

gischer Funktionen durch Ro 4-1778/1 ist unbedeutend. Am narkotisierten Tier wirkt Ro 4-1778/1 in mittleren und höheren Dosen atemhemmend; die Atemhemmung wird durch Lofan ((-)-3-Hydroxy-N-allylmorphinan) antagonisiert. Ebenso bewirkt Ro 4-1778/1 nach intravenöser Verabreichung eine Blutdrucksenkung und vermindert die Herzfrequenz. Am Husten der Katze, der durch Ammoniakinhalation erzeugt wurde, besitzt die Verbindung $\frac{1}{5}$ der Wirksamkeit von Codein.

Akute Toxizität und chronische Verträglichkeit. Akute Toxizität: Die mittleren Letaldosen des Präparates sind in Tabelle II dargestellt; sie entsprechen im wesentlichen denen des Codeins.

Tab. II. Mittlere Letaldosen an Maus, Ratte und Kaninchen

	LD 50 in mg/kg		
	Maus	Ratte	Kaninchen
Ro 4-1778/1	180 s.c. 180 p.o.	400 s.c.	30 i.v.
Codein*	140 s.c.	500 s.c.	34 i.v.

* Base

Das Vergiftungsbild ist an der Maus charakterisiert durch Erregung. Letale Dosen bewirken zunächst Krämpfe und Atemhemmung. Bei Ratte und Kaninchen ist leichte Sedation zu beobachten. Intraperitoneale Injektion der Verbindung führt bei der Katze selbst in Dosen bis 30 mg/kg nicht zu der für diese Tierart charakteristischen, morphinartigen Erregung.

Verträglichkeit im chronischen Versuch: Ratten erhielten über 6 Monate an je 5 Wochentagen Dosen bis 125 mg/kg Ro 4-1778/1 intraperitoneal. Gewichtsstillstand wurde bei Tagesdosen von 40 mg/kg und Gewichtsabnahme bei 80 mg/kg festgestellt. Die Gewichtsabnahme könnte durch mechanische peritoneale Reizwirkung der Suspension der schwer löslichen Base Ro 4-1778/1 bedingt sein. Hämatologische, optische und histologische Untersuchungen liessen keine durch das Präparat bedingten Organschäden erkennen.

Das Analgeticum wurde ferner wachsenden männlichen und weiblichen Ratten während eines Jahres als Futterzusatz in Konzentrationen von 0,05%, 0,1% und 0,2% verabreicht, entsprechend einer Präparataufnahme von täglich 23–37 bzw. 42–71 bzw. 99–144 mg/kg. Die wöchentlichen Gewichtskontrollen sowie die in der 3., 16., 25., 38. und 49. Woche durchgeführten hämatologischen Untersuchungen, die Urinuntersuchungen und die optischen und histologischen Untersuchungen am Ende des Versuchs ergaben keinerlei Anhaltspunkte für präparatbedingte Organschäden.

Pancreozymin and Uropancreozymin, Stimulators of Pancreatic Collagenase

The external pancreatic secretion is hormonally regulated by secretin, which stimulates the secretion of water and bicarbonate, and by pancreozymin, which stimulates the production of pancreatic enzymes. HARPER and RAPER¹ reported that this hormone specially stimulated the pancreas to release amylase, lipase, and trypsinogen.

SVATOŠ² proved that the urine of man and animals has pancreozymin properties, and he named the active factor

Die Verträglichkeit am Hund bei täglicher oraler Applikation von 40–70 mg/kg über 8 Monate war (ausser einer anfänglichen leichten gastrointestinalen Unverträglichkeit) sehr gut. Der Entzug des Präparates nach 27 Wochen hat nicht zu Abstinenzsymptomen geführt.

Diskussion. Das Präparat Ro 4-1778/1, ein Chlorphenyläthylderivat des Tetrahydroisoquinolins, besitzt analgetische und spasmolytische Wirkungen und zeichnet sich dadurch vor Papaverin aus, mit dem es nur die peripher spasmolytische Komponente gemeinsam hat. Vom Codein unterscheidet sich das Präparat durch die erwähnte spasmolytische Wirkung und das Fehlen einer «Gewöhnung». Es besitzt jedoch auch einen deutlichen hustenhemmenden Effekt.

