

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Аномальная токсичность

ОФС.1.2.4.0004.15

Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС 42-0060-07

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на метод определения аномальной токсичности лекарственных средств. Испытанию подлежат вещества природного происхождения, лекарственные средства, получаемые из крови, органов, тканей человека или животного, растительного сырья, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности при производстве из них готовых лекарственных форм, в основном, для парентерального применения. Основной целью проведения теста на аномальную токсичность является выявление токсичности препарата, превышающей установленный ранее допустимый уровень, контролируемый по повышению летальности или по неожиданным (нерегламентированным) явлениям интоксикации животных. Данное испытание позволяет определить аномальную (повышенную) токсичность лекарственного препарата, которая может возникнуть в составе лекарственного средства за счет появления продуктов разложения или нежелательных примесей при изменении процесса производства, не предусмотренных регламентом производства, транспортирования или хранения.

Методика испытания

Испытание проводят на 5 здоровых белых мышах обоего пола массой 19-21 г, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия

содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных.

Испытуемое лекарственное средство растворяют или разводят (в случае необходимости) раствором натрия хлорида 0,9% для инъекций. Тест-доза должна содержаться в объеме 0,5 мл испытуемого раствора, который вводят в хвостовую вену животного со скоростью 0,1 мл в секунду. Тест-дозу указывают в фармакопейной статье. Период наблюдения за животными составляет 48 ч.

Если в фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Лекарственное средство считают прошедшим испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения не погибнет ни одно из подопытных животных.

В случае гибели одного животного, эксперимент повторяют на 5 мышах массой $20,0 \pm 0,5$ г. Если при повторном испытании не погибнет ни одна мышь, лекарственное средство считают прошедшим испытание.

Лекарственное средство не выдерживает испытание, если в течение предусмотренного срока наблюдения погибнет более, чем одно животное.

Тест для иммунобиологических лекарственных препаратов

Испытания проводят на двух видах животных: на 5 белых мышах массой 18-20 г и/или на двух морских свинках, массой тела 250-300 г. Массу животных определяют в день начала испытания. В испытания берут здоровых животных, которые ранее не использовались в экспериментах. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных.

Испытание на белых мышах

Испытуемое лекарственное средство вводят каждому из 5 животных внутрибрюшинно в одной максимальной разовой дозе для человека (но не более 1,0 мл), если в нормативной документации нет иных указаний. Лиофилизированный испытуемый препарат восстанавливают прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке. Если испытуемый

препарат предназначен для внутривенного введения, то его аномальную токсичность определяют при внутривенном введении, при этом испытываемая доза не должна превышать 0,5 мл. Препарат, вводимый внутривенно, должен иметь температуру $36 \pm 1^\circ \text{C}$.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут. Если в фармакопейной статье даны иные указания, то следуют им.

Испытуемый препарат считают выдержавшим испытание, если в течение всего срока наблюдения:

- отсутствует гибель подопытных животных;
- ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации;
- отсутствует снижение массы тела животных по сравнению с исходной.

Если более, чем одно животное погибнет, лекарственное средство считают не выдержавшим испытание. Если погибнет одно животное, проявятся признаки интоксикации или будет отмечено снижение массы тела, то испытание повторяют на удвоенном количестве животных. Лекарственное средство признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет, не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.

Испытание на морских свинках

Испытуемый препарат вводят 2 животным подкожно в дозе, равной одной максимальной разовой дозе для человека, но не более 10 мл (если в нормативной документации нет иных указаний).

Лиофилизированный лекарственный препарат восстанавливают прилагаемым растворителем в соответствии с указаниями на этикетке. Если испытываемый препарат предназначен для внутривенного введения, то его аномальную токсичность определяют при внутрибрюшинном введении, при этом вводимая доза не должна превышать 5 мл.

Период наблюдения за животными составляет 7 сут, если в нормативной документации не указаны другие требования.

Испытуемый препарат считают выдержавшим испытание, если в течение всего срока наблюдения:

- отсутствует гибель подопытных животных и ни у одного из них не были выявлены видимые признаки заболевания;
- отсутствует снижение массы тела каждого животного в день окончания наблюдения по сравнению с исходной;
- ни у одного животного, получавшего испытуемый препарат подкожно, не развился некроз или абсцесс в месте его введения (возможность развития других проявлений реакции в месте введения испытуемого препарата указывают в нормативной документации).

Лекарственное средство признается прошедшим испытание, если ни у одного из животных не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела.

Если оба животных погибнут, лекарственное средство признается не выдержавшим испытание.

Если в течение периода наблюдения регистрируют гибель одного животного, заболевание, уменьшение массы, развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого препарата хотя бы у одного животного, испытание должно быть повторено на удвоенном количестве животных того же вида. Повторное испытание считают удовлетворительным, если препарат отвечает вышеперечисленным требованиям.

Лекарственное средство признается прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено уменьшение массы тела за период наблюдения.