

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE - SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XVIII, 19

SECTIO D

1963

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, Zdzisław BORZĘCKI,
Iwona ŻEBROWSKA-ŁUPINA,
Edmund PRZEGALIŃSKI i Zbigniew ŁASTOWSKI

**Własności farmakodynamiczne thiobaralu
(Kwas dwuetylo-2-thiobarbiturowy)
Część I**

**Фармакодинамические свойства тиобарала
(диэтил-2-тиобарбитуровой кислоты)**

**Pharmacological Properties of Thiobaral
(Bi-ethyl-2-thiobarbituric Acid)**

Celem określenia działania farmakodynamicznego Thiobaralu (kwasu dwuetylo-2-thiobarbiturowego) przeprowadzono następujące badania: 1) oznaczenie toksyczności ostrej, 2) oznaczenie toksyczności chronicznej, 3) badania w kierunku działania nasennego, 4) badanie własności uspokajających, 5) określenie działania przeciwbólowego, 6) badanie własności przeciwdrgawkowych i 7) badanie wpływu na ciśnienie krwi i oddech. Ze względu na praktyczną nierozpuszczalność Thiobaralu w wodzie ani w innych rozpuszczalnikach obojętnych, do doświadczeń używano roztworów w glikolu propylenowym lub zawiesin wodnych emulgowanych tragakantą i tylozą.

Oznaczenie toksyczności ostrej

Toksyczność ostrą Thiobaralu oznaczono na białych myszach wagi 18—22 g, wstrzykując podskórnie 1% roztwór Thiobaralu w 60% roztworze glikolu propylenowego. Po otrzymaniu dawek toksycznych Thiobaralu zwierzęta wykazywały

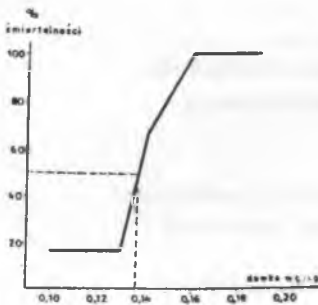
znacznego stopnia senność, a następnie zapadały w głęboki sen ze zniesieniem reakcji na bodźce. Zwierzęta padały w ciągu 12 godzin od chwili podania substancji wśród objawów głębokiego snu.

DL₅₀ obliczona z wykresu według metody Trevana wyniosła 137 mg/kg wagi ciała (ryc. 1). W celu dodatkowego sprawdzenia wartości DL₅₀ odczytanej z wykresu, podano tę dawkę jeszcze 40 myszom. Z tej liczby padło 24 sztuki. Obliczając błąd standardowy dla tej ilości zwierząt przy przewidzianej śmiertelności 50%, podstawiono dane do wzoru:

$$\text{błąd standardowy} = \pm \sqrt{\frac{p \cdot q}{n}}$$

gdzie p = odsetek zwierząt, które powinny przeżyć, q = odsetek zwierząt, które powinny paść i n = liczebność próby.

$$\text{Otrzymano: błąd standardowy} = \pm \sqrt{\frac{50 \cdot 50}{40}} = \pm \sqrt{62,5} = \pm 7,91.$$

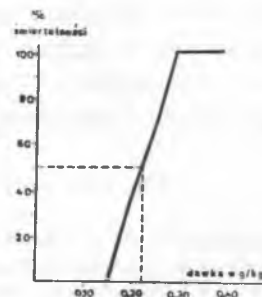


Ryc. 1. Krzywa zależności padłych zwierząt (w procentach) od podanej dawki po podskórnym podawaniu Thiobaralu białym myszom
Curve illustrating relation of mortality (in percentage) to doses of applied Thiobaral, administered subcutaneously to white mice

Jak wynika z powyższego, błąd standardowy przy 40 myszach użytych do badań wynosi $\pm 7,91$. Różnica ilości 4 myszy więcej padłych od spodziewanej ilości mieści się więc w granicach błędu. Toksyczność ostrą przebadano również na białych szczurach wagi 200—250 g. Thiobaral podawano drogą doustną (sondą dożołądkową) w postaci 5% wodnej zawiesiny emulgowanej 0,5% tragakantą. Po godzinie od chwili

