

2ej-291



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

**MODIFICACION DEL EFECTO ANALGESICO DE LA
NEOMELUBRINA POR ATROPINA Y FENTION**

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

p r e s e n t a

GUADALUPE VERDUGO GUTIERREZ

Asesores:

M.V.Z. HECTOR SUMANO LOPEZ

M.V.Z. ALFREDO BUTRON RAMIREZ

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E .

	PAGINAS
RESUMEN.....	1
I. INTRODUCCION.....	2
II. MATERIAL Y METODOS.....	6
III. RESULTADOS.....	10
IV. DISCUSION.....	18
V. CONCLUSIONES.....	20
VI. LITERATURA CONSULTADA.....	21

RESUMEN.

MODIFICACION DEL EFECTO ANALGESICO DE LA NEOMELUBRINA POR ---
ATROPINA Y FENTION.

Verdugo Gutierrez Guadalupe

Asesores: M.V.Z. Héctor Sumano L.

M.V.Z. Alfredo Butrón R.

Se determinó la variación de la calidad analgésica -
de la neomelubrina en presencia de atropina o fentiⁿón.

Se utilizaron 78 ratones de ambos sexos distribuidos
al azar en 6 lotes.

El lote uno se utilizó como testigo para registrar -
el umbral del dolor normal; al lote dos se le administró neo
melubrina; al lote tres se le aplicó neomelubrina más atropi
na; al lote cuatro se le aplicó neomelubrina más tigu
vón; al lote cinco se le administró tigu
vón; finalmente al lote seis
se le aplicó atropina.

Diez minutos antes de la aplicación de los fármacos
y cinco minutos después de la aplicación de los mismos, se -
sometió a los animales tratados y testigos a la prueba del -
reflejo de la cola mediante estimulación eléctrica.

Los tratamientos que mostraron mayor efecto analgési
co fueron: la neomelubrina sola y la neomelubrina más tigu--
vón, mientras que en el resto de los tratamientos, no hubo -
cambios estadísticamente significativos.

I. Introducción.

Una de las funciones esenciales de la clínica diaria es la inhibición del dolor de los pacientes. Para ello, se cuenta en la actualidad con dos familias de analgésicos: los narcóticos y los no narcóticos (25). Los primeros son raramente utilizados por el Médico Veterinario en virtud de las restricciones legales en su venta (28) y de los segundos, la neomelubrina (Dipirona, novalgine, metanpirona, fenil-dimetil-pirazolona - amino metano sulfonato sódico) es una de las más utilizadas. Sin embargo, poco se sabe acerca de la farmacocinética y farmacodinamia de éste analgésico en animales (25,30).

Algunos informes revelan que la neomelubrina al igual que otras pirazolonas tiene múltiples efectos, y presumiblemente también múltiples mecanismos de acción; mientras que algunos aseveran que el mecanismo importante de la dipirona para aliviar el dolor y reducir la inflamación se debe más probablemente a una acción en el sitio de origen del dolor, produciendo una vasodilatación y disminuyendo la permeabilidad de los vasos sanguíneos de la microcirculación del tejido inflamado, inhibiendo la infiltración celular (25).

Otros afirman que la neomelubrina actúa como antagonista de la bradisinina, o más probablemente inhibiendo la actividad de la prostaglandinasintetasa, resultando en cifras menores en la inhibición de prostaglandinas (8,14,25). No obstante, aún no se ha esclarecido la forma en que las pirazolonas disminuyen el umbral del dolor por su efecto sobre

el sistema nervioso central (20).

Por otro lado la neomelubrina existe en el mercado - desde 1922 (novalgine) y se le ha utilizado en Medicina Vete- rinaria como espasmolítico y como medicación preventiva del. choque posoperatorio (27,32); en general a la fecha, es el - único analgésico no narcótico en México que puede aliviar do- lores fuertes o moderadamente fuertes (16).

