

**THE EFFECT OF (DMAA), DIMETHYLACETAMIDE
ON THE BLOOD OF THE COWS IN VITRO**

H.H. AL-Attia and Y.M. Jasim, Department of
Pharmacology & Toxicology, College of Veterinary
Medicine, AL-Ameria, Baghdad, Iraq.

SUMMARY

Dimethylacetamide (DMAA) is used as a solvent for drug preparations. DMAA and its metabolites monomethylacetamide (MAA) and acetamide (AA) cause hemolysis in concentrations above 100 (DMAA), 44 (MAA) and 40 (AA) mg/ml blood respectively. The effects are double to three times stronger than after distilled water. Dimethylation in the animal body after treatment is followed by an increase of the hemolytic activity. Concentrations after therapeutic use in vivo are as high as the concentration in vitro in hemolysis activity.

- Davis, K.B. and Jenner, P.U. (1959). Toxicity of three drug solvents. *Toxicol. appl. Pharm.* 1:576.
- Fielder, H.P. (1971). *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete.* Editio Cantor Aulendorf.
- Mapke, H.J. (1970). Unbeabsichtigte Arzneimittelwirkung. *Tierärztl. Umschau* 25:163.
- Horn, H.J. (1961). Toxicology of dimethyl. acetamide. *Toxicol. appl. Pharm.* 3:12.
- Kaemmerer, K. und B. Garthoff (1976). Studien zur pharmakologie von 1,2-propylenglykol. (Besitzt propylenglykol is Schweinemast-futter sedierende wirkungen 2. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 83:242.
- Munro, D.D. (1965). Dimethyl acetamide and dimethylformamide effects on percutaneous absorption. *Arch. Dermatol.*, 92:58.
- Wiles and Narcisse (1971). The acute toxicity of dimethylacetamide in several animal species. *Am. Ind. Hyg. J.* 9:539.

المزال منها المشيل مؤثر بشكل اكبر كحالة للدم مما يدل على ان تأثيرها المميت هو ليس بفعل حل الدم وانما بطريقة اخرى. من هذا نصل الى الاستنتاج النهائي ان مادة شئائي المشيل استاميد يمكن ان تؤدي الى حل الدم حتى تحت الشروط العملية للعلاج بالعقاقير، وكلما زادت سرعة الامتصاص لمادة شئائي المشيل استاميد زادت بالنتيجة القابلية الحالة للمثيفات الناتجة.

REFERENCES

- Anschel, J. (1965). Losungsmittel und Losungs-vermittler in Injektionen Pharmaz. Ind. 27:783.
- Auclair, U. and Hammeau, N. (1964). Toxicite et pharmacologie de deux solvants organiques: la dimethylacetamide et la dimethylformamide. Compt. Rend. seanc. Soc. Biol. 158:245.
- Baker, H. (1968). The effects of dimethylsulfo-xide, dimethylformamide and dimethylacetamide on the autaneous barrier to water in human skin. J. Invest. Dermatol., 50:283.
- Bartsch, W.G., Sponer, K., Dietmann and G. Fuchs (1976). Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. Arzneim. Forsch. 26: 1581.
- Coujolle, F., Christoph, H.J. and Heyer, H. (1970). Toxicological studies upon acetamide and its N-methyl and ethyl derivates. Arzneim. Forsch. 2:1242.
- Christoph, H.J. and Meyer, H. (1971). Klinisches Laboratorium Hirzel Verlag, Leipzig.

المناقشة

ان المركبات الثلاثة المفحوصة والتي منها شثائي المثيل استاميد الوحيدة المستعملة كمذيب حاليا لها تاثيرا حلالا للدم اقوى من ذلك للماء المقطر. وبهذا لا يحصل فقط تغييرا في ازموزية الدم من خلال هذه المواد وانما يرافقها تغييرات اخرى في الاغشية. يجب تفسير التاثير الحال لعادة شثائي المثيل استاميد ومثيفاتها وعلاقته بتركيزها في الحيوان. تم قياس هذه الكميات بعد ٦ ساعات من الحقن في العظم. اما قياسات التراكيز في اوقات اقل من ٦ ساعات بعد الحقن فقير متوفرة. في بول هذه الحيوانات ظهر بعد ٢٤ ساعة من الحقن ٤٢٢ مايكروغرام احادي المثيل استاميد/مل و ٢٨١ مايكروغرام استاميد/مل. من هذا يمكن القول امكانية ظهور تراكيز اعلى من ٤٠ مايكروغرام شثائي المثيل استاميد/مل دم او احادي المثيل استاميد/مل دم. ومن خلال اعطاء جرعة واحدة مميتة مفردة عن طريق الفم للجرذان. كانت قيم الجرعة المميتة الوسطى (LD50) كما يلي:

DMAA	١	٥-٢ غرام/كغم
MMAA	١	٧-٦ غرام/كغم
AA	١	١٠ غرام/كغم

واذا عرفنا ان فعالية الدم في اتمام وظائفه تختل اذا ماتجاوز حل الكريات الحمراء نسبة ١٥%، يمكن استنتاج التراكيز الفعالة التالية من الشكل رقم (١)

	Factor	
مايكروغرام/مل ماء مقطر	١٦٠	١٠
DMAA مايكروغرام/مل	١٠٠	١٦
MMAA مايكروغرام/مل	٤٤	٣٦
AA مايكروغرام/مل	٤٠	٤٠

عند مقارنة هذه التراكيز المقدره التي تعتبر كحد اقصى على التراكيز الفعلية الموجودة في المستحضرات الدوائية نجد ان القيمتين متقاربتين جدا. ويظهر ان عملية ازالة المثيل تقلل من سمية الدواء بينما لوحظ ان المركبات

خلال ادخال (EC84) والـ (EC15) الى الرسم البياني فيظهر التركيز (مايكروغرام/مل دم) كما مبين في الجدول رقم (1).
ان تحليل المنحنيات يبين ان معيار منحني لوغارتيم (تركيز - الفعالية)

جدول رقم 1: يبين انحراف القيم المؤثرة المتوسطة مقدرة
بالميكروغرام/مل دم.

الانحراف	EC84	EC50	EC16		
1ر15	222	193	168	1	Dist. water
1ر22	162	136	107	1	DMAA
1ر45	106	82	51	1	MMAA
1ر22	72	60	47	1	AA

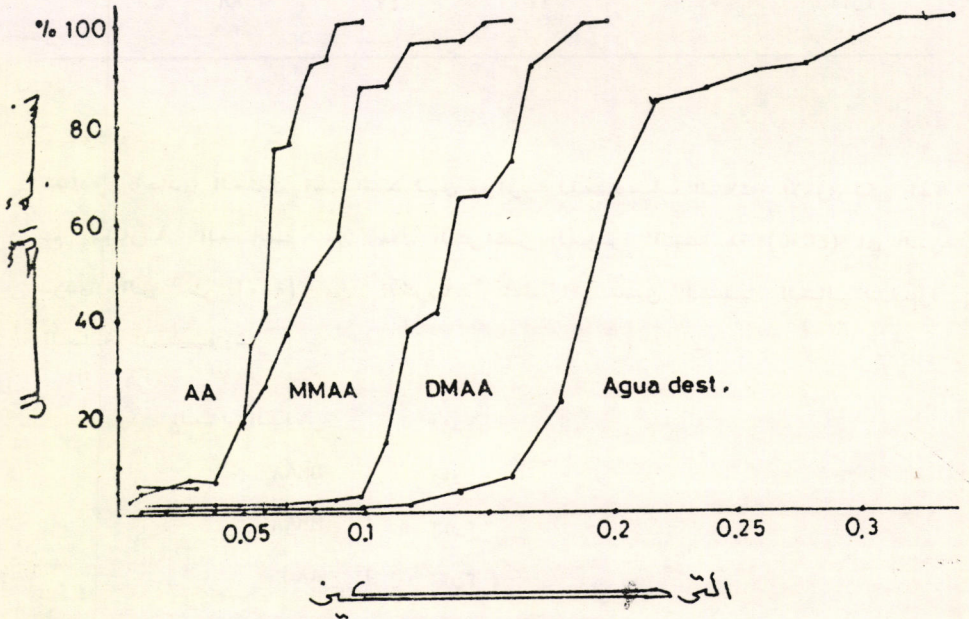
لمادة احادي المثيل اسيتاميد ليس موازيا للمنحنيات الثلاثة الاخرى لكن اذا تم مقارنة الفعالية من خلال التراكيز المؤثرة المتوسطة (EC50) اي التي تؤدي الى حل (50%) من الكريات الحمراء يتبين التسلسل التالي للقدرة الحالة النسبية:-

1ر00		الماء المقطر
1ر42	1	DMAA
2ر22	1	MMAA
3ر22	1	AA

هذه الحسابات توضح ان لمادة الاسيتاميد فعالية حالة للدم تساوي ثلاثة اضعاف تلك التي للماء المقطر.

