

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

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

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

Józef JESKE, Iwona ŻEBROWSKA-ŁUPINA,
Tadeusz RADOMAŃSKI, Romuald LANGWIŃSKI,
Grażyna SZURSKA i Halina SZURSKA

**Badanie niektórych własności farmakodynamicznych
chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym**

**Исследование некоторых фармакодинамических свойств
хлористоводородного тетрациклина в сочетании с аскорбиновой
кислотой**

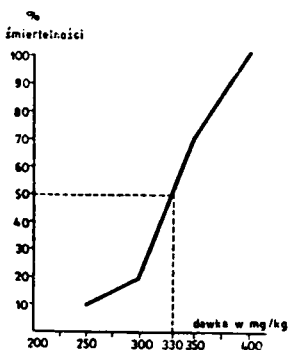
**An Investigation into the Pharmacodynamic Properties
of Tetracycline Hydrochloride with Ascorbic Acid**

Celem pracy było przebadanie niektórych własności farmakodynamicznych preparatu produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych, w skład którego wchodzi chlorowodorek tetracykliny i kwas askorbinowy w stosunku 1:3. Preparat ten ma być przeznaczony w leczeniu do podawania drogą dożylną. Otrzymane wyniki badań porównano z wynikami analogicznych doświadczeń przeprowadzonych przy użyciu chlorowodoru tetracykliny również produkcji Tarchomińskich Zakładów Farmaceutycznych. Wykonano następujące badania farmakologiczne: 1) oznaczenie toksyczności ostrej, 2) oznaczenie toksyczności chronicznej, 3) badanie wpływu na poziom erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej i 4) badanie wpływu na ciśnienie tętnicze krwi i oddech.

Oznaczenie toksyczności ostrej

Toksyczność ostrą jako DL₅₀ oznaczono wg metody Trevana na białych myszkach wagi 18—22 g. Myszy używane do badań pochodziły z jednej hodowli. Oznaczano

toksyczność ostrą: 1) chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym, oraz 2) chlorowodoru tetracykliny. Z badanych substancji sporządzano 2% roztwory wodne i wstrzykiwano je dożylnie do żyły ogonowej myszy. Czas wstrzykiwania nie przekraczał 5 sekund, a czas obserwacji myszy wynosił 24 godziny. Zwierzęta otrzymywały standardową dietę, a przed podawaniem substancji były głodzone przez 12 godzin.



Ryc. 1. Krzywa zależności padłych zwierząt (w procentach) od podanej dawki po dożylnym wstrzyknięciu białym myszom chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym

Curve illustrating relation of mortality (in percentage) to doses of Tetracycline hydrochloride with ascorbic acid following their intravenous administration to white mice

Toksyczność ostrą chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym oznaczono w ten sposób, że preparat wstrzykiwano seriom myszy po 10 sztuk w dawkach wzrastających, począwszy od 160 mg/kg wagi ciała, a otrzymane wyniki przedstawiono na wykresie (ryc. 1). DL_{50} przy podaniu dożylnym wynosiło 330 mg/kg wagi ciała. Obliczając średnie odchylenie podano preparat w dawce równej DL_{50} jeszcze 30 myszom, z czego padło 14 sztuk. Jeśli podstawimy powyższe wartości do wzoru służącego do obliczania średniego odchylenia tj.:

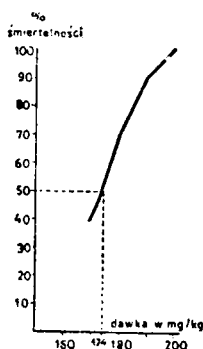
odchylenie średnie = $\sqrt{p \cdot q \cdot n}$, gdzie

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

wówczas otrzymany wynik wskazuje, że przy użyciu 30 myszy powinno paść nie mniej niż 10 i nie więcej niż 20 sztuk. Zatem ilość padłych 14 myszy mieściło się w granicach odchylenia średniego.

Toksyczność ostrą chlorowodoru tetracykliny oznaczono w ten sam sposób jak chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym, a otrzymane wyniki przedstawiono na ryc. 2. DL_{50} chlorowodoru tetracykliny po podaniu dożylnym wynosiło 174 mg/kg wagi ciała. W celu dodatko-

wego sprawdzenia otrzymanej wartości podano 30 myszom chlorowodorek tetracykliny w dawce 174 mg/kg wagi ciała. Z tej ilości w ciągu 24 godzin padło 13 sztuk. Jeśli podstawimy powyższe wartości do wzoru służącego do obliczenia średniego odchylenia, ilość padłych 13 myszy mieściło się w jego granicach.



