

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA CHẾ PHẨM THUỐC TIÊM FENTANYL NGHIÊN CỨU BÀO CHẾ TRONG NƯỚC

VŨ MẠNH HÙNG ⁽¹⁾, LÊ THỊ HỒNG HẠNH ⁽¹⁾, PHẠM DUY NAM ⁽²⁾

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Fentanyl là thuốc thuộc họ opioid có tác dụng giảm đau trong phẫu thuật, tăng tác dụng của thuốc gây mê (còn gọi là thuốc giảm đau, phong bế thần kinh), có hiệu lực cao, tác dụng nhanh và có thời gian tác dụng ngắn [1]. Hiện nay trong các bệnh viện, fentanyl được sử dụng rất phổ biến để giảm đau, tăng tác dụng thuốc gây mê khi phẫu thuật. Fentanyl thường được dùng như một thuốc khởi mê hoặc duy trì mê. Fentanyl đang được sử dụng là thuốc nhập khẩu, trong nước chưa sản xuất được. Do fentanyl có hoạt lực mạnh nên liều dùng rất nhỏ. Cứ mỗi ống 10 ml chỉ chứa 5×10^{-4} gam (500 μ g) fentanyl. Như vậy, 1 gam fentanyl thành phẩm tương đương với lượng hoạt chất có trong 2000 ống fentanyl loại 10 ml. Trong thực tế bào chế thuốc, người ta sử dụng fentanyl ở dạng muối fentanyl citrat (FC) là chủ yếu [1], [2]. Trong chiến tranh hoặc trong các tình huống thảm họa việc chủ động nguồn cung cấp và số lượng thuốc giảm đau, gây mê là một yêu cầu bức thiết đối với quân đội cũng như ngành y tế nói chung. Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ V [3], cũng như trong dự thảo lần thứ VI của Bộ Y tế đều có tên thuốc này. Do vậy, việc nghiên cứu tổng hợp FC để từ đó bào chế ra thuốc giảm đau, gây mê là việc làm cần thiết. Bài báo này trình bày các kết quả đánh giá về độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của sản phẩm thuốc tiêm fentanyl - là sản phẩm của Đề tài độc lập cấp Nhà nước “Nghiên cứu quy trình công nghệ sản xuất thuốc tiêm fentanyl dùng trong y tế” trên động vật thực nghiệm có so sánh với thuốc tham chiếu đang lưu hành rộng rãi trên thị trường.

II. THỰC NGHIỆM

2.1. Thuốc và động vật nghiên cứu

Thuốc tiêm fentanyl nghiên cứu (ký hiệu FC-NC): loại ống 10ml (chứa 500 μ g fentanyl) là sản phẩm của đề tài nghiên cứu được bào chế từ fentanyl citrat do đề tài tổng hợp. Sản phẩm thuốc tiêm chế thử được kiểm tra chất lượng đạt theo TCCS và theo USP30.

Thuốc tiêm fentanyl tham chiếu (ký hiệu FC-TC): Thuốc tiêm fentanyl loại 10ml (500 μ g fentanyl) do công ty Rotexmedica - CHLB Đức sản xuất (BP 2009), nhập khẩu theo giấy phép số 110/2009 ngày 15/9/2009, lô sản xuất 90247 ngày 11/5/2009 (do Cục Quân y/ BQP cấp).

