

ВИЗНАЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ АНТИБІОТИКІВ НА ОСНОВІ БЕНЗИЛПЕНІЦИЛІНУ

Ж. М. Періг, канд. вет. наук

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів
та кормових добавок
вул. Донецька, 11, м. Львів, 79019, Україна

У статті подані дані стосовно параметрів гострої токсичності антибактерійних препаратів на основі солей бензилпеніциліну — ветбіциліну-3 та ветбіциліну-5, виробництва фірми «Базальт». Встановлено, що DL_{50} цих препаратів на білих щурах і мишах за внутрішньошлункового введення є більше 25000 мг/кг маси тіла, тобто вони належать до малотоксичних речовин — IV клас, згідно з СОУ 85.2-37-736:2011. За внутрішньом'язового введення білим щурам DL_{50} препарату ветбіцилін-3 при обчислення за методом Г. Кербера складало 16083,3 мг/кг та ветбіциліну-5 — 13295,3 мг/кг; за Б. М. Штабським, відповідно, 16192,5 ($14997,0 \div 17388,0$) і 12695 ($12128,3 \div 13261,7$) мг/кг; на білих мишах — було більше 25000 мг/кг. Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, препарати належать до VI класу — відносно нешкідливих речовин.

Ключові слова: ГОСТРА ТОКСИЧНІСТЬ, АНТИБІОТИКИ, ЩУРИ, СЕРЕДНЬОСМЕРТЕЛЬНІ ДОЗИ, МЕТОДИ ОБЧИСЛЕННЯ.

Антибіотики та інші близькі за механізмом дії хіміотерапевтичні препарати на даний час є найбільш ефективними засобами проти бактерійних інфекцій у ветеринарній медицині. Препарати з групи пеніциліну відомі давно на фармацевтичному ринку України. До них належать бензилпеніциліну натрієва сіль, бензилпеніциліну калієва сіль; феноксиметилпеніцилін; біцилін-1, біцилін-3, біцилін-5, оксациліну натрієва сіль (простафлін, ампіцилін, ампіокс) тощо. Препарати цієї групи виготовляються, в основному, у вигляді порошку для приготування суспензії для ін'єкцій [1].

Фірмою ТОВ НВЦ «Базальт» запропоновано препарати ветбіцилін-3 та ветбіцилін-5, створених на основі солей бензилпеніциліну, що виготовляються у формі розчину для ін'єкцій. Відомо, що зміна готової лікарської форми чи зміна технологій виробництва препарату вимагає проведення токсикологічних досліджень [2].

Метою наших досліджень було визначити параметри середньосмертельних доз препаратів ветбіцилін-3 та ветбіцилін-5 на лабораторних тваринах, у залежності від їх виду і шляху введення.

Матеріали і методи. Встановлення параметрів гострої токсичності препаратів ветбіцилін-3 та ветбіцилін-5 вивчали на 144 білих щурах 3–4-місячного віку, масою 180–200 г та 72 білих мишах, віком 2–3 місяці, масою 18–22 г. Препарати вводили лабораторним тваринам внутрішньошлунково, одноразово за допомогою металевого зонду та внутрішньом'язово.

Визначення гострої токсичності досліджуваних препаратів проведено в два етапи: орієнтовний та розгорнутий. На попередньому етапі досліджень було застосовано широкі інтервали доз і на кожен дозу було використано по 3 лабораторні тварини. За внутрішньошлункового введення препарат вводили білим щурам і мишам в дозах від 5000 до 25000 мг/кг, з інтервалом 5000 мг/кг. У результаті досліджень встановлено, що всі тварини залишалися живими.

За внутрішньом'язового введення білим щурам препарат вводили в дозах від 500 до 20000 мг/кг маси тіла, з інтервалом 2000 мг/кг. В результаті досліджень встановлені максимально переносима (DL₀) та смертельна (DL₁₀₀) дози [2].

На розгорнутому етапі дослідження проводили на 6 групах по 6 тварин в кожній групі. Дози препаратів при цьому підбирали таким чином, щоб нижча з них не викликала загибелі тварин (DL₀), а вища — забезпечила 100% смертність (DL₁₀₀) і між ними 4 проміжних дози, що викликали летальність більше або менше 50% тварин. Препарати вводили в внутрішньом'язово в дозах: від 15000 до 17500 мг/кг (ветбіцилін-3) та від 11500 до 14000 мг/кг (ветбіцилін-5), з інтервалом доз 500 мг/кг маси.

