

## ДОСЛІДЖЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК “КОМБІТУСИН” ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ В ПУЛЬМОНОЛОГІЇ

*В.Д.Лук'янчук, Д.С.Кравець, І.І.Басакіна\*, Д.І.Дмитрієвський\**

Луганський державний медичний університет  
Національний фармацевтичний університет\*

*Ключові слова: гостра токсичність; бронхолегеневі захворювання; шипучі таблетки*

*Наведено результати комплексного токсикометричного вивчення нового лікарського засобу “Комбітусин” на основі сальбутамолу сульфату, амброксолу гідрохлориду, ацетилцистеїну, олії анісової та кислоти аскорбінової у формі шипучих таблеток. Отримані дані свідчать, що при введенні досліджуваного препарату в дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг та 10000 мг/кг загибель тварин не спостерігалась. Результати моніторингу клінічних проявів вказують на те, що після введення препарату у наведених вище дозах будь-яких порушень з боку центральної та вегетативної нервової системи, а також симптомів, які характеризують серцево-легеневу недостатність, не було виявлено. Встановлено, що досліджуваний препарат за класифікацією Сидорова К.К. належить до V класу токсичності “Практично нетоксичні речовини” ( $LD_{50} > 10000$  мг/кг), що вказує на його практично повну безпечність в умовах короткочасної дії на організм тварин і підтверджує та обґрунтовує доцільність і перспективність подальших досліджень з метою створення лікарського препарату для застосування у терапії бронхолегеневих захворювань.*

В останні роки в Україні та світі різко збільшилась кількість гострих і хронічних запальних захворювань органів дихання як серед дорослого працездатного населення, так і у структурі захворюваності дітей, що, перш за все, обумовлено погіршенням екологічної ситуації та пригніченням імунної системи. Це питання набуває особливого значення, враховуючи високий ризик небезпечних ускладнень на фоні даної патології, і вимагає підвищення ефективності терапії та пошуку нових якісних і безпечних ліків [1, 8, 10, 11].

У площині окресленої проблеми особливий інтерес представляють шипучі таблетки як раціональна лікарська форма, що поряд з прийнятними споживачькими властивостями забезпечує підвищення біологічної доступності лікарського засобу [1].

У результаті проведених раніше досліджень встановлений оптимальний склад та розроблена технологія шипучих таблеток “Комбітусин” на основі сальбутамолу сульфату — 0,002 г, амброксолу гідрохлориду — 0,015 г, ацетилцистеїну — 0,1 г, олії анісової — 0,05 г і кислоти аскорбінової — 0,025 г [1].

Відповідно до сучасних вимог ДФЦ України [3] при впровадженні у клінічну практику як оригінальних, так і генеричних лікарських засобів у рамках доклінічних досліджень обов'язковим є визначення параметрів їх гострої токсичності. На підставі цих даних можна передбачити потенційну та реальну небезпечність досліджуваного препарату для організму в умовах однократного введення і значною мірою гарантувати безпечність наступних клінічних

досліджень і масового медичного застосування. Крім цього, отримані результати дозволяють оцінити клас токсичності досліджуваного лікарського засобу [3, 4, 6, 9].

Метою нашої роботи було вивчення параметрів гострої токсичності нового лікарського препарату пульмонологічного призначення “Комбітусин”.

### Матеріали та методи

Експериментальне дослідження гострої токсичності шипучих таблеток “Комбітусин” проводилось у повній відповідності з методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України [3].

Дослідження були виконані на 24 статевозрілих білих безпородних щурах обох статей масою 200-220 г з дотриманням правил роботи з лабораторними тваринами відповідно до існуючих вимог “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та наукових цілей” [5]. До експерименту відбирались тварини після проходження карантину

**В.Д.Лук'янчук** — доктор мед. наук, професор, завідувач кафедри фармакології Луганського державного медичного університету

**І.І.Басакіна** — аспірант кафедри заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Таблиця 1

**Порівняльна оцінка клінічних проявів при дослідженні гострої токсичності шипучих таблеток “Комбітусин” при внутрішньошлунковому введенні у дозі 10000 мг/кг**

