

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVIII, 18

SECTIO D

1963

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie

1

Katedra i Zakład Farmakodynamiki. Wydział Farmaceutyczny.
Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: prof. dr med. dr farm. Józef Jeske

Józef JESKE, Tadeusz RADOMAŃSKI,
Edmund PRZEGALIŃSKI, Zdzisław BORZĘCKI
i Grażyna SZURSKA

**Badanie własności farmakodynamicznych chlorowodoru
pirolidynometylotetracykliny z glukonianem magnezu — depoweryny
Część I**

**Исследование фармакодинамических свойств хлористоводородного
пиролидинметилтетрациклина с магнией глюконатом (Деповерина)**

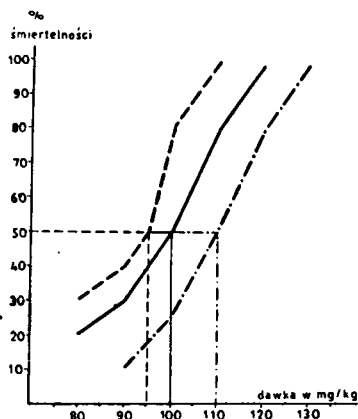
**An Investigation into Pharmacodynamic Properties of Pirolidyn-methyl-
tetracycline HCl with Gluconate Magnesium (Depoverin)**

Przedstawione badania dotyczyły Depoweryny suchej i Depoweryny liofilizowanej oraz chlorowodoru pirolidynometylotetracykliny, jako substancji podstawowej dla tych preparatów produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych. Do rozpuszczania badanych substancji używano 13% wodnego roztworu polietylenoglikolu „400”. Wykonano następujące badania: 1) oznaczenie toksyczności ostrej, 2) oznaczenie toksyczności chronicznej, 3) wpływ na ilość erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej, 4) wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i oddech oraz 5) badanie w kierunku stwierdzenia możliwości występowania objawów alergicznych.

Oznaczenie toksyczności ostrej

Toksyczność ostrą jako DL_{50} oznaczano na białych myszach wagi 18—23 g. wg metody Trevana. Myszy używane do badań pochodziły z jednej hodowli. Oznaczano toksyczność ostrą następujących substancji: a) chlorowodoru pirolidynometylotetracykliny, b) Depoweryny suchej i c) Depoweryny liofilizowanej. Z badanych substancji sporządzano 0,5% roztwory w 13% wodnym roztworze

polietylenoglikolu „400” i wstrzykiwano je dożylnie do żyły ogonowej myszy, przy czym czas wstrzyknięcia nie przekraczał 5 sekund. Czas obserwacji wynosił 24 godziny. Zwierzęta badane otrzymywały standardową dietę, a przed doświadczeniem były głodzone przez około 12 godzin.



Ryc. 1. Krzywe zależności padłych zwierząt (w procentach) od podawanych dawek po dożylnym podawaniu: 1 — Depoveryny suchej, 2 — chlorowodorku pirolidynometylotetracykliny, 3 — Depoveryny liofilizowanej

Curves illustrating relation of mortality (in percentage) to doses of applied Depoverin: 1 — intravenous application of dry Depoverin, 2 — intravenous application of pirolidyn-methyl-tetracycline HCl, 3 — intravenous application of liofilised Depoverin

Oznaczając toksyczność ostrą chlorowodorku pirolidynometylotetracykliny, wstrzykiwano badaną substancję myszom (po 10 sztuk) w dawkach wzrastających począwszy od 80 mg/kg wagi ciała. Wyniki przedstawiono na ryc. 1. Z danych przedstawionych na wykresie wynika, że DL_{50} chlorowodorku pirolidynometylotetracykliny po podaniu dożylnym wynosiło 100 mg/kg wagi ciała. W celu dodatkowego sprawdzenia otrzymanej wartości podano 30 myszom dawkę 100 mg/kg. Z tej ilości padło 13 sztuk. Jeśli podstawimy powyższe wartości do wzoru służącego do obliczenia odchylenia średniego tj.:

$$\text{odchylenie średnie} = \pm \sqrt{p \cdot q \cdot n} \quad \text{gdzie:}$$

p = prawdopodobieństwo śmierci, q = prawdopodobieństwo przeżycia, a n = liczebność próby,

to otrzymany wynik wskazuje, że przy użyciu 30 zwierząt powinno paść nie mniej niż 10 i nie więcej niż 20 sztuk. Zatem ilość 13 padłych myszy mieści się w granicach średniego odchylenia.

