

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Государственное учреждение «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии  
и общественного здоровья»  
Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии, эпидемиологии,  
вирусологии и микробиологии

# **ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ТОКСИКОМЕТРИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ РАМИПРИЛ В ОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ**

**АВТОРЫ: ЧЕРНЫШОВА Е.В., БОГДАНОВ Р.В., ВАСИЛЬКЕВИЧ В.М.**

*Научная сессия УО «БГМУ», г. Минск, 30 января 2025 г.*

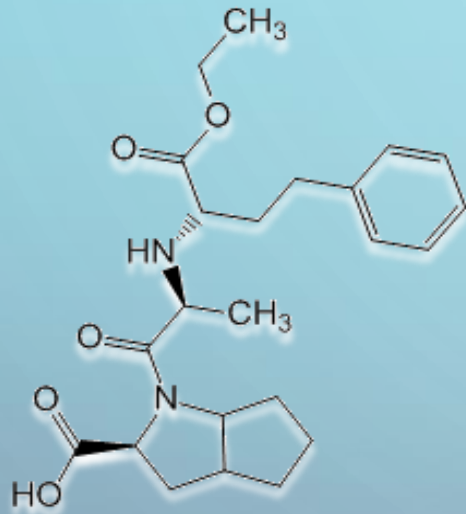
## Объект исследований: фармацевтическая субстанция рамиприл

Рамиприл – это производное гетероциклической карбоновой кислоты, представитель фармакологической группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Латинское название: Ramiprilum

Регистрационный номер CAS: 87333-19-5

Брутто-формула –  $C_{23}H_{32}N_2O_5$



Пространственная конфигурация  
(структурная формула)  
рамиприла

*Фармакологическое действие лекарственного средства рамиприл – вазодилатирующее, гипотензивное, кардиопротективное, натрийуретическое.*

*Рамиприл является пролекарством и переходит в печени в активную форму – рамиприлат. При приеме рамиприла внутрь уменьшается образование ангиотензина II и происходит накопление брадикинина, что приводит к расширению сосудов и снижению артериального давления. Вызываемое рамиприлом повышение активности калликреин-кининовой системы в крови и тканях с активацией простагландиновой системы и увеличением синтеза простагландинов, стимулирующих*

*образование оксида азота в эндотелиоцитах, обуславливает его кардиопротективное и эндотелиопротективное действие*



## Токсичность и опасность острого смертельного отравления

**Цель** – определение переносимых, токсических и летальных доз фармацевтической субстанции рамиприл и причин наступления гибели животных

- ❑ Оценка острой токсичности рамиприла проведена при разных путях введения (внутрижелудочный, внутрибрюшинный, интраназальный) на 2-х видах лабораторных животных – белых нелинейных мышах и крысах.
- ❑ Субстанцию вводили на носителе/разбавителе, которым являлся 10 % этиловый спирт, т.к. фармацевтическая субстанция рамиприл является твердым кристаллическим порошком, который плохо растворим в воде.
- ❑ Контрольные животные содержались в аналогичных с подопытными группами условиях и получали эквиобъемное с изучаемой фармацевтической субстанцией количество растворителя.
- ❑ Наблюдение за подопытными животными осуществляли в течение 14 суток после введения субстанции. Ежедневно наблюдали за общим состоянием животных, поведением и клиническими проявлениями интоксикации, потреблением корма и воды. Павших животных подвергали вскрытию с патоморфологическим макроскопическим осмотром внутренних органов.

Для изучения острой ингаляционной токсичности использовали модель интраназального введения химических веществ. Животным опытных групп пипеточным дозатором вводили дробно на вдохе животного интраназально свежеприготовленную на 10 % растворе этилового спирта суспензию изучаемого препарата, исходя из значений испытываемых концентраций вещества в воздухе и средней массы животных в опытных группах, рассчитывая вводимый животному объем (мл) фармацевтической субстанции с помощью формулы:

$$D = C \times V \times m / 1000,$$

где  $D$  – вводимый животному объем изучаемого вещества, мл;

$C$  – значение испытываемых концентраций вещества в воздухе, мг/м<sup>3</sup>;

$V$  – величина объема вдыхаемого воздуха (м<sup>3</sup>) на 1 грамм массы животного, определяемая как произведение коэффициента 0,000156 (показатель легочной вентиляции для крыс – 0,65 (см<sup>3</sup>/г/мин) на время ингаляции – 240 мин и переведенный в единицы м<sup>3</sup> воздуха).

