

УДК615.038

*И.Г. Зырянова, Л.П. Ларионов, Е.Ф. Гайсина, Е.В. Шадрина*  
**ОЦЕНКА ОСТРОЙ, СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ  
И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ  
КОМПОЗИЦИИ В МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ, СОДЕРЖАЩЕЙ  
НЕСТЕРОИДНОЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО КЕТОРОЛАК  
В КОМБИНАЦИИ С АНТИДЕПРЕССАНТОМ АМИТРИПТИЛИНОМ,  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Российская Федерация;  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург, Российская Федерация

*I.G. Zyryanova, L.P. Larionov, E.F. Gaisina, E.V. Shadrina*  
**ASSESSMENT OF ACUTE, SUBCHRONIC TOXICITY AND SAFETY  
OF APPLICATION OF NEW PHARMACEUTICAL COMPOSITION IN THE SOFT  
DOSAGE FORM CONTAINING A NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY  
DRUG KETOROLAC IN COMBINATION WITH THE ANTIDEPRESSANT  
AMITRIPTYLINE, IN EXPERIMENT**

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation;

I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

**Резюме.** В данной статье представлены данные о новой фармацевтической композиции, разработанной на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ПО УГМУ Минздрава РФ совместно с Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, которая включает в себя кеторолак и amitriptyline, в мягкой лекарственной форме на основе кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативита». Задачей данного исследования являлась оценка острой, субхронической токсичности и безопасности применения новой фармацевтической композиции. Исследование проведено на белых мышах (массой 18–22 г), белых крысах популяционной линии Wistar (массой 200–260 г), одной возрастной группы и кроликах обоего пола породы Шиншилла (массой 2800 г). Во время определения острой токсичности летальных исходов экспериментальных животных зарегистрировано не было, также не было выявлено субхронической токсичности после ректального введения. При нанесенных аппликациях композиции в течение 28 дней сенсibilизация у кроликов не проявилась, вследствие чего можно сделать заключение о безопасности применения изучаемой новой фармацевтической композиции.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные средства, антидепрессанты, боль, обезболивание, доклинические исследования

**Abstract.** This article presents information about a new pharmaceutical composition, developed at the Department of pharmacology and clinical pharmacology of Ural state medical University of the Ministry of health of the Russian Federation together with the I.Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, which includes Ketorolac and amitriptyline, in a soft dosage form on the basis of a silativit. The assessment of acute, subchronic toxicity and safety of application of new pharmaceutical composition became a problem of this research. Research was done on esportistes white mice (weight 18–22 g) and white rats of the Wistar population (weight of 200–260g) of the same age group, and rabbits Chinchilla of both sexes (weight 2800 g). There wasn't registered any lethal outcomes of small laboratory animals during the determination of acute toxicity, also it was not revealed toxicity after rectal introduction. After putting composition during 28 days there was not any sensitization of rabbits. Therefore, it is possible to make the conclusion about safety of the studied new structure of pharmaceutical composition.

**Keywords:** a non-steroidal anti-inflammatory drug, antidepressants, pain, anesthesia, preclinical researches

**Введение.** Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) имеют неоспоримое значение для практического здравоохранения, поскольку уже не одно столетие их применяют врачи в повседневной практике [1]. Часто НПВС назначают для купирования умеренно выраженных болевых синдромов, таких как вертеброгенная корешковая боль, послеоперационная или онкологическая боль, кардиалгия, дисменорея, почечная и печеночная колики, мигрень и др. [2]. Кеторолак является одним из лучших препаратов группы НПВС и назначается в борьбе с сильными и умеренными болевыми ощущениями различного генеза. Также следует отметить применение адъювантных анальгетиков, лекарственных средств, непосредственно непредназначенных для купирования боли, но способных оказывать анальгетическое действие при лечении болей различной степени интенсивности. К разряду адъювантных фармакопрепаратов относят нейролептики, транквилизаторы, противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, антидепрессанты и др. [3]. Амитриптилин — один из основных представителей антидепрессантов, действие которого сочетается с седативным и снотворным эффектами [4].

