



"УТВЕРЖДАЮ"

Директор НИИД, академик РАМН

Научно

М.Г. Шандала

1999 г.

**Научный отчет о токсичности и опасности
дезинфицирующего средства Полисепт
(фирмы «Фарма-Покров», Россия)**

Дезинфицирующее средство Полисепт в виде порошка и 25% водного концентрата зарегистрировано в Российской Федерации (№0017-05-94 от 19 июня 1997г.) на фирму - производителя ГП «Фарма»-130» (г. Покров, Россия). В настоящее время в связи с переименованием фирмы поданы документы в ФК на переоформление документов на фирму «Фарма-Покров», Россия.

Полисепт обладает высокой бактерицидной активностью и предназначен для проведения профилактической, текущей и заключительной дезинфекции в ЛПУ и очагах инфекционных заболеваний бактериальной этиологии. Для дезинфекции используется 1-2-5 %% водные растворы Полисепта (здесь и далее концентрации растворов приводятся по ДВ).

На основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида зарегистрирован ряд дезинфицирующих препаратов: Метацид, Биор-1, Демос, Инкрасепт-10А, которые широко используются лечебно-профилактических учреждениях, на предприятиях пищевой промышленности и на объектах коммунального хозяйства.

Характеристика действующего вещества

Полигексаметиленгуанидин гидрохлорид (ПГМГ) является полимерным катионным ПАВ, с мол.массой от 1 тыс. до 30 тыс., t пл.- 100 - 120оС, хорошо растворим в воде, не имеет запаха. Рн 1% водного раствора - 6-8.

Исследованиями (1,2) установлено, что по острой токсичности в желудок ПГМГ относится к 3 классу умеренно опасных веществ (ЛД50 для крыс - 350, 815 и 930 мг/кг, мышей - 625 мг/кг, морских свинок - 986 мг/кг). Разброс

доз объясняется разной молекулярной массой изучаемых образцов вещества и степенью чистоты вещества). При нанесении на кожу ЛД₅₀ составляет 8900 мг/кг (4 класс малоопасных веществ).

В условиях воздействия насыщающих концентраций паров нативного вещества и его 20% водного раствора признаков интоксикации и гибели мышей не отмечено ни во время экспозиции, ни в последующие 2 недели наблюдения.

Ингаляционную опасность ПГМГ (метацида) изучали в затравочных камерах при моделировании режима протирания (статические условия) с химико-аналитическим контролем концентраций паров вещества в воздухе камер (1). Животные (крысы) подвергались воздействию паров метацида круглосуточно в течение месяца. Токсикологическую камеру объемом 1 м³ дважды в день обрабатывали 2% раствором метацида из расчета 200 мл/м². Обследование животных по ряду показателей, характеризующих функциональное состояние основных органов и систем организма, не выявило различий между опытными и контрольными группами (показатели состояния нервной системы, частота дыхания, состав периферической крови, функция печени и почек). В силу низкой летучести метацид в паровой фазе в воздухе затравочных камер не обнаруживался. В связи с этим было рекомендовано применять средство методом протирания без защиты органов дыхания.

Аллергенные свойства вещества изучались при комплексной внутрикожной и накожной сенсibilизации морских свинок (метод Алексеевой-Петкевич). После 30-ти дневных аппликаций отмечено увеличение уровня гистамина в крови. Наличие слабого аллергенного действия у вещества отмечают также и другие исследователи (2).

Местно - раздражающее действие вещества в концентрациях 2 - 5 - 10 %% изучалось на кроликах, морских свинках и мышах. Однократные аппликации указанных растворов вещества на 4 часа не вызывали изменений кожи животных. При повторных аппликациях вещества в 2 % концентрации в течение 30 дней отмечены явления раздражения разной степени выраженности в виде эритемы и отека, начиная с 7 дня. При увеличении концентрации метацида картина раздражения кожи у всех видов животных усиливалась.

Учитывая, что Полисепт на поверхностях образует пленку, был разработан режим смываемости средства с посуды. Обеззараживание посуды проводили 2 % растворами средства. После обработки комплекта посуды дезинфектантом и последующего мытья её хозяйственным мылом в смывных водах (2 литра) обнаружено 5 мг ПГМГ, т.е. в одном литре около 2,5 мг (мг/л) . В хроническом эксперименте на животных была установлена МНД (максимально-недействующая доза) на уровне 0,15 мг/кг и рекомендован ОБУВ для воды водоемов на уровне 1 мг/л (3) . В пересчете на вес тела человека и максимально выпитый объем воды человеком – около 3 л , определяемое количество ПГМГ на поверхности посуды, контактирующей с пищей, можно считать безопасным. Таким образом, препарат ПГМГ в виде 1 и 2% % растворов может применяться для мытья посуды с последующим промыванием её горячей водой.

В подостром и хроническом опытах на теплокровных животных при пероральном введении в дозах 1/10 – 1/5000 ЛД₅₀ проводились динамические наблюдения с использованием 25 тестов, что позволило изучить возможное неблагоприятное действие вещества на теплокровный организм по общетоксическим и специфическим показателям: морфология периферической крови, функциональное состояние печени и почек, белковый и жировой обмен, гонадотоксический эффект. В результате исследований установлено, что недействующая доза вещества составила 0,15 мг/кг. Сопоставление пороговых концентраций по 3 показателям вредности позволило рекомендовать в качестве ОБУВ в воде водоемов 1 мг/л по санитарно-токсикологическому признаку вредности(3) .

Таким образом, по острой токсичности в желудок ПГМГ относится к 3 классу умеренно опасных веществ, а при ингаляции и нанесении на кожу – к 4 классу малоопасных веществ. Вещество малокумулятивно. Лимитирующими эффектами являются кожно-раздражающий, гемолитический и нейротоксический. Отмечено наличие слабого аллергенного эффекта при эпикутанном воздействии. Отдаленные эффекты не установлены (гонадотропный, эмбриотропный, мутагенный, канцерогенный) . Ингаляционное воздействие ПГМГ в виде паров в чистом виде (нагретом и охлажденном) , а также в виде вод-

ных растворов однократно (25%) и повторно (2%) в течение месяца не вызывало у животных проявлений отравления.

Для ПГМГ установлена ПДУ на кожу на уровне 0,01 мг/см² (4 класс малотоксичных веществ) и ОБУВ в воде водоемов по санитарно-токсикологическому признаку вредности, равная 1 мг/л. Попадание ПГМГ в воздух рабочей зоны в виде паров и аэрозоля исключено в силу его физико-химических свойств: высокого молекулярного веса и температуры плавления -100-120 ОС, низкой упругости пара и летучести. С учетом малой тонажности производства и небольшого количества работающих, в настоящее время не требуется гигиенического нормирования ПГМГ в воздухе рабочей зоны (решение Комиссии по санитарно-эпидемиологическому нормированию промышленных веществ в воздухе рабочей зоны от 12.03.1998 г).

Материалы и методы

Химическими исследованиями подтверждено соответствие вновь представленных образцов препарата ранее изученным. Количество ДВ соответствует нормативной документации.

В связи с этим был проведен эксперимент по сокращенной программе с определением параметров острой токсичности: средне-смертельной дозы при введении в желудок, ингаляционной токсичности в условиях насыщающей концентрации паров препарата и острого местно-раздражающего действия на кожные покровы.

LD₅₀ средства при введении в желудок крыс определяли методом одной точки. Средство в виде 10% водного раствора вводили в желудок через зонд. Длительность наблюдения за животными 2 недели. Исследование ингаляционной опасности в насыщающих концентрациях паров средства в нативном виде проводили в герметичном эксикаторе при нормальном атмосферном и температурном режиме (20-22 ОС). Острое местно-раздражающее действие определяли на морских свинках при воздействии 25% раствора и рабочих растворов.

Воздействие Полисепта на кожу морских свинок осуществляли открытым способом на предварительно выстриженные участки кожи площадью 3 x 4 см. Препарат в виде 10 - 5 - 2 %% водных растворов по 0,2 мл наносили на кожу животных на 4 часа, после чего смывали теплой водой.

Исследования проведены на нескольких видах лабораторных животных (крысы, мыши, морские свинки). Животные содержались в виварии института на стандартном пищевом рационе. Подопытные группы животных состояли из 6-10 особей в зависимости от задач исследований.

Результаты лабораторных исследований

Образец препарата представлен фирмой в виде 25% водного раствора (прозрачная легкоподвижная жидкость) и крупнокристаллического порошка слегка желтоватого цвета.

Объем токсикологической исследований включал следующие эксперименты:

- определение параметров острой токсичности при введении в желудок и ингаляционном воздействии;
- изучение местно-раздражающих свойств при аппликации на кожу в остром опыте.

Острая токсичность. В желудок крыс вводили вещество в виде 10% водных растворов в дозе 500 мг/кг. От введенной дозы погибло 33% животных в течение 1-х суток.

В эксперименте установлено, что ЛД₅₀ при введении в желудок крыс составляет 630 мг/кг. Клиническая картина острой интоксикации характеризовалась угнетением двигательной активности, нарушением координации движений, глубоким прерывистым дыханием, клоно-тоническими судорогами.

Ингаляционное воздействие паров препарата изучено на мышах в условиях, близких к насыщающей концентрации при 60 минутной экспозиции. Насыщающие концентрации паров вещества создавались в герметичном эксикаторе при нахождении в нем 25% раствора Полисепта в течение суток при нормальных условиях атмосферы и температуры воздуха. Признаков интоксикации у мышей не наблюдалось ни в период экспозиции, ни в последующие 2 недели наблюдения, что позволяет отнести вещество к 4 классу мало опасных соединений.

Местно-раздражающее действие на кожу. Воздействие Полисепта на предварительно выстриженные участки кожи морских свинок в виде 10 - 5 - 2 % водных растворов на 4 часа не привело к развитию гиперемии, отека и каких-либо других признаков воспалительной реакции на участках аппликации (толщина кожной складки в контроле - 2,62±0,07

мм и на участке аппликации максимального 10% раствора - 2, 67+0,08 мм) .

В результате опыта не выявлено раздражающего действия препарата при однократных аппликациях его в указанных разведениях на кожные покровы морских свинок.

Проведено сравнение по ряду параметров токсичности ранее изученного образца и нового образца Полисепта. Результаты представлены в таблице.

Сравнение токсичности старого и нового образцов средства Полисепт

Показатели	Старый образец*	Новый образец
ЛД ₅₀ при введении в желудок крыс, мг/кг, класс опасности	500 3 класс	630 3 класс
Ингаляционная опасность по степени летучести (25% концентрат), класс опасности	малоопасно 4 класс	малоопасно 4 класс
Местно-раздражающее действие (однократно 25% концентрат), баллы	0	0

Из представленных данных видно, что по токсичности старый и новый образцы находятся на одном уровне.

* Полисепт произведена ЗАО «Биохимзкс» г. Москва.

заключение

В эксперименте на млекопитающих животных установлено, что средство Полисепт по острой токсичности при введении в желудок и нанесении на кожу согласно классификации ГОСТа 12.1.007-76 относится к 3 и 4 классу умеренно и малоопасных соединений (ЛД₅₀ 630 мг/кг и более 2500 мг/кг соответственно) .

Местно-раздражающие действие его при однократной аппликации не выражено. Повторное нанесение в течение 2-х недель на кожу Полисепта в концентрациях 2 - 10 % вызывает разной степени выраженности воспалительные явления. В связи с чем рекомендована защита кожи рук перчатками. Внесение препарата (2%) в конъюнктивальный мешок глаза вызывает умеренно выраженное раздражение слизистых оболочек. Полисепт не проникает через неповрежденную кожу и

не кумулирует в организме (К кум -5) . Сенсibiliзирующие свойства у препарата выражены слабо.

Сравнение токсичности старого и нового образцов показало, что они находятся на одном уровне. Разработанные ранее режимы применения и меры предосторожности при работе со средством сохраняются.

Учитывая низкую летучесть и слабо выраженные местно-раздражающие свойства срдэдство Полисепт может быть рекомендовано для применения в быту в концентрациях 2-5% для протирания поверхностей нежилых помещений с защитой кожи рук резиновыми перчатками.

Старший научный
сотрудник лаборатории
токсикологии, к.б.н.



Р.П.Родионова

Литература

1. Родионова Р. П., Сташ Е. Н. - Токсичность и опасность дезинфицирующего средства метацид. В сб. Современные методы и средства дезинфекции и стерилизации. 1989, с.58-62.
2. Баркова Н.П. Научный отчёт «Результаты исследований перспективных солей полигексаметиленгуанидина с целью внедрения их в народное хозяйство и медицину». Институт биофизики (филиал № 5) г. Ангарск 1992г, 142 с.
3. Кондрашов С.А.- Гигиеническая оценка нового полимерного флокулянта ПГМГ. В ж. «Гигиена и санитария», 1992, № 3, с.11-13.
4. Отчет о токсичности и опасности дезинфицирующего средства Полисепт. 1998 г. Р.П.Родионова

