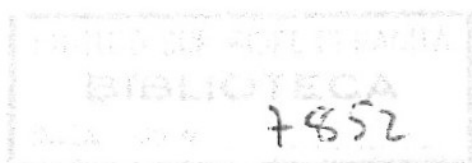


RENDICONTI

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ



VOLUME XIII

ISTITUTO SUP. SANITÀ
UFF. CONSEGnatARIO
RIC.NE II CTG - INV. N.

42300

32197

ROMA: FONDAZIONE EMANUELE PATERNÒ
VIALE REGINA MARGHERITA, 299 : ANNO 1950

21. Dante P. PACE. — Azione curarizzante della d-O-dimetiltubocurarina e della N-dimetilberbamina nel coniglio e nel cane.

Riassunto. — Sono stati estesi al cane gli studi farmacologici sulla d-O-dimetiltubocurarina e sulla N-dimetilberbamina a confronto della d-tubocurarina.

La d-O-dimetiltubocurarina ha dimostrato una azione 5-10 volte più intensa dell'alcaloide naturale confermando gli studi della precedente letteratura sul coniglio e mantenendo tale proporzione nel cane.

Nella ricerca della durata di azione questo prodotto metossilato ha presentato una specificità e durata più intensa.

La N-dimetilberbamina si è dimostrata simile per tossicità e durata di azione al prodotto di confronto.

Résumé. — Comparant à celles de la d-tubocurarine les propriétés pharmacodynamiques de la d-O-dimethyltubocurarine et de la N-dimethylberbamine, on a constaté:

1) Que les doses curarisantes (head-drop) de la d-O-dimethyltubocurarine e la N-dimethylberbamine sont respectivement (mg/kg i.v.): pour le lapin 0,020, 0,20 et 0,18 et pour le chien 0,07, 0,35 et 0,20.

Il se confirme ainsi chez le chien comme chez le lapin que la d-O-dimethyltubocurarine est 5-10 fois plus active que celle de l'alcaloide normal.

2) Les lapins et les chiens auxquels l'on a injecté, sous respiration artificielle, une dose des différents produits 10 fois supérieure à la dose qui se montrait toxique pour l'animal ont tous survécu.

3) Les chiens soumis à la respiration artificielle et traités par une dose de N-diméthylberbamine et de d-tubocurarine 20 fois supérieure à la dose normalement toxique sont morts; on a au contraire observé que les chiens qui, dans les conditions identiques, recevaient une dose de d-O-dimethyltubocurarine 20 fois supérieure à la dose normalement toxique survivaient régulièrement.

Ce fait constitue une démonstration de la plus grande électivité de l'action curarisante du produit.

Summary. — The pharmacodynamical effects of d-O-dimethyltubocurarine and N-dimethylberbamine have been compared with those of d-tubocurarine with the following results:

1 — For d-O-dimethyltubocurarine, N-dimethylberbamine and d-tubocurarine, the doses required for paralysis (head-drop) are respectively:

0,020 — 0,20 — 0,18 in the rabbit and 0,07 — 0,35 — 0,20 in the dog; thus confirming in the rabbit and maintaining in the dog the 1:5 to 1:10

273

ratio previously observed between the normal alkaloid and d-O-dimethyltubocurarine.

2 — Dogs and rabbits will survive ten times the normal lethal dose intravenously of the above compounds if maintained under artificial respiration.

3 — Dogs treated with 10 times the lethal dose of N-dimethylberbamine or d-tubocurarine die after the injection even though maintained under artificial respiration whereas animals similarly treated with d-O-dimethyltubocurarine will survive. This indicates a much greater selectivity and specificity in the methoxylated product.

Zusammenfassung. — Beim Vergleiche der pharmakodynamischen Eigenschaften des d-O-Dimethyltubocurarins und des N-Dimethylberbamins mit denen des d-Tubocurarins wurde festgestellt:

1. Die aktiven Dosen (mg/kg i.v.) des d-O-Dimethyltubocurarins, des N-Dimethylberbamins und des d-Tubocurarins sind beim Kaninchen (head drop) 0,020 — 0,20 — 0,18 — und beim Hund 0,07 — 0,35 — 0,20. Die mindestens 5-10 fache Wirksamkeit des d-O-Dimethyltubocurarins gegenüber dem Tubocurarin wird damit bestätigt.

2. Alle Hunde und Kaninchen denen bei künstlicher Atmung 10 letale Dosen i.v. verabreicht wurden, überlebten.

3. Die Hunde, denen bei künstlicher Atmung 20 letale Dosen N-Dimethylberbamin und d-Tubocurarin i.v. verabreicht wurden, starben nach der Injektion, während das entsprechende Quantum d-O-Dimethyltubocurarin die Tiere in Normalzustand zurückkehren liess. Dieses weist somit eine grössere Spezifität hinsichtlich der Curarewirkung auf.

