

Facultad de Medicina de Valencia
Departamento de Farmacología
(Direc. Prof. J. A. Salvá)

Estudio experimental sobre el mecanismo de acción del clorhidrato de 2-(2,6 diclorofenilamino) 2 imidazolina (ST-155) *

por

A. Brugger, J. A. Salvá, M. Sopena y R. Oliver **

(Recibido para publicar el 24 de febrero de 1969)

El tratamiento de la hipertensión ha sido abordado desde múltiples puntos, siendo las conquistas más prometedoras en esta terapéutica la de los fármacos que interfieren en el sistema adrenérgico, como los depletores de catecolaminas, fármacos que impiden la liberación de las mismas, falsos mediadores, inhibidores de la DOPA decarboxilasa, etc.

En este trabajo se estudia un fármaco de reciente aparición en la terapéutica antihipertensiva, que posee unas características peculiares. Se trata de un nuevo derivado de la imidazolina, heterociclo que ya figuraba como constituyente de fármacos simpaticomiméticos alfa (vasoconstrictores de aplicación nasal), y, también, de bloqueadores específicos alfa.

Varios autores (1, 2, 5, 7) coinciden, al describir las propiedades de este nuevo compuesto, en que tiene bajo ciertas circunstancias un discreto efecto simpatico-

mimético alfa, evidenciado por la contracción de la membrana nictitante, contracción de la cápsula esplénica, etc., llamando la atención una respuesta presora bifásica, hipertensión seguida de hipotensión variables según la especie animal en la que se investigó.

KÜNDIG halla que el ST-155, en ratas, tiene una acción presora potenciada por la anestesia con barbitúricos, semejante a lo que ocurre con la de adrenalina, y al mismo tiempo, el ST-155 es capaz de anular o invertir, según la dosis empleada, el efecto presor de la adrenalina, y de disminuir el de la nor-adrenalina (3, 5).

La respuesta bifásica del ST-155 se halla modificada por el empleo previo de fentolamina (bloqueador alfa) no apareciendo en estas condiciones el componente presor o bien está muy disminuido (3).

GRAUBNER (1) no llega a establecer el mecanismo de acción del ST-155 y MERGUET (7) se inclina a considerarlo como perteneciente a un nuevo grupo que KRONEBERG y OBERDORF (4, 8) definen como «agentes bloqueantes neuronales adrenocolinérgicos».

* Nuevo fármaco antihipertensivo de C. H. Boehringer Sohn Ingelheim S.A.E.

** Trabajo realizado con el Fondo para el Fomento de la Investigación en la Universidad.

Nosotros, a partir de las alteraciones que el ST-155 produce en la acción de la noradrenalina y la modificación de la respuesta presora del mismo por el bloqueo de los receptores alfa con la fentolamina, hemos pensado que este fármaco puede actuar como posible agonista parcial sobre los receptores alfa y realizamos el presente trabajo para investigar dicha acción.

Material y métodos

Se utiliza el conducto deferente de rata en técnica de órganos aislados empleando como líquido de perfusión el Krebs a temperatura de $32^{\circ} \pm 0,5$ aireado con carbógeno.

Se han registrado las contracciones isotónicas, con una multiplicación comprendida entre 7 y 12 con una carga de palanca de 0,5 g.

Se ha utilizado la noradrenalina en forma de bitartrato y el ST-155 como clorhidrato, empleando la técnica de dosis aditivas, según VAN ROSSUM, para calcular los parámetros de la acción de la droga. Los resultados se expresan en efecto % frente a concentración molar y se someten a estudio matemático y estadístico mediante una «Programa 101» Olivetti.

Resultados

La noradrenalina produce una respuesta contráctil del conducto deferente, que guarda relación con la dosis empleada y, aplicando la ecuación de la ley de acción de masas previa transformación en recta por el método de los recíprocos, obtenemos un factor de correlación de $0,97 \pm 0,02$ y, considerando que tiene una actividad intrínseca $\alpha = 1$, calculamos un pD_2 de $5,31 \pm 0,27$ que presenta una distribución normal al aplicarle el test de SHAPIRO y WILK y que equivale a una constante K_A media de $6,19 \times 10^{-6}$ M.

