

УДК 615.2

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИБУПРОФЕНА

Е. А. Ситникова^{1*}, С. Г. Марданлы², Е. П. Рогожникова^{1,2}

Резюме. В статье представлены материалы, методы и результаты экспериментального исследования острой токсичности воспроизведенного препарата «Ибупрофен», суспензия для приема внутрь [для детей], производства фирмы ЗАО «ЭКОлаб», Россия, серия 010109, годен до 02.2011 г., ЛП 001651 от 13.04.2012 г (МНН ибупрофен) в сравнении с референтом «Нурофен для детей», суспензия для приема внутрь, производства фирмы БСМ Лтд., Великобритания, серия IX, годен до января 2012 г П N014745/01 от 22.08.2008 г (МНН ибупрофен). По результатам исследования острой токсичности сравниваемые препараты ибупрофена являются эквивалентными. Работа будет продолжена с целью доказательства биоэквивалентности заявленных препаратов.

Ключевые слова: ибупрофен, безопасность, острая токсичность, крысы, доклинические испытания.

RESULTS OF PRECLINICAL SAFETY TESTING COMPARISON FOR IBUPROFEN DRUG PRODUCTS

E. A. Sitnikova^{1*}, S. G. Mardanly², E. P. Rogozhnikova^{1,2}

Abstract. The article contains materials, methods and results of preclinical experimental test of acute toxicity of drugs «Ibuprofen», suspension for oral administration [for children], ЛП 001651 from 13.04.2012 and referent «Nurofen for children», suspension for oral administration, П N014745/01 from 22.08.2008. Ibuprofen preparations compared were found equivalent in acute toxicity studies. The work will be continued in order to prove the bioequivalence of the claimed preparations.

Keywords: Ibuprofen, safety, acute toxicity, rats, preclinical tests.

1 – ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Россия, Московская обл., г. Электрогорск, ул. Буденного, д. 1

2 – ГОУ ВО МО «Государственный гуманитарно-технологический университет», 142611, Россия, Московская обл., г. Орехово-Зуево, ул. Зеленая, д. 22

1 – CJSC «Ecolab», 1, Budennogo str., Elektrogorsk, Moscow region, 142530, Russia

2 – State University of Humanities and Technology, 22, Zelenaya str., Moscow region, 142611, Orekhovo-Zuevo, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: lalobai@yandex.ru
Тел.: 8 (49643) 3 17 45

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными требованиями для регистрации воспроизводимых лекарственных средств необходимо представить досье на лекарственный препарат, включающее в себя разделы административного характера, данные фармацевтической субстанции, являющейся действующим веществом в готовом лекарственном средстве, информацию касательного лекарственного средства, отчеты доклинических и клинических исследований.

Комплексная оценка безопасности лекарственного средства невозможна без сравнительного изучения токсичности воспроизведенного препарата и зарегистрированного аналога. Результаты собственных доклинических исследований являются основополагающим гарантом защиты жизни, здоровья и прав

добровольцев либо пациентов, участвующих в клинических исследованиях.

Данная работа была выполнена в ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург по заказу фармацевтического предприятия ЗАО «ЭКОлаб». Объем доклинических испытаний определялся действующими нормативными документами [1–4].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено экспериментальное исследование острой токсичности воспроизведенного препарата «Ибупрофен», суспензия для приема внутрь [для детей], производства фирмы ЗАО «ЭКОлаб», Россия, серия 010109, годен до 02.2011 г., ЛП 001651 от 13.04.2012 г. (МНН ибупрофен) (далее по тексту – «Ибупрофен») в сравнении с референтом «Нурофен для детей», суспензия для приема внутрь, производства фирмы БСМ Лтд.,

Великобритания, серия IX, годен до января 2012 г. П № 014745/01 от 22.08.2008 г. (МНН ибупрофен) (далее по тексту «Нурофен»).

Эксперименты были поставлены на белых нелинейных крыс-сосунках линии Wistar двухнедельного возраста обоего пола, массой 13–15 г, полученные из питомника РАМН «Рапполово» (Ленинградская обл.). Животные распределялись по группам случайным образом методом рандомизации. В качестве критериев приемлемости рандомизации считали отсутствие внешних признаков заболеваний и гомогенность групп по весу тела ($\pm 10\%$).

Препараты вводили внутривенно (в/в) через металлический атравматичный зонд, который медленно погружали до желудка, в возрастающих дозах по Литчфилду-Уилкоксона. Для достижения больших доз препарат вводили животным многократно с интервалами 30 мин на протяжении 6 ч.

Для исследования каждой дозы использовались группы по 6 животных разного пола, так как пол сосунков в этом возрасте точно не идентифицируется. Кроме того, имелись аналогичная по численности группа контрольных животных, которым тем же способом вводили эквивалентные объемы растворителя – дистиллированной воды.

Период наблюдения составлял 14 суток. Регистрируемые показатели: летальность, время гибели животных, симптоматика отравления, наблюдение общего состояния и поведения, взвешивание, потребление корма и воды, вскрытие и макроскопическое описание животных в конце исследования (эвтаназия осуществлялась в CO₂-камере), определение массовых коэффициентов внутренних органов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Исследование острой токсичности

Далее приведены результаты исследований токсикометрии, представлены соотношения летальных эффектов в зависимости от доз при в/ж введении сравниваемых препаратов (таблица 1). Различия в значениях ЛД₅₀ сравниваемых препаратов для крыс-сосунков не являются достоверными; отношения их ЛД₅₀ равны 1.

Таблица 1.