Toksyczność ostrą Depoveryny suchej oznaczono podobnie jak chlorowodorku pirolidynometylotetracykliny, a otrzymane wyniki przedstawiono na ryc. 1. DL_{50} Depoveryny suchej przy podaniu dożylnym

wynosiło 95 mg/kg wagi ciała. Obliczając średnie odchylenie podano Depowerynę suchą w dawce równej DL_{50} jeszcze 30 myszom, z czego padło 17 sztuk. Otrzymany wynik mieścił się więc w granicach odchylenia średniego.

W celu oznaczenia toksyczności ostrej Depoweryny liofilizowanej podawano ją myszom (po 20 sztuk) w dawkach wzrastających począwszy od 90 mg/kg wagi ciała. Wyniki tych badań uwzględniono również na ryc. 1. Wartość 110 mg/kg wagi ciała przyjęto jako DL_{50} dla Depoweryny liofilizowanej przy podawaniu dożylnym. Następnie sprawdzono powyższy wynik podając 30 myszom Depowerynę liofilizowaną w dawce 110 mg/kg wagi ciała. Z tej ilości padło 14 sztuk, co mieściło się w granicach odchylenia średniego.

Oznaczenie toksyczności ostrej powyższych substancji pozwoliło zwrócić uwagę na to, że: 1) zwierzęta, które w okresie badań padały, ginęły w czasie od 3 do 10 minut od chwili podania i w czasie dalszej obserwacji (przez 24 godziny) procent śmiertelności nie zwiększał się; 2) zwierzęta padały wśród objawów o charakterze napadów drgawek kloniczno-tonicznych, a na kilka sekund przed śmiercią oddawały mocz, oraz 3) procent śmiertelności uzależniony był w pewnym stopniu od ogólnej ilości wprowadzonej substancji, mimo przeliczania dawek na kg wagi ciała.

Oznaczenie toksyczności chronicznej

Toksyczność chroniczną oznaczono na 58 białych szczurach, których waga przed rozpoczęciem podawania wahała się od 90 do 140 g. Przez okres podawania substancji (30 dni) zwierzęta pozostawały na standardowej diecie (karma granulowana, placek witaminowy, sałata zielona oraz do picia mleko i woda).

Zwierzęta podzielono na VI grup:

I grupa: 10 szczurów, które otrzymywały chlorowodorek pirolidynometylo-tetracykliny w dawce 10 mg/kg = 1/10 DL_{50} .

II grupa: 10 szczurów, które otrzymywały Depowerynę liofilizowaną w dawce 11 mg/kg = 1/10 DL_{50} .

III grupa: 10 szczurów, które otrzymywały Depowerynę liofilizowaną w dawce 5,5 mg/kg = 1/20 DL_{50} .

IV grupa: 10 szczurów, które otrzymywały Depowerynę suchą w dawce 4,75 mg/kg = 1/20 DL_{50} .

V grupa: 10 szczurów, które otrzymywały Depowerynę suchą w dawce 9,5 mg/kg = 1/10 DL_{50} .

VI grupa: 8 szczurów, grupa kontrolna.

Wyżej wymienione substancje podawano drogą podskórną w postaci 0,5% roztworów rozpuszczanych w 13% wodnym roztworze polietylenoglikolu 400.