El ST-155 por sí mismo produce una

contracción del conducto deferente, que difiere notablemente de la que produce la noradrenalina en que es más irregular; su efecto máximo no alcanza nunca la altura máxima de contracción conseguida con la noradrenalina y se necesitan molaridades superiores para conseguirla.

Tomando como unidad la actividad intrínseca de la noradrenalina y valorando la del ST-155 por la altura máxima que alcanzan las contracciones del conducto deferente, con concentraciones muy elevadas de esta última sustancia, se halla

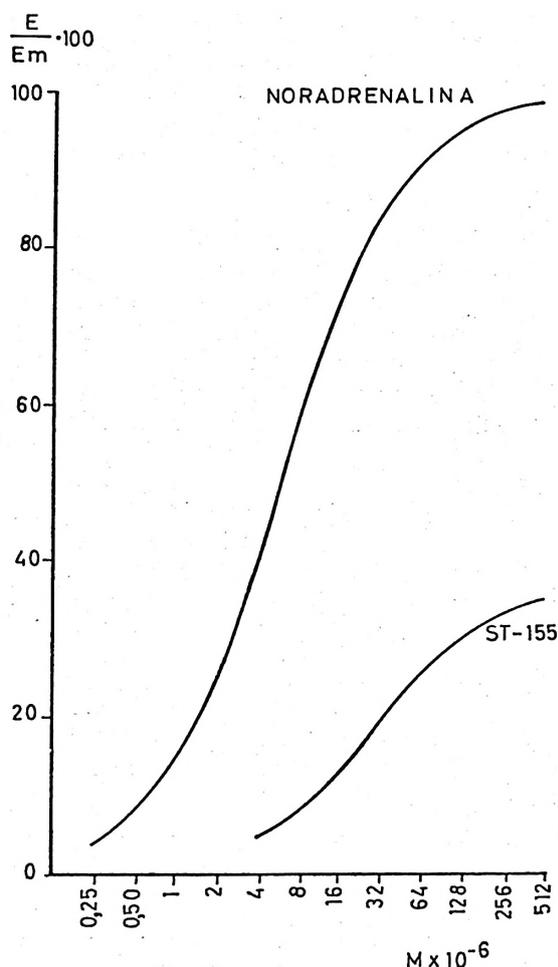


Fig. 1. Curvas de relación dosis-respuesta del ST-155 comparada con la de noradrenalina.

un valor de dicha actividad intrínseca de $0,37 \pm 0,09$ distribuido normalmente. Obteniendo un pD_2 de $4,52 \pm 0,45$, también con una distribución normal, lo que da un valor medio de la constante de disociación de $29,88 \times 10^{-6}$ M y, así, al trazar y comparar las curvas obtenidas con la noradrenalina y el ST-155, se observa que la de este último fármaco se halla desplazada hacia las zonas de las concentraciones más altas y se queda en una altura correspondiente al 37 % del efecto máximo de la noradrenalina (fig. 1).

EFFECTO DE LA NORADRENALINA EN PRESENCIA DE UNA CONCENTRACIÓN DE ST-155. Cuando se añade una serie de concentraciones crecientes de noradrenalina a una preparación de conducto deferente, sometida a la presencia de una concentración

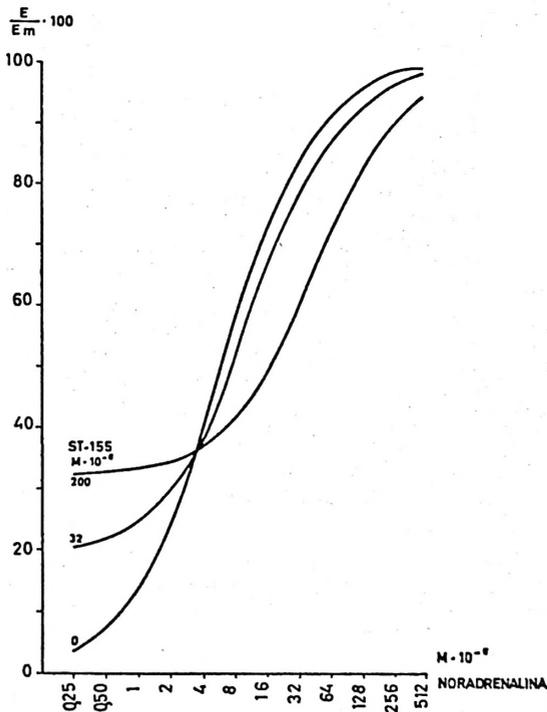


FIG. 2. Curvas del efecto de la noradrenalina en presencia de distintas concentraciones de ST-155.

