

石蒜科生物碱的藥理研究

I. 力可立敏与加兰他敏的神經藥理作用*

唐希灿 金国章 胥彬

(中国科学院药物研究所, 上海)

提要 近年来,由于加兰他敏 (galanthamine) 对小儿麻痹症等疾病有一定的疗效,力可立敏 (lycoramine, 加兰他敏的二氢衍生物) 的藥理作用也开始受人注意。我所从国产紫花石蒜 (*Lycoris squamigera* Maxim) 中分离出 10 余种生物碱,其中有加兰他敏和力可立敏。本文証明力可立敏具有胆碱酯酶抑制剂的藥理特性,但作用强度比加兰他敏弱。力可立敏对小白鼠、家兔和猫的急性毒性作用比加兰他敏小 2—8 倍,其治疗指数接近加兰他敏。力可立敏与加兰他敏都能在胃腸道內被很好地吸收。用阿託品、东莨菪碱及地阿齐 (дiazил) 能有效地对抗加兰他敏引起的死亡,但不能消除力可立敏的致死作用。以国产加兰他敏与尼瓦林 (保加利亚出品的加兰他敏) 同时比較观察,証实它們的藥理作用与毒性是相符合的。因此它同样也具有临床使用价值。

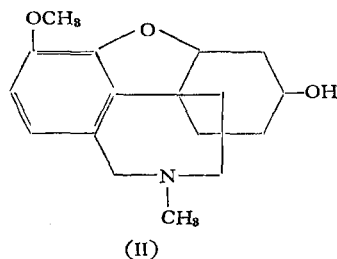
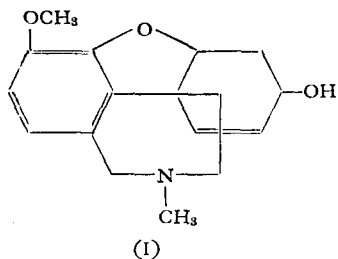
1952年 Проскурнина 等首先从 *Glanthusi woronowii* 植物中分离出加兰他敏生物碱^[1]。此后, Машковский^[2] 以及 Пасков^[3] 研究了它的藥理作用,証实加兰他敏为胆碱酯酶抑制剂,作用强度弱于依色林,但毒性也比后者为小。临床已报导了加兰他敏对小儿麻痹后遺症以及神經系統某些功能性麻痹疾病有一定的疗效^[4-6],引起各国的重視,近来对它的藥理作用仍常有报导^[7-12]。力可立敏系加兰他敏的二氢衍生物,早在 1932 年已經分离出^[13,14],然而,它的藥理作用直到最近由于加兰他敏的发现,才开始受人注意^[7,8,15],但仍缺乏系統的研究。本所^[16] 从国产紫花石蒜中相繼分离到 10 余种生物碱,其中有加兰他敏和力可立敏,前者已介紹至临床試用,初步証实对小儿麻痹后遺症有一定的疗效^[17]。鉴于力可立敏在紫花石蒜內的含量远比加兰他敏高,如有治疗作用,则在經濟价值上更有意义。为此,我們研究了力可立敏的神經藥理作用及其毒性,同时对加兰他敏的作用也进行了一些观察。

材 料 和 方 法

本文試驗所用的加兰他敏 (I) 和力可立敏 (II) 为其溴氫盐,均系我所中藥室从紫花石蒜內提取分离精制而成^[16],白色結晶粉末,其熔点分别为 261°C, 222°C。尼瓦林 (нивалин, 即加兰他敏) 系保加利亚 Chimimport 药厂出品,白色結晶粉末。药物以蒸餾水配制。

本文 1962 年 10 月 31 日收到。

* 簡启文同志参加部分技术工作。



(一)神經肌肉接头試驗

(1) 用 1.7—2.6 公斤的猫，靜脉注射氯醛糖 80 毫克/公斤麻醉，切断脛神經，用方波刺激器刺激坐骨神經剪断后的外周端，頻率為每 12 秒 1 次，每单一刺激持續 0.5 毫秒，刺激电压強度 2—10 伏特，使脛前肌的等长收縮記錄于記紋鼓上。部分动物用人工呼吸，或在試驗前給予阿託品 1 毫克/公斤。所有藥物均从股靜脉注射。

