

## НОВЫЕ СВЕДЕНИЯ О ТОКСИЧНОСТИ И ОПАСНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

УДК 615.9

DOI: 10.36946/0869-7922-2020-5-57-60

# ТОКСИЧНОСТЬ И ОПАСНОСТЬ ЗОЛМИТРИПТАНА (ДАННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

М.В. Бидевкина<sup>1</sup>, М.И. Голубева<sup>2</sup>,  
И.А. Бобринева<sup>2</sup>, А.В. Лиманцев<sup>1</sup>,  
Т.Н. Потапова<sup>1</sup>, И.Н. Разумная<sup>2</sup>,  
А.Ю. Савченко<sup>3</sup>, Г.В. Раменская<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Научно-исследовательский институт дезинфектологии» Роспотребнадзора, 117246, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>АО «Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ» (АО «ВНЦ БАВ»), 142450, Старая Купавна Московской области, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», 143442, Московская область, Российская Федерация

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

**З**олмитриптан – широко используемое средство против мигрени, относится к группе триптанов второго поколения, обладает выраженным центральным механизмом действия и высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5HT<sub>1D</sub>- и 5HT<sub>1B</sub>-типа. Золмитриптан относится к 3 классу опасности по ГОСТ 12.1.007-76: DL<sub>50</sub> при введении в желудок для мышей самцов 660 (495 ÷ 881) мг/кг, для мышей самок 1045 (749 ÷ 1292) мг/кг. При введении в брюшную полость DL<sub>50</sub> для мышей самцов 172 (131 ÷ 225) мг/кг. Препарат оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз, не раздражает кожу, признаков кожно-резорбтивного действия не выявлено, обладает низкой способностью к кумуляции. Порог острого ингаляционного действия установлен на уровне 0,9 мг/м<sup>3</sup> по влиянию на функциональное состояние нервной системы и печени. Для аэрозоля золмитриптана рекомендован к утверждению ОБУВ в воздухе рабочей зоны 0,01 мг/м<sup>3</sup> и ОБУВ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений 0,0001 мг/м<sup>3</sup>.

**Ключевые слова:** золмитриптан, токсичность, нервная система, печень, крысы, гигиеническое нормирование.

Цит: М.В. Бидевкина, М.И. Голубева, И.А. Бобринева, А.В. Лиманцев, Т.Н. Потапова, И.Н. Разумная, А.Ю. Савченко, Г.В. Раменская. Токсичность и опасность золмитриптана (данные экспериментального исследования). Токсикологический вестник. 2020; 5:57-60

**Бидевкина Марина Васильевна (Bidevkina Marina Vasil'evna)**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора, г. Москва, bidevkinamv@niid.ru;

**Голубева Маргарита Ивановна (Golubeva Margarita Ivanovna)**, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», Старая Купавна Московской области, golubevamargo@mail.ru;

**Бобринева Ирина Алексеевна (Bobrineva Irina Alekseevna)**, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», Старая Купавна Московской области, ural955@mail.ru;

**Лиманцев Анатолий Владимирович (Limantsev Anatoliy Vladimirovich)**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии, г. Москва, av.lim@yandex.ru;

**Потапова Татьяна Николаевна (Potapova Tatyana Nikolaevna)**, старший научный сотрудник лаборатории токсикологии дезинфекционных средств ФБУН НИИ Дезинфектологии, г. Москва, potapovatn@niid.ru;

**Разумная Ирина Николаевна (Razumnaya Irina Nikolaevna)**, старший научный сотрудник лаборатории профилактической токсикологии и гигиены АО «ВНЦ БАВ», Старая Купавна Московской области, irina.r.3@mail.ru;

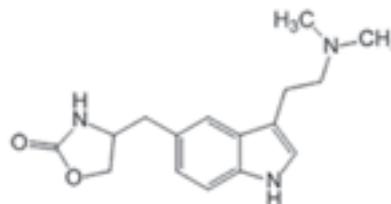
**Савченко Алла Юрьевна (Savchenko Alla Yur'evna)**, старший научный сотрудник ФГБУН НЦБМТ ФМБА России, Московская область, alursav@mail.ru;

**Раменская Галина Владиславовна (Ratenskaya Galina Vladislavovna)**, доктор фармацевтических наук, профессор, директор Института фармации ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России, г. Москва, ratenskaia@mail.ru

