

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.1.0018

АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Общая фармакопейная статья распространяется на метод определения аномальной токсичности, применяемый при фармацевтической разработке лекарственных средств, а также при оценке пригодности технологического процесса в отношении возможности получения лекарственного средства, выдерживающего испытание на аномальную токсичность.

2. ОСНОВНАЯ МЕТОДИКА ИСПЫТАНИЯ

Испытание проводят на пяти здоровых белых аутбредных мышах массой от 19 г до 21 г (допустимо от 17 г до 24 г), ранее не использованных в испытаниях. Условия содержания и кормления должны обеспечивать нормальную жизнедеятельность животных. Испытуемый образец растворяют или разводят (в случае необходимости) в подходящем растворителе. Тест-доза должна содержаться в объеме 0,5 мл испытуемого раствора или восстановленного испытуемого образца, который вводят в хвостовую вену животного с подходящей скоростью введения. Период наблюдения за животными составляет 48 ч.

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

В случае гибели одного животного, испытание повторяют. Если при повторном испытании не погибнет ни одна мышь, испытуемый образец считают прошедшим испытание.

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

3. ИСПЫТАНИЯ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Испытания проводят на животных двух видов, ранее не использованных в экспериментах: на пяти здоровых белых аутбредных мышах любого пола массой от 18 г до 20 г (допустимо от 17 г до 24 г) и(или) на двух здоровых морских свинках, массой от 250 г до 300 г (допустимо от 250 г до 400 г). Испытуемый образец при необходимости восстанавливают в подходящем растворителе.

3.1. ИСПЫТАНИЕ НА БЕЛЫХ МЫШАХ

Испытуемый образец или восстановленный испытуемый образец вводят внутрибрюшинно каждому из пяти животных в одной максимальной разовой дозе, но не более 1,0 мл. Период наблюдения за животными составляет семь суток.

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

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

Если погибает более чем одно животное, испытуемый образец или восстановленный испытуемый образец считают не выдержавшим испытание. Если погибает одно животное, проявились признаки интоксикации или отмечено снижение массы тела, то испытание повторяют на удвоенном количестве животных. Испытуемый образец или восстановленный испытуемый образец считают прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет, не проявятся признаки интоксикации и не будет отмечено снижение массы тела за период наблюдения.

3.2. ИСПЫТАНИЕ НА МОРСКИХ СВИНКАХ

Испытуемый образец или восстановленный испытуемый образец вводят подкожно двум животным в дозе, равной одной максимальной разовой дозе, но не более 5,0 мл. Период наблюдения за животными составляет семь суток.

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

- отсутствует гибель подопытных животных;
- ни у одного из животных не проявились признаки интоксикации;
- отсутствует снижение массы тела каждого животного в день окончания наблюдения по сравнению с исходной;
- ни у одного животного не развился некроз или абсцесс в месте введения испытуемого образца или восстановленного испытуемого образца (развитие других проявлений реакции в месте введения испытуемого образца или восстановленного испытуемого образца допустимо).

Если оба животных погибают, испытуемый образец или восстановленный испытуемый образец считают не выдержавшим испытание.

Если в течение периода наблюдения регистрируют гибель одного животного, заболевание, снижение массы тела, развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого образца или восстановленного испытуемого образца хотя бы у одного животного, испытание повторяют на удвоенном количестве животных.

Испытуемый образец или восстановленный испытуемый образец считают прошедшим испытание, если ни одно животное из второй группы не погибнет или не проявятся признаки интоксикации, не будет отмечено снижение массы тела за период наблюдения и развитие некроза или абсцесса в месте введения испытуемого образца или восстановленного испытуемого образца.