Động vật nghiên cứu: Chuột nhắt trắng (CNT) dòng Swiss, 1200 con, không phân biệt giống, trọng lượng trung bình $20,0 \pm 2,0$ g. Động vật thí nghiệm được nuôi dưỡng theo quy định trong phòng thí nghiệm chuyên dụng được lý một tuần trước khi thí nghiệm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp: Theo phương pháp xác định độc tính cấp của Abrham W.B. và Turner R., quy định của Bộ Y tế Việt Nam, Tổ chức Y tế thế giới và OECD về nghiên cứu độc tính [4-7]. Thuốc fentanyl được tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da. Chuột thí nghiệm được chia làm 10 nhóm, mỗi nhóm 12 con. Từng lô chuột được tiêm thuốc nghiên cứu với các mức liều tăng dần. Thời gian theo dõi 72 giờ.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên CNT: Chuột thí nghiệm được chia thành các nhóm, mỗi nhóm 12 con. Tiến hành tiêm dưới da FC ở 2 mức liều D_I và D_{II} (D_I là 100 $\mu\text{g/kg}$ và D_{II} là 300 $\mu\text{g/kg}$) dùng liên tục trong 6 tuần trên CNT để đánh giá ảnh hưởng bán trường diễn của thuốc. Các thông số được theo dõi và xác định theo từng tuần là: trọng lượng cơ thể (TLCT), mức tiêu thụ thức ăn, nước uống và khối lượng chất thải của CNT. Xét nghiệm các thông số huyết học: hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu của máu ngoại vi trên máy xét nghiệm sử dụng kit tự động KX21 Sysmex của Nhật Bản. Xét nghiệm các thông số hóa sinh: định lượng hoạt độ ALT, AST, định lượng ure, creatinin trên máy Biosystem A25 của Tây Ban Nha. Xác định trọng lượng các cơ quan (gan, lách, thận) tính theo 10g TLCT chuột trên cân điện tử Sartorius AG Gottingen của Đức.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Thực nghiệm được tiến hành tại Bộ môn Dược lý, Khoa Cận lâm sàng, Viện Bông Quốc gia và Khoa Giải phẫu bệnh - Y pháp, Học viện Quân y từ tháng 4 đến tháng 11 năm 2011.

2.4. Xử lý số liệu

Các kết quả được xử lý theo phương pháp thống kê y - sinh - dược học [5].

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của FC trên CNT

Kết quả xác định độc tính cấp của FC được trình bày trong bảng 1 và bảng 2.

Bảng 1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của FC theo đường tĩnh mạch CNT

Nhóm	n	Liều (mg/kg)	Số chết/sống sau 72 h	Nhóm	n	Liều (mg/kg)	Số chết/sống sau 72 h
1	12	3,5	0/12	6	12	6,0	5/7
2	12	4,0	1/11	7	12	6,5	6/6
3	12	4,5	2/10	8	12	7,0	7/5
4	12	5,0	3/9	9	12	7,5	10/2
5	12	5,5	4/8	10	12	8,0	12/0

Kết quả sau 72h kể từ lúc tiêm thuốc, căn cứ vào số chuột thí nghiệm bị chết, tính toán xác định được độc tính cấp (liều gây chết 50%) của FC ở CNT theo đường tiêm tĩnh mạch là: $LD_{50} = 6,17 \pm 0,38 \text{ mg/kg CNT}$ (với độ tin cậy là 95%).

Kết quả sau 72h kể từ lúc tiêm thuốc, căn cứ vào số chuột thí nghiệm bị chết, tính toán xác định được độc tính cấp (liều gây chết 50%) của FC ở CNT theo đường tiêm dưới da là: $LD_{50} = 58,33 \pm 11,22$ mg/kg TLCT CNT (với độ tin cậy là 95%) (bảng 2). Kết quả này phù hợp với số liệu đã công bố của thế giới về độc tính của FC [8]: $LD_{50} = 11,2$ (7,4÷16,8) mg/kg (tĩnh mạch) và $LD_{50} = 62$ (27÷142) mg/kg (dưới da).

Bảng 2. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của FC theo đường tiêm dưới da CNT

Nhóm	n	Liều (mg/kg)	Số chết/sống sau 72 h	Nhóm	n	Liều (mg/kg)	Số chết/sống sau 72 h
1	12	4,0	0/12	6	12	72,0	5/7
2	12	8,0	1/11	7	12	110,0	7/5
3	12	12,0	2/10	8	12	150,0	8/4
4	12	24,0	3/9	9	12	200,0	10/2
5	12	36,0	4/8	10	12	250,0	12/0

Kết quả này phù hợp với số liệu đã công bố của thế giới về độc tính của FC [8]: $LD_{50} = 11,2$ (7,4÷16,8) mg/kg (tiêm tĩnh mạch) và $LD_{50} = 62$ (27÷142) mg/kg (tiêm dưới da).

