

Actividad Anestésica Local de Tres Derivados de la Bencidrilamina

ALICIA CONSOLINI, CARLOS A. GRAND,
LUIS E. BRUNO BLANCH, PABLO LUFRANO y OSVALDO A.N. BALDINI

*Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata
Calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Se estudió la actividad anestésica local y el grado de irritación tisular de los clorhidratos de N-metilbencidrilamina (AB₁₀), N,N-dimetilbencidrilamina (AB₄) y N,N-dietilbencidrilamina (AB₇), junto a procaína y lidocaína. Ensayado en las técnicas de bloqueo del nervio ciático y habón intradérmico de cobayo, AB₁₀ mostró rápida inducción, buena frecuencia y duración intermedia de anestesia. Los derivados AB₄ y AB₇ no produjeron bloqueo del nervio ciático. El ensayo de irritación indicó que AB₁₀ es menos irritante que AB₄ y éste menos que AB₇. Estos resultados indican que por la introducción de un grupo metilo en el nitrógeno de la bencidrilamina se obtiene una mejor acción anestésica local que por la introducción de dos grupos metilos o etilos.

SUMMARY. "Local anesthetic activity of three derivatives of benzhydrylamine". The local anesthetic activity and the degree of tissue irritation of the N-methylbenzhydrylamine (AB₁₀), N,N-dimethylbenzhydrylamine (AB₄) and N,N-diethylbenzhydrylamine (AB₇) hydrochlorides have been studied together with procaine and lidocaine. When they were tested on blockaded sciatic nerve and guinea pig intradermal wheal, AB₁₀ showed quick introduction, good frequency and intermediate duration of anesthesia. AB₄ and AB₇ did not blockade the sciatic nerve. The irritation test showed that AB₁₀ is less irritant than AB₄, and this one less than AB₇. The introduction of a methyl group into the benzhydrylamine nitrogen produce a better local anesthetic action than the introduction of either two methyl or two ethyl groups.

INTRODUCCION

Entre las sustancias químicas que poseen actividad anestésica local y que no se ajustan a la clásica estructura de Löfgren¹ se encuentran las que derivan de la bencidrilamina², pero si bien este campo aparenta ser fructífero en la búsqueda de nuevos anestésicos locales, la bibliografía no es abundante al respecto.

Thies *et al*³ comunicaron que la sustitución de un resto alquílico sobre el átomo de nitrógeno le confería a la bencidrilamina actividad anestésica local de superficie y que la presencia del grupo O-alquilo sobre uno de los núcleos aumenta el efecto de estas especies químicas; no obstante la aplicación terapéutica

PALABRAS CLAVE: Anestesia; anestésicos locales; bencidrilamina; irritación tisular; bloqueo de nervio ciático.

KEY WORDS: Anesthesia; local anesthetics; benzhydrylamine; tissue irritation; blockaded sciatic nerve.

de los mismos se encuentra limitada por las acciones irritantes que manifiestan.

Asimismo, Ito *et al.*⁴ sintetizaron derivados de la bencidrilamina con sustituciones en uno de sus núcleos, los que presentaron actividad anestésica local.

Por lo señalado anteriormente entendemos que se justifica continuar con el análisis de los derivados de la bencidrilamina y está en nuestro propósito lograr sustituciones que le confieren buena actividad anestésica local y bajo grado de irritación.

En este trabajo preliminar presentamos los resultados que hemos obtenido al ensayar anestesia de conducción, anestesia de infiltración y el grado de irritación, con los siguientes compuestos sintetizados en nuestro laboratorio⁵: clorhidratos de N-metilbencidrilamina (AB₁₀), N,N-dimetilbencidrilamina (AB₄) y N,N-dietilbencidrilamina (AB₇), junto a procaína y lidocaína (estos dos últimos anestésicos de corta y media duración, respectivamente).

MATERIALES Y METODOS

*Anestesia de conducción por bloqueo del nervio ciático de rata*⁶

Se utilizaron ratas Wistar de ambos sexos, con un peso de 200 ± 50 g, a las cuales se les inyectó en el espacio popliteal de una de las patas un volumen de 0,2 ml de solución de las sustancias preparadas en solución fisiológica de cloruro de sodio en buffer de fosfatos, en un rango de pH comprendido entre 5,7 y 6,2. La pérdida del control de la actividad motora de la pata se tomó como señal de anestesia local; esto pudo observarse claramente haciendo andar a los animales sobre un enrejado de 36 mallas/10 cm² dispuesto en un plano inclinado. Se registró la actividad anestésica local como tiempo de inducción y tiempo de dura-

ción de la señal anteriormente descripta, así como la frecuencia de animales anestesados.

