

## INFLUENCIA DE LA ACTIVIDAD OPTICA DE DERIVADOS DEL MORFINANO SOBRE SUS EFECTOS REFLEJOS CARDIO-RESPIRATORIOS EN LA RATA

Influence of optic activity of morphinan derivatives on the cardiorespiratory reflex effects in the rat.

RAFAEL PRIETO, SABINA CODNER y JORGE ALDUNATE

*Instituto de Farmacología, Universidad de Chile, Casilla 12967, Santiago, Chile.*

Recibido para su publicación el 23 de Enero de 1965.

### RESUMEN

Se estudian los efectos cardio-respiratorios producidos en la rata por la inyección intravenosa de los siguientes derivados del morfinano: levorfán (Dromoran<sup>R</sup>), levometorfán, dextrorfán y dextrometorfán (Romilar<sup>R</sup>). Los resultados muestran que los diversos fármacos estudiados producen bradicardia y apnea reflejas. El más activo fue el levorfán y le siguió el levometorfán con una actividad ligeramente inferior; en cambio los isómeros dextrógiros, dextrorfán y dextrometorfán, manifestaron una actividad inferior a un centésimo de la correspondiente a los levógiros.

En los isómeros levógiros se estudió el tiempo de latencia, el que fluctuó entre 4 y 7 segundos, y la presencia de taquifilaxis, que fue clara en los experimentos en que se administraron dosis de levorfán iguales o superiores a 0,1 mg/kg. No se observó taquifilaxis con dosis menores de levorfán así como con ninguna dosis de levometorfán.

La comparación de la actividad con la de la morfina y derivados mostró que el levorfán presenta una actividad semejante o algo superior a la de la morfina y que el levometorfán se manifestó mucho más activo que la codeína.

### INTRODUCCIÓN

En trabajos anteriores (1, 2) hemos mostrado que diversos fármacos de acción semejante a la morfina producen los mismos efectos reflejos cardio-respiratorios que esta última droga cuando se administran por vía venosa en la rata. La actividad de las diversas sustancias ensayadas fue muy variable. Entre las menos activas se encuentran la codeína, la etilmorfina y la meperidina y entre las más activas la morfina, la normorfina, la metadona y la dextromoramida (2).

En la serie de los derivados del morfinano es fácil estudiar la influencia de la actividad óptica sobre estos efectos reflejos. Este estudio reviste interés porque

los isómeros dextrógiros inhiben el reflejo de la tos y no son analgésicos (3) y están desprovistos de la capacidad de ocasionar dependencia (4).

En el presente trabajo se estudian los efectos sobre la frecuencia cardiaca y la respiración ocasionados por la inyección intravenosa de levorfán (Dromoran<sup>R</sup>), levometorfán, dextrorfán y dextrometorfán (Romilar<sup>R</sup>) en la rata. La acción de los isómeros dextrógiros ha sido estudiada en el perro y en el gato por Gruhzt (5), quien ha encontrado que dosis de 2 mg/kg de dextrorfán o de dextrometorfán producen apnea refleja cuya vía centripeta es el vago. Con respecto a la frecuencia cardiaca, sólo observa un leve efecto directo. No sabemos que estos efectos hayan sido estudiados en la rata.

Este estudio comprende la relación entre la dosis y el efecto, el tiempo que media entre la iniciación de la inyección y la aparición del efecto y la eventual taquifilaxis.

(\*) Este trabajo ha sido financiado con la ayuda de la Comisión de Investigación Científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. (Proyecto Nº 59-5) y la Fundación Rockefeller (grant Nº 60038) en programa conjunto.

TABLA I

Relación entre la dosis (i. v.) de derivados del morfinano y la bradicardia refleja producida en la rata.

Dosis mg/kg	Levorfán $Q_{B3}$ (*) %	Levometorfán $Q_{B3}$ (*) %	Dextrorfán $Q_{B3}$ (*) %	Dextrometorfán $Q_{B3}$ (*) %
0,002	(5) 8,4 ± 5,2	—	—	—
0,01	(4) 52,0 ± 13,7	(4) 24,5 ± 14,4	—	—
0,05	(4) 69,0 ± 7,9	—	—	—
0,1	(6) 43,5 ± 11,8	(5) 67,2 ± 1,6	(2) 0	(2) 0
1,0	(2) 43,5 ± 16,1	(4) 28,5 ± 9,2	(5) 12,8 ± 6,8	(2) 0
5,0	—	(4) 58,0 ± 6,0	(1) 64	(4) 29,2 ± 16,2

$Q_{B3} = 100 (F_1 - F_2) / F_1$ , donde  $F_1$  y  $F_2$  representan el número de complejos ventriculares en los 3 segundos que preceden a la inyección y en los 3 segundos que siguen a la iniciación del efecto, respectivamente. Media aritmética ± su error típico.