Ryc. 2. Krzywa zależności padłych zwierząt (w procentach) od podanej dawki po doustnym podawaniu Thiobaralu białym szczurom

Curve illustrating relation of mortality (in percentage) to doses of Thiobaral, administered orally to white rats



podania substancji w dawkach toksycznych szczury zapadały w głęboki sen, w czasie którego ginęły w przeciągu 18 godzin. Wykonując obliczenia wg metody Trevana przyjęto jako DL_{50} dawkę 225 mg/kg wagi ciała (ryc. 2). Dawkę tę sprawdzono podając 20 szczurom, z których po upływie 24 godzin padło 11 sztuk. Różnica w odsetku śmiertelności mieściła się więc w granicach błędu standardowego.

Oznaczenie toksyczności chronicznej

Do badań użyto 25 białych szczurów wagi 250—300 g. Grupa 20 szczurów otrzymywała Thiobaral doustnie (sondą dożołądkową) w postaci 0,5% zawiesiny wodnej emulgowanej 0,5% tragakantą w dawce równej $1/10 DL_{50}$ czyli 22,5 mg/kg wagi ciała, codziennie przez okres 28 dni. W tym czasie zwierzęta przebywały na stałej diecie (karma granulowana, placek witaminowy, mleko). Po upływie 28 dni wszystkie zwierzęta przeżyły. W tym czasie u 50 % szczurów zanotowano spadek wagi ciała wynoszący średnio 6%. U pozostałych zwierząt waga wyjściowa utrzymywała się lub stwierdzano przyrost wagi. Równocześnie 5 szczurom kontrolnym podawano 0,5% wodną zawiesinę tragakanty w ilościach, jakich używano do zawieszania Thiobaralu.

Po zakończeniu podawania badanej substancji i tragakanty od 10 szczurów z grupy pierwszej i od 5 szczurów z grupy kontrolnej pobrano do badań histopatologicznych następujące narządy: mózg, serce, płuca, wątrobę, śledzionę, żołądek i nerki. Wyniki badań histopatologicznych nie wykazały uchwytanych zmian w wyżej wymienionych narządach zwierząt doświadczalnych w porównaniu z narządami zwierząt grupy kontrolnej.

Badanie w kierunku działania nasennego

Badania przeprowadzono na 30 białych myszach wagi 17—20 g. Zwierzęta podzielono na 5 grup (w każdej grupie po 6 myszy) i obserwowano je przez 5 godzin od chwili podania substancji. Thiobaral podawano podskórnie w postaci 0,1% roztworu w 20% glikolu propylenowym.

I grupa: zwierzęta otrzymywały Thiobaral w dawce 10 mg/kg. W 1,5 godziny po podaniu u myszy pojawiło się znacznego stopnia uspokojenie utrzymujące się przez 3 godziny.

II grupa: zwierzęta otrzymywały Thiobaral w dawce 20 mg/kg. Po upływie 1 godziny od chwili podania substancji obserwowano u myszy senność, a po 2,5 godzinach sen utrzymujący się przez 2 godziny.

III grupa: zwierzęta otrzymywały Thiobaral w dawce 30 mg/kg. Po upływie 1 godziny po podaniu obserwowano senność, a po 2 godzinach głęboki sen utrzymujący się przez 2,5 godziny.

IV grupa: zwierzęta otrzymywały Thiobaral w dawce 40 mg/kg. Po upływie 1 godziny pojawiła się senność, a po 1,5 godzinie od chwili

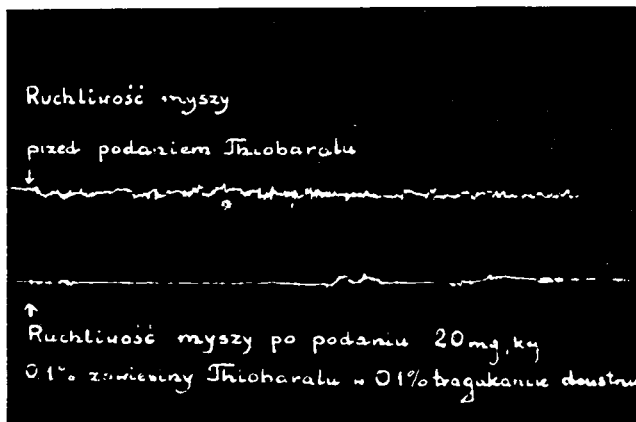
podania wszystkie myszy zapadały w głęboki sen zbliżony do narkozy ze zniesieniem reakcji na bodźce zewnętrzne oraz odruchów spojówkowych. Sen trwał przez cały okres obserwacji.