*Anestesia de infiltración sobre lomo de cobayo*⁷

Se emplearon cobayos de un peso comprendido entre 200-300 g, a los cuales se les rasuró en una zona circular de unos 5 cm de diámetro. Luego de 24 hs se inyectó intradérmicamente 0,2 ml de solución de la sustancia en estudio, preparada en solución fisiológica de cloruro de sodio en buffer de fosfatos en un rango de pH comprendido entre 5,7 y 6,2, de manera tal que se formó un habón.

En cada cobayo se realizaron dos habones, correspondientes a dos dosis distintas. Cada dosis se probó alternativamente en la línea media superior e inferior del lomo, para salvar diferencias de sensibilidad entre ambas zonas. Se efectuaron controles constituídos por 0,2 ml de la solución fisiológica. Sobre los habones formados se estimuló el animal mediante un elemento punzante; la estimulación de la zona control permite observar una clara contracción de la piel circundante, en tanto que la zona anestesiada no muestra esta señal. Se determinó el tiempo de inhibición de este reflejo.

Ensayo de irritación

Se empleó el método de Hoppe *et al.*⁸, utilizándose conejos blancos de ambos sexos, con un peso aproximado de 3 kg, a los cuales se les depiló el abdomen. En cada uno de ellos, en la zona acondicionada, se aplicaron de 8 a 10 inyecciones intracutáneas de 0,3 ml de soluciones preparadas a pH 5,7 en diferentes concentraciones de las sustancias en estudio. Como control se usó solución fisiológica de cloruro de sodio ajustada al mismo valor de pH.

A los 15 minutos de realizar la última inyección se administró por vía intravenosa una dosis de 1 ml/kg de azul de Trypan al 1% en solución fisiológica. A partir de este instante los habones formados fueron examinados a los 30, 60 y 120 minutos, estimándose el grado de irritación como suave, moderado, marcado o nulo, según propone el autor del método.

Se efectuaron tres ensayos para cada una de las sustancias.

Análisis estadístico de los resultados

Los resultados correspondientes a duración e inducción de anestesia local se analizaron estadísticamente aplicando análisis de varianza para un diseño completamente aleatorizado. Para cada una de las dosis se compararon los efectos de las distintas drogas. En el caso de encontrar diferencia significativa entre ellos, se

aplicó el método de Bonferroni para comparaciones múltiples⁹, o el test de Student, para comparaciones entre dos tratamientos. Se eligió para estos tests un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Se expresan en tablas y figuras seguidos por su interpretación estadística.

