

Первичная токсикологическая оценка толперизона гидрохлорида

Докладчики: Горбачёв В.В.,

Научные руководители:

к. м. н., зав. пром. токс. лаб.

Соболь Ю. А., ассистент

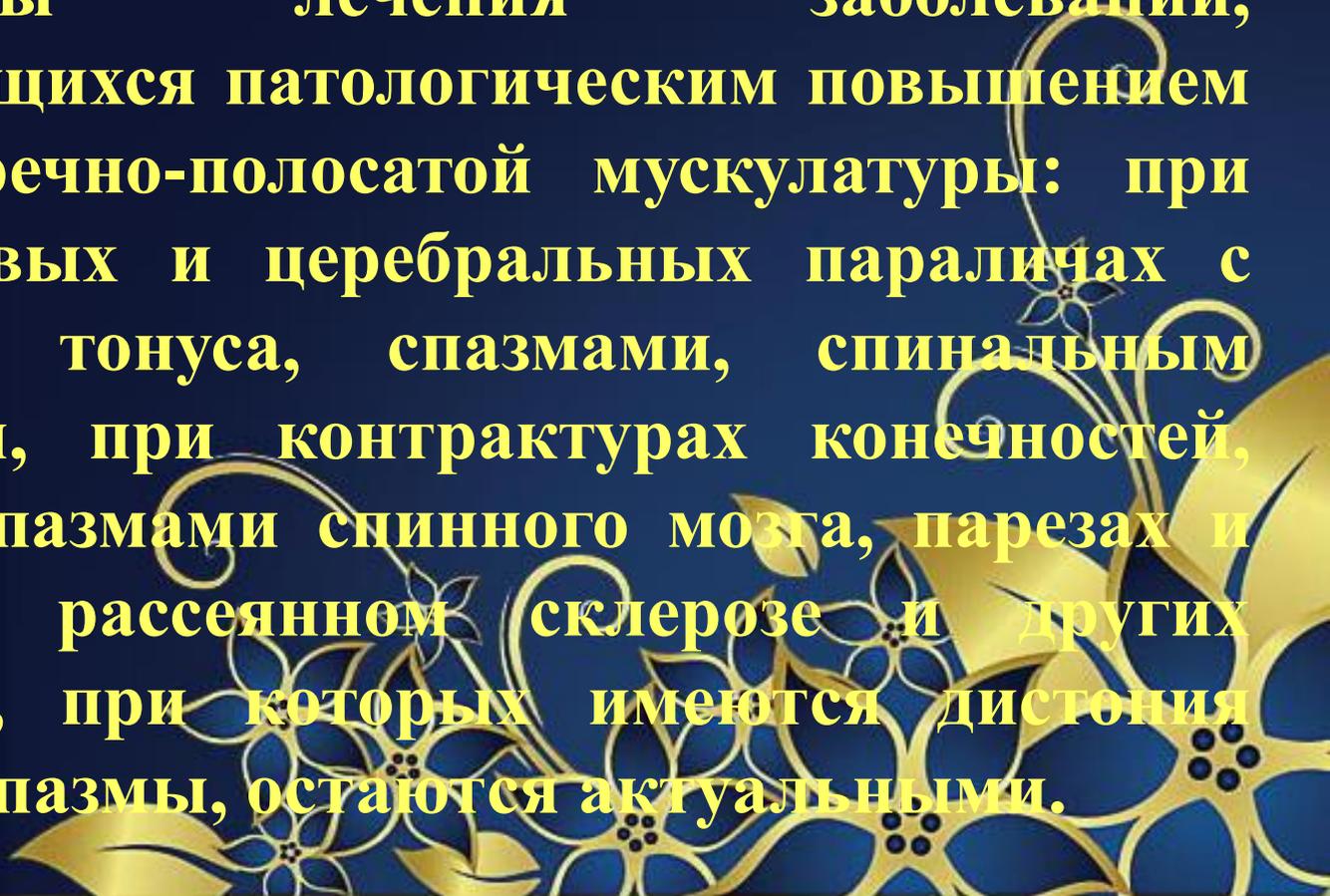
Гиндюк А.В.



ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в нашей стране идёт интенсивное развитие фармацевтической промышленности.

Вопросы лечения заболеваний, сопровождающихся патологическим повышением тонуса поперечно-полосатой мускулатуры: при спинно-мозговых и церебральных параличах с повышением тонуса, спазмами, спинальным автоматизмом, при контрактурах конечностей, вызванных спазмами спинного мозга, парезах и параплегиях, рассеянном склерозе и других заболеваниях, при которых имеются дистония, ригидность, спазмы, остаются актуальными.



ВВЕДЕНИЕ

Белорусские разработчики представили для решения этих проблем свой препарат – толперизона гидрохлорид (Tolperison hydrochloride).

Но для начала клинического применения нового препарата в обязательном порядке необходимо провести первичную токсикологическую оценку. Для этого нами были проведены исследования с использованием токсикологических и статистических методов.

ОПИСАНИЕ НАУЧНОГО ПРОЕКТА

Целью исследования
является проведение
первичной
токсикологической оценки
толперизона гидрохлорида.



Задачи:

- установить параметры острой токсичности
- установить способность оказывать раздражающее действие на слизистую оболочку глаз
- оценить местно-раздражающие и кожно-резорбтивные свойства
- выявить возможные кумулятивные свойства
- изучить сенсibiliзирующую способность

Перечень технических нормативных правовых актов, на основании которых проводились исследования (испытания):

- **«Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)»**

• Инструкция 1.1.11-12-35-2004 «Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ».