Nel 1935 KING propose una formula per la tubocurarina, sostanza cristallina a caratteristiche chimiche ben definite, che egli aveva isolato dall'estratto bruto del curaro insieme a varie altre frazioni ad attività più o meno intensa.

La d-tubocurarina propriamente detta, saggiata con i comuni « test » di laboratorio, presenta tutte le caratteristiche della sostanza greggia e cioè l'azione curarizzante classica con delle dosi molto minori.

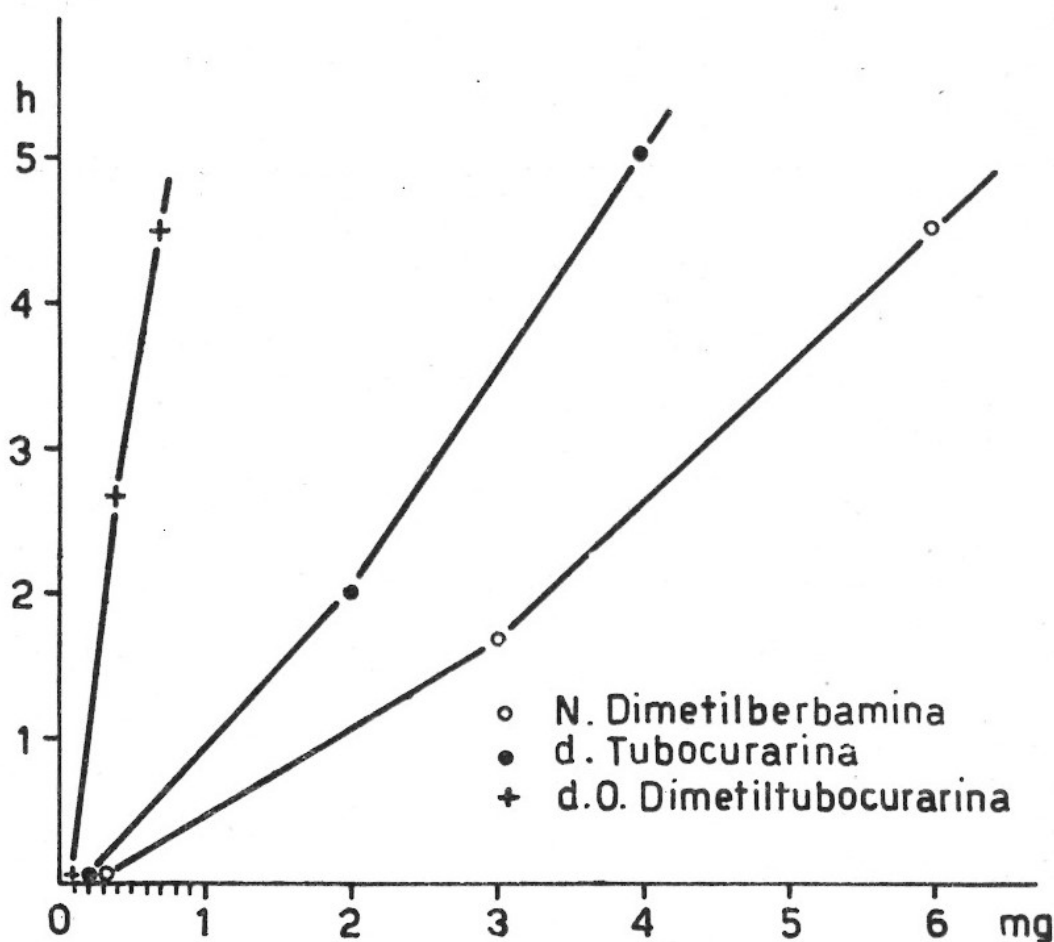
Da WINTERSTEINER ⁽¹⁾ e DUTCHER ⁽²⁾ furono fatte in seguito delle modificazioni alla molecola per vedere di aumentare ulteriormente la sua attività.

In un lavoro americano di DAVID MARSH ⁽³⁾ e coll. ed in uno inglese di COLLIER H. O. J. ⁽⁴⁾ e coll. sono esposte le indagini farmacologiche sulla d-O-dimetiltubocurarina (ioduro dell'etere dimetilico della d-tubocu-

rarina) (*) e la N-dimetilberbamina (ioduro dell'etere dimetilico della berbamina); alcaloidi curarizzanti con sostituzione di due gruppi metossilici (OCH_3).

Noi abbiamo ricevuto due campioni di tali prodotti (**) ed abbiamo voluto stabilirne la tossicità e l'azione.