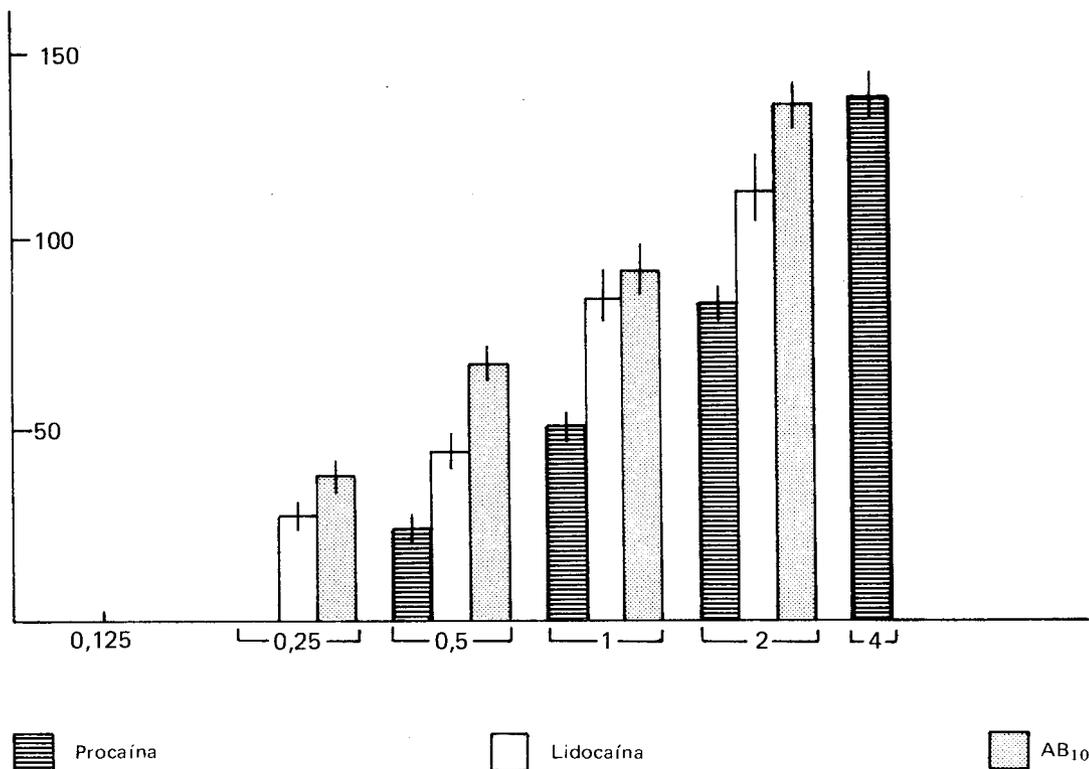
Anestesia de conducción (Tabla 1 y Fig. 1)

No se incluyen en la Tabla 1 los compuestos AB₄ y AB₇ por no producir parálisis motora, sino tan sólo dificultad en el andar, no registrándose acción anestésica local.

En cuanto al compuesto AB₁₀, en concentración del 2% y luego de 10 minutos de administrado produce excitación y luego temblores, que desaparecen en un lapso de 35 minutos.

Droga	Concentración (%)	Inducción (min.)	Duración (min.)	Nº de determinaciones	Frecuencia (%)
Procaína	4	1,3 ± 0,15	138,1 ± 6,28	10	100
	2	2,08 ± 0,23	83,75 ± 2,27	12	75
	1	2,92 ± 0,33	51,16 ± 3,22	12	66,7
	0,5	4,82 ± 0,38	23,45 ± 2,12	11	64,7
Lidocaína	2	2,09 ± 0,21	113,0 ± 9,7	11	73,3
	1	3,08 ± 0,42	85,5 ± 8,67	12	80
	0,5	3,77 ± 0,26	43,54 ± 4,57	13	68,4
	0,25	3,5 ± 0,69	26,1 ± 3,75	10	71,4
AB ₁₀	2	2,375 ± 0,20	137,69 ± 5,99	16	100
	1	2 ± 0,32	92,31 ± 7,91	16	88,9
	0,5	2,4 ± 0,36	67,31 ± 4,04	16	76,2
	0,25	2 ± 0,28	37,4 ± 3,69	15	83,3

Tabla 1. Anestesia de conducción: En las columnas Inducción y Duración se representan los valores medios y el error standard registrados en los animales anestesiados. En la columna Frecuencia se indica el porcentaje de animales anestesiados.



Abscisa: Concentración (%) en escala logarítmica.
Ordenada: Duración en minutos, valor medio y error standard.

Figura 1. Anestesia de conducción.

Interpretación estadística de la duración de la anestesia de conducción

a) No se encuentra diferencia significativa entre las actividades de AB₁₀ al 2% y procaína al 4%.

b) Al 2% la actividad de AB₁₀ resulta significativamente similar a la de lidocaína y significativamente superior a la de procaína.

c) Al 1% se obtiene igual conclusión que al 2%.

d) Al 0,5%, AB₁₀ resulta ser significativamente más activa que lidocaína y que procaína.

e) Al 0,25%, AB₁₀ es significativamente más activa que lidocaína.

Interpretación estadística del tiempo de inducción

a) Al 2% y 1% no existe diferencia significativa entre AB₁₀, lidocaína y procaína.