Результати й обговорення. За умов перорального введення білим щурам досліджуваних препаратів, у дозах: 5000, 10000, 15000, 20000 та 25000 мг/кг, встановлено короточасне пригнічення лабораторних тварин, що пов'язано із введенням щурам великої кількості препарату, проте загибелі лабораторних тварин не встановлено. Таким чином, DL₅₀ препаратів ветбіцилін-3 та ветбіцилін-5 за внутрішньошлункового введення білим щурам є більше 25000 мг/кг і вони належать до малотоксичних речовин, тобто 4 клас, згідно із СОУ 85.2-37-736:2011 [3].

При вивченні токсичності препаратів за внутрішньом'язового введення білим щурам встановлена смертельна (DL₁₀₀) та максимально переносима (DL₀) дози (табл. 1).

Таблиця 1

Величини DL₀ та DL₁₀₀ за внутрішньом'язового введення білим щурам

Препарати	DL ₀ (мг/кг)	DL ₁₀₀ (мг/кг)
Ветбіцилін-3	15000	17500
Ветбіцилін-5	11500	14000

Слід зазначити, що щури гинули від препаратів після введення, в основному, в перші три доби. Клінічно спостерігали пригнічення, в'ялість, тремор, відмова від їжі, посилене споживання рідини.

Результати заключного етапу наведені в таблиці 4.

Таблиця 2

Показники смертності білих щурів за внутрішньом'язового введення дослідних препаратів

Ветбіцилін-3						
Дози препарату, мг/кг	15000	15500	16000	16500	17000	17500
Вижило	6	4	3	2	1	0
Загинуло	0	2	3	4	5	6
Ветбіцилін-5						
Дози препарату, мг/кг	11500	12000	12500	13000	13500	14000
Вижило	6	4	3	2	1	0
Загинуло	0	2	3	4	5	6

За результатами дослідів були проведені розрахунки із визначення гострої токсичності за методами Г. Кербера і Б. М. Штабського (табл. 3)[4].

Таблиця 3

Величини середньосмертельних доз препаратів при обчисленні за методом Г. Кербера і Б. М. Штабського

Препарати	Середньосмертельна доза (DL ₅₀) мг/кг	
	Методи підрахунків за	
	Г. Кербером	Б. М. Штабським
Ветбіцилін-3	16083,3	16192,5 (14997,0 ÷ 17388,0)
Ветбіцилін-5	13295,3	12695 (12128,3 ÷ 13261,7)

Отже, DL_{50} ветбіциліну-3 на білих щурах за внутрішньом'язового введення при обчисленні за методом Г. Кербера становить 16083,3 мг/кг, а ветбіциліну-5 — 13295,3 мг/кг, а за Б. М. Штабським, відповідно 16192,5 (14997,0 ÷ 17388,0) і 12695 (12128,3 ÷ 13261,7), що свідчить згідно класифікації речовин за токсичністю, що дані препарати відносяться до VI класу — відносно нешкідливі речовини.

При визначенні гострої токсичності в дослідах на білих мишах встановлено, що при внутрішньошлунковому та внутрішньом'язовому введенні їм ветбіциліну-3 та ветбіциліну-5 в діапазоні доз від 5000 до 25000 мг/кг загибелі лабораторних тварин не виявлено. На першу добу після введення встановлено короткочасне пригнічення лабораторних тварин, що пов'язано із введенням мишам великої кількості препарату. На наступну добу змін у клінічному стані тварин не встановлено.

Таким чином, DL_{50} препаратів ветбіциліну-3 та ветбіциліну-5 на білих мишах за внутрішньом'язового введення є більше 25000 мг/кг маси тіла.

ВИСНОВКИ

1. DL_{50} антибактерійних препаратів ветбіциліну-3 та ветбіциліну-5 на білих щурах і мишах за внутрішньошлункового введення є більше 25000 мг/кг і вони належать до малотоксичних речовин — IV клас, згідно з СОУ 85.2-37-736:2011.

