เภสัชจลนพลศาสตร์ของมอร์ฟีน ที่สัมพันธ์กับการควบคุมการทำงานของฮอร์โมนสืบพันธุ์ และ ฮอร์โมนจากต่อมไทรอยด์ ในลิงหางยาวเพศผู้วัยรุ่น และวัยเจริญพันธุ์

นางสาว สุจินดา มาลัยวิจิตรนนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2537

ISBN 974-584-788-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

I16976459

PHARMACOKINETICS OF MORPHINE RELATED TO THE REGULATION OF GONADAL AND THYROIDAL FUNCTIONS IN PUBERTAL AND ADULT MALE CYNOMOLGUS MONKEYS

MISS SUCHINDA MALAIVIJITNOND

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE REQUIREMENTS

FOR THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY

BIOLOGICAL SCIENCE PROGRAMME

GRADUATE SCHOOL

CHULALONGKORN UNIVERSITY

1994

ISBN 974-584-788-7

Thesis title Pharmacokinetics of Morphine Related to The Regulation of Gonadal and Thyroidal Functions in Pubertal and Adult Male Cynomolgus Monkeys

By Miss Suchinda Malaivijitnond

Department Inter-department of biological science

Thesis advisory committee

Professor M.R.Puttipongse Varavudhi,Ph.D.

Associate Professor Makhumkrong Poshyachinda,M.D.

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirement for the Doctor of Philosophy Degree.

.....Santi Thoongsuwan..... Dean of Graduate School

(Associate Professor Santi Thoongsuwan, Ph.D.)

Thesis Committee

..... Chairman

(Professor Vijitr Boonpucknavig, M.D.)

.....Puttipongse Varavudhi..... Advisor

(Professor M.R.Puttipongse Varavudhi, Ph.D.)

.....Poshyachinda..... Co-advisor

(Associate Professor Makhumkrong Poshyachinda, M.D.)

.....K. Pavasuthipaisit..... Member

(Associate Professor Kanok Pavasuthipaisit, M.D., Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Vithaya Yodyingyuad, Ph.D.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University.

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสีเขียวนี้เพียงแผ่นเดียว

สุจินดา มาลัยวิจิตรนนท์ : เภสัชจลนพลศาสตร์ของมอร์ฟีน ที่สัมพันธ์กับการควบคุมการทำงานของฮอร์โมนสืบพันธุ์และฮอร์โมนจากต่อมไทรรอยด์ ในลิงหางยาวเพศผู้วัยรุ่นและวัยเจริญพันธุ์. (PHARMACOKINETICS OF MORPHINE RELATED TO THE REGULATION OF GONADAL AND THYROIDAL FUNCTIONS IN PUBERTAL AND ADULT MALE CYNOMOLGUS MONKEYS) อ.ที่ปรึกษา : ศ.ดร.ม.ร.ว. พุทธิพงศ์ วรวุฒิ, รศ.พญ. มาคุ้มครอง โปษยะจินดา, 265 หน้า. ISBN 974-584-788-7

การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อ 1) ศึกษาฤทธิ์เฉียบพลันของมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ต่อระดับฮอร์โมนโปรแลคติน(PRL), ไทโรโทรฟิน(TSH), ไทรอกซิน(T_4), เทสโทสเตอโรน(T) และคอร์ติซอล(C) ในลิงหางยาวเพศผู้วัยรุ่นเปรียบเทียบกับวัยเจริญพันธุ์ 2) ติดตามการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนเพศ (T, E_2, PRL), ฮอร์โมนต่อมไทรอยด์ (T_4, TSH) และคอร์ติซอล ที่สัมพันธ์กับเภสัชจลนพลศาสตร์ของมอร์ฟีน ภายหลังจากที่ใช้ยาเป็นระยะเวลานาน และภายหลังจากหยุดให้ยา และการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาบางประการที่เกี่ยวข้องในการทดลองได้แบ่งสัตว์ทดลองออกเป็น 3 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มลิงวัยรุ่น ให้มอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ ขนาด 3.0 มก./กก./วัน นาน 74 วัน 2) กลุ่มวัยเจริญพันธุ์ แบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ให้มอร์ฟีนขนาด 1.5, 3.0 และ 6.0 มก./กก./วัน นาน 130, 74 และ 110 วัน ตามลำดับ และ 3) กลุ่มควบคุม ให้น้ำเกลือ (0.85% NaCl) 0.5 มล. นาน 149-170 วัน