(2) 参考 Bübring 方法^[18]，將大白鼠击死后，制备膈神經肌肉标本，將膈肌的一端固定于呈“L”形的玻璃棒上，其另一端連至等张槓杆，膈神經則放置于一对裸露的白金絲电极上(該电极固定在玻璃棒上另一側)，然后将上述标本連同玻璃棒一起移置于盛有 100 毫升 Tyrode's 溶液的浴槽內，并持續通以純氧气，温度控制在 24—30°C。用方波刺激器刺激二側膈神經，頻率每 12 秒 1 次，每单一刺激持續 0.5 毫秒，刺激电压強度 2—8 伏特。每一膈神經肌肉标本試驗 2—3 次，每次間隔約 1 小时，中間換液 4—5 次，藥物作用观察 10 分鐘。

(二)体外抗胆碱酯酶試驗

根据文献报导的測压法^[3,15]，緩冲液最后浓度为 NaCl 0.15M, MgCl₂ 0.04M 和 NaHCO₃ 0.025M。在 37°C 进行試驗，通以 5% CO₂ 及 95% N₂。先在华勃(Warburg)反应管中平衡 15 分鐘，然后同时加底物和抑制剂，每 5 分鐘讀数 1 次，共 30 分鐘，底物为溴化乙酰胆碱，酶源采用家兔的全血，肌肉以及全脑匀浆。每种抑制剂用 4—7 种剂量，測定它們抑制酶活力半数有效剂量(I₅₀)。

(三)急性毒性及行为观察試驗

用 16—25 克雄性小白鼠，10 只 1 組，按 Kärber 簡化公式計算 LD₅₀^[19]。此外，也用健康的家兔和猫观察单次靜脉注射不同剂量引起的外觀行为变化。

(四)亚急性毒性試驗

給大白鼠和小白鼠各皮下注射和灌胃給藥 26 天，观察藥物的毒性作用，每間隔 3 天称体重 1 次。

(五)各种对抗剂的解毒試驗

雄性小白鼠腹腔注射各种对抗剂 10—30 分鐘后，再各皮下注射力可立敏或加兰他敏致死剂量(LD₁₀₀)，以 24 小时内死亡数为指标，观察它們的对抗作用。

結 果

(一)对神經肌肉接头的作用

1. 对麻醉猫橫紋肌收縮的影响：給麻醉猫各靜脉注射力可立敏或加兰他敏 4.1 毫克/公斤，对电刺激坐骨神經外周端引起的脛前肌收縮无明显影响。当二者剂量各用 8.2 毫

克/公斤时,可使脛前肌收縮明显加强,此时还观察到动物全身震顫,呼吸兴奋,对外界声音刺激反应敏感,四肢肌肉紧张度增高,部分动物还有排便现象,持續約 40—90 分钟趨于恢复。力可立敏的剂量增大到 12 毫克/公斤时,加强作用表现更为明显。上述結果說明力可立敏的作用强度約比加兰他敏弱 4 倍。用尼瓦林 2 毫克/公斤剂量試驗时,也有上述加强作用。

2. 加强乙酰胆碱作用: 麻醉猫先靜脉注射阿託品 1 毫克/公斤,然后給予乙酰胆碱 500 微克/公斤,对脛前肌收縮影响不明显,或有短暫的收縮加强,經 20 分钟后靜脉注射

