

مجله دانشکده پزشکی رازی، شماره سوم و چهارم - آذر دی ۱۳۹۳ - صفحه ۴۴
 شماره ۳ و ۴ - زمستان ۱۳۹۳ - صفحه ۵۵
 شماره ۵ - بهار ۱۳۹۴ - صفحه ۶۶
 شماره ۶ - تابستان ۱۳۹۴ - صفحه ۷۷
 شماره ۷ - پاییز ۱۳۹۴ - صفحه ۸۸
 شماره ۸ - زمستان ۱۳۹۴ - صفحه ۹۹
 شماره ۹ - بهار ۱۳۹۵ - صفحه ۱۱۰
 شماره ۱۰ - تابستان ۱۳۹۵ - صفحه ۱۲۱
 شماره ۱۱ - پاییز ۱۳۹۵ - صفحه ۱۳۲
 شماره ۱۲ - زمستان ۱۳۹۵ - صفحه ۱۴۳
 شماره ۱۳ - بهار ۱۳۹۶ - صفحه ۱۵۴
 شماره ۱۴ - تابستان ۱۳۹۶ - صفحه ۱۶۵
 شماره ۱۵ - پاییز ۱۳۹۶ - صفحه ۱۷۶
 شماره ۱۶ - زمستان ۱۳۹۶ - صفحه ۱۸۷
 شماره ۱۷ - بهار ۱۳۹۷ - صفحه ۱۹۸
 شماره ۱۸ - تابستان ۱۳۹۷ - صفحه ۲۰۹
 شماره ۱۹ - پاییز ۱۳۹۷ - صفحه ۲۲۰
 شماره ۲۰ - زمستان ۱۳۹۷ - صفحه ۲۳۱
 شماره ۲۱ - بهار ۱۳۹۸ - صفحه ۲۴۲
 شماره ۲۲ - تابستان ۱۳۹۸ - صفحه ۲۵۳
 شماره ۲۳ - پاییز ۱۳۹۸ - صفحه ۲۶۴
 شماره ۲۴ - زمستان ۱۳۹۸ - صفحه ۲۷۵
 شماره ۲۵ - بهار ۱۳۹۹ - صفحه ۲۸۶
 شماره ۲۶ - تابستان ۱۳۹۹ - صفحه ۲۹۷
 شماره ۲۷ - پاییز ۱۳۹۹ - صفحه ۳۰۸
 شماره ۲۸ - زمستان ۱۳۹۹ - صفحه ۳۱۹
 شماره ۲۹ - بهار ۱۴۰۰ - صفحه ۳۳۰
 شماره ۳۰ - تابستان ۱۴۰۰ - صفحه ۳۴۱
 شماره ۳۱ - پاییز ۱۴۰۰ - صفحه ۳۵۲
 شماره ۳۲ - زمستان ۱۴۰۰ - صفحه ۳۶۳
 شماره ۳۳ - بهار ۱۴۰۱ - صفحه ۳۷۴
 شماره ۳۴ - تابستان ۱۴۰۱ - صفحه ۳۸۵
 شماره ۳۵ - پاییز ۱۴۰۱ - صفحه ۳۹۶
 شماره ۳۶ - زمستان ۱۴۰۱ - صفحه ۴۰۷
 شماره ۳۷ - بهار ۱۴۰۲ - صفحه ۴۱۸
 شماره ۳۸ - تابستان ۱۴۰۲ - صفحه ۴۲۹
 شماره ۳۹ - پاییز ۱۴۰۲ - صفحه ۴۴۰
 شماره ۴۰ - زمستان ۱۴۰۲ - صفحه ۴۵۱
 شماره ۴۱ - بهار ۱۴۰۳ - صفحه ۴۶۲
 شماره ۴۲ - تابستان ۱۴۰۳ - صفحه ۴۷۳
 شماره ۴۳ - پاییز ۱۴۰۳ - صفحه ۴۸۴
 شماره ۴۴ - زمستان ۱۴۰۳ - صفحه ۴۹۵
 شماره ۴۵ - بهار ۱۴۰۴ - صفحه ۵۰۶
 شماره ۴۶ - تابستان ۱۴۰۴ - صفحه ۵۱۷
 شماره ۴۷ - پاییز ۱۴۰۴ - صفحه ۵۲۸
 شماره ۴۸ - زمستان ۱۴۰۴ - صفحه ۵۳۹
 شماره ۴۹ - بهار ۱۴۰۵ - صفحه ۵۵۰
 شماره ۵۰ - تابستان ۱۴۰۵ - صفحه ۵۶۱
 شماره ۵۱ - پاییز ۱۴۰۵ - صفحه ۵۷۲