После операции на желудочно-кишечном тракте возникают интенсивные боли, вследствие чего необходимо обезболивание и принимать указанные препараты внутрь нерационально, а парентеральное введение является травматичным, поэтому необходимы поиск и создание рациональной лекарственной формы, например, в виде суппозитория, в которых выгодно сочетаются достоинства пероральных и инъекционных средств с отсутствием проблемы боли и вкуса, снижением уровня аллергических и токсических реакций, повышением биодоступности и эффективности [5]. На кафедре фармакологии и клинической фармакологии Уральского государственного медицинского университета совместно с Институтом органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН создана экспериментальная композиция в виде мягкой лекарственной формы, включающей кеторолак и амитриптилин в качестве активных лекарственных веществ и кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит» — в качестве основы [6].

Задачей данного исследования являлась оценка острой, субхронической токсичности и безопасности новой фармацевтической композиции. Исследование острой и субхронической токсичности чрезвычайно важный вопрос, требующий к себе большого внимания [7]. Любая новая комбинация препаратов, по отдельности исследованных и надёжных, при использовании друг с другом может дать неожиданный результат. Оба фармакопейных лекарственных вещества содержат достаточно сильные активные компоненты, а их принадлежность к двум совершенно разным фармакологическим группам дают некоторые опасения

относительно усугублений побочных действий обоих препаратов.

### Материалы и методы

Изучение острой, субхронической токсичности и безопасности было проведено на белых мышах (массой 18–22 г) и белых крысах популяционной линии Wistar, обоего пола, одной возрастной группы. Состав исследуемой композиции: в качестве активных лекарственных веществ в новой фармацевтической композиции в виде мягкой лекарственной формы используются фармакопейные препараты кеторолак (1%) и амитриптилин (0,2%), в качестве основы — кремнийорганический глицерогидрогель «Силативит». Экспериментальную композицию вводили внутрижелудочно через зонд, а также внутривентриально через инъекционную прикладывающую к шприцу иглу в виде 50% суспензии. Данная концентрация суспензии свободно проходит через зонд диаметром 2 мм и иглу для внутримышечных инъекций. Объем суспензии для мышей составлял 0,3 мл/10 г (1,5 мг кеторолака; 0,3 мг амитриптилина). Для крыс с учетом возраста, массы тела и объема желудков опытных животных для среднего возраста крыс 2–2,5 мес. (180–210 г) объем составлял 2,0 мл/100 г (10 мг кеторолака; 2 мг амитриптилина). Согласно требованиям официального Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ на фармакологическую композицию было определено 60 животных обоего пола.

После введения испытуемой композиции наблюдения за состоянием и поведением животных в 1-е сутки осуществляли через каждый час, а в последующие 14 дней — один раз в сутки.

В течение всего периода наблюдения основными критериями учета в поведении животных служили: общее состояние, особенности поведения, интенсивность и характер двигательной активности, координация движений, тонус скелетных мышц, окраска слизистых оболочек. Результаты исследования представлены в Таблице 1.

Представленный в таблице материал свидетельствует об отсутствии острой токсичности испытуемой композиции, так как нам не удалось зарегистрировать летальных исходов среди опытных животных при указанных максимальных вводимых объемах.

Это позволило нам перейти к оценке субхронической токсичности и безопасности применения испытуемой фармацевтической композиции. Экспериментальные исследования были выполнены на половозрелых лабораторных животных: 6-и кроликах массой 2800 г обоего пола и 30-и белых крысах обоего пола популяционной линии Wistar, одного возраста и средней массой 260 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Крысы, в свою очередь, были разделены на 2 группы — опытную и контрольную. Выбор жи-

вотных был обусловлен тем, что по данным специальной литературы именно эти животные используются для определения токсичности химических веществ при стандартизации фармакологических препаратов. Экспериментальные исследования осуществлялись в строгом соответствии с требованиями, регламентирующими работу с экспериментальными животными [9]. Терапевтические дозы экспериментального препарата рассчитывали, руководствуясь данными клинической фармакологии [10].

