

PHARMACEUTICS

STUDY OF TOXICOLOGICAL PROFILE OF NEW ANTIDIABETIC COMPOSITION "TIGLIBEN"

Tsubanova N..

Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Institute for Advanced Training of Specialists in Pharmacy, National University of Pharmacy of Ukraine

Berdnyk O.

Assistant of the Department of Pharmaceutical Management and Marketing of the National University of Pharmacy of Ukraine

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НОВОЙ АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ «ТИГЛИБЕН»

Цубанова Н.А..

Д. фарм. н., профессор кафедры клинической фармакологии ИПКСФ Национального фармацевтического университета Украины

Бердник О.Г.

Ассистент кафедры фармацевтического менеджмента и маркетинга Национального фармацевтического университета Украины

DOI: [10.24412/3453-9875-2021-59-1-28-30](https://doi.org/10.24412/3453-9875-2021-59-1-28-30)

Abstract

In this work, the toxicological characteristics of the new antidiabetic composition Tigliben were studied. The result of the research makes it possible to classify the studied composition as practically non-toxic substances as a drug with an antidiabetic effect that is promising for introduction into production.

Аннотация

В данной работе были изучены токсикологические характеристики новой антидиабетической композиции Тиглибен. Результат исследований позволяет отнести изучаемую композицию к практически нетоксичным веществам как перспективный для внедрения в производство препарат с антидиабетическим действием.

Keywords: antidiabetic composition, toxicological profile, safety.

Ключевые слова: антидиабетическая композиция, токсикологический профиль, безопасность.

На сегодняшний день безопасность применения лекарственных препаратов является не менее важным аспектом, чем специфическая активность при фармакологическом изучении [1, с.1]. Особенно важным изучение безопасности лекарственной терапии является для антидиабетических лекарственных препаратов и их фиксированных композиций, что обусловлено пожизненным применением этой группы препаратов [2, с.1].

Новая антидиабетическая композиция Тиглибен в предварительных исследованиях на моделях экспериментального сахарного диабета показала выраженную способность нормализовать уровень сахара в крови, оказывать органопротекторное действие на поджелудочную железу, а также способность восстанавливать энергетический обмен клеток головного мозга, нормализовать баланс в системе ПОЛ-АОС, восстанавливать до уровня физиологической нормы углеводный и липидный обмен [3,4,5 с.1,2].

Целью данной работы было изучение токсикологических характеристик новой антидиабетической композиции Тиглибен.

Материалы и методы. С целью воспроизведения клиники острого отравления и для определения LD50 острую токсичность новой антидиабетиче-

ской композиции Тиглибен изучали на половозрелых белых беспородных крысах обоего пола массой 200-280 г в условиях внутрижелудочного введения лекарственного средства. В соответствии с рекомендациями Государственного фармацевтического центра МОЗ Украины [6, с. 2] путь введения выбран в соответствии с предполагаемым способом применения препарата в клинической практике. Лимитирующим показателем при определении острой токсичности лекарственных препаратов является максимальная доза IV класса токсичности с учетом пути введения, которая при условии внутрижелудочного введения составляет 5000 мг / кг) [6, с. 2]. Таким образом, при установлении показателя острой токсичности композиции Тиглибен в дозе 5000 мг / кг, дальнейшие исследования можно считать нецелесообразными.

Учитывая вышеизложенное, определение острой токсичности лекарственного средства проводили в дозе 5000 мг / кг.

Исследуемый фармацевтический препарат вводили в виде водного раствора, который получали путем растворения композиции Тиглибен в дистиллированной воде. Наблюдение за животными проводили в течение 14 дней. Степень токсичности препарата Тиглибен оценивали по измене-

нию общего состояния животных, показателю летальности, влиянии препарата на динамику массы тела лабораторных животных и массовые коэффициенты внутренних органов. Все экспериментальные исследования проводили на лабораторных животных - беспородных крысах обоего пола, выращенных в виварии ЦНИЛ НФаУ, который оборудован в соответствии с действующими санитарно-гигиеническими нормами. Все животные, содержались в стандартных санитарных условиях. Во время эксперимента животные находились в виварии при t 20-24°C, влажности 50-55%, природном световом режиме "День ночь", в пластиковых клетках, на сбалансированном нормированном пищевом рационе.

