



THE STUDY OF ACUTE TOXICITY AND SPECIFIC ACTIVITY OF THE DRUG "FORDEXA"

Usmonova Malika Komiljon qizi
Maksudova Firuza Khurshidovna
Tursunova Malika Khusanovna
Yusupova Shakhlo Bakhodir qizi

Tashkent pharmaceutical institute
malikausmonova1992@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11213164>

ARTICLE INFO

Received: 09th May 2024

Accepted: 17th May 2024

Online: 18th May 2024

KEYWORDS

Dexketoprofen trometamol, "Fordexa", solution for injection, acute toxicity, specific activity, anti-inflammatory effect.

ABSTRACT

An experimental study of bioequivalence in terms of acute toxicity and specific activity of the drug "Fordexa" – solution for injection, manufactured by LLC "PHARM PRODUCT" Uzbekistan in comparison with the drug analog "Keiver" - for injection of 50 mg / 2 ml (с 140522, p.1•. 05/2025. No. and date register: DV/X 01551/04/16 01/0416), manufactured by PAT Farmak, Ukraine, showed that the drugs were biologically equivalent and have an equivalent reliable analgesic and anti-inflammatory effect.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА «ФОРДЕКСА»

Усмонова Малика Комилжон қизи
Максудова Фируза Хуршидовна
Турсунова Малика Хусановна
Юсупова Шахло Баходир қизи

Ташкентский фармацевтический институт
malikausmonova1992@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11213164>

ARTICLE INFO

Received: 09th May 2024

Accepted: 17th May 2024

Online: 18th May 2024

KEYWORDS

Декскетпрофен трометамол, «Фордекса», раствор для инъекций, острая токсичность, специфическая активность, противовоспалительное действие.

ABSTRACT

Проведенное экспериментальное изучение биоэквивалентности по показателям острая токсичность и специфическая активность препарата «Фордекса» – раствор для инъекций, производства ООО «PHARM PRODUCT» Узбекистан в сравнении с препаратом аналогом «Кейвер» - для инъекций 50 мг / 2 мл (с 140522, с.1•. 05/2025.№ и дата регистр: DV/X 01551/04/16 01/0416), производства ПАТ «Фармак, Украина, показало что препараты явились биологически эквивалентными и обладают равнозначным достоверным анальгезирующим и противовоспалительным действием.



«FORDEKSA» PREPARATLARINI O'TKIR ZAXARLILIGI VA SPETSIFIK FAOLLIGINI O'RGANISH

Usmonova Malika Komiljon qizi

Maksudova Firuza Xurshidovna

Tursunova Malika Xusanovna

Yusupova Shahlo Baxodir qizi

Toshkent farmatsevtika instituti

malikausmonova1992@gmail.com

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11213164>

ARTICLE INFO

Received: 09th May 2024

Accepted: 17th May 2024

Online: 18th May 2024

KEYWORDS

Deksketoprofen trometamol, "Fordeksa", inyeksiya uchun eritma, o'tkir toksiklik, o'ziga xos faollik, yallig'lanishga qarshi ta'sir.

ABSTRACT

"Fordeksa" preparatining o'tkir toksikligi va o'ziga xos faolligi ko'rsatkichlari bo'yicha bioekvivalentlikni eksperimental o'rganish - "Pharm PRODUCT" OOO tomonidan ishlab chiqarilgan inyeksiya uchun eritma, "Kever" preparatiga nisbatan - 50 mg / 2 ml inyeksiya uchun (140522 yildan, 1-bet. 05/2025.№ va sana ro'yxatdan o'tish: DV / x 01551/04/16 01/0416), pat Farmak, Ukraina tomonidan ishlab chiqarilgan, dorilar biologik ekvivalent ekanligini va ekvivalent ishonchli analgezik va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega ekanligini ko'rsatdi.

