кеторолак при внутримышечном введении хорошо всасывается в кровь. Концентрация кеторолака в плазме быстро нарастает, достигая через 5 мин после инъекции 3468,7 нг/мл, через 10 мин – 4990 нг/мл.

При интраназальном введении препаратов Кеторолак и SPRIX® наблюдается высокая скорость всасывания кеторолака в системный кровоток и сходная динамика его содержания в плазме, при этом уровень кеторолака после инстиляции препарата Кеторолак несколько превышает таковой после введения препарата SPRIX®. Концентрация кеторолака быстро нарастает при введении обоих назальных препаратов, составляя соответственно уже через 5 мин после введения 2477,9 нг/мл и 2075,9 нг/мл (различия – 16,2 %), а через 10 мин – 2997,2 нг/мл и 2589,1 нг/мл (различия – 13,6 %).

Максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) кеторолака при интраназальном введении препарата Кеторолак составила 3576,7 нг/мл, что на 27 % превышает  $C_{max}$  при введении препарата SPRIX® (2611,2 нг/мл). В свою очередь, указанные  $C_{max}$ , соответственно, в 2,1 и 2,8 раза меньше, чем при внутримышечном введении раствора для инъекций – 7337,5 нг/мл. Несмотря на то, что абсолютные концентрации кеторолака в плазме при интраназальном введении спреев ниже его уровня при внутримышечном введении, в процентном отношении относительно  $C_{max}$  они составили через 5 мин после введения соответственно, 69,3 % и 78,5 % от  $C_{max}$ , через 10 минут – 83,8 % и 99,2 % от  $C_{max}$ , что превышает соответствующие показатели для инъекционного раствора – через 5 мин – 50 % от  $C_{max}$ , через 10 мин – 70 % от  $C_{max}$ .



Среднее время достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) кеторолака в плазме крови при интраназальном введении препаратов Кеторолак и SPRIX®, как и при внутримышечном введении препарата кеторолак раствор для инъекций составляет 0,5 часа.

При интраназальном введении препарата кеторолак уровень кеторолака в плазме кроликов достоверно был меньше такового при внутримышечном введении в период с 0,5 ч по 1 ч после введения, тогда как при введении препарата SPRIX® достоверные различия в уровне кеторолака проявлялись раньше и наблюдались дольше – с 10 мин по 1,5 ч после введения.

При внутримышечном введении кеторолака в период после достижения  $C_{max}$  уровень кеторолака в плазме быстро снижался: к 3 ч – более чем в 3 раза (до 2116,9 нг/мл = 28,9 % от  $C_{max}$ ), к 6 ч – до 685,4 нг/мл (= 9,3 % от  $C_{max}$ ).

В отличие от инъекционного введения, интраназальная инстилляция обоих препаратов в форме спреев характеризуется фармакокинетическими кривыми содержания кеторолака, не имеющими четких пиков, а их максимумы имеют форму плато.

При интраназальном введении как препарата кеторолак, так и препарата SPRIX® в течение 1 ч после достижения  $C_{max}$  различия уровня кеторолака с соответствующим  $C_{max}$  не превышают 10%, тогда как при внутримышечном введении в тот же период уровень кеторолака составляет лишь 30,9% от  $C_{max}$ . Далее наблюдается постепенное убывание содержания кеторолака в плазме крови, при этом превышение уровня кеторолака при интраназальном введении препарата Кеторолак относительно препарата SPRIX® сохраняется. Концентрация кеторолака в плазме к 3 ч после и/н введения препарата Кеторолак составила 2355,6 нг/мл (=65,9% от  $C_{max}$ ), что на 22,6% больше уровня при введении препарата SPRIX® – 1823,5 (69,8% от  $C_{max}$ ). К 6 ч после и/н введения концентрации кеторолака в плазме соответственно составили 1277,8 нг/мл и 847,4 нг/мл (35,7 % и 32,5 % от  $C_{max}$ ), различия в уровнях кеторолака составили 33,7 %. Вместе с тем, указанные различия в уровнях кеторолака в плазме после и/н введения препаратов кеторолак и SPRIX® не являлись статистически достоверными. Описанные особенности динамики уровня кеторолака свидетельствуют о более продолжительной, сравнительно с внутримышечным введением, системной абсорбции препарата слизистой оболочкой носовой полости.