**Введение.** Золмитриптан – широко используемое средство против мигрени, относится к группе триптанов второго поколения. Препарат обладает выраженным центральным механизмом действия и высокой селективностью к серотониновым рецепторам 5HT<sub>1D</sub>- и 5HT<sub>1B</sub>-типа. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства обеспечивают продолжительное действие препарата, минимум возвратных головных болей, эффективность в отношении не только головной боли, но и сопутствующих тошноты, света- и звукобоязни. Преимуществами золмитриптана являются высокая клиническая эффективность, быстрое достижение терапевтического уровня препарата в плазме крови и слабое вазоконстрикторное влияние на коронарные сосуды [1, 2]. Золмитриптан применяют внутрь и интраназально (в виде спрея). Рекомендуемая доза для купирования приступа мигрени – 2,5 мг (минимальная суточная терапевтическая доза – МСТД). При возникновении повторных приступов мигрени общая доза золмитриптана, принятая в течение 24 ч, не должна превышать 10 мг (высшая суточная терапевтическая доза – ВСТД).

По данным фармацевтической компании AstraZeneca золмитриптан относится к умеренно опасным веществам при поступлении в организм через желудочно-кишечный тракт. DL<sub>50</sub> для крыс при введении в желудок находится в пределах от 1000 до 1500 мг/кг. Препарат не проявил антигенной активности в тестах активной системной анафилаксии и пассивной кожной анафилаксии. Сведения о мутагенном действии вещества противоречивы: имеются данные об отсутствии и наличии мутагенного эффекта в тестах *in vitro* и *in vivo*. Канцерогенное действие не выявлено в опытах на мышах и крысах при введении вещества в течение 2 лет в дозах до 400 мг/кг в сутки (превышает рекомендуемую терапевтическую дозу для человека примерно в 3000 раз). Введение золмитриптана в этой дозе самкам и самцам крыс не выявило нарушения фертильности. Изучение репродуктивной токсичности препарата проводили на крысах и кроликах при введении вещества внутрь в период органогенеза. Эмбриотоксическое действие препарата выявлено при воздействии доз, токсичных для материнского организма. Настоящее исследование проведено с целью разработки ОБУВ золмитриптана в воздухе рабочей зоны и атмосферного воздуха городских и сельских поселений.

**Материалы и методы исследования.** Международное непатентованное наименование: Золмитриптан (Zolmitriptan). Синонимы: Зомиг, Зомигон, Золмигрен, Рапимиг, Флезол. Химическое название по IUPAC: (4S)-4-[[3-[2-(диметиламино)этил]-1H-индол-5-ил]метил]-2-оксазолидинон. CAS: 139264-17-8. Брутто-формула: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>.



**Рис.** Структурная формула золмитриптана

М. м.: 287,36. Т пл.: 136-140 °С. Агрегатное состояние: белый или почти белый кристаллический порошок.

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с действующими нормативно-методическими документами. Исследование проведено на 150 белых беспородных крысах самцах, 100 белых беспородных мышах, 6 кроликах породы «Советская шиншилла». Статистические группы животных состояли из 6-10 особей. Средние смертельные дозы рассчитывали методом пробит-анализа в модификации В.Б. Прозоровского. Раздражающее действие изучали на кроликах. Кожно-резорбтивное действие препарата оценивали на мышах «пробирочным методом»; кумулятивные свойства изучали методом Лима и соавторов. Исследование острого ингаляционного воздействия на крысах проводили в затравочных камерах объемом 200 литров динамическим способом. Состояние нервной системы оценивали по изменению поведенческих реакций в тестах «открытого поля», «темной камеры с отверстиями» (ТКСО); порога нервно-мышечной возбудимости (СПП), регистрируемого по методу С.В. Сперанского. Функцию дыхательной системы изучали с помощью регистрации частоты дыхания (ЧД), определения количественного и качественного состава клеток смывов из легких и носоглотки по методу Г.С. Комовникова. Измеряли ректальную температуру, частоту сердечных сокращений (ЧСС) крыс. Для оценки функционального состояния печени в сыворотке крови подопытных животных измеряли активность ферментов аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы и холинэстеразы. Функцию почек оценивали по уровню диуреза, содержанию в моче общего белка, мочевины и хлоридов, кроме того, определяли содержание мочевины в сыворотке крови крыс.

Оценку достоверности различия данных подопытной и контрольной групп животных проводили по критерию Стьюдента, руководствуясь 5% (p<0,05) уровнем значимости с учетом числа животных, используемых в каждом опыте.