Таблица 1  
Показатели острой токсичности  
Table 1  
Acute indicators

Животные/ animals	Количество/ quantity		Погибло/ lose		Живые/ quicks		LD 50
	♀	♂	♀	♂	♀	♂	
Острая токсичность для мышей/ acutetoxicityinmice							
Внутрижелудочное/ intra gastric	10	10	0	0	10	10	Не опред./ not determined
Внутрибрюшинное/ intra peritoneally	10	10	0	0	10	10	Не опред./ not determined
Острая токсичность для крыс/ Acutetoxicityinrats							
Внутрижелудочное/ intra gastric	10	10	0	0	10	10	Не опред./ not determined
Внутрибрюшинное/ intra peritoneally	10	10	0	0	10	10	Не опред./ not determined

Перед началом работы на коже кроликов были выбриты 2 поля правого и левого боков площадью 4×4 см для нанесения экспериментальной композиции, что представлено на рис. 1. Суть заключалась в регулярном нанесении композиции на поверхность кожи правого бока. Левый бок оставался разрешающим для возможного проявления ответной аллергической реакции на 28-дневную аппликационную композицию (левый бок оценивался на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки. Это проводилось для оценки испытуемой композиции при регулярном и периодическом использовании развития явлений сенсibilизации, гиперемии.

Таким образом, во время проведения эксперимента на кролике не было выявлено токсичности, из чего следует сделать заключение о безопасности применения изучаемой новой фармацевтической композиции.

При исследовании субхронической токсичности на крысах экспериментальную композицию, в отличие от кроликов, вводили ректально. Курс применения составил 10 дней. Опытной группе крыс в течение 10 дней композицию вводили ректально (с помощью катетера диаметром 3 мм) в объеме 0,3 мл (1,5 мг кеторолака; 0,3 мг amitriptilina), а контрольной группе вводили воду для инъекций объемом 0,3 мл также в течение 10 дней. В процессе исследования оценива-

ли поведенческие реакции экспериментальных животных (до введения композиции и в конце курса), появление агрессии и/или беспокойства. А также регистрировали явления сенсibilизации, гиперемии.



Рис. 1 Подготовка кролика к нанесению аппликации (левый бок)

Fig. 1 Preparation of the rabbit ospray applications (left side)

После пройденного курса у крыс не было выявлено гиперемии и явлений сенсibilизации.

Поведенческую активность лабораторных животных изучали в методике «открытого поля». Это поле представляло собой квадратную площадку размером 75×75 см, ограниченную боковыми бортами, высота которых соответствовала 35 см. Пол методики разграничен на 25 квадратов размером 15×15 см. В центре каждого квадрата отверстия диаметром 30 мм. В центре поля находился круг диаметром 21 см, на который вначале эксперимента помещали крысу под темный колпак диаметром 14 см. Общий источник освещения соответствовал мощности 100 люкс и находился на высоте 1 м над центром поля.

Эксперимент начинали с посадки крыс под темный колпак центрального круга на 15 секунд с целью стабилизации адаптации животного. После 15-ти секундной экспозиции нахождения крысы под колпаком, после чего колпак убирали и начинали 3-х минутный отсчёт о пребывании животного в «открытом поле», где регистрировали латентное время ухода животного с центрального круга, количество пересеченных квадратов (горизонтальная двигательная активность) и вертикальных стоек (вертикальная двигательная активность), количество исследованных отверстий («нор») и элементов груминга (умывание, почесывания, чистка). Первоначально ориентировочно-исследовательские реакции регистрировали до введения экспериментальной композиции. Поведенческие реакции после исходного уровня оценивали через 30, 60, 90, 120 минут.

Анализ данных проводился с помощью ППП Statistica 10.0. Ввиду небольшой выборки указыва-

ются медиана и 25 и 75 процентиля. Соответственно, сравнение показателей проводилось с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты эксперимента представлены в Таблице 2.

