

Laboratorio de Farmacología  
Universidad de Valencia  
(Prof. V. Belloch)

## Acción uterina del AD-205

por

J. Esplugues, A. Brugger y V. Marco

(Recibido para publicar el 15 de agosto de 1964)

En una serie de trabajos publicados en 1957 y 1960 por ENGELHARDT y WICK, se estudia las modificaciones que aparecen en las características farmacológicas de los anticolinérgicos cuando el nitrógeno se cuaternariza y se alarga la longitud de la cadena sustituida, demostrando que, cuando el resto cuaternario es de más de 4 ó 5 átomos de carbono, aparece una disociación entre la acción espasmolítica y la midriática. Generalmente entre el eptil y nonil, frecuentemente el octil, se puede hallar una gran acción espasmolítica careciendo prácticamente de importancia la midriática.

Describen estos autores la farmacología del AD-205, derivado octílico del dimetil-alquil (bencil etil éster) amonio que poseería, además de su acción anticolinérgica dos veces más potente que la de la atropina, una acción espasmolítica propia, de tipo papaverínico, que sería mayor o menor según el órgano sobre el que se ensaya.

Nosotros, en este trabajo, pretendemos estudiar la acción que dicho fármaco produce sobre la motilidad uterina, bien espontánea, bien provocada, por los

agentes oxitócicos de uso más corriente en el laboratorio.

### Material y métodos

Utilizamos el método de útero aislado de rata según JALÓN y el método de útero *in situ* de ENGELHORN, ya descrito en otros trabajos. Se han efectuado 58 experiencias.

Para la técnica de útero aislado hemos utilizado como agentes espasmógenos la acetilcolina (4/10),\* el cloruro de bario (24/10<sup>5</sup>) y la oxitocina (8 m. U.I./100 ml.).

Las concentraciones utilizadas con el AD-205 oscilaron entre 1/10<sup>6</sup> y 1/10<sup>5</sup>.

En las experiencias de útero *in situ* se estudio la acción del AD-205 (147-3.571  $\gamma$ /Kg.), frente a las concentraciones espontáneas y a las producidas por la oxitocina (125-214 m. U.I./Kg.) y meterghin (25-41  $\gamma$ /Kg.). Los fármacos se inyectaron por vía venosa disueltos en 0,25 ml.

\* Todas las concentraciones se dan en relación de peso de sustancia activa a peso de disolvente.

## Resultados

### ÚTERO AISLADO.

*Contracciones producidas por la acetilcolina.* Constantemente hemos producido contracciones de las tiras de útero aislado con concentraciones de acetilcolina de  $4/10^7$ . La adición al baño de una concentración de AD-205 de  $1/10^6$  produce una inhibición completa y persistente de las contracciones (fig. 1).

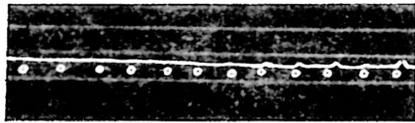
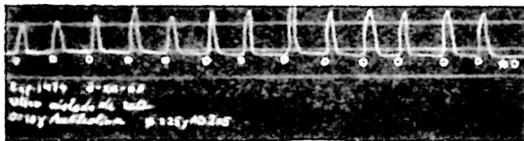


FIG. 1. Acción del AD-205 sobre las contracciones producidas por la acetilcolina. En ○ adición al baño de concentraciones de acetilcolina de  $4/10^7$  cada 3 minutos. En \* adición al baño de una concentración de AD-205 de  $1/10^6$ . Efecto 100 % de inhibición muy duradera.

*Contracciones producidas por la oxitocina:* El AD-205 muestra también una acción espasmolítica que no es tan potente como la observada con la acetilcolina, necesiéndose concentraciones 2 y 3 veces superiores para obtener un efecto inhibitorio del 100 % que, sin embargo, es menos duradero que el descrito anteriormente (fig. 2).

*Contracciones producidas por el cloruro de bario:* El AD-205 presenta una particularidad muy interesante frente al tipo de espasmo producido por este ion metálico; a pequeñas concentraciones ( $1/10^6$ ) se potencia ligeramente la

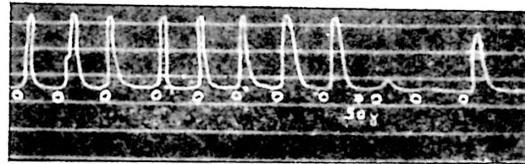
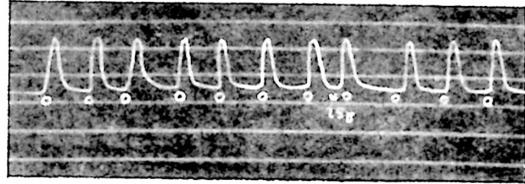


FIG. 2. Acción del AD-205 sobre las contracciones producidas por la oxitocina. En ○ adición al baño de una concentración de oxitocina de 8 m. U.I./100 cc. En \* 25 adición al baño de una concentración de AD-205 de  $1/10^6$ . Efecto 0 % de inhibición. En \* 50 adición al baño de una concentración de AD-205 de  $2/10^6$ . Efecto 100 % de inhibición.

acción espasmógena del bario (fig. 3) y a concentraciones de 5 ó 10 veces superiores produce una inhibición progresiva y duradera de las contracciones.

