



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Земцова В.О., Богданов Р.В., Шевляков В.В., Эрм Г.И.

Для производства, изготовления антибактериальных лекарственных средств (далее – АБЛС) используют активно действующие вещества – фармацевтические субстанции. Фармацевтические субстанции представляют собой активные химические вещества, которые в процессе производства лекарственных средств могут попадать в воздух рабочей зоны и влиять на качество производственной среды.

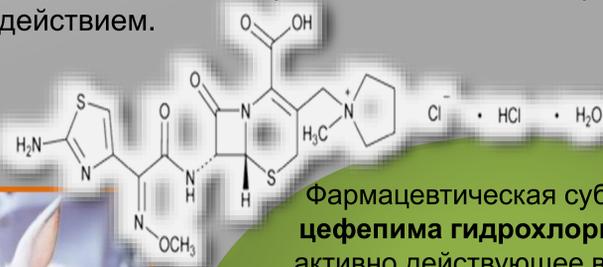
При ингаляционном и кожном воздействии фармацевтических субстанций на организм в зависимости от доз и длительности воздействия могут проявляться вредные эффекты, которые характеризуются общетоксическим и специфическим действием. Поэтому основным направлением профилактики их негативного воздействия на организм работающих является их гигиеническое нормирование и контроль их содержания в воздухе рабочей зоны.



Исследования выполнены в рамках первого этапа задания 03.10 «Разработать метод гигиенического нормирования антибактериальных лекарственных средств в воздухе рабочей зоны» подпрограммы «Безопасность среды обитания человека» ГНТП «Научно-техническое обеспечение качества и доступности медицинских услуг».

Целью данного этапа исследования являлось изучить параметры острой токсичности фармацевтических субстанций АБЛС, раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки глаз лабораторных животных в рамках их гигиенической регламентации.

Токсиколого-гигиенические исследования были проведены на современных представителях АБЛС, обладающих бактерицидным или бактериостатическим действием.



Фармацевтическая субстанция **клиндамицина гидрохлорид (КГ)** используется для изготовления лекарственного средства клиндамицин, который является полусинтетическим антибиотиком группы линкозамидов, применяемым для лечения инфекций, вызванных штаммами анаэробных бактерий

Фармацевтическая субстанция **цефепима гидрохлорид (ЦГ)** – активно действующее вещество, используемое при изготовлении лекарственного средства цефепим, которое является полусинтетическим цефалоспориновым антибактериальным средством для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний

Название эксперимента и схема его проведения	Вид животных, их кол-во, шт.	Учитываемые показатели
1	2	3
Изучение параметров острой токсичности фармацевтических субстанций КГ и ЦГ при однократном поступлении в желудок и брюшную полость крыс обоего пола	Крысы; по 10 крыс на каждую из групп; 5 опытных групп	Учет клинических проявлений интоксикации и выживаемости подопытных животных. Время наблюдения – 14 суток.
Изучение параметров острой токсичности фармацевтических субстанций КГ и ЦГ при однократном поступлении в желудок и брюшную полость мышей обоего пола	Мыши; по 10 мышей на каждую из групп; 5 опытных групп	Учет клинических проявлений интоксикации и выживаемости подопытных животных. Время наблюдения – 14 суток.
Изучение раздражающего действия фармацевтических субстанций КГ и ЦГ при однократном воздействии на кожные покровы белых крыс	Крысы 16 шт. (по 8 крыс в группах)	Учет летальности, клинических проявлений выраженности раздражения кожи по эритематозно-отечным реакциям. Время наблюдения – через 24 часа.
Изучение раздражающего действия фармацевтических субстанций КГ и ЦГ при однократном внесении в конъюнктивальный мешок глаза кроликов.	Кролики светлой масти 6 шт. (по 3 в группе)	Учет клинических проявлений раздражения слизистой оболочки и структур глаза кроликов. Время наблюдения – через 1 и 24 часа, последующие 2 недели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1 фармацевтическая субстанция **клиндамицина гидрохлорид** по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок относится к умеренно опасным веществам (III класс опасности) и к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности); фармацевтическая субстанция **цефепима гидрохлорид** по результатам токсикологических исследований по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок относится к третьему классу опасности (умеренно опасные вещества) и к пятому классу токсичности – практически нетоксичные вещества (согласно ГОСТ 12.1.007-76 и классификации, изложенной в ТКП 125-2008, соответственно);

2 среднесмертельная доза при **внутрибрюшинном введении** позволяет классифицировать фармацевтическую субстанцию **клиндамицина гидрохлорид** к практически нетоксичным веществам (V класс токсичности) для крыс и малотоксичным веществам (IV класс токсичности) для мышей; результаты токсикологических исследований **цефепима гидрохлорид** по величине среднесмертельной дозы при внутрибрюшинном введении позволяют отнести данную фармацевтическую субстанцию к V классу токсичности (практически нетоксичные вещества) в соответствии с ТКП 125-2008;

3 в острых экспериментах по изучению степени токсичности **клиндамицина гидрохлорид** и **цефепима гидрохлорид** видовая резистентность не выражена – I ранг КВЧ;

4 результаты исследований по выраженности **кожно-раздражающих свойств** изучаемых веществ на кожу при их однократном местном воздействии, выполненных в соответствии с Инструкцией 1.1.10-13-56-2005, установили, что фармацевтические субстанции КГ и ЦГ не обладают кожно-раздражающим действием в интегрированных условиях однократного воздействия на кожу и относятся к 0 классу.

5 результаты выраженности **ирритативного действия** на слизистые оболочки глаз фармацевтических субстанций позволяют дифференцировать **клиндамицина гидрохлорид** ко 2 классу – умеренно раздражающее действие, **цефепима гидрохлорид** – к 1 классу – слабо раздражающее действие, согласно Инструкции 1.1.10-13-57-2005.