3.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của FC ở CNT

Căn cứ vào kết quả thu được từ giá trị LD_{50} , theo đường tiêm dưới da, chúng tôi chọn 2 mức liều D_I là 100 µg/kg và D_{II} là 300 µg/kg TLCT CNT, dùng liên tục trong 6 tuần để nghiên cứu độc tính bán trường diễn. Các kết quả nghiên cứu trình bày trong các bảng từ 3 đến 7.

Bảng 3. Ảnh hưởng của FC đối với TLCT (g) CNT (n = 12 với mỗi nhóm)

Thời điểm xét nghiệm		TLCT (g) CNT các nhóm					p
		Chứng	FC-TC chuẩn - D_I	FC-TC chuẩn - D_{II}	FC-NC - D_I	FC-NC - D_{II}	
Xuất phát điểm (a)	$\bar{x}$	18,20	18,40	18,22	18,14	18,10	p > 0,05
	SD	1,02	1,04	1,03	1,07	1,06	
Sau 1 tuần (b)	$\bar{x}$	21,02	21,40	21,10	22,18	20,60	p > 0,05
	SD	1,05	1,08	0,96	1,02	1,45	
Sau 2 tuần (c)	$\bar{x}$	23,03	24,04	23,69	24,36	22,18	p > 0,05
	SD	1,86	1,89	1,46	2,32	2,68	
Sau 3 tuần (d)	$\bar{x}$	25,30	26,40	25,70	26,60	24,60	p > 0,05
	SD	2,50	2,12	1,68	2,84	2,14	
Sau 4 tuần (e)	$\bar{x}$	26,48	28,24	27,53	28,46	26,26	p > 0,05
	SD	2,51	1,94	1,82	2,71	1,98	
Sau 5 tuần (f)	$\bar{x}$	28,30	30,30	29,08	30,20	28,26	p > 0,05
	SD	2,50	2,16	2,42	2,34	2,42	
Sau 6 tuần (g)	$\bar{x}$	30,54	31,80	29,50	31,70	30,10	p > 0,05
	SD	1,60	2,52	3,46	2,60	4,02	
p _{g-a}		< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	

Theo bảng trên, sau 6 tuần trọng lượng chuột nghiên cứu ở cả 3 nhóm đều tăng lên so với trước khi thí nghiệm ($p_{g-a} < 0,05$). Sự khác biệt giữa nhóm FC nghiên cứu và FC tham chiếu chuẩn không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Theo bảng 4, so với nhóm chứng sau 6 tuần, số lượng hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu ở hai nhóm chuột nghiên cứu (FC-TC chuẩn -D_I và FC-TC chuẩn -D_{II}) không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Sự khác biệt giữa nhóm FC nghiên cứu và FC tham chiếu chuẩn cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của FC đến các thông số huyết học của CNT (n = 12 với mỗi nhóm)

Chỉ tiêu số lượng	Nhóm thí nghiệm					P
	Chứng	FC-TC chuẩn -D _I	FC-TC chuẩn -D _{II}	FC-NC -D _I	FC-NC -D _{II}	
Hồng cầu (T/L)	5,3 ± 0,6	5,4 ± 0,6	5,5 ± 0,6	5,2 ± 0,6	5,4 ± 0,6	> 0,05
Hemoglobin (L/L)	85,9 ± 11,3	84,6 ± 12,0	87,4 ± 14,0	83,2 ± 9,4	86,2 ± 10,3	> 0,05
Bạch cầu (G/L)	6,4 ± 0,5	6,4 ± 0,4	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4	6,5 ± 0,4	> 0,05
Tiểu cầu (G/L)	342,9±43,7	341,0±40,2	340,6±43,7	344,8±39,1	347,0±36,1	> 0,05

Bảng 5. Ảnh hưởng của FC đến các thông số hoá sinh của CNT (n = 12 với mỗi nhóm)

Chỉ tiêu	Nhóm thí nghiệm					P
	Chứng	FC-TC chuẩn -D _I	FC-TC chuẩn -D _{II}	FC-NC -D _I	FC-NC -D _{II}	
ALT (U/L)	102,06±9,36	108,62±15,24	104,84±8,24	106,40±10,80	110,52±10,02	> 0,05
AST (U/L)	81,72±13,04	78,18±11,28	82,00±11,11	81,90±9,89	79,32±9,29	> 0,05
Creatinin (μmol/L)	99,89±7,74	100,58±7,96	101,84±11,12	100,62±8,90	101,28±10,30	> 0,05