 شماره ۵۲ - زمستان ۱۴۰۵ - صفحه ۵۸۳
 شماره ۵۳ - بهار ۱۴۰۶ - صفحه ۵۹۴
 شماره ۵۴ - تابستان ۱۴۰۶ - صفحه ۶۰۵
 شماره ۵۵ - پاییز ۱۴۰۶ - صفحه ۶۱۶
 شماره ۵۶ - زمستان ۱۴۰۶ - صفحه ۶۲۷
 شماره ۵۷ - بهار ۱۴۰۷ - صفحه ۶۳۸
 شماره ۵۸ - تابستان ۱۴۰۷ - صفحه ۶۴۹
 شماره ۵۹ - پاییز ۱۴۰۷ - صفحه ۶۶۰
 شماره ۶۰ - زمستان ۱۴۰۷ - صفحه ۶۷۱
 شماره ۶۱ - بهار ۱۴۰۸ - صفحه ۶۸۲
 شماره ۶۲ - تابستان ۱۴۰۸ - صفحه ۶۹۳
 شماره ۶۳ - پاییز ۱۴۰۸ - صفحه ۷۰۴
 شماره ۶۴ - زمستان ۱۴۰۸ - صفحه ۷۱۵
 شماره ۶۵ - بهار ۱۴۰۹ - صفحه ۷۲۶
 شماره ۶۶ - تابستان ۱۴۰۹ - صفحه ۷۳۷
 شماره ۶۷ - پاییز ۱۴۰۹ - صفحه ۷۴۸
 شماره ۶۸ - زمستان ۱۴۰۹ - صفحه ۷۵۹
 شماره ۶۹ - بهار ۱۴۱۰ - صفحه ۷۷۰
 شماره ۷۰ - تابستان ۱۴۱۰ - صفحه ۷۸۱
 شماره ۷۱ - پاییز ۱۴۱۰ - صفحه ۷۹۲
 شماره ۷۲ - زمستان ۱۴۱۰ - صفحه ۸۰۳
 شماره ۷۳ - بهار ۱۴۱۱ - صفحه ۸۱۴
 شماره ۷۴ - تابستان ۱۴۱۱ - صفحه ۸۲۵
 شماره ۷۵ - پاییز ۱۴۱۱ - صفحه ۸۳۶
 شماره ۷۶ - زمستان ۱۴۱۱ - صفحه ۸۴۷
 شماره ۷۷ - بهار ۱۴۱۲ - صفحه ۸۵۸
 شماره ۷۸ - تابستان ۱۴۱۲ - صفحه ۸۶۹
 شماره ۷۹ - پاییز ۱۴۱۲ - صفحه ۸۸۰
 شماره ۸۰ - زمستان ۱۴۱۲ - صفحه ۸۹۱
 شماره ۸۱ - بهار ۱۴۱۳ - صفحه ۹۰۲
 شماره ۸۲ - تابستان ۱۴۱۳ - صفحه ۹۱۳
 شماره ۸۳ - پاییز ۱۴۱۳ - صفحه ۹۲۴
 شماره ۸۴ - زمستان ۱۴۱۳ - صفحه ۹۳۵
 شماره ۸۵ - بهار ۱۴۱۴ - صفحه ۹۴۶
 شماره ۸۶ - تابستان ۱۴۱۴ - صفحه ۹۵۷
 شماره ۸۷ - پاییز ۱۴۱۴ - صفحه ۹۶۸
 شماره ۸۸ - زمستان ۱۴۱۴ - صفحه ۹۷۹
 شماره ۸۹ - بهار ۱۴۱۵ - صفحه ۹۹۰
 شماره ۹۰ - تابستان ۱۴۱۵ - صفحه ۱۰۰۱
 شماره ۹۱ - پاییز ۱۴۱۵ - صفحه ۱۰۱۲
 شماره ۹۲ - زمستان ۱۴۱۵ - صفحه ۱۰۲۳
 شماره ۹۳ - بهار ۱۴۱۶ - صفحه ۱۰۳۴
 شماره ۹۴ - تابستان ۱۴۱۶ - صفحه ۱۰۴۵
 شماره ۹۵ - پاییز ۱۴۱۶ - صفحه ۱۰۵۶
 شماره ۹۶ - زمستان ۱۴۱۶ - صفحه ۱۰۶۷
 شماره ۹۷ - بهار ۱۴۱۷ - صفحه ۱۰۷۸
 شماره ۹۸ - تابستان ۱۴۱۷ - صفحه ۱۰۸۹
 شماره ۹۹ - پاییز ۱۴۱۷ - صفحه ۱۱۰۰
 شماره ۱۰۰ - زمستان ۱۴۱۷ - صفحه ۱۱۱۱

