



«УТВЕРЖДАЮ»  
Директор ООО «NEW  
INNOVATION PHARM GROUP»  
К.М.Н., Турсунова М.Х.  
« 10 » 08 2021г

## ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ОТЧЁТ

О проведенных экспериментальных исследованиях по изучению биоэквивалентности препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с. 021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан.

### NEW INNOVATION PHARM GROUP

100069, Узбекистан, Ташкент, ул. Широк, 110. Тел: (+99890) 8057500

Руководитель испытаний:

Набиев А.Н

Экспериментаторы:

Таджибаев А.Б.

Мадрахимова Ф.М.

Внеплановая проверка проведена

10.08.2021 г

Нормухамедова Д.М.

Дата начала испытаний

30.07.2021 г

Дата окончания испытаний

10.08.2021 г

ТАШКЕНТ – 2021г.

## **СОДЕРЖАНИЕ**

	стр.
Введение.....	3
1. Исследование острой токсичности.....	6-8
2. Исследование местно-раздражающего действия.....	8-10
3. Общее заключение .....	11
4. Литература.....	11
5. Подписи.....	12
6. Реферат.....	12

## ВВЕДЕНИЕ

### «НАТОЛАН»- раствор для инъекций по 3 мл

**Исследуемый препарат:** «НАТОЛАН» - раствор для инъекций, генерик [2].

**Производитель:** ООО Фирма «Фермент», Россия

**Состав на 1 ампулу (3 мл):**

Активный компонент: раствор низкомолекулярных сахаров -12 мг.

Вспомогательные компоненты: натрия хлорид, вода для инъекций. Представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, шинозз, галактоза, фруктоза, лактоза).

**Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротектор

**Фармакологическое действие:** НАТОЛАН оказывает антиоксидантное действие, способствует стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гелатоцитов, уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гелатоцитов - ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает ее белоксинтезирующую и липидобразовательную функции. Уменьшает воспалительные изменения в печени, что ведет к снижению в ней активности деструктивного процесса, уменьшает интенсивность и ускоряет исчезновение клинических проявлений гепатита (диспепсического, холестатического и астеновегетативного синдромов, гепатомегалии).

Препарат, как правило хорошо переносится, не вызывая болевых ощущений в месте инъекции. Препарат полностью включается в метаболический цикл, финальный продукт метаболизма - углекислый газ и вода.

#### **Показания к применению**

- В составе комплексной терапии алкогольной болезни печени на любой стадии;
- В составе комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита (в составе комплексной терапии);
- В составе комплексной терапии лекарственных поражений печени;
- В составе комплексной терапии токсических поражений печени;
- В составе комплексной терапии циррозов печени в стадии компенсации и субкомпенсации (в составе комплексной терапии);
- В составе комплексной терапии токсикозов беременных.

#### **Способ применения и дозы:**

*Препарат вводится внутримышечно, глубоко, в верхний наружный квадрант ягодичной мыши по 6 мл согласно следующим схемам:*

*При алкогольной болезни печени 1 раз в день по схеме -1,2,3 день по 3 мл; 4,5 день по 6 мл; 6,7 день по 9 мл; 8,9 день по 6 мл;*

*10,11,12 день по 3 мл;*

*При неалкогольном стеатогепатите 1 раз в день по схеме -1,2,3 день яо3 мл; 4,5*

день по 6 мл; 6,7 день по 9 мл; 8,9 день по 6 мл; 10,11,12 день по 3 мл - 3-4 курса в течение полугода.

*При лекарственных и токсических поражениях печени* - з/м 6 мл первые 6 дней, затем по 3 мл в/м ежедневно в зависимости от клинического состояния пациента;

*При циррозах печени* - по 6 мл 1 раз в сутки. Курс 10-15 дней;

*При токсикозах беременных* - в/м 6 мл первые 6 дней, затем по 3 мл в/м ежедневно в зависимости от клинического состояния пациента.

**Форма выпуска:** раствор для инъекций в ампулах по 3 мл

**Серия:** 030520 **Срок годности:** 05.2023

**Препарат сравнения (аналог):** «Гептронг®» – раствор для инъекций, на основе концентрат медового

**Производитель:** СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан

**Состав на 1 ампулу (3 мл):**

Активный компонент: раствор низкомолекулярных сахаров -12 мг.