So với nhóm chứng, sau 6 tuần, hoạt độ enzym ALT, AST và hàm lượng creatinin trong máu ở cả 2 nhóm chuột có sử dụng FC đều khác biệt không có ý nghĩa ($p > 0,05$). Sự khác biệt giữa FC nghiên cứu và FC tham chiếu chuẩn cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Như vậy, khi dùng FC trong 6 tuần chưa thấy ảnh hưởng đến chức năng gan, thận của CNT thí nghiệm.

Bảng 6. Ảnh hưởng của FC đối với một số chỉ tiêu về trọng lượng tương đối của các tạng: gan, lách, thận của CNT/10g TLCT (n = 12 với mỗi nhóm)

Trọng lượng tạng (g/10g TLCT)	Nhóm thí nghiệm					P
	Chứng	FC-TC chuẩn -D _I	FC-TC chuẩn -D _{II}	FC-NC -D _I	FC-NC -D _{II}	
Gan	0,40±0,02	0,39±0,04	0,40±0,02	0,39±0,03	0,38±0,06	>0,05
Lách	0,030±0,004	0,030±0,004	0,031±0,003	0,032±0,005	0,033±0,006	>0,05
Thận	0,096±0,007	0,098±0,009	0,097±0,006	0,100±0,012	0,097±0,013	>0,05

Kết quả bảng 6 cho thấy so với nhóm chứng, sau 6 tuần, trọng lượng các tạng (gan, lách, thận)/10g TLCT ở nhóm chuột được tiêm FC nghiên cứu và FC tham chiếu chuẩn thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sự khác biệt giữa nhóm FC nghiên cứu và FC tham chiếu chuẩn cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Như vậy, khi dùng tiêm FC trong 6 tuần chưa thấy ảnh hưởng đến trọng lượng các tạng (gan, lách, thận) của CNT thí nghiệm.

Bảng 7. Ảnh hưởng của FC đối với một số chỉ tiêu về mức tiêu thụ thức ăn, nước uống và chất thải của CNT ($n = 12$ với mỗi nhóm)

Chỉ tiêu	Thời điểm	Nhóm thí nghiệm				
		Chứng	FC-TC chuẩn-D _I	FC-TC chuẩn-D _{II}	FC-NC -D _I	FC-NC -D _{II}
Thức ăn (g/10g TLCT/ tuần)	Tuần I	14,60	13,76	14,54	13,41	14,05
	Tuần II	14,29	13,96	14,38	13,63	13,68
	Tuần III	14,89	14,65	13,51	14,06	14,53
	Tuần IV	14,00	14,21	13,90	14,10	14,21
	Tuần V	14,25	14,23	13,61	14,07	13,25
	Tuần VI	13,85	14,40	13,80	14,70	13,81
p so với chứng			-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Nước uống (ml/10g TLCT/ tuần)	Tuần I	8,76	8,53	8,25	8,94	9,06
	Tuần II	8,19	9,01	9,13	9,24	8,97
	Tuần III	8,97	8,50	8,72	8,91	9,12
	Tuần IV	9,34	9,12	9,42	9,10	8,98
	Tuần V	9,23	8,79	8,88	8,97	8,84
	Tuần VI	9,07	9,16	9,01	8,27	8,56
p so với chứng			-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Chất thải (phân) (g/10g TLCT/ tuần)	Tuần I	2,55	2,04	2,08	2,09	2,02
	Tuần II	2,67	2,03	2,07	2,02	2,05
	Tuần III	2,60	2,06	2,04	2,03	2,05
	Tuần IV	2,79	2,08	2,05	2,06	2,05
	Tuần V	2,62	2,06	2,02	2,40	2,06
	Tuần VI	2,74	2,03	2,03	2,02	2,08
p so với chứng			-	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: So với nhóm chứng, lượng thức ăn và lượng nước uống tiêu thụ trung bình (tính theo g/10 g) ở tất cả các thời điểm nghiên cứu của các nhóm chuột đều tương tự nhau. Như vậy, khi dùng tiêm FC kéo dài 6 tuần chưa có ảnh hưởng đến sự tiêu thụ thức ăn, nước uống của CNT thí nghiệm.