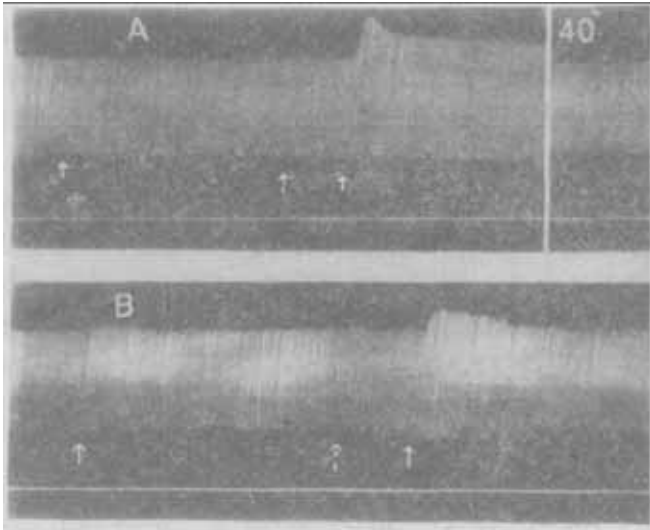


图 1 力可立敏和加兰他敏的加强乙酰胆碱作用

猫,氣墜糖 80 毫克/公斤靜脉注射麻醉。↑表示 Ach 500 微克/公斤靜脉注射。↑表示靜脉注射試驗藥物。A 图为加兰他敏 1 毫克/公斤。B 图为力可立敏 4 毫克/公斤。A, B 图中上面曲綫为脛前肌收縮,下面表示時間記錄,每格 15 秒。

力可立敏 3 毫克/公斤,此时再給予同样剂量的乙酰胆碱,加强作用不明显。将力可立敏的剂量增至 4 毫克/公斤或用加兰他敏 1 毫克/公斤試驗时,观察到上述剂量的乙酰胆碱可使脛前肌的收縮明显被加强(图 1)。

3. 对抗箭毒作用: 麻醉猫靜脉注射 α -筒箭毒碱 700 微克/公斤后,神經肌肉間冲劲传递立即被阻滯,持續約 30—35 分钟后逐漸开始恢复,50—60 分钟后,才完全恢复。靜脉注射力可立敏 4 毫克/公斤后,可使箭毒的上述作用在 1—14 分钟后消失,約历 15—34 分钟后

完全恢复(图 2)。用 6—8 毫克/公斤剂量时,对抗作用更为明显,箭毒的阻滯作用在 3—15 分钟后完全被对抗,与此同时,在部分动物还可观察到脛前肌收縮幅度較对对照明显增大,并有全身震顫及对外界声音刺激反应敏感等现象。靜脉注射加兰他敏或尼瓦林 1 毫克/公斤,也有明显的抗箭毒作用。

4. 对大白鼠离体膈肌收縮的影响: 用力可立敏 8×10^{-6} 浓度进行試驗时,在部分标本上能使电刺激膈神經引起的膈肌收縮稍有加强作用,当以 10^{-5} 浓度試驗时,在所有标本上都观察到有加强作用,在加入藥物后,作用立即出現,且逐漸增强。力可立敏的浓度增大到 $1.5—2 \times 10^{-5}$ 时,上述加强作用更为明显(图 3)。

加兰他敏或尼瓦林在上述标本进行試驗結果表明,它們在 5×10^{-7} 浓度时即有加强膈肌的收縮作用,用 10^{-6} 剂量浓度时,則作用更为明显(图 3)。力可立敏的作用强度約比加兰他敏弱 15—20 倍。

(二)体外胆碱酯酶抑制作用

用家兔全血 0.1 毫升,肌肉匀浆 1.5 毫升(250 毫克/毫升)或是全脑匀浆 1 毫升(20 毫克/毫升),分別比較測定力可立敏、加兰他敏、尼瓦林和依色林对胆碱酯酶抑制作用。表

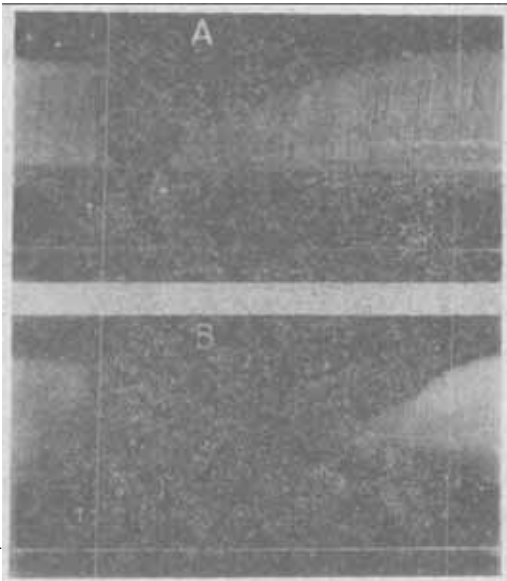


图2 力可立敏和加兰他敏的对抗箭毒作用猫，氟醛糖 80 毫克/公斤静脉注射麻醉。↑表示箭毒 700 微克/公斤静脉注射。↑表示静脉注射试验药物。A 图为力可立敏 4 毫克/公斤。B 图为加兰他敏 1 毫克/公斤。图中曲线说明见图 1。

