

УДК 615.218.2.099:616-092.9

ТОКСИКОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЛОРАТАДИНУ НА ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИНАХ

О. Б. Кузьмін
alexander.kouzminov@gmail.com

Національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69,
Львів, 79010, Україна

Антигістамінний препарат 2-го покоління — лоратадин, виробляється хіміко-фармацевтичними підприємствами України, що потребує розробки гігієнічного нормативу допустимого вмісту в повітрі робочої зони виробничих приміщень.

Встановлювали параметри токсичності лоратадину в умовах гострих і субхронічного токсикологічних експериментів на лабораторних тваринах. У дослідженнях використовували білих нелінійних щурів, білих нелінійних мишей і кролів. Лоратадин вводили перорально, інтраназально, наносили на шкіру та слизові оболонки.

Тривалість гострих дослідів становила 14 днів, субхронічного — 24 доби.

Встановлено, що лоратадин відноситься до помірно небезпечних речовин. Середньосмертельні дози для лабораторних тварин становлять від 1980 мг/кг до 6150 мг/кг. Абсолютно смертельна доза лоратадину для щурів становила 10000 мг/кг, для мишей — 4000 мг/кг. У клінічній картині гострого отруєння переважали симптоми ураження центральної нервової системи. Смерть тварин розтягнута у часі, настає, починаючи з першої доби експерименту, і виникає внаслідок гострої серцевої недостатності з гіперемією та набряком легень. В інших внутрішніх органах знайдені ознаки гострої недостатності кровообігу. У тварин, що вижили, загальний стан нормалізувався на 4 добу.

За розрахунковим показником небезпека розвитку гострого перорального отруєння незначна. Шкірно-резорбтивний ефект та місцево-подразнювальна дія при потрапленні на шкіру — відсутні.

Лоратадин володіє середньовираженою місцево-подразнювальною дією при потрапленні на слизову оболонку очей. Відновлення офтальмоштатусу відбувається на 3 добу експерименту без проведення медикаментозного лікування.

В умовах введення в поступово наростаючих дозах лоратадин проявляє сильну кумулятивну активність з розвитком клінічної картини субхронічної інтоксикації.

Ключові слова: ЛОРАТАДИН, ПАРАМЕТРИ ТОКСИЧНОСТІ, ШКІРНО-РЕЗОРБТИВНИЙ ЕФЕКТ, МІСЦЕВО-ПОДРАЗНЮВАЛЬНА ДІЯ, КУМУЛЯТИВНА АКТИВНІСТЬ

TOXICOLOGICAL EVALUATION OF LORATADINE ON LABORATORY ANIMALS

A. B. Kuzminov
alexander.kouzminov@gmail.com

Lviv national medical university of Danylo Halyskyi,
Pekarska str 69, Lviv, 79010, Ukraine

2nd generation antihistamine — loratadine is producing by chemical and pharmaceutical companies in Ukraine, which causes the development of hygienic standard of acceptable content in the working area of industrial premises .

Toxicity parameters of loratadine were determined on laboratory animals under conditions of acute and subchronic toxicological experiments. In studies were used non-linear white rats, white mice and rabbits. Loratadine was administered orally, intranasally, applied to the skin and mucous membranes

Duration of acute experiments was 14 days, subchronic — 24 days.

Revealed that loratadine is moderately hazardous substance. Median lethal doses for laboratory animals are 1980 mg/kg to 6150 mg/kg. Absolutely lethal dose of loratadine for rats is 10,000 mg/kg, for mice — 4000 mg/kg. Symptoms of a lesion central nervous system dominated in the clinical picture of acute poisoning. Death of animals stretched in time, comes from the first day of the experiment, and is caused by acute heart failure with pulmonary edema and hyperemia. In other internal organs found signs of acute circulatory failure. In animals, that survived, the general condition was normalized on the 4th day. The is an insignificant risk of acute oral poisoning over calculated values.

Skin-resorptive and local irritant effects in skin contact are absent.

Loratadine has medium expressed locally irritant effect in contact with the mucous membranes of eyes.

Under administration of increasing doses, loratadine shows strong cumulative activity with the development of the clinical picture of subchronic intoxication.

Keywords: LORATADINE, PARAMETERS OF TOXICITY, ABSORPTIVE TOXIC EFFECT, LOCAL IRRITANT EFFECT, CUMULATIVE PROPERTIES

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛОРАТАДИНА НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

А. Б. Кузьминов

alexander.kouzminov@gmail.com

Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого,
ул. Пекарская, 69 Львов, 79010, Украина

Антигистаминный препарат 2-го поколения — лоратадин, производится химико-фармацевтическими предприятиями Украины, что обуславливает разработку гигиенического норматива допустимого содержания в воздухе рабочей зоны производственных помещений.

Устанавливали параметры токсичности лоратадина в условиях острых и субхронического токсикологических экспериментов на лабораторных животных. В исследованиях использовали белых нелинейных крыс, белых нелинейных мышей и кроликов. Лоратадин вводили перорально, интраназально, наносили на кожу и слизистые оболочки.

Длительность острых экспериментов составляла 14 суток, субхронического — 24 дня.

Установлено, что лоратадин относится к умеренноопасным веществам. Среднесмертельные дозы для лабораторных животных составляют от 1980 мг/кг до 6150 мг/кг. Абсолютно смертельная доза лоратадина для крыс составила 10000 мг/кг, для мышей — 4000 мг/кг. В клинической картине острого отравления преобладали симптомы поражения центральной нервной системы. Смерть животных растягнута во времени, наступает начиная с первых суток эксперимента и возникает вследствие острой сердечной недостаточности с гиперемией и отеком легких. В других внутренних органах найдены признаки острой недостаточности кровообращения.

По расчетному показателю опасность развития острого перорального отравления незначительна.

Кожно-резорбтивный эффект и местно-раздражающее действие при попадании на кожу отсутствуют. Лоратадин обладает средневыраженным местно-раздражающим действием при попадании на слизистую оболочку глаз. Восстановление офтальмостатуса происходит на 3 сутки эксперимента без проведения медикаментозного лечения.

В условиях введения в постепенно нарастающих дозах лоратадин проявляет сильную кумулятивную активность с развитием клинической картины субхронической интоксикации.

Ключевые слова: ЛОРАТАДИН, ПАРАМЕТРЫ ТОКСИЧНОСТИ, КОЖНО-РЕЗОРБТИВНЫЙ ЭФФЕКТ, МЕСТНО-РАЗДРАЖАЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ, КУМУЛЯТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ

На фармацевтичному ринку України представлено безліч високоефективних антигістамінних препаратів 2-го покоління. Одним із відомих пероральних антигістамінних препаратів («золотий» стандарт терапії) є лоратадин. Промислове виробництво цього лікарського засобу здійснюють ПАТ «Лекхім–Харків» (м. Харків), ПАТ «Фармак» (м. Київ), ПАТ «Київмедпрепарат» (м. Київ), ПАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця» (м. Київ).

У рамках розробки гігієнічного нормативу допустимого вмісту лоратадину у повітрі робочої зони виробничих приміщень проведена токсикологічна оцінка препарату на лабораторних тваринах.

Матеріали і методи

Лоратадин — етиловий ефір-4-(8-хлор-5,6-дигідро-1H-бензо-[5,6]циклогепта-[1,2-b]піридин-11-іліден)-1-піперидинкарбонової кислоти. Синоніми: Веро-Лоратадин, Кларитин, Ломелан, Лоратин, Кларотадин. Фармакологічна група: антигістамінні, протиалергічні, антиексудативні, противосвербіжні препарати. Хімічний клас — ефіри двоосновних органічних кислот, CAS №: 79794-75-5. Емпірична формула: $C_{22}H_{23}N_2ClO_2$, молекулярна маса — 382,9. За зовнішнім виглядом — це порошок білого кольору, помірно розчинний у воді, дуже мало розчинний у гексані, практично нерозчинний в спирті і хлороформі. Температура плавлення — 131–135 °С.

Дослідження проведені у відповідності з методичними вказівками [1, 2]. Використано три види лабораторних тварин: нелінійні щури, миші та кролі, які утримувались в умовах віварію Львівського національного медичного університету на стандартному харчовому раціоні, згідно з правилами «належної лабораторної практики» (GLP) і дотриманням загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом із біоетики (Київ, 2000).