FIG. 1.



Diversità della durata di azione, in relazione alle 10 e 20 dosi mortali, della d. O. Dimetiltubocurarina, d. Tubocurarina, N. Dimetilberbamina nel coniglio.

Abbiamo usato come animali da esperimento due gruppi di 25 conigli e due gruppi di 10 cani.

Nel coniglio abbiamo ricercato la dose head-drop e la dose mortale; nel cane la dose paralizzante e quella mortale.

Nella tabella riuniamo i risultati ottenuti mettendo a lato i dati riguardanti la d-tubocurarina.

(*) La sintesi di questo prodotto fu ottenuta per la prima volta da Wintersteiner e Dutcher.

(**) Ringraziamo il Prof. DAVID F. MARSH del West Virginia University School of Medicine, Morgantown.

Riguardo alla durata d'azione, abbiamo usato una tecnica che è stata applicata nel coniglio (5) e nel cane (6) con risultati soddisfacenti nello studio di nuovi prodotti curarizzanti sintetizzati in questo laboratorio.

La tecnica consiste, dopo aver stabilito la dose head-drop e la dose mortale nei vari animali da esperimento, nella somministrazione di dieci, venti e più dosi mortali e nella osservazione della durata di azione mantenendo in vita gli animali con la respirazione artificiale e osservando eventuali azioni secondarie del prodotto sugli altri apparati e sistemi, difficilmente messe in evidenza con una sola dose mortale. (Vedi Tavola I).

Nel quadro noi possiamo chiaramente vedere che riguardo la tossicità i nostri risultati collimano con quelli di COLLIER (4), MARSH (3) e coll. in quanto essi affermano di aver osservato una proporzione di 1:10 tra la d-tubocurarina e la d-O-dimetiltubocurarina. Dati che da questi autori furono ricercati nel coniglio e nei topini e che noi abbiamo esteso ai cani. Anche nei cani la proporzione permane quasi la stessa. La tossicità della N-dimetilberbamina si è invece rivelata molto simile a quella della d-tubocurarina.

I dati sulla durata di azione, previa somministrazione di dieci o venti dosi mortali, sia nel cane che nel coniglio, dimostrano come più intensa sia l'attività del prodotto metossilato, d-O-dimetiltubocurarina, nei confronti della d-tubocurarina, infatti con dosi molto minori abbiamo ottenuto un tempo di azione quasi simile.

Nei cani poi si sono potuti osservare due dati importanti: mentre per la d-tubocurarina non fu possibile definire la durata di azione con la somministrazione di venti dosi mortali, data la morte dell'animale, con la d-O-dimetiltubocurarina tale osservazione si è potuta fare ed il cane è tornato alla piena norma.

Riguardo poi la N-dimetilberbamina, abbiamo ottenuto una totale mortalità nei cani trattati con venti dosi mortali, dato osservato, come precedentemente detto, in un tempo però molto più breve, anche per la d-tubocurarina. Negli esperimenti nei conigli e nei cani in respirazione artificiale, tale prodotto ha presentato sempre una azione spiccatamente tossica per cui occorre una prolungata respirazione artificiale, anche dopo l'apparire del riflesso corneale, per mantenere in vita l'animale.

In conclusione abbiamo osservato come il prodotto metossilato della d-tubocurarina, la d-O-dimetiltubocurarina, manifesti:

- 1) Una attività 10 volte più intensa della base alcaloidea.
- 2) Una maggiore specificità di azione in quanto i fenomeni secondari

tossici, rivelatisi previa somministrazione di 20 dosi mortali di d-tubocurina nel cane, vengono completamente eliminati.

La N-dimetilberbamina, sia per la tossicità, sia per la durata di azione, sia per i fenomeni tossici secondari, si presenta simile all'alcaloide di confronto.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Chimica terapeutica. 27-3-1950.

BIBLIOGRAFIA

- (1) O. WINTERSTEINER e J. D. DUTCHER - *Science* 17, 467 (1943).
 - (2) J. D. DUTCHER - *Journ Am. Chem. Soc.* 68, 419 (1946).
 - (3) D. F. MARSH, C. K. SLETH e E. B. TUCKER - *Journ - Pharmacol. exp. Therap.* 93, 108 (1948).
 - D. F. MARSH, D. A. HERRING - *Experientia* 6, 31 (1950).
 - (4) H. O. COLLIER, S. K. PARIS e L. I. WOOLF - *Nature*, 161, 817 (1949).
 - (5) V. G. LONGO - *Rendiconti Istituto Superiore di Sanità* 12, 158 (1949).
 - (6) S. PALADINO, D. BOVET - *Rendiconti Istituto Superiore di Sanità*, 12, 180 (1949).
-