Los números entre paréntesis indican el número de experimentos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en ratas albinas adultas de ambos sexos de la colonia del instituto, anestesiadas con uretano.

El procedimiento empleado en cuanto a la anestesia de las ratas, las vías de administración de los fármacos, el registro del electrocardiograma y de la respiración, así como el análisis de los resultados fue el mismo comunicado anteriormente (1,2). Los fármacos, facilitados por la firma Hofmann la Roche de Basilea, fueron tartratos de levorfán (Dromorán<sup>R</sup>) y de dextrorfán y bromhidratos de levometorfán y de dextrometorfán (Romilar<sup>R</sup>).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

*Relación dosis - efecto.* Los resultados obtenidos con respecto a la relación existente entre la dosis y el efecto sobre la

frecuencia cardiaca aparecen resumidos en la Tabla I. Los resultados relativos a la duración de la apnea refleja se consigman en la Tabla II. En ellas puede apreciarse que el levorfán mostró una actividad algo superior al levometorfán y que los dos isómeros dextrógiros mostraron una actividad muy leve, que sólo se observó con dosis más de 100 veces superiores a aquellas de los isómeros levógiros que mostraban una actividad notable. El efecto aparentemente menor de las dosis altas de los isómeros levógiros corresponde, al parecer a las fluctuaciones individuales o de grupo en la respuesta de los animales.

Es posible comparar la actividad de la morfina y la codeína con la del levorfán y el levometorfán, tomando los datos an-

TABLA II

Relación entre la dosis (i. v.) de derivados del morfinano y la duración de la apnea refleja producida en la rata.

Dosis mg/kg	Levorfán seg. (*)	Levometorfán seg. (*)	Dextrorfán seg. (*)	Dextrometorfán seg. (*)
0,002	(5) 1,8 ± 1,1	—	—	—
0,01	(4) 8,5 ± 1,7	(4) 2,8 ± 1,0	—	—
0,05	(4) 13,3 ± 2,7	—	—	—
0,1	(6) 9,4 ± 2,9	(5) 8,4 ± 1,9	(2) 0	(2) 0
1,0	(8) 22,5 ± 10,0	(4) 11,8 ± 8,0	(5) 0	(2) 0
5,0	—	(3) ∞ (**)	(1) 5	(4) 3,8 ± 2,4

(\*) Media aritmética ± su error típico. Los números entre paréntesis indican el número de experimentos.

(\*\*) Todos los animales presentaron apnea irrecuperable.

tes publicados (2) para las dos primeras y reduciendo a  $\mu\text{mole/kg}$  las dosis utilizadas en este trabajo. Así se observa que el levorfán aparece algo más activo que la morfina; pues la dosis de morfina que produjo un  $Q_{B3}$  de 69 fue de alrededor de  $0,3 \mu\text{mole/kg}$ , y las dosis respectivas que produjeron apnea de 13 segundos de duración fueron de  $0,65$  y  $0,11 \mu\text{mole/kg}$ . La comparación de la actividad del levometorfán con la de la codeína que tienen en común un grupo  $\text{CH}_2\text{O}$  en vez del  $\text{OH}$  fenólico, revela que el primero presentó una actividad muy superior, más bien comparable a la de la morfina. Así, la dosis de levometorfán que produjo un  $Q_{B3}$  de 65 fue de  $0,28 \mu\text{mole/kg}$  y la de codeína, vecina de  $100 \mu\text{mole/kg}$ , y las que produjeron apnea de 8 segundos fueron de  $0,28$  y vecina de  $450 \mu\text{mole/kg}$ , respectivamente.

Los resultados son concluyentes en el sentido que los derivados dextrógiros manifestaron una actividad tan leve que no es posible excluir la contaminación con menos de 1% del isómero levógiro.

*Tiempo de la latencia.* El tiempo que media entre el momento de iniciar la inyección intravenosa en la vena del muslo y la iniciación de los efectos cardiacos y respiratorios ha sido estudiado en el caso de los dos isómeros levógiros. Se han considerado en conjunto todas las dosis activas de aquellos casos en que el momento de iniciación del efecto pudo ser claramente determinado. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla III. En ella puede apreciarse que el tiempo de latencia no fue significativamente dife-

TABLA III

*Tiempo que media entre la iniciación de la inyección en la vena del muslo y la iniciación del efecto*

Fármaco	Bradicardia seg. (*)	Apnea seg. (*)
Levorfán	(20) $4,8 \pm 0,6$	(23) $4,7 \pm 0,2$
Levometorfán	(9) $5,0 \pm 0,5$	(9) $6,5 \pm 1,5$

(\*) Media aritmética  $\pm$  su error típico. Las cifras entre paréntesis indican el número de experimentos.