Клінічні спостереження	Ознаки, що спостерігаються	Строки дослідження, днів													
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
I. Дихання: затруднення носового дихання, зміна частоти, глибини дихання, зміна кольору шкіри	A. Диспное	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1. Черевне дихання	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2. Ядуха	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Апное	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II. Рухова активність: зміна швидкості та природи рухів	В. Ціаноз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Г. Тахіпное	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Д. Виділення з ніздрів	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A. Зменшення або збільшення спонтанної рухової активності	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III. Судоми: спостерігаються спонтанні скорочення м'язів	Б. Сонливість	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	В. Втрата контрлатерального рефлексу	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Г. Анестезія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Д. Катаlepsія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Е. Атаксія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Ж. Нетипові способи пересування	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	З. Прострація	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	І. Тремор	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	К. Фасцикуляція	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	IV. Офтальмологічні симптоми	A. Клонічні судоми	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Б. Тонічні судоми		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
В. Тоніко-клонічні судоми		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Г. Асфіксичні судоми		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V. Серцево-судинні симптоми	Д. Опістотонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A. Лакримация	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Міоз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	В. Мідріаз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Г. Екзофтальм	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Д. Птоз	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Е. Хромодакриорея (червона лакримация)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ж. Релаксация мигальних перетинок	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
З. Затемнення рогівки, запалення райдужної оболонки, кон'юнктивіти	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
VI. Салівація	A. Брадикардія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Тахікардія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	В. Вазодилатація	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Г. Вазоконстрикція	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VII. Пілоерекція	Д. Аритмія	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A. Надмірне виділення слини	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VIII. Аналгезія	A. Скорочення м'язів волосяних фолікулів з підняттям шерсті	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IX. Тонус м'язів	A. Збільшення порогу чутливості на індукований біль	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A. Гіпотонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
X. Показники стану ШКТ	Б. Гіпертонус	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A. Кал: твердий і сухий	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
XI. Блювання	Б. Кал водянистий, зневоднення	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	A. Блювання та потяги до блювання	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XII. Діурез	A. Сеча червона	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Спонтанне сечовиділення	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
XIII. Стан шкіри	A. набряк	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Б. Еритема	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Примітка. “-” — відсутність симптому; “+” — наявність симптому.

протягом 14 днів, які знаходились на стандартній дієті в умовах віварію Луганського державного медичного університету і отримували гранульований корм за встановленими нормами з вільним доступом до води.

Тварини були поділені на 4 групи (по 6 щурів у кожній): першу

склали інтактні щури; тваринам другої, третьої та четвертої груп (дослідних) внутрішньошлунково вводили досліджуваний препарат у дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг і 10000 мг/кг відповідно. Спостереження за тваринами в плані реєстрації можливих симптомів інтоксикації в динаміці проводи-

ли безперервно протягом 24 годин з моменту першого введення досліджуваного препарату, а потім протягом 13 днів 1 раз на добу.

Отримані результати обробляли загальноприйнятими методами з використанням програми Statgraf, оцінюючи вірогідність на рівні значимості не менше 95% (P<0,05)

**Порівняльна оцінка динаміки маси тіла тварин  
в умовах перорального введення препарату  
“Комбітусин” у дозі 10000 мг/кг**

Строк спостереження (дні)	Статистичний показник	Маса тіла тварин, г	
		Група тварин	
		інтактна	дослідна
Безпосередньо перед введенням	M ±m	204,50 3,29	206,00 3,06
3-й день	M ±m	205,00 2,47	206,00 2,45
7-й день	M ±m	207,50 2,27	207,50 2,61
14-й день	M ±m	212,00 2,13	209,00 1,63

Примітка. n = 6, P>0,05 в порівнянні з вихідними даними кожної групи.

**Результати виживаності тварин при пероральному  
введенні таблеток “Комбітусин” (n=6)**

Група тварин	Шлях введення	Доза діючих речовин, мг/кг	Виживаність
Дослідна	Внутрішньошлунково	2000	100%
		5000	100%
		10000	100%

з використанням критерію t Стьюдента [2, 7].

**Результати та їх обговорення**

Токсикологічними дослідженнями встановлено, що після введення таблеток “Комбітусин” у дозах 2000 мг/кг, 5000 мг/кг та 10000 мг/кг будь-яких клінічних проявів, які вказують на порушення з боку вегетативної нервової системи у порівнянні з інтактними щурами, не було виявлено, про що свідчать відсутність навіть мінімальних проявів офтальмологічних симптомів, зміни м'язового тону та ін. Поряд з цим не спостерігалось також симптомів, що характеризують серцево-легеневу недостатність (відсутність порушення ритму, зміни частоти дихання та відсутність ціанозу видимих слизових оболонок). Крім цього, під час експерименту не виявлено симптомів, які характеризують порушення ЦНС,

що дозволяє констатувати, що препарат не впливає на рухову активність у частині швидкості та природи їх рухів, а також спонтанних скорочувань м'язів (табл. 1).