Основные фармакокинетические параметры кеторолака при интраназальном и внутримышечном введении приведены в табл. 2.

Таблица 2

**Основные константы фармакокинетики кеторолака при однократном интраназальном и внутримышечном введении кроликам в дозе 2 мг/кг**

Константы фармакокинетики	Препарат (путь введения)		
	Кеторолак спрей назальный (и/н) (n=12)	SPRIX® спрей назальный (и/н) (n=6)	Кеторолак раствор для инъекций (в/м) (n=6)
$C_{max}$ , нг/мл	3576,7	2611,2	7337,5
$T_{max}$ , ч	0,5	0,5	0,5
CL <sub>T</sub> , мл/ч	96,89	142,14	101,33
$K_{el}$ , ч <sup>-1</sup>	0,198	0,241	0,374
$T_{1/2}$ , ч	3,50	2,87	1,86
MRT, ч	5,16	4,35	2,50
$V_z$ , мл/кг	489,8	587,6	271,4
$AUC_{0 \rightarrow t}$ , нг×ч/мл	14182,97	10562,53	17902,95
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ , нг×ч/мл	20642,46	14065,64	19737,55
$C_{max}/AUC_{0 \rightarrow t}$ , ч <sup>-1</sup>	0,252	0,247	0,410
$C_{max}$ (и/н)/ $C_{max}$ (в/м), %	48,8	35,6	100,0
f, %	79,2	59,0	100,0
f', %	104,6	71,3	100,0

Примечание: n – число животных в группе.

Параметр, характеризующий скорость всасывания кеторолака ( $C_{max}/AUC_{0 \rightarrow t}$ ), при и/н введении являлся близким для препаратов кеторолак и SPRIX®, составляя соответственно 0,252 ч<sup>-1</sup> и 0,247 ч<sup>-1</sup>, тогда как при в/м введении – 0,410 ч<sup>-1</sup>, что свидетельствует о более продолжительной абсорбции вещества из носовой полости.



Среднее время удержания кеторолака в крови (MRT) для препарата кеторолак спрей составило 5,16 ч, что на 0,8 ч превышает MRT для препарата SPRIX® спрей – 4,36 ч. Для препарата кеторолак раствор для инъекций 30 мг/мл MRT значительно меньше – 2,50 ч, что свидетельствует о более длительной (соответственно, в 2,06 и 1,74 раза) циркуляции кеторолака в крови при интраназальном введении сравнительно с внутримышечной инъекцией.

Величины кажущегося удельного объема распределения кеторолака ( $V_z$ ) при и/н введении препаратов Кеторолак (489,8 мл/кг), SPRIX® (587,6 мл/кг) и Кеторолак раствор для инъекций (271,4 мл/кг) свидетельствуют об отсутствии депонирования кеторолака тканями.

При интраназальном введении кеторолак элиминирует медленнее, чем при внутримышечном введении, о чем свидетельствуют соответствующие константы элиминации ( $K_{el}$ ) и периоды полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Для препаратов кеторолак и SPRIX® при и/н введении  $K_{el}$  составили 0,198 ч<sup>-1</sup> и 0,241 ч<sup>-1</sup>, а  $T_{1/2}$  – 3,50 ч и 2,87 ч, соответственно. При в/м введении препарата кеторолак раствор для инъекций  $K_{el}$  возрастает до 0,374 ч<sup>-1</sup>, а  $T_{1/2}$  сокращается до 1,86 ч.