ผลการศึกษาฤทธิ์เฉียบพลันของมอร์ฟีนไฮโดรคลอไรด์ขนาด 3.0 มก./กก. ในลิงวัยรุ่น 3 ตัว และขนาด 1.5, 3.0 และ 6.0 มก./กก. ในลิงวัยเจริญพันธุ์ จำนวน 4, 3 และ 3 ตัว ตามลำดับ พบว่าจะมีผลไปเพิ่มระดับ PRL ในซีรัมภายใน 15 นาที และมีระดับสูงสุดที่ 30 นาที ในขณะที่ระดับ T และ C ลดลงต่ำที่เวลา 6.5-10 และ 2.5 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยระดับที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของฮอร์โมนเหล่านี้จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของมอร์ฟีนที่ได้รับ ถึงแม้ว่าจะติดตามศึกษานานถึง 10 ชั่วโมงภายหลังฉีดมอร์ฟีน ก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนของระดับ TSH และ T_4 ในลิงทุกกลุ่ม แต่พบว่าฮอร์โมนบางตัวมีรูปแบบการหลั่งเป็น circadian rhythm เมื่อติดตามศึกษาถึงผลระยะยาวจากการให้มอร์ฟีนทุกวัน โดยแต่ละครั้งของการตรวจวัดระดับฮอร์โมนจะทำที่ 20 ชั่วโมงภายหลังการฉีดยา พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนของระดับฮอร์โมนในลิงทุกกลุ่ม และการเปลี่ยนแปลงของ metabolic turnover rate ในลิงแต่ละกลุ่มก็แตกต่างกัน โดยในลิงกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนในขนาด 1.5 และ 3.0 มก./กก./วัน มีค่าลดลง แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดๆในลิงกลุ่มที่ได้รับมอร์ฟีนในขนาด 6.0 มก./กก./วัน ซึ่งแสดงว่าลิงสามารถปรับตัวต่อขนาดและฤทธิ์ของมอร์ฟีนที่ได้รับในแต่ละวัน (dispositional และ pharmacodynamic tolerances) พบว่าฮอร์โมนคอร์ติซอลที่เป็นดัชนีสำคัญในการบ่งชี้ถึงระดับความเครียด มีค่าเพิ่มสูงขึ้นภายหลังจากหยุดให้ยาและสัมพันธ์กับอาการถอนยาที่เกิดขึ้นในลิงทุกตัว ซึ่งการเพิ่มสูงขึ้นอย่างเฉียบพลันของ C สามารถมีผลกระทบต่อระดับ T, E_2 และ T_4 ได้ และการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถปรับคืนสู่ระดับปกติได้เองภายใน 1 เดือน