Актуальность темы. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в клинической практике. Препараты этой группы заняли прочное место в арсенале для лечения болевых синдромов различного происхождения. Наиболее часто их назначают при терапии заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся болевым синдромом. Кроме того, традиционные НПВП показаны для купирования приступов мигрени, болей, связанных с воспалительными заболеваниями органов малого таза, и после оперативных вмешательств. Анальгезирующая активность НПВП при заболеваниях суставов выше, чем у ненаркотических анальгетиков [4]. В то же время их применение связано с достаточно высоким риском развития серьезных побочных эффектов вследствие поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Летальность при развитии серьезных желудочно-кишечных осложнений, ассоциированных с применением НПВП, достигает 12% в год. Частота развития серьезных осложнений терапии НПВП составляет 4% в пересчете на год применения. Такое свойство НПВП является основой появления лекарственных форм для наружного применения, однако возникает вопрос о степени проникновения лекарственного средства в измененные воспалением ткани. В этой связи следует отметить несколько существенных моментов [2].

Целью нашего исследования явилось изучение острой токсичности и специфической активности препарата «Фордекса».

Экспериментальная часть.



Материалы и методы. Острую токсичность изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением класса токсичности [1,3].

Эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в трёх сериях. В первой серии эксперимента мышам вводили препарат «Фордекса» - раствор для инъекций 50мг/2мл, производства ООО«PHARM PRODUCT, Узбекистан следующим образом:

- 1 группа (6 мышей) - в/м в дозе 125 мг/кг (0,1 мл);
- 2 группа (6 мышей) - в/м в дозе 250 мг/кг (0,2мл);
- 3 группа (6 мышей) - в/м в дозе 375 мг/кг (0,3 мл);
- 4 группа (6 мышей) - в/м в дозе 500 мг/кг (0,4мл);
- 5 группа (6 мышей) - в/м в дозе 625 мг/кг (0,5 мл).

Второй группе мышам вводили препарат «Кейвер» - раствор для инъекций 50 мг/2 мл производства ПАТ «Фармак», Украина следующим образом:

- 1 группа (6 мышей) - в/м в дозе 125 мг/кг (0,1 мл);
- 2 группа (6 мышей) - в/м в дозе 250 мг/кг (0,2мл);
- 3 группа (6 мышей) - в/м в дозе 375 мг/кг (0,3 мл);
- 4 группа (6 мышей) - в/м в дозе 500 мг/кг (0,4мл);
- 5 группа (6 мышей) - в/м в дозе 625 мг/кг (0,5 мл).

В третьей группе мышам вводили препарат «Фордекса» -- раствор для инъекций 50мг/2 мл, производства ООО«PHARM PRODUCT», Узбекистан следующим образом: (приготовленно 2,5% раствора)

- 1 группа (6 мышей) - в/м в дозе 125 мг/кг (0, 1 мл);
- 2 группа (6 мышей) - в/м в дозе 250 мг/кг (0,2 мл);
- 3 группа (6 мышей) - в/м в дозе 375 мг/кг (0,3 мл):
- 4 группа (6 мышей) - в/м в дозе 500 мг/кг (0,4 мл);
- 5 группа (6 мышей) - в/м в дозе 625 мг/кг (0,5 мл).

Далее за мышами всех групп наблюдали ежедневно в течение первого дня эксперимента в условиях лаборатории, при этом в качестве показателей функционального состояния животных использовали выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель. Со второго дня наблюдение вели ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, при этом вели наблюдение за общим состоянием и активностью особенностями поведения, реакцией на тактильные, болевые, звуковые и световые раздражители, частотой и глубиной дыхательных движений, ритмом сердечных сокращений, состоянием волосяного и кожного покрова, положением хвоста, количеством и консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания, изменением массы тела и др. показателями. Все подопытные животные содержались в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище. [3,4].

Специфическую активность сравниваемых препаратов изучали по методу «формалиновый отёк лапы у крыс» [5] на 18 белых крысах, массой тела 180 - 200 г обоего пола. У крыс предварительно трижды измеряли объём лапки в норме. За исходный объём считали среднее значение из трёх измерений. Острую



воспалительную реакцию (отёк) воспроизводили субплантарным между 1 и 2 пальцами левой задней лапки) введением 0, 1 мл 2% раствора формалина. Выраженность воспалительной реакции оценивали через 3 ч и 5 часов после индукции воспаления по изменению объёма лапы с помощью плетизмометра - водяной камерой диаметром 24 мм с изогнутой отводящей трубкой.

