

Romuald LANGWIŃSKI

Niektóre własności farmakodynamiczne jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego i jodku γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowego

Некоторые фармакодинамические свойства йодистого α -стирил-N-пропил-азопиридина и йодистого γ -стирил-N-пропил-азопиридина

Some Pharmacodynamic Properties of α -styrylo-N-propylo-pyridinium Iodide and γ -styrylo-N-propylo-pyridinium Iodide

Syntezy jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego i jodku γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowego dokonał F. Sokołowski w Zakładzie Chemii Organicznej (Kierownik prof. dr Jan Świderski) w Warszawie. Otrzymane związki przebadano w celu określenia niektórych ich własności farmakodynamicznych, posługując się ogólnie przyjętymi metodami badań.

Toksy cz no ść

Oznaczenie toksyczności obu izomerów przeprowadzono na białych myszach o wadze 20—25 g, wstrzykując substancje podskórnice w roztworach 1:1000. Dla jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego DL_{50} wynosi 22 mg na 1 kg wagi, a dla jodku γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowego DL_{50} wynosi 53 mg na 1 kg wagi.

Toksyczność przewlekłą substancji przebadano na białych myszach, wstrzykując im podskórnice $2/5 DL_{50}$ przez 5 dni. Przy podawaniu jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego trzeciego dnia podawania padło 10% myszy, czwartego dnia 20% i piątego dnia 10%. Ogółem padło 40% zwierząt. Myszy, które pozostały przy życiu, straciły na wadze średnio 7,2%. Przy podawaniu jodku γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowego trzeciego dnia padło 10% zwierząt, czwartego dnia 10% i piątego dnia 30%.

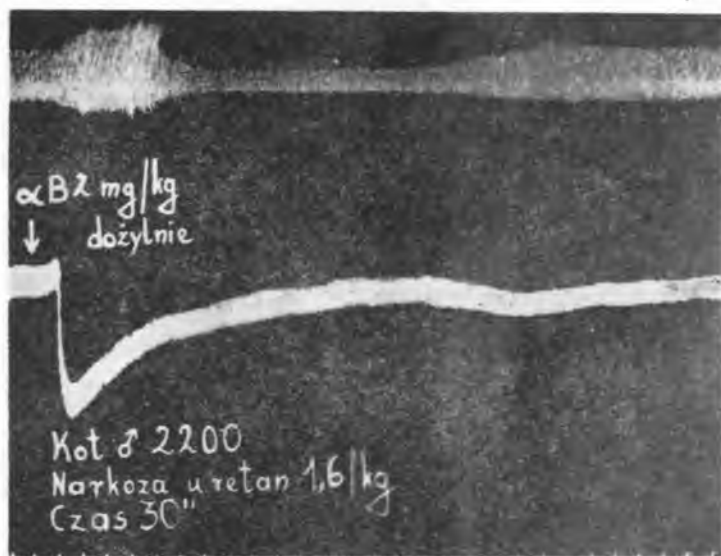
Ogółem padło 50% zwierząt. Myszy, które pozostały przy życiu, straciły na wadze średnio 6,6%.

Wpływ na ciśnienie tętnicze i oddech

Działanie obu substancji na ciśnienie tętnicze i oddech przebadano na kotach i królikach ogólnie przyjętą metodą. Substancje podawano dożylnie w roztworach wodnych.

a) Jodek α -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.