การฉีดมอร์ฟีนแต่ละครั้งที่กระตุ้นให้ระดับ PRL ในซีรัมสูงมากในระยะเวลาสั้นๆ (transient hyperprolactinemia) เป็นประจำทุกวัน สามารถทำให้ลิงเพศผู้ที่อยู่ในภาวะที่ไวต่อการถูกกระตุ้น เกิดภาวะ galactorrhea ได้เมื่อมีระดับ T ในซีรัมลดต่ำลงอย่างชัดเจน โดยทั่วไปลิงที่มีระดับพื้นฐานของ PRL ค่อนข้างสูงจะมีความไวต่อการถูกกระตุ้นให้เกิดภาวะน้ำนมไหลได้ดีกว่าลิงที่มีระดับพื้นฐานของ PRL ต่ำกว่า นอกจากนี้ยังพบว่าสีของน้ำนมที่หลั่งก็ขึ้นอยู่กับระดับของ PRL เป็นสำคัญด้วย การที่มอร์ฟีนทำให้ลิงมีระดับ PRL เพิ่มสูง มีน้ำนมไหล และลดระดับการสร้าง T แล้ว ลิงยังเกิดอาการเบื่ออาหาร ขนาดของอัณฑะและน้ำหนักตัวก็ลดลงอย่างชัดเจนเช่นกัน ภาวะเช่นนี้จะส่งผลให้ลิงหมดความต้องการทางเพศและไม่มีประสิทธิภาพในการสืบพันธุ์ แต่ผลดังกล่าวสามารถกลับคืนสู่สภาวะปกติได้เมื่อหยุดให้ยา โดยระยะเวลาที่ใช้ในการปรับตัวจะขึ้นอยู่กับขนาดของยาที่ได้รับ

ภาควิชา สหสาขาหลักสูตรศูนย์ฯ ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์ชีวภาพ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

C325027 : MAJOR BIOLOGICAL SCIENCE
KEY WORD: MORPHINE/PHARMACOKINETICS/PRL/TSH/T_4/TESTOSTERONE/CORTISOL/E_2/CYNOMOLGUS MONKEY

SUCHINDA MALAIVIJITNOND : PHARMACOKINETICS OF MORPHINE RELATED TO THE REGULATION OF GONADAL AND THYROIDAL FUNCTIONS IN PUBERTAL AND ADULT MALE CYNOMOLGUS MONKEYS. THESIS ADVISOR : PROF. M.R. PUTTIPONGSE VARAVUDHI, Ph.D., ASSO.PROF.MAKHUMKRONG POSHYACHINDA, M.D., 265 pp. ISBN 974-584-788-7

The purposes of this study are 1) to investigate the acute effect of morphine hydrochloride on serum prolactin(PRL), thyrotropin(TSH), thyroxin (T_4), testosterone(T) and cortisol(C) levels in pubertal male cynomolgus monkeys comparing to adult male monkeys and 2) to follow the alterations of T, E_2, PRL, T_4, TSH and C related to pharmacokinetics of morphine hydrochloride during long-term treatment and drug withdrawal periods including some physiological changes. Monkeys were divided into 3 groups 1)pubertal group injected with 3.0 mg/kg/day for 74 days 2)adult group which was subdivided into 3 groups injected with 1.5, 3.0 and 6.0 mg/kg/day morphine for 130, 74 and 110 days, respectively and 3)control group injected with 0.5 ml saline for 149-170 days.

Acute effect of subcutaneous injection of morphine at the dose 3.0 mg/kg to 3 pubertal monkeys and 1.5, 3.0 and 6.0 mg/kg to 4, 3 and 3 adult monkeys, respectively showed that PRL began to increase at 15 min and peaked at 30 min, whereas T and C declined to a nadir at 6.5-10 h and 2.5 h, respectively. The decreased or increased levels of these hormones related to the dose of morphine injected. However, serum TSH and T_4 levels determination follow up to 10 h did not show any change. A circadian pattern of some hormones was observed. Long-term daily morphine injection of which each blood sample was taken 20 h after injection did not show any prominent changes of hormonal levels in any monkey groups and the alteration of turnover rate was distinctive in each group. Monkey injected with 1.5 and 3.0 mg/kg/day morphine exhibited a decrease in turnover rate values while in dose 6.0 mg/kg/day injection was negligible any effect. It means that monkeys can adjust themself to the effect and disposition of drug after daily morphine administration (pharmacological and dispositional tolerances). Cortisol, a prerequisite hormone for stress levels, showed a marked increase during the drug withdrawal and related to the withdrawal symptoms in all monkeys. This sudden increase of cortisol levels could influence on T_4, E_2 and testosterone levels and these alterations could recover within 1 month.

