

Effect of 3 barbiturates on the foetal growth in rats

Treatment	Number of rats used	Dose (mg) per ml/100 g b. wt	Foetal weight (M $\pm$ SE) g
Controls (Distilled water)	9	—	3.20 $\pm$ 0.06
Treated (Barbital sodium)	5	10	2.97 $\pm$ 0.03
Treated (Barbital sodium)	6	15	2.24 $\pm$ 0.08
Treated (Barbital sodium)	6	20	1.83 $\pm$ 0.02
Treated (Barbital sodium)	7	25	2.20 $\pm$ 0.03
Phenobarbitone	6	10	2.80 $\pm$ 0.80
Phenobarbitone	6	15	2.20 $\pm$ 0.05
Butobarbitone	5	10	1.50 $\pm$ 0.20

barbital sodium (5:5 diethyl sodium barbitone M and B), phenobarbitone (5:5 diphenyl barbiturate, 'Gardinal', Boots, Pure Drug Co.) and butobarbitone (Soneryl, M and B) were either dissolved or suspended in distilled water so that 1 ml contained the dose employed (table). They were administered s.c. in the forenoons, before feeding the animals, from day 7 to 19 of pregnancy. Rats receiving an equal volume of distilled water for the same duration served as the controls. All rats were maintained individually on standard diet, water ad libitum, exposed to natural light conditions and at a room temperature of $25 \pm 1^\circ\text{C}$. They were autopsied 24 h after the last injection and the gravid uteri were dissected out. The em-

bryos were carefully separated from the extra-embryonic tissues and examined closely for the detection of any malformations. They were weighed accurately on a torsion balance and the results were statistically analyzed.

The study shows that treatment of rats chronically with any of these barbiturates during pregnancy affects the foetal growth to a remarkable extent. Barbiturates are classified as long, short and ultra-short acting sedatives based on the production of graded sleep. Butobarbitone is a short-acting drug while the other 2 are considered as fairly long-acting ones. 10 mg of Butobarbitone per 100 g of body-weight administered s.c. from day 7 to 19 of pregnancy (table) decreased the weight of the foetuses significantly (1.50 ± 0.2 g) when compared with the controls (3.20 ± 0.06 g). Both barbital sodium and phenobarbitone also depressed the foetal weight. No malformations have been noticed in any of the groups.

The adverse effects of barbiturates on pregnancy are shown to be due their depressant action on the central nervous system and chiefly through the mediation of the hypothalamo-hypophyseal axis which results in the production of altered ACTH release¹¹. The retardation of the foetal growth recorded during this study may have resulted from an action of these sedatives directly and/or indirectly on the metabolism of the maternal body which forms the immediate environment of the developing foetus. These effects do not appear to be related to the degree of sedation since the drug considered as short-acting causes greater damage than long-acting ones.

- 11 P. Gomez Bosque and J. Carrers, Q. and V. Pinedo, *Acta anat.* 60, 187 (1965).

Arthrite à adjuvant chez le rat: Influence de l'oxonate et de l'allopurinol¹

Adjuvant arthritis in rat: influence of oxonate and allopurinol

A. Lussier et R. de Médicis

Unité des Maladies Rhumatismales, Centre Hospitalier Universitaire, Sherbrooke, Québec (Canada J1H 5N4), 26 août 1976

Summary. Adjuvant arthritis in rats is inhibited by oxonate and not by allopurinol. Pyrimidine metabolism seems not to be involved in the mechanism of inhibition.

Il existe chez l'homme une forte corrélation négative entre la goutte et la polyarthrite rhumatoïde². Un modèle expérimental de cette exclusion est obtenu en combinant chez le rat l'arthrite à adjuvant et l'hyperuricémie provoquée par l'oxonate de potassium, un inhibiteur de l'urate-oxydase^{3,4}. Comme l'oxonate agit aussi sur le métabolisme des pyrimidines en inhibant l'orotate phosphoribosyltransférase (OPRT) et l'orotidine décarboxylase (ODC)^{5,6}, nous avons voulu évaluer l'importance de ce métabolisme dans l'inhibition de l'arthrite à adjuvant par l'oxonate. Pour cela, nous avons comparé les effets de 2 inhibiteurs de l'OPRT et de l'ODC, l'allopurinol et l'oxonate, qui agissent en sens opposé dans le métabolisme des purines, en inhibant soit la synthèse de l'acide urique (allopurinol), soit la dégradation de l'acide urique (oxonate)^{7,8}.