Przez cały okres podawania wszystkie zwierzęta zachowywały się normalnie. Wygląd zewnętrzny szczurów nie wykazywał żadnych zmian. Natomiast stwierdzano ciągle przyrost wagi, który dla poszczególnych grup wynosił: dla grupy I — średnio około 25%, dla grupy II — średnio

około 35 %, dla grupy III — średnio około 80 %, dla grupy IV — średnio około 65 %, dla grupy V — średnio około 70 %, a dla grupy VI — średnio około 70 %. Po 30 dniach podawania po 5 zwierząt z każdej grupy uśmiercono przez ogłuszenie i skrwawienie oraz poddano sekcji. Wszystkie narządy wewnętrzne makroskopowo miały wygląd normalny i nie wykazywały żadnych zmian. W celu stwierdzenia ewentualnych zmian w strukturze komórkowej narządów wewnętrznych (mózg, serce, płuca, nerki, nadnercza, śledziona, wątroba, żołądek, jelito cienkie i grube) przekazano je do badań histopatologicznych. Wyniki tych badań będą stanowiły część II tej pracy. Pozostałe zwierzęta pozostawiono przy życiu i poddano dalszej obserwacji.

Wpływ na ilość erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej

W czasie oznaczania toksyczności chronicznej 4-krotnie oznaczano morfologię krwi szczurów (poziom erytrocytów i leukocytów). Morfologię oznaczano w dniu

Tabela 1

| Szczur nr | | Morfologia wstępna | Morfologia 10 dnia | Morfologia 20 dnia | Morfologia 30 dnia |
|-----------|-------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | Leukocyty Erytrocyty | 11 400 6 980 000 | 11 400 7 030 000 | 11 800 6 030 000 | 9 800 5 020 000 |
| 2 | Leukocyty Erytrocyty | 8 400 7 350 000 | 8 200 7 840 000 | 8 800 6 640 000 | 7 000 5 180 000 |
| 3 | Leukocyty Erytrocyty | 12 400 6 210 000 | 7 400 6 410 000 | 8 000 6 450 000 | 9 800 5 400 000 |
| 4 | Leukocyty Erytrocyty | 7 400 6 230 000 | 9 600 6 940 000 | 11 200 7 220 000 | 8 600 5 750 000 |
| 5 | Leukocyty Erytrocyty | 8 800 5 500 000 | 9 200 6 660 000 | 6 000 6 860 000 | 12 800 5 550 000 |
| 6 | Leukocyty Erytrocyty | 9 400 6 330 000 | 7 800 7 870 000 | 7 400 7 840 000 | 10 800 5 130 000 |
| 7 | Leukocyty Erytrocyty | 10 600 6 990 000 | 10 200 5 960 000 | 11 000 7 620 000 | 16 000 7 060 000 |
| 8 | Leukocyty Erytrocyty | 6 400 6 050 000 | 7 600 6 070 000 | 8 400 5 510 000 | 11 000 5 120 000 |
| 9 | Leukocyty Erytrocyty | 8 800 5 790 000 | 10 400 5 840 000 | 9 600 3 970 000 | 9 600 4 960 000 |
| 10 | Leukocyty Erytrocyty | 11 400 6 440 000 | 8 000 6 150 000 | 7 800 6 640 000 | 9 400 5 240 000 |

Tabela 2

| Szczur nr | | Morfologia wstępna | Morfologia 10 dnia | Morfologia 20 dnia | Morfologia 30 dnia |
|-----------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | Leukocyty | 10 200 | 10 600 | 9 200 | 8 200 |
| | Erytrocyty | 6 770 000 | 6 220 000 | 6 720 000 | 6 260 000 |
| 2 | Leukocyty | 7 200 | 9 000 | 8 000 | 6 600 |
| | Erytrocyty | 6 490 000 | 5 330 000 | 7 990 000 | 8 310 000 |
| 3 | Leukocyty | 8 800 | 14 200 | 12 600 | 9 800 |
| | Erytrocyty | 6 380 000 | 6 330 000 | 5 430 000 | 6 010 000 |
| 4 | Leukocyty | 9 000 | 12 800 | 11 800 | 11 800 |
| | Erytrocyty | 5 530 000 | 7 020 000 | 7 110 000 | 7 890 000 |
| 5 | Leukocyty | 6 800 | 8 000 | 9 200 | 7 600 |
| | Erytrocyty | 5 740 000 | 6 710 000 | 6 320 000 | 6 100 000 |