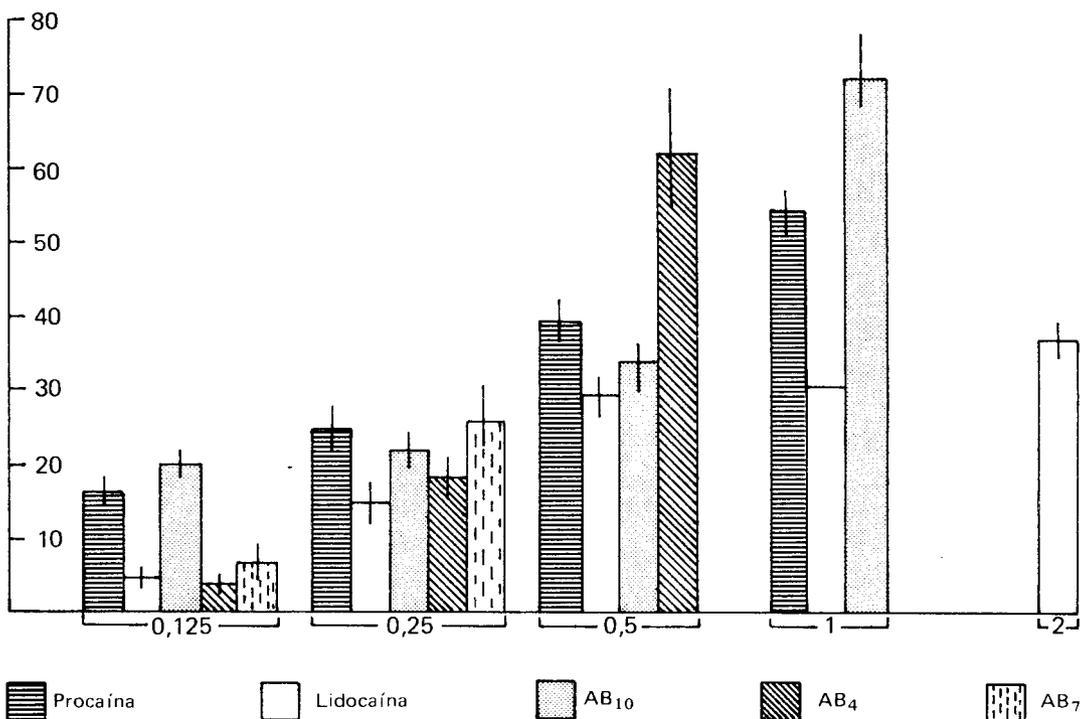
b) Al 0,5% el tiempo de inducción de AB₁₀ es significativamente menor que el de procaína y lidocaína.

c) Al 0,25% AB₁₀ induce la anestesia a un tiempo significativamente menor que lidocaína.

Anestesia de infiltración sobre lomo de cobayo (Tabla 2 y Figura 2)

Droga	Concentración (%)	Duración (min.)	Nº de determinaciones
Procaína	1	53,12 ± 3,57	16
	0,5	38,62 ± 3,35	16
	0,25	24,8 ± 3,30	16
	0,125	16,12 ± 2,61	16
Lidocaína	2	36,15 ± 2,34	13
	1	29,92 ± 3,08	13
	0,5	28,84 ± 3,21	13
	0,25	14,17 ± 2,29	12
	0,125	4,58 ± 1,56	12
AB ₁₀	1	70,78 ± 6,67	14
	0,5	33,27 ± 3,74	15
	0,25	21,94 ± 2,21	16
	0,125	18,93 ± 2,12	15
AB ₄	0,5	60,89 ± 11,53	9
	0,25	17,88 ± 4,34	17
	0,125	3,75 ± 0,72	16
AB ₇	0,25	25,77 ± 5,8	13
	0,125	6,33 ± 1,72	15

Tabla 2. Anestesia de infiltración. En la columna Duración se indican los valores medios y el error standard.



Abcisa: Concentración (%) en escala logarítmica.

Ordenada: Duración en minutos, valor medio y error standard.

Figura 2. Anestesia de infiltración sobre lomo de cobayo.

Interpretación estadística de la anestesia de infiltración

a) Al 0,125% la actividad del AB₁₀ es significativamente similar a la de procaína, pero significativamente mayor que la de lidocaína, AB₄ y AB₇, las cuales no presentan diferencia significativa entre sí.

b) Al 0,25% no se encuentra diferencia significativa sobre los efectos de las cinco drogas.

c) Al 0,5% no existe diferencia significativa entre las actividades de AB₁₀, lidocaína y procaína, aunque el efecto de AB₄ es significativamente superior al de dichas drogas. Sin embargo, con AB₄ al

0,5%, en seis determinaciones del total de 15, se prolongó la anestesia por más de 5 horas.

