

**Информация для цитирования:**

Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М. ИЗУЧЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО И ЛЕТАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ПРИМЕСИ ПИРИДИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ // Медицина в Кузбассе. 2024. №4. С. 80-84.

**Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М.**

Российский центр судебно-медицинской экспертизы Минздрава России,  
г. Москва, Россия



## ИЗУЧЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ ТОКСИЧЕСКОГО И ЛЕТАЛЬНОГО ВЛИЯНИЯ ПРИМЕСИ ПИРИДИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ

Пиридин входит в состав некоторых лекарственных препаратов в качестве примеси, так как используется при синтезе на фармацевтическом производстве. Пиридин проявляет токсические свойства на организм человека. Ввиду большой токсичности пиридин относится ко второму классу опасности, что соответствует высокоопасному веществу. Установлено влияние на факт отравления и летального исхода за счет наличия данной примеси. Описан случай из практики, который позволяет объективно оценивать влияние на организм пиридина, что облегчит подход к исследованию при производстве судебно-медицинской экспертизы.

**Цель исследования** – установить возможное влияние наличия пиридина в лекарственной форме цефтазидима на факт наступления клинической смерти после инфузионной терапии.

**Материалы и методы.** Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для установления количественного содержания пиридина в лекарственной форме цефтазидима и ретроспективный анализ медицинской документации пациента. Токсический эффект пиридина, содержащегося в цефтазидиме и образующегося за 24-часовой период, может оказать токсичность на организм человека, следовательно суточное введение пиридина составило 18 мг.

**Результаты.** Однако после теоретического перерасчета на инъекционный путь введения летальная доза пиридина при инъекционном пути введения составляет около 3 г для среднего статистического человека, то есть суточная доза пиридина более чем в 100 раз меньше смертельной дозы.

**Заключение.** Определено, что при назначении курсового приема лекарственным препаратом количество введенного инъекционно препарата цефтазидим не может вызвать клиническую смерть за счет наличия в нем примеси пиридина, которое явилось незначительным для организма человека.

**Ключевые слова:** пиридин; цефтазидим; отравление; судебно-медицинская экспертиза

**Volkova A.A., Kalekin R.A., Orlova A.M.**

Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia

### TO STUDY THE PROBABILITY OF TOXIC AND LETHAL EFFECTS OF PYRIDINE ADMIXTURE IN MEDICINAL PRODUCTS

Pyridine is included in the composition of some drugs as an impurity, as it is used in the synthesis of pharmaceutical production. Pyridine exhibits toxic properties on the human body. Due to its high toxicity, pyridine belongs to the second hazard class, which corresponds to a highly dangerous substance. The influence on the fact of poisoning and death due to the presence of this impurity has been established. A case from practice is described, which allows an objective assessment of the effect of pyridine on the body, which will facilitate the approach to research in the production of forensic medical examination.

**The aim of the research** was to determine the possible effect of the presence of pyridine in the dosage form of ceftazidime on the fact of clinical death after infusion therapy to the patient.

**Materials and methods.** A method of high-performance liquid chromatography to establish the quantitative content of pyridine in the dosage form of ceftazidime and a retrospective analysis of the patient's medical documentation. The toxic effect of pyridine contained in ceftazidime formed over a 24-hour period can have toxicity on the human body, therefore, the daily administration of pyridine was 18 mg.

**Results.** However, after theoretical recalculation to the injection route of administration, the lethal dose of pyridine with the injection route of administration is about 3 g for the average statistical person, that is, the daily dose of pyridine is more than 100 times less than the lethal dose.

**Conclusion.** It was determined that when prescribing a course of administration with a drug, the amount of the injected ceftazidime drug cannot cause clinical death due to the presence of pyridine admixture in it, which was insignificant for the human body.

**Key words:** pyridine; ceftazidime; poisoning; forensic medical examination

Пиридин (азациклогексатриен) был впервые синтезирован в 1876 году из ацетилен и цианистого водорода [1]. Более богатый источник был обнаружен

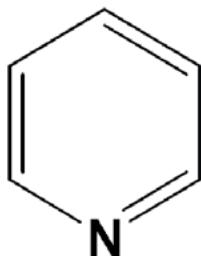
в каменноугольной смоле, конденсате из коксовых печей в сталелитейной промышленности. Пиридиновые основания находятся в легкой и сред-

ней масляной фракциях каменноугольной смолы и включают пиридин, пиколины и высшие гомологи. Пиридин коммерчески производится из каменноугольной смолы с 1920-х годов. В течение 1950-х годов были разработаны синтетические процессы, обеспечивающие альтернативу изоляции из источников каменноугольной смолы. Ввиду большой токсичности, пиридин относится ко второму классу опасности [2], что соответствует высокоопасному веществу [3].

