

ТОКСИКОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ СУМАТРИПТАНА СУКЦИНАТ

*Власенко Е.К., Гапанович В.Н., Парахня Е.В.,
Андреев С.В., Бердина Е.Л.*

РУП «Научно-практический центр ЛОТИОС»

Минск, Беларусь

lotios@yandex.by

Выполнена токсиколого-гигиеническая оценка фармацевтической субстанции суматриптана сукцинат при различных режимах, дозах и путях поступления в организм лабораторных животных, позволившая установить среднесмертельную дозу (LD₅₀) и среднесмертельную концентрацию (CL₅₀) особенности биологических эффектов, проявляющиеся слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаза, отсутствием раздражающего влияния на кожу. На основании проведенных исследований будут разработаны гигиенические регламенты содержания субстанции в объектах среды обитания человека (воздух рабочей зоны и атмосферы) и классы опасности вещества.

Ключевые слова: *токсичность; фармацевтическая субстанция; суматриптана сукцинат.*

TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF THE PHARMACEUTICAL SUBSTANCE SUMATRIPTAN SUCCINATE

*Vlasenko E.K., Gapanovich V.N., Parakhnya E.V.,
Andreev S.V., Berdina E.L.*

Scientific and Practical Center LOTIOS

Minsk, Belarus

A toxicological and hygienic assessment of the pharmaceutical substance sumatriptan succinate was performed at various regimens, doses and routes of entry into the body of laboratory animals, which made it possible to establish the average lethal dose (LD₅₀) and the average lethal concentration (CL₅₀) features of biological action, manifested by a weak irritant effect on the mucous membranes of the eye, the absence of an irritant effect on the skin. Based on the conducted research, hygienic regulations for the content of the substance in the objects of the human environment (air of the working area and atmosphere) and the hazard classes of the substance will be developed.

Key words: *toxicity; pharmaceutical substance; sumatriptan succinate.*

В рамках гигиенического обеспечения научно-технического прогресса на современном этапе перед профилактической медициной как фундаментальной и прикладной наукой стоят задачи изучения поступающих в обращение химических веществ – ведущих факторов риска неблагоприятного воздействия на население, производственную и социальную инфраструктуру. В настоящее время в нашей стране увеличивается производство новых лекарственных препаратов, при этом одним из важных и значимых направлений государственной политики является обеспечение химической безопасности и

минимизация рисков здоровью человека, реализуемых с позиций производственной фармации, а также гигиенической оценки и нормирования факторов среды обитания.

Для безопасного с гигиенических позиций производства лекарственных препаратов в соответствии с действующим законодательством необходимо осуществление токсикологического исследования с обоснованием гигиенических регламентов – предельно допустимых концентраций (ПДК) содержания фармацевтических субстанций в воздухе рабочей зоны и атмосферы.

В настоящее время в нашей стране не проведена токсиколого-гигиеническая оценка для обоснования ПДК и классов опасности фармацевтической субстанции суматриптана сукцинат (СМ), чему и посвящено данное исследование.

Существующая схема медико-биологических испытаний лекарственных препаратов основана на результатах длительных фундаментальных исследований и предусматривает поэтапную оценку их токсичности при различных путях и режимах воздействия на организм лабораторных животных, однако, как правило, не предполагает ингаляционного воздействия.

Аналитический обзор литературы показал, что сведения о токсических свойствах СМ при ингаляционном пути поступления (данные об уровне токсичности и опасности, токсикодинамике и возможных механизмах токсического действия) практически отсутствуют. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности комплексных токсиколого-гигиенических исследований по оценке степени токсичности и опасности изучаемой субстанции, выявления лимитирующих показателей вредности с целью научного обоснования и разработки регламентов безопасного содержания в объектах среды обитания человека – воздухе рабочей зоны и атмосферы.

В острых опытах параметры токсикометрии субстанции СМ определяли при внутрижелудочном и ингаляционном путях поступления в организм белых мышей и крыс линии Вистар с последующим расчетом среднесмертельных доз (LD_{50} , CL_{50}) методом пробит-анализа; кожно-раздражающее действие изучено при нанесении на участки спины крыс; ирритативное – при внесении в нижний конъюнктивальный свод глаза кроликов [1, 2].

Величина LD_{50} субстанции СМ при внутрижелудочном введении составила: мыши-самцы – 5381,78 мг/кг, мыши-самки – 4829,12 мг/кг (3 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [3]), крысы-самцы – 9233,67 мг/кг, крысы-самки – 7861,63 мг/кг (4 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [3]); значения CL_{50} при ингаляционном воздействии мышам-самцам составило 29310,55 мг/м³, мышам-самкам – 27883,17 мг/м³ (3 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [3]), крысам самцам и самкам >25000 мг/м³ (3 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [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 – 1,7, для самок – 1,6 (видовая резистентность не выражена, I ранг КВЧ [1]). КВЧ рассчитанный по соотношению CL_{50} крысы/ CL_{50} мыши, составил для самцов – 1,2, для самок –

1,1 (видовая резистентность не выражена, I ранг КВЧ [1]). Гибель животных, а также интенсивность клинических проявлений интоксикации нарастали в прямой зависимости от введенной концентрации, развитие клинических симптомов было однотипным для мышей и крыс обоего пола всех экспериментальных серий. Вне зависимости от используемой дозы субстанции, пути введения, вида и пола, у выживших и павших животных не отмечалось наличия выпота в грудной, спаек и жидкости в брюшной полостях; не зарегистрированы макроскопические изменения со стороны тимуса, сердца, легких, печени, почек, надпочечников, головного мозга, желудка и селезенки, которые были обычной формы, окраски и консистенции.

При однократном внесении 100 мкг исследуемой субстанции в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кроликов зарегистрированы транзиторная слабая гиперемия конъюнктивы и отек век, а также незначительное количество выделений в углу глаза, что позволяет отнести СМ к веществам 1 класса (средний суммарный балл – 1, слабое раздражающее действие [1]). Признаки раздражающего действия изучаемого соединения при однократном нанесении на выстриженный участок спины самцов белых крыс отсутствовали – 0 класс (среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы – 0 баллов, отсутствие раздражающего действия [1]).

Таким образом, исследуемая субстанция суматриптана сукцинат по установленным параметрам острой токсичности в условиях внутрижелудочного введения и ингаляционного воздействия в эксперименте на белых мышах и крысах обоего пола отнесена к умеренно опасным соединениям (3 класс опасности согласно ГОСТ 12.1.007-76 [3]), не проявляет половой и видовой резистентности, не способна к индукции раздражения при однократном контакте с неповрежденными кожными покровами крыс и обладает слабым раздражающим действием на слизистые оболочки глаз кроликов.

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.