V grupa: zwierzęta kontrolne otrzymywały 20% roztwór glikolu propylenowego w ilościach, jakich użyto do rozpuszczenia Thiobaralu podawanego w dawce 40 mg/kg. Poza nieznacznym uspokojeniem, objawów senności u myszy nie obserwowano.

Obserwacje nasze pozwalają przypuszczać, że Thiobaral podawany w dawkach 20, 30 i 40 mg/kg wagi ciała wykazuje własności nasenne.

Badanie własności uspokajających

Doświadczenia przeprowadzono na białych myszach wagi 18—20 g, badając ruchliwość zwierząt w aparacie Schlagintweita. Na wstępie zapisywano na taśmie kinografu normę ruchliwości myszy, a następnie podawano doustnie (sondą dożołądkową) Thiobaral w dawkach 10, 20 i 30 mg/kg w postaci 0,1% wodnej zawiesiny emulgowanej 0,1% tragakantą. Myszy kontrolne otrzymywały 0,1% wodną zawiesinę tragakanty w ilościach, jakich używano do zawieszania odpowiednich dawek Thiobaralu.



Ryc. 3. Krzywa ruchliwości myszy przed i po podaniu Thiobaralu w dawce 20 mg/kg

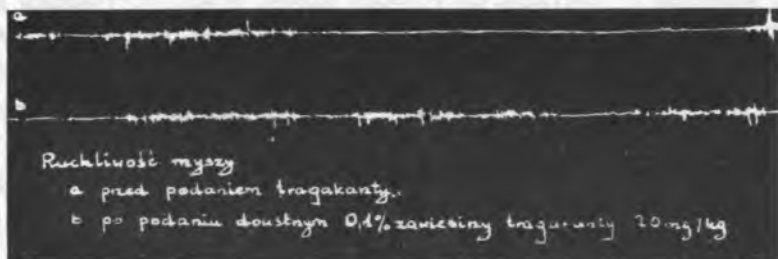
Recording showing the mobility of mice before and after administration of Thiobaral (20 mg/kg)

Badania wykazały uspokajające działanie Thiobaralu w dawkach 20 i 30 mg/kg wagi ciała (ryc. 3 i 4). Są to ilości odpowiadające działaniu uspokajającemu luminalu podanego podskórnie w dawce 20 mg/kg wagi ciała. Doustne podawanie 0,1% wodnej zawiesiny tragakanty nie powodowało żadnego wpływu na ruchliwość badanych zwierząt (ryc. 5).



Ryc. 4. Krzywa ruchliwości myszy przed i po podaniu Thiobaralu w dawce 30 mg/kg

Recording showing the mobility of mice before and after administration of Thiobaral (30 mg/kg)



Ryc. 5. Krzywa ruchliwości myszy przed i po podaniu tragakanu w dawce 20 mg/kg

Recording showing the mobility of mice before and after administration of tragacanth (20 mg/kg)

Badanie własności przeciwbólowych

Do doświadczeń użyto 10 białych szczurów wagi 180—200 g. Bodźcem bólowym był prąd elektryczny o niskich napięciach działający na ogony szczurów. Na wstępie oznaczono próg pobudliwości bólowej, to znaczy takie napięcie prądu, na które szczury reagowały niepokojem ruchowym i piskiem. Progiem pobudliwości bólowej była otrzymana wartość średnia po 3-krotnym oznaczaniu. Następnie podano zwierzętom doustnie Thiobaral w postaci 0,5% wodnej zawiesiny emulgowanej 0,5% tragakaną — w dawce 25 mg/kg wagi ciała. Reakcję bólową oznaczono po upływie 30, 60, 120 i 180 minut od chwili podania substancji. Uzyskane wyniki ilustruje tab. 1.

