

Disciplina de farmacodinamie (cond.: conf. dr. Elisabeta Rácz-Kotilla, doctor farmacist) și Disciplina de farmacognozie (cond.: prof. dr. G. Rácz), doctor farmacist ale I.M.F. din Tîrgu-Mureș

## ACȚIUNEA MEDICAMENTULUI RUTIN-S ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Elisabeta Rácz-Kotilla, Maria T. Dogaru, G. Rácz

RUTIN-S este un produs de condensare al rutozidului cu acid epsilon-aminohexanoic, realizat de Em. Grigorescu, I. Selmiciu și M. Lazăr (Brevet de invenție OSIM Nr. 51865). În comparație cu rutozidul, acest produs de semisinteză prezintă avantajul unei bune solubilități în apă, toxicitate relativă mai redusă ( $DL_{50} = 4800$  mg/kg corp), acțiune diuretică mai pronunțată, efect hipotensiv de durată medie (2).

Cercetările farmacodinamice au fost continuate în vederea cunoașterii efectului asupra sistemului nervos central la șoarece urmărind influența exercitată asupra comportamentului după schemele lui Malone (3) și Sandberg (6), precum și acțiunea analgezică (7).

### Material și metodă

Rutin-S este condiționat sub formă de comprimate, producător I.M.F. Iași. Facultatea de Farmacie. Laboratorul de microproducție. Substanța medicamentoasă a fost pusă la dispoziția noastră de Em. Grigorescu.

Ca animal de experiență am folosit șoarecele alb, mascul, în greutate de  $25 \pm 3,0$  g.

1. Influența exercitată de RUTIN-S asupra somnului narcotic indus cu eter etilic administrat prin inhalare și respectiv cu pentobarbita! administrat intraperitoneal în doza de 50 mg/kg corp a fost urmărită după 2 ore de la administrare. Deviația standard a metodei este de 90%.

2. Efectul produsului RUTIN-S asupra motilității animalelor de experiență a fost înregistrat prin metoda folosită anterior (4) și anume

după 1, 2 și respectiv 3 ore de la administrarea intraperitoneală. Deviația standard a metodei este de 10%.

3. În vederea stabilirii efectului tranchilizant, animalele au fost preselecționate și s-a urmărit reflexul de redresare exprimat prin durata menținerii pe suport (valoarea medie la loturi de 10 animale este de 310 secunde) și numărul mișcărilor efectuate în acest interval (valoarea medie la loturi de 10 animale este de 240 mișcări). Raportul durată/număr de mișcări este de 10/7,7 față de care s-au exprimat schimbările survenite în urma administrării produsului RUTIN-S. Eroarea (deviația standard) metodei este de 10%.

4. Acțiunea analgezică a fost determinată prin două metode stabilind pe de o parte durata instalării reflexului de lingere a tălpii în urma excitației termice, pe de altă parte numărul mișcărilor declanșate prin administrarea intraperitoneală a unei soluții de acid acetic 0,7% (5). Deviația standard a metodei este de 7% în cazul excitației termice și de 5,1% la cea chimică.

### Rezultate

1. Rezultatele privind influențarea somnului narcotic și anume prelungirea acestuia, sînt cuprinse în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1  
Durata prelungirii somnului narcotic

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	Eter etilic (inhalare) % (deviația standard) ±	Pentobarbital (intraperitoneal, 50 mg/kg corp) % (deviația standard) ±
10	7 (2,3)	5 (8,0)
20	26 (5,0)	22 (10,2)
50	47 (7,8)	48 (12,0)
100	79 (12,4)	69 (11,0)

Rezultatele cuprinse în tabelul nr. 1 se referă la varianta în care RUTIN-S s-a administrat subcutan. iar eterul etilic a fost folosit prin inhalare după 2 ore de la injectare. Somnul animalelor a fost mai liniștit, cu excitație mai scurtă, față de loturile cărora li s-a administrat ser fiziologic urmat de inhalarea eterului. În doza de 50 mg/kg corp RUTIN-S prelungeste somnul narcotic cu 47%.

În privința influențării somnului indus cu pentobarbital administrat intraperitoneal, în cazul dozei de 50 mg/kg corp durată de 60 minute a somnului reprezintă o prelungire de 48%, cvasi identică cu cea înregistrată prin inhalare cu eter. În dozele de 10, 20, 50 și respectiv 100 mg/kg corp se constată o relație directă între doza de RUTIN-S și efectul de prelungire a somnului.

2. Motilitatea animalelor de experiență a fost diminuată în cazul aceluiași doze administrate ca și la metoda anterioară, datele sînt cuprinse în tabelul nr. 2.

Tabelul nr. 2

## Diminuarea motilității spontane

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	după 1 oră ‰ (deviația) ±	după 2 ore ‰ (deviația) ±	după 3 ore ‰ (deviația) ±
10	14 (1,2)	20 (1,6)	26 (2,4)
20	29 (2,2)	42 (3,1)	45 (3,2)
50	34 (2,7)	43 (3,2)	48 (3,5)
100	35 (2,8)	45 (3,6)	50 (3,8)

Din tabelul nr. 2 rezultă, la fel ca și din cel precedent, o relație între doză și tăria acțiunii. Doza eficace minimă poate fi considerată cea de 20 mg/kg corp la care motilitatea scade în cea de a doua și respectiv a treia oră cu 42 respectiv 45‰. Crescând doza la 50 mg și respectiv 100 mg/kg corp scăderea motilității este influențată în mică măsură.