Пиридин широко используется в качестве растворителя в органической химии и в промышленной практике. Он используется в качестве растворителя для красок, резины, фармацевтических препаратов, поликарбонатных смол и текстильных гидрофобизаторов. Большие количества пиридина используются в качестве промежуточного продукта при производстве замещенных пиридинов, пиперидина, агрохимикатов, фармацевтических препаратов и других продуктов [4].

Структурная формула пиридина представлена на рисунке [5].

Рисунок  
Структурная формула пиридина  
Figure  
The structural formula of pyridine



При производстве фармацевтической субстанции лекарственного препарата цефтазидима используется пиридин [6]. Лекарственный препарат цефтазидим относится к фармакологической группе антибиотик цефалоспоринового ряда [7-9]. Ряд примесей, полученных в процессе синтеза [10], могут быть токсичными для человека при большом содержании, поэтому ряд лекарственных препаратов перед попаданием в медицинский оборот проходят контроль качества, в том числе по нормированию количественного содержания примесей [11].

В качестве примера можно посмотреть на обобщенный теоретический прием пациентом, который может случиться:

После инфузионной терапии лекарственным препаратом, содержащим действующее вещество цефтазидим, больному резко стало плохо, выраженная одышка, цианоз верхней половины тела, потеря сознания. Пациент без сознания, верхняя половина туловища цианотичная, пульса нет, не дышит, зрачки узкие. На основании этих фармакологических эффектов необходимо проведение реанимационных мероприятий. В стационаре у пациента X. может на-

ступить клиническая смерть, которая может проявиться в качестве нежелательной реакции на цефтазидим.

Побочные эффекты цефтазидима обширные и оказывают негативное действие на следующие физиологические системы человека — нарушения со стороны крови и лимфатической, иммунной и нервной систем, со стороны сосудов, со стороны желудочно-кишечного тракта, печени и желчевыводящих путей, со стороны кожи и подкожных тканей, почек и мочевыводящих путей, общие реакции и реакции в месте введения.

Все побочные эффекты могут происходить на фоне приема лекарственного препарата с действующим веществом в качестве основного. Длительность терапии предполагает введение цефтазидима в дозе 4,0 г по 2 раза в день внутривенно капельно в течение 7 дней.

**Цель исследования** — установить возможное влияние наличия примеси пиридина в лекарственной форме, на примере цефтазидима, на факт наступления токсического или летального воздействия после инфузионной терапии человеку.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод высокоэффективной жидкостной хроматографии для установления количественного содержания пиридина в лекарственной форме цефтазидима. Ретроспективный анализ обезличенных медицинских документов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленной цели нами было определено 4 вектора исследования — симптомы отравления пиридином, размер летальной дозы, токсичность введенной дозы и влияние кумулятивного эффекта пиридина на токсичность.

### Определение симптомов отравления пиридином, в том числе с учетом концентрации

Клинические симптомы интоксикации пиридином включают нарушение деятельности желудочно-кишечного тракта и диарею, боли в животе и тошноту, слабость, головные боли, бессонницу и нервозность. Невысокие концентрации, не вызывающие явных клинических симптомов, могут привести к различной степени поражения печени. Почки менее чувствительны к пиридину, чем печень. Пиридин и его производные вызывают местное раздражение при контакте с кожей, слизистыми оболочками и роговицей [12]. Вдыхание рабочими паров пиридина в концентрации около 125 ppm [405 мг/м<sup>3</sup>] в течение 4 часов в день в течение одной-двух недель приводило к головной боли, головокружению, бессоннице, тошноте и анорексии [13]. Наиболее важные симптомы и воздействия пиридина на организм, как острые, так и замедленные — раздражение, головная боль, тошнота, рвота, затрудненное дыхание, сосудистый коллапс [14].