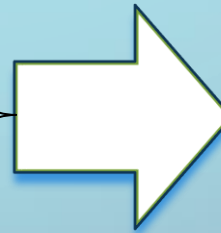
$m$  – масса тела лабораторного животного (крысы), г.

- Количественные параметры острой токсичности  $DL_{16}$  ( $CL_{16}$ ),  $DL_{50}$  ( $CL_{50}$ ),  $DL_{84}$  ( $CL_{84}$ ) определяли пробит-анализом по методу Литчфилда и Уилкоксона в модификации Штабского Б.М.
- Классификацию фармацевтической субстанции рамиприл по степени опасности на основании параметров токсикометрии проводили по ГОСТ 12.1.007-76 (для внутрижелудочного введения и ингаляционного поступления) и ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика» (для внутрибрюшинного введения).

# Изучение параметров острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл при однократном введении в желудок лабораторных животных

## Результаты изучения острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл при внутрижелудочном введении

Доза, мг/кг	Общее количество животных	Количество погибших животных	Клиника интоксикации
Вид лабораторных животных – крысы			
10000	6	0	Заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители
11000	6	2	Заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители, общее нарушение координации, проявления атаксии, адинамию, в отдельных случаях клонико-тонические судороги, мелкая дрожь в теле, паралич, апатичность, затрудненное дыхание
12000	6	3	
13000	6	4	
14000	6	6	
Вид лабораторных животных – мыши			
5000	6	0	Вялость, снижение реакции на внешние раздражители
7000	6	1	Заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители, общее нарушение координации, проявления атаксии, адинамию, в отдельных случаях клонико-тонические судороги, мелкая дрожь в теле, паралич, апатичность, затрудненное дыхание
8000	6	3	
9000	6	4	
10000	6	6	



Параметры острой токсичности рамиприла при внутрижелудочном введении лабораторным животным:

DL<sub>16</sub> в/ж крысы – 10640,0 мг/кг

DL<sub>50</sub> в/ж крысы – (12000,0 ± 1110,40) мг/кг

DL<sub>84</sub> в/ж крысы – 13360,0 мг/кг

DL<sub>16</sub> в/ж мыши – 3986,7 мг/кг

DL<sub>50</sub> в/ж мыши – (7216,7 ± 2637,0) мг/кг

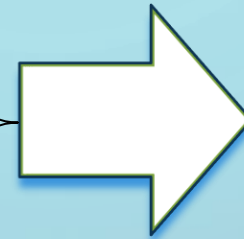
DL<sub>84</sub> в/ж мыши – 10446,7 мг/кг



# Изучение параметров острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл при однократном введении в брюшную полость лабораторных ЖИВОТНЫХ

## Результаты изучения острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл при внутрибрюшинном введении белым крысам

Доза, мг/кг	Общее количество животных	Количество погибших животных	Клиника интоксикации
750	6	0	Отсутствие симптомов
1000	6	2	Заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители (у выживших животных симптомы исчезали на протяжении 6-и часов после введения)
1250	6	3	
1500	6	4	
1750	6	6	



Параметры острой токсичности рамиприла при внутрибрюшинном введении лабораторным животным (по данным статистической обработки методом пробит-анализа):

$DL_{16}$  в/ж крысы – 910,0 мг/кг

$DL_{50}$  в/ж крысы – (1250,0 ± 277,6) мг/кг

$DL_{84}$  в/ж крысы – 1590,0 мг/кг

## При внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении

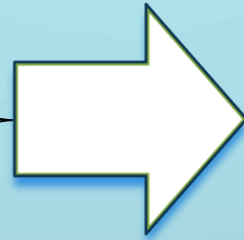
Проявления клинической картины острого отравления рамиприлом у крыс и мышей: общая заторможенность и гиподинамия, отказ от приема пищи. Высокие токсические (суб- и летальные) дозы вызывали общее нарушение координации, симптомы атаксии (шаткая походка, произвольные мышечные подергивания), адинамию, в отдельных случаях клонико-тонические судороги, паралич.