TABLA IV

*Influencia de las dosis de levorfán y levometorfán sobre la proporción de casos en que se observó taquifilaxis*

Dosis mg/kg	Levorfán (*)		Levometorfán (*)	
	Bradi- cardia	apnea	Bradi- cardia	apnea
$\leq 0,05$	0/10	1/10	0/4	0/4
$\geq 0,1$	9/12	11/13	1/9	1/7

(\*) Número de casos en que  $Q_{T1} > 50$ , sobre el total de experimentos.

rente entre ambos fármacos. Tampoco fue diferente del que se observa en el caso de la morfina que ha sido de  $5,0 \pm 0,2$  segundos (2).

*Taquifilaxis.* La presencia de taquifilaxis se estudió relacionando el efecto de dos dosis iguales del mismo fármaco separadas por intervalos de 10 minutos. En cada caso se calculó el cociente de taquifilaxis que hemos definido como  $Q_T = 100 \times (E_1 - E_2) / E_1$ ; donde  $E_1$  y  $E_2$  representan los efectos de la primera y la segunda dosis respectivamente. Para analizar los resultados hemos comparado la proporción de casos en que se presentó un cociente de taquifilaxis superior a 50. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla IV. Ellos muestran que en el caso del levorfán dosis inferiores a  $0,05 \text{ mg/kg}$  no produjeron prácticamente taquifilaxis, mientras que dosis de  $0,1 \text{ mg/kg}$  o superiores mostraron taquifilaxis indudable. En cambio, con ninguna de las dosis de levometorfán ensayadas se observó una taquifilaxis significativa.

Como se desconoce el mecanismo de la taquifilaxis en este proceso, no se dispone de elementos de juicio para interpretar debidamente esta diferencia, que por lo demás se observa con otras drogas del mismo grupo (2).

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Juan Frey de los Laboratorios Hofmann la Roche de Basilea, las drogas utilizadas en esta investigación.

## SUMMARY

In previous papers (1, 2) it has been reported that the intravenous injection of morphine and some analogues induced a reflex bradycardia and apnoea in the rat. In the present paper the influence of optic isomerism of morphinan derivatives on this reflex activity has been studied. Levorphan (Dromoran<sup>R</sup>) levomethorphan, dextrorphan and dextromethorphan (Romilar<sup>R</sup>) were tested.

The dose : effect relationship for the intensity of bradycardia (Table I) and the duration of the apnoea (Table II) showed that the levo-isomers are much more active, levorphan exhibiting the higher activity and levomethorphan a slightly smaller one, while the dextro-isomers had less than one hundredth of the activity of the corresponding levo-isomers.

Time elapsed between the starting of the intravenous injection in the femoral vein and the beginning of the effect (latency) for the levo-isomers appear summarized in Table III. They ranged between 4-7 seconds, similar to those of morphine effects. Tachyphylaxis was studied by comparing the effect of two consecutive equal doses of the drugs in-

jected with ten minutes interval. Tachyphylaxis was evaluated by the index  $Q_T = 100 \times (E_1 - E_2)/E_2$ , where  $E_1$  and  $E_2$  represent the effect of the first and the second dose respectively. Statistical analysis of the results have been performed by comparison of the proportion of cases in which a  $Q_T$  value higher than 50% was observed. The results appearing in Table IV showed that only levorphan exhibited evident tachyphylaxis, when doses higher than 0.1 mg per kg were employed. Neither levorphan in doses lower than 0.1 mg/kg nor levomethorphan in doses ranging from 0.01 to 1.0 mg/kg induced tachyphylaxis.

## REFERENCIAS

- 1.—PRIETO, R., ALDUNATE, J. y MARDONES, J.—*Arzneimittelf.* **11**:665, 1961.
- 2.—PRIETO, R., CODNER, S., CODNER, J. y ALDUNATE, J. — *Arch. Biol. Med. Exper.* **1**: 185, 1964.
- 3.—BENSON, W. M., SEFKO, P. L. y RANDALL, R. O. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **169**: 189, 1953.
- 4.—ISBELL, H. y FRAZER, H. S. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **107**:524, 1953. *Therap.* **120**:399, 1957.
- 5.—GRUHZIT, C. C. — *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **120**:399, 1957.