Im Vergleich zu Phenylbutazon, Phenacetin oder den Analgetica der Pyrazolongruppe fehlt dem Isochinolinderivat der antipyretische Effekt. Ein entzündungshemmender Faktor ist nur angedeutet vorhanden.

Es liegen keine Befunde vor, die eine Gewöhnung oder Sucht wie bei den Opiaten vermuten lassen: An der Ratte nimmt die analgetische Wirksamkeit nach mehrfacher Applikation nicht ab. Am Hund treten nach länger-dauernder, wiederholter Verabreichung hoher Dosen beim Absetzen der Medikation keine Abstinenzsymptome auf. Auch bei der klinischen Prüfung hat sich kein Anhaltspunkt für Gewöhnung ergeben. Die von FRASER et al.³ in Lexington durchgeführten Versuche haben gezeigt, dass Ro 4-1778/1 bei Morphinsüchtigen die Abstinenzsymptome weniger gut behebt als Propoxyphen. Das letztere unterdrückt die Abstinenzsymptome weniger stark als Codein, das seinerseits weit hinter dem Morphin und seinen Analoga in dieser Beziehung zurücksteht.

Die sehr gute Verträglichkeit – bei Applikation am Hund während 8 Monaten und an der Ratte bis zu einem Jahr – lässt bei dem Präparat eine grosse therapeutische Breite erwarten.

Summary. Ro 4-1778/1 (1-(p-Chlorphenethyl)-6,7-dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline) showed in pharmacological tests distinct analgetic effects similar to those of codeine as well as some spasmolytic activity resembling that of papaverine, whereas its side effects were absent or at least considerably less pronounced than those known for codeine.

HEDWIG BESENDORF, B. PELLMONT, H. P. BÄCHTOLD, K. REBER und A. STUDER

Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel (Schweiz), 27. Juli 1962.

³ H. F. FRASER, W. R. MARTIN, A. B. WOLBACH und H. ISBELL, Fed. Proc. 20, 310 (1961).

uropancreozymin. It may be suspected that there is a relation between pancreozymin and uropancreozymin. The stimulation of the duodenum by means of a secretogenic substance leads to increase in the concentration of uropancreozymin in the urine³ and the resection of duodenum leads to decrease in this concentration⁴. Pancreo-

¹ A. A. HARPER and H. S. RAPER, J. Physiol. 102, 115 (1943).

² A. SVATOŠ, Naturwissenschaften 21, 523 (1958).

³ A. SVATOŠ, Čs. Fysiol. 7, 278 (1958).

⁴ A. SVATOŠ and V. VOKAČ, Mag. Bel. Arch. 14, 59 (1961).

The elevation of lipolytic activity expressed in % after intravenous application of pancreozymin (Boots) and uropancreozymin

Preparation	Dose: 0.85 mg/kg Mean and 95% confidence interval	Probability of difference	Dose: 1.7 mg/kg Mean and 95% confidence interval	Probability of difference
Pancreozymin Boots	69% (64–74)	—	110% (103–117)	—
Uropancreozymin	80% (75–85)	$0.002 < p < 0.01$	130% (126–134)	$p < 0.001$

The elevation of collagenase activity expressed in % after intravenous application of pancreozymin (Boots) and uropancreozymin

Preparation	Dose: 0.85 mg/kg Mean and 95% confidence interval	Probability of difference	Dose: 1.7 mg/kg Mean and 95% confidence interval	Probability of difference
Pancreozymin Boots	70% (66–74)	—	127% (121–133)	—
Uropancreozymin	87% (83–91)	$p < 0.001$	131% (124–138)	$p \approx 0.05$

Number of observations for each value = 12.

zymin and uropancreozymin separated by paper electrophoresis behave similarly⁵.

A question arose whether pancreozymin and uropancreozymin also stimulate other pancreatic enzymes. In the first place, we studied collagenase, which was described by HOUCK and PATCH⁶ and confirmed by BANGA, BALÓ, and SZABÓ⁷.