مجله دانشکده پزشکی رازی، شماره سوم و چهارم - آذر دی ۱۳۹۳ - صفحه ۴۴

شماره ۳ و ۴ - زمستان ۱۳۹۳ - صفحه ۵۵

شماره ۵ - بهار ۱۳۹۴ - صفحه ۶۶

شماره ۶ - تابستان ۱۳۹۴ - صفحه ۷۷

بررسی نکاتی چند از بیهوشی کننده‌های جدید

(فلوئوروکسن - فورین - انفلورین)

دکتر علی‌دلیل التجار

تاریخچه:

بیشتری برای کشف داروی دیگری بعمل نیاید تا اینکه محدودیت‌های مصرف‌ها لواتان (تضعیف تنفسی و قلبی عروقی) و حساسیت میوکارد به آریتمی عدم مصرف آن توأم با اپی نفرین و ترکیبات مشابه و بدلت شل کردن عضله رحم عدم مصرف آن در مائمی و ممنوعیت مصرف آن در امراض کبدی و غیره ب فکر کشف و تهیه داروهای دیگری که هم غیر قابل انفجار و اشتعال بوده و هم از نظر شیه‌یائی مقاوم باشند افتادند ولی باید در نظر داشت که داروهای بیهوشی کننده مقاوم در بدن بخوبی متابولیزه نشده و احتمالاً سبب مسمومیت میگردند. از طرف دیگر بایستی حداقل اثر تضعیف قلبی و تنفسی را داشته شروع بیهوشی با آن سریع و زمان بیداری از آن کوتاه و حتی المقدور شلی عضلات نیز همراه با آن موجود باشد و از طرف دیگر سبب حساسیت میوکارد نسبت به کاتکولامینها نگردیده و اثر سمی روی سلولهای بدن بخصوص کبد و کلیه نداشته باشد و از نظر اقتصادی هم مقرون به صرفه باشد.

یک سری متعدد از این دسته داروهای مصنوعی ساخته شده که ریشه آنها هالوژنه و از این جهت غیر قابل اشتعال بوده و از نظر خراس فیزیکیوشیمیائی نقطه جوش آنها پائین و تماماً ترکیبات فلوئورینه بودند ولی خاصیت بیهوشی دهنده آنها کم بود تا اینکه متوکسی فلوران را کشف کردند (۱۹۶۰) [۴] ولی این دارو هم از نظر عیوب و محاسن شبیه هالواتان و فلوواتان بود. از این رو ب فکر افتادند که از همان داروهای بیهوشی کننده اولیه مانند اتر و غیره ترکیبات دیگری پیدا کنند که شروع با آنها سریع و زمان بیداری

کشف اولین دسته داروهای بیهوشی کننده مانند پروکسیدازت - دی‌اتیل‌اتروکلرفرم کم‌ک‌ذقیمتی به اطبا و جراحان و همچنین بیمارانیکه با این دسته داروها تحت بیهوشی عمومی قرار میگیرند کرده است سپس مدتها پیش رفتی در کشف داروهای بیهوشی کننده انجام گرفت. لوکاس و هندرسن [۱] در ۱۹۲۹ گزاریش کردند که سیکلو پروپان را در مورد بیهوشی عمومی بکار برده‌اند و ویترز [۲] اثر مفید آنرا برای بیهوشی عمومی منتشر کرد (۱۹۳۳). در سال ۱۹۴۰ کوانتر که در قسمت تحقیقی یک کارخانه دارویی مشغول بود به چند داروی بیهوش کننده برخورد نمود مانند پروپیلن و وینامر (Vinamer) ولی هیچکدام بطور وسیعی مورد استفاده قرار نگرفتند و در مقایسه اثرشان بهتر از سیکلو پروپان نبود و همگی قابل انفجار بودند.