Разработанный препарат Кеторолак спрей назальный характеризуется более высоким сравнительно с препаратом SPRIX® спрей назальный показателем относительной биодоступности, рассчитанным как на основании AUC в пределах периода наблюдения ( $f$ ), так и на основании AUC в пределах  $0 \div \infty$  ( $f^*$ ). Так,  $f$  и  $f^*$  для препарата Кеторолак спрей составили 79,2% и 104,6% относительно внутримышечного введения, тогда как для препарата SPRIX® спрей – 59,0% и 71,3%. Отношение  $C_{max}$  при интраназальном и внутримышечном введении было также выше для разработанного препарата (48,8%), чем для препарата SPRIX® (35,6%).

Фармакокинетические кривые, отражающие зависимость концентрации кеторолака в плазме крови кроликов от времени, после и/н введения препаратов кеторолак и SPRIX® очень похожи. Описанные отличия в фармакокинетических параметрах кеторолака при интраназальном введении этих препаратов могут быть обусловлены разницей в составе вспомогательных веществ, поскольку содержание кеторолака в обоих препаратах одинаково и составляет 15,0%.

Интраназальное введение препаратов кеторолак и SPRIX® обеспечивает достаточно высокое содержание кеторолака в плазме крови кроликов. В одной дозе спрея объемом 100 мкл содержится около 15 мг кеторолака трометамола. С учётом относительной биодоступности  $f^*=79,2\%$  разовая доза составляет 11,9 мг, что соответствует примерно разовой дозе 10 мг/мл при в/м введении кеторолака в форме раствора для инъекций. При этом в отличие от в/м введения при и/н применении отсутствуют высокие пиковые концентрации кеторолака в крови, которые повышают риск развития побочных эффектов. Результаты исследований позволяют рассматривать интраназальное применение препаратов кеторолака в форме спрея в качестве альтернативы внутримышечному пути введения его раствора для инъекций.

Движущей силой пассивной диффузии, обеспечивающей высвобождение кеторолака трометамола через полупроницаемую мембрану в опытах *in vitro* (рис. 2) и его всасывание через слизистую оболочку полости носа в системный кровоток (рис. 1), является высокая осмоляльность препарата, которая составляет около 600 мосм/кг. Поскольку осмоляльность изотонического раствора натрия хлорида 0,9 % равна 290 мосмоль/кг, препарат кеторолак спрей является гипертоническим раствором. Наибольший вклад в осмотическое давление вносит кеторолак трометамол, без которого осмоляльность плацебо равна 55 мосмоль/кг. Например, при снижении концентрации кеторолака трометамола с 15,0% до 8,0% осмоляльность уменьшается с 600 мосм/кг до 340 мосм/кг, соответственно чему степень высвобождения кеторолака трометамола за 6 часов эксперимента уменьшается в 2,6 раза (с 68,5% до 26,0%) (рис. 2).

Необходимо, чтобы при применении препарата кеторолак спрей аэрозольная струя осаждалась в полости носа, а не попадала в лёгкие при вдохе или удалялась из полости носа при выдохе, которые могут сопровождать впрыскивание препарата. В связи с этим капли в аэрозольной струе должны иметь преимущественно размер частиц более 10 мкм. На этапе фармацевтической разработки с использованием метода лазерной дифрактометрии было определено распределение по размерам частиц в аэрозольной струе, средний диаметр частиц и содержание фракции с размером частиц менее 10 мкм.

На рис. 3 представлена гистограмма, характеризующая распределение частиц по размерам в аэрозольной струе препарата кеторолак спрей назальный, полученная методом лазерной дифракции.

Как видно из данных, представленных на рис. 3, средний диаметр частиц в аэрозольной струе оказывается в несколько раз больше 10 мкм и составляет около 41,44 мкм. Размер частиц в аэрозольной струе характеризуется гауссовским распределением (рис. 3). Диаметр 10 % частиц не превышает 22,59 мкм, а диаметр 90 % частиц – 76,45 мкм. Содержание фракции частиц с диаметром менее 10 мкм очень невелико и составляет 1,26 %.