Matériel et méthodes. 60 rats Wistar mâles, pesant environ 210 g, ont été répartis en 4 groupes de 15 animaux: un groupe témoin à nourriture normale (Purina), un groupe à l'oxonate (Purina additionné de 5% d'oxonate de po-

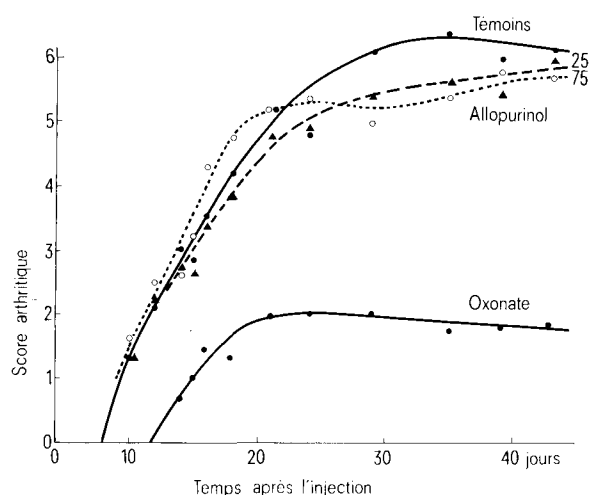
tassium et de 1% d'acide urique) et 2 groupes à l'allopurinol (Purina additionné d'allopurinol en quantités correspondant à 25 et à 75 mg par kg et par jour). 3 semaines après le début des différents régimes, 10 rats dans chaque groupe ont reçu une injection d'adjuvant de Freund dans le coussinet plantaire de la patte arrière gauche (0,5 mg de *Mycobacterium butyricum* dans 0,1 ml d'huile minérale). L'évolution de la réaction primaire

- 1 Cette recherche a été réalisée grâce à un octroi de la Société d'Arthrite du Canada. L'allopurinol a été fourni gracieusement par Burroughs Wellcome (Canada).
- 2 D. J. McCarthy, *A. Rev. Med.* 25, 279 (1974).
- 3 A. Lussier et R. de Médicis, *Arthritis Rheum.* 18, 414 (1975).
- 4 W. J. Johnson, B. Stavric et A. Chartrand, *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 131, 8 (1969).
- 5 R. Handschumacher, *Acta Un. int. Cancr.* 20, 1051 (1964).
- 6 A. Cihak et F. Sorm, *Biochim. biophys. Acta* 149, 314 (1967).
- 7 P. Feigelson, J. D. Davidson et R. K. Robins, *J. biol. Chem.* 226, 993 (1957).
- 8 W. N. Kelley et T. D. Beardmore, *Science* 169, 388 (1970).

Influence de l'oxonate de potassium et de l'allopurinol sur l'arthrite à adjuvant*

Régime	Œdème de la patte injectée		Œdème de la patte non-injectée	Score arthritique
	Jours 0-9	Jours 9-45	Jours 9-45	Jours 0-45
Normal	100	100	100	100
Allopurinol 25 mg/kg jour	92	97	97	90
Allopurinol 75 mg/kg jour	94	103	115	94
Oxonate	73	36	19	32

* Surfaces relatives des courbes montrant l'évolution de l'œdème des pattes arrière et du score arthritique.



Variation du score arthritique chez les rats témoins (● — ●, courbe supérieure), les rats à l'oxonate (● — ●, courbe inférieure) et les rats à l'allopurinol (▲ — ▲, 25 mg/kg jour et ○ — ○, 75 mg/kg jour).