Riêng khối lượng chất thải rắn (phân) của CNT thí nghiệm ở 2 nhóm FC tham chiếu và FC nghiên cứu có khác biệt so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Đây có thể coi là do tác dụng gây táo bón của FC.

Kết quả nghiên cứu mô bệnh học gan, lách, thận của động vật nghiên cứu dưới ảnh hưởng của fentanyl

Nhóm chứng lấy mẫu xét nghiệm từ 12 chuột tiêm NaCl 0,9%. Nhóm nghiên cứu: Lấy mẫu xét nghiệm từ 12 chuột tiêm FC nghiên cứu. Nhóm tham chiếu: Lấy mẫu xét nghiệm từ 12 chuột tiêm FC tham chiếu. Sau thời gian uống thuốc cả 03 nhóm được mổ lấy các tạng gan, lách, thận làm xét nghiệm mô bệnh học theo phương pháp thường quy. Kết quả mô bệnh học gan, lách, thận của chuột thí nghiệm ở các nhóm nghiên cứu được trình bày trong bảng 8.

Bảng 8. Ảnh hưởng của FC đối với mô bệnh học của chuột

Đối tượng Tạng	Cấu trúc mô bệnh học của chuột		
	Nhóm chứng (n = 12)	Nhóm nghiên cứu (n = 12)	Nhóm tham chiếu (n = 12)
Gan	Các tiểu thụ gan cấu trúc bình thường, Các tế bào gan hình đa diện, xấp xỉ thành bè, bào tương bị thoái hóa hạt, nhất là quanh các tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ. Các mạch máu và các xoang mạch xung huyết nhẹ. Khoảng cửa có một vài tế bào lympho rải rác.	Các tế bào gan hình đa diện, xếp thành bè, một số bị thoái hóa hạt, nhất là quanh các tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ. Các mạch máu và các xoang mạch xung huyết nhẹ. Khoảng cửa có các tế bào lympho rải rác.	Các tế bào gan hình đa diện, xếp thành bè, một số bị thoái hóa hạt, nhất là quanh các tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ. Các mạch máu và các xoang mạch xung huyết nhẹ. Khoảng cửa có các tế bào lympho rải rác.
Lách	Các nang lympho nở to, trung tâm sáng lớn, các xoang mạch giãn rộng, có rải rác các tế bào.	Các nang lympho nở to, trung tâm sáng lớn, các xoang mạch giãn rộng, có rải rác các tế bào.	Các nang lympho nở to, trung tâm sáng lớn, các xoang mạch giãn rộng, có rải rác các tế bào.
Thận	Các tiểu cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết khoang Bowman giãn rộng. Các tế bào biểu mô ống thận hình khối trụ hoặc vuông một số bị thoái hóa hạt, thoái hóa rõ, lòng chứa ít dịch. Khe thận có nhiều mạch máu xung huyết giãn rộng. 1 chuột có khe thận mô liên kết phát triển.	Các tiểu cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết, khoang Bowman giãn rộng. Các tế bào biểu mô ống thận hình khối trụ hoặc vuông một số bị thoái hóa hạt, lòng chứa ít dịch. Khe thận có nhiều mạch máu xung huyết giãn rộng.	Các tiểu cầu thận nở to, các cuộn mạch xung huyết, khoang Bowman giãn rộng. Các tế bào biểu mô ống thận hình khối trụ hoặc vuông một số bị thoái hóa hạt, không thấy hoại tử, lòng ống thận chứa ít dịch. Khe thận có nhiều mạch máu xung huyết giãn rộng.

Qua xét nghiệm mô bệnh học của gan, lách, thận ở nhóm chứng và 2 nhóm FC ở trên chuột chủ yếu là hình ảnh thoái hóa hạt, có một vài vùng có tổn thương thoái hóa rõ, không thấy có biểu hiện tổn thương thoái hóa mỡ hoặc hoại tử các tế bào gan và các tế bào biểu mô ống thận cũng như ảnh hưởng đến khả năng tạo lympho ở lách.