Таким образом, распределение частиц по размерам способствует осаждению аэрозольной струи именно в полости носа, что важно для дозирования препарата. При этом поверхностно-

активное вещество (ПАВ) в составе препарата способствует биоадгезии (хорошему смачиванию им слизистой оболочки полости носа и растеканию препарата по её поверхности), что обеспечивает всасывание кеторолака со всей поверхности слизистой, а не с отдельных участков.

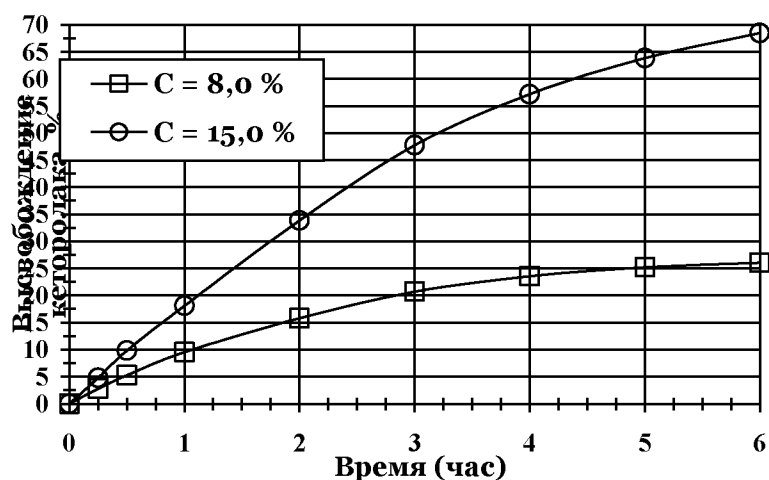
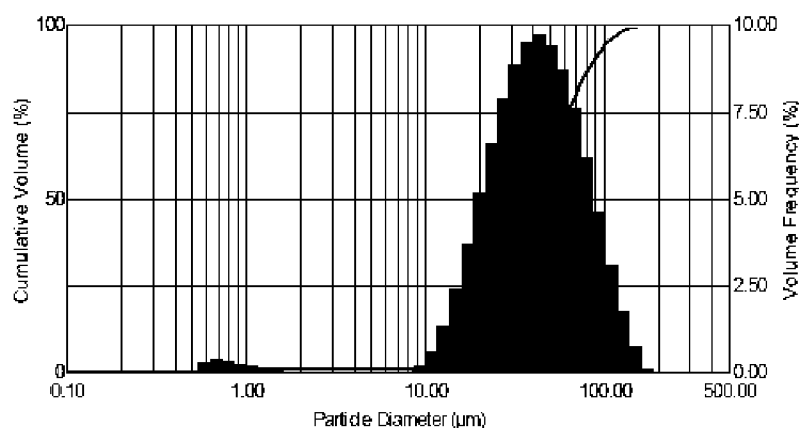


Рис. 2. Кинетика высвобождения кеторолака трометамола из водных растворов, содержащих его в концентрации (С) 8,0 % и 15,0 %, в опытах *in vitro* через полупроницаемую мембрану в камеру с водой при 37°С:



Size (µm)	% V <	% V	Size (µm)	% V <	% V	Size (µm)	% V <	% V
0.117	0.00	0.00	2.51	1.61	0.00	54.12	67.10	9.45
0.136	0.00	0.00	2.93	1.61	0.00	63.10	75.84	8.74
0.158	0.00	0.00	3.41	1.61	0.00	73.56	83.46	7.62
0.185	0.00	0.00	3.98	1.61	0.00	85.77	89.67	6.21
0.215	0.00	0.00	4.64	1.61	0.00	100.00	94.30	4.64
0.251	0.00	0.00	5.41	1.61	0.00	116.59	97.41	3.10
0.293	0.00	0.00	6.31	1.61	0.00	135.94	99.17	1.76
0.341	0.00	0.00	7.36	1.61	0.00	158.49	99.91	0.74
0.398	0.00	0.00	8.58	1.61	0.00	184.79	100.00	0.09
0.464	0.00	0.00	10.00	1.76	0.15	215.44	100.00	0.00
0.541	0.07	0.07	11.66	2.36	0.59	251.19	100.00	0.00
0.631	0.35	0.28	13.59	3.70	1.34	292.87	100.00	0.00
0.736	0.71	0.36	15.85	6.09	2.40	341.46	100.00	0.00
0.858	1.05	0.33	18.48	9.80	3.71	398.11	100.00	0.00
1.00	1.30	0.25	21.54	14.97	5.17	464.16	100.00	0.00
1.17	1.46	0.16	25.12	21.59	6.62	541.17	100.00	0.00
1.36	1.55	0.09	29.29	29.49	7.91	630.96	100.00	0.00
1.58	1.59	0.04	34.15	38.40	8.91	735.64	100.00	0.00
1.85	1.60	0.01	39.81	47.93	9.53	857.70	100.00	0.00
2.15	1.61	0.00	46.42	57.65	9.72	1000.00	100.00	0.00

