

*Рекомендована д.ф.н., професором В.С.Бондарем*

УДК 615.31:547.462.31:015.46

## ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТУ

М.О.Грищенко, П.Д.Пашнєв, А.І.Березнякова, А.А.Січкар, П.П.Пашнєв

Національний фармацевтичний університет

**Проведені фармакологічні дослідження таблеток сукцифенату. На підставі математичної обробки отриманих результатів визначена ефективна доза сукцифенату в таблетках для згортання крові.**

У медичній практиці використовується велика кількість гемостатичних засобів, які відрізняються між собою токсичністю і механізмом дії [1-6].

На кафедрі заводської технології НФаУ розроблено склад і технологію таблеток сукцифенату, фармакологічна якість яких залежить від допоміжних речовин [7-15].

Метою наших досліджень є фармакологічне заключення з визначення ефективної дози сукцифенату в таблетках (4, 8, 14, 18, 25, 30 мг). Дослідження проведено на кафедрі патологічної фізіології НФаУ (завідувачка кафедри проф. А.І.Березнякова).

### Матеріали та методи

Об'єктом дослідження були таблетки сукцифенату, вкриті кишковорозчинною оболонкою.

Ефективну дозу таблеток сукцифенату розраховували згідно з методом Б.М.Штабського, заснованого на залежності ефекту випробуваних доз [8].

Гемостатичну дію таблеток сукцифенату визначали на білих нелінійних шурах масою  $200 \pm 20$  г.

Виявлений гемостатичний ефект оцінювали за часом згортання крові при застосуванні таблеток сукцифенату в порівнянні з контролем (інтактні тварини).

Таблетки вводили у вигляді водно-олійної суспензії (розвинник твін-80 + дистильована вода) внутрішньошлунково за 60 хв до експерименту в дозах 4, 8, 14, 20, 25, 30 мг/кг маси тіла тварини. При дослідженні використовували наступну методику: на підігріте на долоні знежирене скло наносили краплю крові, взятої з хвостової вени шурів. Через рівні проміжки часу (3-5 с) через краплю проводили чистою голкою до появи першої нитки фібрину.

### Результати та їх обговорення

Як було встановлено раніше, ефективна доза субстанції сукцифенату становить 13,9 мг/кг [7].

При розрахунку ефективної дози таблеток використовували рівняння прямої з кутовим коефіцієнтом (a):

$$Y = aX + b, \quad (1)$$

де  $b$  — вільний член.

Значення a і b знаходимо з нормальної системи Гауса [7]:

$$a = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1},$$

де:  $Y_1$  та  $Y_2$  — відповідні дозам  $X_1$  та  $X_2$  відсотки ефекту;

$X_1$  та  $X_2$  — значення двох крайніх з трьох досліджених доз у менше і більше 50% тварин, третя доза є проміжною:

$$b = \frac{\sum Y - a \sum X}{n},$$

де:  $\Sigma Y$  — сума, відповідна дозам  $X_1$  та  $X_2$  відсотків ефекту;

$\Sigma X$  — сума  $X_1$  та  $X_2$ ;

$n$  — кількість доз, які використовуються при розрахунку, складає 3.

При розв'язанні рівняння (2.1) відносно X підставляли у формулу (2) значення Y, які відповідали 50%, 84% і 16% ефекту, відповідні ЕД50, ЕД84, ЕД16. Для визначення довірчих меж розраховували  $\sigma$ ,  $m$ ,  $mt$  ( $t$  — критерій Стьюдента).

$$X = \frac{Y - b}{a} \quad (2)$$

Середня помилка ( $m$ ) середньоєфективної дози складає:

$$m = \pm \frac{2\sigma}{\sqrt{2w}},$$

де  $w$  — загальна кількість тварин у групах.

Довірчі межі ЕД50 знаходили при  $p = 0,05$  для числа ступенів свободи

$$f = w - 1.$$

Одержані нами дані представлені в таблиці.

Таблиця

Залежність доза-ефект сукцифенату при внутрішньошлунковому введенні щурам (X ± S<sub>x</sub>, n = 10)

Доза, мг/кг	Зниження часу згортання крові, %	Час згортання крові, с
4	10,4	54,2 ± 0,98*
8	23,5	46,3 ± 0,8*
14	32,2	41,0 ± 1,0*
18	43,6	34,1 ± 1,2*
20	50,7	29,8 ± 1,2*
25	60	24,2 ± 1,2*
30	38,2	37,4 ± 2,3*
Контроль	—	60,5 ± 0,8*

Примітка: \* — p &lt; 0,001 відносно контролю.

