

凡德他尼急性毒性报告

1. 目的

测定凡德他尼的 LD5, LD50, LD95, 并观察凡德他尼的急性中毒表现, 了解凡德他尼的急性毒性。

2. 材料及方法

2.1 受试物 凡德他尼原料药。

2.2 试验动物 昆明小鼠, 18-22g, 清洁级, 雌雄各半。由广西医科大学实验动物中心提供。

2.3 试验方法

(1) 取昆明小鼠 70 只, 随机分成 7 组, 每组 10 只。

(2) 根据预实验结果, 最大给药剂量为 2500mg/kg, 最小给药剂量为 650mg/kg, 按照 0.8 的倍数, 将药物用水配制成数个浓度, 给药剂量分别为: 2500, 2000, 1600, 1280, 1024, 819.2, 655.36 mg/kg, 给药容积为 0.5ml/只。

(3) 灌胃给予小鼠相应剂量的凡德他尼后, 观察小鼠中毒及死亡情况。共观察 7 天。

2.4 统计方法

应用 LD50CALC 2.0 版软件进行 LD1, LD5, LD50, LD95 的计算。

3. 试验结果

(1) 给药 15 分钟后, 2500mg/kg 剂量组开始有动物出现抽搐、惊厥等症状。

(2) 30 分钟后, 2500mg/kg 雄性组 1 只小鼠出现惊厥后死亡。其后, 除 655.36mg/kg 组外, 其余各组小鼠均有不同程度的惊厥和死亡出现。

(3) 给药 24 小时后, 小鼠死亡情况如下:

组别 (mg/kg)	死亡动物数
2500	10
2000	9
1600	8
1280	7
1024	5
819.2	1
655.36	0

(4) 24 小时后, 各组均无动物死亡, 持续至第 7 日。

(5) 死亡小鼠均大体解剖, 肉眼观察, 各器官未见明显异常。

(6) 通过 LD50CALC 2.0 版软件计算后, 得到 LD1, LD5, LD50, LD95,

见下表:

LD	药物剂量 (mg/kg)	95%置信区间	对应人的剂量 (mg/人/天)
1	469.4	321.7-685.0	2112.3
5	610.2	458.3-812.6	1745.9
50	1149.3	1001.4-1319.0	5171.9
95	2164.6	1648.9-2841.5	9740.7

(7) 观察发现, 雄性小鼠出现毒性反应时间均短于雌性小鼠。

4. 结论

单次急性毒性试验发现, 凡德他尼给药剂量 >650mg/kg 时, 实验小鼠出中毒现象, 且随着剂量的增加毒性变大甚至出现死亡现象。进一步考察其剂量与毒性的量效关系时, 我们发现凡德他尼的小鼠最小致死用药剂量是 <450mg/kg, 如果按人的体重 45kg 计算, 则可间接推测出人的相对剂量为 2100mg/天, 从数据上看人服用量还是比较大, 但由于急性毒性试验仅仅是单次给药、且是短时间内观察凡德他尼的毒性, 没有观察到长期用药后可能引起的多次积累效应, 因此, 建议还是用较小的剂量 (<210mg/天), 并在用药过程中密切观察是否有身体不适, 如有, 应减量或停药, 并到医院咨询。