### Определение летальной дозы пиридина, которая может вызывать клиническую смерть у здорового человека (расчетные данные)

Согласно данным научной литературы, прием внутрь примерно 500 мг/кг пиридина может вызвать тошноту, головокружение, боль в животе и заложенность легких с последующей смертью через 43 часа [13]. Острая токсичность определяется смертельной дозой 50 %: LD<sub>50</sub> соответствует дозе тестируемого вещества, вызывая 50 % летальность в течение заданного интервала времени. Острая токсичность пиридина при оральном пути введения составляет для крыс LD<sub>50</sub> > 800 – < 1600 мг/кг, при кожном пути воздействия составляет для кроликов LD<sub>50</sub> > 1000 – < 2000 мг/кг [13]. Используя рекомендованную таблицу пересчета доз [15], получается: 800 мг/кг ÷ 6 (коэффициент крысы) = 133 мг/кг. Возможно предположить, что летальную дозу пиридина инъекционного рассчитать в диапазоне, составляющем 1/3 от дозы пероральной, по литературным данным на примере расчета дозы морфина [16] и составит 133 мг/кг ÷ 3 = 44 мг/кг. Учитывая вес среднестатистического человека в 70 кг, можно предположить, что летальная доза пиридина при инъекционном пути введения составляет от 44 мг/кг × 70 = 3080 мг, что составляет 3 г / человека.

Таким образом, пиридин в концентрации приблизительно от 133 мг/кг при пероральном (через рот) и при инъекционном пути введения приблизительно от 44 мг/кг может вызвать клиническую смерть у среднестатистического здорового человека.

### Воздействие на организм человека пиридина с учетом курса терапии, размера и кратности доз для проявления токсического эффекта и наступления смерти

Суточная доза цефтазидима составляет 4000 мг × 2 раза = 8000 мг. За весь период лечения в течение 7 дней пациенту X. может быть введено цефтазидима 8000 мг × 7 дней = 56000 мг. При исследовании методом высокоэффективной жидкостной хроматографии лекарственного препарата цефтазидима определено содержание в них пиридина в количестве 0,21 %. То есть, в сутки вводилось инъекционно пиридина 8000 мг × 0,21 % = 16,8 мг пиридина. Согласно вышеизложенному, смертельная доза для человека пиридина при инъекционном пути введения может составить 3000 мг, то есть суточная доза в 179 раз меньше смертельной дозы. За весь период лечения лекарственным препаратом пациенту X. может быть введено 56000 мг × 0,21 % = 117,6 мг пиридина, что почти в 24 раза меньше смертельной дозы, хотя доза пиридина 126 мг за весь период ле-

чения не может оказаться одновременно в организме даже с учетом кумуляции. Считается, что токсический эффект пиридина, содержащегося в цефтазидиме, образующегося за 24-часовой период (сутки), может оказать токсичность на организм человека [17], следовательно стоит ориентироваться на суточное введение пиридина, что составляет 18 мг.

Таким образом, с учетом вышеприведенного расчета любой введенный лекарственный препарат (на примере цефтазидима) не может оказать токсическое воздействие и вызвать клиническую смерть за счет наличия в нем примеси пиридина.

### Влияние кумулятивного эффекта пиридина в организме человека

Не представляется возможным предоставить информацию по этому пункту ввиду отсутствия в научно-практической литературе данных о кумулятивных свойствах пиридина. Однако имеются данные, что производные пиридина обладают слабой кумулятивной способностью (Метод Lim et al., 1/10DL<sub>50</sub>, в/ж, крысы, C<sub>sum</sub> > 5) [18] и выводятся из организма в течение суток до 90 % [19]. В отношении рассматриваемого случая, анализ представленных данных не позволяет утверждать об усилении токсического эффекта пиридина за счет кумуляции в организме [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсический эффект пиридина, содержащегося в цефтазидиме образующегося за 24-часовой период, может оказать токсичность на организм человека, следовательно, суточное введение пиридина должно было составить 18 мг. Однако после теоретического перерасчета на инъекционный путь введения летальная доза пиридина при инъекционном пути введения составляет около 3 г для среднего статистического человека, то есть суточная доза пиридина, введенного пациенту X, более чем в 100 раз меньше смертельной дозы.

Таким образом, установленное количество введенного инъекционно препарата цефтазидим не может вызвать клиническую смерть за счет наличия в нем примеси пиридина, которое явилось незначительным для организма человека.

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА REFERENCES:

1. Tahir T, Ashfaq M, Saleem M, Rafiq M, Shahzad MI, Kotwica-Mojzych K, Mojzych M. Pyridine Scaffolds, Phenols and Derivatives of Azo Moiety: Current Therapeutic Perspectives. *Molecules*. 2021; 26(16): 4872. doi: 10.3390/molecules26164872
2. Metodika provedenija special'noj ocenki uslovij truda, utverzhdennoj prikazom Ministerstva truda i social'noj zashhity RF ot 24 janvarja 2014 g. № 33n. Prilozhenie № 2. Perechen' veshhestv razdrzhajushhego dejstvija. Russian (Методика про-

ведения специальной оценки условий труда, утвержденной приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 24 января 2014 г. № 33н. Приложение № 2. Перечень веществ раздражающего действия.)