• «Перечень биохимических, гематологических, цитологических, иммунологических и токсикологических методик, допущенных к применению в деятельности лабораторий санитарно-эпидемиологических учреждений Республики Беларусь», Минск, 2006 г.

**НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ БЫЛИ
ИЗУЧЕНЫ ФИЗИКО-
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ТОЛПЕРИЗОНА ГИДРОХЛОРИДА**

- Толперизон гидрохлорид. Латинское название – Tolperisone hydrochloride.
- Химический класс – соль.
- Химическая формула: 2,4'-Диметил-3-пиперидинопропиофенона моногидрохлорид.

•

• Толперизон гидрохлорид обладает способностью снижать тонус сосудов, снижает повышенный мышечный тонус и улучшает произвольные активные движения блокируя полисинаптические спинномозговые рефлексy, уменьшает повышенную рефлекторную возбудимость, вызываемую стрихнином, уменьшает судорожные реакции на электрический ток. Оказывает также центральное N-холинолитическое действие (уменьшение судорожного и токсического действия никотина).

Продолжение

- 5. Эмпирическая формула: $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$.
- 6. Молекулярная масса: 281.836.
- 7. Внешний вид – белый кристаллический порошок.
- 8. Растворимость – очень легко растворим в воде, 96% спирте, растворим в уксусном ангидриде, мало растворим в ацетоне, практически нерастворим в эфире.
- 9. Точка плавления – 167-174°C.
- 10. pH раствора (1 на 20) – 4,5 – 5,5.
- 11. Реакционная способность, стабильность, трансформация в объектах окружающей среды – стабилен при нормальной температуре и давлении.

Объекты исследования:

Исследования проводили на следующих видах половозрелых лабораторных животных: белые крысы (масса 180-220 г) и белые мыши (масса 18-30 г), которые были разделены на 2 группы: контроль и опыт, каждая по 6 особей; кролики (масса 2000-4000 г). Подбор животных и формирование из них однородных опытных и контрольных групп осуществлялся с учетом одинаковой массы тела (среди животных одной группы максимальная разница в массе не превышала 10%), отсутствия различий в поведении и общем состоянии.

Ход исследования:

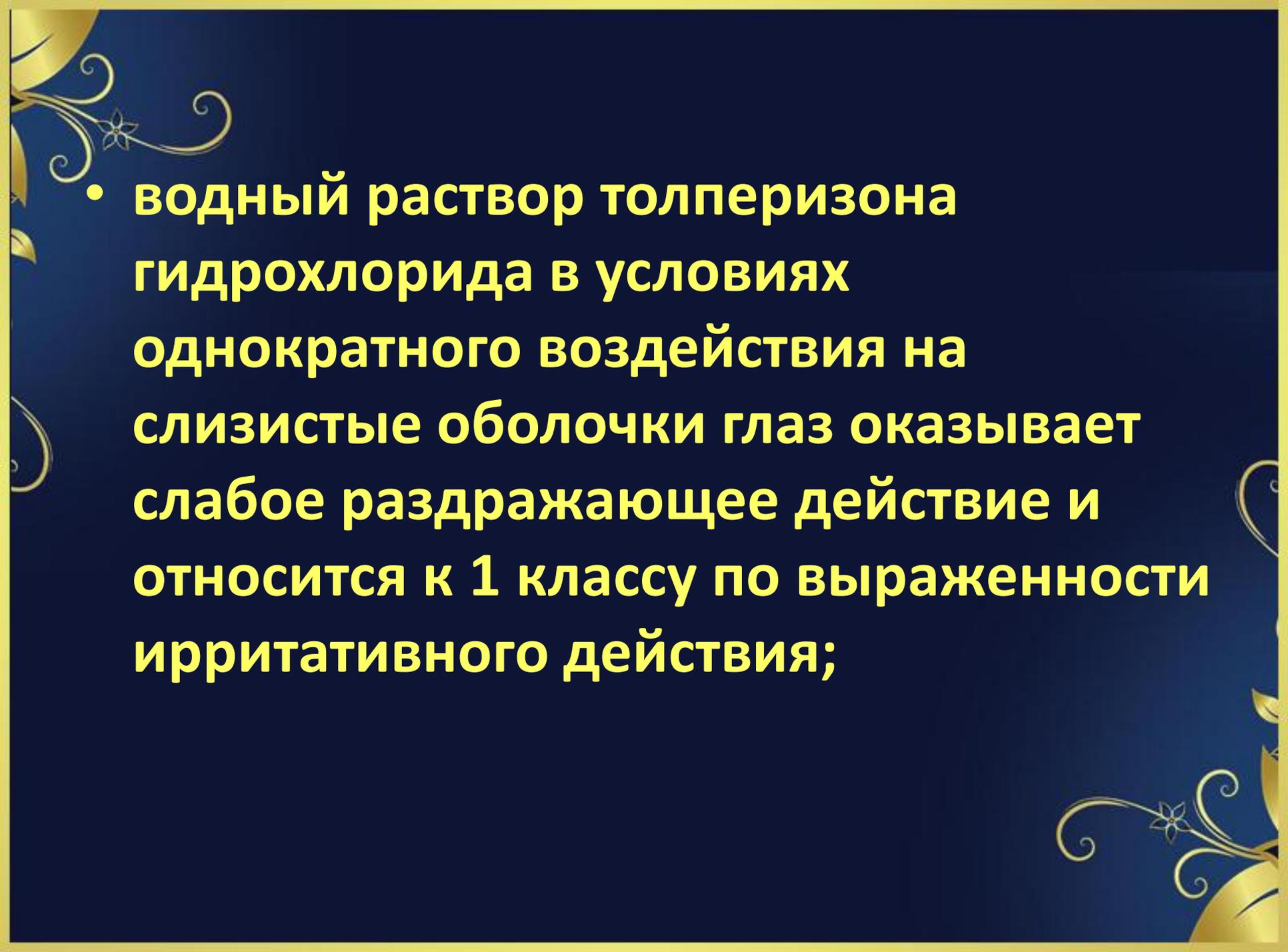
Для установления параметров токсичности данного вещества, а также выявления их возможного неблагоприятного воздействия на организм человека, использовались токсикологические методы исследования и были получены следующие результаты:

- **Установление параметров острой токсичности и потенциальной опасности острого отравления при поступлении в организм животных (внутрижелудочно, ингаляционно) с учетом половой и видовой чувствительности.**
- **Определение токсичности (DL_{50}) и опасности острого отравления образцов проведено в опытах на крысах и мышах. В эксперименте вводили нативные образцы с помощью иглы зонда внутрижелудочно и внутрибрюшно.**

Толперизон гидрохлорид по величине среднесмертельной дозы при введении в желудок относится к III классу опасности (вещества умеренно опасные) по ГОСТ 12.1.007-76, а по величине среднесмертельной дозы при внутрибрюшинном введении к умеренно токсичным веществам (III класс токсичности) в соответствии с модифицированной классификацией Организации экономического содействия (OECD), изложенной в ТКП 125-2008 (02040).

Определение способности оказывать местное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз.

Исследование раздражающего действия на слизистые глаз образцов проведены в опытах на кроликах. Введение образцов в конъюнктивальный свод глаз кроликов производилось в дозе 0,05 мл.

- 
- **водный раствор толперизона гидрохлорида в условиях однократного воздействия на слизистые оболочки глаз оказывает слабое раздражающее действие и относится к 1 классу по выраженности ирритативного действия;**

Оценка местно-раздражающих и
кожно-резорбтивных свойств при
однократном и повторном
воздействии.

Проводилась однократная аппликация
нативных образцов на кожные покровы
белых крыс (экспозиция 4 часа, площадь
4x4 см, доза 20 мг/см²), с последующей
оценкой клинической картины.

• - местно-раздражающие и кожно-резорбтивные свойства толперизона гидрохлорида изучены в однократных и повторных опытах. Результаты экспериментов показали отсутствие способности препарата оказывать раздражающее действие при однократном нанесении. В результате повторных опытов выявлено наличие у препарата умеренного раздражающего действия на кожные покровы.

- **Изменения биохимических показателей и относительных коэффициентов массы почек, печени и селезенки свидетельствуют о наличии кожно-резорбтивного действия без проявления клинических симптомов интоксикации.**

Выявление возможных кумулятивных свойств и получение сведений о преимущественно поражаемых органах и системах организма подопытных животных.

Кумулятивные свойства изучались методом Ю.С.Кагана и В.В.Станкевича в условиях 30 суточного (по 5 раз в неделю) введения образцов в желудок белых крыс в дозе 1500 мг/кг, что составляет 1/10 от максимально введенной в остром опыте, контрольные животные получали дистиллированную воду в эквивалентных количествах.

• Толперизон гидрохлорид не обладает кумулятивными свойствами на уровне проявления смертельных эффектов ($K_{\text{кум}}$ более 5). В условиях повторного внутрижелудочного введения в массивных дозах препарат не способен к формированию токсических эффектов, приводящих к нарушению жизнедеятельности отдельных органов, систем и организма в целом, что свидетельствует о слабой кумулятивной активности толперизона гидрохлорида.

Изучение сенсibiliзирующей способности при однократном внутрикожном введении.

Для выявления сенсibiliзирующего действия нативные образцы наносились на кожу внутренней поверхности локтевого сгиба волонтеров на 24 часа. Результат учитывали через 24, 48, 72 часа после начала аппликации.

• Толперизон гидрохлорид обладает умеренной сенсibiliзирующей способностью, что определяет необходимость при его производстве предусматривать меры по ограничению контакта с ним работающих, применению средств индивидуальной защиты органов дыхания, кожных покровов и глаз.