Dawka progowa powodująca dostrzegalne zmiany w ciśnieniu tętniczym i oddechu wynosiła około 0,1 mg/kg wagi zwierzęcia. Już dawka 0,15 mg/kg wagi powodowała nieznaczny, lecz wyraźny spadek ciśnienia tętniczego (około 6 mm słupa rtęci), oraz niewielkie pobudzenie oddechu. Objawy te utrzymywały się bardzo krótko (około 0,5 min). Przy podawaniu większych dawek spadek ciśnienia krwi zwiększył się. Gdy podano 2 mg/kg wagi obserwowano spadek ciśnienia tętniczego o 50 mm słupa rtęci, które wróciło do normy po upływie około 10 min. Spadkowi ciśnienia tętniczego towarzyszyło pogłębienie amplitudy i przyśpieszenie oddechu, trwające około 2 min., po którym to okresie czasu ruchy oddechowe stały się rzadsze i oddech uległ spłyceniu (ryc. 1). Rozrzedzenie i spłycenie oddechu wróciły do stanu wyjściowego, podobnie jak ciśnienie



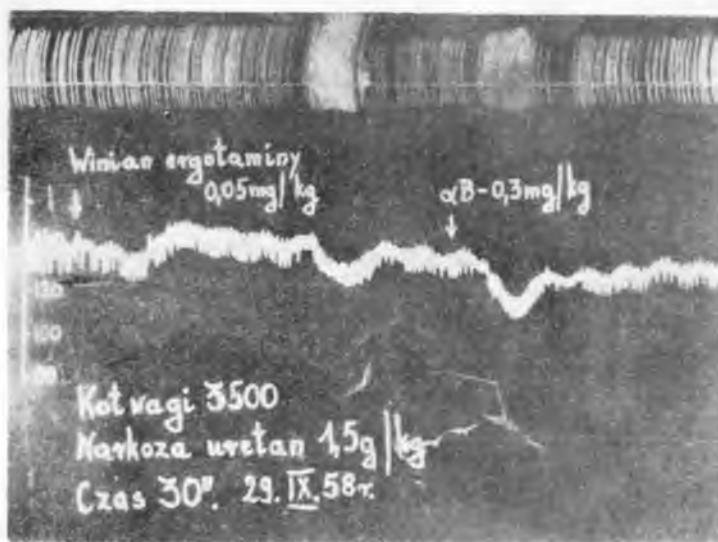
Ryc. 1. Krzywa górna — oddech, krzywa dolna — ciśnienie tętnicze rejestrowane w tętnicy szyjnej. α B- jodek α -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.

Upper curve — respiration; lower curve — arterial blood pressure measured in the carotid artery. α B : α -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide.

nie tętnicze, po 10 min. Przy podaniu jeszcze wyższych dawek np. 15 mg/kg wagi wystąpił bardzo głęboki spadek ciśnienia tętniczego (o 110 mm słupa rtęci) oraz zatrzymanie ruchów oddechowych na okres czasu około 2 min. Następnie obserwowano się bardzo powolny, trwający około 30 min, powrót ciśnienia tętniczego do stanu wyjściowego. Po okresie bezdechu można było zauważyć znaczne zwolnienie i pogłębienie ruchów oddechowych, które wolno wróciły do stanu wyjściowego po 18 minutach od chwili podania substancji.

U kota atropinizowanego (0,5 mg/kg wagi siarczanu atropiny) przy następowym podaniu jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego stwierdziło się mniejsze obniżenie ciśnienia krwi w porównaniu ze zwierzęciem nie atropinizowanym o około 25 mm słupa rtęci.

Po dożylnym wstrzyknięciu ergotaminy i następowym podaniu jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego w ilości 0,3 mg/kg obserwowano się spadek ciśnienia tętniczego o 18 mm słupa rtęci (ryc. 2). Ta sama ilość



Ryc. 2. Krzywa górna — oddech, krzywa dolna — ciśnienie tętnicze rejestrowane w tętnicy szyjnej. α B- jodek α -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.

Upper curve — respiration; lower curve — arterial blood pressure measured in the carotid artery. α B: α -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide.

tego preparatu bez uprzedniego podania winianu ergotaminy powodowała spadek ciśnienia tętniczego o 40 mm słupa rtęci.

b) Jodek γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.

Na ciśnienie tętnicze i oddech jodek γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowy działa zupełnie podobnie do izomeru α (ryc. 3). Dało się jedynie zau-

ważyc fakt mniejszych spadków ciśnienia tętniczego krwi o około 5 mm słupa rtęci przy jednakowych dawkach w porównaniu z jodkiem α -styrylo-N-propylo-pirydyniowym.