Ryc. 2. Krzywa zależności padłych zwierząt (w procentach) od podanej dawki po dożylnym wstrzyknięciu białym myszom chlorowodoru tetracykliny
Curve illustrating relation of mortality (in percentage) to doses of Tetracycline hydrochloride after its intravenous administration to white mice

Oznaczenie toksyczności ostrej badanych substancji, pozwoliło zwrócić również uwagę na sposób, w jaki ginęły zwierzęta doświadczalne. Otóż ginęły one w ciągu 1 do 3 minut wśród napadów drgawek kloniczno-tonicznych.

Oznaczenie toksyczności chronicznej

Toksyczność chroniczną oznaczono na 25 białych szczurach wagi 150—200 g. Przez okres podawania substancji (30 dni) zwierzęta pozostawały na standardowej diecie (karma granulowana, placek witaminowy, sałata zielona oraz mleko i woda do picia).

Zwierzęta podzielono na 3 grupy:

I grupa: 10 szczurów otrzymywało dootrzewnowo chlorowoderek tetracykliny w dawce 30 mg/kg wagi ciała (1/10 dawki DL_{50} dootrzewnowej oznaczonej przez Boothe J. H. i wsp. — J. Amer. Chem. Soc. 1953. 75. 4621).

II grupa: 10 szczurów otrzymywało dootrzewnowo chlorowoderek tetracykliny z kwasem askorbinowym w dawce odpowiadającej 30 mg/kg wagi ciała chlorowodoru tetracykliny i 90 mg/kg wagi ciała kwasu askorbinowego.

III grupa: 5 szczurów, grupa kontrolna.

Przez cały okres podawania substancji zwierzęta zachowywały się

normalnie, a wygląd zewnętrzny szczurów nie wykazywał żadnych zmian. Przyrost wagi zwierząt wahał się w granicach od 10 do 30 gramów. Po 28 dniach podawania substancji z pierwszych dwu grup uśmiercono przez ogłuszenie i skrwawienie po 5 szczurów, a z III grupy 3 szczury. Zwierzęta poddano badaniu sekcyjnemu. Wszystkie narządy wewnętrzne makroskopowo miały wygląd normalny i nie wykazywały żadnych zmian patologicznych. W celu wykazania ewentualnych zmian w strukturze komórkowej narządów wewnętrznych (mózg, serce, płuca, nerki, nadnercza, wątroba i żołądek) przekazano je do badań histopatologicznych. Wyniki tych badań będą stanowiły uzupełnienie niniejszego opracowania.

Wpływ na poziom erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej

W czasie oznaczania toksyczności chronicznej, 4-krotnie oznaczono poziom erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej u 6 szczurów grupy I i II oraz u 3 szczurów grupy kontrolnej. Morfologię wstępną wykonano dwukrotnie przed rozpoczęciem badań oraz 15 i 30 dnia podawania substancji, pobierając krew z żyły ogonowej szczurów. Otrzymane wyniki morfologii krwi po chronicznym podawaniu chlorowodoru tetracykliny ilustruje tabela nr 1, wyniki morfologii krwi po chronicznym podawaniu chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym podaje tab. 2, a wyniki morfologii krwi grupy kontrolnej — ze-

Tabela 1

Szczur nr		Morfologia wstępna		Morfologia 15 dnia	Morfologia 30 dnia
		I	II		
1	Erytrocyty	6 800 000	6 800 000	6 120 000	5 900 000
	Leukocyty	11 000	8 000	9 600	12 400
2	Erytrocyty	6 700 000	6 500 000	5 800 000	7 000 000
	Leukocyty	13 000	10 000	11 800	6 000
3	Erytrocyty	7 000 000	6 800 000	6 100 000	6 000 000
	Leukocyty	11 000	11 000	16 000	7 000
4	Erytrocyty	6 000 000	6 200 000	6 990 000	7 100 000
	Leukocyty	12 000	9 600	15 200	8 000
5	Erytrocyty	6 800 000	6 900 000	6 190 000	9 900 000
	Leukocyty	16 000	13 200	15 400	13 400
6	Erytrocyty	5 800 000	6 000 000	5 700 000	6 030 000
	Leukocyty	10 000	11 000	9 500	8 000

Tabela 2

Szczer nr		Morfologia wstępna		Morfologia 15 dnia	Morfologia 30 dnia
		I	II		
1	Erytrocyty	6 700 000	6 500 000	5 800 000	7 000 000
	Leukocyty	13 000	10 000	11 800	6 000
2	Erytrocyty	5 300 000	6 000 000	6 400 000	5 900 000
	Leukocyty	6 000	12 400	9 200	10 000
3	Erytrocyty	6 000 000	5 370 000	5 300 000	7 000 000
	Leukocyty	16 000	9 600	11 800	10 000
4	Erytrocyty	6 100 000	6 000 000	4 290 000	5 660 000
	Leukocyty	13 000	10 000	13 000	9 600
5	Erytrocyty	6 300 000	6 420 000	7 100 000	6 160 000
	Leukocyty	12 000	9 300	12 000	6 000
6	Erytrocyty	5 700 000	5 930 000	6 000 000	5 830 000
	Leukocyty	18 000	14 000	13 000	11 000