Все исследования проводили с соблюдением правил "Директивы Европейского Союза (ЕС) 2010/63 / EU по защите позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей" [7, с. 2].

В связи с тем, что планируется длительное применение композиции Тиглибен в клинической практике, было целесообразно изучить влияние на состояние слизистой оболочки желудка при длительном применении (30 дней) в высокой дозе, которая составляет 1/20 от дозы 5000 мг / кг, которую вводили при изучении LD50. По окончании 30

дневного курса введения композиции Тиглибен в дозе 250 мг/кг, животных выводили из эксперимента и макроскопически оценивали состояние слизистой оболочки желудка.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев t Стьюдента и Ньюмена Кейлса. Расчеты проводили с помощью программы Statistica 6.0 for Windows [8,9 с. 3].

Результаты и их обсуждение.

Как показали проведенные исследования, после однократного внутрижелудочного введения новой антидиабетической композиции Тиглибен в дозе 5000 мг/кг гибели животных не наблюдали (табл. 1): животные были опрятными, имели удовлетворительный аппетит, нормально реагировали на звуковые и световые раздражители. Процессы мочевого выделения и дефекации были в норме, нарушения дыхания и судорог не наблюдали.

Нежелательных эффектов при введении Тиглибена в количестве, эквивалентном дозе 5000 мг/кг, не отмечали. По окончании срока наблюдения (14 суток) животных выводили из эксперимента путем декапитации под наркозом с целью проведения макроскопического осмотра и установления массовых коэффициентов внутренних органов.

Таблица 1.

Исследование острой токсичности препарата новой антидиабетической композиции Тиглибен при внутрижелудочном введении белым беспородным половозрелым крысам

Группы животных	Доза, мг / кг	Наблюдаемый эффект, количество погибших животных / общее количество животных в группе	
		самцы	самки
Тиглибен	5000	0 / 6	0 / 6

Примечание: n - количество животных в группе, n = 6

Интегральным показателем общего состояния животных является адекватный набор массы тела, который для здоровых половозрелых крыс находится в диапазоне 4-12 г на каждые 3-7 дней. Динамика показателей массы тела находится в таблице 2.

Таблица 2.

Влияние Тиглибена в дозе 5000 мг/кг на динамику массы тела лабораторных животных

Группы животных	Масса животных, г, $X \pm SX$			
	Исходные данные	3 сутки	7 сутки	14 сутки
Самцы				
Интактный контроль	251,2±7,2	255,1±6,5	261,4±9,1	267,3±4,8
Тиглибен	248,8±8,1	250,7±8,4	256,9±7,8	263,4±4,9
Самки				
Интактный контроль	241,3±6,8	250,6±3,2	257,3±8,1	262,7±8,1
Тиглибен	253,1±9,5	256,2±3,00	262,6±7,4	265,1±4,8

Примечание: n - количество животных в группе, n = 6

Как видно по результатам эксперимента, представленного в таблице 2, введение композиции Тиглибен, не оказывает токсического воздействия на подопытных животных, и набор массы тела происходит на уровне физиологической нормы.

При обзорном исследовании состояния кожи, слизистых оболочек физиологических отверстий, при вскрытии и макроскопическом исследовании внутренних органов крыс, которым вводили лекарственное средство, признаков раздражения, воспаления или других проявлений патологических про-

цессов не обнаружено. По размеру, цвету, консистенции, а также расположению внутренних органов крысы, получившие Тиглибен в дозе 5000 мг/кг при однократном внутрижелудочном введении не отличались от интактных животных.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что введение новой антидиабетической композиции Тиглибен в дозе 5000 мг / кг, не приводит к гибели животных, не влияет на массовые коэффициенты внутренних органов, что указывает на отсутствие значимого токсиче-

ского действия препарата в данной дозе, и характеризует его как практически не токсичный (V класс токсичности, LD50 > 5000 мг / кг) в соответствии с общепринятой токсикологической классификацией веществ.