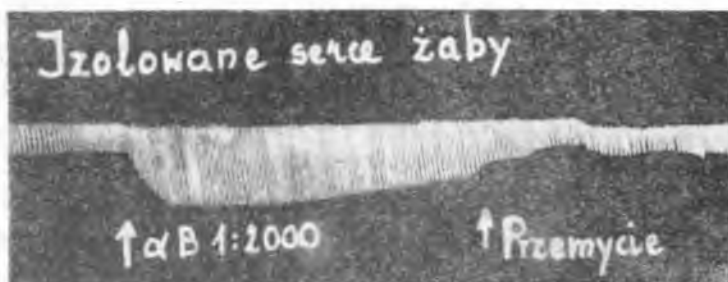


Ryc. 3. Krzywa górna — oddech, krzywa dolna — ciśnienie tętnicze rejestrowane w tętnicy szyjnej. γ B- jodek γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.

Upper curve-respiration; lower curve-arterial blood pressure measured in the carotid artery. γ B : γ -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide.

Działanie na serce

Wpływ jodków α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowych na serce przebadano na izolowanym sercu żaby metodą Strauba. Jodek α -styrylo-N-propylo-pirydyniowy począwszy od stężenia 1:5000 działa w sposób następujący: początkowo siła skurczów uległa zwiększeniu a następnie powróciła do stanu wyjściowego (ryc. 4). Większe stężenia (powyżej 1:2000) powodowały po początkowym zwiększeniu siły skurczów serca stopniowe jej osłabienie, co w wyniku prowadziło do zatrzymania akcji serca w rozkurczu (ryc. 5). Przemycie serca płynem Ringera powodowało wznowienie akcji serca. Tak więc po podaniu jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego wielkość skurczów uległa zmianie, natomiast częstość skurczów nie zmieniła się. Jodek γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowy działał w sposób analogiczny do izomeru α .



Ryc. 4. α B- jodek α -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.
 α B : α -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide.



Ryc. 5. α B- jodek α -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.
 α B : α -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide.

Działanie na mięśnie gładkie jelita cienkiego

Działanie jodków α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowych na mięśnie gładkie przebadano na izolowanych jelitach cienkich świnki morskiej i szczura metodą Magnusa. Substancje te obniżały napięcie mięśni gład-



Ryc. 6. γ B- jodek γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowy.
 γ B : γ -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide.

kich jelita cienkiego, przy równoczesnym zmniejszeniu ruchów waha-
dłowych, oraz powodowały zmniejszenie ruchów perystaltycznych (ryc.
6). Działanie to wystąpiło zupełnie wyraźnie już przy stężeniach 1:60000
jodków α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowych.

Wpływ na poziom glukozy we krwi

Wpływ jodków α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowych na poziom
glukozy we krwi przebadano na królikach. Poziom cukru we krwi ozna-
czano metodą Hagedorna i Jensena.

Po oznaczeniu poziomu cukru we krwi królików głodzonych przez 16
godzin podawano jodki α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowe, a następnie
badano poziom cukru w 0,5, 2, 4 i 6 godzinach od chwili podania tych
substancji. Poziom cukru badany w 0,5 godziny od chwili podania jodku
 α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego w ilości 2 mg/kg wagi obniżał się
średnio o 20 mg⁰/₀, po 2 godzinie obniżka wynosiła średnio 8 mg⁰/₀,
a w 4 godzinie poziom cukru zrównywał się z poziomem u królików głó-
dzonych.

Po podaniu jodku γ styrylo-N-propylo-pirydyniowego w ilości 2 mg
na kilogram wagi obniżka poziomu cukru w 0,5 godz. od chwili podania
wynosiła 12,5 mg⁰/₀, po 2 godz. 5 mg⁰/₀, po 4 godzinie poziom cukru po-
wracał do normy.