При розв'язанні рівняння (1) відносно X підставляли у формулу (2) значення Y, відповідні 50%, 84% і 16% ефекту, ЕД<sub>50</sub>, ЕД<sub>84</sub>, ЕД<sub>16</sub>.

$$a = \frac{60 - 43,6}{25 - 18} = 2,3$$

$$b = \frac{154,3 - 2,3 \cdot 63}{3} = 3,1$$

$$ED_{50} = \frac{50 - 3,1}{2,3} = 20,4 \text{ мг/кг}$$

$$ED_{84} = \frac{84 - 3,1}{2,3} = 35,2 \text{ мг/кг}$$

$$ED_{16} = \frac{16 - 3,1}{2,3} = 5,6 \text{ мг/кг}$$

Тоді 2σ = ЕД<sub>84</sub> — ЕД<sub>16</sub> = 35,2 — 5,6 = 29,6.

Підставляючи у формулу (3) одержані значення, ми розраховували середню помилку (m) середньоєфективної дози:

$$m = \pm \frac{29,6}{\sqrt{2 \cdot 30}} = \pm \frac{29,6}{7,7} = \pm 3,8$$

Довірчі межі ЕД<sub>50</sub> знаходили при p = 0,05 для числа ступенів свободи

$$f = n - 1.$$

Для f = 30-1 = 29 при p = 0,05 (табличне значення t = 7,8).

#### ВИСНОВКИ

У результаті проведених розрахунків встановлено, що ефективна доза сукцифенату при внутрішньошлунковому введенні щурам становить 20,4 мг/кг маси тварин. Нижня довірча межа — 12,6 мг/кг, верхня — 28,2 мг/кг.

#### ЛІТЕРАТУРА

- Беленький В.М. // Военно.-мед. журн. — 1995. — №1. — С. 32-34.
- Береснов О.В., Тищенко А.М., Козлова Т.В. та ін. // Вісник фармації. — 1996. — №3-4. — С. 121-123.
- Виговська Я.І. Геморагічні захворювання. — Львів: ВАТ “Бульбос”, 1999. — 235 с.
- Виговська Я.І., Руденко В.П., Новак В.Л. Діагностика та лікування спадкових коагулопатій: Метод. рекоменд. — Львів: Укр. центр мед. інформації та патентно-ліцензійної роботи, 1997. — 15 с.
- Макаров В.А., Белозерская Г.Г., Петрухина Г.Н. // Гематол. и трансфузiol. — 1992. — Т. 37, №1. — С. 34-36.
- Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2-х т. — Т. 2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО “Изд-во Новая Волна”: Издатель С.Б.Дивов, 2002. — 608 с.
- Черних В.П., Березнякова А.І., Бризицька О.А. та ін. // Клін. фармація. — 2000. — Т. 4, №1. — С. 64-67.
- Штабский Б.М., Гжегожкий М.Й., Гжегожкий М.Р. // Гигиена и санитария. — 1980. — №9-10. — С. 49-51.
- Delacourte A., Guyot J., Colombo P. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 1995. — Vol. 21, №19. — P. 2187-2199.
- Heng P.W.S., Staniforth J.N. // J. Pharm. Pharmacol. — 1988. — Vol. 40, №5. — P. 360-362.
- Johanson M.E. // Acta pharm. technol. — 1986. — Vol. 32, №4. — P. 421-425.
- Khosla R., Davis S.S. // Int. J. Pharm. — 1989. — Vol. 52. — P. 1-10.
- Kornchankul W., Parik N., Sakr A. // Drugs made Germ. — 2001. — Vol. 44, №3. — P. 78-87.
- Sylva G.D., Publio M.C., Olivera W.P. // Drug Dev. and Ind. Pharm. — 2001. — Vol. 27, №3. — P. 213-219.
- Wystrom Ch., Mazur J., Sjogren J. // Int. J. Pharm. — 1982. — Vol. 10, №3. — P. 209-218.

УДК 615.31:547.462.31:015.46

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТАБЛЕТОК СУКЦИФЕНАТА  
М.А.Грищенко, П.Д.Пашнев, А.И.Березнякова, А.А.Сичкар, П.П.Пашнев

Проведены фармакологические исследования таблеток сукцифената. На основании математической обработки полученных результатов определена эффективная доза сукцифената в таблетках для свертываемости крови.

UDC 615.31:547.462.31:015.46

THE PHARMACOLOGICAL RESEARCH OF SUCCIPHENATE TABLETS  
M.A.Grishchenko, P.D.Pashnev, A.I.Bereznyakova, A.A.Sichkar, P.P.Pashnev

The pharmacological research of Succiphenate tablets has been performed. On the basis of the mathematical processing of the results obtained the effective dose of Succiphenate in tablets for blood coagulation has been determined.