Kooll y Fleischmann (21), compararon los efectos -- analgésicos de varios compuestos mediante la estimulación -- eléctrica de la mucosa gingival en perros, concluyendo que - la dipirona era el mejor analgésico. Estudios similares se - han llevado a cabo en otras especies de laboratorio (10,11, 24). Entre éstos estudios destacan los de Hoffmeister y col. (19), quienes encontraron que la dipirona aumentaba el um--- bral del dolor en un 50%. Sin embargo, en ninguno de éstos - casos se da explicación alguna para el mecanismo de acción - de la dipirona.

Uno de los efectos más destacados, aparte de las a-- cciones antipiréticas y analgésicas, es la acción espasmolíti- ca de la dipirona, demostrada en c6lon de caballo y útero de bovino (17), así como en c6lon de cobayo (22). Estos estu- dios han sido ratificados en numerosas ocasiones (1,2,30,36) pero en ninguno de éstos estudios se intenta dar explicación a los efectos. Los efectos anti-inflamatorios de la neomelu- brina son inferiores a los del ácido acetil salicílico y o-- tras pirazonas, como la fenil butazona y aminopirinas (12, 33,34,35). No obstante, sus acciones antiflogísticas son úti- les clínicamente (6,13,23,29).

La dipirona se ha utilizado clínicamente con éxito - en una gran variedad de situaciones dolorosas, tales como el cólico biliar (3,5,9), dolor posparto (4,7), en dolor posoperatorio (25) y en muchas otras condiciones en que incluso -- sustituye a la morfina (26).

Reiterando, en ninguno de éstos casos se intenta dar explicación al mecanismo mediante el cual la dipirona logra su efecto analgésico. Sin embargo, existen informes que sugieren que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas - (principalmente la serie E), puede ser uno de dichos mecanismos (4,8).

Por otro lado se cree que la dipirona actúa en el cerebro en un nivel subcortical y que influye en la transmisión de impulsos por el haz espinotalámico lateral, aunque - éste efecto no se puede justificar con una evidencia directa (25).

Además observaciones clínicas iniciales parecen indicar que el mecanismo de acción de la neomelubrina puede estar ligado a la secreción colinérgica tonal del sistema nervioso central (18,20).

Hipótesis.

Parte de los efectos analgésicos de la neomelubrina dependen del tono colinérgico del individuo.

Objetivos.

- 1.- Evaluar si el bloqueo colinérgico con atropina afecta o no el umbral del dolor en ratones.

- 2.- Evaluar si la potencialización colinérgica con un órgano fosforado (fentión) afecta o no el umbral del dolor en - ratones.

II. Material y métodos.

Se utilizaron 78 ratones de ambos sexos, con un peso aproximado entre 15 y 38 g distribuidos al azar en 6 lotes - e identificados por medio de muescas del 1 al 13.

Los animales se mantuvieron en cajas por lote, suministrando alimento comercial y agua a libre acceso.

El lote uno se utilizó como testigo, para registrar el umbral del dolor normal, a cuyos animales se les administró suero salino fisiológico en un volumen equivalente, por vía intramuscular.

Al lote dos se le administró neomelubrina a dosis de 50 mg/kg por vía intramuscular (19).

Al lote tres se le administró neomelubrina, misma dosis, más atropina a dosis de 0.044 mg/kg ambos por vía intramuscular, en sitios diferentes cada medicamento (19).

Al lote cuatro se le administró neomelubrina a dosis ya descrita, más tiguón* (fentión) a dosis de 1 mg/kg por - las vías intramuscular y tópica respectivamente, ésta se aplicó sobre el dorso del animal.

Al lote cinco se le administró tiguón a la dosis ya descrita y misma vía.

Y finalmente al lote seis se le aplicó atropina a dosis ya mencionada y misma vía.