Исходя из Таблицы 2, можно отметить, что время ухода с центрального круга практически не изменилось после введения фармацевтической композиции как в 1-й, так и на 10-й день исследования. Следует отметить увеличение горизонтальной двигательной активности в первый и последний дни исследования; в первый день увеличение активности незначительное, но статистически значимое на 60, 90 и 120 минутах исследования. На 10-й день исследования горизонтальная двигательная активность к 120 минуте увеличилась более чем в 2 раза, что также подтвердилось статистически. Количество вертикальных стоек, исследованных отверстий и груминг фактически не меняются при введении испытуемой композиции.

**Заключение**

Новая исследуемая фармацевтическая композиция в мягкой лекарственной форме на основе кремнийорганического глицерогидрогеля «Силативит», содержащая в своем составе кеторолак и amitriptilin, не обладает острой и субхронической токсичностью, так как нам не удалось зарегистрировать летальных исходов среди опытных животных при указанных максимально вводимых объемах, отсутствуют отрицательные проявления после курса аппликаций на кролике и 10 дневного курса ректального введения крысам. Следовательно, можно сделать вывод о безопасности новой фармацевтической композиции. Полученные результаты экспериментальных исследований по безопасности применения фармацевтической композиции позволяют нам перейти к разработке суппозиториев.

Таблица 2

Показатели ориентировочно-исследовательских реакций при n=30 (медиана, интерквартильный интервал 25÷75)

Table 2

Indicators orienting-investigative reaction n=30 (mediana, interquartilerange 25÷75)

Время ухода с центрального круга/ Time leaving the center circle										Количество пересеченных квадратов/ The number of squares crossed									
1 день исследов./ the first day of the study					10 день исследов./ tenth day of the study					1 день исследов./ the first day of the study					10 день исследов./ tenth day of the study				
Исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения			
	30	60	90	120		30	60	90	120		30	60	90	120		30	60	90	120
6 (4÷8)	5 (4÷8)	5 (4÷6)	4 (3÷7)	5 (3÷7)	4 (2÷5)	4 (3÷6) *	4 (2÷6)	5 (3÷5)	4 (3÷7)	9 (7÷11)	10 (8÷11)	10 (9÷14) *	10 (9÷13) **	11 (9÷17) **	8 (4÷12)	9 (6÷11)	8 (3÷10)	10 (8÷14) *	17 (8÷28) **
Количество вертикальных стоек/ The number of vertical uprights										Количество исследованных отверстий/ Number of holes investigated									
1 день исследов./ the first day of the study					10 день исследов./ tenth day of the study					1 день исследов./ the first day of the study					10 день исследов./ tenth day of the study				
Исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения			
	30	60	90	120		30	60	90	120		30	60	90	120		30	60	90	120
0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷0)	0 (0÷3)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷2)	0 (0÷1)	1 (0÷3)	0 (0÷1) **	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷0)	1 (0÷2)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	1 (0÷2)
Элементы груминга/ Elements of grooming																			
1 день исследов./ the first day of the study					10 день исследов./ tenth day of the study														
Исходное время	мин. после введения				исходное время	мин. после введения													
	30	60	90	120		30	60	90	120										
0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷0)	0 (0÷1)	0 (0÷0)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷1)	0 (0÷0)										