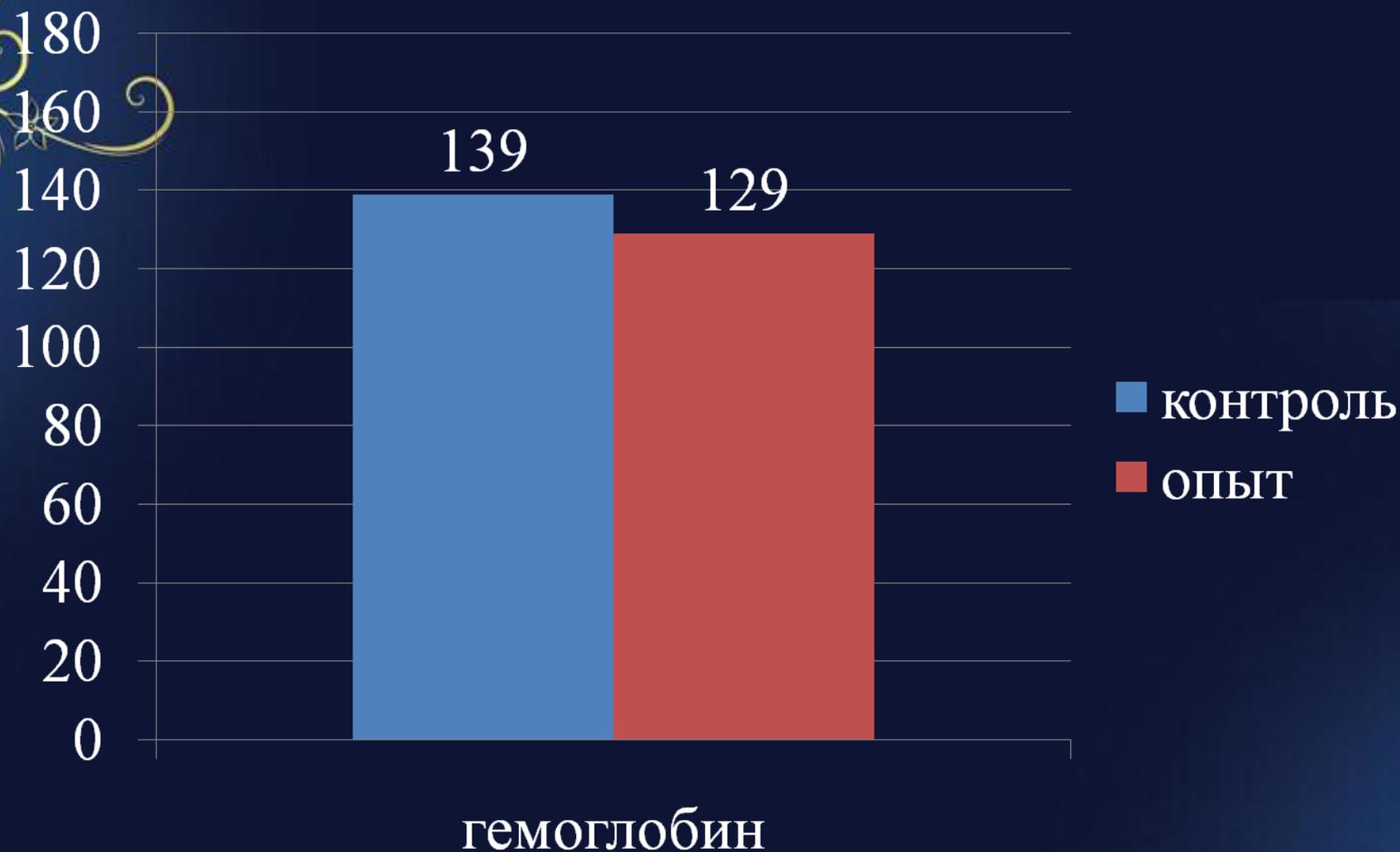


График 1.- Уровень гемоглобина в исследуемых группе по сравнению с контролем (г/л)