На следующем этапе исследования новую антидиабетическую композицию Тиглибен вводили в

течении 30 дней в дозе 250 мг/кг и по окончании эксперимента оценивали возможное гастротоксическое действие. Результаты эксперимента представлены в таблице 3.

Таблица 3.

Исследование возможной гастротоксичности новой антидиабетической композиции Тиглибен при внутривнутрижелудочном введении белым беспородным половозрелым крысам в течении 30 дней

Группы животных	Доза, мг /кг	Наблюдаемый эффект, количество животных со слизистой желудка без изменений / количество животных с эрозивно-язвенными дефектами слизистой желудка	
		самцы	самки
Интактные животные	-	6 / 0	6 / 0
Тиглибен	5000	6 / 0	6 / 0

Примечание: n - количество животных в группе, n = 6

Полученные результаты свидетельствуют, что введение новой композиции Тиглибен в течение 30 дней в дозе 250 мг/кг, составляющей 1/20 от дозы 5000 мг / кг, которую вводили при изучении LD50 и которая значительно превышает установленную эффективную дозу (4 мг/кг), не вызывает ulcerогенного повреждения. Слизистая желудка животных опытной группы визуально не отличалась от слизистой интактных крыс, повреждений или каких либо дефектов найдено не было.

Выводы: Острая токсичность новой антидиабетической композиции Тиглибен превышает дозу 5000 мг / кг при однократном внутривнутрижелудочном введении, что позволяет отнести изучаемую композицию к практически нетоксичным веществам.

При длительном введении композиции Тиглибен в дозе 250 мг / кг, которая в 60 раз превышает эффективную терапевтическую дозу, ulcerогенного действия не установлено.

Полученные данные характеризуют новую антидиабетическую композицию Тиглибен как перспективный для внедрения в производство препарат с антидиабетическим действием.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Basile AO, Yahi A, Tatonetti NP. Artificial Intelligence for Drug Toxicity and Safety. *Trends Pharmacol Sci.* 2019 Sep;40(9):624-635. doi: 10.1016/j.tips.2019.07.005. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31383376; PMCID: PMC67110127.

2. Silver B, Ramaiya K, Andrew SB, Fredrick O, Bajaj S, Kalra S, Charlotte BM, Claudine K, Makhoba A. EASDG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018 Apr;9(2):449-492. doi:

10.1007/s13300-018-0384-6. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29508275; PMCID: PMC6104264.

3. Фармацевтична композиція для лікування цукрового діабету 2 типу : пат. 134591 Україна. № у 201812544 ; заявл. 17.12.18 ; опубл. 27.05.19, Бюл. № 10.

4. Цубанова Н. А., Бердник О.Г. Гістологічні дослідження впливу комплексної антидіабетичної композиції на стан печінки у щурів на тлі експериментального діабету. *Фармаком.* 4, 2018. ДП «УНФЦЯЛЗ». С.40–50.

5. Tsubanova N. A., Berdnyk O. H. The antidiabetic activity of the new composition "Thigliben" on the experimental dexamethasone diabetes mellitus model in rats. *Clinical Pharmacy.* 2020. Vol. 24, No. 1, P.6-13.

6. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / Під ред. О. В. Стефанова. Авіцена, 2001. 528с.

7. Brown MJ, Symonowicz C, Medina LV, Bratcher NA, Buckmaster CA, Klein H, Anderson LC. Culture of Care: Organizational Responsibilities. In: Weichbrod RH, Thompson GA, Norton JN, editors. *Management of Animal Care and Use Programs in Research, Education, and Testing.* 2nd ed. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2018. Chapter 2. PMID: 29787190.

8. Kwak SK, Kim JH. Statistical data preparation: management of missing values and outliers. *Korean J Anesthesiol.* 2017 Aug;70(4):407-411. doi: 10.4097/kjae.2017.70.4.407. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28794835; PMCID: PMC5548942.

9. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико биологических исследованиях с использованием Excel. 2001. 320 с.