Примечание: \* — p<0,05, \*\* — p<0,001

Annotation: \* — p<0,05, \*\* — p<0,001

Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств / под ред. Ю.Д. Игнатова, В.Г. Кукеса, В.И. Мазурова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 256 с.
2. Сравнительное изучение анальгетического действия нестероидных противовоспалительных средств в форме ректальных суппозиторий / Т.В. Орлова, Т.А. Панкрушева, М.В. Покровский и др. // Научные ведомости. Белгород, -2012. №4, С. 198-202.
3. Диагностика и дифференцированная фармакотерапия хронического болевого синдрома у онкологических больных [Электронный ресурс] / Г. Р. Абузарова - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433461.html>
4. Клинико-фармакологическая характеристика отдельных групп лекарственных средств [Электронный ресурс] / В.В. Юшков - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. - <http://www.studentlibrary.ru/book/970409169V0080.html>.
5. Руководство по рациональному использованию лекарственных средств [Электронный ресурс] / Под ред. А.Г. Чучалина, Ю.Б. Белоусова, Р.У. Хабриева, Л.Е. Зиганшиной - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN5970402206.html>.
6. Пат. 2255939 Российская Федерация, МПК7 С 07 F 7/04, А 61 К 47/30, А 61 Р 31/04. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Русинов Г.Л., Суворов А.Л., Чупахин О.Н.; заявитель и патентообладатель Институт органического синтеза УрО РАН. - №2003124688/04; заявл. 07.08.2003; опубл. 10.07.2005. Бюл. №19.
7. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств / М.: Издательский дом «Русский врач». – 2003. 154 с.
8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012, 944 с.
9. Денисов С.Д. Требования к научному эксперименту с использованием животных / С.Д. Денисов, Т.С. Морозкина // Здравоохранение. - 2001. - № 4. - С. 40–42.
10. Белоусов, Ю.Б. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю.Б. Белоусов, К.Г. Гуревич. – М.: Литтерра, 2005. – 288 с.

## REFERENCES

1. Ignatov Yu.D., Kukes V.G., Mazurov V.I. Klinicheskaja farmakologija nesteroidnyh protivovospalitel'nyh sredstv [Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs] Moscow, GEOTAR-Media, 2010, 256 p. [In Russ.]
2. Orlova T.V., Pankrusheva T.A., Pokrovsky M.V. et al. Comparative study of analgesic effect of nonsteroid anti-inflammatory suppositories. Belgorod State University Scientificbulletin – Nauchnye Vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2012, No. 4, pp. 198-202 [In Russ.]
3. Abuzarova G.R. Diagnosis and differentiated pharmacotherapy of chronic pain in cancer patients [electronic resource]. Moscow. GEOTAR Media, 2015. Available at: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970433461.html> [In Russ.]
4. Yushkov V.V. Clinico-pharmacological characteristics of separate groups of medicines. [electronic resource] Moscow, GEOTAR-media, 2011. Available at: <http://www.studentlibrary.ru/book/970409169V0080.html> [In Russ.]
5. Chuchalina A.G., Belousov Y.B., Habrieva R.U., Ziganshina L.E. Guide for the rational use of drugs [electronic resource] Moscow, GEOTAR-Media, 2006. Available at: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN5970402206.html> [In Russ.]
6. Pat. 2255939 Russian Federation, MPK7 C 07 F 7/04, A 61 K 47/30, A 61 P 31/04. Silicon glycerates eliciting transcutaneous conductivity of medicinal agents and glycerohydrogels based on thereof. Khonina TG, Larionov LP, GL Rusinov, Suvorov AL Chupahin O.; the applicant and the patentee Institute of Organic Synthesis, Ural Branch of Russian Academy of Sciences. - №2003124688/04; appl. 07.08.2003; publ. 10.07.2005. Bull. №19 [In Russ.]
7. Guskov T.A. Toxicology of drugs. Moscow. Publishing House «Russian doctor». 2003, 154 p. [In Russ.]
8. Mironov A.N. Guidelines for conducting pre-clinical trials of medicinal products. Part One. Moscow, Grif and K 2012. 944 p. [In Russ.]
9. Denisov S.D., Morozkina T.S. Trebovanija k nauchnomu jeksperimentu s ispol'zovaniem zhivotnyh [Requirements to scientific experiment with use of animals] Zdravoohranenie – Health care. 2001. No. 4. pp. 40-42 [In Russ.]
10. Belousov Yu.B., Gurevich K.G. Klinicheskaja farmakokinetika. Praktika dozirovanija lekarstv: spec. vypusk serii «Racional'naja farmakoterapija» [Clinical pharmacokinetics. The practice of dispensing drugs: spec. release of a series of «Rational pharmacotherapy»]. Moscow, Litterra, 2005. 288 p. [In Russ.]