Tabela 3

| Szczur nr | | Morfologia wstępna | Morfologia 10 dnia | Morfologia 20 dnia | Morfologia 30 dnia |
|-----------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | Leukocyty | 9 800 | 13 600 | 8 400 | 8 800 |
| | Erytrocyty | 5 380 000 | 6 070 000 | 7 660 000 | 4 930 000 |
| 2 | Leukocyty | 8 400 | 9 600 | 17 400*) | 9 200 |
| | Erytrocyty | 5 040 000 | 6 290 000 | 5 550 000 | 7 660 000 |
| 3 | Leukocyty | 11 400 | 10 400 | 10 600 | 12 200 |
| | Erytrocyty | 5 560 000 | 7 090 000 | 6 820 000 | 4 880 000 |
| 4 | Leukocyty | 8 600 | 9 200 | 16 200 | 8 800 |
| | Erytrocyty | 5 410 000 | 5 820 000 | 6 310 000 | 6 960 000 |
| 5 | Leukocyty | 4 600 | 8 400 | 6 400 | 10 800 |
| | Erytrocyty | 5 100 000 | 5 510 000 | 6 840 000 | 7 270 000 |

*) — infekcja ogona.

poprzedzającym początek doświadczenia (morfologia wstępna) oraz 10, 20 i 30 dnia podawania substancji. Pobierano krew z żyły ogonowej.

Obraz krwi obwodowej po podaniu chlorowodoru pirolidynometylotetracykliny w dawce 10 mg/kg, ilustruje tab. 1, przy czym otrzymane wyniki nie wykazują wyraźnych różnic ilościowych. Można jednak dopatrzeć się dążności do nieznacznej obniżania się ilości erytrocytów, przy czym liczba leukocytów uległa zmianie w granicach odchylenia średniego. Tab. 2 przedstawia obraz krwi obwodowej po podawaniu Depoweryny liofilizowanej w dawce 11 mg/kg, natomiast tab. 3 obraz krwi

Tabela 4

| Szczur nr | | Morfologia wstępna | Morfologia 10 dnia | Morfologia 20 dnia | Morfologia 30 dnia |
|-----------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | Leukocyty | 11 800 | 16 000 | 14 600 | 9 400 |
| | Erytrocyty | 5 740 000 | 6 490 000 | 7 890 000 | 5 470 000 |
| 2 | Leukocyty | 11 800 | 12 200 | 12 600 | 13 300 |
| | Erytrocyty | 5 170 000 | 5 100 000 | 5 360 000 | 5 540 000 |
| 3 | Leukocyty | 11 600 | 11 800 | 11 000 | 16 200 |
| | Erytrocyty | 5 300 000 | 5 020 000 | 5 760 000 | 7 920 000 |
| 4 | Leukocyty | 10 800 | 10 600 | 10 800 | 11 200 |
| | Erytrocyty | 6 680 000 | 6 500 000 | 5 990 000 | 7 510 000 |
| 5 | Leukocyty | 12 000 | 13 200 | 12 600 | 13 100 |
| | Erytrocyty | 6 490 000 | 6 420 000 | 6 560 000 | 6 380 000 |

Tabela 5

| Szczur nr | | Morfologia wstępna | Morfologia 10 dnia | Morfologia 20 dnia | Morfologia 30 dnia |
|-----------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | Leukocyty | 17 800 | 19 000 | 22 600 | 19 600 |
| | Erytrocyty | 6 240 000 | 6 290 000 | 5 520 000 | 6 430 000 |
| 2 | Leukocyty | 10 200 | 17 800*) | 17 000*) | 12 400 |
| | Erytrocyty | 6 010 000 | 6 840 000 | 6 770 000 | 5 160 000 |
| 3 | Leukocyty | 11 000 | 9 800 | 14 200 | 16 600 |
| | Erytrocyty | 6 750 000 | 5 830 000 | 7 420 000 | 5 910 000 |
| 4 | Leukocyty | 10 800 | 11 000 | 13 800 | 14 600 |
| | Erytrocyty | 5 250 000 | 7 510 000 | 5 760 000 | 6 190 000 |
| 5 | Leukocyty | 17 000 | 13 800 | 18 000 | 19 600 |
| | Erytrocyty | 5 740 000 | 5 360 000 | 6 370 000 | 6 380 000 |

