

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ФЕНИЛЭФРИНА ГИДРОХЛОРИД

*Гапанович В.Н.¹, Власенко Е.К.², Мельник Д.К.³,
Елисеенко А.Н.⁴, Бердина Е.Л.⁵*

РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС»

Минск, Беларусь

lotios@yandex.by

Выполнена токсикологическая оценка фармацевтической субстанции фенилэфрина гидрохлорид при различных дозах и путях поступления в организм лабораторных животных, позволившая установить LD_{50} и CL_{50} , особенности биологического действия. На основании полученных результатов будут разработаны гигиенические нормативы содержания субстанции в объектах среды обитания человека (воздух рабочей зоны и атмосферы) и классы опасности вещества.

Ключевые слова: фенилэфрина гидрохлорид, гигиеническое нормирование, острая токсичность, ингаляционное воздействие.

TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE

Gapanovich V.N., Vlasenko E.K., Melnik D.K.,

Yeliseyenka A.N., Berdina E.L.

Scientific and Practical Center LOTIOS

Minsk, Belarus

A toxicological assessment of the pharmaceutical substance phenylephrine hydrochloride was performed at various doses and routes of entry into the body of laboratory animals, which allowed to establish LD_{50} and CL_{50} , features of biological action. Based on the results obtained, hygienic standards for the content of the substance in human habitat objects (air of the working area and atmosphere) and hazard classes of the substance will be developed.

Key words: phenylephrine hydrochloride, hygienic regulation, acute toxicity, inhalation effect.

В рамках гигиенического обеспечения научно-технического прогресса на современном этапе перед профилактической медициной, как фундаментальной и прикладной наукой, стоят задачи изучения поступающих в обращение фармацевтических субстанций различной природы и разработанных на их основе лекарственных средств (ЛС), что, при ненадлежащем контроле, может существенно повысить риск неблагоприятного воздействия на отдельные категории населения.

Современная инновационная платформа управления оборотом ксенобиотиков, как основы активных действующих веществ ЛС, в целом определяется двумя взаимодополняемыми процессами. Первый направлен на селективное внедрение в практику только полезной, безопасной для человека и экологически приемлемой химической продукции (микробиологической, генно-инженерной и др.), а второй – на обоснование и проведение мероприятий, направленных на защиту здоровья человека и среды его обитания

еще на стадии проектирования/разработки соответствующих производств и/или процессов ее включения в технологический цикл получения ЛС.

Для безопасного с гигиенических позиций производства ЛС необходимо осуществление полной токсикологической оценки с обоснованием уровня содержания субстанций в воздухе рабочей зоны и атмосферы с разработкой современных методов контроля за безопасными уровнями воздействия того или иного химического вещества на организм человека.

В Республике Беларусь не проведено обоснование предельно допустимых концентраций и классов опасности фармацевтической субстанции фенилэфрина гидрохлорид (ФЭ) в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, а также отсутствуют метрологически аттестованные и внесенные в реестр Госстандарта Республики Беларусь методики выполнения измерений (МВИ) концентраций данного вещества в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе [1-3].

Настоящая работа посвящена изучению острой токсичности (в том числе, определение средне смертельных доз (LD_{50} , CL_{50})) субстанции фенилэфрина гидрохлорид (ФЭ) при однократном внутрижелудочном и ингаляционном путях поступления в организм аутбредных мышей и крыс линии Вистар.

Величина LD_{50} субстанции ФЭ при внутрижелудочном введении составила: мыши-самцы – 122,93 мг/кг, мыши-самки – 129,99 мг/кг (2 класс опасности); крысы-самцы – $310,82 \pm 44,98$ мг/кг, крысы-самки – $374,58 \pm 141,10$ мг/кг (3 класс опасности) [3]. Гендерная чувствительность (увеличение гибели особей одного пола на 20%) отсутствует [1]. Коэффициент видовой чувствительности (КВЧ), рассчитанный по соотношению LD_{50} крысы/ LD_{50} мыши, составил для самцов – 2,53, для самок – 2,88 (<3, видовой резистентность не выражена, I ранг КВЧ).

Отсутствие гибели мышей и крыс обоего пола при ингаляционном воздействии не позволило определить величину CL_{50} . Гендерная чувствительность отсутствует.

Гибель животных, а также интенсивность клинических проявлений интоксикации при внутрижелудочном введении нарастали в прямой зависимости от введенной дозы у самок и самцов мышей, а также у самцов крыс, у самок крыс не имели дозовой зависимости. При ингаляционном поступлении субстанции ФЭ в организм аутбредных мышей в дозах 6000 мг/м³, 9000 мг/м³, 12000 мг/м³ и 15000 мг/м³ и крысам линии Вистар – 10000 мг/м³, 15000 мг/м³, 20000 мг/м³ и 25000 мг/м³, регистрировали однотипные признаки интоксикации (замедленная двигательная активность, пилоэрекция).

Однократное внутрижелудочное и ингаляционное воздействие субстанции ФЭ на мышей и крыс во всех изучаемых концентрациях не оказывало негативного влияния на прирост массы тела животных и не имела различий по сравнению с данным показателем у интактных животных.

Вне зависимости от используемой дозы субстанции ФЭ, пути введения, вида и пола, у выживших и павших животных не отмечалось наличия выпота в грудной и брюшной полостях. У крыс и мышей обоего пола при внутрижелудочном и ингаляционном поступлении не зарегистрированы макроскопические изменения со стороны основных органов жизнеобеспечения

(тимуса, сердца, легких, печени, почек, надпочечников, головного мозга, желудка и селезенки).

Таким образом, исследуемая субстанция фенилэфрина гидрохлорид по установленным параметрам острой токсичности в условиях внутрижелудочного введения отнесена к 2 классу опасности (высокоопасные соединения) – аутбредные мыши и 3 класс (умеренно опасные соединения) – крысы линии Вистар, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [3].

Список литературы

1. Инструкция 1.1.11-12-35-2004. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 14.12.2004. – Минск, 2004. – 43 с.

2. Инструкция 1.1.11-12-206-2003. Гигиеническое нормирование лекарственных средств в воздухе рабочей зоны, атмосферном воздухе населенных мест и воде водных объектов: утв. Постановлением Гл. гос. сан. врача Респ. Беларусь 30.12.2003 № 206 // Коммун. гигиена: сб. норм. док. / РЦГЭиОЗ. – Минск, 2003. – Ч. 2. – 51 с.

3. Вредные вещества. Классификация и общие требования. ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 1977-01-01. – М.: Изд-во стандартов, 1976. – 8 с.