Los tratamientos fueron en cada uno de los animales y diez minutos antes de la aplicación de los fármacos y cinco minutos después de la aplicación de los mismos, los animales tratados y los testigos, fueron sometidos a la prueba --

* Bayer de México S.A.

del reflejo de la cola, mediante estimulación eléctrica con cargas crecientes a intervalos de 0.1 voltios, de acuerdo -- con lo descrito por Kooll y Fleischmann (21).

Para la estimulación eléctrica se utilizó un carrete de inducción tipo Palmer con cables monopolares tal como se muestra en la figura No. 1.

Los resultados obtenidos se analizaron estadística-- mente siguiendo el diagrama adjunto.

Diagrama de flujo

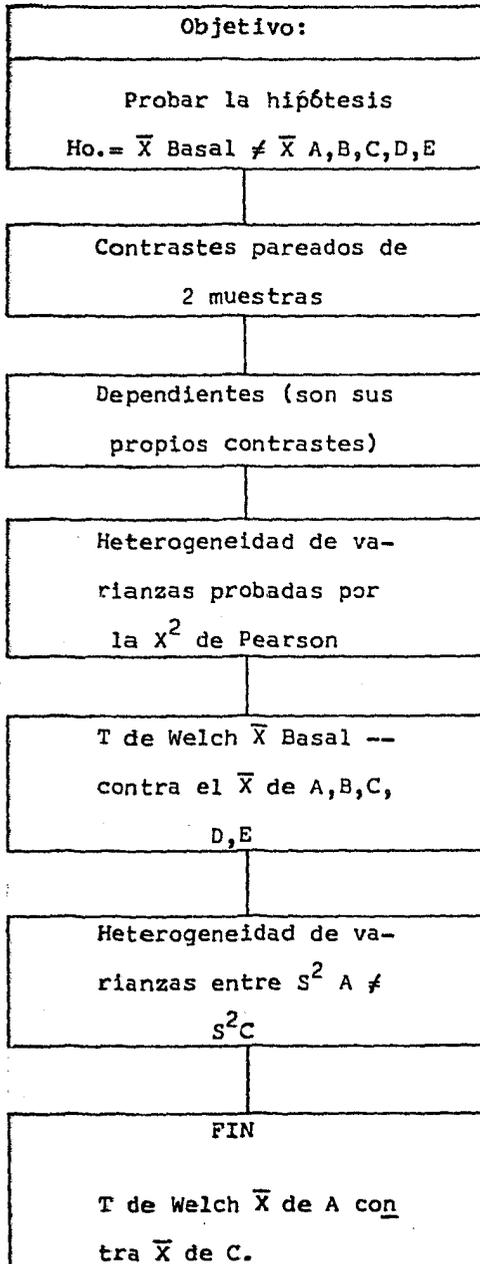
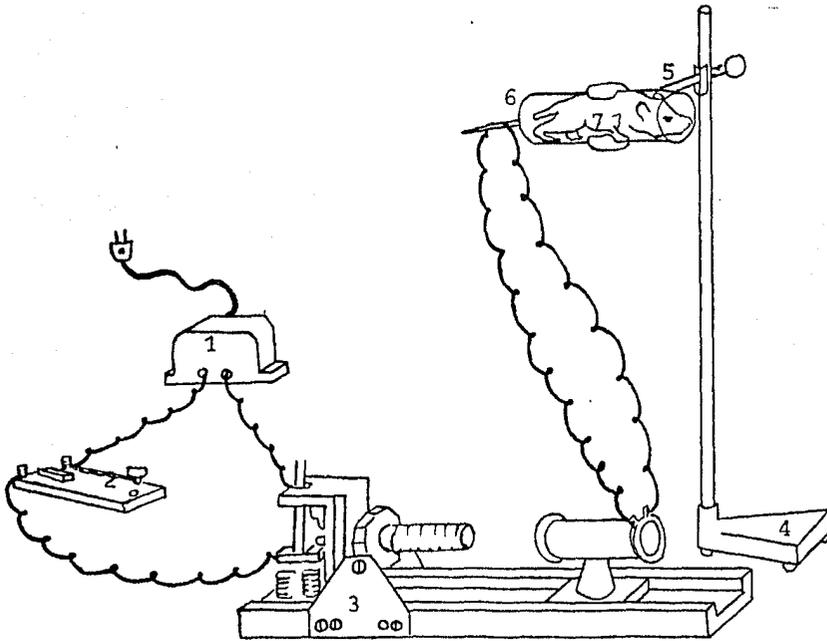


Fig. No. 1

Esquema que representa el modelo de
estimulación eléctrica en ratones.