*) — infekcja ogona.

obwodowej po podawaniu Depoweryny liofilizowanej w dawce 5,5 mg/kg. Przedstawione wyniki w tab. 2 i 3 mieszczą się w granicach średnich wartości normy badanych zwierząt. Obraz krwi obwodowej po podawaniu Depoweryny suchej w dawce 4,75 mg/kg zilustrowano w tab. 4, a w tab. 5 obraz krwi obwodowej po podawaniu Depoweryny suchej w dawce 9,5 mg/kg. Obraz krwi obwodowej grupy kontrolnej omawia tab. 6.

Przedstawione wyniki w tab. 4, 5 i 6 mieściły się w granicach średnich wartości normy badanych zwierząt.

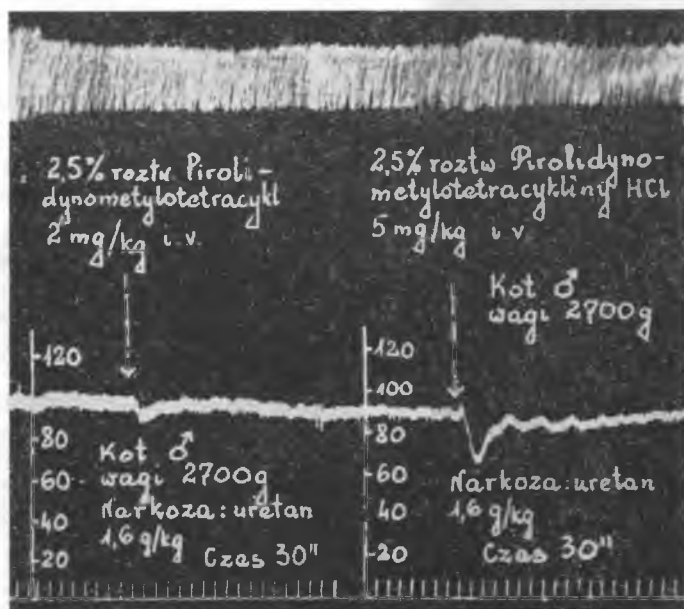
Tabela 6

| Szczur nr | | Morfologia wstępna | Morfologia 10 dnia | Morfologia 20 dnia | Morfologia 30 dnia |
|-----------|------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 1 | Leukocyty | 12 600 | 8 600 | 36 800*) | 18 000 |
| | Erytrocyty | 5 690 000 | 6 540 000 | 5 680 000 | 7 080 000 |
| 2 | Leukocyty | 12 000 | 9 800 | 10 400 | 10 200 |
| | Erytrocyty | 5 800 000 | 7 780 000 | 6 820 000 | 4 660 000 |
| 3 | Leukocyty | 13 000 | 13 000 | 10 300 | 12 400 |
| | Erytrocyty | 6 730 000 | 6 930 000 | 6 860 000 | 6 620 000 |
| 4 | Leukocyty | 13 600 | 10 400 | 12 600 | 13 400 |
| | Erytrocyty | 5 330 000 | 6 830 000 | 5 300 000 | 5 800 000 |
| 5 | Leukocyty | 16 200 | 8 400 | 13 600 | 11 600 |
| | Erytrocyty | 5 950 000 | 5 830 000 | 7 060 000 | 5 860 000 |

*) infekcja ogona.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i oddech

Wpływ badanych substancji na ciśnienie tętnicze krwi i oddech przebadano na kotach obu płci wagi 1900—3100 g. Zwierzęta usypiano 10% roztworem uretanu



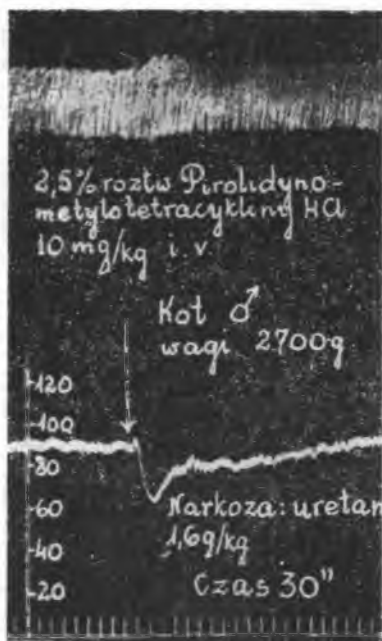
Ryc. 2. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,7 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu chlorowodoru pirolidynometylotetracykliny w dawkach 2 i 5 mg/kg