Вивчення токсичних властивостей препарату в гострому досліді за

перорального введення проводилось на білих щурах і білих мишах. Лоратадин вводили у вигляді водної суспензії. За тваринами вели нагляд 14 діб. Резорбтивно-токсичну і місцево-подразнювальну дію після нанесення на шкіру вивчали за допомогою пробіркового методу на білих щурах. Можливість впливу на слизову оболонку визначали шляхом нанесення 50 мг препарату в кон'юнктивальний мішок ока кроля. Упродовж 2 тижнів проводили спостереження за станом слизової оболонки ока і прозорістю рогівки. Ступінь пошкодження оцінювали за класифікацією A. Majda, K. Chrusaielska [3]. Кумулятивні властивості вивчали в субхронічному експерименті за методикою Lim et al. [4]. Лоратадин вводили білим щурам перорально в поступово наростаючих дозах. Початкова доза дослідного препарату становила 1/10 DL₅₀. Тривалість експерименту 24 доби.

Результати й обговорення

При однократному пероральному введенні лоратадину білим щурам у дозах від 3000 мг/кг до 10000 мг/кг та білим мишам в дозах від 1000 мг/кг до 5000 мг/кг встановлено, що у тварин розвивається гостре отруєння, в клінічній картині якого переважають симптоми ураження центральної нервової системи. Через годину після введення препарату у тварин спостерігається адинамія, хитка хода, порушення ритму і частоти дихання, в подальшому — бокове положення, відсутність реакції на зовнішні подразники. У деяких тварин на другу добу після введення лоратадину спостерігалась діарея.

Дослідний препарат у дозі 10000 мг/кг був абсолютно смертельним для щурів, а в дозі 4000 мг/кг — абсолютно смертельним для мишей.

Смерть тварин була розтягнута у часі, наступала, починаючи з першої доби експерименту, і виникала внаслідок гострої серцевої недостатності з гіперемією та набряком легень. В інших внутрішніх органах виявлені ознаки гострої недостатності кровообігу.

Динаміка загибелі мишей-самців наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Динаміка загибелі білих мишей-самців при одноразовому пероральному введенні лоратадину

| № п/п | Дози, мг/кг | Кількість тварин | Терміни спостереження, доби | | | | | | Кількість тварин, що загинули | Частка тварин, що загинули, % |
|-------|-------------|------------------|-----------------------------|---|---|---|---|----|-------------------------------|-------------------------------|
| | | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 14 | | |
| 1. | 1500,0 | 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 16,6 |
| 2. | 2000,0 | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 33,3 |
| 3. | 2500,0 | 6 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 50 |
| 4. | 4000,0 | 6 | 5 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 100 |

Середньоєфективний час загибелі білих мишей [ET₅₀₍₁₎] становив 33 години. У тварин, що вижили, загальний стан нормалізувався на 4 добу.

Середньосмертельна доза (DL₅₀) лоратадину при пероральному введенні для

білих мишей-самок розрахована на рівні 1980 мг/кг, для білих мишей-самців — 2375 мг/кг, білих щурів-самок — 6150 мг/кг (табл. 2).

Таблиця 2

Середньосмертельні дози лоратадину для лабораторних тварин після перорального введення

| Вид тварин | DL ₅₀ , мг/кг | | Клас небезпеки за ГОСТ 12.1.007-76 |
|-----------------|-----------------------------|--------------------|------------------------------------|
| | за Лічфільдом і Уїллкосоном | за Van der Waerden | |
| Білі щури-самки | - | 6150 | 3 |
| Білі миші-самки | 1980 | - | 3 |
| Білі миші-самці | 2375 (1131-4988) | - | 3 |

Згідно з даними таблиці 2 за DL₅₀, препарат відноситься до 3-го класу небезпеки (речовини помірно небезпечні, ГОСТ 12.1.007-76).

Коефіцієнт видової чутливості становив 3,08, що вказує на виражену чутливість лабораторних тварин до дії лоратадину. Статева чутливість не виражена.

Коефіцієнт небезпеки гострого перорального отруєння, розрахований за методом І. П. Уланової [4] дорівнює 0,00028 і вказує, що лоратадин належить до мало небезпечних сполук.

10-кратне занурювання хвостів білих мишей у насичений водний розчин лоратадину (час експозиції 2 години, 5 раз на тиждень) не викликало загибелі тварин та клінічних ознак інтоксикації. Змін на шкірі після закінчення експерименту не виявлено.