3. Postanovlenie Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 13 fevralja 2018 g. № 25 "Ob utverzhdenii gigenicheskikh normativov GN 2.2.5.3532-18 "Predel'no dopustimye koncentracii (PDK) vrednykh veshhestv v vozduhe rabochej zony". Russian (Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13 февраля 2018 г. № 25 «Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.2.5.3532-18 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны».)
4. Huszár J, Bozó É, Beke G, Katalin Szalai K, Kardos P, Boros A, et al. hERG Optimization of Benzofuro-Pyridine and Pyrazino-Indole Derivatives as MCHR1 Antagonists. *Chem Med Chem*. 2022; 17(7): e202100707. doi: 10.1002/cmdc.202100707
5. Ishigeev RS, Shkurchenko IV, Potapov VA, Zinchenko SV, Amosova SV. Synthesis of new condensed derivatives of pyridine. *International journal of applied and fundamental research*. 2019; 10(2): 351-355. Russian (Ишигеев Р.С., Шкурченко И.В., Потапов В.А., Зинченко С.В., Амосова С.В. Синтез новых конденсированных производных пиридина //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. Т. 10, № 2. С. 351-355.)
6. Sklyarenko AV, Groshkova IA, Gorbunov NA, Yarotsky SV. Biocatalytic synthesis of new cephalosporins using immobilized cephalosporin-acid synthetase. *Biotechnologiya*. 2022; 38(2): 43-56. Russian (Скляренко А.В., Грошкова И.А., Горбунов Н.А., Яроцкий С.В. Биокаталитический синтез новых цефалоспоринов с использованием иммобилизованной синтетазы цефалоспоринов-кислот //Биотехнология. 2022. Т. 38, № 2. С. 43-56.) doi: 10.56304/S0234275822020089
7. Amelina EL, Krasovskiy SA, Melikhov OG. Ceftazidime/avibactam in the treatment of exacerbation of a chronic respiratory infection in patients with cystic fibrosis: dynamics of clinical, microbiological, and functional parameters. *Pulmonologiya*. 2022; 32(5): 737-744. Russian (Амелина Е.Л., Красовский С.А., Мелихов О.Г. Цефтазидим/авибактам в лечении обострения хронической респираторной инфекции у больных муковисцидозом: динамика клинических, микробиологических и функциональных показателей //Ппульмонология. 2022. Т. 32, № 5. С. 737-744.) doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-5-737-744
8. Bianco G, Boattini M, Comini S, Iannaccone M, Bondi A, Cavallo R, Costa C. In vitro activity of cefiderocol against ceftazidime-avibactam susceptible and resistant KPC-producing Enterobacterales: cross-resistance and synergistic effects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022; 41(1): 63-70. doi: 10.1007/s10096-021-04341-z
9. El-Mahdy R, Mahmoud R, Shrief R. Characterization of E. coli Phylogroups Causing Catheter-Associated Urinary Tract Infection. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 3183-3193. doi: 10.2147/IDR.S325770
10. Zhai L, He L, Liu Y, Myo KK, Iqbal Z, Sun J, et al. Synthesis and Antibacterial Activities of Amidine Substituted Monocyclic  $\beta$ -Lactams. *Med Chem*. 2022; 18(5): 574-588. doi: 10.2174/1573406417666210830122954
11. Orlova AM, Kalekin RA, Volkova AA, Nevmyatova SR, Polushkina NV. Detection of clobazam in urine by thin-layer chromatography. *Proceedings of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy*. 2021; 3: 106-113. Russian (Орлова А.М., Калекин Р.А., Волкова А.А., Невмятова С.Р., Полушкина Н.В. Обнаружение клобазам в моче методом тонкослойной хроматографии //Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2021. № 3. С. 106-113.)
12. Bibik EYu, Krivokolysko BS, Burdeynaya AA, Samokish AA, Venidiktova YuS, Zabolotnaya NG, et al. Study of acute oral toxicity of partially hydrogen pyridines produced cyanotioacetamide in vivo. *Morfologicheskij al'manah imeni V.G. Koveshnikova*. 2019; 17(3): 66-67. Russian (Бибик Е.Ю., Кривоколыско Б.С., Бурдейная А.А. Самокиш А.А., Венидиктова Ю.С., Заболотная Н.Г. и др. Изучение острой пероральной токсичности частично гидрированных пиридинов, производных цианотиоацетамида in vivo //Морфологический альманах им. В.Г. Ковешникова. 2019. Т. 17, № 3. С. 66-67.)
13. Jori A, Calamari D, Cattabeni F, Di Domenico A, Galli CL, Galli E, Silano V. Ecotoxicological profile of pyridine. *Ecotoxicol Environ Saf*. 1983; 7(3): 251-275. doi: 10.1016/0147-6513(83)90071-4
14. Passport bezopasnosti GOST 30333-2007. Piridin  $\geq$  99%, dlja sinteza. Nomer stat'i: CP07. Versija: GHS 3 ru. Data sostavlenija: 24.01.2018. Russian (Паспорт безопасности GOST 30333-2007. Пиридин  $\geq$  99%, для синтеза. Номер статьи: CP07. Версия: GHS 3 ru. Дата составления: 24.01.2018.)
15. Habriev RU. Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv. 2005. 826 s. Russian (Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. 2005. 826 с.)
16. Abuzarova GR, Nevzorova DV. Pain relief in palliative care. *Prakticheskoe rukovodstvo dlja vracha*. М., 2019. 60 s. Russian (Абузарова Г.Р., Невзорова Д.В. Обезболивание в паллиативной помощи. Практическое руководство для врача. М., 2019. 60 с.)
17. Jones TE, Selby PR, Mellor CS, Cheam DB. Ceftazidime stability and pyridine toxicity during continuous i.v. infusion. *Am J Health Syst Pharm*. 2019; 76(4): 200-205. doi: 10.1093/ajhp/zxy035
18. Jekspertnoe zakljuchenie o toksichnosti i opasnosti himicheskogo produkta. Naimenovanie himicheskogo produkta: PPS-OH (Piridin gidroksipropil sul'fobetain / Pyridinum hydroxyl propyl sulphobetaine) Russian (Экспертное заключение о токсичности и опасности химического продукта. Наименование химического продукта: PPS-OH (Пиридин гидроксипропил сульфобетайн / Pyridinum hydroxyl propyl sulphobetaine) URL: [http://www.grohv.ru/blend/pdf/pps-oh\\_piridin\\_gidroksipropil\\_sul\\_fobetain\\_pyridinum\\_hydroxyl\\_propyl\\_sulphobetaine.pdf](http://www.grohv.ru/blend/pdf/pps-oh_piridin_gidroksipropil_sul_fobetain_pyridinum_hydroxyl_propyl_sulphobetaine.pdf) (дата обращения: 02.09.21)
19. LP-004703-150218. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Fenazopiridin. Russian (ЛП-004703-150218. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феназопиридин.)
20. Orlova AM, Kalekin RA, Pavlova AZ, Volkova AA. Expertise for conducting forensic and chemical toxicological studies. *Post-qualifying medical education herald*. 2019; 4: 58-59. Russian (Орлова А.М., Калекин Р.А., Павлова А.З., Волкова А.А.)

