



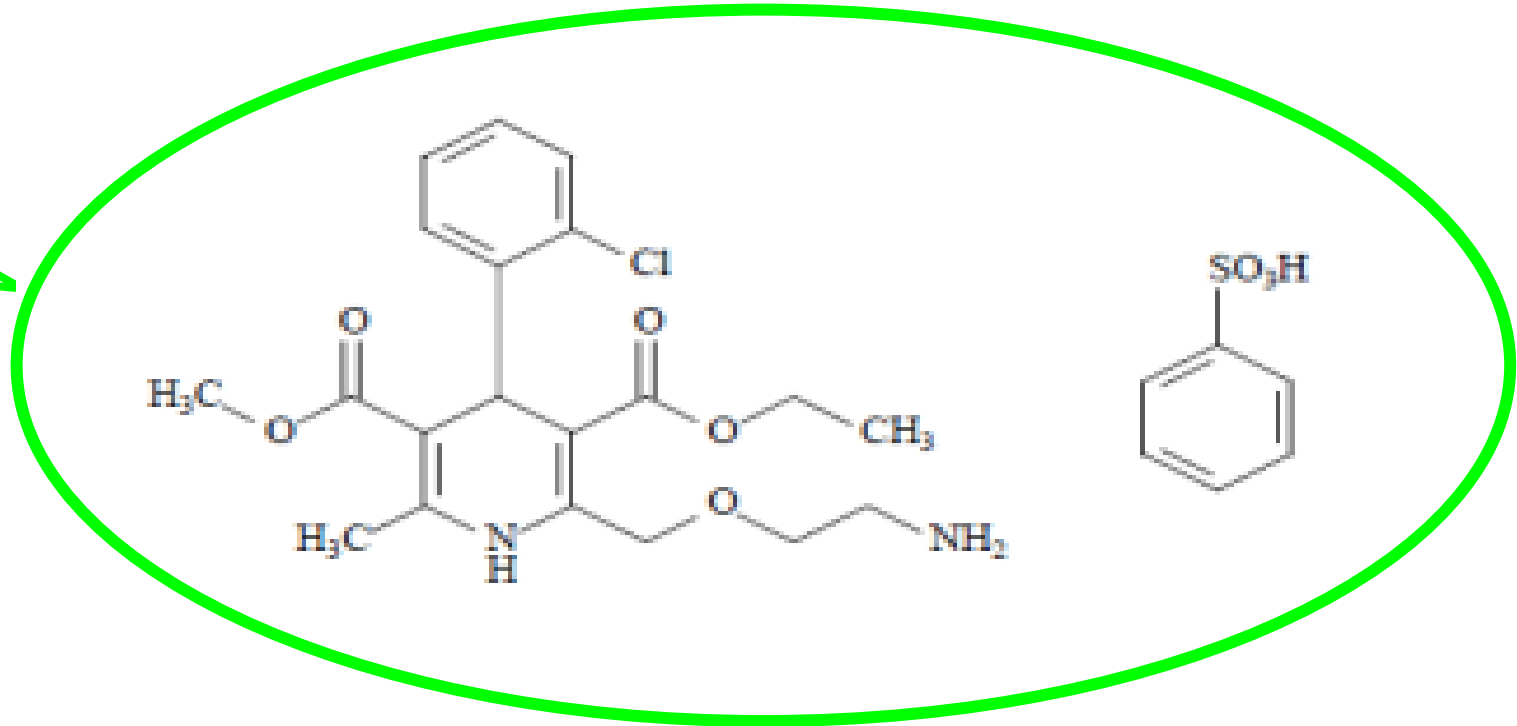
Круглый стол «Регулирование особо опасных пестицидов. Безопасность химической продукции. Токсикология»

Изучение раздражающего и сенсibiliзирующего действия амлодипина бесилата

Чернышова Е.В.
Богданов Р.В.
Студеничник Т.С.