Вспомогательные компоненты: натрия хлорид, вода для инъекций. Представляет собой раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда (Н-пентоза, глюкоза, сахароза, шинозз, галактоза, фруктоза, лактоза).

**Фармакотерапевтическая группа:** Гепатопротектор

**Фармакологическое действие:** Гептронг оказывает антиоксидантное действие, способствует стабилизации и уменьшению проницаемости мембран гелатоцитов, уменьшает активность в сыворотке крови маркеров повреждения гелатоцитов - ферментов АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, усиливает антитоксическую функцию печени, улучшает ее белоксинтезирующую и липидобразовательную функции. Уменьшает воспалительные изменения в печени, что ведет к снижению в ней активности деструктивного процесса, уменьшает интенсивность и ускоряет исчезновение клинических проявлений гепатита (диспепсического, холестатического и астеновегетативного синдромов, гепатомегалии).

Препарат, как правило хорошо переносится, не вызывая болевых ощущений в месте инъекции. Препарат полностью включается в метаболический цикл, финальный продукт метаболизма - углекислый газ и вода.

### **Показания к применению**

- В составе комплексной терапии алкогольной болезни печени на любой стадии;
- В составе комплексной терапии неалкогольного стеатогепатита (в составе комплексной терапии);
- В составе комплексной терапии лекарственных поражений печени;
- В составе комплексной терапии токсических поражений печени;
- В составе комплексной терапии циррозов печени в стадии компенсации и субкомпенсации (в составе комплексной терапии);
- В составе комплексной терапии токсикозов беременных.

## **Способ применения и дозы:**

*Препарат вводится внутримышечно, глубоко, в верхний наружный квадрант ягодичной мышцы по 6 мл согласно следующим схемам:*

*При алкогольной болезни печени 1 раз в день по схеме -1,2,3 день по 3 мл; 4,5 день по 6 мл; 6,7 день по 9 мл; 8,9 день по 6 мл;*

*10,11,12 день по 3 мл;*

*При неалкогольном стеатогепатите 1 раз в день по схеме -1,2,3 день яо3 мл; 4,5 день по 6 мл; 6,7 день по 9 мл; 8,9 день по 6 мл; 10,11,12 день по 3 мл - 3-4 курса в течение полугода.*

*При лекарственных и токсических поражениях печени - з/м 6 мл первые 6 дней, затем по 3 мл в/м ежедневно в зависимости от клинического состояния пациента;*

*При циррозах печени - по 6 мл 1 раз в сутки. Курс 10-15 дней;*

*При токсикозах беременных - в/м 6 мл первые 6 дней, затем по 3 мл в/м ежедневно в зависимости от клинического состояния пациента.*

**Форма выпуска:** раствор для инъекций в ампулах по 3 мл

**Серия:** 021118    **Срок годности:** 12/2021

**Регистрационное удостоверение:** DV/M 00800/05/16 20/05/16 (введены изменения 18/08/17)

**Цель исследований:** изучение биоэквивалентности препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с. 021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан.

## **Задачи исследований:**

**1.**Изучение острой токсичности препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с. 021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан. в эксперименте на белых мышах.

**2.**Изучение Гепатопротекторную активность препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с.021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан. в эксперименте на белых крысах.

**3.**Статистическая обработка полученных результатов [6].

# 1. ИССЛЕДОВАНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ

**1.1. Материалы и методы.** Острую токсичность изучали общепринятым методом, описанным в литературе, однократным введением лекарственных препаратов с определением класса токсичности [1,7].

**Вид и количество животных:** для эксперимента использовали белых беспородных мышей самцов в количестве 36 голов, массой тела 19 – 21 г, выдержаных на карантине в течение 14 дней.

**Проведение эксперимента:** эксперимент по изучению острой токсичности сравниваемых препаратов проводили в двух сериях. В первой серии эксперимента мышам вводили препарат «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия следующим образом:

1 группа – в/м в дозе 20 мг/кг (0,1 мл);

2 группа – в/м в дозе 60 мг/кг (0,3 мл);

3 группа – в/м в дозе 100 мг/кг (0,5 мл).

Во второй серии эксперимента мышам вводили препарат сравнения «Гептронг®» – раствор для инъекций, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан следующим образом:

1 группа – в/м в дозе 20 мг/кг (0,1 мл);

2 группа – в/м в дозе 60 мг/кг (0,3 мл);

3 группа – в/м в дозе 100 мг/кг (0,5 мл).