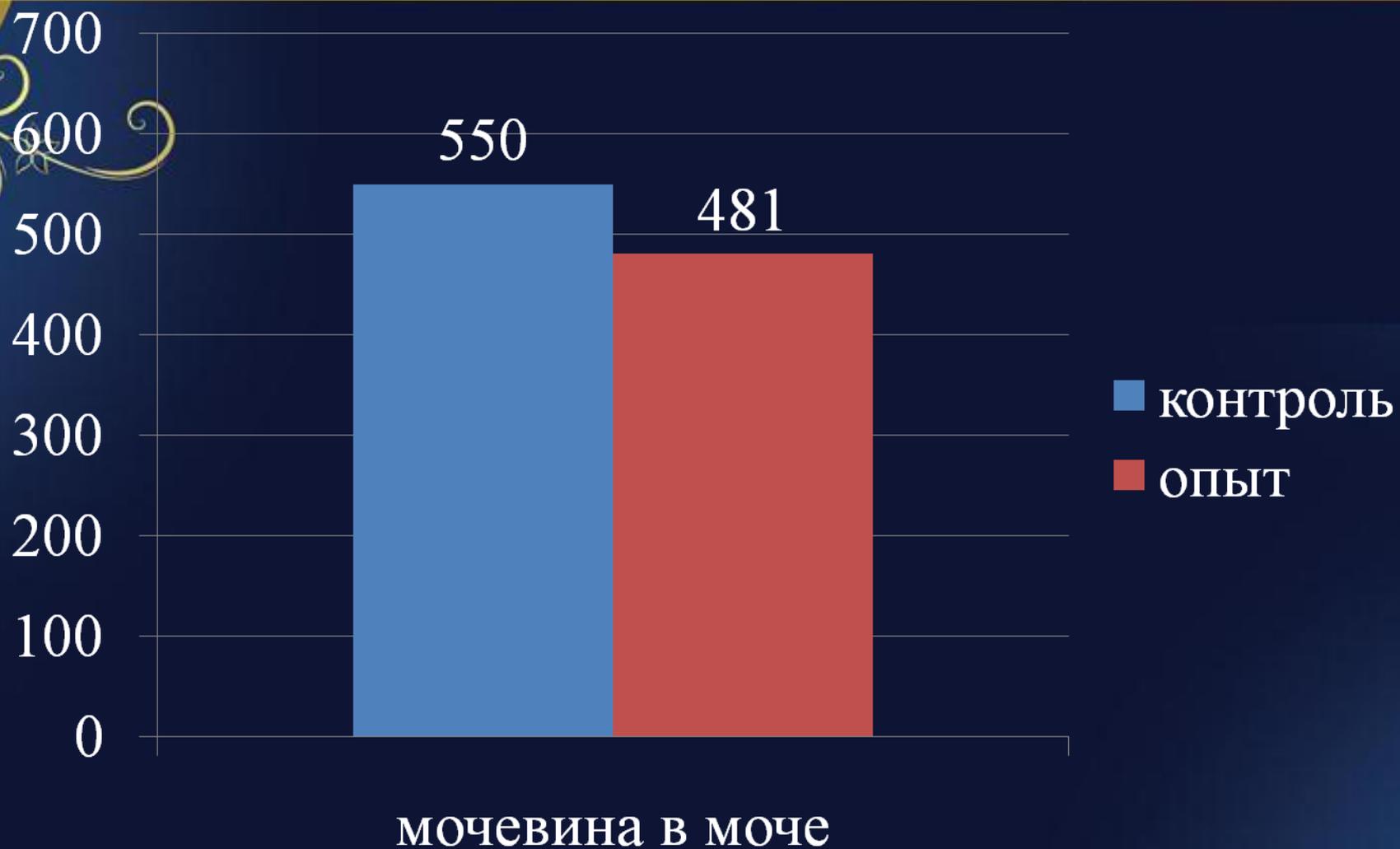


График 2.- Содержание мочевины в моче в исследуемой группе по сравнению с контролем (ммоль/л).

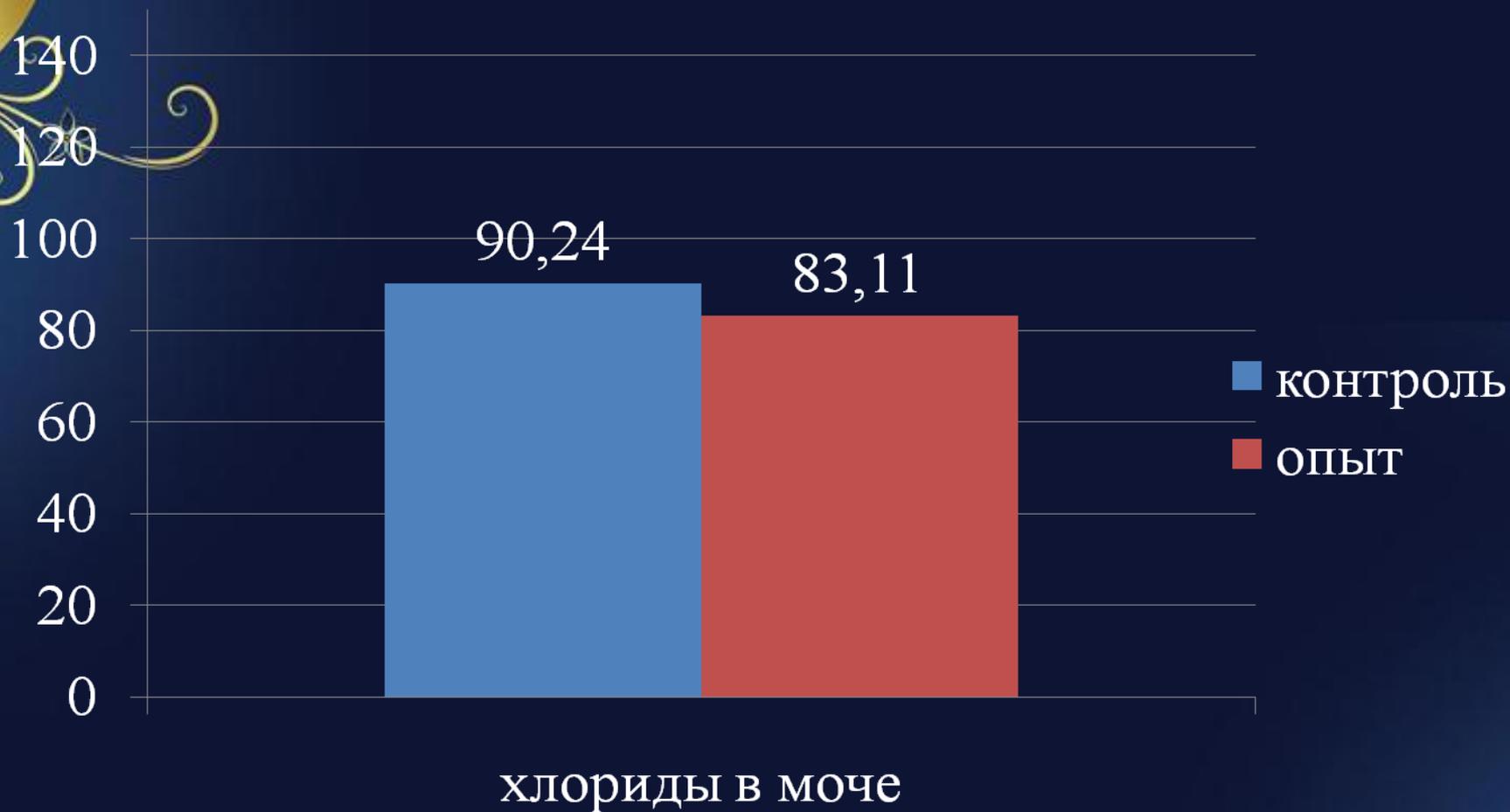


График 3.- Уровень хлоридов в моче в исследуемой группе по сравнению с контролем (мМоль/л)