Curve of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.7 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of 2.5% solution of pirolidyn-methyl-tetracycline HCl in doses of 2 and 5 mg/kg

etylowego w dawce 1,6 g/kg. Ciśnienie tętnicze krwi rejestrowano za pomocą manometru rtęciowego Ludwiga w tętnicy szyjnej. Oddech rejestrowano za pomocą bębena Mareya. Badane substancje podawano do żyły udowej kota w następujących stężeniach: polietylenoglikol „400” jako 13% roztwór wodny, chlorowoderek pirolidynometylotetracykliny, Depowerynę liofilizowaną i Depowerynę suchą jako 2,5% roztwory w 13% wodnym roztworze polietylenoglikolu „400”.

1. Chlorowoderek pirolidynometylotetracykliny.

Podawany w dawce 2 mg/kg wagi ciała powodował nieznaczny spadek ciśnienia tętniczego o ok. 10 mm sł. Hg powracający do stanu wyjściowego po ok. 2 minutach, nie dając żadnych zmian w rytmie oddechowym (ryc. 2). Dawki 5, 10 i 20 mg/kg wagi ciała powodowały spadek ciśnienia tętniczego w granicach od 20 do 30 mm sł. Hg po-



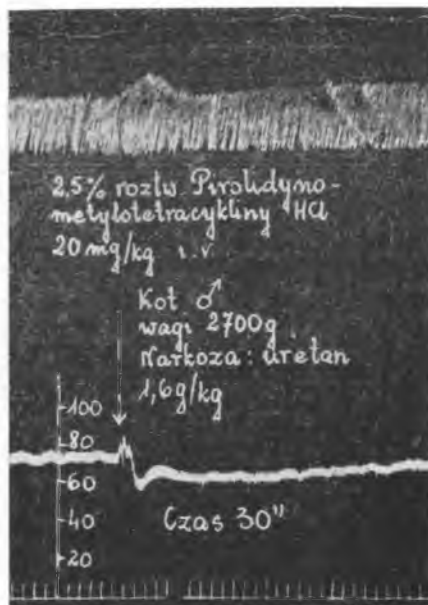
Ryc. 3. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,7 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu chlorowodorku pirolidynometylotetracykliny w dawce 10 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2,7 kg, under urethane anaesthesia (1,6 g/kg), after intravenous administration of 2,5% solution of pirolidyn-methyl-tetracycline HCl in dose of 10 mg/kg

wracający do poziomu wyjściowego po dawkach 5 i 10 mg/kg w czasie od 2 do 3 minut, a po dawce 20 mg/kg stopniowo w ciągu ok. 15 minut. Tym zmianom w zachowaniu się ciśnienia tętniczego towarzyszył niewielki wzrost amplitudy oddechu proporcjonalny do wprowadzonej dawki (ryc. 2, 3 i 4).

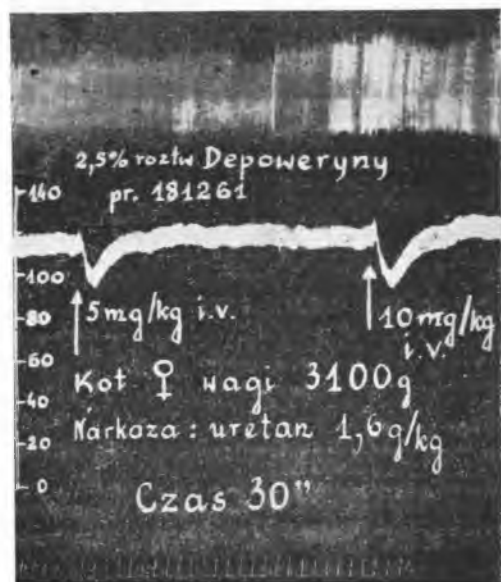
Ryc. 4. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,7 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu chlorowodoru pirolidynometylotetracykliny w dawce 20 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.7 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of 2.5% solution of pirolidyn-methyl-tetracycline in dose of 20 mg/kg

