

Mydriatic Activity of Analgesics in Mice

Although morphine is known to produce mydriasis in mice, the mydriatic activity of morphine-like drugs has received only little attention in the past. Its mechanism seems to be unknown.

In the course of a screening program involving the investigation of a new series of synthetic analgesics and parasympatholytics, we found a highly significant positive correlation between the analgesic and the mydriatic activities in mice of known and new morphine-like analgesics.

The analgesic activity in mice (ED_{50} in mg/kg subcutaneously = A) was determined using the "hot plate" technique, described by EDDY *et al.*¹

The mydriatic activity in mice (ED_{50} in mg/kg subcutaneously = M) was determined using essentially the same method as described in previous papers².

The results obtained with 20 known analgesics of various structure are summarized in the Table, and graphically represented in the Figure.

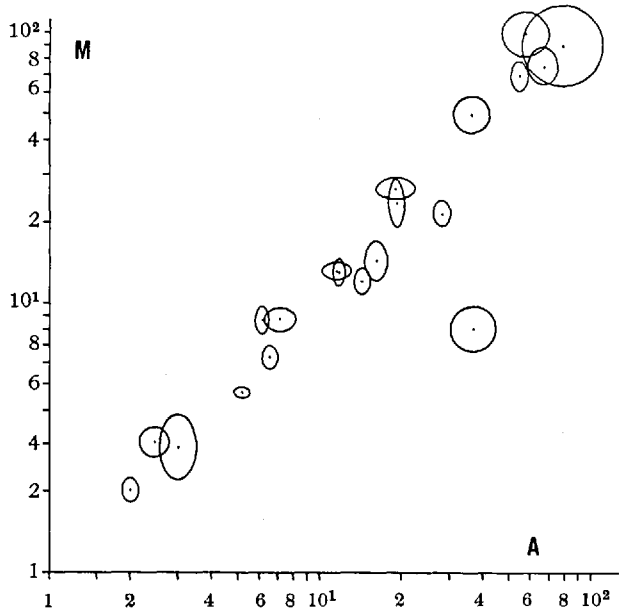
The rank correlation coefficient τ for the two rankings of A and M is highly significant

$$(\tau = +0.79; \frac{S-1}{\sigma} = \frac{149}{30.8} = 4.83; P < 0.01) .$$

¹ N. B. EDDY, C. F. TOUCHBERRY, and J. E. LIEBERMAN, J. Pharmacol. exper. Therap. 98, 121 (1950). – N. B. EDDY and D. LEIMBACH, J. Pharmacol. exper. Therap. 107, 385 (1953). – D. LEIMBACH and N. B. EDDY, J. Pharmacol. exper. Therap. 110, 135 (1954).

² D. K. DE JONGH, E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, and P. JANSSEN, Arch. int. Pharmacodyn. 103, 100 (1955). – E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, P. JANSSEN, and D. K. DE JONGH, Arch. int. Pharmacodyn. 103, 120 (1955). – A. JAGENEAU and P. JANSSEN, Arch. int. Pharmacodyn. 106, 199 (1956).

The relatively high A/M ratio for the ethyl ester No. 16 [$A/M = 4.57$ (3.60–5.80)] is probably due to the fact



Analgesic and mydriatic activity of 20 morphine-like analgesics in mice

A analgesia (ED_{50} in mg/kg subcutaneously)
 M mydriasis (ED_{50} in mg/kg subcutaneously)

that this compound is a more active parasympatholytic than the other compounds listed. As an acetylcholine-