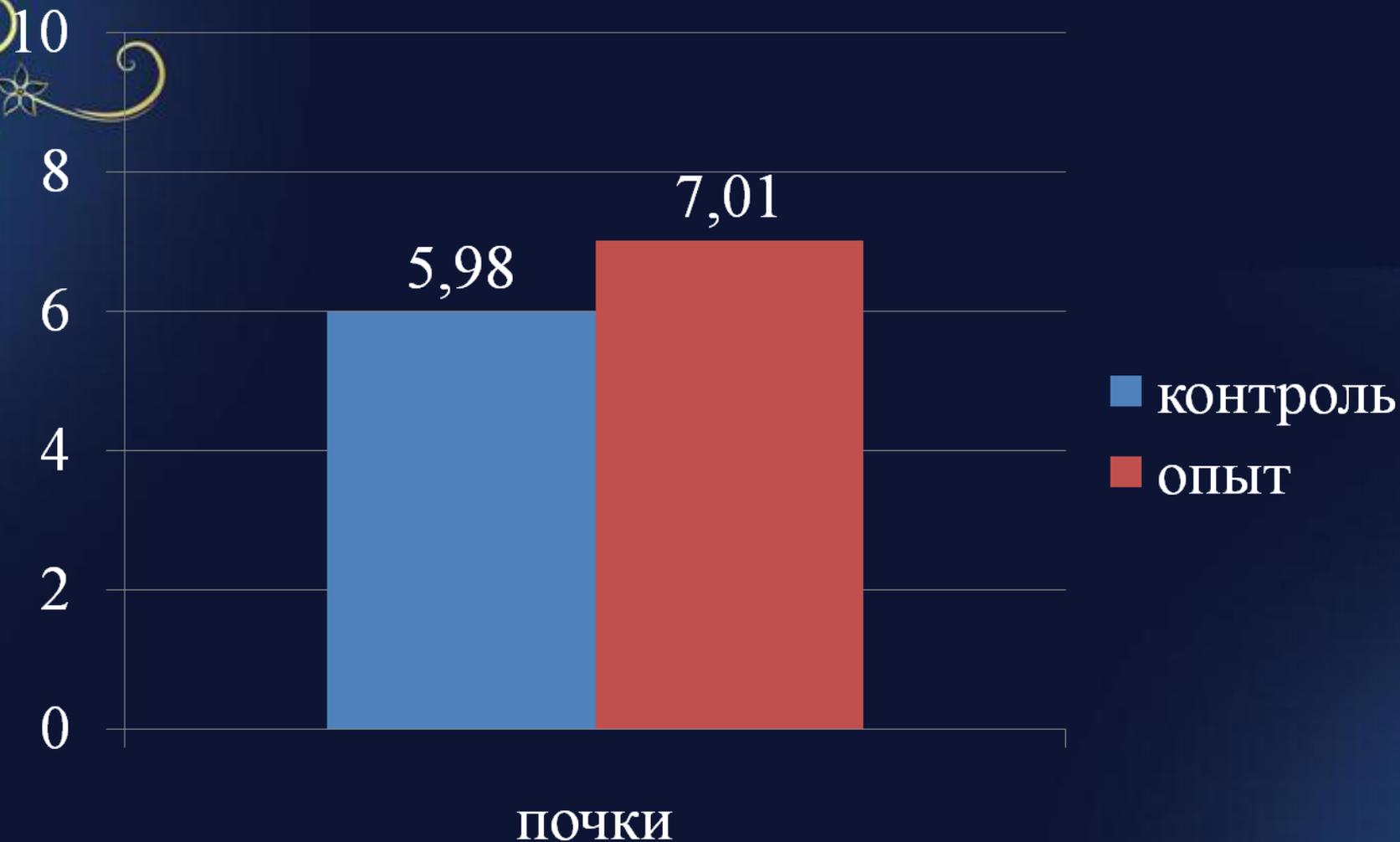


График 4.-Масса почек в исследуемой группе по сравнению с контролем.(г.)