Каждую дозу испытывали на 6 мышах, что является достаточным для определения LD<sub>50</sub>.

После завершения эксперимента определяется LD<sub>50</sub> и класс токсичности препарата [1,7].

**Наблюдение:** В первый день эксперимента за животными вели наблюдение ежечасно в условиях лаборатории, при этом регистрировали показатели внешнего вида (состояние шерсти, слизистых оболочек и т.д.); функционального состояния (выживаемость в течение опыта, общее состояние, возможные судороги и гибель) и поведения. Далее ежедневно, в течение 2-х недель в условиях вивария, у животных всех групп наблюдали 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].

После завершения эксперимента определяется ЛД<sub>50</sub> и класс токсичности препарата [1,7].

## 1.2. Полученные результаты:

При изучении острой токсичности препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия были получены следующие данные:

1 группа (доза 20 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши оставались активными, изменений в поведении и функциональном состоянии 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 60 мг/кг): после введения препарата в течение дня мыши активные, изменений в поведении и функциональном состоянии 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.

3 группа (доза 100 мг/кг) после введения у мышей наблюдалась кратковременная вялость и малоподвижность, которая проходила через 30 - 40 минут. Через 1 час мыши возвращались к своему прежнему состоянию, поведение активное, физические показатели не отклонялись от нормы.

На второй день и во весь период наблюдения в течение 14 дней у мышей в поведении и других физических показателях изменений не наблюдалось, мыши охотно употребляли корм и воду, реакции на световые и звуковые раздражители в оставались норме, шерсть и кожные покровы чистые, мочеиспускание и каловыделение в норме, масса и рост мышей не отставали в развитии. Гибели мышей не наблюдалось (таблица №1).

Таблица №1

**Определение острой токсичности «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия и «Гептронг®» – раствор для инъекций, на, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан**

№ Жи- вот- ных	«НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия			«Гептронг®» – раствор для инъекций, на, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан				
	объем		Пути введения	результат	объем		Пути введения	результат
	мг/кг	мл			мг/кг	мл		
1	20	0,1	в/м	0/6	20	0,1	в/м	0/6
2	60	0,3	в/м	0/6	60	0,3	в/м	0/6
3	100	0,5	в/м	0/6	100	0,5	в/м	0/6
LD <sub>50</sub>					>100 мг/кг			

Аналогичные данные были получены при изучении острой токсичности препарата «Гептронг®» – раствор для инъекций, на основе концентрата медового, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан .

LD<sub>50</sub> препаратов «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия и «Гептронг®» – раствор для инъекций, на основе концентрата медового, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан составляет дозу > 100 мг/кг.

**1.3.Заключение:** Таким образом, при внутримышечном введении препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с.021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан LD<sub>50</sub> составляет дозу > 100 мг/кг.

## **2. ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

**2.1.Материал и методы:** Гепатопротекторную активность препаратов изучали на 24 половозрелых крысах, весом 180 – 200 г методом интоксикации печени четыреххлористым углеродом [5]. Токсическое поражение печени  $\text{CCl}_4$  сопровождается резким изменением в структуре печени с преобладающей картиной жировой дистрофии гепатоцитов, а также уменьшением синтеза желчных кислот и холестазом.

Для проведения эксперимента крыс разделили на 4 группы по 6 голов в каждой:

1-группа – интактные (здоровые) животные;

2-группа – контроль – животные с картиной токсического гепатита (животные, получавшие  $\text{CCl}_4$  подкожно 2мл/кг);

3-группа – опыт – животные, получавшие в/м препарат «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия в дозе 40 мг/кг (1 мл/100г) +  $\text{CCl}_4$  подкожно 2мл/кг;

4-группа – опыт - животные, получавшие в/м препарат «Гептронг®» – раствор для инъекций , производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан в дозе 40 мг/кг (1 мл/100г) +  $\text{CCl}_4$  подкожно 2мл/кг.

Для воспроизведения картины токсического поражения печени,  $\text{CCl}_4$  в виде 50% масляного раствора вводили подкожно в течение 3 дней в дозе 2 мл/кг. Опытным группам крыс сравниваемые препараты вводили внутримышечно за 2 часа до интоксикации  $\text{CCl}_4$ . На 3 день опытным животным вводили сравниваемые препараты. Всех групп животных наркотизировали уретаном в дозе 1200 мг/кг внутрибрюшинно. Было изучено изменение активности ферментов АлАТ и АсАТ в сыворотке крови у всех групп животных.