Цель исследования – определение в эксперименте на белых крысах степени проявления кожно-раздражающих свойств, раздражающего действия на слизистые оболочки глаз и наличия потенциальной аллергенной способности фармацевтической субстанции амлодипина бесилат

Амлодипина бесилат – антагонист кальциевых каналов дигидропиридинового ряда третьего поколения, с антигипертензивным и антиангинальным действием; блокирует медленные кальциевые каналы и препятствует внутриклеточной гиперкальциемии и сокращению гладкомышечной клетки, оказывая сосудорасширяющее действие.
Физико-химические свойства: белый кристаллический порошок, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле, мало растворим в воде. Молекулярная масса 567,1



I Изучение кожно-раздражающего действия фармацевтической субстанции:

Объект исследования	1 группа – 8 белых крыс массой 180-220 г
Наблюдение	через 1 и 16 часов после смыва аппликации
Способ воздействия	аппликация на участок кожи (4×4 см) 50% водной суспензии в дозе 20 мг/см ² однократно, на контрольный участок (противоположный участок кожи того же животного) – дистиллированная вода
Метод исследования	учет клинических проявлений интоксикации и состояния кожных покровов (эритематозную реакцию – по выраженности тона гиперемии, отек – по толщине кожной складки)
Оценка раздражающего действия на кожу	расчет по каждому животному и вычисление среднегруппового показателя в баллах. Оценка результатов – в соответствии с приложениями 5, 6 инструкции 1.1.11-12-35-2004

не выявлено видимых признаков интоксикации и гибели животных на протяжении всего периода наблюдений. Явления раздражения и воспаления кожных покровов на местах аппликаций не обнаружены. Среднегрупповой суммарный балл выраженности отека и эритемы составил **0 баллов**

амлодипина бесилат не проявляет раздражающих кожу свойств (0 класс по выраженности местного раздражающего действия по классификации в соответствии с инструкцией 1.1.11-12-35-2004)

II Изучение ирритативного действия фармацевтической субстанции:

Объект исследования	1 группа – 3 кролика
Наблюдение	через 1, 24 часа, 2 недели - после воздействия
Способ воздействия	введение в нижний конъюнктивальный свод правого глаза кролика нативного препарата в дозе 50 мкг однократно, левый глаз (контроль) – 2 капли дистиллированной воды
Метод исследования	учет признаков раздражения слизистой оболочки (слезотечение, птоз, блефароспазм, инъецирование сосудов, набухание век)
Оценка раздражающего действия на слизистые	расчет суммарного балла интенсивности каждого симптома по каждому животному и вычисление среднего показателя в баллах. Оценка результатов – в соответствии с приложениями 3, 4 инструкции 1.1.11-12-35-2004

сразу после внесения препарата у животных возникало слезотечение, проходящее на 2 сутки наблюдения, в первые 24 часа отмечалось инъецирование сосудов конъюнктивы, слабый отек век. Средний суммарный балл выраженности ирритативного действия составил **4,7 балла**

амлодипина бесилат индуцирует умеренное раздражающее действие на слизистые оболочки глаз (2 класс по выраженности ирритативного действия в соответствии с инструкцией 1.1.11-12-35-2004)

III Изучение аллергенного и сенсibiliзирующего действия фармацевтической субстанции:

Объект исследования	2 группы (опыт + контроль) – по 12 белых мышей массой 18-20 г
Измерение	через 24 часа после воздействия
Способ воздействия	сенсibilизация в/кожным введением в хвост 60 мкл 0,35% р-ра субстанции в смеси 1:1 с полным адъювантом Фрейнда (ПАФ), растворитель - стерильный физ. раствор с ДМСО 15 %. Контроль - аналогично 60 мкл смеси растворителя и ПАФ
Метод исследования	выявление аллергизации на 6-е сут. тестом опухания лапы мыши (ТОЛМ) при введении в/к в подушечку задней лапы разрешающей дозы субстанции (130 мкг); измерение отека
Оценка сенсibilизирующих свойств	сравнение среднегрупповых показателей ТОЛМ в абсолютных (мм) и относительных (балл) единицах (результаты представлены в таблице →)

Показатель, ед. измерения	Статистическая величина	Группы сравнения	
		Контроль	Опыт
- ТОЛМ, 10 ⁻² мм	M ± m	3,4 ± 0,74	3,1 ± 0,86
	t	-	0,09
- ТОЛМ, балл	H	0/12	0/12
	M ± m	0	0

H – числитель – количество животных со сверхнормативными показателями, знаменатель – всего в опыте

амлодипина бесилат не обладает существенной сенсibilизирующей активностью и будет обладать малой потенциальной опасностью индукции аллергизирующего эффекта при контакте с клетками-мишенями организма работающих в условиях производства