النتائج

ان المذيب ثنائي الميثيل اسيتاميد ومثيياته التي تظهر في جسم الحيوان الحي ادت الى حل الكريات الحمراء لدم الابقار، ودرجة هذا الحل متعلق بالجرعة، النتائج موضحة بالشكل رقم (1). عند مقارنة الجرعة المحدثة للحل يظهر ان نقطة النهاية لازالة الميثيل لعادة الاسيتاميد لها التأثير الاكبر. ان فعالية الناتج الاول في عملية ازالة الميثيل اي مادة احادي الميثيل اسيتاميد تقع بين نقطتي النهاية والهداية. بهذا يظهر ان الفعالية الحالة للدم تتعلق بدرجة الالكلية حيث ان هذه تزيد القدرة الحالة للدم. من منحنيات (التركيز - الفعالية) في الشكل رقم (1) يمكن قراءة متوسط التركيز المؤثر (EC50) (Median effective concentration, EC50) في المركبات المفعومة الثلاثة ويمكن تقدير انحراف القيم المؤثرة المتوسطة من



شكل رقم 1: تأثير حل الدم من قبل الماء المقطر والـ DMAA والـ MMAA والـ AA كنسبة مئوية

ما زال مجال البحث مفتوحا لتبيان هل ان التراكمات التي ستتكون بعد الحقن في الوريد التي هي اعلى بكثير من تلك التي بعد الحقن في العضلة لها تاثيرا حادا للدم ام لا ؟

طريقة العمل

اخذت التحارب على دم ابقار مأخوذ من الوريد الوداجي الخارجي ومضافا اليه الهيبارين بحيث اصبح التركيز ا.م. ملغم هيبارين = 154 U /مل دم، ثم تم ترسيب المزيج في جهاز الطرد المركزي بسرعة 5000 دورة في الدقيقة ولمدة عشرة دقائق، واخذت حجوم معينة من البلازما المنفصل وعضت بحجوم مساوية من المركبات المراد فحصها بحيث حملنا على نفس النسبة من المواد السائلة الى الخلوية واعيد مزج المكونات مع بعضها بالرج الخفيف وحضت في حمام مائي بدرجة 37 م لمدة ساعة واحدة، واعيد فصل المكونات بجهاز الطرد المركزي وتم قياس كمية الهيموكلوبين التي تحررت خلال فترة الحضانة وتم تقدير الهيموكلوبين باستعمال جهاز المطياف الفوتومي بدرجة 550 mm واتباع طريقة (Christoph & Mayer, 1971).

تم فحص المذيبات التالية

غير مخفف	N,M - Dimethylacetamide (Merck - Schuchardt 803 235)
غير مخفف	N - Methylacetamide (Merck - Schuchardt 822 319)
في محلول مائي	50% Acetamide (Merck - Schuchardt 822 343)

اعتبرت الجرعة التي احدثت حلا كاملا ذو تاثير 100% وبالاعتماد عليها تم تحديد التاثير لبقية الجرعات المستخدمة بالنسبة المثوية، وتم الحصول على القيم المثبتة من خلال اربعة تجارب مفردة لكل منها.