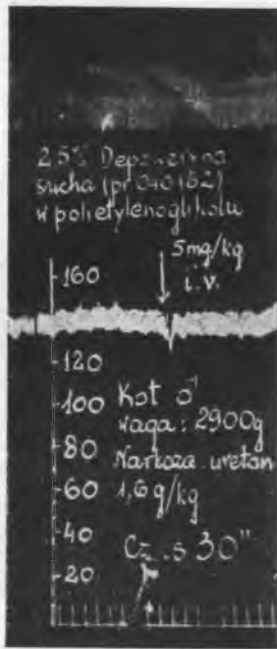


2. Depoweryna liofilizowana.

Podane dawki 5, 10 i 20 mg/kg wagi ciała obniżały ciśnienie tętnicze krwi w granicach od 20 do 30 mm sł. Hg, które powracało do poziomu wyjściowego w czasie od 3 do 5 minut i któremu nie towarzyszyły wyraźne zmiany rytmu oddechowego (ryc. 5).



Ryc. 5. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,1 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu Depoweryny liofilizowanej w dawkach 5 i 10 mg/kg Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.1 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg) after intravenous administration of 2.5% solution of liophilised Depoverin in doses of 5 and 10 mg/kg



Ryc. 6. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,9 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu Depoweryny suchej w dawce 5 mg/kg
Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.9 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of Depoverin in dose of 5 mg/kg

3. Depoweryna sucha.

Dawki 5, 10 i 20 mg/kg wagi ciała powodowały spadek ciśnienia tętniczego w granicach od 20 do 40 mm sł. Hg (proporcjonalnie do dawki powracający stopniowo do poziomu w czasie 1-4-8 minut, przy czym wprowadzeniu dawki 20 mg/kg towarzyszył wzrost amplitudy oddechu utrzymujący się przez ok. 2 minuty (ryc. 6 i 7). Dawka 50 mg/kg wagi ciała (ok. $\frac{1}{2}$ DL₅₀) powodowała wyraźny spadek ciśnienia tętniczego początkowo w ciągu 2 minut o ok. 40 mm sł. Hg, który w ciągu 2 minut pogłębiał się o dalsze ok. 10 mm sł. Hg i utrzymywał się przez 4 minuty, a następnie stopniowo powracała do stanu wyjściowego w ciągu 15 minut. Od chwili wprowadzenia Depoweryny suchej w powyższej dawce amplituda oddechu wyraźnie zwiększyła się w czasie pierwszej minuty, po czym w ciągu następnych 2 minut uległa znacznemu spłyceniu i zwolnieniu, a przez okres dalszych 20 minut powolnie powracała do normy (ryc. 8).

4. 13% wodny roztwór polietylenoglikolu „400” (rozpuszczalnik).

13% wodny roztwór polietylenoglikolu „400” podano w ilości używanej najczęściej do rozpuszczania antybiotyków. Spowodował on nieznaczny (o ok. 10 mm sł. Hg) i krótkotrwały spadek ciśnienia tętni-

Ryc. 7. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,9 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu Depoweryny suchej w dawce 50 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.9 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of dry Depoverin in dose of 20 mg/kg



Ryc. 8. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,9 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 2,5% roztworu Depoweryny suchej w dawce 50 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.9 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of dry Depoverin in dose of 50 mg/kg

czego, które w ciągu 30 sekund powróciło do poziomu wyjściowego. Temu spadkowi ciśnienia nie towarzyszyły wyraźne zmiany rytmu oddechowego (ryc. 9).