IV. KẾT LUẬN

1. Đã xác định được độc tính cấp của fentanyl do đề tài chế tạo theo đường tiêm tĩnh mạch là: $LD_{50} = 6,17 \pm 0,38$ mg/kg TLCT CNT, theo đường tiêm dưới da $LD_{50}=58,33 \pm 11,22$ mg/kg TLCT CNT.

2. Về độc tính bán trường diễn của fentanyl: Trên các nhóm CNT tiêm FC nghiên cứu (với liều 100µg và 300 µg/kg TLCT/24h), và FC tham chiếu chuẩn (liều 100 và 300 µg/kg TLCT/24 h), dùng liên tục trong 6 tuần cho thấy: FC nghiên cứu và FC chuẩn không ảnh hưởng đến tốc độ tăng trọng, trọng lượng các tạng gan, lách, thận, khối lượng thức ăn, nước uống tiêu thụ trung bình của CNT. Không làm thay đổi các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu), hoạt độ enzym ALT, AST, hàm lượng creatinin, ure máu. FC nghiên cứu và FC tham chiếu có tác dụng tương đương trên tất cả các chỉ tiêu đã khảo sát.

Như vậy, FC dùng đường tiêm, với các mức liều đã sử dụng liên tục trong 6 tuần trên chuột thí nghiệm chưa gây ra những biến đổi đáng kể về mặt chức năng trên một số cơ quan quan trọng nhất của động vật thí nghiệm và trên hình thái cấu trúc của gan, lách và thận. FC có thể coi là an toàn ở các mức liều đã khảo sát trên thực nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thu, Đào Văn Phan, Công Quyết Thắng, *Thuốc sử dụng trong gây mê*, NXB Y học, Hà Nội, 2000.
2. Phạm Duy Nam và cs, *Nghiên cứu QTCN tổng hợp fentanyl citrat dùng làm thuốc gây mê, giảm đau trong và sau phẫu thuật*, Báo cáo kết quả đề tài cấp BQP, Hà Nội, 9/2007.
3. Bộ Y tế, *Danh mục thuốc thiết yếu Việt Nam lần thứ V*, số 17/2005/QĐ-BYT ngày 01/7/2005.
4. Bộ Y tế - Cộng hoà xã hội chủ nghĩa Việt Nam, *Quy định về nghiên cứu dược lý các thuốc y học cổ truyền dân tộc*, 1996, Quyết định 371/BYT-QĐ.
5. Abrham W.B., *Techniques of animal and clinical toxicology*, Med. Pub. Chicago, p.55-68.
6. Shayne C. GAD, *OECD: Drug safety evaluation*, 2002.
7. WHO: *Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines*, Manila, Philippin, 1993, p.35-41.
8. Gardocki J. F. and John Yelnosky, Study of some of the pharmacologic action of fentanyl citrate, *Toxicology and applied pharmacology*, 1964, 6, p.48-62.

SUMMARY

THE EVALUATION OF ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF DOMESTICALLY STUDIED AND MANUFACTURED FENTANYL INJECTION

Fentanyl injection is very important drug and widely used for anesthesia and analgesia during and post surgery. This paper presents the results of acute and subchronic toxicity studies of the domestically studied and manufactured fentanyl injection. The lethal dose of the fentanyl found in intravenous injection in mice is $LD_{50}=6.17\pm0.38$ mg/kg and in subcutaneous injection is $LD_{50}=58.33 \pm 11.22$ mg/kg.

The study of subacute and subchronic toxicity shows, that the fentanyl at the daily dose $100\mu\text{g/kg} \div 300 \mu\text{g/kg}$ given to subcutaneous injection to mice in 6 consecutive weeks had no influence on the general state and the biochemical hematopoietic, hepatic and renal function of mice. In the histopathological study, FC caused no injuries in the liver, spleen and kidneys.

Từ khóa: fentanyl injection, LD_{50} , subacute and acute toxicity, subchronic toxicity

Nhận bài ngày 07 tháng 5 năm 2013

Hoàn thiện ngày 12 tháng 6 năm 2013

⁽¹⁾ *Học viện Quân Y*

⁽²⁾ *Trung tâm Nhiệt đới Việt - Nga*