1. Transformador de corriente eléctrica de 8-10 voltios
2. Pajilla interruptora
3. Carrete de inducción
4. Soporte universal
5. Pinza
6. Cámara de sujeción
7. Raton

III. Resultados.

Los resultados obtenidos se agrupan en el cuadro A. Dichos datos se les procesó con la prueba de χ^2 de Pearson - para probar si hay o no homogeneidad de varianzas entre los valores basales y los diferentes grupos (A,B,C,D,E).

Encontramos que los grupos A,B,C y E tienen varian--zas heterogéneas, en relación con los valores basales, por lo que se realizó la prueba de T de Welch, la cual nos indica que solamente existen diferencias entre los valores basales y los valores de los grupos A y C.

Al contrastar estos valores para definir cual es el mejor analgésico, la χ^2 de Pearson nos indica que existe heterogeneidad de varianzas, por lo que se realizó una prueba de T de Welch, llegando a la conclusión que las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas entre el tratamiento de neomelubrina sola y neomelubrina más tiguón.

En cuanto a los resultados del grupo D, al probar si hay o no homogeneidad de varianzas, al ser contrastado con los valores basales, nos encontramos que los valores son idénticos, por lo tanto la probabilidad de encontrar un valor igual a 0, o mayor es de un 50%, aceptando la H_0 . Esto nos indica que existe homogeneidad de varianzas y por lo tanto no existen diferencias estadísticamente significativas entre el basal y los valores del grupo D.

En los cuadros B,C,D,E,F se muestra un resumen de -- las pruebas estadísticas realizadas en donde:

A = Respuesta a la aplicación de neomelubrina

- B = Respuesta a la aplicación de neomelubrina más atropina
- C = Respuesta a la aplicación de neomelubrina más tiguón
- D = Respuesta a la aplicación de tiguón
- E = Respuesta a la aplicación de atropina.

Cuadro A

Respuesta en voltios a la estimulación eléctrica, con la aplicación de diferentes medicamentos en un lote de 78 ratones.

	Basal	Neomelubrina	Neom. + Atropina	Neom. + Tiquivón	Tiquivón	Atrop.
1	1.00	1.50	1.00	1.50	.75	1.25
2	1.50	1.50	1.50	1.50	1.00	1.50
3	1.25	2.00	1.25	1.50	.75	1.25
4	1.50	4.00	2.00	3.00	1.00	1.50
5	1.25	2.00	1.25	1.50	1.00	1.50
6	1.50	3.00	1.50	3.00	1.50	1.50
7	1.25	1.50	1.50	1.25	.50	1.25
8	1.25	1.50	1.25	1.50	1.00	1.25
9	1.00	2.00	1.00	1.00	1.00	1.00
10	1.00	3.00	1.00	2.00	1.00	1.25
11	.75	2.00	1.50	2.00	.75	1.00
12	1.00	2.00	1.25	1.25	1.00	1.00
13	1.25	1.50	1.25	1.50	1.00	1.25
\bar{X}	1.1923	2.1153	1.3269	1.6923	.9423	1.2499
s^2	.0495	.5442	.0709	.3571	.0495	.0288
s	.2224	.7377	.2663	.5976	.2225	.1697

Cuadro B

La finalidad de la prueba χ^2 de Pearson es probar si existe o no homogeneidad de varianzas entre los valores basales y los valores del grupo A.