**Результаты и обсуждение.** Золмитриптан относится к 3 классу опасности по величине DL<sub>50</sub> при

Таблица

## Показатели функционального состояния нервной системы после однократной ингаляции аэрозоля золмитриптана в различных концентрациях

Показатели		Группы 4,8 ± 0,3	Концентрация, мг/м <sup>3</sup>		
			0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,02	
СПП, усл. ед.		Опыт Контроль	4,00 ± 0,18** 5,00 ± 0,15	4,33 ± 0,10* 5,08 ± 0,15	5,10 ± 0,21 5,09 ± 0,19
Открытое поле	Горизонтальная подвижность	Опыт Контроль	23,2 ± 5,3 29,3 ± 3,6	22,7 ± 4,2 20,1 ± 3,4	25,8 ± 4,4 26,3 ± 5,2
		Опыт Контроль	8,3 ± 1,4* 13,5 ± 1,9	7,5 ± 0,9* 11,8 ± 1,2	8,5 ± 1,5 10,3 ± 1,8
	Норки	Опыт Контроль	9,8 ± 1,4 8,5 ± 1,3	7,6 ± 0,9 8,1 ± 0,7	7,4 ± 1,1 7,9 ± 1,3
ТКСО	Латентный период, сек.	Опыт Контроль	23,3 ± 6,7* 57,3 ± 9,9	31,1 ± 4,6* 48,3 ± 5,5	38,4 ± 3,9 43,3 ± 5,6
	Количество выглядываний	Опыт Контроль	10,8 ± 1,9 8,0 ± 0,81	9,6 ± 1,4 7,5 ± 1,1	8,3 ± 1,0 8,9 ± 1,1

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,002$

введении в желудок (по ГОСТ 12.1.007-76): DL<sub>50</sub> для мышей самцов 660 (495 ÷ 881) мг/кг, для мышей самок 1045 (749 ÷ 1292) мг/кг. При введении в брюшную полость по величине DL<sub>50</sub> золмитриптан является малотоксичным веществом (4 класс токсичности по классификации К.К. Сидорова): DL<sub>50</sub> для мышей самцов 172 (131 ÷ 225) мг/кг. После введения препарата у животных наблюдали клинические признаки интоксикации: снижение двигательной активности, слабость, атаксию, судороги, гиперемия ушей и лап, саливацию, сгорбленность, затрудненное дыхание, пилоэрекцию, у отдельных особей – боковое положение.

Золмитриптан оказывает слабое раздражающее действие на слизистые оболочки глаз кроликов, не раздражает кожу. Признаков кожно-резорбтивного действия не выявлено. Коэффициент кумуляции составил 8,7, что свидетельствует о низкой способности препарата к кумуляции в организме. Для определения порога острого ингаляционного действия (L<sub>imas</sub>) аэрозоля золмитриптана были испытаны 3 концентрации: 4,8 ± 0,3; 0,9 ± 0,1 и 0,2 ± 0,02 мг/м<sup>3</sup>. Аэрозоль золмитриптана при ингаляции в максимальной испытанной концентрации оказывал влияние на показатели функционального состояния нервной, дыхательной систем и печени экспериментальных животных. У крыс зарегистрировано снижение СПП, вертикальной компоненты двигательной активности в тесте «открытое по-

ле» и латентного периода первого выглядывания в тесте «ТКСО» (табл.), выявлено снижение ЧД (опыт: 105,0 ± 1,4; контроль: 142,7 ± 11,4 дых./мин;  $p < 0,01$ ), увеличение относительного количества нейтрофилов в смывах из носоглотки (опыт: 52,0 ± 6,0; контроль: 46,0 ± 1,3 кл/мкл;  $p < 0,05$ ) и из легких (опыт: 37,0 ± 3,1; контроль: 23,1 ± 2,0 кл/мкл;  $p < 0,05$ ). ЧСС, ректальная температура, состав периферической крови подопытных животных не отличись от контроля. Биохимический анализ сыворотки крови показал повышение активности АЛТ в сыворотке крови (опыт: 72,4 ± 8,1; контроль: 50,5 ± 3,1 Е/л;  $p < 0,05$ ). При изучении показателей функции почек у подопытных крыс не отмечено изменений.

После ингаляции аэрозоля золмитриптана в концентрации 0,9 мг/м<sup>3</sup> у подопытных крыс изменялись показатели функционального состояния нервной системы и печени. Отмечено снижение СПП, вертикальной компоненты двигательной активности в тесте «открытое поле» и латентного периода первого выглядывания в тесте «ТКСО» (табл.), а также повышение активности АЛТ в сыворотке крови (опыт: 58,2 ± 4,6; контроль: 45,6 ± 3,2 Е/л;  $p < 0,05$ ). Ингаляция золмитриптана в концентрации 0,2 мг/м<sup>3</sup> не вызывала у подопытных крыс каких-либо изменений регистрируемых показателей. Таким образом, L<sub>imas</sub> золмитриптана находится на уровне 0,9 мг/м<sup>3</sup> по влиянию на показатели функционального состо-

яния нервной системы и печени. Прогноз безопасного уровня золмитриптана в воздухе рабочей зоны проводили с учетом установленного Limac ( $0,9 \text{ мг/м}^3$ ), а также МСТД ( $2,5 \text{ мг}$ ) и ВСТД ( $10 \text{ мг}$ ).