Z przeprowadzonych badań, których wyniki ujęto w tab. 1, można wnioskować o podwyższeniu się progu reaktywności zwierząt na bodziec bólowy. Wzrost ten był największy po upływie 2 godzin od chwili

Tabela 1

| Szczur nr | Napięcie prądu jako próg pobudliwości bólowej | Napięcie prądu przy reakcji bólowej po Thiobaral | | | |
|-----------|---|--|------------|-------------|-------------|
| | | po 30 min. | po 60 min. | po 120 min. | po 180 min. |
| 1. | 4,0 v | 5,5 v | 6,5 v | 6,5 v | 6,0 v |
| 2. | 5,0 v | 5,0 v | 8,0 v | 10,0 v | 6,0 v |
| 3. | 5,0 v | 3,0 v | 5,0 v | 8,0 v | 5,0 v |
| 4. | 4,5 v | 5,0 v | 6,0 v | 8,5 v | 8,5 v |
| 5. | 5,0 v | 6,0 v | 6,0 v | 7,0 v | 4,0 v |
| 6. | 5,5 v | 4,0 v | 4,0 v | 4,0 v | 4,0 v |
| 7. | 4,0 v | 5,0 v | 5,0 v | 6,0 v | 7,0 v |
| 8. | 5,5 v | 6,0 v | 6,0 v | 7,0 v | 7,0 v |
| 9. | 5,0 v | 5,0 v | 7,0 v | 8,0 v | 5,0 v |
| 10. | 5,5 v | 6,0 v | 6,0 v | 7,5 v | 5,5 v |

podania substancji i wyrażał się różnicą napięć prądu, wynoszącą średnio 2,5 v. Po 3 godzinach u 50 % szczurów zanotowano powrót do wartości wyjściowych. U pozostałych zwierząt stwierdzono tylko dążność powrotu do wartości wyjściowych. Podawanie 0,5 % wodnej zawiesiny tragakanty nie wykazało żadnego wpływu na reakcję bólową szczurów.

Na podstawie przeprowadzonych obserwacji można przypuszczać, że Thiobaral posiada zdolność podwyższania progu reaktywności na bodźce bólowe u badanych zwierząt.

Badanie własności przeciwdrgawkowych

Do doświadczeń używano białych myszy wagi 18—20 g. Drgawki wywoływano przy pomocy kardiazolu wstrzykując go dootrzewnowo w dawce 90 mg/kg. Myszy obserwowano w ciągu 10 minut. Notowano ilość maksymalnych napadów, drgawkowych oraz liczbę zwierząt padłych.

W drugiej serii badań myszy podzielono na 3 grupy: 1) zwierzętom wstrzykiwano podskórnie Luminal natr., w dawce 50 mg/kg, 2) poda-

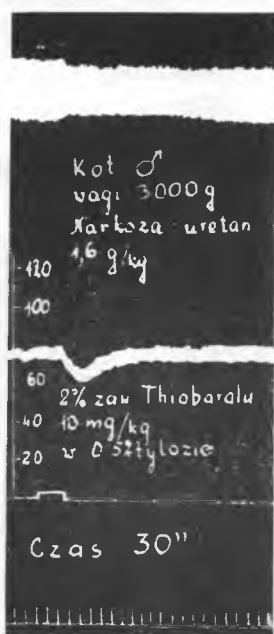
Tabela 2

| Substancja | Dawka w mg/kg | Ilość zwierząt | Czas obserwacji | Ilość napadów drgawek | Ilość padłych zwierząt |
|-------------------|---------------|----------------|-----------------|-----------------------|------------------------|
| Kardiazol | 90 | 10 | 10 min. | 24/10 | 8/10 |
| Luminal — natr. | 50 | 10 | 10 min. | 0/10 | 0/10 |
| Thiobaral | 50 | 10 | 10 min. | 6/10 | 1/10 |
| Thiobaral | 100 | 10 | 10 min. | 2/10 | 0/10 |
| 40 % glikol prop. | — | 10 | 10 min. | 22/10 | 6/10 |

wano podskórnie Thiobaral w postaci 0,5% roztworu w 40% glikolu propylenowym w dawkach 50 i 100 mg/kg, oraz 3) zwierzęta grupy kontrolnej, które otrzyły podskórną 40% glikol propylenowy w ilościach, jakie użyto do rozpuszczenia Thiobaralu w dawce 100 mg/kg. Po upływie 30 minut wszystkim zwierzętom wstrzykiwano dootrzewnowo kardiazol w dawce 90 mg/kg. Wyniki badań ilustruje tab. 2. Przeprowadzone badania pozwalają wnioskować, że Thiobaral posiada właściwości przeciwdrgawkowe zbliżone w sile działania do luminalu.