Противовоспалительный эффект (ПВЭ) вычисляли по формуле:

По ПВЭ = 1 - (По: Пк) x 100, где

По – прибавка объёма лапки в опытной группе,

Пк – прирост объёма лапки в контрольной группе.

Препараты вводили однократно внутримышечно в дозе 50 мг/кг за 45 минут) до введения формалина на вторые сутки (профилактическое введение). Для эксперимента крыс разделили на 3 группы по 6 голов в каждой. Препараты вводили следующим образом:

1. Группа - контрольная - внутримышечно 1 мл воды очищенной + 0, 1 мл 2% раствора формалина; 2. Группа - опытная - внутримышечно «Фордекса» производства ООО «PHARM PRODUCT», Узбекистан в дозе 50 мг/кг + 0, 1 мл 2% раствора формалина.

3. Группа - опытная - внутримышечно «Кейвер», производства ПАТ«Фармак». Украина + 0, 1 мл 2% раствора формалина. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программы STATISTICA для Windows 95 [6,7].

Результаты и обсуждение. При изучении острой токсичности препарата «Фордекса» - раствор для инъекций 50мг/2 мл, производства ООО«PHARM PRODUCT», Узбекистан, были получены следующие данные:

1 группа (доза 125 мг-/кг после введение препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии в не наблюдалось. Состояние шерсти и кожных покровов обычное без изменений, от пищи и воды не отказывались, гибели мышей не наблюдалось. На второй день и в последующий период наблюдения патологических, изменений в поведении и физиологических показателях мышей не было. Употребление воды и корма в норме, отставание в росте и развитии не наблюдалось. Гибели мышей в течение 14 дней не было.

2 группа (доза 250 мг/кг): после введения препарата у мышей наблюдалось вялость, малоподвижность. У двух мышей наблюдалось, боковое положение. В течение дня одна мышь погибло. На вторые сутки, оставшиеся в живых мыши стали активными, потребление воды и пищи в норме. На третьи сутки и в остальной период наблюдения у мышей в поведении и физиологических показателях отклонений не наблюдалось. Гибели остальных мышей не наблюдалось. (таблица №1).

Таблица №1

Определение острой токсичности (LD₅₀) «Фордекса», ООО «PHARM PRODUCT» Узбекистан и «Кейвер» ПАТ «Фармак, Украина

№ групп	«Фордекса» «PHARM PRODUCT» Узбекистан			«Кейвер» ПАТ «Фармак, Украина		
	Доза	Пути	результ	Доза	Пути	результат



	мг/кг	мл	введени я	таг	мг/кг	мл	введения	
1	125	0,1	в/м	0/6	125	0,1	в/м	0/6
2	250	0,2	в/м	1/6	250	0,2	в/м	1/6
3	375	0,3	в/м	3/6	375	0,3	в/м	3/6
3	500	0,4	в/м	4/6	500	0,4	в/м	4/6
4	625	0,5	в/м	6/6	625	0,5	в/м	6/6
LD ₅₀	355 (284 ± 443) мг/кг				330 (242 ± 449) мг/кг			

3 группа (доза 375 мг/кг) - после введения препарата у мышей наблюдалась вялость, малоподвижность. У трёх мышей наблюдалось боковое положение. В течение дня эти мыши погибли, оставшиеся в живых мыши оставались вялыми, потребление корма и воды пассивное. На третьи сутки и в остальной период наблюдения у мышей в поведении и физиологических показателях отклонений не наблюдалось. Гибели остальных мышей не наблюдалось.

4 группа (доза 500 мг/кг) – введение препарата вызвало боковое положение у всех мышей в этой группе, в течение дня погибли 5 мыши. В живых остались две мыши, на вторые и третьи сутки оставшаяся в живых мышь была вялой и малоподвижной. На четвёртые сутки и в последующие дни эта мышь активировалась, употребляла воду и корм. На протяжении оставшегося периода наблюдения гибели этой мыши не наблюдалось.

5 группа (доза 625 мг/кг) - в этой группе от признаков интоксикации погибли все мыши в группе.