Летальные эффекты в зависимости от доз в/ж введении крысам-сосункам

Доза, мг/кг	1675	3325	6650	10000	11675	13350
«Ибупрофен» ЛД ₅₀ =8350±600 мг/кг	0/6	1/6	2/6	4/6	5/6	6/6
«Нурофен» ЛД ₅₀ =8350±600 мг/кг	0/6	1/6	2/6	4/6	5/6	6/6

Клиническая картина интоксикации

Гибель крыс при введении высоких доз (приблизительно 3500 мг/кг) наблюдалась в течение первых суток. Первыми внешними проявлениями действия сравниваемых препаратов являлись возбуждение, одышка, атаксия, общий тремор, диарея, которые сменялись с сопорозным состоянием и комой. Через 1 час после введения препаратов появлялись судороги, которые в дальнейшем сменялись комой и параличом.

Клиническая картина интоксикации у обоих препаратов была одинаковой.

Вскрытие погибших животных выявило венозное полнокровие внутренних органов, жидкую кровь в полостях сердца, темно-бурюю кровь в просвете желудка. В стенках желудка наблюдались единичные эрозии и кровоизлияния в подслизистом слое.

После окончания эксперимента животные были подвергнуты эвтаназии.

Данные взвешиваний крыс приведены в таблицах 2 и 3. Из них видно, что у экспериментальных животных в течение 2-х недель после введения исследуемого препарата наблюдалось возрастное увеличение массы тела. Состояние животных и их поведение в целом соответствовало нормальному. Аналогичное изменение массы тела наблюдалось и в группе, получившей дистиллированную воду.

Таблица 2.

Влияние препарата «Ибупрофен» на массу тела белых крыс-сосунков при в/ж введении, г (M±m)

Время наблюдения	Контрольная группа		«Ибупрофен»	
	М	Ф	М	Ф
Фон	14,2±1,1	14,8±1,4	14,0±1,5	13,8±1,7
7 дней	27,8±2,6	29,4±1,7	28,5±1,6	27,8±1,3
14 дней	47,7±9,1	48,0±2,0	48,2±1,3	48,0±1,2

Примечание: М – самцы, Ф – самки.

Таблица 3.

Влияние препарата «Нурофен» на массу тела белых крыс-сосунков при в/ж введении, г (M±m)

Время наблюдения	Контрольная группа		«Нурофен»	
	М	Ф	М	Ф
Фон	14,2±1,1	14,8±1,4	14,3±1,2	14,0±1,5
7 дней	27,8±2,6	29,4±1,7	27,7±1,4	27,9±1,7
14 дней	47,7±9,1	48,0±2,0	46,8±1,7	47,6±1,5

Примечание: М – самцы, Ф – самки.

По данным некропсии, через 14 дней после в/ж введения, исследуемые препараты не вызывают макроскопических изменений внутренних органов и головного мозга подопытных белых крысят-сосунков, а также воспалительных изменений или раздражений в местах введения (в слизистых ЖКТ).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты токсикометрии, данные наблюдений за экспериментальными животными на протяжении 14 дней после острого введения, а также данные некропсии позволяют отнести исследуемые в данной работе воспроизведенный препарат «Ибупрофен» и референт «Нурофен» к V классу практически нетоксичных лекарственных веществ (таблица 4).

Таблица 4.

Степени токсичности [5]

Степень токсичности	Термин	LD ₅₀ ^{пер ос} , крысы (мг/кг)	LD ₅₀ ^{и/в*} (в/б), крысы (мг/кг)
1	Чрезвычайно токсично	<1	<0.1
2	Высокотоксично	1–50	0,1–50
3	Умеренно токсично	50–500	5–50
4	Малотоксично	500–5000	50–500
5	Практически нетоксично	5000–15000	500–1500
6	Относительно безвредно	>15000	>1500

Примечание: *Градации степеней токсичности при внутривенном пути введения определяются посредством умножения значений стандартных доз для оценки токсичности препарата при пероральном пути введения на коэффициент 0,1.

2. Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности, следовательно, по показателям острой токсичности воспроизведенный препарат «Ибупрофен» и референт «Нурофен» являются эквивалентными.
3. Результат доклинического исследования позволяет получить разрешение на проведение клинических исследований в разрезе доказательства биоэквивалентности воспроизведенного препарат «Ибупрофен» и референта «Нурофен».

ЛИТЕРАТУРА

4. Миронов А. Н. Руководство по доклиническим исследованиям лекарственных средств. Т. 1. – М.: ФГБУ «НЦЭМСП», 2012. С. 942. [Mironov A. N. Rukovodstvo po doklinicheskim issledovaniyam

lekarstvennyh sredstv. [Manual for preclinical studies of drugs. (in Russian).] Т. 1. – М.: ФГБУ «НЦЭМСП», 2012. P. 942.]

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина, 2005. С. 41–53. [Rukovodstvo po ehksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. [Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. (in Russian).] М.: Medicina, 2005. P. 41–53.]
6. Руководящие методические материалы по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств (Официальное издание). Части 1, 3. Фармакологический комитет. М., 1975, 1981. [Rukovodyashchie metodicheskie materialy po ehksperimental'nomu i klinicheskomu izucheniyu novykh lekarstvennyh sredstv (Official'noe izdanie). CHasti 1, 3. Farmakologicheskij komitet. [Supervisory methodical materials on experimental and clinical the study of new drugs (Official publication). V 1, 3. Pharmacological Committee. (in Russian).] М., 1975, 1981.]
7. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal'nyj zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv».] [Federal law № 61 at 12.04.2010 «About the address of drugs» (in Russian).]
8. Hodge H. et al. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning. Ed. IV. Baltimore, 1975. P. 427.