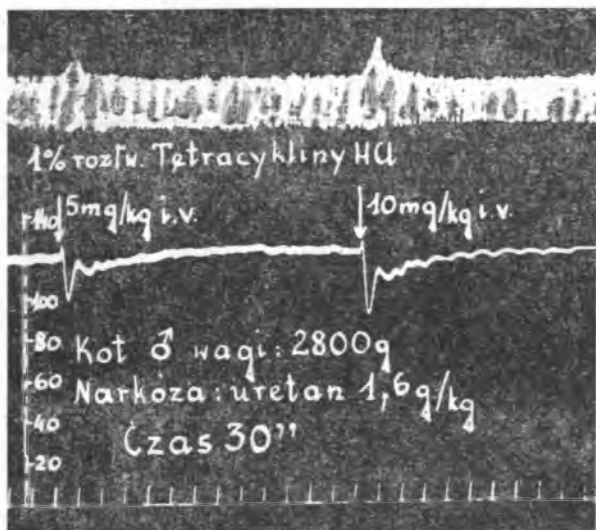
Tabela 3

Szczer nr		Morfologia wstępna		Morfologia 15 dnia	Morfologia 30 dnia
		I	II		
1	Erytrocyty	5 690 000	7 100 000	6 500 000	5 900 000
	Leukocyty	12 000	9 800	7 200	8 600
2	Erytrocyty	5 950 000	7 400 000	6 800 000	5 600 000
	Leukocyty	16 000	12 400	13 600	10 000
3	Erytrocyty	6 730 000	5 850 000	7 300 000	6 200 000
	Leukocyty	13 200	11 100	9 800	10 000

brano w tab. 3. Biorąc pod uwagę rozpiętość w ilości erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej szczurów, można przyjąć, że podawane substancje nie powodują wyraźnych zmian w obrazie morfologicznym krwi obwodowej.

Wpływ na ciśnienie tętnicze krwi i oddech

Wpływ badanych substancji na ciśnienie tętnicze krwi i oddech przebadano na kotach obu płci wagi 2300—3150 g. Zwierzęta usypiano 10% roztworem uretanu etylowego w dawce 1,6 g/kg wagi ciała. Ciśnienie tętnicze krwi rejestrowano za pomocą manometru Ludwiga w tętnicy szyjnej. Oddech rejestrowano za pomocą bębienka Mareya. Badane substancje podawano do żyły udowej kota w postaci 1% roztworów wodnych.



Ryc. 3. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 2,8 kg w narkozie uretanowej po wstrzyknięciu dożylnym 1% roztworu chlorowodoru tetracykliny w dawkach 5 i 10 mg/kg
 Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 2.8 kg under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 1% solution of Tetracycline hydrochloride (5 and 10 mg/kg)

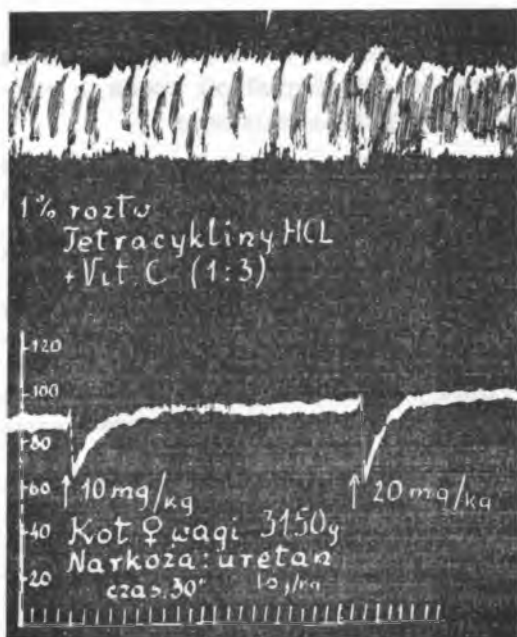
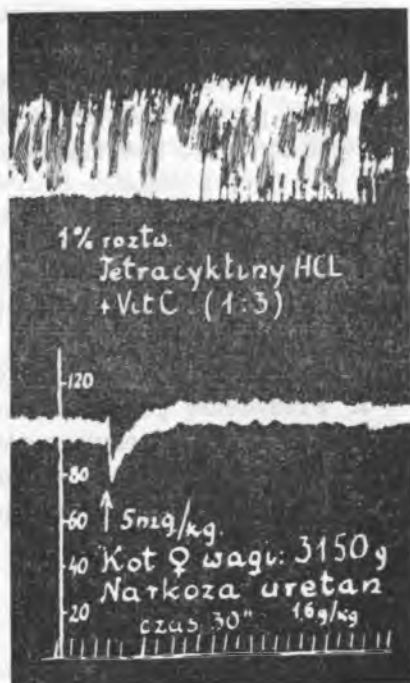