The biological assay of pancreozymin and uropancreozymin activity was carried out on dog pancreas *in situ*⁸. Dogs weighing 10–14 kg were starved for 24 h and the abdominal cavity was opened under Thiopental (Spofa) anesthesia. The common bile duct and the pylorus were ligated. A longitudinal incision of the duodenum about 5 cm long was made and a canula was introduced into the main pancreatic duct. The external pancreatic secretion was evoked by secretin (Vitrum) which was given intravenously at the same intervals to reach a constant flow of pancreatic juice of 3–3.5 ml in 15 min.

The substances tested were applied intravenously in 60 min intervals, and after the enzymic basal secretion had quieted down, Pancreozymin Boots and Uropancreozymin were given in a dose of 0.85 mg/kg and 1.7 mg/kg.

In the samples of pancreatic juice, lipolytic activity was estimated using the modified method of Bondi.

Collagenase activity was estimated using the method of GROSS and KIRK⁹ in our own modification. Collagen was prepared from dog's skin after soaking the skin in 5% NH₄Cl and then suspending the dermis in 10 volumes of 0.5 M acetic acid for 24 h. After filtration, the supernatant was freeze-dried.

In each test-tube 25 mg of freeze-dried collagen was mixed with 1 ml of pancreatic juice. As blank, collagen mixed with 1 ml of physiological saline was used. After 20 min incubation in a water-bath, the opalescence of the solution was measured photometrically.

The pancreozymin and uropancreozymin activity was estimated according to the elevation of the concentration of the enzymes in three subsequent intervals of 15 min, each in comparison with the basal secretion. The elevation of enzyme concentration was expressed as %.

The intravenous application of pancreozymin and uropancreozymin lead to elevation of the concentration of collagenase in pancreatic juice (Table). In the assay, 27 dogs were used.

The freeze-dried collagen could not be digested by trypsin, because in the pancreatic juice taken directly from ductus Santorini there is still inactive trypsinogen. Pure collagen is not digested by trypsin, but, according to the finding of NEUMAN and TYTELL¹⁰, collagen prepared from skin was digested by trypsin.

It is not excluded that during the preparation of collagen, and later during the titration, a degradation of the products of collagen took place. The result of the titration, however, was not affected since in such case all titrated samples were influenced by an equal amount of degradation products.

It is also possible that collagen prepared by the described method was not free of elastin. This substrate could not be digested by elastase, because this enzyme is present in pancreatic juice only in inactive form, as was described by GRANT and ROBBINS¹¹.

The finding that uropancreozymin stimulates pancreatic collagenase has already been utilized with good results for clinical purposes¹².

Zusammenfassung. Experimente *in situ* an der Hundebauchspeicheldrüse zeigen, dass Pankreozymin und Uropankreozymin die Sekretion der Pankreaskollagenase stimulieren. Die Erhöhung der Kollagenasekonzentration nach Verabreichung von Pankreozymin und Uropankreozymin entsprach der Erhöhung der Pankreaslipasekonzentration.

A. SVATOŠ and M. QUEISNEROVÁ

Research Institute for Pharmacy and Biochemistry, Prague (Czechoslovakia), July 12, 1962.

⁵ A. SVATOŠ and M. QUEISNEROVÁ, *Gastroenterologia (Basel)* **94**, 290 (1960).

⁶ J. C. HOUCK and Y. M. PATCH, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **102**, 421 (1959).

⁷ I. BANGA, J. BALÓ, and D. SZABÓ, *Acta physiol. Hung.* **19**, 19 (1961).

⁸ A. SVATOŠ and V. VOKÁČ, *Čs. Fysiol.* **10**, 364 (1961).

⁹ J. GROSS and D. KIRK, *J. biol. Chem.* **233**, 355 (1958).

¹⁰ R. E. NEUMANN and H. A. TYTELL, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **10**, 421 (1959).

¹¹ N. H. GRANT and K. C. ROBBINS, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* **90**, 264 (1955).

¹² A. SVATOŠ, V. L. HODÁČ, and J. TOUŠEK, *Čas. léc. čes.* **101**, 411 (1962).