<u>Basal</u>	<u>Grupo A</u>
n = 13	n = 13
$\bar{X} = 1.1923$	$\bar{X} = 2.1153$
$\pm X = 15.50$	$\pm X = 27.50$
$\pm X^2 = 19.125$	$\pm X^2 = 65.250$
$S^2 = 0.0536$	$S^2 = 0.5896$

$$\chi^2 = 132.01$$

La probabilidad de encontrar un valor igual o mayor a 132.01 es menor a 1 por 1000, por lo tanto se rechaza la H_0 y se acepta que tienen varianzas heterogéneas, lo que nos conduce a la realización de la prueba de T de Welch.

Prueba de T de Welch

Tt con 99.95 de confiabilidad = 1.895

Tc = 4.167

Tt = 1.895 < 4.167

Lo que nos está indicando que la T tabulada con un 0.05 de g.l. es menor que la T calculada, por lo que encontramos que existe diferencia estadísticamente significativa entre los valores basales y los del grupo A.

Cuadro C

Probar si existe o no homogeneidad de varianzas entre los valores basales y los valores del grupo B.

<u>Basal</u>	<u>Grupo B</u>
n = 13	n = 13
$\bar{X} = 1.1923$	$\bar{X} = 1.3260$
$\sum X = 15.50$	$\sum X = 17.25$
$\sum X^2 = 19.125$	$\sum X^2 = 23.812$
$S^2 = 0.0536$	$S^2 = 0.0768$

$$x^2 = 17.21$$

La probabilidad de encontrar un valor igual o mayor que 17.21 está entre 15 y 20%, por lo tanto se acepta que -- tienen varianzas heterogéneas, por lo que realizamos la prueba T de Welch.

Prueba de T de Welch

Tt con 99.95 de confiabilidad = 1.746

Tc = 0.616

Tt = 1.746 > 0.616

Indicándonos que la T tabulada con un 99.95 de con--fiabilidad es mayor que la T calculada, lo que significa que no existe una diferencia estadísticamente entre los valores basales y los valores del grupo B.

Cuadro D

Probar si existe o no homogeneidad de varianzas por la prueba χ^2 de Pearson, entre los valores basales y los valores -- del grupo C.

<u>Basal</u>	<u>Grupo C</u>
n = 13	n = 13
$\bar{X} = 1.1923$	$\bar{X} = 1.6923$
$\sum X = 15.50$	$\sum X = 22.00$
$\sum X^2 = 19.125$	$\sum X^2 = 41.87$
$s^2 = 0.0536$	$s^2 = 0.3366$

$$\chi^2 = 86.54$$

La probabilidad de encontrar un valor igual o mayor a 86.54 es menor a 0.001, por lo tanto se rechaza la H_0 . y se acepta que tienen varianzas heterogéneas, por lo que se realiza la prueba T de Welch.

Prueba de T de Welch

Tt con 99.95% de confiabilidad = 1.746

Tc = 2.73

Tt = 1.746 < 2.73

La Tt con un 99.95% de confiabilidad es menor que la T calculada lo que significa que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores basales y los -- del grupo C.

Cuadro E

Probar si existe o no homogeneidad de varianzas por la prueba χ^2 de Pearson, entre los valores basales y los valores -- del grupo E.

<u>Basal</u>	<u>Grupo E</u>
$n = 13$	$n = 13$
$\bar{X} = 1.1923$	$\bar{X} = 1.250$
$\sum X = 15.50$	$\sum X = 16.25$
$\sum X^2 = 19.125$	$\sum X^2 = 20.68$
$S^2 = 0.0536$	$S^2 = 0.030$

$$\chi^2 = 21.47$$

La probabilidad de encontrar un valor igual o mayor a 21.47 es de un 5%, por lo tanto se rechaza la H_0 . y se acepta que tienen varianzas heterogéneas, por lo que se realiza la prueba T de Welch.