Рис. 3. Распределение частиц по размерам в аэрозольной струе препарата кеторолак спрей назальный

**Выводы:**

1. При интраназальном введении препаратов кеторолак и SPRIX® абсорбция кеторолака проходит медленнее и длительнее, а кеторолак более продолжительно циркулирует в крови, чем при внутримышечном введении препарата кеторолак раствор для инъекций 30 мг/мл.



2. При интраназальном введении препаратов кеторолак и SPRIX® кеторолак характеризуется высокой и сопоставимой степенью относительной биодоступности при тенденции к более высокой относительной биодоступности в случае препарата кеторолак спрей назальный.

3. Интраназальный путь введения препаратов кеторолака в форме спрея может быть альтернативой внутримышечному пути введения его раствора для инъекций.

4. Высвобождение кеторолака из разработанного препарата и его всасывание через слизистую оболочку полости носа в системный кровоток обусловлено высокой осмоляльностью раствора, создаваемой кеторолака трометамолом. Распределение аэрозольных частиц по размерам оптимально для осаждения препарата в полости носа, а наличие ПАВ обеспечивает его биоадгезию к слизистой оболочке и всасывание кеторолака со всей её поверхности.

### Литература

1. Гуревич К.Г. Разработка систем интраназальной доставки лекарственных средств // Качественная клиническая практика. – 2002. – № 1. – С. 3-8.
2. Amol K., Sanjay P., Satish D. A overview of nasal drug delivery system // Pharmacologyonline. – 2011. – Vol. 3. – P. 1242-1255.
3. Parvathi M. Intranasal drug delivery to brain: an overview // Inter. J. Res. Pharm. Chem. – 2012. – Vol.2, № 3. – P. 889-895.
4. Garnock-Jones K.P. Intranasal ketorolac: for short-term pain management // Clin. Drug Investig. – 2012. – Vol. 32, № 6. – P. 361-371.
5. Grant G.M., Mehlisch D.R. Intranasal ketorolac for pain secondary to third molar impaction surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2010. – Vol. 68, № 5. – P. 1025-1031.
6. Moodie J.E., Brown C.R., Bisley E.J. The safety and analgesic efficacy of intranasal ketorolac in patients with postoperative pain // Anesth. Analg. – 2008. – Vol. 107, № 6. – P. 2025-2031.
7. Snyder M.B., Bregmen D.B. SPRIX (ketorolac tromethamine) nasal spray: a novel nonopioid alternative for managing moderate to moderately severe dental pain // Compend. Contin. Educ. Dent. – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 2-11.
8. Takkouche B., Regueira-Méndez C., Etminan M. Breast cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol. 100, № 20. – P. 1439-1447.
9. NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies / Dodwell E., Latorre J., Parisini E. et al // Calcif. Tissue Int. – 2010. – Vol. 87, № 3. – P. 193-202.
10. Овечкин А.М. Нестероидные противовоспалительные средства в анестезиологии и хирургии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – Т. 3, № 2. – P. 5-14.
11. Intranasal ketorolac for postoperative pain: a phase 3, double-blind, randomized study / Brown C., Moodie J., Bisley E., Bynum L. // Pain Med. – 2009. – Vol. 10, № 6. – P. 1106-1114.
12. Intranasal ketorolac for acute postoperative pain / Singla N., Singla S., Minkowitz H. et al // Curr Med Res Opin. – 2010. – Vol. 26, № 8. – P. 1915-1923.
13. Boyer K., McDonald P., Zoetis T. A novel formulation of ketorolac tromethamine for intranasal administration: preclinical safety evaluation // Int. J. Toxicol. – 2010. – Vol. 29, № 5. – P. 467-478.
14. Sprix® Nasal Spray. Drug Approval Package [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/022382\\_sprix\\_toc.cfm](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022382_sprix_toc.cfm)
15. Осипова Н.А., Абузарова Г.Р., Петрова В.В. Принципы клинического применения наркотических и ненаркотических средств при острой и хронической боли. Методические указания № 819 [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://bestpravo.ru/rossijskoje/ot-postanovlenija/x1n/page-2.htm>
16. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116, № 2. – P. 248-272.
17. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожем'якин, О.С.Хромов, М.А.Філоненко, Г.А.Сайфетдінова – К.: Авіцена, 2002. – 156 с.
18. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Под редакцией Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачева. – М.: «Профиль-2С», 2010. – 358 с.
19. Порівняльні фармакологічне дослідження кеторолаку при інтраназальному та внутрішньом'язовому введенні шурма / Тимченко О.В., Чайка Л.О., Ляпунов М.О., Лібина В.В., Андріанова Т.В. // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3 (34). – С. 67-72.
20. Comparative pharmacokinetic investigation of ketorolac after intranasal and intramuscular administration in rabbits / Bezyglaya O.P., Libina V.V., Lyapunov M.O., Orlova I. M., Tymchenko O.V.// Клінічна фармація. – 2013. – № 4. – С. 63-66.
21. European Pharmacopoeia. 8<sup>th</sup> Edition. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – 3655 p.