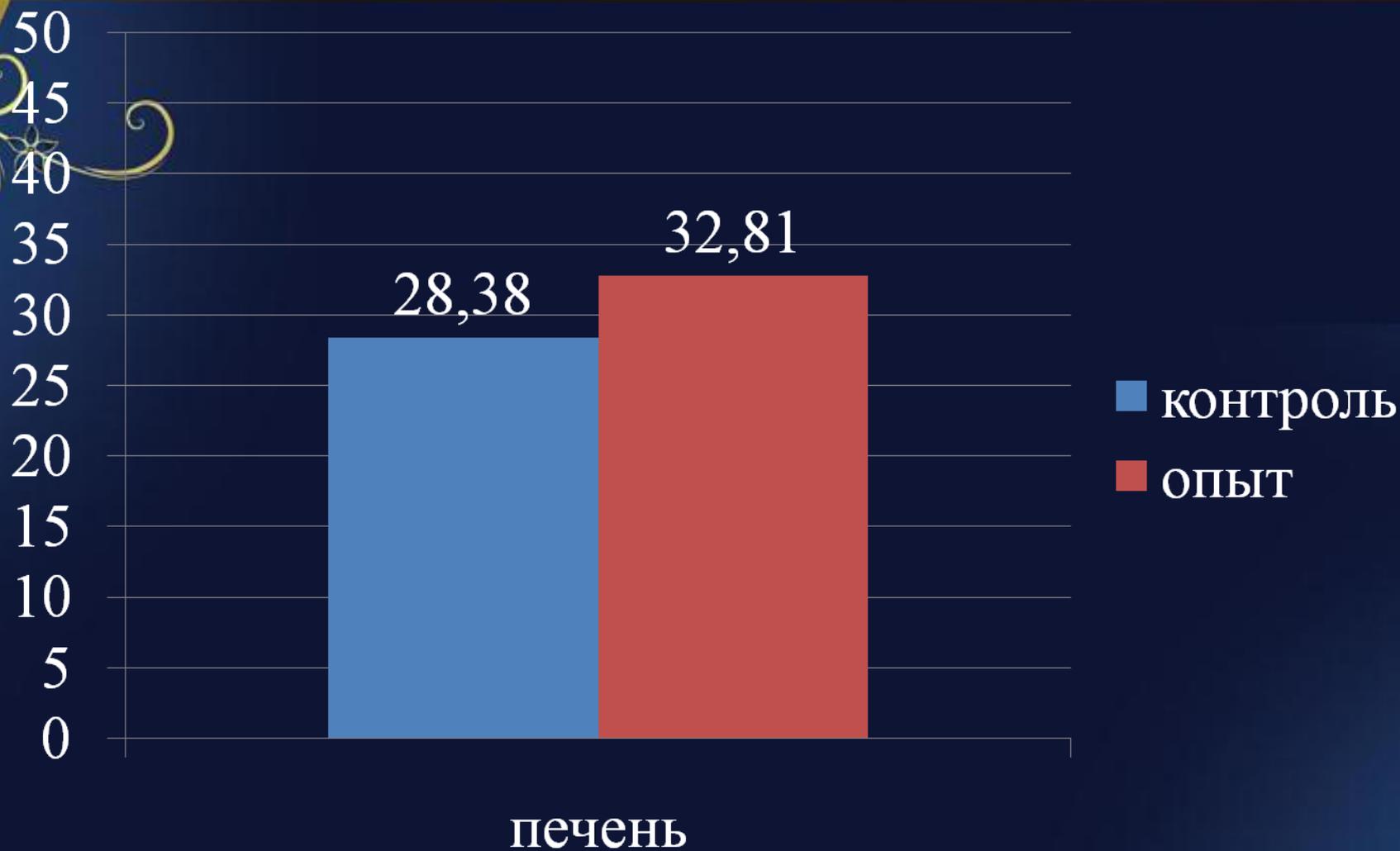


График 5.-Масса печени в исследуемой группе по сравнению с контролем. (г.)