Ryc. 4. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,15 kg w narkozie uretanowej po wstrzyknięciu dożylnym 1% roztworu chlorowodoru tetracykliny w dawce 20 mg/kg
 Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.15 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 1% solution of Tetracycline hydrochloride at the amount of 20 mg/kg

I. Chlorowodorek tetracykliny podawany w dawkach 5, 10 i 20 mg/kg wagi ciała powodował spadek ciśnienia tętniczego o około 20, 30, 40 mm sł. Hg, powracający do stanu wyjściowego po około 2 do 3 minut, nie powodując zmian w rytmie oddechowym (ryc. 3 i 4).

Ryc. 5. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,15 kg w narkozie uretanowej po wstrzyknięciu dożylnym 1% roztworu chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym (1:3) w dawce 5 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.15 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 1% solution of Tetracycline hydrochloride with ascorbic acid (1:3) at the amount of 5 mg/kg



Ryc. 6. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,15 kg w narkozie uretanowej po wstrzyknięciu dożylnym 1% roztworu chlorowodoru tetracykliny z kwasem askorbinowym (1:3) w dawkach 10 i 20 mg/kg

Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.15 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 1% solution of Tetracycline hydrochloride with ascorbic acid (1:3), doses: 10 and 20 mg/kg

II. Chlorowodorek tetracykliny z kwasem askorbinowym (1:3) podawany w dawkach 5, 10 i 20 mg/kg wagi ciała powodował również spadki ciśnienia tętniczego krwi o około 20, 30, 40 mm sł. Hg, powracające do poziomu wyjściowego po około 2 do 3 minutach. Spadkom ciśnienia krwi nie towarzyszyły zmiany w rytmie oddechowym (ryc. 5 i 6).

WNIOSKI

1. Toksyczność ostra jako DL_{50} przy podawaniu dożylnym, oznaczona na białych myszach dla preparatu złożonego z chlorowodorku tetracykliny i kwasu askorbinowego (1:3) wynosiła 330 mg/kg wagi ciała, a dla chlorowodorku tetracykliny 174 mg/kg wagi ciała.

2. Przewlekłe podawanie tych substancji nie powodowało uchwytanych zmian w ilości erytrocytów i leukocytów we krwi obwodowej.

3. Badane substancje wywoływały nieznaczne i krótkotrwałe spadki ciśnienia tętniczego krwi, nie powodując zmian w rytmie oddechowym.

РЕЗЮМЕ

Авторами проведения опыты, имевшие целью изучение некоторых фармакодинамических свойств препарата, состоящего из хлористоводородного тетрациклина и аскорбиновой кислоты (1:3). Исследуемые свойства сравнивались с аналогичными свойствами одного лишь хлористоводородного тетрациклина.

Определялась также острая и хроническая токсичность, влияние на уровень лейкоцитов и эритроцитов в периферийной крови, а также влияние на артериальное давление крови и дыхание.

Рис. 1. Кривая зависимости павших животных (в процентах) от величины дозы после внутривенной инъекции белым мышам хлористоводородного тетрациклина с аскорбиновой кислотой.

Рис. 2. Кривая зависимости павших животных (в процентах) от величины дозы после внутривенной инъекции белым мышам хлористоводородного тетрациклина.

Рис. 3. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 2,8 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 1%-ого раствора хлористоводородного тетрациклина. Величина дозы составляла 5 и 10 мг/кг.

Рис. 4. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,15 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 20 мг/кг хлористоводородного тетрациклина в виде 1%- раствора.

Рис. 5. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,15 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 1%-ого раствора хлористоводородного тетрациклина в сочетании с аскорбиновой кислотой (1:3). Величина дозы составляла 5 мг/кг.

Рис. 6. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,15 кг при уретановом наркозе после внутривенной инъекции 1%-ого раствора хлористоводородного тетрациклина с аскорбиновой кислотой (1:3), причем величина дозы составляла 10 и 20 мг/кг.

SUMMARY

A certain number of experiments were carried out to learn some pharmacodynamic properties of the drug consisting of Tetracycline hydrochloride and ascorbic acid (1:3), comparing the properties with those analogous to Tetracycline chloride. An estimation was also made of the acute toxicity, chronic toxicity and of the influence of this drug on the amount of leukocytes and erythrocytes in the peripheral blood. Another examination was carried out to learn the effect of Tetracycline chloride with ascorbic acid on arterial pressure and respiration.