## **A COMPARATIVE STUDY OF BIOAVAILABILITY AND OTHER PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF KETOROLAC ADMINISTERED AS NASAL SPRAYS AND SOLUTION FOR INJECTION IN RABBITS**

**V.V. LIBINA<sup>1</sup>**  
**E.P. BEZUGLAYA<sup>2</sup>**  
**O.V. TYMCHENKO<sup>1</sup>**  
**N.A. LYAPUNOV<sup>2</sup>**  
**I. N. ORLOVA<sup>1</sup>**  
**I.V. KUDRIS<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup>State Scientific Centre of Drugs and Medical Products, Kharkov*

*<sup>2</sup>Institute for Single Crystals of NAS of Ukraine, Kharkov*

*e-mail: ovtymchenko@ukr.net*

The comparative study of bioavailability and other pharmacokinetic parameters of ketorolac was conducted using a single intranasal administration of ketorolac as nasal sprays Ketorolac and SPRIX<sup>®</sup>, or intramuscular administration as a Ketorolac, solution for injection 10 mg/ml in rabbits. The HPLC-method including pre-solid phase extraction of the active substance from the plasma and vacuum concentration of the sample was used for quantitative determination of ketorolac in animal plasma. The time to peak concentration of ketorolac administrated either intranasally or intramuscularly was 0,5 hours. The maximal concentration of ketorolac administrated intranasally as Ketorolac spray was 3576,7 ng/ml, as SPRIX<sup>®</sup> – 2611,2 ng/ml, intramuscularly – 7337,5 ng/ml. The intranasal administration of ketorolac as nasal sprays Ketorolac and SPRIX<sup>®</sup> provide continuous ketorolac absorption from the administration site and longer blood circulation time of ketorolac comparatively with intramuscular injection. The Ketorolac nasal spray has better availability relatively to intramuscular administration than spray SPRIX<sup>®</sup>. Physical-chemical properties of the dosage form (high osmolality, aerosol particles size distribution and bioadhesion) are optimal for the ketorolac deposition in the nasal cavity, its release and nasal absorption.

Key words: ketorolac, nasal spray, pharmacokinetics