

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ОФС.1.1.1.0020

ИСПЫТАНИЕ НА ДЕПРЕССОРНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Общая фармакопейная статья распространяется на метод определения содержания веществ депрессорного действия, применяемого при фармацевтической разработке лекарственных средств, а также при оценке пригодности технологического процесса в отношении возможности получения лекарственного средства, выдерживающего испытания на депрессорные вещества.

Испытание проводят на здоровых кошках массой не менее 2 кг, анестезированных подходящим средством для наркоза, позволяющего поддерживать стабильный уровень артериального давления. У животного поддерживают температуру тела в физиологических пределах.

В отпрепарированную сонную артерию вставляют канюлю, заполненную подходящим раствором, предупреждающим свёртывание крови, например, 50 ЕД гепарина в 1 мл раствора 9 г/л *натрия хлорида Р*. Канюлю присоединяют к системе, обеспечивающей постоянную регистрацию артериального давления. В бедренную вену вставляют вторую канюлю, заполненную выбранным антикоагулянтом, через которую вводят раствор гистамина дигидрохлорида (гистамина раствор в методике 1, раствор сравнения – в методике 2), а затем испытуемый раствор.

МЕТОДИКА 1

Испытуемый раствор. Испытуемый образец растворяют или разводят в растворе 9 г/л *натрия хлорида Р* или в другом подходящем растворителе до обоснованной концентрации.

Для определения чувствительности кошки к гистамину готовят раствор гистамина раствор *Р*. Затем животному через равные промежутки времени вводят гистамина раствор *Р* в объёме 1,0 мл и 1,5 мл на кг массы тела.

Введение *гистамина раствора Р* в объёме 1,0 мл/кг повторяют не менее трёх раз. Вторую и последующие инъекции проводят не ранее, чем через одну минуту после того, как артериальное давление вернётся к уровню, наблюдавшемуся непосредственно перед предыдущей инъекцией. Животное используют в испытании в случае, если при повторных введениях *гистамина раствора Р* в объёме 1,0 мл/кг регистрируют близкие значения снижения артериального давления, а при введении *гистамина раствора Р* в объёме 1,5 мл/кг – более выраженную реакцию.

Вводят *гистамина раствор Р* в объёме 1,0 мл/кг, затем две последовательные инъекции испытуемого раствора и заканчивают введением *гистамина раствора Р* в объёме 1,0 мл/кг. Выполняют два цикла введения испытуемого образца и *гистамина раствора Р* в объёме 1,0 мл/кг. Завершают испытание введением *гистамина раствора Р* в объёме 1,5 мл/кг.

Результаты испытания считают недостоверными, если реакция артериального давления на введение *гистамина раствора Р* в объёме 1,5 мл/кг не превышает реакцию на гистамин в объёме 1,0 мл/кг.

Испытуемый образец не выдерживает испытание, если:

- среднее значение реакции артериального давления на его введение превышает среднее значение реакции на введение гистамина раствора в объёме 1,0 мл/кг;
- любая из инъекций испытуемого образца вызывает более выраженную депрессорную реакцию, чем ответ на *гистамина раствор Р* в объёме 1,5 мл/кг.

Животное не следует использовать для испытаний если:

- любая из инъекций испытуемого образца вызывает более выраженную депрессорную реакцию, чем ответ на *гистамина раствор Р* в объёме 1,5 мл/кг;
- если ответ на введение *гистамина раствора Р* в объёме 1,5 мл/кг, после испытуемого образца меньше, чем средний ответ на инъекции *гистамина раствора Р* в объёме 1,0 мл/кг.

МЕТОДИКА 2

Раствор сравнения. Для приготовления раствора сравнения используют гистамина дигидрохлорид в пересчёте на гистамин-основание (коэффициент пересчёта гистамина дигидрохлорида на гистамин-основание равен 0,6038) и раствор 9 г/л натрия хлорида Р для инъекций или воду для инъекций. Концентрация растворов сравнения должна составлять 0,5 мкг/мл (раствор сравнения 1) и 1,0 мкг/мл (раствор сравнения 2).

Введение растворов на протяжении всего испытания проводят со скоростью 0,1 мл/с и интервалом между введениями не менее 5 мин.

В начале опыта проверяют чувствительность животного к гистамину. Для этого в вену последовательно вводят раствор сравнения 1 и раствор сравнения 2 в объёме 0,2 мл/кг. Животных, у которых при введении раствора сравнения 2 величина артериального давления снизится менее чем на 20 мм рт. ст., из опыта исключают. Раствор сравнения 1 вводят дважды, чтобы подтвердить стабильность реакции артериального давления кошки на гистамин.

Далее кошке однократно вводят испытуемый раствор в обоснованных объёме и концентрации.

При анализе на одном животном двух и более испытуемых образцов перед каждой инъекцией, необходимо проверять величину снижения артериального давления на введение раствора сравнения 1. В случае значительного уменьшения реакции артериального давления на введение раствора сравнения 1 по сравнению с величиной артериального давления, полученной после его введения в начале испытания, необходимо вновь проверить чувствительность животного к действию раствора сравнения 2. Если снижение артериального давления составляет не менее 20 мм рт. ст., продолжают проводить испытание в соответствии с указанными выше требованиями.

Испытуемый образец считают выдержавшим испытание, если в течение 60 с после его введения снижение артериального давления не превышает реакцию на введение раствора сравнения 1.

ПРОЕКТ