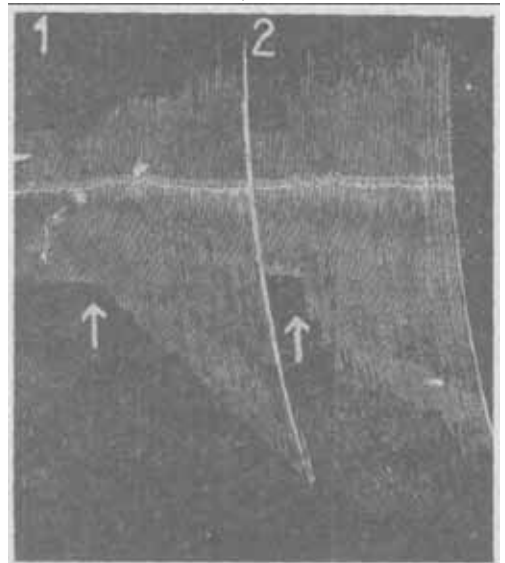


图3 力可立敏和加兰他敏对大白鼠离体膈肌收缩的加强作用
说明：试验 1 为力可立敏 2×10^{-5} ，试验 2 为加兰他敏 10^{-6} 。↑处为开始加入药物，观察 10 分钟后，即换以 Tyrode's 溶液。1 和 2 两试验相隔 60 分钟。

1 的结果说明力可立敏的作用强度弱于加兰他敏，后者作用与尼瓦林是相一致，它们的作用强度都较依色林弱。

表 1 力可立敏和加兰他敏对胆碱酯酶活力的影响

项 目 药 物	抑制胆碱酯酶活力 (iso)		
	全 血	肌 肉	全 脑
力 可 立 敏	2.5×10^{-5}	2.5×10^{-5}	5.0×10^{-5}
加 兰 他 敏	4.0×10^{-6}	7.5×10^{-6}	5.0×10^{-6}
尼 瓦 林	4.0×10^{-6}	7.5×10^{-6}	—
依 色 林	4.0×10^{-7}	6.0×10^{-7}	6.0×10^{-7}

(三) 急性毒性及动物行为观察试验

1. 小白鼠试验：小白鼠经不同途径给予大剂量力可立敏，约 5 分钟后外观活动渐增多，在笼内频繁地跑动，轻微震动声可引起全身震动，四肢肌肉明显抽搐，有阵挛性惊厥，并很快过渡到强直性惊厥，呼吸麻痹引起死亡。死后解剖观察，肠胃道蠕动明显，心跳仍有。剩余动物约历 1 小时后症状逐渐减弱，经 3 小时后趋于完全恢复。其皮下注射，腹腔注射及灌胃的 LD_{50} (95% 可信限) 各为 112 ± 10 , 103 ± 13 , 131 ± 14 毫克/公斤。小白鼠给予加兰他敏或尼瓦林也都出现上述症状，它们引起的流涎现象以及四肢肌肉抽搐程度都较力可立敏明显，且在死亡前出现持续阵挛性惊厥。加兰他敏的皮下注射和灌胃 LD_{50} 是 14 ± 2 , 17 ± 3 毫克/公斤，尼瓦林为 14 ± 1 和 18 ± 2 毫克/公斤，加兰他敏与尼瓦林对小

白鼠的 LD_{50} 是相接近的,它們的毒性都較力可立敏約大 8 倍。在不同途徑給藥時,力可立敏或加蘭他敏的皮下注射與灌胃的 LD_{50} 甚為接近,對動物的外觀變化或是作用出現的快慢也很相似。

2. 家兔試驗: 取 14 隻健康家兔,體重 1.2—1.75 公斤,靜脈注射力可立敏 20—25 毫克/公斤後,動物立即出現呼吸加快,行動不協調,失去站立能力,四肢肌肉緊張度增高,抽搐,輕微觸動動物身體,引起強烈抽搐,部分動物還有瞳孔縮小,流涎現象。給予 35 毫克/公斤後,上述症狀更為明顯,在試驗的 2 隻家兔中,其中 1 隻在注射後出現強直性驚厥,呼吸麻痺死亡。劑量增大到 40—50 毫克/公斤,試驗 4 隻家兔,在死亡前都有上述症狀。家兔靜脈注射加蘭他敏或尼瓦林 12—14 毫克/公斤,2—5 分後引起死亡,死前有陣攣性驚厥。