المساعدة الداخلة في المستحضرات الدوائية تعتمد في معظم الحالات على نتائج فحوصات مختبرية وباستعمال جرع عالية ومرافقة معايير سهلة الملاحظة مثل الموت او التغيير في الوزن او اضطرابات في جهاز الدوران او الجهاز العصبي بعد الاعطاء المتكرر للادوية المختلفة (Auclair & Hammeau, 1964; Davis & Jenner, 1959) ان كثير من الادوية تعطى عن طريق الوريد للاغراض العلاجية ولهذا تتواجد في الدم بعد فترة قصيرة من الحقن تراكيز عالية لكل المواد الداخلة في تكوين المستحضر، وفي كل الاحوال يجب الكشف عن التغييرات المرضية وتركيب الدم حيث يعتبر هذا مهما خاصة عند وجود المذيبات والتي تحدث تغييرات في اغشية الخلايا من خلال خواصها الفيزيائية والكيميائية، اي الذوبان العالي في الدهون. تستعمل مادة ثنائي الميثيل اسيتاميد كثيرا في مختلف المستحضرات الدوائية (Anschel, 1965; Auclair & Hammeau, 1964) . (Baker, 1968; Coujolle et al., 1970)

ان من الصفات الجيدة لهذا المركب الذي تجعله يستعمل عالميا (Fielder, 1971) هي امكانية مزجه مع غيره من السوائل سواء كانت جاذبة للماء ام جاذبة للدهون وبنسب مختلفة وان مادة ثنائي الميثيل اسيتاميد لاتغير التركيب الكيميائي للمواد الدوائية. تعطى مادة ثنائي الميثيل اسيتاميد بجرعة ٨٠ ملغم/كيلوغرام من وزن الجسم، ونظرا لقلية سمية هذه المادة بعد استعمال واحد وقابلية التحمل الجيدة بعد الاستعمال المتكرر لا يوجد هناك ضرر في استعمال هذا المركب في المستحضرات الدوائية (Horn, 1961; Munro, 1965; Wiles & Narcisse, 1971) .

ان مدى فعالية مادة ثنائي الميثيل اسيتاميد ومثبطاته في انحلال الدم غير معروفة لحد الان. بعد الاستعمال العلاجي لمركب يحتوي على مادة ثنائي الميثيل اسيتاميد كمذيب في الحيوانات تتولد اقصى التراكيز في الدم بعد ٦ ساعات من الحقن في العضلة، وهذه التراكيز تعادل ٥٠ مايكروغرام من ثنائي الميثيل اسيتاميد/مل دم، ٥٠ مايكروغرام احادي الميثيل اسيتاميد/مل دم، اما تركيز مادة الميثيل اسيتاميد فلم يتم قياسه في الدم بل في البول (Hapke, 1970) .

تأثير شئائي المثيل اسيتاميد على دم الابقار في الزجاج

هاشم حميد العطية وياسمين جاسم، فرع الادوية والسموم، كلية الطب البيطري،
العامرية، بغداد، العراق.

الخلاصة

ان مادة شئائي مثيل اسيتاميد (DMAA) ومثيفاتها الاحادي مثيل اسيتاميد (MMAA) والاسيتاميد (AA) والتي تستعمل كمذيبات في المستحضرات الدوائية، تمتلك تأثيرا حادا للدم فيما اذا استعملت بتركيز اعلى من 100 مايكروغرام DMAA/مل دم، 44 مايكروغرام MMAA/مل دم، 40 مايكروغرام AA/مل دم. التأثير يعادل تقريبا مرتين الى ثلاث مرات بقدر تأثير الماء المقطر. ان عملية ازالة المثيل التي تجري في جسم الحيوان تزيد من قابلية حل الدم.

المقدمة

تحتوي الكثير من المستحضرات الطبية السائلة الى جانب الماء كمذيب لمواد اخرى مساعدة تفيد في حفظ المركب وجعله اكثر شباتا، او كمساعدة في الاذابة (Anschel, 1965) والمطلوب ان لاتحدث هذه المواد المساعدة اية فعالية دوائية، ولكن هذا من الصعب تحقيقه. هناك تأثيرات مثبتة لكثير من المواد المساعدة (Kaemmerer & Garthoff, 1976).

لكن ظهورها يتطلب استعمال جرعة عالية لاتستعمل عادة في العلاج (Bartsch, et al., 1976). ان الفعالية الارجية لكثير من المواد ذات الوزن الجزيئي العالي لاتتطلب اعطاء جرعة عالية، حيث ان التفاعلات الارجية يمكن ان تظهر في الاشخاص الذين يظهرون حساسية لهذه المواد حتى عند اعطائهم جرعة صغيرة جدا من العقار (Hapke, 1970). ان الاراء حول سلامة استعمال المواد