Prueba de T de Welch

T_t con 99.95% de confiabilidad = 1.708

$T_c = 0.725$

$T_t = 1.708 > 0.725$

La T tabulada con un 99,95 de confiabilidad es mayor que la T calculada, lo que significa que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores basales y los valores del grupo E.

Cuadro F

Probar si existe o no homogeneidad de varianzas por la prueba de X^2 de Pearson, entre los valores del grupo A y los valores del grupo C

<u>Grupo A</u>	<u>Grupo C</u>
$n = 13$	$n = 13$
$\bar{X} = 2.1153$	$\bar{X} = 1.6923$
$\sum X = 27.50$	$\sum X = 22.00$
$\sum X^2 = 65.25$	$\sum X^2 = 41.87$
$S^2 = 0.5896$	$S^2 = 0.3866$

$$X^2 = 18.30$$

La probabilidad de encontrar un valor igual o mayor a 18.30 es de un 10%, por lo tanto rechazamos la H_0 . y se acepta que existe heterogeneidad de varianzas por lo que realizamos la prueba T de Welch.

Prueba de T de Welch

T_t con 99.95% de confiabilidad = 1.708

$T_c = 1.555$

$T_t = 1.708 > 1.555$

La T tabulada con un 99.95% de confiabilidad es mayor que la T calculada, lo que significa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el grupo A y el grupo C.

IV. Discusión.

Los resultados obtenidos con la aplicación de neome-lubrina, revelan una clara modificación del umbral al dolor aumentándolo en un 77.41%. Al comparar éste aumento estadístico se manifiesta un evidente efecto analgésico, en los grupos A y C.

Se ha informado de trabajos similares, como el de Hoffmeister y col. (19), quienes encontraron que la dipirona aumentó el umbral del dolor en un 50%. Al comparar los resultados anteriores con los obtenidos, es posible observar que el incremento en la calidad analgésica en el diseño de este trabajo fué de 27.41%. Sin embargo debemos de tomar en consideración algunas variantes en la realización de ambos trabajos, ya que mientras Hoffmeister y col. (19) utilizaron calor para la estimulación nerviosa, en este trabajo se utilizó una corriente eléctrica directa.

El análisis estadístico revela que solo existen dos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos: el grupo en donde se aplicó neomelubrina sola y el grupo que recibió neomelubrina más fentión (tiguvón). Al analizar la hipótesis en donde se postula que parte de los efectos analgésicos de la neomelubrina dependen del tono colinérgico del individuo, se puede inferir que dicha facilitación fué mínima al aplicar la neomelubrina con el tiguvón, vale la pena enfatizar que el fentión actúa bloqueando irreversiblemente a la colinesterasa, permitiendo un aumento en los efectos de la acetilcolina libre (25). Empero dicho aumento

en la concentración de acetilcolina no incrementó los efectos analgésicos de la neomelubrina, comparados con los resultados obtenidos con la aplicación de neomelubrina sola.

Esto se puede explicar en parte si se considera que el fentión no atravieza con facilidad la barrera hematoencefálica (18), o bien que las dosis utilizadas no elevan el tono colinérgico a nivel de la corteza sensorial o posrolándica por lo que, sería útil investigar si otros agentes con mayor penetración en la corteza posrolándica pueden definir -- con mayor certeza ésta duda.

Al analizar los resultados que se obtuvieron con la aplicación de neomelubrina más atropina, podemos observar -- que no mostraron diferencias significativas. Considerando -- que la atropina, un antagonista competitivo de la acetilcolina abatió los efectos analgésicos de la neomelubrina, haciendo que los resultados fueran muy similares a los valores basales. Podemos inferir que la similitud de éstos resultados reafirman nuestra hipótesis.

Por otro lado al referirnos a los efectos de la neomelubrina, éstos no dependen únicamente del tono colinérgico pues se sabe bien de la acción de éste analgésico a nivel local, produciendo vasodilatación (25), e inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (4,8,14,15,25).