另取家兔 8 隻,皮下注射加蘭他敏 9—20 毫克/公斤後,外觀與心電圖檢查都無明顯變化,在給 25 毫克/公斤後 10—20 分鐘,出現流涎,瞳孔縮小,排尿,排便,肌肉抽搐症狀,約歷 3 小時後接近恢復,注射 45—60 毫克/公斤劑量後,動物呈癱瘓狀態,但無死亡。

3. 貓試驗: 貓 2 隻,靜脈注射力可立敏 15 毫克/公斤後,外觀行為變化類似於家兔試驗所見,約 2—3 小時後恢復。另取貓 11 隻,各給予力可立敏 20 毫克/公斤,症狀表現更為明顯,動物在籠內輕聲嚎叫,以棒相示,先有咬棒,然後是躲避行為,90 分後趨於恢復。其中 3 隻貓在給藥後外觀非常興奮,弓背,先有強直性驚厥,然後過渡到四肢陣攣性抽動,此時嘴部有強烈咀嚼動作,流涎明顯,2—3 分鐘內動物因呼吸麻痺死亡。貓 6 隻各靜脈注射力可立敏 25 毫克/公斤,于給藥後 2—3 分鐘全部死亡。

靜脈注射加蘭他敏 7—10 毫克/公斤,也觀察到上述現象,但引起流涎,排便,肌肉抽搐等作用較力可立敏強。給予加蘭他敏或尼瓦林 12—14 毫克/公斤後,動物于 3—5 分鐘內死亡,死前出現持續陣攣性驚厥。

力可立敏或加蘭他敏引起貓的行為變化及上述症狀,比對家兔及小白鼠都為明顯。力可立敏對貓的毒性較家兔為大,但加蘭他敏對二者的作用却很接近。

(四) 亞急性毒性試驗

用健康大白鼠 12 隻,體重 100—160 克,平分 3 組,每天皮下注射力可立敏 40,80 毫克/公斤,對照組每天皮下注射同樣體積的生理鹽水。大劑量組動物在給藥後僅觀察到四肢肌肉稍有抽搐,對外界聲音刺激反應敏感,經多次給藥後,此現象逐漸減弱。大劑量組動物的體重增長波動較大,平均增長 34 克,而小劑量與對照組都各平均增長 60 克,因此,力可立敏在多次大劑量給藥時,對動物體重增長有較明顯抑制。

另取健康雄性小白鼠 30 隻,體重 19—24 克,平分 3 組,其中 2 組各用力可立敏 40,80 毫克/公斤灌胃,連續 26 天,對照組給予同樣體積的生理鹽水。在給藥過程中,動物的外觀無明顯變化,食量正常,體重增長與對照組無明顯差異。上述二種動物到期後解剖,肉眼檢查內臟,都無明顯病變。

(五) 各種對抗劑的解毒作用

小白鼠每組 5 隻,先腹腔注射各種抗膽鹼藥,10 分後再各皮下注射力可立敏,加蘭他敏或新斯的明致死劑量 (LD_{100}),觀察它們的對抗作用。從表 2 結果可以看到,東莨菪鹼、硫酸阿託品、地阿齊能有效地對抗加蘭他敏的致死作用。解磷毒 (2-吡啶甲醛肟碘甲烷,

PAM) 与甲基溴化阿託品 (atropine methyl bromide) 对加兰他敏的毒性也有一定的对抗作用。上述的抗胆碱葯都不能消除力可立敏或新斯的明的致死作用。

小白鼠各预先腹腔注射氯丙嗪 3,6 毫克/公斤, 米尔通 200 毫克/公斤, 苯妥因鈉 40 毫克/公斤, 五甲烯四氮唑 10,20 毫克/公斤, 丙烯嗎啡 10,20 毫克/公斤, 都不能减少力可立敏或加兰他敏引起的死亡。