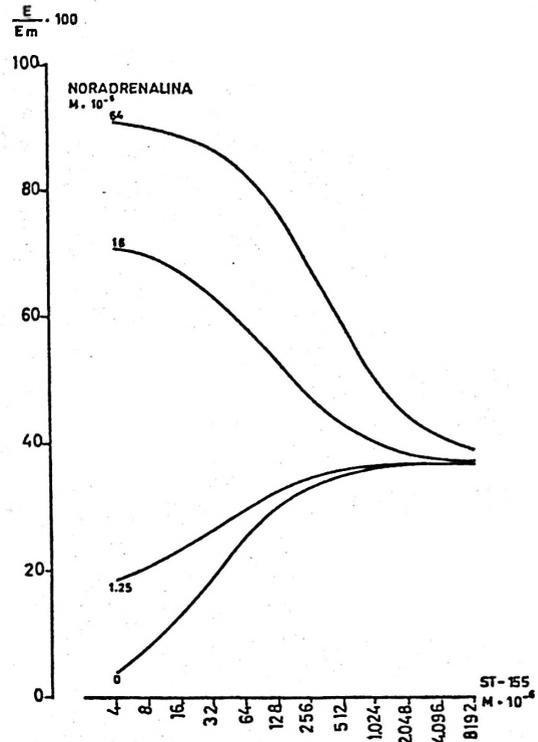


FIG. 3. Curvas del efecto del ST-155 en presencia de distintas concentraciones de noradrenalina.

constante de ST-155, se obtienen unas curvas de dosis-respuesta muy típicas, en las que la primera parte está elevada y la segunda se halla desplazada hacia las zonas de las concentraciones más altas, elevación y desplazamiento que guardan correlación con la concentración previa de ST-155.

Las distintas curvas obtenidas con diferentes concentraciones de ST-155 tienden a cruzarse en un punto que corresponde al efecto $37 \pm 9 \%$ (fig. 2).

EFFECTO DEL ST-155 EN PRESENCIA DE UNA CONCENTRACIÓN PREVIA DE NORADRENALINA. En los experimentos realizados en estas condiciones, cabe distinguir dos bases de partida distintas: 1.º, que la concentración de noradrenalina añadida al baño no haya producido un efecto supe-

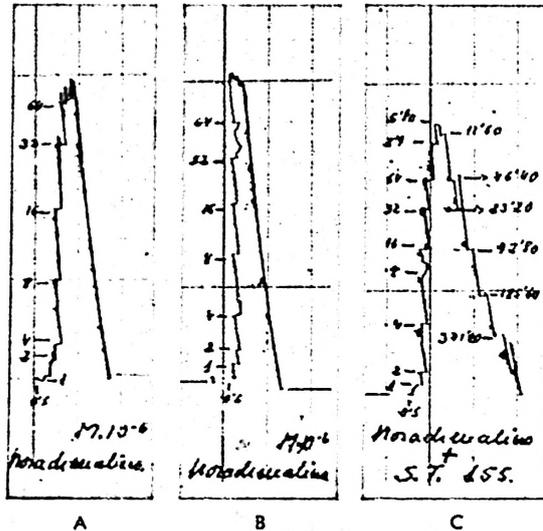


FIG. 4. A y B curvas patrones del efecto de noradrenalina; en C, efecto del ST-155 cuando se ha partido de un efecto previo de noradrenalina. Las cifras expresan siempre concentraciones $M \times 10^{-6}$.

rior al nivel crítico del $37 \pm 9\%$ y, en estas circunstancias, la adición de concentraciones crecientes de ST-155 tienden a elevar el efecto conseguido hasta dicho nivel crítico; esta elevación es tanto más suave cuanto más alto es el nivel del que se parte. 2.º Cuando la concentración de noradrenalina ha sido suficiente para producir un efecto superior a lo que hemos llamado nivel crítico de efecto ($37 \pm 9\%$), entonces la adición de dosis crecientes de ST-155 produce un descenso gradual del efecto, que guarda relación con la concentración de ST-155 y que es más brusco cuanto más alto es el nivel de efecto del que se ha partido (fig. 3 y 4).