Определение активности ферментов в сыворотке крови проводили с помощью стандартных наборов реактивов: АСТ/IFCC (Human GmbH, 12021 Германия); АЛТ/ IFCC (Human GmbH, 12022 Германия) на биохимическом анализаторе MINDRAY BA-88, Китай.

Статистические расчеты проводили по парному критерию Стьюдента [6].

**2.2.Полученные результаты:** Как показали данные, при подкожном введении животным  $\text{CCl}_4$  наблюдалось увеличение количества ферментов в сыворотке крови контрольных крыс: АлАТ в 2,15 раза, АсАт в 1,61 раза по сравнению с интактной группой крыс, что свидетельствует о токсическом поражении печени (таблица №2). Разница в значениях между препаратами явилась недостоверной ( $P_1 < 0,05$ ).

У крыс, получавших препарат «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия на фоне токсического гепатита наблюдалось достоверное снижение количества ферментов в сыворотке крови,

так количество АлАт на 36%, а количество АсАт было снижено на 21 % по сравнению с контрольной группой крыс с нелеченным острым гепатитом. Разница в значениях между препаратами явилась недостоверной ( $P_2 < 0,05$ ).

У крыс, получавших препарат «Гептронг®» – раствор для инъекций , производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан в сыворотке крови наблюдалось достоверное снижение количества ферментов, так количество АлАт было снижено на 37 %, а количество АсАт было снижено на 21,5% по сравнению с контрольной группой крыс.

Таблица №2

**Влияние препаратов «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия и «Гептронг®» – раствор для инъекций, на, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан на активность ферментов в крови ( $M \pm m$ )**

Вес, г	АЛТ в сыворотке ммоль/л	АСТ в сыворотке ммоль/л
<b>Интактная</b>		
190 ± 5,2	122 ± 5,2	184 ± 6,2
<b>Контрольная CCl<sub>4</sub></b>		
185,5 ± 4,3	263 ± 5,7 $P_1 < 0,05$	297 ± 7,4 $P_1 < 0,05$
<b>«НАТОЛАН» – раствор для инъекций, производства ООО Фирма «Фермент», Россия</b>		
186 ± 3,6	166 ± 5,7 $P_2 < 0,05$	234 ± 6,2 $P_2 < 0,05$
<b>«Гептронг®» – раствор для инъекций, на, производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан</b>		
189 ± 2,9	165 ± 3,9 $P_3 > 0,05$	233 ± 4,8 $P_3 > 0,05$

Т.е. сравниваемые препараты снижали активность ферментов в сыворотке крови, разница в значениях между препаратами явилась достоверной ( $P_3 > 0,05$ ).

### 2.3 Заключение:

Таким образом, полученные данные показывают, что изучаемый препарат «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с.021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан

обладают равнозначным гепатопротекторным действием и являются биологически эквивалентными.

### **3. Общее заключение**

Изучение биологической эквивалентности по показателям острая токсичность и специфическая активность показало, что «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с.021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан явился биологически эквивалентным.

### **4. Литература**

1. Беленький М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963,- С.81-90.
2. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. – С. 284.
3. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. Москва, 2008. – С.27-30.
4. 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
5. Методические указания по изучению гепатозащитной активности 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. 683-691.
6. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов. /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. 763-774.
7. Стефанов А.В. Доклинические исследования лекарственных средств., Киев 2002. – с. 91.

### 5. Подпись:

Исполнители:



Таджибаев А.Б.



Мадрахимова Ф.М.

### 6.РЕФЕРАТ

**Объект исследования:** препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия.

**Цель работы:** проведение исследований по изучению биологической эквивалентности лекарственного препарата «НАТОЛАН» – раствор для инъекций, (с.030520, с.г.05.2023), производства ООО Фирма «Фермент», Россия в сравнении с препаратом аналогом «Гептронг®» – раствор для инъекций, (с.021118, с.г. 12/2021 № и дата регистр. DV/M 00800/05/16 18/08/17), производства СП ООО «Novopharma Plus», Узбекистан в эксперименте на белых крысах и морских свинках.

С этой целью проведены исследования по изучению острой токсичности и местно-раздражающее действие.

Результаты исследований оформлены в виде научного отчета о научно-исследовательской работе согласно требованиям ГОСТ а О'zDSt 276:2013 «Надлежащая лабораторная практика», Ташкент 2013.