用硫酸阿託品或东莨菪碱 2 毫克/公斤再各与上述鎮靜剂, 抗惊厥剂或呼吸兴奋剂合用进行解毒試驗, 也都不能消除力可立敏对小白鼠的致死作用。

表 2 各种对抗剂对力可立敏和加兰他敏致死作用的影响

对 抗 剂	剂 量 (毫克/公斤, 腹腔内)	小白鼠死亡数(只, 毫克/公斤, 皮下)		
		力 可 立 敏 200	加兰他敏 25	新 斯 的 明 0.6
硫酸阿託品	2, 4, 10	5/5, 5/5, 5/5	2/5, 1/10,	5/5, 5/5
东莨菪碱	1, 4	5/5, 5/5	0/10,	4/5
解磷毒 (PAM)	40, 60	5/5, 5/5	5/5, 6/10,	10/10
地阿齐	20, 40	5/5	1/10,	5/5, 4/5
甲基溴化阿託品	4, 25	5/5	2/10,	9/10
硫酸阿託品+东莨菪碱	10+4	5/5		
甲基溴化阿託品+东莨菪碱	25+4	5/5		
硫酸阿託品+解磷毒	10+60	5/5		
东莨菪碱+解磷毒	4+60	9/10		

[注] 表中死亡动物的数字与不同剂量相适应。

討 論

本文結果表示, 力可立敏具有抑制胆碱酯酶的特性, 其作用較加兰他敏为弱, 这与文献上的报导是一致的^[8]。但是力可立敏对不同动物的毒性約比加兰他敏小 2—8 倍, 它的治疗指数接近加兰他敏, 因此值得临床試用。小白鼠不同途径給葯試驗結果表明, 力可立敏和加兰他敏一样, 在胃腸道中容易吸收, 这对于临床长期用葯是一个很有利的条件。

在小白鼠、家兔及猫的外观行为观察中, 不同动物对力可立敏的反应敏感性不同, 以猫的反应最明显和典型。上述几种动物在給予大剂量时都产生強直性惊厥。加兰他敏在大剂量时則表现为陣攣性惊厥, 且对不同动物的外周 M-胆碱系統功能的加强远較力可立敏明显。阿託品等抗胆碱葯是加兰他敏的有效对抗物, 但不能消除力可立敏的致死作用。从上述結果看来, 力可立敏与加兰他敏虽都是胆碱酯酶抑制剂, 但它們的作用机制可能有所不同。Машковский 等根据脑电活动的研究結果, 认为加兰他敏作用部位是在中脑网状結構胆碱能系統^[11]。我們在家兔自发脑电波记录的初步試驗中, 观察到力可立敏对皮层也有影响, 因此它的中枢作用部位值得进一步探討。

从紫花石蒜內提取到的加兰他敏, 經洪山海等証实与苏联报导的加兰他敏是同一种生物碱^[16]。我們以国产的加兰他敏与尼瓦林进行比較試驗, 証实二者的葯理作用与毒性都符合。这些結果与 Машковский 的报导也一致^[2]。因此它也同样有临床使用的价值。鉴于加兰他敏不同于一般的季胺类胆碱酯酶抑制剂, 能很好地透过血脑屏障^[11], 因而用以

