

Исследование Острой Токсичности Свеч «Цитераз»

Д. Т. Гаибназарова, Д. Б. Касимова

Ташкентский фармацевтический институт, г.Ташкент, Узбекистан

Объект исследования: препарат «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанный на кафедре «Организация фармацевтического производства и менеджмент качества лекарственных средств» Ташкентского арМИ.

Цель работы: изучение препарата «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанного на кафедре организации фармацевтического производства и менеджмента качества лекарственных средств ТашФарМИ в эксперименте на белых крысах и опытах *in vitro*.

Результаты исследований оформлены в виде научного отчета о научно-исследовательской работе согласно требованиям ГОСТ а O'zDSt 2762:2018 «Надлежащая лабораторная практика», Ташкент 2018.

Испытуемый препарат: «Цитераз» -свечи ректальные и вагинальные.

Действующее вещество (МНН): азитромицин, цетиризин.

Состав на 100 гр:

Азитромицин 0,2 г

Цетиризин 0,05 г

Основа свечи 1,5 г

Witepsol H марка (Hard Fat Type 34)

Фармакологические свойства:

Фармакокинетика

Азитромицин - антибиотик широкого спектра действия из группы макролидов-азалидов, действует бактериостатически. Связываясь с 50S субъединицей рибосом, угнетает пептидтранслоказу на стадии трансляции, подавляет синтез белка, замедляет рост и размножение бактерий, в высоких концентрациях оказывает бактерицидный эффект. Действует на вне- и внутриклеточно расположенных возбудителей.

Микроорганизмы могут быть изначально устойчивыми к действию антибиотика или могут приобретать устойчивость к нему.

Шкала чувствительности микроорганизмов к азитромицину (Минимальная ингибирующая концентрация (МИК), мг/л):

Микроорганизмы	МИК, мг/л	
	Чувствительные	Устойчивые
Staphylococcus spp.	≤ 1	> 2
Staphylococcus spp. групп A, B, C, G	≤ 0.25	> 0.5
Streptococcus pneumoniae	≤ 0.25	> 0.5
Haemophilus influenzae	≤ 0.12	> 4
Moraxella catarrhalis	≤ 0.5	> 0.5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0.25	> 0.5

Чувствительны:

аэробные грамположительные микроорганизмы: Staphylococcus aureus (метициллинчувствительные), Streptococcus pneumoniae (пенициллинчувствительные), Streptococcus pyogenes;

аэробные грамотрицательные микроорганизмы: Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Legionella pneumophila, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida, Neisseria gonorrhoeae;

анаэробные микроорганизмы: Clostridium perfringens, Fusobacterium spp., Prevotella spp., Porphyromonas spp.;

прочие: Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis, Borrelia burgdorferi.

Умеренно чувствительны или нечувствительны:

аэробные грамположительные микроорганизмы: Streptococcus pneumoniae (умеренно чувствительные или резистентные к пенициллину).

Устойчивы:

аэробные грамположительные микроорганизмы: Enterococcus faecalis, Staphylococci spp. (метициллинустойчивые), Staphylococcus aureus (включая метициллинчувствительные штаммы), Staphylococcus pneumoniae, Staphylococcus spp. группы А (бета-гемолитические). Азитромицин не активен в отношении штаммов грамположительных бактерий, устойчивых к эритромицину.

анаэробы:

группа Bacteroides fragilis [1].

Цетиризин. Конкурентный антагонист гистамина, метаболит гидроксизина, блокирует гистаминовые H₁-рецепторы. Предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций, обладает противозудным и противоэкссудативным действием. Влияет на раннюю стадию аллергических реакций, ограничивает высвобождение медиаторов воспаления на поздней стадии аллергической реакции, уменьшает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов. Уменьшает проницаемость капилляров, предупреждает развитие отека тканей, снимает спазм гладкой мускулатуры.

Устраняет кожную реакцию на введение гистамина, специфических аллергенов, а также на охлаждение (при холодовой крапивнице).

Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах практически не вызывает седативного эффекта. Начало действия после разового приема 10 мг цетиризина - через 20 мин (у 50% пациентов) и через 60 мин (у 95% пациентов), продолжается более 24 ч. На фоне курсового лечения толерантность к антигистаминному действию цетиризина не развивается. После прекращения лечения действие сохраняется до 3 сут [1].

Форма выпуска: «Цитераз» - свечи **Серия:** Образец 01 **Срок годности:** 3 года

Препарат сравнения: «Синтомициновые свечи» - свечи вагинальные производства Нижфарм, Россия.

Действующее вещество (МНН): синтомицин.

Состав на 1 суппозиторий:

действующее вещество: синтомицина (хлорамфеникола) - 250 мг;

вспомогательные вещества: твердый жир.

Фармакотерапевтическая группа: Нестероидное противовоспалительное средство.

Фармакологические свойства:*Фармакодинамика*

Бактериальные гинекологические инфекции (вагинит, цервицит), вызванные чувствительными к синтомицину микроорганизмами.

Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний в гинекологии перед инвазивными процедурами: абортами, гинекологическими операциями (диатермокоагуляция шейки матки, гистерография), до и после установки внутриматочной спирали.

Показания к применению:

Применяют взрослым женщинам. Предварительно освободив суппозиторий от контурной оболочки, вводят его как можно глубже во влагалище. Больная имеет при этом лежать на спине. По 1 суппозиторию 2-3 раза в сутки. Максимальная суточная доза - 4 суппозитории. Курс лечения - 5-7 дней.

Форма выпуска: свечи вагинальные

Серия: 10220 **Срок годности:** 02 25

Регистрационное удостоверение: DV/X 01629/04/16 15/04/16 09/04/21

2. Информация о спонсоре:

3. Информация об испытательном центре: Научный Центр стандартизации лекарственных средств, Узбекистан, Ташкент 100015, ул. Ойбека, 45, тел: (+998971) 230 71 31

Цель исследований: изучение препарата «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанный на кафедре организации фармацевтического производства и менеджмента качества лекарственных средств ТашФарМИ.

Задачи исследований:

1. Изучение острой токсичности препарата «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанный на кафедре организации фармацевтического производства и менеджмента качества лекарственных средств ТашФарМИ в эксперименте на белых мышах.
2. Изучение антигистаминной активности препарата «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанный на кафедре организации фармацевтического производства и менеджмента качества лекарственных средств ТашФарМИ в опытах *in vitro*.
3. Изучение антимикробной активности препарата «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанный на кафедре организации фармацевтического производства и менеджмента качества лекарственных средств ТашФарМИ в опытах *in vitro*.
4. Статистическая обработка полученных результатов [1].

1. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

1.1. Материал и методы: острую токсичность препарат «Цитераз» - свечи изучали на 8 белых кроликах, массой тела 2000-2200г, смешанного пола. Препарат вводили однократно ректально кроликам в дозах 625 мг/кг и 1250 мг/кг [2].

Животные находились под непрерывным наблюдением в течение первого часа, далее под ежечасным наблюдением в течение первого дня эксперимента и один раз в сутки в последующие 13 дней эксперимента. В качестве показателей функционального состояния животных учитывалось общее состояние и их поведение, интенсивность и характер двигательной активности, наличие судорог, координация движений, реакция на внешние раздражители и тонус скелетных мышц, аппетит, масса тела, количество и консистенция фекальных масс. В ходе эксперимента осуществляли контроль за клиническим состоянием животных: наличие/отсутствие признаков отравления, время их появления, гибель мышей.

Все подопытные животные находились в стандартных условиях содержания, на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [2].

После завершения эксперимента определяли средне-смертельные дозы (ЛД₅₀) [1].

1.2. Полученные результаты: опыты показали, что после однократного ректального введения препарата «Цитераз» в дозах 625 мг/кг и 1250 мг/кг - в поведении и функциональном состоянии животных видимых изменений не наблюдалось. Все животные активные, реагируют на внешние раздражители, потребление корма и воды было в норме. Шерстный и кожный покров без патологических изменений, диурез, консистенция и количество каловых масс без изменений. Признаков интоксикации не наблюдалось. В данной группе до конца эксперимента гибели среди животных не отмечалось.

LD₅₀ препарата составила более 1250 мг/кг.

Результаты исследования острой токсичности сравниваемых препаратов приведены в Таблице 1.

Таблица №1. Определение острой токсичности препарата «Цитераз»

№ жив-ных	«Цитераз»			
	вес, г	доза	путь введения	летальный исход
		мг/кг		
1	20	625	ректально	Нет
2	21			Нет
3	22			Нет
4	19			Нет
5	21			Нет
6	21			Нет
1	21	1250	ректально	Нет
2	19			Нет
3	20			Нет
4	22			Нет
5	21			Нет
6	20			нет
LD ₅₀		>1250 мг/кг		

1.3. Заключение:

В связи с тем, что нет возможности введения более высокой дозы, LD₅₀ составляет более 1250 мг/кг.

Общее заключение:

Экспериментальное изучение острой токсичности препарата «Цитераз» - свечи (с. Образец 01, с.г. 3 года), разработанный на кафедре « Организация фармацевтического производства и менеджмент качества лекарственных средств» Ташкентского Фармацевтического института показало, что препарат в изученной дозе 1250 мг/кг не оказывает токсического действия.

Литература:

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л Медгиз 1963,-152 с.
2. Методические указания в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р. У. ХАБРИЕВА. Издание второе, переработанное и дополненное/. М.: - 2005. - М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.- 830с.
3. Государственная Фармакопея РУз, I издание, 2 часть, Ташкент 2021. – С.1451-1453.

4. Д.Б.Касимова, Г.У.Тиллаева, Д.Т.Гаибназарова . Валидация методики количественного определения азитромицина в капсулах спектрофотометрическим методом / . Ўзбекистон хабарномаси № 4, 2018.- С.75-79.