La solución de AB₇ al 0,5% produce daño tisular impidiendo la respuesta del animal al estímulo. Esta lesión se prolonga por varios días.

d) Al 1% la duración de anestesia debida a AB₁₀ resulta ser significativamente superior a aquélla producida por procaína y por lidocaína.

Las soluciones de AB₄ y AB₇ al 1% producen injuria tisular que se prolonga por varios días.

Ensayo de irritación (Figura 3)

Droga	Concentración (%)	Grado de irritación	Características del habón
AB ₁₀	0,125	nulo	sin coloración
	0,25	nulo	sin coloración
	0,5	suave	tenué coloración azul
	1	moderado	nítida coloración azul
	2	marcado	edema
AB ₇	0,125	suave	tenué coloración azul
	0,25	moderado	nítida coloración azul
	0,5	marcado	edema rodeado de halo azul
	1	marcado	edema rodeado de halo azul
AB ₄	0,125	nulo	sin coloración
	0,25	nulo	sin coloración
	0,5	marcado	edema rodeado de halo azul
	1	marcado	edema rodeado de halo azul

Figura 3. Estimación de la irritación según la coloración producida en el sitio de inyección de las soluciones ensayadas por el método del azul Trypan.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los resultados obtenidos nos permiten observar —en lo que respecta a la duración de acción en anestesia de conducción— que la introducción de un grupo metilo en el nitrógeno de la bencidrilamina permite obtener un agente anestésico local de duración intermedia y corta in-

ducción. La introducción de dos grupos metilo o etilo, por el contrario, conducen a compuestos sin actividad anestésica local.

En anestesia de infiltración, la duración de acción del derivado N-metil sustituido resulta ser superior a la de los dimetil- y dietil-derivados a la concentra-

ción de 0,125%, pasando a ser similar y luego inferior, a medida que se aumenta la concentración. Sin embargo, este incremento en la duración de acción de los derivados disustituídos está acompañado por un gran aumento en la irritación, que se incrementa al avanzar en la serie homóloga.

Según se ha señalado en trabajos anteriores¹⁰, la irritación podría ser la causa de la prolongación de la inhibición del reflejo de la piel.

Estos resultados preliminares nos conducen a la búsqueda de estructuras que presentan un solo resto alquilo sobre el nitrógeno de la bencidrilamina, dado que este requisito le confiere al compuesto una mejor actividad anestésica y menor irritación.

AGRADECIMIENTOS. Al Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires por la beca y el subsidio otorgados a C. Grand y L.E. Bruno Blanch, respectivamente, y a COFAR-QUIL por la beca adjudicada a A.L. Consolini.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Büchi, J. y X. Pelia (1971) "Structure-activity relations and physicochemical properties of local anesthetics", en "Local Anesthetics", *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 1, Sec. 8". (Lechart, P., ed.), Pergamon Press Ltd., Oxford, Cap. 2, pág. 46
2. Büchi, J. y X. Perlia (1972) "The Design of Local Anesthetics", en "Drug Design", Vol. III" (Ariens, E.J., ed.), Cap. 6
3. Thies, H., Schönerberger y K. Borah (1966) *Arch. Pharm. (Weinheim)* 299: 1031-4
4. Ito, I., T. Wakayama, H. Asai y M. Nagasaka. "Benzhydrylamine Derivates" *C.A.* 79: 18344 f (1973)
5. Grand, C.A., L.E. Bruno Blanch, A.G. de Vázquez, P. Lufrano y O.A.N. Baldini (1984) *Acta Farm. Bonaerense* 3: 39-45
6. Astrom, A. y N.H. Persson (1961) *Brit. J. Pharmacol.*, 16: 32-44
7. Bülbring, E. y I. Wajda (1945) *J. Pharm. Exp. Therap.*, 85: 78-84
8. Hoppe, J.O., E.B. Alexander y L.C. Miller (1950) *J. Am. Pharm. Assoc.*, 39: 147-51
9. Scheffé, H. (1959) "The Analysis of Variance", Wiley, New York
10. Luduena, F.P. (1969) *Ann. Rev. Pharmacol.* 9: 503-18