治疗某些中枢性胆碱反应系统功能不足的疾病也可能是有益的。有关这方面的报导仍很缺乏^[5],值得国内医疗界给予重视。

参 考 文 献

- [1] Проскурнина, Н. Ф. и Яковлева, А. П.: Об алкалоидах *Galanthus woronowii* П. О выделении нового алкалоида. *ЖРХО*, 1952, **22**(10), 1899.
- [2] Машковский, М. Д.: Влияние галантамина на чувствительность скелетной мускулатуры к ацетилхолину. *Фармакол. и токсикол.*, 1955, **18**(4), 21—27.
- [3] Пасков, Д. С.: Нивалин фармакология и клинично приложение. Държавно издателство “Медицина и Физкултура”. София, 1959.
- [4] Шенк, Н. А., Эйденова, М. Б. и Митьрейт, И. М.: Терапевтическая и диагностическая ценность галантамина для больных с различными стадиями полиомиелита. *Фармакол. и токсикол.*, 1956, **19**(4), 36—41.
- [5] Эйденова, М. Б., Правдина-Винарская, Е. Н.: Детские церебральные параличи и пути их преодоления. Издательство академии педагогических наук РСФСР. 1959, p. 81—202.
- [6] Severnyak, S.: The discoverer of nivalin, *New Bulgaria*. 1961, (7), p. 7.
- [7] Irwin, R. L. and Smith, H. J.: The Activity of Galanthamine and Related Compounds on Muscle. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, **127**, 314—330.
- [8] Irwin, R. L. and Smith, H. J.: Cholinesterase Inhibition by Galanthamine and Lycoramine. *Biochem. Pharmacol.*, 1960, **3**(2), 147—148.
- [9] Friess, S. L., Durant, R. C., Whitcomb, E. R., Reber, L. J. and Thommesen, W. C.: Some Toxicologic Properties of the Alkaloids Galanthamine and Securinine. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.*, 1961, **3**, 347—357.
- [10] 上田元彦、松村彰一: Anticholinesterase としての Galanthamine. *日本薬理学杂志*, 1961, **57**(6), 136—137.
- [11] Машковский, М. Д. и Ильюченко, Р. Ю.: К вопросу о влиянии галантамина на центральную нервную систему. *Журн. невропатол. и психиатр.*, 1961, **61**, 166—175.
- [12] Машковский, М. Д. и Альтшулер, Р. А.: Фармакологические свойства йодметилата галантамина., *Фармакол. и токсикол.*, 1962, **25**, 168—175.
- [13] 近藤平三郎、富村邦好、石渡三郎: 石蒜のアルカロイド研究 (第五、六报). *药学杂志*, 1932, **52**, 433—458.
- [14] 近藤平三郎、石渡三郎: 石蒜アルカロイドの研究 (第11报). *Lycoramin (ψ -Homolycorin) の构造 (其の二)*. *药学杂志*, 1938, **58**, 1—12.
- [15] Irwin, R. L., Smith, H. J. and Hein, M. M.: The Activity of Certain Lycoramine Derivatives on Muscle. *J. Pharmacol.*, 1961, **134**, 53—59.
- [16] 洪山海、馬广恩: 石蒜科生物碱的研究 (第三报), 紫花石蒜 *Lycoris squamigera* Maxim.、黄花石蒜 *L. aurea* Herb.、红花石蒜 *L. radiata* Herb. 中的生物碱。尚未发表。
- [17] 上海市灰髓炎专题研究组, 国产新药“加兰他敏”治疗瘫痪型灰髓炎临床试用初步报告 (简报), 1962, 待发表。
- [18] Bülbring, E.: Observations on the Isolated Phrenic Nerve Diaphragm Preparation of the Rat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, **1**, 38—61.
- [19] 顾汉颐: 生物检定讲义, 1958, p. 54—56, 科技卫生出版社。

STUDIES ON THE PHARMACOLOGIC ACTIONS OF THE AMARYLLIDACEAE ALKALOIDS

I. NEUROPHARMACOLOGIC ACTIONS OF LYCORAMINE AND GALANTHAMINE

TANG XI-CAN, KIN KUO-CHANG AND HSU BIN

(*Institute of Materia Medica, Academia Sinica, Shanghai*)

ABSTRACT

Galanthamine has been used in clinics for treatment of infantile paralysis, myasthenia gravis and other diseases^[4-6]. Recently, 19 alkaloids were isolated at this Institute from *Lycoris squamigera* Maxim, cultivated in China. Among these alkaloids were galanthamine and lycoramine and the content of the latter compound was found to be about 9 times that of the former. It is known that lycoramine is the dihydro derivative of galanthamine, but until now its pharmacologic action has received little attention. In the present paper some neuropharmacologic actions and toxicity of these alkaloids were described.

Experiments carried out *in vivo* and *in vitro* showed that lycoramine hydrobromide possessed an inhibitory effect on cholinesterase, and its potency was weaker than that of galanthamine hydrobromide.

In mice, rabbits and cats, galanthamine hydrobromide was 2—8 times more toxic than lycoramine hydrobromide. The therapeutic index of the two alkaloids was similar. These alkaloids were found to be easily absorbed from the gastro-intestinal tract.

Pretreatment with atropine sulfate, scopolamine or diazyl (дiazил) protected mice from death produced by a single subcutaneous injection of lethal dose of galanthamine hydrobromide, but did not antagonize the toxicity of lycoramine hydrobromide.

In our experiments the pharmacologic actions of galanthamine prepared at this Institute resembled those of nivalin (galanthamine prepared in Bulgaria). It should also have practical value for clinical use.