Внесення 50 мг лоратадину у кон'юнктивальний мішок ока кроля викликало середньовиражену

пошкоджувальну дію: 4 бали за класифікацією А. Mayda і К. Chrusaielska (набряк — 3 бали, гіперемія — 1 бал). Відновлення офтальмо статусу настало на 3 добу без проведення лікування дослідним препаратом.

За одноразового інтраназального введення лоратадину білим щурам у концентрації 2000 мг/м³ загибелі тварин не відзначено впродовж усього періоду спостереження (14 діб). За умови після введення речовини у тварин спостерігалось порушення ритму дихання. Стан тварин нормалізувався через 2–3 години після закінчення експерименту.

Поріг гострої інгаляційної дії, встановлений за критерієм впливу на центральну нервову систему і знаходиться на рівні 900 мг/м³.

Для визначення кумулятивної активності лоратадину препарат вводили білим мишам-самцям у формі водної суспензії, починаючи з дози 0,1 DL₅₀ (237,5 мг/кг) до 3,7 DL₅₀ (8787,5 мг/кг),

шляхом збільшення дози в 1,5 раза кожні 4 доби. Починаючи з 4 доби експерименту, у тварин розвивалась клінічна картина інтоксикації з симптомами ураження центральної нервової системи. Тварини — малорухомі, збиваються у купки. У подальшому рухова активність збільшувалась, з'являлись підвищена реакція на подразники навколишнього середовища та діарея. Загибель встановлено, починаючи з 6 доби експерименту. Усього загинуло 9 тварин. DL_{50} за багаторазового введення становила 4560 мг/кг.

Коефіцієнт кумуляції препарату складає 1,92, що вказує на сильну кумулятивну активність лоратадину.

Висновки

1. Лоратадин за критерієм гострої пероральної токсичності відноситься до 3 класу небезпеки — речовини помірно небезпечні. Встановлено виражену видову чутливість тварин до дії препарату.

2. Лоратадин володіє середньо вираженим подразнювальним ефектом за потрапляння на слизову оболонку очей. Шкірно-резорбтивна та місцево-подразнювальна дія після потрапляння на шкіру відсутня.

3. Поріг гострої інгаляційної дії лоратадину за критерієм впливу на центральну нервову систему знаходиться на рівні 900 мг/м³. Дослідний препарат проявляє сильну кумулятивну активність.

Перспективи подальших досліджень. Для розробки гігієнічного нормативу допустимого вмісту лоратадину в повітрі робочої зони необхідно дослідити вплив препарату в умовах хронічних

дослідів, оцінити вплив на імунну систему та вивчити віддалені наслідки дії (гонадотоксичний, ембріотоксичний та мутагенний ефекти).

1. Metodichni vказivky № 544. Obgruntuvannja granychno dopustymyh koncentracij likarskyh zasobiv u povitri robochoj zony i v atmosferному povitri naselenyh misc [Guidelines №544. Substantiation of the maximum permissible concentration of drugs in the working area and the air of localities]. Kyiv, MOZ Ukrainy, 2005. 19 p. (In Ukrainian).

2. Metodicheskie ukazanija № 2163-80. Metodicheskie ukazanija k postanovke issledovanij dlja obosnovanija sanitarnyh standartov vrednyh veshhestv v vozduhe rabochej zony [Guidelines №2163-80. Guidelines for the formulation of researches to justify sanitary standards of harmful substances in the working area]. Moscow, MZ SSSR, 1980. 20 p. (In Russian).

3. Metodicheskie ukazanija № 2102-79. Ocenka vozdejstvija vrednyh himicheskikh soedinenij na kozhnye pokrovy i obosnovanie predelno dopustimyh urovnej zagrjaznenija kozhi [Guidelines №2102-79. Assessment of harmful chemicals on the skin and substantiation of maximum permissible levels of contamination of the skin]. Moscow, MZ SSSR, 1980. 22 p. (In Russian).

4. Lim R. K., Rink K. G., Glass H. G., Soaje-Echague E. A. A method for the evaluation of cumulation and tolerance by the determination of acute and subchronic median effective doses. *Arch.Intern.Pharm.Ther*, 1961, v. 130, pp. 336–352.

5. Ulanova I. P. Osnovy toksikometrii [Basics toxicometry]. Profilakticheskaja toksikologija: Sb. uchebno-metodicheskikh materialov. [Preventive Toxicology: Compilation of teaching materials]. Moscow, 1984. P. 203–217 (in Russian).