No.		Number of mice used	ED ₅₀ in mg/kg subcutaneously and fiducial limits (P 0.05)		A/M	Rankings	
						A	M
1	Heroine hydrochloride	185	2.00	(1.84– 2.18)	2.03 (1.83– 2.25)	0.99	1 1
2	dl-Phenadoxone HBr	115	2.45	(2.15– 2.79)	3.08 (2.77– 3.42)	0.80	2 3
3	1-(3-Hydroxy-N-methyl)-morphinan- <i>d</i> -tartrate	110	3.00	(2.56– 3.51)	2.94 (2.21– 3.91)	1.02	3 2
4	dl-Amidone HCl	210	5.18	(4.80– 5.59)	4.75 (4.52– 4.99)	1.09	4 4
5	4:4-Diphenyl-6-(N-morpholino)-hexan-3-one base	105	6.15	(5.77– 6.55)	8.75 (7.74– 9.89)	0.70	5 7
6	3-(N-piperidino)-1:1-di-2'-thienyl-prop-1-ene HCl	115	6.50	(5.99– 7.05)	6.40 (5.82– 7.04)	1.02	6 5
7	dl, 4:4-Diphenyl-5-methyl-6-(N-morpholino)-3-acetylmino-hexane HCl	175	7.10	(6.17– 8.17)	8.90 (7.95– 9.97)	0.80	7 8
8	4:4-Diphenyl-6-dimethylamino-hexan-3-one HCl	110	11. 6	(10. 3– 13. 1)	13. 2 (12. 3– 14. 1)	0.88	8 11
9	Morphine hydrochloride	345	11. 8	(11. 2– 12. 5)	13. 1 (11. 7– 14. 7)	0.90	9 10
10	4:4-Diphenyl-6-(N-pyrrolidino)-hexan-3-one base	110	14. 3	(13. 1– 15. 9)	12. 2 (11. 0– 13. 5)	1.17	10 9
11	4:4-Diphenyl-6-(N-piperidino)-hexan-3-one HCl	140	16. 2	(14. 5– 18. 1)	14. 5 (12. 3– 17. 1)	1.12	11 12
12	dl, 4:4-Diphenyl-5-methyl-6-(N-morpholino)-3-imino-hexane HCl	155	19. 0	(16. 1– 22. 4)	26. 6 (24. 2– 29. 3)	0.71	12 15
13	Ethyl, 2:2-diphenyl-4-(N-morpholino)-butyrate base	65	19. 2	(17. 9– 20. 5)	23. 7 (19. 3– 29. 2)	0.81	13 14
14	Pethidine HCl	160	28. 0	(25. 7– 30. 5)	21. 5 (19. 5– 23. 7)	1.30	14 13
15	3:3-Diphenyl-5-(N-morpholino)-pentan-3-one HCl	80	35. 8	(31. 1– 41. 2)	50. 5 (43. 2– 59. 1)	0.71	15 16
16	Ethyl, 2:2-diphenyl-4-(N-piperidino)-butyrate oxalate	100	37. 0	(31. 4– 43. 7)	8.10 (6.75– 9.72)	4.57	16 6
17	Codeine phosphate	135	53. 0	(48. 2– 58. 3)	70. 0 (61. 4– 79. 8)	0.76	17 17
18	Dionine hydrochloride	85	55. 8	(45. 7– 68. 1)	100. 0 (82. 0–122. 0)	0.56	18 20
19	Alpha, dl, 4-dimethylamino-3-methyl-2-propionyloxybutane HCl	60	65. 8	(57. 7– 75. 0)	76. 0 (64. 4– 89. 7)	0.87	19 18
20	dl-4:4-Diphenyl-5-methyl-6-(N-morpholino)-hexan-3-one base	70	77. 5	(53. 8–111. 6)	90. 5 (65. 6–124. 9)	0.86	20 19

antagonist on the isolated rabbit ileum compound, No. 16 is 1.44% (1.07–1.94%) as active as atropine sulfate. The other compounds listed are less active or inactive in these experimental conditions³. E.g. amidone: 0.50 (0.37–0.68%); pethidine: 0.30 (0.22–0.41%); morphine: < 0.1%.

Investigation into various aspects of this problem is being pursued; the results will be published in detail elsewhere.

Acknowledgment. The authors wish to express their gratitude to A. F. GREEN (Beckenham) and A. POHLAND (Indianapolis) for samples of the compounds No. 6 and No. 19 resp., and to J. HUYGENS and R. FREDERICKX for their splendid technical assistance.

P. A. J. JANSSEN and A. JAGENEAU

Research Laboratory Eupharma, Pharmaceutical Laboratories Dr. J. C. Janssen, Turnhout (Belgium), April 17, 1956.

Résumé

Dans une série de 20 analgésiques puissants nous avons trouvé une corrélation hautement significative entre l'activité analgésique et mydriatique chez la souris.

³ D. K. DE JONGH, E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, and P. JANSSEN, Arch. int. Pharmacodyn. 103, 100 (1955).— E. G. VAN PROOSDIJ-HARTZEMA, P. JANSSEN, and D. K. DE JONGH, Arch. int. Pharmacodyn. 103, 120 (1955).

Glukose als Cofactor bei der Retraktion des Blutgerinnsels

Vor kurzem wurde mitgeteilt¹, dass zur Auslösung der Retraktion eines plättchenhaltigen Fibringerinnsels Thrombin und ein dialysierbarer Faktor aus Plasma oder Serum erforderlich sind.

Seither konnte festgestellt werden, dass die aktive Komponente aus Dialysat weder von Kationen- noch Anionenaustauscherharzen zurückgehalten wird. Derart entsalzte Dialysate wurden der Papierchromatographie² mit Butanol-Eisessig-Wasser (4:1:5) unterworfen. Die aktive Komponente konnte eluiert und als Glukose identifiziert werden.