На особливу увагу заслуговує той факт, що у щурів досліджуваних груп відзначалось виділення з носа та деяка лакримация, що у повній мірі пояснюється механізмом дії компонентів препарату, особливостями їх бронхосекреторної та муколітичної активності.

Отже, результати моніторингу клінічних проявів і їх інтерпретації при дослідженні гострої токсичності препарату “Комбітусин” дозволяють дійти висновку про відсутність будь-яких суттєвих змін, не пов'язаних з гіперволіемією, що вказує на відносну нешкідливість досліджуваного препарату.

Крім того, слід зазначити, що під час усіх строків спостереження за динамікою маси тіла досліджуваних тварин (на 3-й, 7-й та 14-й дні) (табл. 2) вірогідної

різниці даного показника у тварин інтактної та досліджуваних груп не зареєстровано (P>0,05).

Безперервний моніторинг за станом, у т. ч. і поведінковими реакціями тварин в умовах перорального введення “Комбітусину” і в контролі дозволив встановити, що протягом всього періоду спостереження загинув тварин у кожній групі була повністю відсутня. Результати спостереження виживаності тварин дослідних груп представлено в табл. 3.

Для максимально коректної оцінки токсичної дії аналізованого препарату в частині виникнення та розвитку гострої інтоксикації було доцільним визначити клас його токсичності у відповідності з класифікацією К.К.Сидорова [6].

Так, у відповідності з вказаною класифікацією, яка передбачає розподіл речовин за ступенем їх токсичності в залежності від величини LD<sub>50</sub>, досліджуваний препарат “Комбітусин” може бути віднесений до V класу токсичності “Практично нетоксичні речовини”, оскільки його середньосмертельна доза перевищує 1000 мг/100 г.

Таким чином, проведені комплексні токсикометричні дослідження препарату “Комбітусин” дозволяють зробити висновок про практично повну безпечність досліджуваного препарату в умовах короткочасної дії на організм тварин.

**ВИСНОВКИ**

1. При вивченні гострої токсичності нового комплексного лікарського засобу пульмонологічного призначення “Комбітусин” у формі шипучих таблеток встановлено, що досліджуваний препарат за класифікацією Сидорова К.К. належить до практично нетоксичних речовин (LD<sub>50</sub> > 10000 мг/кг).

2. Результати проведеного дослідження вказують на безпечність досліджуваного препарату та підкреслюють його перспективність для подальшої розробки з метою застосування у терапії захворювань бронхолегеневої системи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Басакіна І.І., Дмитрієвський Д.І. // *Запорожский мед. журн.* — 2010. — Т. 12, №4. — С. 74-77.
2. Гублер Е.В. *Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.* — М.: Медицина, 1978. — 286 с.
3. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рекомендації.* / За ред. О.В.Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 528 с.
4. Лукьянчук В.Д. // *Современные проблемы токсикологии.* — 1998. — №2. — С. 12-14.
5. *Надлежащая производственная практика лекарственных средств* / Под ред. Н.А.Ляпунова, В.А.Загория, В.П.Георгиевского, Е.П.Безуглой. — К.: МОРИОН, 1999. — С. 508-545.
6. Сидоров К.К. *Токсикология новых промышленных химических веществ.* — М.: Медицина, 1973. — Вып. 3. — 47 с.
7. Урбах В.Ю. *Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях.* — М.: Медицина, 1975. — 229 с.
8. Chung K.F., Pavord I.D. // *The Lancet.* — 2008. — Vol. 371, №19. — P. 1364-1371.
9. *Drug Discovery and Evaluation. Pharmacological Assay* / Ed. by H.G.Vogel and W.H.Vogel. — Springer-Verlag, 1997. — 757 p.
10. Patrick H., Patrick F. // *Med. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 79, №2. — P. 361-372.
11. Poole P.J., Black P.N. // *J. Respir. Med.* — 2003. — №2. — P. 367-370.

Адреса для листування: 61168, м. Харків,  
вул. Блюхера, 4. Тел. (572) 67-88-52.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.