Wpływ Thiobaralu na ciśnienie tętnicze krwi i oddech

Do doświadczeń użyto kotów obu płci wagi około 3000 g. Do narkozy stosowano 10% roztwór uretanu etylowego w dawce 1,6 g/kg wagi ciała. Zapisywanie krzywej ciśnienia i oddechu przeprowadzono według ogólnie przyjętych metod. Do żyły udowej zwierząt wprowadzano 2% wodną zawiesinę Thiobaralu emulgowanego 0,5% tylozą. Thiobaral podawano w dawkach 10, 15, 20 i 25 mg/kg wagi ciała.



Ryc. 6. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 2% wodnej zawiesiny Thiobaralu emulgowanej 0,5% tylozą w dawce 10 mg/kg. Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 2% aqueous emulsion of Thiobaral emulgated with 0.5% methyl-cellulose at the amount of 10 mg/kg

Po podaniu badanej substancji w dawce 10 mg/kg ciśnienie tętnicze krwi obniżyło się o ok. 15 mm sł. Hg i po 1 minucie wróciło do stanu pierwotnego. Obserwowano równocześnie nieznaczne amplitudy oddechu (ryc. 6). Po wprowadzeniu dawki 15 mg/kg spadek ciśnienia wyniósł



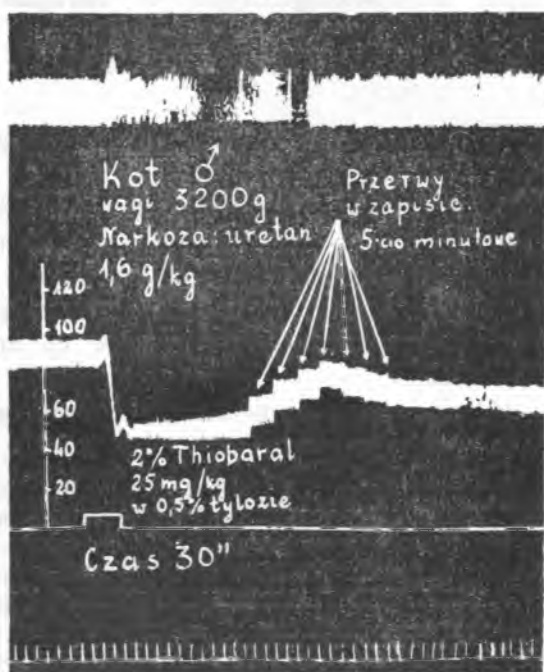
Ryc. 7. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 2% wodnej zawiesiny Thiobaralu emulgowanej 0,5% tylozą w dawce 15 mg/kg
 Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 2% aqueous emulsion of Thiobaral emulgated with 0.5% methyl-cellulose at the amount of 15 mg/kg

Ryc. 8. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,2 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 2% wodnej zawiesiny Thiobaralu emulgowanej 0,5% tylozą w dawce 20 mg/kg
 Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.2 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of 2% aqueous emulsion of Thiobaral emulgated with 0.5% methyl-cellulose at the amount of 20 mg/kg



ok. 15 mm sł.Hg i utrzymywał się przez 4 minuty (ryc. 7). Dawka 20 mg/kg powodowała spadki ciśnienia do 40 mm sł.Hg, powracające do normy po 8 minutach. Równocześnie obserwowano przyspieszenie i pogłębienie oddechu (ryc. 8). Po wprowadzeniu Thiobaralu w dawce 25 mg/kg spadek ciśnienia był długotrwały i połączony z niewielkimi zaburzeniami oddechu (ryc. 9).