(inflammation de la patte injectée) et de la réaction secondaire (polyarthrite induite) a été suivie pendant 6 semaines par la mesure du poids des animaux, du volume des pattes arrière et d'un score arthritique. Les rats non-injectés ont servi de référence pour le volume des pattes. **Résultats.** L'injection d'adjuvant produit un accroissement rapide du volume de la patte injectée chez tous les rats injectés. La polyarthrite périphérique se développe après une période de latence d'environ 9 jours chez les rats témoins et chez les rats à l'allopurinol et de 13 jours chez les rats à l'oxonate (figure). Pour faciliter les comparaisons, nous avons mesuré (tableau) les surfaces relatives des différentes courbes (score arthritique et œdème des pattes arrière injectées et non-injectées) en prenant pour référence le groupe témoin injecté. L'oxonate a une légère action anti-inflammatoire sur la réaction primaire non spécifique (réduction de 27% de l'œdème de la patte injectée) et présente un effet immunosuppresseur important sur la polyarthrite (réduction de 64 et de 85% de l'œdème des pattes arrière injectées et non-injectées, réduction de 68% du score arthritique).

Les pertes de poids au cours des réactions primaire et secondaire sont plus faibles pour le groupe de rats à l'oxonate (10 et 27 g par rat) que pour les 3 autres groupes (32 et 65 g). Chez ces 3 derniers groupes uniquement, une ankylose de la colonne vertébrale caudale apparaît au cours de la 3^e semaine qui suit l'injection. Cette spondylite atteint environ 80% des animaux entre le 30^e et le 40^e jour.

Dans une expérience de courte durée (4 jours), Riesterer et Jaques⁹ ont montré que l'allopurinol n'a pas d'effet anti-inflammatoire sur l'arthrite à adjuvant déjà établie. Nos expériences montrent qu'il n'a pas non plus d'influence sur le développement de cette polyarthrite, même lorsqu'il est administré quotidiennement à des doses subléthales pendant plusieurs semaines. Il semble donc que le métabolisme des pyrimidines ne soit pas impliqué dans le mécanisme de l'inhibition de l'arthrite à adjuvant par l'oxonate.

9 L. Riesterer et R. Jaques, *Pharmacology* 2, 288 (1969).

LSD: The distribution of [³H]LSD in the reproductive system of the male rat and placental transfer in the female rat

D. J. Back and J. K. G. Singh

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Ashton Street, P. O. Box 147, Liverpool L69 3BX (England), 14 September 1976

Summary. After administration of [³H]LSD to male rats, radioactivity was present in all tissues of the reproductive system, notably associated with spermatozoa in the epididymis. In addition, in pregnant rats LSD and/or metabolites readily crossed the placental barrier.

The general distribution of LSD in mice and rats has been studied by several workers¹⁻⁶. The purpose of the present investigation was to study a) the distribution of [³H]LSD in the tissues of the reproductive system of the male rat and b) the placental transfer of [³H]LSD in late pregnancy. **Materials and methods.** Experiment 1. Mature male rats of the Wistar strain (250-350 g) were anaesthetized with urethane (14% w/v in 0.9% saline; 10.0 ml/kg i.p.). Polyethylene catheters were inserted into a femoral vein and a carotid artery. [2(n)-³H]lysergic acid diethylamide ([³H]LSD; specific radioactivity 15.8 Ci/mmmole; obtained from the Radiochemical Centre, Amersham) was dissolved in saline : methanol (19 : 1 v/v) after evaporation of the organic vehicle. Radiochemical purity was shown to be 97% by thin layer chromatography in solvent

system chloroform : methanol : acetic acid (40 : 30 : 30). [³H]LSD (24 μCi/kg; 0.5 μg/kg) was injected i.v. and blood samples obtained prior to autopsy at 30, 60 or 180 min.

- 1 E. S. Boyd, E. Rothlin, J. F. Bonner, I. H. Slater and H. C. Hodge, *J. Pharmac. exp. Ther.* 173, 6 (1955).
- 2 A. Stoll, E. Rothlin, J. Rutschmann and W. R. Schalch, *Experientia* 11, 396 (1955).
- 3 J. Axelrod, R. O. Brady, B. Witkop and E. V. Evarts, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66, 435 (1957).
- 4 E. S. Boyd, *Archs int. Pharmacodyn. Ther.* 120, 292 (1959).
- 5 J. E. Idanpaan-Heikkilä and J. C. Schoolar, *Science* 164, 1295 (1969).
- 6 I. M. Diab, D. X. Freedman and L. J. Roth, *Science* 173, 1022 (1971).