Discusión

Al estudiar los efectos del ST-155 hallamos que este fármaco es capaz de producir una contracción del deferente de rata, que es un reactivo muy específico de receptores alfa, pues incluso no reacciona

bien a la Ach (6). Comparando las curvas de acción de este derivado de la imidazolina con las de noradrenalina, se ha obtenido una actividad intrínseca del ST-155 de $0,37 \pm 0,09$, suponiendo que el efecto producido por éste sea debido a la combinación con los receptores alfa, cualidad que, al confirmarse, nos pone en presencia de un agonista parcial. Para despejar las posibles dudas, realizaron los experimentos con la combinación de ambas sustancias adrenotropas, unas veces manteniendo constante la concentración de ST-155 y, otras, la de la noradrenalina. En el primer caso, como es típico de los agonistas parciales, existe una elevación de la primera parte de la curva de efectos y un desplazamiento hacia la zona de concentraciones más altas, alcanzándose el mismo efecto máximo de la curva patrón si se eleva convenientemente la concentración de noradrenalina; por otro lado, las diversas curvas obtenidas con concentraciones iniciales distintas de ST-155 tienden a cruzarse en el nivel crítico del efecto $37 \pm 9\%$, característica de los agonistas parciales.

Cuando se añaden concentraciones crecientes de ST-155, en presencia de una concentración constante de noradrenalina, también las curvas tienden a reunirse en el efecto $37 \pm 9\%$ tanto si se parte de un efecto superior como de uno inferior.

Los efectos expuestos corresponden a dos fármacos que compiten por el mismo receptor teniendo uno de ellos una actividad intrínseca inferior a la del otro, mostrándose como agonista o antagonista, según la concentración que alcance el otro agente, tendiendo a estabilizar el efecto a nivel de su propia actividad intrínseca, que en este caso es $0,37 \pm 0,09$.

Conclusiones

EL ST-155 es un agonista parcial sobre receptores alfa en el conducto deferente de rata.

La actividad intrínseca es de $0,37 \pm 0,09$ tomando como patrón 1 la de la noradrenalina. La constante de disociación K_A media equivale a $29,88 \times 10^{-6}$ M y el pD_2 es $4,52 \pm 0,45$.

as partial agonist like on the alfa receptors. His intrinsic activity is 0.37 ± 0.09 and pD_2 4.52 ± 0.45 equivalent to a K_A medium 29.88×10^{-6} M.

Resumen

Se estudia a nivel molecular la interacción de la noradrenalina con el ST-155 en el conducto deferente de rata, comportándose este último fármaco como un agonista parcial sobre los receptores alfa, habiendo hallado las siguientes constantes de acción: actividad intrínseca alfa = $0,37 \pm 0,09$, pD_2 $4,52 \pm 0,45$, que equivale a un K_A medio = $29,88 \times 10^{-6}$ M.

Summary

Experimental Study on Action's Mechanism of 2-(2,6 Dichlorophenylamine) 2 Imidazoline Hydrochloride

Interaction between nor-apinephrine and ST-155 is studied at molecular level on isolated deferens vas of rat; ST-155 acts

Bibliografía

1. GRAUBNER, W. y WOLF, M.: *Arzneim.-Forsch.*, **16**, 1055, 1966.
2. HOEFKE, W. y KOBINGER, W.: *Arzneim.-Forsch.*, **16**, 1038, 1966.
3. KOBINGER, W. y WALLAND, A.: *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 292, 1967.
4. KRONEBERG, G., OBERDORF, A., HOFFMEISTER, F. y WITH, W.: *Naunyn-Schmiederg's Arch. exp. Path. Pharmck.*, **256**, 257, 1967.
5. KUNDIG, H., MONNIER, N. W. y CHARLTON, R. W.: *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1440, 1967.
6. LAPORTE, J., JANE, F. y VALDECASAS, F. G.: *Med. Pharmacol. enp.*, **15**, 483, 1966.
7. MERGUET, P., HEIMSOOTH, V., MURATA, T. y BOCK, K. D.: *Pharmacol. Clin.*, **1**, 30, 1968.
8. OBERDORF, A., HOFFMEISTER, F. y KRONEBERG, G.: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, **257**, 48, 1967.
9. VAN ROSSUM, J. M.: *Archs. int. Pharmacodyn. Thér.*, **143**, 299, 1963.