Ryc. 9. Krzywa ciśnienia krwi i oddechu u kota wagi 3,2 kg w narkozie uretanowej po podaniu dożylnym 2% wodnej zawiesiny Thiobaralu emulgowanej 0,5% tylozą w dawce 25 mg/kg
Recording of arterial pressure and respiration of a cat weighing 3.2 kg, under urethane anaesthesia, after intravenous administration of Thiobaral emulgated with 0.5% methyl-cellulose at the amount of 25 mg/kg



Z przeprowadzonych badań wynika, że Thiobaral podawany dożylnie w dawkach 10, 15, 20 i 25 mg/kg powoduje spadki ciśnienia, których wielkość i czas trwania zależą od dawki. Obniżonemu ciśnieniu krwi towarzyszyły nieznaczne zaburzenia w rytmie oddechowym. Należy podkreślić, że 0,5% wodna zawiesina tylozy nie powodowała żadnych zmian w zachowaniu się ciśnienia krwi i oddechu.

WNIOSKI

1. Thiobaral wykazuje właściwości uspokajające i nasenne zbliżone do luminalu.
2. Thiobaral podwyższa próg reaktywności na bodźce bólowe.
3. Thiobaral znosi napady drgawkowe wywołane kardiazolem.

4. Wpływ Thiobaralu na zachowanie się ciśnienia tętniczego krwi i oddechu uwidacznia się w postaci nieznaczного i przemijającego spadku ciśnienia oraz niewielkiego zaburzenia rytmu oddechowego.

5. Toksyczność ostra jako DL_{50} dla Thiobaralu przy podawaniu podskórnym białym myszom wynosi 137 mg/kg, natomiast przy podawaniu doustnym białym szczurom — 225 mg/kg. Chroniczne doustne podawanie Thiobaralu przez okres 28 dni nie powodowało uchwytnych zmian histopatologicznych w narządach wewnętrznych badanych zwierząt.

РЕЗЮМЕ

В работе изложены результаты исследований препарата — Тиобарал (диэтил-2-тиобарбитуровая кислота — Польфа), проведенных с целью изучения его успокаивающих, снотворных и противосудорожных свойств. Определялась его острая (DL_{50}) и хроническая токсичность, а также его влияние на артериальное давление крови и дыхание.

Исследования проводились с помощью общепринятых фармакологических методов.

Рис. 1. Кривая зависимости количества павших животных (в процентах) от дозы, при подкожном введении Тиобарала белым мышам.

Рис. 2. Кривая зависимости количества павших животных (в процентах) от дозы, при введении препарата через рот белым крысам.

Рис. 3. Кривая, выражающая подвижность мышцы до и после подачи Тиобарала в дозе 20 мг/кг.

Рис. 4. Кривая, выражающая подвижность мышцы до и после подачи Тиобарала в дозе 30 мг/кг.

Рис. 5. Кривая, выражающая подвижность мышцы до и после подачи трагакана в дозе 20 мг/кг.

Рис. 6. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3 кг при уретановом наркозе после внутривенного введения 2%-ой водной взвеси Тиобарала, эмульгированной 0,5%-ным раствором метилцеллюлозы при дозе 10 мг/кг.

Рис. 7. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3 кг при уретановом наркозе после внутривенного введения 2%-ой водной взвеси Тиобарала, эмульгированного 0,5%-ным раствором метилцеллюлозы при величине дозы 15 мг/кг.

Рис. 8. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,2 кг при уретановом наркозе, после внутривенного введения 2% водной взвеси Тиобарала, эмульгированного 0,5%-ным раствором метилцеллюлозы. Доза составляла 20 мг/кг.

Рис. 9. Кривая давления крови и дыхания у кошки весом 3,2 кг при уретановом наркозе после внутривенного введения 2%-ой водной взвеси Тиобарала, эмульгированного 0,5%-ным раствором метилцеллюлозы. Доза составляла 25 мг/кг.

SUMMARY

Thiobaral (bi-ethyl-2-thiobarbituric acid), manufactured by Polfa, was examined from the point of view of its sedative, somniferous and anticonvulsive properties. At the same time chronic and acute toxicity was estimated as DL_{50} , and the influence of Thiobaral on arterial pressure and respiration was examined. In the above research common pharmacological methods were used.