Schon früher wurde festgestellt³, dass die Retraktion in einem ungepufferten «Minimalsystem» aus Plättchen, Fibrinogen, Dialysat aus Plasma und Thrombin mit einem Absinken des pH-Wertes verbunden ist. Nunmehr wurde gefunden, dass die bei Glukose-Anwesenheit gebildeten Säuremengen innerhalb bestimmter Grenzen proportional dem Retraktionseffekt sind. Die gebildete Säure konnte als Milchsäure identifiziert werden, so dass offensichtlich glykolytische Prozesse im Thrombozyten auf das engste mit dem Retraktionsmechanismus verknüpft erscheinen. Die Beziehung zwischen zugesetzter Glukose und gebildeter Säure ist komplizierterer Natur; insbesondere wurde gefunden, dass mit Thrombin allein inkubierte Plättchen ebenfalls schon geringe Mengen Milchsäure zu produzieren vermögen, was auf einen natürlichen Kohlehydratgehalt der Plättchen schliessen lässt. Zur Auslösung der Retraktion genügen

diese geringen plättcheneigenen Kohlehydratmengen in der Regel nicht. Immerhin mögen sie eine Erklärung dafür bieten, wieso die «visköse Metamorphose» der Plättchen oft schon beim blossen Kontakt mit Thrombin manifest wird, ohne jedoch mit dem von uns bisher benutzten Retraktions-Hemmungstest³ fassbar zu werden.

Weitere Arbeiten zur Abklärung der Beziehungen zwischen Fermentaktivität der Plättchen und Retraktion sind im Gange.

E. F. LÜSCHER

Theodor-Kocher-Institut und Physiologisches Institut der Universität Bern, den 23. Juni 1956.

Summary

Dextrose is found to be a co-factor for clot retraction. During retraction lactic acid is produced, suggesting a close relationship between enzymatic activity of the platelets and the retraction-mechanism.

Über die Wirkung von Phenylbutazon auf den Tricarbonsäurezyklus und andere Fermentsysteme

Über die Wirkung von Phenylbutazon (1,2-Diphenyl-3,5-dioxo-4-n-butyl-pyrazolidin = Butazolidin Geigy) auf spezifische Fermentsysteme *in vitro* liegen bis heute nur vereinzelte Angaben vor. Eine Zusammenstellung der Literatur über diesen Fragenkomplex erscheint in einer besonderen Mitteilung¹.

Unsere Versuche gingen von der Frage aus, ob die entzündungshemmende Wirkung des Phenylbutazons mit dem Stoffwechsel der Polysaccharide der Grundsubstanz verknüpft sei. *In vitro*-Versuche mit Hyaluronidase (siehe auch GIALDRONI und GRASSI²; AGOLINI und Mitarbeiter³ und DOMENJOZ⁴) und Chondroitinase verliefen negativ (Phenylbutazonkonzentrationen von 10^{-3} m entsprechend 31,8 mg%). Wir untersuchten ferner den Einfluss von Phenylbutazon auf die β -Glucuronidase (Technik von TALALAY und Mitarbeitern⁵) und die Cholinesterase (Methode nach AMMON⁶), ohne einen Hemmeffekt zu beobachten ($c = 10^{-3}$ m).

Im Hinblick auf die zentrale Stellung des Tricarbonsäuresystems im Stoffwechsel befassten wir uns ferner mit der Wirkung des Phenylbutazons auf die Zwischenstufen des Krebs'schen Zyklus.

Methoden. Die Darstellung der Mitochondrien aus Rattenleber geschah nach der Methode von LEUTHARDT und MÜLLER⁷. Bei einigen Versuchen wurde diesen Ansätzen noch Glykolkomplexon (Äthylenglykol-bis- β -amino-äthyl-äther-N, N'-tetraessigsäure = schweiz. Pat.

¹ R. PULVER, B. EXER und B. HERRMANN, Schweiz. med. Wschr. 86 (1956) (im Druck).

² G. GIALDRONI und C. GRASSI, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 28, 1580 (1952).

³ G. AGOLINI, A. BERTELLI und G. CAVICCHINI, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. 28, 1761 (1952).

⁴ R. DOMENJOZ, Arch. exp. Path. Pharm. 225, 14 (1955).

⁵ P. TALALAY, W. H. FISHMAN und CH. HUGGINS, J. biol. Chem. 166, 757 (1946).

⁶ R. AMMON, Arch. ges. Physiol. 233, 468 (1933).

⁷ F. LEUTHARDT und A. F. MÜLLER, Exper. 4, 278 (1948).

¹ E. F. LÜSCHER, Exper. im Druck (1956); Vox Sanguinis 1, 133 (1956).

² S. M. PARTRIDGE, Biochem. J. 42, 238 (1948).

³ E. F. LÜSCHER, Vox Sanguinis 1, 133 (1956).