Transient hyperprolactinemia happened every day from each morphine injection could also induce galactorrhea symptom when it was synchronous with the markedly decrease in testosterone levels in male cynomolgus monkeys particularly in susceptible monkeys whom displayed the high basal PRL levels. The colour of excretion was principally depend upon the level of PRL. If it inferred to the effect of morphine to induce PRL elevation, milk excretion, anorexia, and decrease in testosterone levels, testicular size and body weight, these effects may cause an infertility in male cynomolgus monkeys. However, these effects could return to normal after the drug withdrawal and its latency depended upon the dose of morphine injection.

ภาควิชา สหสาขาหลักสูตรดุษฎีบัณฑิต ลายมือชื่อนิสิต .....

สาขาวิชา วิทยาศาสตร์ชีวภาพ ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....

ปีการศึกษา 2537 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม .....

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my profoundly sincere gratitude and hold in high esteem to my advisor, Professor Dr. Puttipongse Varavudhi for his helpful discussion, patience, understanding and greatful encouragement throughout this study and the writing of this thesis has been so long remembered.

I would like to express my appreciation to Associate Professor Dr. Vichai Poshyachinda for his kind support, invaluable guidance and giving me a bright way to reach a mile-stone. Sincere appreciation is also extended to Professor Dr. Vijitr Boonpucknavig, Associate Professor Dr. Makhumkrong Poshyachinda, Associate Professor Dr. Kanok Pavasuthipaisit and Associate Professor Dr. Vittaya Yodyingyuad who served on my defence committee and gave me valuable advices and comments.

My thanks are also given to the staffs of Department of Nuclear Medicine, Faculty of Medicine, Institute of Health Research and Primate Research Unit for their warm-hearted hospitalities and laboratory facilities. Gratitudes are also extended to the financial supports by the National Research Council of Thailand and Primate Research Unit, Chulalongkorn University.

Finally, I am greatly indebted to my parents for their loving, stimulating, understanding and extremely encouragement given to me. As forever imbeded in my memmory, my work could not be successed if it lacked of an excellent cooperation and a lot of sacrifices from utmost experimental animal model, seventeen male cynomolgus monkeys.

CONTENTS

Page

ABSTRACT IN THAI iv

ABSTRACT IN ENGLISH v

ACKNOWLEDGEMENTS vi

LIST OF TABLES x

LIST OF FIGURES xi

ABBREVIATION xx

CHAPTER

I. INTRODUCTION 1

II. LITERATURE REVIEW 11

III. MATERIALS AND METHODS 51

Materials 51

1. Animal 51

2. Chemical reagents and instruments 51

Methods 53

1. Dosages and treatment schedules 53

1.1 The study of chronic effect of morphine 53

1.1.1 Drug administration 58

1.1.2 Blood collection 59

1.1.3 Metabolic turnover rate study .. 60

1.1.4 Testicular measurements 63

1.2 The study of acute effect of morphine . 64

CONTENTS (continued)

page

2. Hormonal determinations 66
IV. RESULTS 90
General Appearance 90
Acute Effect of Morphine Hydrochloride 92
Chronic Effect of Morphine Hydrochloride 110
Integral Alteration in Hormonal Levels during Chronic Morphine Treatment 118
Metabolic Turnover of Morphine 135
Testicular Measurements 136
Galactorrhea Symptom 141
Stress and Hormonal Alterations 143
V. DISCUSSION 146
Acute Effect of Morphine Hydrochloride 146
Chronic Effect of Morphine Hydrochloride 164
Integral Alterations in Hormonal Levels during Chronic Morphine Treatment 173
Metabolic Turnover Rate of Morphine 178
Testicular Measurements 185
Galactorrhea Symptom 190
Stress and Hormonal Alterations 194
SUMMARY 198
REFFERENCES 200

CONTENTS (continued)

page

APPENDICES

I. CHEMICAL REAGENTS 252

II. INSTRUMENTS 254

III. REAGENT PREPARATIONS 255

IV. QUALITY CONTROL PREPARATION 257

V. TERMINOLOGY 262

BIOGRAPHY 265

LIST OF TABLES

Table Page

1. History and administration doses of morphine hydrochloride in studied male cynomolgus monkeys 52
2. The administration doses of morphine hydrochloride for acute response in monkeys previously studied in the chronic effect 65
3. Validations of the radioimmunoassay for steroid hormones (estradiol-17B, testosterone and cortisol) 88
4. Validation of the radioimmunoassay for the protein hormones (prolactin and thyrotropin) and thyroxin 89

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1.	Chemical structure of some of opiate agonists and antagonists	5
2.	Schematic representation of the structure of the bovine pro-opiomelanocortin precursor and its biologically active peptides	5
3.	A schematic representation of known and postulated pathway of morphine *in vivo*	17
4.	Scheme of the pharmacokinetic-pharmacodynamic model	20
5.	Schematic representation of integral mechanisms of morphine administration, suckling and stress throughout the postulated endogenous opiate pathway on hormonal alteration at target organs	50
6A.	The pubertal male cynomolgus monkey at 4.0 years old	56
6B.	The appearance of reproductove organs during infancy stage	56
6C.	Testicular descent during pubertal stage (at 4.0 years old)	56
6D.	The increase in testis size with a reddish scrotal skin	56
7.	The study protocol in A)adult and pubetal male monkeys treated with 3.0 mg/kg/day morphine hydrochloride, B)adult monkeys treated with 1.5 mg/kg/day morphine and C)adult monkeys treated with 6.0 mg/kg/day morphine, respectively	57

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

8. Subcutaneous injection of morphine hydrochloride around the ischial callosities areas 59
9. Adult male monkey keeping in the restraining chair 60
10. Plasma cpm count-time curve following intravenous administration of radioactive morphine solution to male cynomolgus monkeys 62
11. Testicular size taken to be length (A) plus breadth (B) on the left testicle 63
12. Parallelism check between an original protocol and a minor modification by a half reduction volume in hTSH radioimmunoassay 71
13. Checking for the maximum extraction of 500 ul pooled monkey serum mixed with 10 ul ^{3}H-estradiol (10,000 cpm) by various volumes of diethyl ehter 81
14. Learning behavior of monkey no.523 91
15. Serum prolactin levels in each monkey after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 93
16. Mean($\pm$SE) serum prolactin levels in each monkey group after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 .. 94

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

17. Serum testosterone levels in each monkey after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 95

18. Mean(±SE) serum testosterone levels in each monkey group after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 96

19. Serum cortisol levels in each monkey after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 99

20. Mean(±SE) serum cortisol levels in each monkey group after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 100

21. The percentage change in an initial value of cortisol concentration after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively compared to saline-injected control(E) 101

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

22. Serum thyrotropin levels in each monkey after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 103

23. Mean(±SE) serum thyrotropin levels in each monkey group after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 104

24. The percentage change in an initial value of thyrotropin concentration after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively compared to saline-injected control(E)..... 105

25. Serum thyroxin levels in each monkey after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 106

26. Mean(±SE) serum thyroxin levels in each monkey group after subcutaneous injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg, respectively at time 0 compared to saline-injected control(E) 107

27. Hormonal profiles in naive monkeys after a subcutaneous injection of 3.0 mg/kg (no.519 and 520(3)) or 6.0 mg/kg (no.520(6)) morphine hydrochloride at time 0 109

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

28. Mean(±SE) serum prolactin levels taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg/day respectively in each monkey group 111

29. Mean(±SE) serum testosterone levels taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg/day respectively in each monkey group 113

30. Mean(±SE) serum thyrotropin levels taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg/day respectively in each monkey group 114

31. Mean(±SE) serum thyroxin levels taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg/day respectively in each monkey group 115

32. Mean(±SE) serum cortisol levels taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg/day respectively in each monkey group 117

33. Mean(±SE) serum estradiol-17B levels taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5(A), 3.0(B,C) and 6.0(D) mg/kg/day respectively in each monkey group 119

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

34. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5 mg/kg/day in adult male monkey no.504 120
35. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5 mg/kg/day in adult male monkey no.507 121
36. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5 mg/kg/day in adult male monkey no.512 122
37. Patterns of hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 1.5 mg/kg/day in adult male monkey no.93 123
38. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 3.0 mg/kg/day in adult male monkey no.505 125
39. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 3.0 mg/kg/day in adult male monkey no.509 126
40. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 3.0 mg/kg/day in adult male monkey no.511 127

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

41. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 3.0 mg/kg/day in pubertal male monkey no.522 129
42. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 3.0 mg/kg/day in pubertal male monkey no.523 130
43. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 3.0 mg/kg/day in pubertal male monkey no.524 131
44. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 6.0 mg/kg/day in adult male monkey no.506 132
45. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 6.0 mg/kg/day in adult male monkey no.508 133
46. Patterns of metabolic turnover rate and hormonal level taken 20 hours after each injection of morphine hydrochloride 6.0 mg/kg/day in adult male monkey no.704 134
47. Mean serum testosterone, testicular size and body weight profiles in adult male monkeys long-term treated with 1.5 mg/kg/day morphine hydrochloride 137

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

48. Mean serum testosterone, testicular size and body weight profiles in adult male monkeys long-term treated with 3.0 mg/kg/day morphine hydrochloride 138
49. Mean serum testosterone, testicular size and body weight profiles in adult male monkeys long-term treated with 6.0 mg/kg/day morphine hydrochloride 139
50. Mean serum testosterone, testicular size and body weight profiles in pubertal male monkeys long-term treated with 3.0 mg/kg/day morphine hydrochloride 140
51. The relationship between testicular size and body weight in cynomolgus monkeys during long-term treatment of morphine hydrochloride 142
52. The relationship between testicular size and age in cynomolgus monkeys during long-term treatment of morphine hydrochloride 143
53. Milky excretion from the mammary gland in monkey no.509 as observed on day-40 of morphine treatment 143
54. Excessive hair loss in pubertal monkey no.525 during the study period 144
55. Patterns of hormonal level taken 20 hours after each injection of saline in pubertal male monkey no.525 145
56. The preparation of column for performing hormone-free serum 258

LIST OF FIGURES (continued)

Figure Page

57. Mean prolactin profile (X±SE) in adult female monkeys after an intravenous administration of 100 ug TRH 260

ABBREVIATIONS

Met-Enk=		Methionine enkephalin
Leu-Enk=		Leucine enkephalin
B-EP	=	Beta-endorphin
B-LPH	=	Beta-lipotropin
POMC	=	Proopiomelanocortin
CLIP	=	Corticotropin-like intermediate lobe peptide
T_3	=	3,5,3'-Triiodothyronine
T_4	=	3,3',5,5'-Tetraiodothyronine or thyroxin
E_2	=	Estradiol-17 beta
T	=	Testosterone
PRL	=	Prolactin
LH	=	Luteinizing hormone
FSH	=	Follicle-stimulating hormone
TSH	=	Thyrotropin
ACTH	=	Adrenocorticotropin
MSH	=	Melanocyte-stimulating hormone
TRH	=	Thyrotropin releasing hormone
GnRH	=	Gonadotropin releasing hormone
CRH	=	Corticotropin releasing hormone
DA	=	Dopamine
5-HT	=	5-Hydroxytryptamine or serotonin
NSB	=	Non-specific binding
Tc	=	Total count
cpm	=	Count per minute