LD₅₀ препарата «Фордекса» раствор для инъекций 50 мг/2мл, ООО «PHARM PRODUCT» Узбекистан составила 355 (284 ± 443) мг/кг (таблица №1). Аналогичные данные были получены при изучении острой токсичности препарата «Кейвер» для инъекций производства ПАТ «Фармак, Украина. LD₅₀ препарата при однократном внутрижелудочном введении белым мышам составила 330 (242 ± 449) мг/кг.

Таким образом, сравниваемые препараты «Фордекса» раствор для инъекций в сравнении с препаратом аналогом «Кейвер» - для инъекций 50 мг / 2 мл (с 140522, с.1.05/2025.№ и дата регистр: DV/X 01551/04/16 01/0416), производства ПАТ «Фармак, Украина, по показателю острая токсичность явились биологически эквивалентными.

Следующий этап исследований был направлен на изучение специфической активности разработанного инъекционного раствора. Результаты, полученные при изучении противовоспалительного действия сравниваемых препаратов показали, что эффект препарата «Фордекса» – раствор для инъекций в дозе 50 мг/к оказал достоверное противовоспалительное действие (таблица №2).

Таблица №2



Результаты противовоспалительного действия препаратов «Фордекса» – ООО «PHARM PRODUCT» Узбекистан и «Кейвер» ПАТ «Фармак, Украина

Вес, г	Доза		Объём здоровой лапки, мл	Объём лапки после введения формалина, мл	Прирост лапки, мл
	мг/кг	мл		3 ч	
Контрольная группа (NaCl)					
191 ± 8,3	-	0,1	0,98 ± 0,11	1,5 ± 0,9	0,5 ± 0,06
«Фордекса» – ООО «PHARM PRODUCT»					
192 ± 5,5	50	0,1	1,0 ± 0,07	1,15 ± 0,1 P<0,05	0,13 ± 0,05 P<0,05
«Кейвер» ПАТ «Фармак, Украина					
190 ± 4,3	50	0,1	0,92 ± 0,07	1,1 ± 0,05 P<0,05	0,15 ± 0,05 P<0,05

Препарат «Фордекса», производства ООО «PHARM PRODUCT» Узбекистан при внутримышечном введении в лапку крыс в дозе 50 мг/кг через 3 часа достоверно уменьшил отёк воспалённой лапки на 23,3% по сравнению с контролем.

В аналогичных условиях препарат «Кейвер», производства ПАТ «Фармак, Украина при внутримышечном введении в лапку крыс дозе 50 мг/кг оказал противовоспалительное действие, ПВЭ препарата через 3 часа составил 26% Полученные данные представлены в таблице № 2.

Выводы. Таким образом, полученные данные показывают, что сравниваемые препараты «Фордекса» - раствор для инъекций 50мг/2 мл (с. 0 10822, с.г. 01 /08.25), производства ООО «PHARM PRODUCT Г» Узбекистан в сравнении с препаратом аналогом «Кейвер» - раствор для инъекций 50 мг/2 мл (с. 140522, с. г. 05/2025.№ и дата регистр: DV /X 0 1551/04/16 01/0416), производства ПАТ «Фармак, Украина, обладало равнозначным достоверным противовоспалительным действием, т.е. по специфическому действию препараты явились биологически эквивалентными.

References:

1. Усмонова М.К., Максудова Ф.Х., Турсунова М.Х. Г.В. Изучение острой токсичности и специфической активности капсул «декскетопрофен трометамол» //Инфекция, иммунитет и фармакология.-2023 .-№4.- В.147-153.
2. Плотникова Э.Ю., Золотухина В.Н., Исаков Л.К., Синькова М.Н., Эффективность и безопасность различных нестероидных противовоспалительных препаратов при острой боли в шее и спине // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.-2020.-12(2).-С.42-47.
3. Максудова Ф.Х., Кариева Ё.С., Турсунова М.Х. Изучение острой токсичности и специфической активности комбинированных капсул противовоспалительного действия // Фармацевтический вестник Узбекистана. – Ташкент.- 2015.- № 1 .- С.35-40.



4. Стуров Н.В., Кузнецов В.И. Клинико-фармакологическая характеристика НПВС для врача общей практики, // Земский врач.-2011.- №1.-С.11-14.
5. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- С.81-90.
6. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств // Москва, 2008. – С.27-30.
7. Методические указания по изучению общетоксического действия фармакологических веществ//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.-С. 41-54.