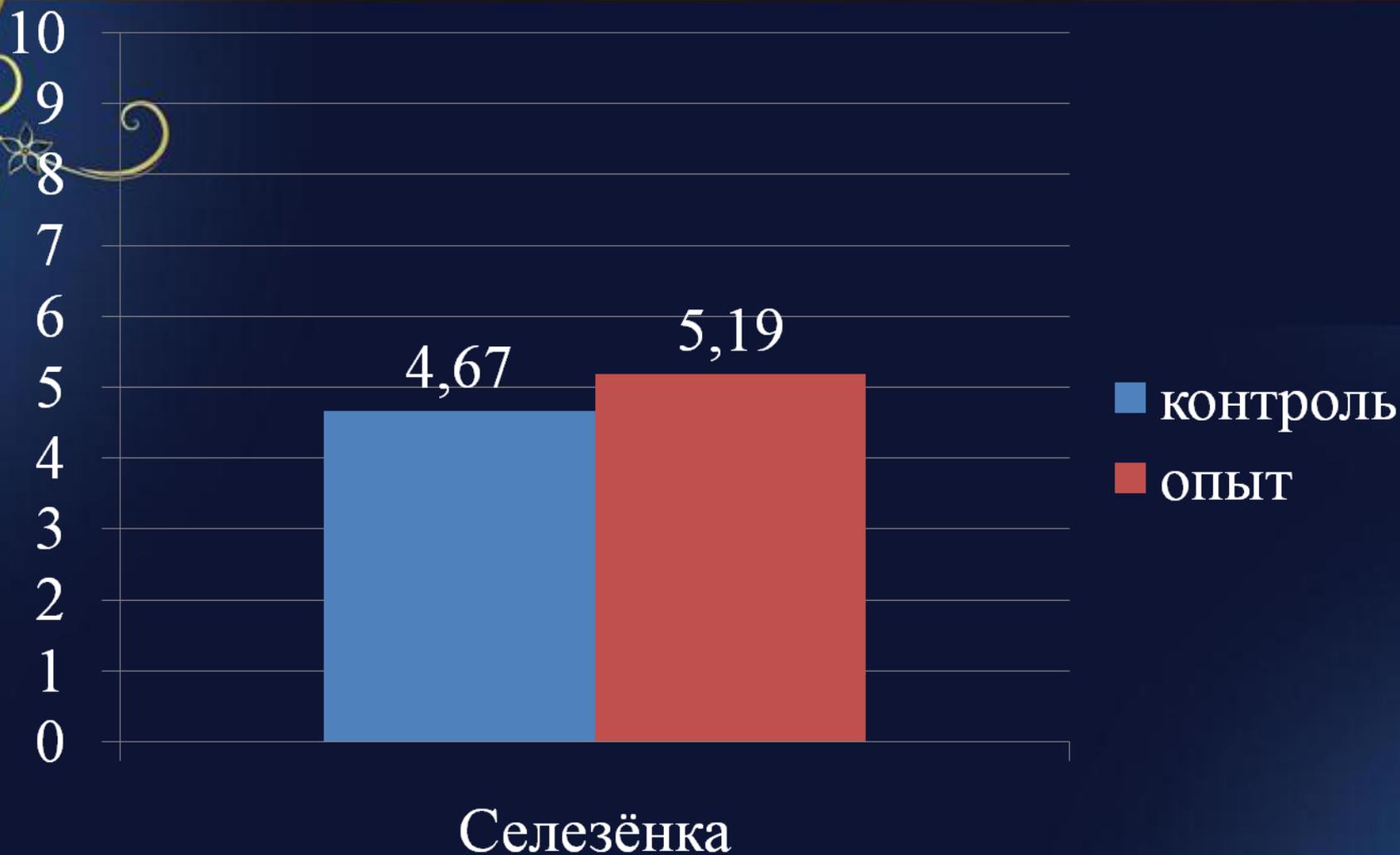
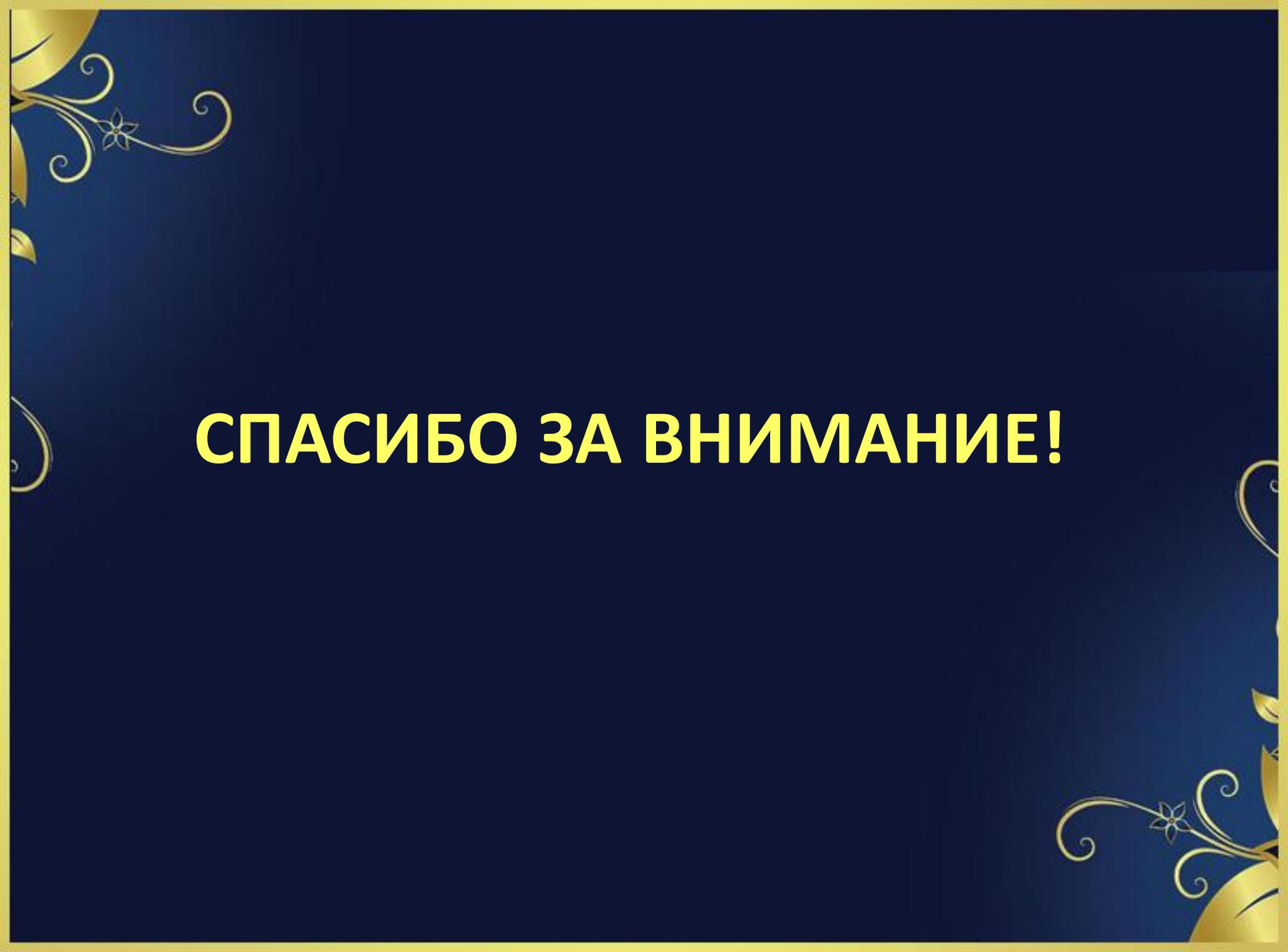


График 6.- Масса селезёнки в исследуемой группе по сравнению с контролем.(г.)

Повышенное содержание мочевины крови при снижении суточной экскреции с мочой чаще свидетельствует о нарушении азотовыделительной функции почек. Снижение содержания и уменьшение экскреции хлоридов с мочой может говорить об уменьшении количества клубочкового филтратата.

Выводы

Согласно выше изложенным данным, физико-химическим свойствам, по исследуемым биохимическим показателям крови и мочи, данным литературы Толперизол гидрохлорид относится к веществам 2 класса опасности.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!