Con ésto podemos afirmar que la neomelubrina produce un estado de analgesia confiable, existen otros productos -- que producen mayor analgesia pero no se encuentran disponibles en el mercado nacional, tal es el caso del flumixin sal meglumina y el ácido mesenámico.

V. Conclusiones.

1. Los efectos analgésicos de la neomelubrina dependen en -- parte del tono colinérgico del individuo.
2. Los mejores efectos analgésicos se obtuvieron cuando se - administró neomelubrina sola.
3. La administración de atropina a dosis terapéuticas reduce los efectos analgésicos de la neomelubrina en un 66.13%.
4. La calidad de la analgesia de la neomelubrina es una de - las más confiables en México.

VI. Literatura consultada.

1. Alexander, K., Khreis, A., Traut, G.: Das Zusammenwir---
kin von Noramidopydin-methasulfonat mit Cholin und Ace---
thylcholin. Arzneim-Fortsch, 13: 493 (1963).
2. Arrigoni-Martelli, E., Kramer, M.: Sulla farmacologica -
di un nuovo spasmolitico, la dietilaminoetilamide dell'
estere monoetilico dell' acido feniletilmalonico. Speri-
mentale, 35: 972 (1959).
3. Barczyk, W.: Beitrage zur Schmerzbeampfung in der inner-
ren Mizin. Fortschr. Ther., 19: 201 (1943).
4. Baucks, K.: Schmerlinderung unter der Geburt durch orale
Gaben von Novalgine. Fortschr. Ther., 7: 606 (1931).
5. Bein, G. V.: Novalgin bei Gallen blasenkoliken. Munch. -
Med. Wschr., 84: 652 (1937).
6. Bock, J., Kaunitz, H., Popper, H.: Zur Wirkung von Pyra-
zolon derivaten auf die Gefasse. Arch. Exp. Path. Phar.,
179: 170 (1935).
7. Chaubal, S. D. Daftary, S. N.: Spasmolytic and analgesic
properties of Novalgin in labour. J. Obstet. Gybec. Ind.
, 16: (1966).
8. CIBA-GEYGI: Efeito analgésico do diclofonac sódico em --
comparacao ao da dipirona em dores pós-traumáticas. F. -
Med., 79: 371-376 (1979).
9. Demling, L.: Therapie der Cholecystitis und Cholelithia-
sis. Med. Klin., 54: 1543 (1959).
10. Demole, V.: Etude expérimental du Mepiral. Proxis, 45: -
433 (1956).

11. Demole, V.: Mesure de l' effect sedatif de la Novamine-- sulfone, Helv. phisiol. pharmacol. acta, 16 (C10): -- (1958).
12. Dewes, R.: Auswertung antiphlogistischer Substanzen mit Hilfe des Hialuronidase-Odems. Arch. Int. Pharmacodun., 104: 19 (1955).
13. Domenjoz, R.: Pharmakotherapeutische Weiterentwicklung - der antipyretica-Analgetica. Arch. Exp. Path. Pharm., -- 225: 14 (1955).
14. Eldor, A., Polliak, G., Vlodaysky, I.: Effects of Dipyro ne on Prostaglandin Production by Human Platelets and -- Cultured Bovine Aortic Endothelial Cells. Thromb. Haemos tas., 48 (2): 132 (1983).
15. Frimmer, M.: Farmacología y Toxicología Veterinaria. Ed. Acribia Zaragoza. España 1978
16. Fuentes, H. V. O. y Sumano, L. H. S.: Farmacología Vete- rinaria, 2th. Ed. Fuentes-Sumano. México 1982.
17. Graf, H., Weidmann, H.: Untersuchungen Uber Natrium und Magnesium-Antipyrin-Methylaminomethansulfonat Novalgin, (Novamin-sulfon Magnopyrol). I Der Einfluss au den choli nergischen Langss parmus am isolierten C6lon des pferdes Schweiz. Arch. Tierheilk., 88: 206 (1946).
18. Goodman, L. and Gillman, A.: The Pharmacological Basis - of Therapeutics. 6th. Ed. The Mc Millan Co. E.U.A. 1980.
19. Hoffmeister, F., Kroneber, G., Schlichting, U., Wuttke - W.: Zur Pharmakologie des Analgetikums Propiramfumarat - (=N-(1-Methyl-2-piperidino-Ethyl)-N-(2-pyridyl) propiona midfumarat). Arzneim-Forsch, 24: 600 (1974).