Wkroplenie do worka spojówkowego królika 2 kropli 0,2⁰/₀ roztworów
jodków α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowych nie powodowało zmiany
wielkości otworu źrenicznego. Źrenica prawidłowo reagowała na światło.

Własności przeciwbólowe obu izomerów przebadano metodą stopnio-
wania bodźca termicznego na ogon szczura. Substancje te wstrzyknięte
dożylnie szczurowi w ilości 2 mg/kg powodowały nieznaczne przesunię-
cie progu bólowego, co świadczyć może o niewielkim działaniu przeciw-
bólowym tych związków.

WNIOSKI

1. Jodki α i γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowe w badaniach na my-
szach przy podawaniu podskórnym wykazywały dużą toksyczność: a) dla
jodku α -styrylo-N-propylo-pirydyniowego — $DL_{50} = 22$ mg/kg, b) dla
jodku γ -styrylo-N-propylo-pirydyniowego — $DL_{50} = 53$ mg/kg.

2. W doświadczeniach na kotach i królikach badane substancje powo-
dowały krótkotrwały spadek ciśnienia tętniczego krwi.

3. Badania na izolowanym sercu wykazały, że obie substancje po
chwilowym zwiększeniu siły skurczu powodują zmniejszenie amplitudy
a nawet zatrzymanie serca.

4. Dalsze badania innych pochodnych styrylo-pirydyniowych mogą
uzupełnić dotychczasowe spostrzeżenia odnośnie działania farmakodyna-
micznego i zastosowania tej grupy silnie toksycznych związków.

Р Е З Ю М Е

Синтезы йодистых α -стирил-N-пропил-азопиридина и γ -стирил-N-пропил-азопиридина были произведены в Лаборатории органической химии Медицинской Академии в Варшаве. Полученные соединения авторы подвергли тщательному обследованию для выявления некоторых фармакодинамических свойств, пользуясь общепринятыми методами исследований. Оба изомера характеризовались слабой растворимостью в воде. Для исследований употреблялись водные растворы 1:1000.

В числе основных исследований были произведены следующие: оба соединения после подкожного их введения мышам обнаружили сильное токсическое действие (для йодистого α -стирил-N-пропил-азопиридина DL_{50} получается при дозе 22 мг/кг веса, а для йодистого γ -стирил-N-пропил-азопиридина DL_{50} получается при дозе 53 мг/кг веса). В опытах, проводимых на кошках и кроликах исследуемые соединения вызывали кратковременное падение артериального давления крови. Опыты на изолированном сердце показали, что обе субстанции, после временного увеличения силы сокращений, вызвали уменьшение амплитуды, а даже заторможение деятельности сердца. Наблюдения за уровнем гликозы в крови кроликов после инъекции обоих изомеров показали незначительное снижение уровня сахара в крови. Дальнейшие исследования других производных стирил-азопиридина могут пополнить полученные до сих пор данные относительно фармакодинамического действия и применения этой группы, обладающих сильной токсичностью, соединений.

S U M M A R Y

The syntheses of α -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide and γ -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide were carried out at the Department of Organic Chemistry, Medical Academy, Warsaw. The compounds thus obtained were studied by the current methods in order to investigate some of their pharmacodynamic properties. Both isomers showed weak solubility in water. Aqueous solutions 1:1000 were used in the present investigations.

The following basic tests were carried out. Both compounds administered hypodermically to mice showed a high toxicity (it is 22 mg/kg for α -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide, and 53 mg/kg for γ -styrylo-N-propylo-pyridinium iodide). In cats and rabbits the studied substances caused a decrease in the arterial blood pressure of short duration. Tests

on the isolated heart showed that, after a transient increase of the force of contractions, both substances produce a decrease of the amplitude or even complete cessation of the heartbeat. Both isomers produce a slight decrease of the sugar level in the blood of rabbits.

Further investigations on other styrylo-pyridinium derivatives may complete the present knowledge of the pharmacodynamic action and application of these highly toxic compounds.