اخیراً موفق به کشف داروهای بیهوشی کننده غیر قابل انفجار گردیده‌اند و با خالص نمودن آنها بتوسط ایزوتوپهای رادیو-اکتیو (اورانیوم) و با کم‌تکنولوژی جدید آنها را مورد مطالعه قرار داده‌اند و آن سبب پیدایش یک سری ترکیبات مصنوعی فلوئوروکسن گردیده است مانند هالواتان یا فلوواتان - فلوئورومار - متوکسی فلورین - انفلورین یا اترین و فورین و فلوئوروکسن. داروی اخیر یکی از مهمترین داروهای این دسته است که در ۱۹۵۱ بتوسط شوکی (Shuky) تهیه گردید و دو سال بعد (۱۹۵۳) بتوسط کرانتز و همکارانش [۳] برای بیهوشی بکار برده شد. برای مدتی موفقیت هالواتان که غیر قابل انفجار بود سبب شد که تحقیقات

* گروه بیهوشی دانشکده پزشکی رازی - دانشگاه تهران

در محلول بسرعت بالا برود. خوابیدن و بیداری از آن سریع است قابلیت انحلال آن در مایعات و گازها کم است (۴۷/۷) برای هالوتان (۲۲۴) با مقدار معمولی ۳-۴ درصد که تجویز گردد غلظت آن در آلونکها ۳/۴٪ است البته در صورتیکه بیمار آمادگی قبلی برای بیهوشی پیدا نکرده باشد این غلظت در نسج مغز ۱/۴۳، در کبد ۱/۳۷ و در عضلات ۲/۲۸ میباشد.

اثر بردستگاه تنفس: در غلظت‌های زیاد اثر دپرسیون تنفسی دارد در بیهوشی‌های سبک دامنه تنفس افزایش یافته در غلظت ۱۰ درصد بوی چندان نامطبوعی نداشته و تحریکی در مجاری تنفس ایجاد نمیکند.

اثر بر روی دستگاه قلب و عروق: تجربیاتی که تا کنون شده اثری بر روی میوکارد و (اوت پوت) بازده قلبی نداشته ولی در بیهوشی عمیق سبب کم شدن فشارخون و کندی تنفس میشود.

اثر بر روی عضلات: شلی متوسط عضلانی داشته ولی برای لوله گذاری و کارهای جراحی شکم لازم است که از داروهای دیگر شل کننده عضلانی استفاده نمود.

اثر بر روی سایر اندامها: مانند سایر هیدروکربورهای هالوژنه هیچگونه اثر مستقیمی بر روی کبد و کلیه ندارد.

استعمال بالینی: فلورئوروکسن اثر تحریکی در جهاز تنفسی نداشته و با غلظت متوسط میتوان آنرا در شروع بیهوشی بکار برد. بیهوشی کننده‌ای است سریع و برای نگهداری بیهوشی با غلظت کمتری برای مدت طولانی حتی تا چندین ساعت میتوان آنرا بکار برد البته باید با کمک تنفسی همراه باشد.

حالت تهوع و استفراغ بعد از بیهوشی گاهی دیده میشود. در جدول زیر خلاصه‌ای از مقایسه چند داروی بیهوشی کننده دیده میشود:

از آن کوتاه و بر روی ریتم تنفس و قلب و عروق اثر سوئی نداشته باشد و اثر سمی بر روی نسج بدن نداشته یا بسیار کم داشته باشد و بوی آن مطبوع و تهیه آن آسان و مقرون به صرفه اقتصادی نیز باشد لهذا بررسی ترکیبات ائیل و متیل آن انجام شد و داروی فلورین و انفلورین از این دسته میباشند که بتوسط تیرل (۳) در سال ۱۹۶۳ و ۱۹۶۵ کشف و تهیه شد.

۱ - فلورئوروکسن: تری فلورئور ائیل و نیل اتر - Fluroxene میباشد.

خواص فیزیکی: مایعی است شفاف، بدون رنگ، قابل تبخیر با بوی شبیه اتر.