2. За внутрішньом'язового введення білим щурам DL_{50} антибактерійних препаратів ветбіциліну-3 та ветбіциліну-5 складає 16083,3 та 13295,3 мг/кг відповідно, а мишей — більше 25000 мг/кг. Згідно з класифікацією речовин за токсичністю, препарати відносяться до VI класу — відносно нешкідливі речовини.

3. Препарати ветбіцилін-3 та ветбіцилін-5 чинять більший токсичний вплив на лабораторних шурів, у порівнянні з білими мишами.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно провести дослідження хронічної токсичності препаратів та вивчення їх кумулятивної дії.

DETERMINATION OF PARAMETERS OF ACUTE TOXICNESS OF ANTIBIOTICS ON BASIS OF BENZYL-PENICILLIN

Zh. M. Perih

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives,
11, Donetska str., Lviv, 79019, Ukraine

SUMMARY

SPC "Basalt" Ltd. has offered preparations vetbitsylin-3 and vetbitsylin-5 that are based on benzyl-penicillin salts and are produced in the form of a solution for injection. As a result of studies it was found that preparation vetbitsylin-3 and vetbitsylin-5 DL_{50} by intra-gastric administration to white rats and mice have more than 25,000 mg / kg and they fall under the classification of chemicals for the degree of danger to low-toxic substances. At intramuscular preparations of experimental white rats it was revealed that DL_{50} of vetbitsylin-3 by the calculation method of H. Kerber is 16083.3 mg / kg, and vetbitsylin-5 – 13295.3 mg / kg, and for B. M. Shtabskyi respectively 16192,5 (14997,0 ÷ 17388,0) and 12695 (12128,3 ÷ 13261,7), indicating that according to the classification of substances for toxicity that these preparations belong to class VI - relatively harmless substances. DL_{50} of vetbitsylin-3 and vetbitsylin-5 on white mice by intramuscular injection is over 25,000 mg / kg of body weight.

Keywords: ACUTE TOXICNESS, ANTIBIOTICS, RATS, MIDDLE MORTAL DOSES, METHODS OF CALCULATION.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ АНТИБИОТИКОВ НА ОСНОВЕ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА

Ж. М. Периг

Государственный научно-исследовательский контрольный институт ветеринарных
препаратов и кормовых добавок
ул. Донецкая, 11, г. Львов, 79019, Украина

А Н Н О Т А Ц И Я

В статье представлены данные относительно параметров острой токсичности антибактериальных препаратов на основе солей бензилпенициллина — ветбициллин-3 и ветбициллин-5, фирмы «Базальт». Установлено, что DL_{50} этих препаратов на белых крысах и мышах при внутрижелудочном введении более 25000 мг/кг массы тела, они относятся к малотоксичным веществам - 4 класс согласно СОУ 85.2-37-736:2011. При внутримышечном введении белым крысам DL_{50} препарата ветбициллин-3 при вычислениях по методу Г. Кербера составляло 16083,3 мг/кг и ветбициллин-5 — 13295,3 мг/кг; по Б. М. Штабскому, соответственно — 16192,5 (14997,0 ÷ 17388,0) и 12695 (12128,3 ÷ 13261,7) мг/кг; на белых мышах — больше 25000 мг/кг. Согласно классификации веществ по токсичности, препараты относятся к VI классу токсичности — относительно безвредных веществ.

Ключевые слова: ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, АНТИБИОТИКИ, КРЫСЫ, СРЕДНЕСМЕРТЕЛЬНЫЕ ДОЗЫ, МЕТОДЫ ВЫЧИСЛЕНИЯ.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Ветеринарна фармакологія / Г. О. Хмельницький, В. С. Хоменко, О. І. Канюка — Харків: Тріада. — 1994. — 479 с.
2. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації / Н. В. Літвінова, М. А. Філоненко-Патрушева, С. Б. Французова, В. В. Храпак // За ред. О. В. Стефанова. — К.: Авіценна, 2001. — 527 с.
3. СОУ 85.2-37-736:2011 “Препарати ветеринарні. Визначення гострої токсичності”. — К: Мінагрополітики, 2011. — 16 с.
4. *Беленький М. Л.* Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л. 1963. — 152 с.

Рецензент — О. Л. Тішин, к. вет. н., ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок.