

Propiedades hipnóticas de la 4-etil-4-fenil-butirolactona

FERNANDO VEGA-DIAZ, SILVIA GARCIA y FERNANDO VEGA-RASGADO

Departamento de Bioquímica
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN
Prol. de Carpio y Plan de Ayala
Col. Santo Tomás
Apartado Postal 42-186
11340 México, D.F.

VEGA-DÍAZ F.; S. GARCÍA y F. VEGA-RASGADO, 1992. Propiedades hipnóticas de la 4-etil-4-fenil-butirolactona. *An. Esc. nac. Cienc. biol. Méx.* 37: 155-170.

RESUMEN: Se ha reportado que la gama butirolactona y el ácido gama hidroxibutírico son depresores del sistema nervioso central produciendo sueño y anestesia, mientras que la 5 etil-5-fenil-pirrolidinona y la gama-hidroxi-gama-etil gama-fenil-butiramida poseen propiedades anticonvulsionantes. En este trabajo informamos que la 4-etil-4-fenil-butirolactona presenta propiedades hipnóticas juzgadas por la pérdida del reflejo de enderezamiento con una DS_{50} de 533 mg/kg de ratón y cuya duración es 2-3 veces mayor que el de la butirolactona. La reserpina, la fenelcina y la cloropromazina potenciaron la duración del efecto hipnótico de la 4-etil-4-fenil-butirolactona, mientras que la atropina, amfetamina y propranolol no lo modifican, lo cual sugiere que la dopamina y la serotonina pudieran estar involucradas en el posible modo de acción.

INTRODUCCIÓN

En un trabajo previo se presentó a la 4-etil-4-fenil-butirolactona como un nuevo anti-convulsionante, capaz de antagonizar las convulsiones y la mortalidad inducidas por el metrazol y la tiosemicarbazida.³¹ Sin embargo, es de interés señalar el origen de la estructura de esta sustancia, que condujo a la síntesis y estudio de sus propiedades anticonvulsionantes e hipnóticas.

Rubin y Giarman en 1947²⁹ consignaron que la gama butirolactona (GBL) producía un efecto depresor del sistema nervioso central (SNC), lo cual fue confirmado por Benda y Perles en 1960 en varias especies de animales.⁴ Un efecto similar al de la GBL se reportó para el ácido gama hidroxibutírico (AGHB) que es el producto hidrolítico de la GBL y a la vez es un análogo estructural del ácido gama aminobutírico (GABA). A partir de los estudios iniciales de Laborit y col.,²⁰ varios autores informaron que la administración del AGHB o su lactona (GBL), inducen una condición de sueño similar al sueño na-

* Becario de la DEDICT-COFAA del IPN y apoyado por el Consejo del Sistema Nacional de Educación Tecnológica (COSNET).

tural y también un efecto anestésico, no sólo en animales, sino también en el hombre,^{20,17,21} que se potencia con insulina.

Mientras unos autores encuentran que la GBL y el AGHB protegen de las convulsiones,^{20,2} otros consideran que su efecto es más bien excitatorio, es decir, como una sustancia epileptogénica.^{3,33}

Desde el punto de vista bioquímico, el precursor metabólico del AGHB es el GABA, ya que se ha separado el AGHB³H después de la administración del GABA³H.^{24,27} El semialdehído succínico que se forma al transaminar el GABA se reduce a AGHB y finalmente se forma la GBL por medio de una lactosa (esquema 1),^{10,13} pudiendo ocurrir la reacción inversa.²³ El AGHB puede convertirse en GABA,^{6,14,9} pero sin que se aumenten sus niveles.

La oxidación del AGHB a CO₂ ocurre rápidamente, 4 minutos después de su administración,²³ aunque la ruta metabólica de esta oxidación no se conoce, pero se cree que es a través de la formación de acetato y glicolaldehído formados por β -oxidación.³²

Resulta interesante que el AGHB ocurre como un metabolito normal en el cerebro de animales y el hombre.^{5,25}

No se ha podido establecer con certeza el modo de acción del efecto depresor de la GBL o del AGHB, sin embargo, Gessa y col. en 1968 reportaron que ambas sustancias producen un aumento selectivo en los niveles de dopamina en cerebro de ratones, rata y conejo,¹¹ y Rizzoli y col. afirman que la duración del sueño inducido por el AGHB está relacionado con los niveles de dopamina.²² Roth y Suhr han propuesto un mecanismo mediante el cual el AGHB aumenta la dopamina en el cerebro.²⁶

Debido a la importancia del GABA como un neurotransmisor inhibitorio en el mecanismo de las convulsiones epilépticas y de la dopamina en el mal de Parkinson y el sueño, existe gran interés por encontrar nuevas drogas capaces de modificar estos neurotransmisores centrales, no sólo para fines terapéuticos, sino para comprender la función que desempeñan en las disfunciones cerebrales.

Bajo el conocimiento del efecto depresor consistente en sueño y anestesia de la GBL y el AGHB y las propiedades anticonvulsionantes de la 5-etil-5-fenil-pirrolidinona (EPP) y de la gama etil-gama-hidroxi-gama-fenil-butiramida (HEPB) del Dr. Carvajal, se estimó que sería de interés sintetizar la 4-etil-4-fenil-butirolactona (EFBL) para saber cuáles serían sus propiedades, si anticónculsionantes o hipnóticas, ya que su estructura corresponde al de la GBL pero con sustituyentes etilo y fenilo como en el EPP y en el supuesto caso que se hidrolizara *in vivo*, daría el ácido gama-etil-gama-hidroxi-gama-fenil-butiramida.

En este trabajo se informa de las propiedades hipnóticas de la 4-etil-4-fenil-butirolactona (EFBL), juzgado por la pérdida del reflejo de enderezamiento en ratones machos, determinándose la dosis hipnótica que produce sueño en el 50% de los animales tanto para la GBL, como para la EFBL (DS⁵⁰). Asimismo se estudia el efecto hipnótico con diferentes dosis de GBL y EFBL y la influencia que pueden ejercer la atropina, reserpina, fenelcina, clorpromazina, propranolol y la anfetamina sobre el efecto hipnótico de la EFBL, con el propósito de tratar de averiguar su posible modo de acción.

MATERIALES Y MÉTODOS

a) *Síntesis*. La síntesis de la 4-etil-4-fenil-butirolactona se hizo de acuerdo con el método descrito por Carvajal y Alcántara.^{1,8}

- b) *Animales*. Como animales de experimentación se emplearon ratones machos de la cepa del I.N.H. entre 20-25 gramos de peso y 1 ó 2 meses de edad y sin ninguna restricción alimentaria.
- c) *Drogas*. Las drogas utilizadas fueron las siguientes:
- Gama-butirolactona, de la casa Sigma, Co., diluida en aceite de ajonjolí y se administró a dosis variables.
 - Sulfato de atropina, de la casa Sigma, Co., se administró en solución acuosa a dosis de 5 mg/kg de peso.
 - Clorhidrato de clorpromazina marca *Aldrich*, disuelto en agua, administrándose a dosis de 20 mg/kg de peso.
 - Sulfato de fenelcina (*Nardil*), en este caso se usa una dosis aproximada de 50 mg/kg de peso, ya que el principio activo se extrajo a partir de la forma farmacéutica.
 - Clorhidrato de propranolol, se extrajo el principio activo a partir de las tabletas de *Inderalice* y se administró una dosis aproximada de 10 mg/kg de peso.
 - Sulfato de dextroanfetamina, de la casa Sigma, Co., se administró en solución acuosa a dosis de 10 mg/kg de peso.
 - Reserpina, de la casa Sigma, Co., se disolvió en agua acidificada con acético y se administró a dosis de 1.25 mg/kg de peso.

Todas las drogas se administraron por vía intraperitoneal.

- d) *Determinación de la DS_{50}* . Se determinó la dosis que produce la pérdida del reflejo de enderezamiento (sueño) en el 50% de los ratones por el método de Reed-Muench, empleando diferentes dosis de GBL (200-600 mg/kg de peso) y Etil-fenil-butirolactona (400-700 mg/kg de peso). Se considera la pérdida del reflejo de enderezamiento cuando los animales permanecen sobre su lomo un mínimo de 30 segundos; para cada dosis se hicieron grupos formados de 10 ratones.
- e) *Efecto hipnótico de diferentes dosis de GBL y EFBL*. Con el fin de comparar la acción hipnótica de la GBL y la EFBL, se administraron dosis crecientes de cada una de las drogas a grupos de 10 ratones y se determinó el tiempo que transcurre desde la administración hasta la pérdida (latencia) y recuperación del reflejo de enderezamiento. Las dosis para cada droga fueron de 600 a 1,000 mg/kg de peso.
- f) *Influencia de varias drogas sobre el efecto hipnótico de la EFBL*. Con el propósito de indagar el posible modo de acción hipnótica de la EFBL se administraron atropina, reserpina, fenelcina, clorpromazina, propranolol y anfetamina a las dosis ya mencionadas.

Procedimiento

Para cada una de las drogas empleadas se hicieron tres grupos de 10 ratones cada uno. Al primer grupo se le administraron 600 mg/kg de peso de EFBL (A) y se midió la duración del efecto hipnótico. Al segundo grupo se le inyectó la droga en cuestión y se observó su efecto hipnótico. El tercer grupo recibió una de las drogas y posteriormente la EFBL de la siguiente manera:

- B) Atropina: 5 mg/kg de peso y una hora después EFBL a 600 mg/kg de peso.

- C) Reserpina: 1.25 mg/kg de peso y doce horas después EFBL a 600 mg/kg de peso.
- D) Fenelcina: 50 mg/kg de peso y dos horas después EFBL a 600 mg/kg de peso.
- E) Cloropromazina: 20 mg/kg de peso y 30 minutos después EFBL a 600 mg/kg de peso.
- F) Propranolol: 10 mg/kg de peso y 30 minutos después EFBL a 600 mg/kg de peso.
- G) Anfetamina: 10 mg/kg de peso y 30 minutos después EFBL a 600 mg/kg de peso.

Observándose la influencia que ejercen estas drogas en la duración del efecto hipnótico de la EFBL.

RESULTADOS

DS_{50}

En primer lugar se determinó la pérdida del reflejo de enderezamiento en el 50% de los ratones, o sea, la DS_{50} , que es el parámetro utilizado en este trabajo para juzgar el efecto hipnótico o sueño. Se puede observar en la figura 1 que para el caso de la GBL, a partir de 200 mg/kg de peso los ratones comienzan a presentar la pérdida del reflejo de enderezamiento y con 600 mg/kg de peso el 100% de los animales lo pierden. Interpolando en la gráfica se obtiene un valor de la DS_{50} de 380 mg/kg de peso de GBL. En la parte superior de la figura 1 aparecen los datos correspondientes.

El resultado de la DS_{50} para la EFBL fue de 533 mg/kg de peso, comprendida entre 400 y 700 mg/kg de peso, como se ve en la figura 2. Aparentemente la EFBL requirió de mayor dosis que la GBL; sin embargo, se observa que sí es capaz de producir la pérdida del reflejo de enderezamiento y que al final de la curva la diferencia disminuye, siendo de 600 mg/kg de peso para la GBL y de 700 mg/kg de peso para la EFBL, como se discutirá posteriormente.

Efecto hipnótico de diferentes dosis de GBL y EFBL

Puesto que la EFBL produjo la pérdida del reflejo de enderezamiento, nos interesó comparar el efecto de dosis crecientes de EFBL sobre la duración del sueño, con respecto a dosis similares de GBL. De acuerdo con la figura 3, dosis de 600 mg/kg de peso de GBL duerme a los animales 1.5 horas, y se incrementa la duración del efecto conforme a la dosis, hasta que con 1,000 mg/kg de peso alcanza 3.0 horas.

Con respecto a la EFBL, dosis de 600 mg/kg de peso duermen a los ratones durante 3.0 horas y la duración se incrementa conforme a la dosis, llegando hasta 8 horas con 1,000 mg/kg de peso de EFBL, como se aprecia en la figura 4.

El tiempo de latencia es ligeramente menor para la EFBL en aproximadamente tres minutos, excepto a la dosis de 1,000 mg/kg de peso. No obstante, a medida que se aumenta la dosis de GBL o de EFBL, disminuye la latencia y se prolonga el tiempo de sueño, como aparece en la figura 5.

Influencia de varias drogas sobre el efecto hipnótico de la EFBL

Como se ve en la figura 6 y en la tabla 1, a excepción de la anfetamina y el propranolol, las demás drogas causaron un aumento en el tiempo de sueño. La atropina tuvo un efecto

muy ligero de potenciación, mientras que la reserpina y la clorpromazina hicieron dormir a los animales 8 y 9 horas respectivamente, contra tres horas de los testigos, que sólo recibieron EFBL. Sin embargo, la fenelcina fue la que causó la mayor potenciación de todas las drogas, con un tiempo de 11 horas, es decir, cerca de 4 veces más que los testigos.

Debe señalarse que ninguna de las drogas utilizadas presentaron efecto hipnótico *per se*, de modo que en la gráfica de la figura 6, la combinación de estas drogas con la EFBL solamente indican el orden de la administración y no que produzcan efecto hipnótico.

DISCUSIÓN

Aparentemente la DS_{50} de la EFBL es mayor que la DS_{50} de GBL, lo cual significaría que esta última es mejor hipnótico que la EFBL; sin embargo, esta apreciación no es muy válida, ya que si los cálculos se hacen en términos equimolares, resulta que 380 mg/kg de peso de GBL equivalen a 4.42 milimoles/kg de peso, mientras que la dosis de 533 mg/kg de peso serían 2.80 milimoles/kg de peso de EFBL. Por lo anterior, es obvio que la EFBL es mejor hipnótico que la GBL.

El efecto hipnótico de la EFBL es considerablemente mayor que el producido por la GBL, aún en términos de mg/kg de peso, pues mientras 600 mg/kg de peso de GBL duermen a los ratones 1.5 horas, la misma dosis de EFBL lo hace por 3 horas; la diferencia sería aún mayor en términos equimolares. Si se compara el incremento que sufre por cada 100 mg/kg de peso de ambas drogas, la GBL aumenta 30 minutos, mientras que la EFBL en 90 minutos hasta 120 minutos. También se puede ver que el tiempo máximo de sueño de la GBL es de sólo 3 horas, en tanto que para la EFBL es de 8 horas, una diferencia bastante considerable, lo cual confirma que la EFBL es mejor hipnótico que la GBL por cuanto a la duración de su efecto.

La mayor potencia de la EFBL pudiera estar relacionada con los radicales etilo y fenilo que presenta esta sustancia, a diferencia de la GBL, la cual la haría más lipofílica que la GBL y este carácter hidrofóbico le permitiría mayor penetración y afinidad sobre las estructuras cerebrales involucradas, a las que no tendría acceso la GBL.

Pudiera pensarse en la formación de un complejo más estable y por lo tanto más lentamente desplazado de su sitio de acción, o bien que la EFBL se metabolice más lentamente que la GBL. Sin embargo, es difícil explicar este mayor efecto hipnótico sin antes conocer cuál sería su posible modo de acción, es decir, el efecto que causaría sobre los niveles de algunos neurotransmisores químicos, ya que se ha reportado que la GBL produce un aumento en los niveles cerebrales de dopamina sin afectar a otros neurotransmisores.¹¹ Si la EFBL actuara de manera similar a la GBL, se esperaría que mantuviera los niveles de dopamina elevados por más tiempo.

La influencia que ejercen la atropina, reserpina, fenelcina, clorpromazina, propranolol y D-anfetamina sobre el efecto hipnótico de la EFBL, no permite dilucidar el posible modo de acción; sin embargo, el hecho que la atropina tenga muy poco efecto, sugiere que la acetilcolina no se encuentra involucrada, aunque se ha reportado que la GBL aumenta los niveles de la acetilcolina en el cerebro.¹² Asimismo, el propranolol que es un bloqueador específico de receptores β -adrenérgicos, prácticamente no hizo variar el tiempo de sueño, por lo que al igual que la acetilcolina, es improbable, aunque no definitivo, que participe en el efecto hipnótico.

El hecho que la clorpromazina haya aumentado el tiempo de sueño, es una fuerte evidencia a favor de la dopamina como una de las aminas responsables del efecto hipnótico

de la EFBL, ya que la clorpromazina bloquea los receptores dopaminérgicos, creando un déficit funcional del neurotransmisor en la región postsináptica. Roth y col.²⁸ en sus investigaciones sobre el efecto depresor de la GBL, han encontrado que la dopamina es la que determina la duración del sueño, sin afectar a otras aminas, lo que concuerda hasta cierto punto con el resultado de este estudio.

La fenelcina fue la droga que más potenció el efecto hipnótico de la EFBL y siendo esta sustancia un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), predispone a pensar que además de la dopamina, esté involucrada otra amina, por ejemplo, la serotonina (5-HT), sobre todo porque Jouvét^{18,19} ha demostrado que la serotonina desempeña un papel importante en el mecanismo del sueño, pues una disminución en sus niveles ocasiona insomnio, que se contrarresta administrando su precursor metabólico, el 5-hidroxitriptofano, el cual puede restaurar los niveles de serotonina.¹⁹ No obstante, esta apreciación no es muy válida puesto que la MAO es capaz de degradar a todas estas aminas.

El efecto de la D-anfetamina y la reserpina sobre el sueño es impreciso, ya que la D-anfetamina no afectó el tiempo de sueño, y la reserpina lo incrementó de manera importante. Esta aparente discrepancia podría deberse a que la D-anfetamina, aunque agota los niveles de las aminas de sus sitios de almacenamiento,¹⁶ también bloquea el proceso de reconsumo, que es importante para que el neurotransmisor deje de actuar sobre su receptor. La reserpina también libera las aminas, pero no bloquea el reconsumo y las aminas liberadas quedan expuestas a la acción enzimática de la MAO y la catecol-O-metiltransferasa.

Aunque el diferente modo de acción de la D-anfetamina y la reserpina oscurecen los resultados, hay evidencia de que la D-anfetamina disminuye el tiempo de sueño producido por la GBL y la reserpina lo prolonga,²⁸ pero el hecho que la reserpina potencie el efecto de la GBL, indica que alguna o algunas de las aminas están involucradas en el modo de acción de la EFBL.

En realidad los mecanismos que gobiernan el funcionamiento del SNC son muy complicados, y prueba de esto son las observaciones contradictorias entre los diferentes investigadores, pues mientras unos encuentran que el efecto de la GBL se debe a que bloquea el tráfico de los impulsos nerviosos en las terminales dopaminérgicas y en consecuencia se acumula dopamina al no haber liberación,²⁶ otros consideran que la GBL acelera la biosíntesis del GABA en cerebro de ratón y rata⁷ y que este GABA ejerce un control inhibitorio sobre las neuronas dopaminérgicas,¹⁵ a la vez que la dopamina regula la liberación de acetilcolina. Algunos reportes indican que la dopamina funciona como un neurotransmisor inhibitorio en algunas áreas del cerebro,³⁴ o que activa a la adenilciclase.³⁰

SUMMARY

It was reported that gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid are central nervous system depressant producing sleep and anaesthesia, while 5-ethyl-5-phenylpyrrolidinone possess anticonvulsant properties. In this work we inform that 4-ethyl-4-phenyl-butyrolactone shows hypnotic properties judged by lossing of the righting reflex with a DS_{50} of 533 mg/kg of mouse and whose duration is 2-3 times bigger than the observed for butyrolactone. Reserpine, fenelzine and chlorpromazine increase the duration of hypnotic effect of 4-ethyl-4-phenyl-butyrolactone while atropine, amphetamine and propranolol do not modify it, this fact suggests that dopamine and serotonin could be involved on the possible mode of action.

REFERENCIAS

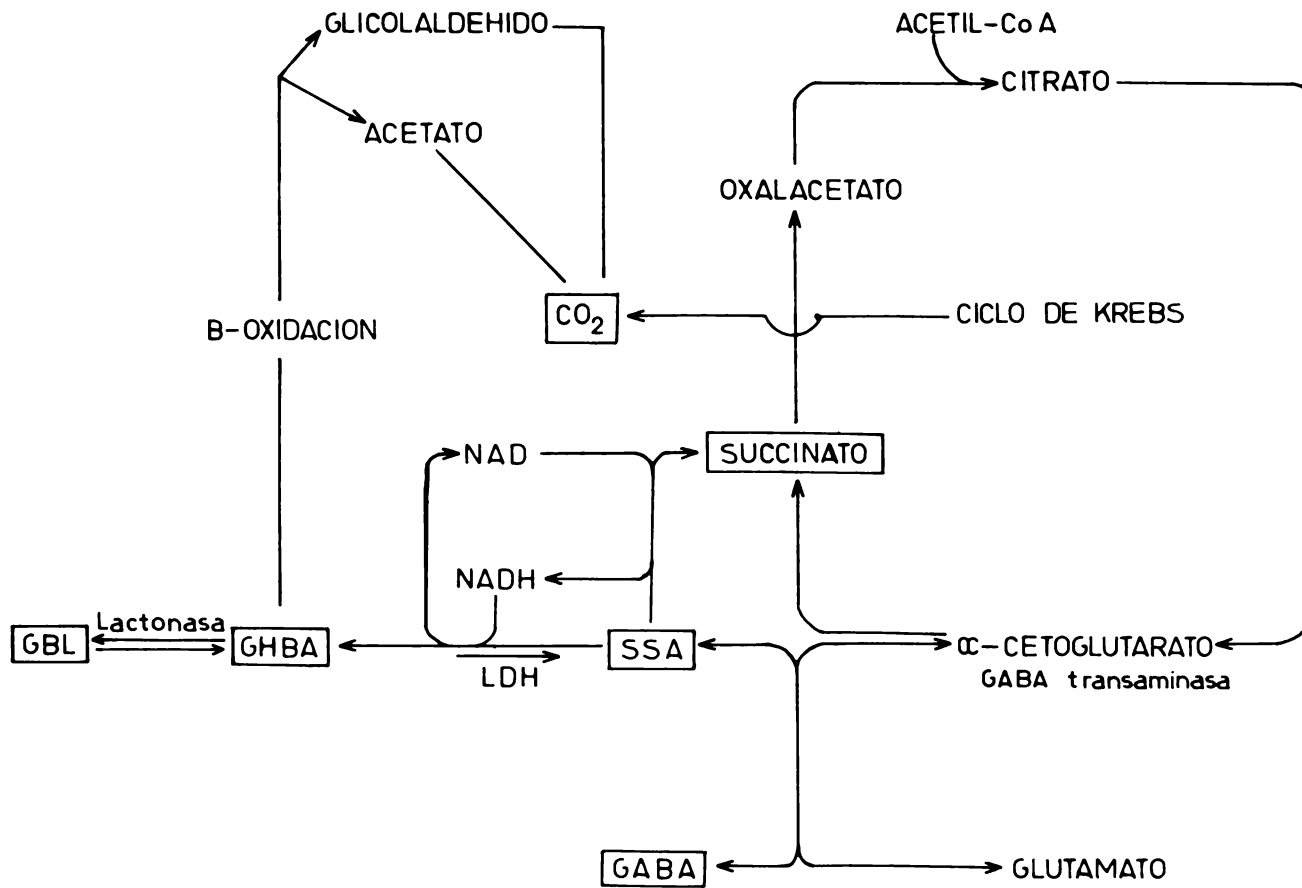
1. ALCÁNTARA, R.G., 1963. Síntesis de derivados 5', 5-disustituídos de la 2-pirrolidinona. Tesis profesional, Esc. Nal. Cien. Biol., IPN., México, D.F.
2. BAN, S.; S. TAKAORI, M. SASA and K. SHIMAMOTO, 1967. The central action of gamma butyrolactone and gamma hydroxybutyrate. *Jap. J. Pharmacol.*, **17**: 30-45.
3. BASIL, B., A.M.J.M. BLAIR and S.W. HOLMES, 1964. The action of sodium-4-hydroxybutyrate of spinal reflex., *Brit. J. Pharmacol.*, **22**: 318-328.
4. BENDA, P. and R. PERLES, 1960. Etude experimentale de l'abaissement de la vigilance par la gamma butyrolactone. *C.R. Acadt. Sci. (París)*, **251**: 1312-1313.
5. BESSMAN, S.P. and W.N. FISHBEIN, 1963. Gamma-hydroxybutyrate, and normal brain metabolite. *Nature.*, **200**: 1207-1208.
6. BLUMENFELD, M.; R.G. SUNTAY and M.H. HARMEL, 1962. Sodium gamma-hydroxybutyric acid: a new anesthetic adjuvant. *Anesthesia Analgesia Curr. Res.*, **41**: 721-726.
7. BOBROVA, N.P. 1977. Metabolism of Ó-aminobutyric acid in the brain under the effect of some its derivatives. *C.A.*, **86**: 133-877.
8. CARVAJAL, G.; M. RUSSEK; R. TAPIA and G. MASSIEU, 1964. Anticonvulsive action of substances designed as inhibitors of gamma-aminobutyric acid-ketoglutaric acid transaminase., *Biol. Chem. Pharmacol.*, **13**: 1059-1069.
9. DE FEUDIS, F.V. and B. COLLIER, 1970. Conversion of gamma hydroxybutyrate by mouse brain in vivo. *Experientia*, **26**: 1072-1073.
10. FISHBEIN, W.N. and S.P. BESSMAN, 1964. Gamma-hidroxy-butyrato in mammalian brain. Reversible oxidation by lactic dehydrogenase., *J. Biol. Chem.*, **239**: 357-361.
11. GESSA, G.L.; F. CRABAI; L. VARGIU and P.F. SPANO, 1968. Selective increase of brain dopamine induced by gamma-aminobutyrate: a study of the mechanism of action. *J. Neurochem.*, **15**: 377-381.
12. GIARMAN, N.J. and K.F. SCHMIDT, 1963 some neurochemical aspects of the depressant action of Ó-butyrolactone on the central nervous system. *Brit. J. Pharmacol.*, **20**: 563-568.
13. GIARMAN, N.J. and R.H. ROTH, 1964. Differential estimation of gamma butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid in rat blood and brain. *Science*, **145**: 583-584.
14. GODIN, Y.; J. MARK and P. MANDEL, 1968. The effects of 4-hydroxybutyrate on the biosynthesis of amino acids in the central nervous system. *J. Neurochem.* **15**: 1085-1091.
15. HOKFELT, T.; J. AGNATI; L. JOHNSON, O.: and G. JHONSON, 1979. Possible involment of GABA synapses in the action of neuroleptic drugs on dopamine neurons., *C.A.* Vol. 87, 78488 f.
16. IL'YUCHENOCK, YU. R., 1976. Substances influencing metabolism, storage and reception of catecholamines and serotonin, in: *Pharmacology of behavior and memory*, pp. 49-60. Ed. Hemisphere Pub. corporation. Washington.
17. JENNE, E.K.; H.B. MURPHREE; L. GOLDESTEIN and C.C. PFEIFFER, 1962. Behavioral and EEG effects of gamma butyrolactone and gamma hydroxybutyric acid in man. *Pharmacologist*, **4**: 166-168.
18. JOUVET, M., 1968. Insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine after destruction of raphe system in the cat., *Advan. Pharmacol.*, **68**: 265-279.
19. JOUVET, M., 1969. Biogenic amines and the states of sleep. *Science.*, **163**: 32-40.
20. LABORIT, H.: J. JOUVANY; J. GERARD and F. FABIANI, 1960. Résumé d'une étude experimentale et clinique sur un substrat metabolique a action central inhibitrice Le 4-hydroxybutyrate de Na., *Press. Med.*, **68**: 1867-1869.
21. MITOMA, C. and S.E. MEUBAUER, 1968, Gamma hydroxybutyric acid and sleep. *Experientia*. **24**: 12-13.
22. RIZZOLLI, A.A.; S. AGUSTI and L. GALZIGNA, 1969. Interaction between cerebral amines and 4-hydroxybutyrate in the induction of sleep. *J. Pharmacol.* **21**: 465-466.

23. ROTH, R.H. and N.J. GIARMAN, 1966. Gamma-butyrolactone and gamma-hydroxybutyric acid I. Distribution and Metabolism, *Biochem. Pharmac.*, **15**: 1333-1348.
24. ROTH, R.H. and N.J. GIARMAN, 1969. Conversion in vivo of Ó-aminobutyric acid in the rat. *Biochem. Pharmac.*, **18**: 248-250.
25. ROTH, R.H. and N.J. GIARMAN, 1979. Natural occurrence of gamma hydroxybutyrate in mammalian brain. *Biochem. Pharmac.*, **19**: 1087-1093.
26. ROTH, R.H. and Y. SUHR, 1970. Mechanism of the gamma hydroxybutyrate induced increase in brain dopamine and its relation to sleep. *Biochem. Pharmac.*, **19**: 3001-3012.
27. ROTH, R.H., 1970. Formation and regional distribution of gamma-hydroxybutyrate in mammalian brain., *Biochem. Pharmac.*, **19**: 3013-3019.
28. ROTH, R.H. ; J.R. WALTERS and G.K. AGHAJANIAN, 1973. Effect of impulse flow on the release and synthesis of dopamine in the rat striatum: From. Catecholamine. Symp. 3rd. 567-574. Ed. Usdin, Earl. Pergamon, New York.
29. RUBIN, B.A. and N.J. GIARMAN, 1947. The therapy of experimental influenza in mice with antibiotic lactone and related compounds. *J. Biol. Med.* **19**: 1017-1022.
30. TRABUCCHI, M. and G.C. TANON, 1975. Effect of Ó-hydroxybutyrate on the formation of cyclic AMP. *Riv. Farmacol. Ter.*, **6**: 85-92.
31. VEGA-DÍAZ, F. y F. VEGA-R., 1991. 4-etil-4-fenil-butirolactona, nuevo anticonvulsiónante. *An. Esc. nac. Cienc. biol., Méx.* **34**: 23-36.
32. WALKENSTEIN, S.S.; R. WISER; C. GUDMUNDSEN and H. KIMEL, 1964. Metabolism of Ó-hydroxybutyric acid. *Biochim. Biophys. Acta*, **86**: 640-648.
33. WINTERS, W.D. and C.E. SPOONER, 1965. A neurophysiological comparison of alpha-chloralose with gamma-hydroxybutyrate in cats. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **20**: 83-90.
34. WOODRUFF, G.N.; S.P. MCCARTHY and R.J. WALKEN, 1976. Studies on the pharmacology of neurons in the nucleus accumbens of the rat. *Brain Res.* **115**: 233-242.

TABLA 1. Influencia de varias drogas sobre el efecto hipnótico de la etil-fenil-butirolactona

Sustancias administradas	Dosis (mg/kg)	Tiempo de pretratamiento	Tiempo de sueño
EFBL	600		2.8 hrs
Atropina	5		0 hrs
Atropina + EFBL	600	1 hr	4 hrs
EFBL	600		3 hrs
Reserpina	1.25		0 hrs
Reserpina + EFBL	600	12 hrs	9 hrs
Fenelcina	50		0 hrs
Fenelcina + EFBL	600	2 hrs	11 hrs
EFBL	600		3.1 hrs
Clorpromazina	20		0 hrs
Clorpromazina + EFBL	600	30 mins	8 hrs
EFBL	600		2.9 hrs
Propranolol	5		0 hrs
Propranolol + EFBL	600	1 hrs	2.7 hrs
EFBL	600		3 hrs
Anfetamina	10		0 hrs
Anfetamina + EFBL	600	30 mins	3 hrs.

ESQUEMA 1



D O S I S mg/Kg	PERD. REF. END.		ACUMULATIVOS		TOTAL	SI (%)
	S I	N O	S I	N O		
200	0	10	0	24	24	0
300	2	8	2	14	16	12.5
400	6	4	8	6	14	57.1
500	8	2	16	2	18	88.8
600	10	0	26	0	26	100

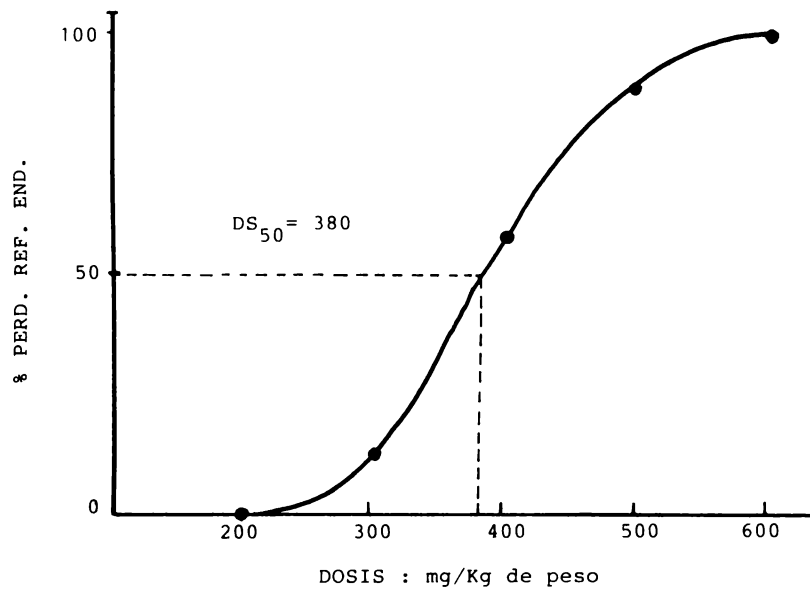


FIG. 1. Determinación de la DS_{50} en ratones para la gama butirolactona.

D O S I S mg/Kg	PERD. REF. END.		ACUMULATIVOS		TOTAL	SI (%)
	S I	N O	S I	N O		
400	0	10	0	22	22	0
500	4	6	4	12	16	25
550	6	4	10	6	16	62.5
600	8	2	18	2	20	90
700	10	0	28	0	28	100

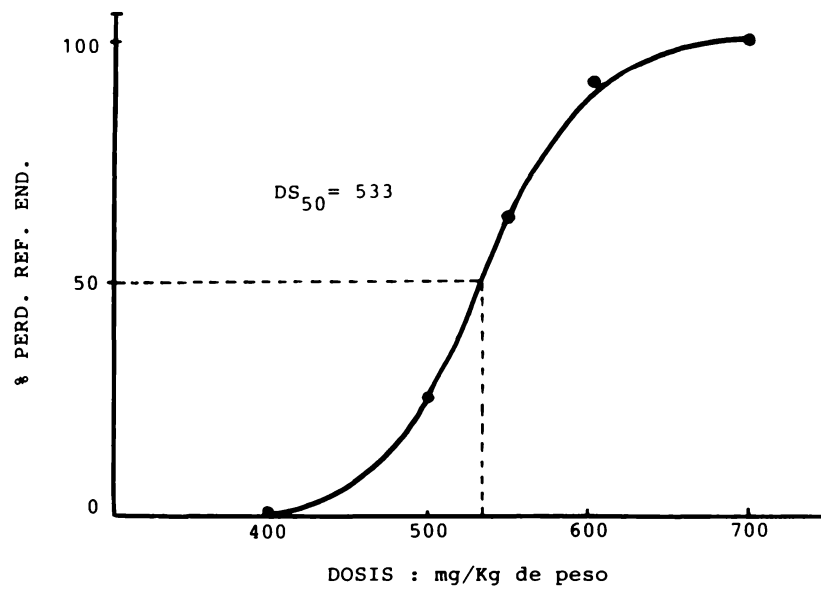


FIG. 2. Determinación de la DS_{50} en ratones para la etil-fenil-butirolactona.

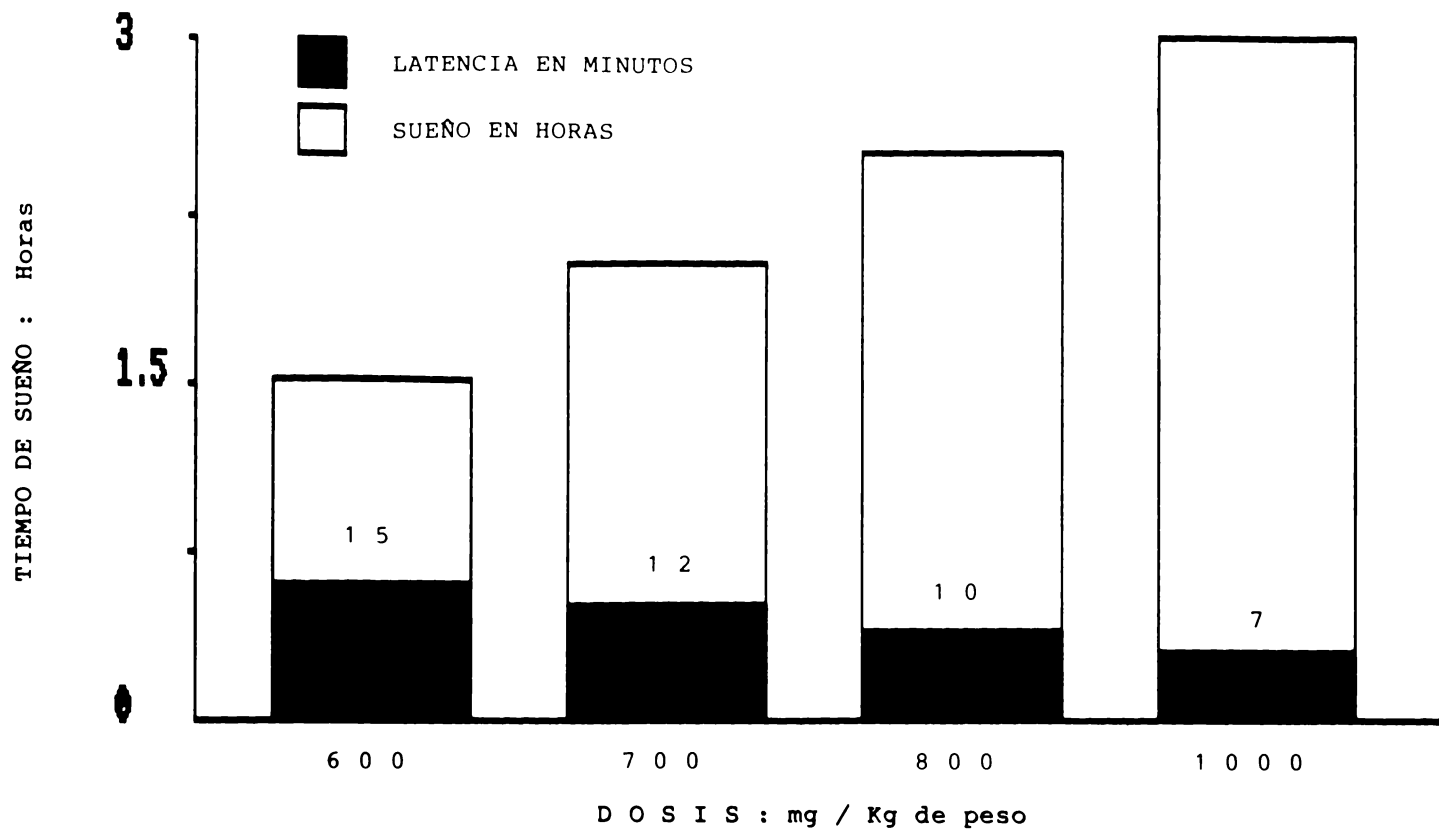


FIG. 3. Efecto hipnótico de diferentes dosis de butirolactona.

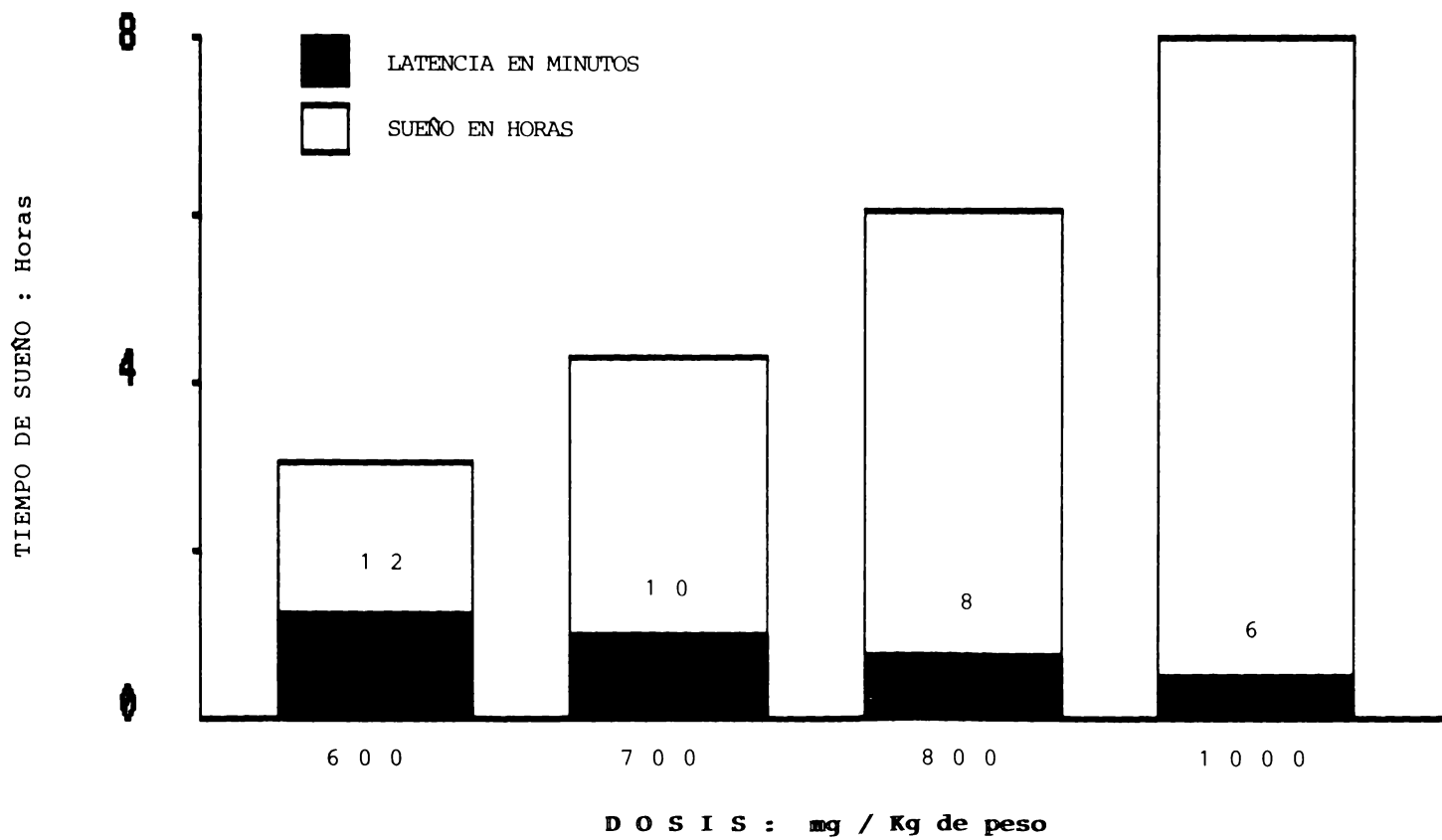


FIG. 4. Efecto hipnótico en ratones de diferentes dosis de etil-fenil-butyrolactona.

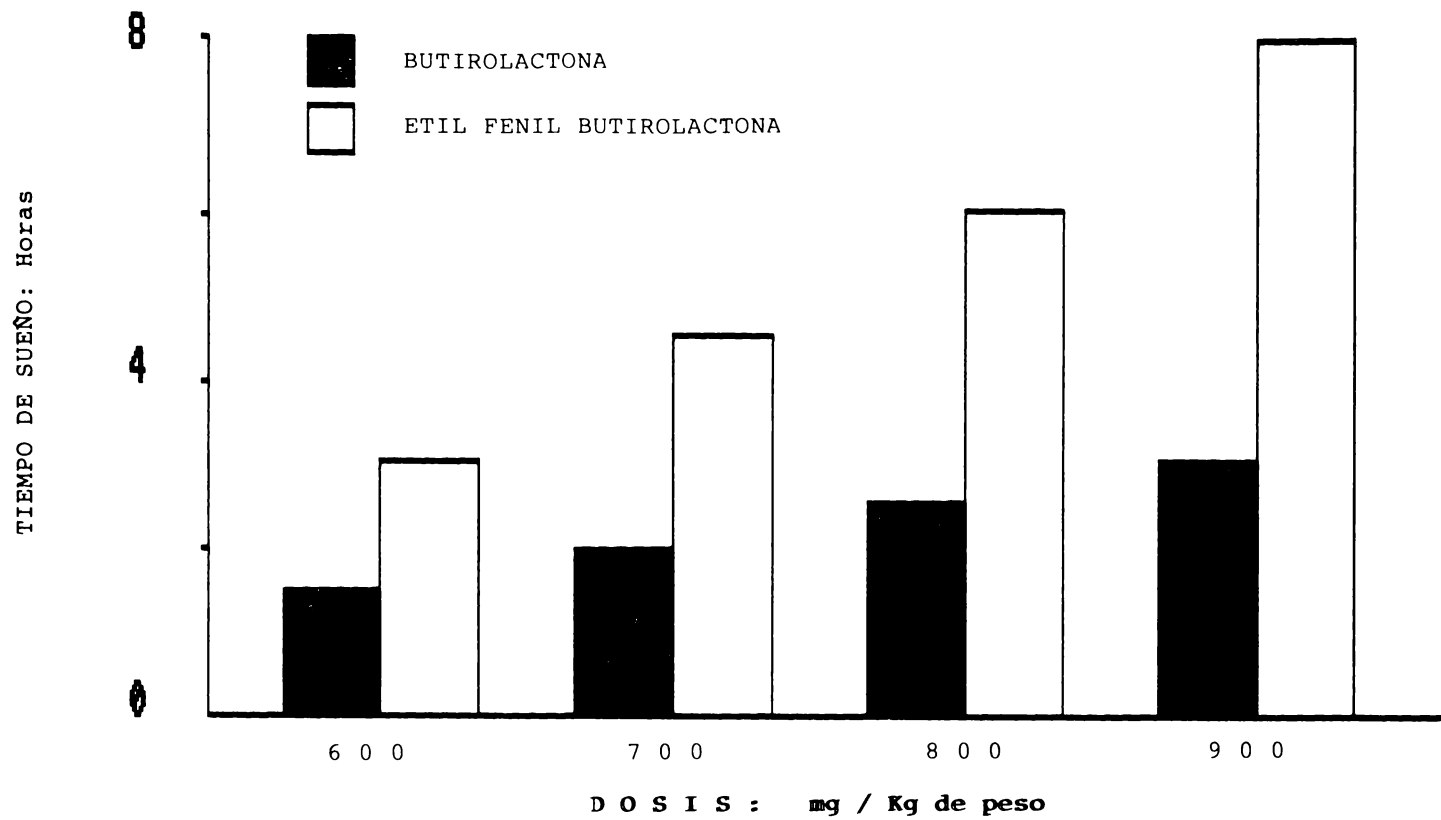


FIG. 5. Efecto hipnótico con diferentes dosis de butirolactona y etil-fenil-butirolactona en ratones.

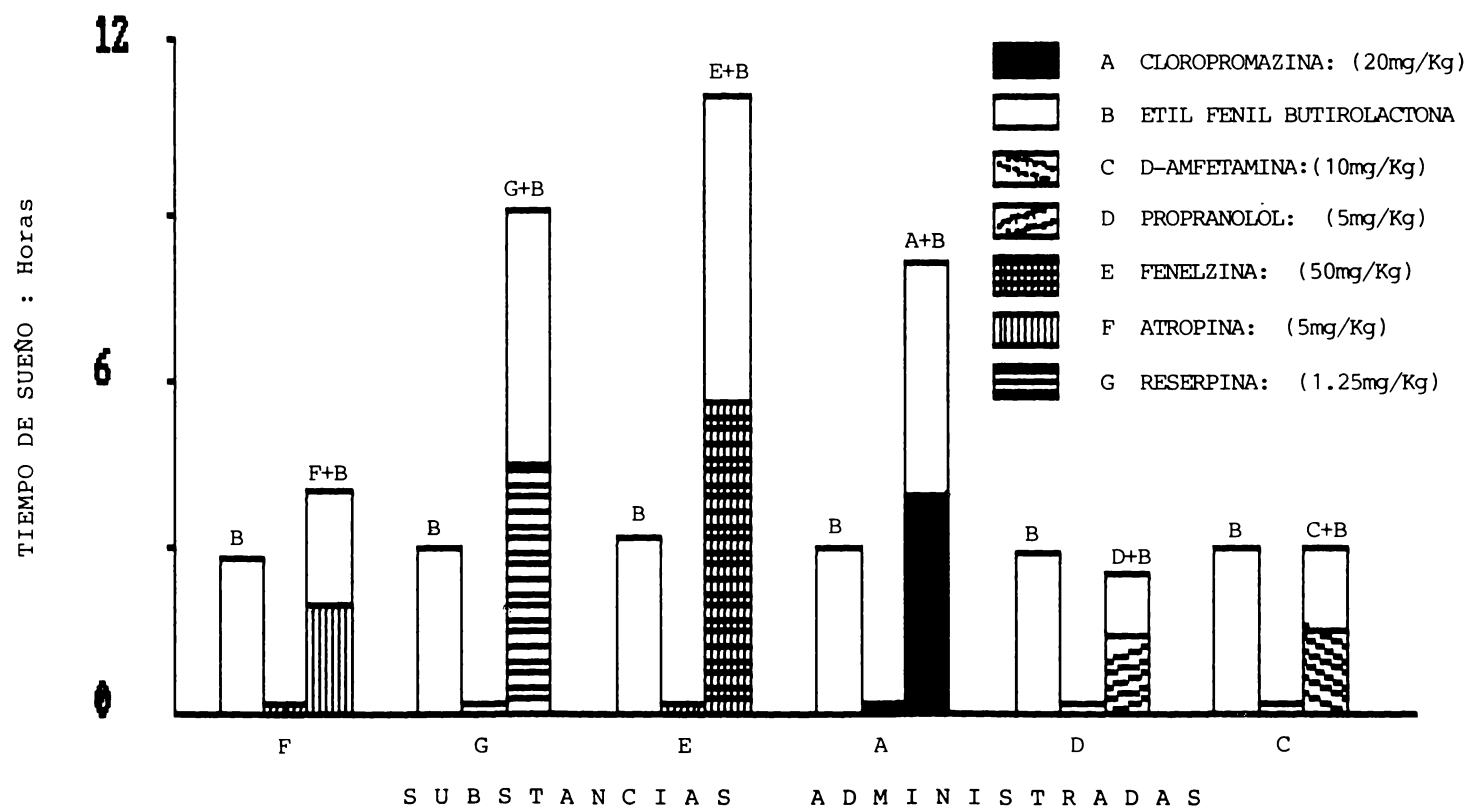


FIG. 6. Influencia de varias drogas sobre el efecto hipnótico de la etil-fenil-butirolactona (600 mg/kg de peso).