3. Efectul tranchilizant rezultă din datele cuprinse în tabelul nr. 3:

Tabelul nr. 3

Efectul tranchilizant exprimat prin raportul între durata menținerii pe suport (d) și numărul mișcărilor (nr.)

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	Înainte de tratament		2 ore după tratament		Raport d nr.
	d	nr.	d	nr.	
0	312	240	310	238	10,0 7,7
10	302	251	315	240	10,4 7,4
20	321	210	384	192	12,0/7,0
50	303	237	373	174	12,5/5,6
100	306	250	379	193	12,4 5,6

După cum rezultă din tabelul nr. 3 pentru fiecare lot de 10 animale s-a determinat durata de menținere pe suport (exprimată în secunde) și numărul de mișcări efectuate în acest răstimp, preselectionarea făcându-se în așa fel ca valorile privind raportul d/nr. să fie de 10,0/7,7, valori care au putut fi reproduse în condițiile noastre de lucru la diferite loturi. Sub acțiunea tratamentului cu RUTIN-S durata menținerii pe suport a crescut în mod constant, iar numărul de mișcări efectuate a scăzut. Ca și în cazul metodei precedente, doza eficace minimă poate fi considerată cea de 20 mg/kg corp, valorile prezintă o ușoară creștere la doza de 50 mg, dar nu devin mai accentuate prin mărirea dozei la 100 mg.

4. Efectul analgezic s-a dovedit a fi mai pronunțat în cazul declanșării senzației dureroase prin metoda chimică, în comparație cu răspunsul la excitantul fizic, așa cum rezultă din tabelul nr. 4.

Tabelul nr. 4

## Efectul analgezic

RUTIN-S doza (mg/kg corp subcutanat)	Metoda termică		Metoda chimică	
	% (deviația standard) ±		% (deviația standard) ±	
10	12	( 8,2)	39	(4,7)
20	50	(10,1)	71	(4,8)
50	58	(11,4)	79	(5,2)
100	64	(14,3)	83	(7,0)

Rezultatele cuprinse în tabelul nr. 4 denotă un efect antialgic pronunțat în doza de 20 mg/kg corp, intensitatea acțiunii crește relativ puțin o dată cu mărirea dozei.

Considerăm că efectul asupra sistemului nervos central prezintă interes în situația în care — față de multiple alte utilizări terapeutice (1) — acest tip de acțiune al derivaților benzopironici nu a fost încă semnalat, respectiv efectul sedativ nu a fost însoțit de cel analgezic (7).


 Concluzii

Medicamentul RUTIN-S, derivat de semisinteză al rutozidului (Farmacopeea Română, ediția a IX-a) cu acid epsilon-aminohexanoic, prezintă efect deprimant asupra sistemului nervos central în condiții experimentale. În doza de 50 mg/kg corp prelungeste somnul narcotic indus prin inhalarea eterului etilic și respectiv prin administrarea intraperitoneală de pentobarbital. În doza de 20 mg/kg corp duce la diminuarea motilității spontane (cu 45% după 3 ore), precum și la prelungirea duratei de menținere pe suport și scăderea concomitentă a numărului de mișcări. În aceeași doză prezintă un efect analgezic pronunțat (de 71% față de o soluție de 0,7% acid acetic administrată intraperitoneal).

Doza letală stabilită anterior (2) fiind de 4800 mg/kg corp, iar doza eficientă determinată la aceeași specie de animal (șoarece) de 20—50 mg/kg corp, factorul de siguranță calculat pentru doza mai mare este de 96.

## Bibliografie

1. Gábor M.: Advances in the pharmacology of benzopyrone derivatives and related compound, in „Flavonoid and Bioflavonoids, 1981“, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1982, 363; 2. Grigorescu Em., Rácz G., Rácz-Kotilla E., Dorneanu V., Lazăr M. I., Bădescu Al., Adam L., Pesici Gh.: in „Comunicări prezentate la primul simpozion al medicamentului românesc“, Editura Medicală, București, 1979, 535; 3. Malone M. H.; in „Proc. 7<sup>th</sup> Symposium Farmacognosie. Uitg. Vrije Universiteit Brussel. 1981, 3; 4. Rácz G., Rácz-Kotilla E., Józsa J.: Acta Horticulturae (1980) 96, 49:

5. Rácz-Kotilla E., Petre M., Rácz G.: Rev. med. (1982) 28, 180; 6. Sandberg F.: in „Chemistry in Botanical Classification“, Academic Press, New York and London, 1973, 303; 7. Shankaranarayan D., Gopalakrishanan C., Kameswaran L.: Acta int. Pharmacodyn. (1979), 239, 257.

*Sosit la redacție: 23 martie 1984*

Elisabeta Rácz-Kotilla, Maria T. Dogaru, G. Rácz

#### **ACTION OF Rutin-S ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM**

Rutin-S is a product of semisynthesis of rutosid with epsilon-aminocaproic acid. Doses ranging between 10—100 mg/kg body weight were given subcutaneously to male white mice.

The narcotic sleep induced with ether by inhalation and with pentobarbital by intraperitoneal administration became longer by 48% when given in a dose of 50 mg/kg body weight. The motility of the animals is reduced by 45% when the dose is 20 mg/kg body weight. The tranquilizing effect calculated by the duration of climbing reflex related to the number of movements occurs when the dose is 20 mg/kg body weight. The analgesic effect recorded after applying thermic excitant and administering acetic acid (0.7%) intraperitoneally, respectively, is marked beginning with a dose of 20 mg/kg body weight. LD<sub>50</sub> = 4800 mg/kg body weight.

---