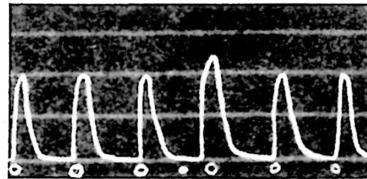


FIG. 3. Acción del AD-205 sobre las contracciones producidas por el cloruro de bario. En ○ adición al baño de una concentración de  $24/10^5$  de cloruro de bario cada 3 minutos. En ● adición al baño de una concentración de AD-205 de  $1/10^6$ . Efecto: ligero aumento de la contracción siguiente.

### ÚTERO «in situ»

*Contracciones espontáneas:* El AD-205 muestra una acción espasmolítica uterina que alcanza valores apreciables cuando se emplea a dosis superiores a las de 700 microgramos/kg. y que es

total cuando la cantidad administrada supera los 1.500 microgramos/kg. (figura 4.)

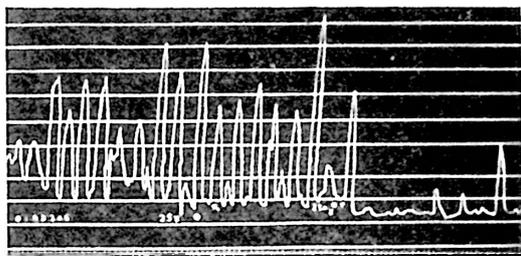


FIG. 4. Acción del AD-205 sobre las contracciones espontáneas del útero «in situ». En 25 ● administración intravenosa de 156 microgramos/kg. de AD-205, no produce efecto. En ○ 250 administración intravenosa de 1.560 microgramos/kg. de AD-205, efecto 100 % de inhibición.

*Contracciones producidas por la oxitocina:* Dosis mínimas del AD-205 producen una potenciación del efecto oxitócico de la hormona hipofisaria (fig. 5). Al aumentar las dosis por encima de 2.000 microgramos/kg. se produce la inhibición de las contracciones.

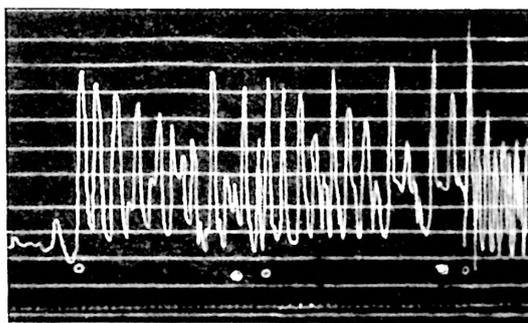


FIG. 5. Acción del AD-205 sobre las contracciones producidas por la oxitocina sobre el útero «in situ». En ● administración intravenosa de 150 m. U. I./kg. de oxitocina. En ○ administración intravenosa de 150 microgramos/kg. de AD-205. Se observa que la administración conjunta de la oxitocina y del AD-205 a estas dosis aumenta la amplitud de las contracciones del útero.

*Contracciones producidas por el methergin:* El AD-205 presenta mayor actividad frente a este tipo de contracciones, ya que con dosis de 500 microgramos/kg. se obtienen inhibiciones que alcanzan el valor hasta del 88 %.

### Conclusiones

1.º En el útero aislado, el AD-205 tiene acción espasmolítica uterina. Los mejores efectos se obtienen frente a las contracciones producidas por la Acetilcolina.

2.º A dosis pequeñas, el AD-205 potencia la acción del cloruro de bario en el útero aislado y la de la oxitocina en el útero *in situ*, pero si las dosis se elevan convenientemente, se anulan las contracciones que producen dichos fármacos.

3.º En el útero *in situ*, el AD-205 es capaz de inhibir en un elevado porcentaje las contracciones producidas por el methergin.

### Resumen

Se estudia la acción uterina AD-205 mediante la técnica de útero aislado e *in situ*. Se demuestra que este producto inhibe las contracciones producidas por la acetilcolina en tiras aisladas de útero y las que provoca el methergin en útero *in situ*. También se describe la potencialización de la acción del cloruro de bario en útero aislado y de oxitocina en útero *in situ* a dosis pequeñas, mientras que a dosis mayores anula las contracciones que producen dichos fármacos.

### Summary

#### Uterine action of AD-205

A study is made of the spasmolytic uterine action of AD-205 by means of the techniques of the isolated and *in situ* uterus. It is shown that, in small doses, the AD-205 potentiates the action of barium chloride in the isolated uterus and

that of oxytocin in the uterus *in situ*. In larger doses it nullifies the contractions produced by these drugs.

### Bibliografía

- (1) BELLOCH, V., ESPLUGUES, J. y BRUGUER, A.: 7.<sup>a</sup> *Reun. Soc. Esp. C. Fisiol.*, 67-71, 1962.
- (2) BENTLEY, P. J. and MCEWEN, E.: *Brit. J. Pharmacol.*, 16, 45-49, 1961.
- (3) BRUGGER, A.: Resultados aún no publicados.
- (4) ENGELHARDT, A. und WICK, H.: *Arzneim. Forsch (drug Res.)*, 10, 763-767, 1960.
- (5) ENGELHARDT, A. und WICK, H.: *Naunyn-Schmiedberg's Arch exp. Path. Pharmacol.*, 238, 100, 1960.
- (6) ENGELHORN, R. und SCHMIDT, L.: *Arzneim. Forsch.*, 6, 454, 1956.
- (7) ESPLUGUES, J., LLOPIS, B. y BRUGUER, A.: *Acta Gin.*, 12, 353-364, 1961.
- (8) JALÓN, BAYO y JALÓN: *Farmacoterap. Actual*, 3, 313, 1945.