20. Khayyal, M., Samman, E. E., Galal: The Antagonism of --- the Analgesic effect of Dipyrone by L-dopa and its relation to brain amine Concentration. J. Pharm. Pharmac., - 30: 195-196 (1978).
21. Kooll, W., Fleischmann, G.: Messung der analgetischen Wirksamkeit einiger antipyretica am Hund. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharm., 198: 390 (1941).
22. Lindner, E.: Experimente zur Beeinflussung der Wirkung - eines Pyrazolon-Derivates an glatmuskularen Organen. Arzneim-Forsch, 6: 124 (1956).
23. Lindner, E.: Report on the experimental results of Novalgin, dated Sept. 28, 1976, on file at Hoechst ag. Frankfurt (main), Fed. Rep. of Germany.
24. Luckner, H., Magun, R.: Eine Methode Zur quantitativen - Prufung Analgetischer Wirkungen im Tierversuch. Z. ges. exp. med., 117: 133 (1951).
25. Meyer, J. L., Booth, N. H. and Mc Donald, L. D.: Veterinary Pharmacology an Therapeutics, 4th. Ed. Iowa State - University Press. Iowa USA 1977.
26. Muller, H. S., Auer, A., Rissman: Novalgin ein Morphin - Ersatzpreparat. Therap. Ber., 10: 313 (1933).
27. Neder, A. C.: Avaliacao Clinica do da efeito da Dipirona sobre o Sistema Cardiovascular e a Respiracao. Rev. -- Bras. Med., 38 (11): 55-59 (1981).
28. Rees, J. K. H.: Availavility of Amidopyrine Preparations The Lancet, 581-582 (1980).
29. Schneider, G.: Einfluss von Novalgin und Kolloidalem Ein sen aufdie Odembildung amisolierten Kaninchenohr. Arch.

- Exp. Path. Pharm., 179: 56 (1935).
30. Sicuteri, F., Teste, A.: Gli Effetti de alcuni farmaci -- del gruppe pirazolico (Piramidone, Novalgine, Eutazolidina) sull' asma sperimentale istaminico della cavia. Poli clinico, Sez. Med., 60: 379 (1953).
 31. Spinelli, J. y Enos. R.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria, Ed. Interamericana. México 1982.
 32. Szczeklik, A., Czerniawska Mysik, G., Nisankowska, E.: - Sulfinyprazone and Aspirin-Induced Asthma. The New England J. of Med., 303: 702 (1980).
 33. Theobald, W.: Vergleichende Untersuchungen anti-inflammatorischer Wirkstoffe am Formalinoedem. Arch. Int. Pharmacodyn., 103: 17 (1955).
 34. Wagner-Jauregg, Th., Jhon, U., Buch, O.: Die antiphlogistische Prufung be Kannter Antirheumática am Ratten Koalinoedem. Arzneim-Forsch, 12: 1160 (1962).
 35. Wilhelmi, G., Domenjoz, R.: Die Beeinflussung des Huhnereisweiss-Odems an der Rattenpfote durch Pyrazole Sowie - Cortizon und ACTH. Arzneim-Forsch, 1: 151 (1951).
 36. Zicha, L., Scheifforth, F., Schmid, E., Alms, U., Schot, G.: Untersuchungen Uber Antagonistische Effekte verschiedener Antiphlogistica sowie Muskelrelaxantien gegen Histamin und Serotonin. Arzneim-Forsch, 11: 598 (1961).