Макроскопический патологоанатомический осмотр животных по окончании 14 суток наблюдения не выявил существенных различий в сравнении с контрольными животными. В ходе проведенных экспериментов не установлено различий в половой резистентности.

# Изучение параметров острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл при однократном ингаляционном поступлении в организм лабораторных животных

Результаты изучения острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл при ингаляционном поступлении (крысы)

Доза, мг/кг	Общее количество животных	Количество погибших животных	Клиника интоксикации
5000	6	0	Отсутствие симптомов
6000	6	2	Заторможенность, снижение реакции на внешние раздражители, адинамия, сопор, кома
7000	6	3	
8000	6	4	
9000	6	6	



Параметры острой токсичности рамиприла при интраназальном введении лабораторным животным:

CL<sub>16</sub> крысы – 5640,0 мг/м<sup>3</sup>

CL<sub>50</sub> крысы – (7000,0±1110,4) мг/м<sup>3</sup>

DL<sub>84</sub> в/ж крысы – 8360,0 мг/м<sup>3</sup>

*Клиника острого ингаляционного отравления крыс и мышей рамиприлом была схожа с клиническими проявлениями острой интоксикации при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении изучаемой фармацевтической субстанции. Интраназальное введение фармацевтической субстанции крысам в количестве, которое в пересчете соответствует 5000 мг/м<sup>3</sup>, не приводило к гибели животных. Частичная и/или полная гибель животных опытных групп фиксировалась при концентрациях рамиприла 6000 мг/м<sup>3</sup> и более.*

*Макроскопический патологоанатомический осмотр животных не выявил каких-либо существенных различий в сравнении с животными контрольной группы.*

## Параметры острой токсичности фармацевтической субстанции рамиприл

Наименование показателя, единицы измерения	Вид животного	Результаты исследований	Классификация по ТНПА	ТНПА, устанавливающие требования
Среднесмертельная доза при введении в желудок ( $DL_{50}$ ), мг/кг	Крысы	12000,0 ± 1110,4	4 класс опасности (малоопасные вещества)	ГОСТ 12.1.007-76
			VI класс токсичности (относительно безвредно)	ТКП 125-2008 (02040)
Среднесмертельная доза при введении в желудок ( $DL_{50}$ ), мг/кг	Мыши	7216,7 ± 2637,0	4 класс опасности (малоопасные вещества)	ГОСТ 12.1.007-76
			VI класс токсичности (относительно безвредно)	ТКП 125-2008 (02040)
Среднесмертельная доза при внутрибрюшинном введении ( $DL_{50}$ ), мг/кг	Крысы	1250,0 ± 277,6	V класс токсичности (практически нетоксично)	ТКП 125-2008 (02040)
Среднесмертельная концентрация (на модели интраназального введения) ( $CL_{50}$ ), мг/м <sup>3</sup>	Крысы	7000,0±1110,4	3 класс опасности (умеренно опасные вещества)	ГОСТ 12.1.007-76

Экспериментально установленные значения параметров токсикометрии фармацевтической субстанции рамиприл необходимы при дальнейшем обосновании предельно допустимых концентраций и установлении классов опасности в воздухе рабочей зоны и атмосферном воздухе.

# *СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!*

Научно-исследовательский институт гигиены, токсикологии,  
эпидемиологии, вирусологии и микробиологии  
государственного учреждения «Республиканский центр  
гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»

220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

тел. +375 17 3477370

[www.rspch.by](http://www.rspch.by); [www.certificate.by](http://www.certificate.by)

[promptox@rspch.by](mailto:promptox@rspch.by)