Ryc. 9. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,9 kg w narkozie uretanowej (1,6 g/kg) po podaniu dożylnym 13% wodnego roztworu polietylenoglikolu 400 w dawce około 0,7 ml/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.9 kg, under urethane anaesthesia (1.6 g/kg), after intravenous administration of 13 % solution of polyethylene glycol 400 in dose of about 0.7 ml/kg

Badania w kierunku stwierdzenia ewentualnych własności alergizujących

Badania przeprowadzono na 10 świnkach morskich wagi 200—300 g. Zwierzęta podzielono na 2 grupy:

I grupa: 5 świnek, które otrzymały 0,5% wodny roztwór Depoweryny suchej podskórnie w dawce 9,5 mg/kg (= 1/10 DL₅₀), a po 12 dniach tę samą dawkę dosercowo.

II grupa: 5 świnek, które otrzymały 0,5% wodny roztwór Depoweryny liofilizowanej podskórnie w dawce 11 mg/kg (= 1/10 DL₅₀), a po 12 dniach tę samą dawkę dosercowo.

W chwili podawania dosercowego jedna ze świnek padła, prawdopodobnie w następstwie wadliwego wprowadzenia igły. U pozostałych 9 świnek nie stwierdzono w okresie obserwacji (0—24 godz.) żadnych objawów, które by mogły budzić podejrzenie istnienia czynników alergizujących.

WNIOSKI

1. Toksyczność ostra (DL_{50}) oznaczona dla Depoweryny suchej, Depoweryny liofilizowanej oraz dla chlorowodoru piroolidynometylotetracykliny wahała się w granicach od 95 do 110 mg/kg wagi ciała.

2. Spośród badanych substancji podawanych przewlekle, jedynie chlorowodorek piroolidynometylotetracykliny powodował nieznaczny spadek ilości erytrocytów we krwi obwodowej pozostając bez wpływu na ilość leukocytów.

3. Badane substancje powodowały nieznaczne obniżenie ciśnienia tętniczego krwi oraz niewielkie odchylenia rytmu oddechowego.

4. Depoweryna sucha i liofilizowana nie wywoływała objawów alergicznych.

РЕЗЮМЕ

В I-ой части фармакологических исследований над Деповерином (марки Польфа) определялась острая (DL_{50}) и хроническая токсичность, а также его влияние на уровень эритроцитов и лейкоцитов в периферийной крови. Исследовалось также влияние Деповерина на поведение артериального давления крови и дыхания. Авторы изучали возможность появления признаков аллергии под влиянием этого препарата.

Рис. 1. Кривая, выражающая зависимость количества павших животных (в процентах) от применяемых доз после внутривенного введения 1 — сухого деповерина, 2 — хлористоводородного пирилодинметилтетрациклина, 3 — лиофилизованного.

Рис. 2. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,7 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора хлористоводородного пирилодинметилтетрациклина в дозах 2 и 5 мг/кг.

Рис. 3. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,7 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора хлористоводородного пирилодинметилтетрациклина в дозе 10 мг/кг.

Рис. 4. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,7 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора хлористоводородного пирилодинметилтетрациклина в дозе 20 мг/кг.

Рис. 5. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,1 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора лиофилизованного Деповерина в дозах 5 и 10 мг/кг.

Рис. 6. Кривая давления и дыхания у кошки весом 2,9 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора сухого Деповерина в дозе 5 мг/кг.

Рис. 7. Кривая давления и дыхания у кошки весом 2,9 кг в уретановом наркозе после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора сухого Деповерина в дозе 20 мг/кг.

Рис. 8. Кривая давления и дыхания у кошки весом 2,9 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 2,5%-ого раствора Деповерина в дозе 50 мг/кг.

Рис. 9. Кривая давления и дыхания у кошки весом 2,9 кг в уретановом наркозе (1,6 г/кг) после внутривенной инъекции 13%-ого водного раствора полиэтиленгликоля 400 в дозе около 0,7 мг/кг.

SUMMARY

In the present examination of pharmacodynamic properties of Depoverin (manufactured by Polfa) an estimation was made of the acute toxicity (DI_{50}), chronic toxicity and the influence of Depoverin on the amount of leukocytes and erythrocytes in the peripheral blood. An examination was also carried out in order to learn the effect of Depoverin on arterial pressure and respiration. Another aim of the paper was to state whether Depoverin produced allergic symptoms.