**Заключение.** Рекомендуемый ОБУВ аэрозоля золмитриптана в воздухе рабочей зоны  $0,01 \text{ мг/м}^3$ . С учетом максимального поглощения вещества в

течение рабочей смены в организм работающего может попасть  $0,1 \text{ мг}$ , что в 25 раз меньше МСТД и в 100 раз меньше ВСТД. Метод определения в воздухе – спектрофотометрический, диапазон измеряемых концентраций  $0,1- 0,7 \text{ мг/м}^3$ . Рекомендуемый ОБУВ аэрозоля золмитриптана в атмосферном воздухе городских и сельских поселений  $0,0001 \text{ мг/м}^3$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калашникова Л.А. Зомиг – новый селективный агонист серотониновых рецепторов в лечении приступа мигрени. Неврологический журнал; 1999; 4 (4): 37-40.
2. Эволюция взглядов на причины развития мигрени. Международный невро-

логический журнал; 2009; 5(27). Available at: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/11306](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/11306) (дата обращения 02 августа, 2019).

## REFERENCES:

1. Kalashnikova L.A. Zomig – a new selective serotonin receptor agonist in the treatment of migraine attacks. Neurological journal; 1999; 4 (4): 37-40 (in Russian).
2. Evolution of views on the causes of migraines. International neurological journal;

2009; 5(27). Available at: [http://www.mif-ua.com/archive/article\\_print/11306](http://www.mif-ua.com/archive/article_print/11306) (accessed 02 August, 2019) (in Russian).

*M.V. Bidevkina<sup>1</sup>, M.I. Golubeva<sup>2</sup>, I.A. Bobrineva<sup>2</sup>, A.V. Limantsev<sup>1</sup>, T.N. Potapova<sup>1</sup>, I.N. Razumnaya<sup>2</sup>, A.Yu. Savchenko<sup>3</sup>, G.V. Ramenskaya<sup>4</sup>*

## TOXICITY AND HAZARD OF ZOLMITRIPTAN (EXPERIMENTAL STUDY)

<sup>1</sup>Scientific Research Disinfectology Institute of Rospotrebnadzor, 117246, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Joint-Stock Company «All-Union Scientific Center for the Safety of Biologically Active Compounds», 142450, Staraya Kupavna, Moscow region, Russian Federation

<sup>3</sup>Scientific Center for Biomedical Technology of the Federal Medical Biological Agency of the Russian Federation, 143442, Svetlye Gory Village, Krasnogorsk District, Moscow region, Russian Federation

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

Zolmitriptan is a widely used antimigraine drug, belongs to the group of second-generation tryptans, has a pronounced central mechanism of action and high selectivity to serotonin receptors of 5HT<sub>1D</sub>- and 5HT<sub>1B</sub>-types. Zolmitriptan belongs to hazard class 3 according to GOST 12.1.007-76: DL<sub>50</sub> are 660 (495 - 881) mg/kg for male mice and 1045 (749 - 1292) mg/kg for female mice when administered into the stomach. When injected into the abdominal cavity, DL<sub>50</sub> is 172 (131 - 225) mg/kg for male mice. The drug has a weak irritating effect on the mucous membranes of the eyes, does not irritate the skin, there are no signs of skin-resorptive action, and has a low ability to accumulate. The threshold of acute inhalation action is set at  $0,9 \text{ мг/м}^3$  for the effect on the functional state of the nervous system and liver. For the zolmitriptan aerosol, it is recommended to approve the tentative safe exposure level in the air of the working area at  $0,01 \text{ мг/м}^3$  and the tentative safe exposure level in the atmospheric air of urban and rural settlements at  $0,0001 \text{ мг/м}^3$ .

**Keywords:** *zolmitriptan, toxicity, nervous system, liver, rats, hygiene standards.*

Quote: M.V. Bidevkina, M.I. Golubeva, I.A. Bobrineva, A.V. Limantsev, T.N. Potapova, I.N. Razumnaya, A.Yu. Savchenko, G.V. Ramenskaya. Toxicity and hazard of zolmitriptan (experimental study). Toxicological Review. 2020; 5:57-60

Материал поступил в редакцию 10.08.2019 г.