برای تهیه به توسط راکسیون استیلن و تری فلورواتانول با اضافه نمودن ۱ در صد N- فنیل نفتیلامین (بعنوان داروی نگهدارنده). دارویی است مقاوم در حضور سودالایم. در مجاورت هوا و رطوبت پولیمریزه و ویدرولیز میگردد و N فنیل نفتیلامین را به آن اضافه میکنند تا از تجزیه شدن جلوگیری کنند. آنرا در ظروف تیره بایستی نگهداری نمود. نقطه جوش آن ۴۳/۲ درجک اتمسفر فشار و بخار آن ۲۸۶ میلیمتر جیوه است در ۲۰ درجه سانتیگراد. از برای اثر ۲۲۵ میلیمتر جیوه و از برای هالوتان ۲۴۱ میلیمتر جیوه است.

خاصیت انفجار: مخلوط آن با اکسیژن یا با پرتو کسید ازت و اکسیژن یا هوا حتی با غلظت ۴ درصد بیشتر غیر قابل انفجار است ولی در غلظت بالاتر از ۴ درصد بهتر است در دیاترمی بکار نبرند.

داروشناسی: به نسبت ۱/۳۷ قابل ترکیب با خون است که این ترکیب برای پرتو کسید ازت ۰/۴۶ و برای دی ائیل اتر ۱۲۰ است. این دارو در خون بخوبی حل نمیشود تا اینکه فشار آن

غلظت برای مرحله اول بیهوشی با کمترین مقدار	فرمول شیمیائی	نقطه جوش	فشار تبخیر در ۲۰ درجه سانتی گراد	قابلیت حل		نام دارو
				گاز / خون	روغن / گاز	
۱۳	C_2H_6	-۳۳	۷۸	۰/۴۱۵	۱۱/۲	سیکلو پروپان
۱۲۰	N_2O	-۸۹	۶۸۰	۰/۴۶۸	۱/۴	نیتروز اکسید
۳/۴	$CF_2CH_2OC_2H_5$	۴۲/۲	۳۰۰ mmHg	۱/۳۷	۴۷/۷	فلورئوروکسن
۰/۷۴	C_2F_2HBrCl	۵۰/۲	۲۱۰	۲/۳	۲۲۴	هالوتان
۰/۶۲	$CHCl_3$	۶۱/۲	۱۵۰	۷/۳	۲۵۶	کلروفرم
۲/۵	$(C_2H_5)_2O$	۳۴/۶	۴۶۰	۱۲/۱	۶۵	دی ائیل اتر
۰/۷	C_2HCl_3	۸۷	۵۰	۹/۱۵	۹۶۰	تری کلرو ائیلن
۰/۲۰	$CHCl_2CFOCH_3$	۱۰۴/۶	۸	۱۳	۸۲۵	متوکسی فلورین

جدول ۱

بر روی جنین اثری داشته یا نه. متابولیسیم دارو در بدن انسان چه خواهد بود و غیره .
لیست سئوالهای بدون جواب زیاد و محتاج به مطالعه بیشتری است شاید فورین بتواند در آینده جای بالائی در میان داروهای بیهوشی دهنده پیدا کند .

فورین و انفلورین - این دو دارو بعلت بوی غیر مطبوعی که دارند در شروع بیهوشی نمیتوان بکار برد ولی از نظر شیمیائی مقاوم اند (در برابر سدالایم در ۴۰ درجه حرارت برای مدت ۲۰ ساعت) ، در ضمن هالوتان و متوکسی فلوران بعد از مدتی قلییل واکنش شیمیائی پیدا کرده بطور واضح دهیدروژنه میشوند . در صورتیکه فورین و انفلورین حتی بعد از ۶ ماه تغییری پیدانمی کنند و علاوه بر آن، نور نیز بر این داروها اثری ندارد ولی هالوتان و متوکسی فلوران را تجزیه میکند .

اثر بر فلزات : فورین اثری بر آلومینوم، قلع و مس نداشته و بر آهن هم در مجاورت واسط اثر ندارد . مقاوم بودن فورین و انفلورین ممکنست بعلت متابولیسیم کم آنها در نسوج بدن باشد و این موضوع در آزمایشگاه بر روی حیوانات تجربیه و بثبوت رسیده است (بتوسط A.B. Dobkin در دانشگاه نیویورک و W.C. Stevens و همکاران در دانشگاه کالیفرنیا) [۵]

شروع بیهوشی: بیهوشی با این دو دارو سریع و بیداری از آنهم فوری میباشد .

