

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ МЕТФОРМИНА ГИДРОХЛОРИД ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ

*Власенко Е.К., Андреев С.В., Васильева Е.Н.,
Мельник Д.К., Федосеева О.Ю., Гапанович В.Н.*
РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС»

Минск, Беларусь
lotios@yandex.ru

В рамках реализации мероприятий Государственной программы развития фармацевтической промышленности на 2016-2020 гг. проведены работы по обоснованию предельно допустимой концентрации фармацевтической субстанции метформина гидрохлорид в воздухе рабочей зоны и атмосферы, включая исследования по острой и хронической токсичности при ингаляционном пути поступления в организм лабораторных животных. Установлены особенности влияния субстанции метформина гидрохлорид на гематологические и биохимические показатели крови, а также общий анализ мочи. Полученные результаты позволяют отнести изучаемую субстанцию к умеренно опасным веществам (3 класс опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76).

Ключевые слова: метформин гидрохлорид, острая токсичность, хроническая токсичность.

FEATURES OF TOXICOLOGICAL PROPERTIES OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE OF METFORMIN HYDROCHLORIDE BY INHALATION

*Vlasenko E.K., Andreev S.V., Vasilyeva E.N.,
Melnik D.K., Fedoseeva O.Y., Gapanovich V.N.*
Scientific and Practical Center LOTIOS

Minsk, Belarus

As part of the implementation of the State Program for the Development of the Pharmaceutical Industry for 2016-2020, work was carried out to substantiate the maximum permissible concentration of the pharmaceutical substance metformin hydrochloride in the air of the working area and atmosphere, including studies on acute and chronic toxicity in the inhalation route of entry into the body of laboratory animals. The peculiarities of the effect of the substance metformin hydrochloride on hematological and biochemical parameters of blood, as well as a general urinalysis, were established. The obtained results allow us to attribute the substance under study to moderately dangerous (hazard class 3, according to GOST 12.1.007-76).

Key words: metformin hydrochloride, acute toxicity, chronic toxicity.

Одним из мероприятий по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения является подтверждение соответствия факторов среды обитания человека требованиям законодательства в области санитарно-эпидемиологического благополучия, в том числе – требованиям безопасности и безвредности для организма человека, а также использования и (или)

разработки и утверждения соответствующих методов (методик) определения указанных факторов.

Для безопасного производства лекарственных средств 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 вещества на организм человека.

В Республике Беларусь не проведено обоснование предельно допустимых концентраций и классов опасности фармацевтической субстанции метформина гидрохлорид (далее – МФ) в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе, основой которого являются исследования на лабораторных животных при ингаляционном пути поступления.

Настоящее исследование посвящено изучению токсического действия субстанции МФ при ингаляционном пути поступления в остром эксперименте на аутбредных мышах обоего пола в дозах 8000 мг/м³, 10000 мг/м³ и 12000 мг/м³ и крысах линии Вистар обоего пола в дозах 12000 мг/м³, 15000 мг/м³ и 18000 мг/м³ и хроническом эксперименте на крысах линии Вистар обоего пола в дозах 50 мг/м³, 250 мг/м³ и 500 мг/м³; среднесмертельная концентрация (CL₅₀) рассчитана методом пробит-анализа в изложении Беленького М.Л. [1].

В ходе исследования острой токсичности субстанции МФ при ингаляционном пути поступления в организм мышей и крыс показано нарастание интенсивности клинических проявлений (тахипноэ, диарея, слабая/пассивная двигательная активность у погибающих животных) и гибель животных в прямой зависимости от концентрации вещества. Однократное воздействие не вызывало снижения массы тела самцов и самок мышей и крыс в течение 14 суток наблюдения.

Для мышей-самцов величина CL₅₀ субстанции МФ составила 10000,00±666,67 мг/м³ (1452,34 ppm), для мышей-самок – 10297,13±666,67 мг/м³ (1495,50 ppm); величина CL₅₀ для крыс-самцов и крыс-самок составила 15445,69±1000,00 мг/м³ (2243,25 ppm) и 14554,31±1000,00 мг/м³ (2112,79 ppm) соответственно, что позволяет отнести изучаемое вещество 3 классу опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [2].

В результате изучения хронической токсичности установлено следующее: длительное ингаляционное воздействие (в течение 4 месяцев) субстанции МФ на организм крыс обоего пола в изученных дозах не приводило к гибели животных; визуальных признаков интоксикации, существенных отклонений в приросте массы тела, макроскопическом строении основных органов жизнеобеспечения и их весовых коэффициентов, показателях плазменного гемостаза относительно интактных животных не выявлено.

Анализ клинико-лабораторных данных показал наличие у самок в дозе 250 мг/м³ эритроцитоза, в дозе 500 мг/м³ – гипохромии. В сыворотке крови крыс-самок в дозе 250 мг/м³ отмечено повышение содержания альбумина; у крыс-самцов во всех изучаемых дозах выявлено снижение содержания глюкозы и общего белка, в дозах 250 мг/м³ и 500 мг/м³ – снижение содержания альбумина, в дозах 50 мг/м³ и 250 мг/м³ – снижение содержания холестерина и мочевины. Общий анализ мочи продемонстрировал у животных в дозе 250

мг/м³ сдвиги в уровне кетонов, рН и плотности. Необходимо отметить, что в своем большинстве изучаемые показатели не выходили за границы условной нормы для крыс.

Таким образом, исследуемая субстанция метформина гидрохлорид по установленным параметрам острой токсичности в условиях ингаляционного воздействия в эксперименте на белых мышах и крысах обоего пола отнесена к умеренно опасным веществам (3 класс опасности, согласно ГОСТ 12.1.007-76 [2]) и умеренно токсичным веществам (3 класс токсичности, согласно ТКП 125–2008 (02040) [3]). Совокупность результатов проведенных исследований в целом позволяет сделать заключение об отсутствии у субстанции МФ способности проявлять токсические свойства в отношении функционирования различных систем поддержания гомеостаза в хроническом эксперименте на крысах при ингаляционном воздействии в дозах 50 мг/м³, 250 мг/м³ и 500 мг/м³.

Список литературы

1. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький. – Ленинград: Медгиз, 1963. – 146 с.
2. Вредные вещества. Классификация и общие требования. ГОСТ 12.1.007-76. – Введ. 1977-01-01. – М.: Изд-во стандартов, 1976. – 8 с.
3. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125–2008 (02040). – Введ. 2008–05–01/М-во здравоохранения Республики Беларусь. – Минск: РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», 2008. – 34 с.