Профессиональные знания экспертов для проведения судебно-химических и химико-токсикологических исследований // Вестник последипломного медицинского образования. 2019. № 4. С. 58-59.)

**Сведения об авторах:**

ВОЛКОВА Алла Андреевна, канд. фарм. наук, научный сотрудник, ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, г. Москва, Россия.

E-mail: naukateam@gmail.com

КАЛЕКИН Роман Анатольевич, доктор фарм. наук, научный сотрудник, ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, г. Москва, Россия.

E-mail: kalyokin@yandex.ru

ОРЛОВА Алевтина Михайловна, канд. фарм. наук, научный сотрудник, ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России, г. Москва, Россия.

E-mail: orlova11@gmail.com

**Information about authors:**

VOLKOVA Alla Andreevna, candidate of pharmacological sciences, researcher, Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia. E-mail: naukateam@gmail.com

KALEKIN Roman Anatolyevich, doctor of pharmacological sciences, researcher, Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia. E-mail: kalyokin@yandex.ru

ORLOVA Alevtina Mikhailovna, candidate of pharmacological sciences, researcher, Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia. E-mail: orlova11@gmail.com

Корреспонденцию адресовать: ОРЛОВА Алевтина Михайловна, 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13, ФГБУ «РЦСМЭ» Минздрава России.

Тел: 8 (495) 945 21-69; 8 (495) 653 13-37 E-mail: orlova11@gmail.com