هیچگونه اثری بر روی اندامهای بدن مانند کبد و کلیه (با مطالعه آنزیمهای آنها) نداشته است. در تجربیاتی که در روی حیوانات بمدت طولانی برای چند روز و بطور متناوب با کم کردن اکسیژن یا افزایش گاز کربونیک انجام دادند سبب تجمع چربی در بعضی از فضاها کلیهها شده است . [۵]

در انسان : این دو دارو در پانصد مورد بیهوشی برای اعمال مختلف مصرف شده و نتایج حاصله بطور خلاصه از این قرار بوده است که اثر جانبی مزاحمی بر روی قلب نداشته و ریتم آنرا تغییر نمیدهد. در بیهوشی متوسط شلی عضلات خوب البته برای اعمال جراحی شکم احتیاج به مصرف شل کنندههای دیگر میباشد (اثر دتور کورارین را تقویت میکند) مصرف بمقدار کم و برای اعمال کوتاه مدت هیچ حساسیت و مسمومیت از آن دیده نشده ولی سئوالهای زیادی باقی است که امید است در آینده بتوان بهمه آنها جواب داد. آیدار زنان و هنگام زایمان میشود مصرف نمود . آیا

اسم شیمیائی	فورین (۴۶۹)	انفلودین داترین ۱۳۴۷	هالوتان یا فلوئوتان	متوکسی فلوران یا بنترین
کلو رور ۲۰۳۲ تری فلوئورو اقیل دی فلوئورو متیل اثر	۲۰۳۲ ۴۸/۵	۳ کلو و ۱ و ۱ فلو اورا نیل دی فلوئورو و متیل اثر	۱ برومو ۱ کلو و ۱ ۲ و ۲ تری فلوئورتان	۲۰۳ دی کلو و ۱ دی فلوئورو اقیل متیل اثر
ساختمان شیمیائی	CF ₂ CHCl-O- -C-F ₂ H	CHFCICF ₂ - -D-CF ₂ H	CF ₂ CH ₂ CBr	CHCl ₂ CF ₂ - -O-CH ₂
وزن ملکولی	۱۸۹/۵	۱۸۴/۵	۱۹۷/۴	۱۶۵
قطعه جوش	۴۸/۵	۵۶/۵	۵۰/۲	۱۰۴/۶۵
فشار گاز در ۲۰	۲۵۰	۱۸۰	۲۴۲	۲۲/۵
قابل احتراق	—	—	—	در ۱۷ اینچ در ۵/۴ اینچ اکسیژن
قابل حل در روغن روغن گاز ۳۷°	۹۹	۹۸/۵	۲۳۶	۸۲۵
خون و گاز در ۳۷°	۱/۴	۱/۹	۲/۳	۱۳
آب و گاز در ۳۷°	۰/۶۱	۰/۸۲	۰/۷۴	۴/۵
مقاومت در سو دالایم ۴۰° بعد از ۲ ساعت	خوب	خوب	خوب	—
مقاومت در سو دالایم ۴۰° بعد از ۴ ساعت	خوب	خوب	خوب	خوب
بعد از ۶ ماه در محلول سدیم	بدون تغییر	بدون تغییر	بدون تغییر	۷۵ درصد محلول باز باقی مانده است
برای نگهداری داروی نگهدارنده مورد لزوم	—	—	بله	بله
نگهداری در ظروف شیشه ای	تا ۳ سال بدون تغییر	تا ۵ سال بدون تغییر	چیزی گزارش نشده	چیزی گزارش نشده
تجزیه با کروماتوگرافی	در مورد هر چهار دارو تاکنون چیزی دیده نشده و هنوز تحت آجر به است			

جدول شماره ۲ - مقایسه چهار نوع داروی بیهوش کننده جدید

References

- 1- Krantz, J.C., Carr, C., Lu, G., and Bell, F.K., J. Pharmacol. Expt. Ther., 108:488, 1953;
- 2- Lucas, G.H.W., and, Henderson, W.E., Canad. Med. Ass. J., 21:173, 1929.
- 3- Terrell, R.C., Anaesthesiology, 35:4, 1971.
- 4- Van, P. and Artusio, J. F., Toxicol. and Appl. Pharmacol., 2: 347, 1960.
- 5- Vittha, J. F., Anesthesiology, 35: 4, 1971.
- 6- Waters, R. M., Rovenstine, E. A. and Guedel, A. E., Curr Res. Anesth., 12: 196, 1933.