**Авторы**

Зырянова Илнара Галиевна  
Уральский государственный медицинский университет  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
Российская Федерация, 620109 г. Екатеринбург ул.  
Ключевская, д. 17  
ilnarakhismatullina2013@gmail.com

Ларионов Леонид Петрович  
Уральский государственный медицинский университет  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
д.м.н., профессор кафедры  
Российская Федерация, 620109 г. Екатеринбург ул.  
Ключевская, д. 17  
leonid-larionov@mail.ru

Гайсина Елена Фахаргалеевна  
Уральский государственный медицинский университет  
кафедра фармакологии и клинической фармакологии  
к.м.н., доцент кафедры  
Российская Федерация, 620109 г. Екатеринбург ул.  
Ключевская, д. 17  
egaisina68@mail.ru

Шадрина Елена Владимировна  
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского  
УрО РАН,  
лаборатория органических материалов  
к.х.н., ассистент кафедры  
Российская Федерация, 620137, г. Екатеринбург, ул.  
Софьи Ковалевской, д. 22 / ул. Академическая, д. 20  
shadrina@ios.uran.ru

Контактная информация автора, ответственного за переписку:  
Зырянова Илнара Галиевна  
ilnarakhismatullina2013@gmail.com

Дата поступления — 16.02.16

Образец цитирования:

Зырянова И.Г., Ларионов Л.П., Гайсина Е.Ф., Шадрина Е.В. Оценка острой, субхронической токсичности и безопасности применения новой фармацевтической композиции в мягкой лекарственной форме, содержащей нестероидное противовоспалительное средство кеторолак в комбинации с антидепрессантом amitriptилином, в эксперименте. Вестник уральской медицинской академической науки. 2016, №3, с. 55–60, DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-55-60

**Authors**

Zyryanova Ilnara G.  
Ural State Medical University  
Department of pharmacology and clinical pharmacology  
Russian Federation, 620109, Yekaterinburg, Kluchevskaya str., 17  
ilnarakhismatullina2013@gmail.com

Larionov Leonid P.  
Ural State Medical University  
MD, professor of the Department  
Russian Federation, 620109, Yekaterinburg, Kluchevskaya str., 17  
leonid-larionov@mail.ru

Gaisina Elena F.  
Ural State Medical University  
PhD, docent of the Department  
Russian Federation, 620109, Yekaterinburg, Kluchevskaya, str., 17  
egaisina68@mail.ru

Shadrina Elena V.  
Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of Ural Branch of the Russian Academy of Sciences  
Candidate of Chemistry Sciences, assistant  
Russian Federation, 620137, Yekaterinburg, str. Sofia Kovalevskaya, 22/str. Academic, 20  
shadrina@ios.uran.ru

Contact information of the author responsible for correspondence:  
Zyryanova Ilnara G.  
ilnarakhismatullina2013@gmail.com

Received — 16.02.2016

For citation:

Zyryanova I.G., Larionov L.P., Gaisina E.F., Shadrina E.V. Ocenka ostroj, subhronicheskoj toksichnosti i bezopasnosti primenenija novoj farmacevticheskoj kompozicii v mjagkoj lekarstvennoj forme, sodержashhej nesteroidnoe protivovospalitel'noe sredstvo ketorolak v kombinacii s antidepressantom amitriptilinom, v jeksperimente [Assessment of acute, subchronic toxicity and safety of application of new pharmaceutical composition in the soft dosage form containing a non-steroidal anti-inflammatory drug ketorolac in combination with the antidepressant amitriptyline, in experiment]. Vestn.Ural. Med. Akad. Nauki. – Journal of Ural Medical Academic Science. 2016, no. 3, pp. 55–60. DOI: 10.22138/2500-0918-2016-15-3-55-60 [In Russ.]