

Laboratorio de Fisiología General del C. S. I. C.
Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. J. García-Blanco)

Estudio comparativo de la acción hipoglucemiante de diversas sulfamidas

por

J. García-Blanco y V. Antón

(Recibido para publicar el 17 de julio de 1958)

En dos trabajos recientemente publicados por nosotros (1) y (2), pudo demostrarse que el N-4-isopropoxi-benzoil-sulfanilamida así como el 3-4-dimetil-benzoil-sulfanilamida tenían una importante acción hipoglucemiante en el perro normal. Teniendo en cuenta la estructura química de los citados cuerpos, hemos creído de interés analizar la acción comparada sobre la glucemia de la sulfanilamida, de la para-amino-benzol-sulfacetamida y la N-dimetil-acroil-sulfanilamida, con el fin de llegar al conocimiento de la influencia que la estructura del radical acílico pudiera tener sobre la acción hipoglucemiante antes indicada.

Material y métodos

En la realización del presente trabajo se han empleado perros de ambos sexos y pesos comprendidos entre cinco y diez kilogramos, habiéndose practicado la autopsia de las perras que ofrecían duda de si estaban preñadas y desechadas las que lo eran, formando un total de cuarenta y seis perros distribuidos de la siguiente forma: Lote 1.º (sulfanilamida), 10 perros; Lote 2.º (para-amino-benzoil-sulfonacetamida), 8 perros; Lote 3.º (3-4-dimetil-benzoil-sulfanilamida), 9 perros; Lote 4.º (4-isopropoxi-benzoil-sulfanilamida), 10 perros; y el lote 5.º (di-

metil-acroil-sulfanilamida), 9 perros. Habiéndose realizado la media en cada grupo para la confección de la gráfica adjunta.

Todos los animales han sido sometidos a un ayuno previo de veinticuatro horas, habiéndolo prolongado durante el tiempo que duró la experiencia.

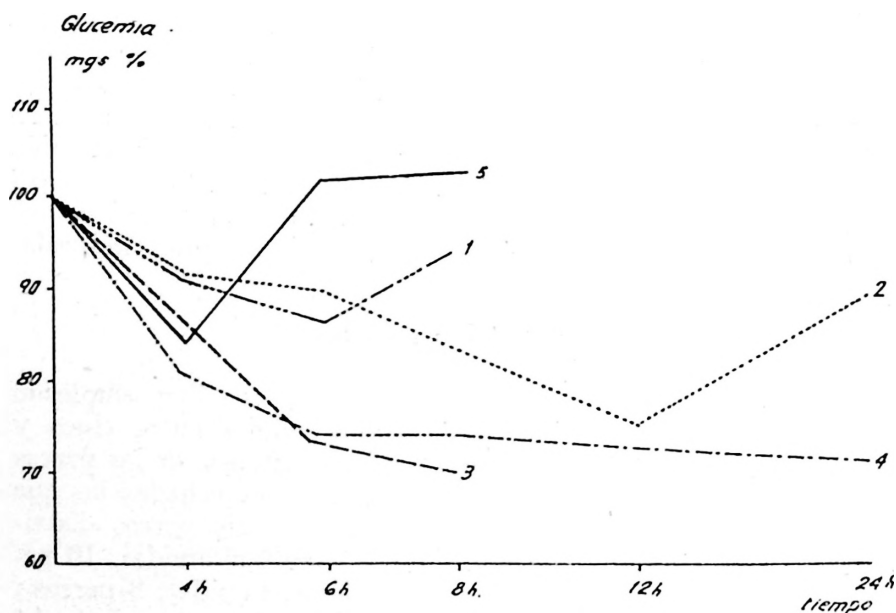
Las determinaciones glucémicas fueron realizadas por el método de Hagedorn-Jensen, obteniendo las muestras de la arteria femoral o de la vena safena a las 4, 6 y 8 horas consecutivas a la administración de la sulfamida y en los lotes 2.º y 4.º, a más de las anteriores, a las 12 y 24 horas.

La administración de los fármacos se ha realizado por vía oral, a la dosis de 0,2 g. por kilogramo de peso, disolviendo el producto en un volumen de agua de unos 135 a 200 c.c., mediante la adición de una pequeña cantidad de carbonato ácido de sodio caliente.

Mediante la ayuda de una sonda esofágica era introducido el fármaco, tomando la precaución de extraerle una pequeña muestra de sangre para determinar previamente su glucemia basal.

Resultados

Los resultados obtenidos se recogen en la gráfica adjunta en la que se incluyen, además, los obtenidos con las dos sulfamidas antes referidas para lograr una visión de conjunto.



1, sulfanilamida; 2, p-amino-benzoil-sulfona-acetamida; 3, 3,4-dimetil-benzoil-sulfanilamida; 4, isopropoxi-benzoil-sulfanilamida; 5, dimetil-acroil-sulfanilamida.

Aunque los experimentos se terminaron a las ocho horas de ingerir el fármaco, tiempo suficiente para demostrar la acción depresora de la glucemia, en dos de las sustancias estudiadas se continuaron hasta las doce y veinticuatro horas de la administración; se hizo así porque, al no recuperarse la normoglucemia a la octava hora, interesaba conocer si continuaba produciéndose el descenso del azúcar sanguíneo y, en caso afirmativo, la duración del fenómeno.

Discusión

Hemos tomado como referencia la acción de la sulfanilamida, que, como se observa en la gráfica, provoca un descenso glucémico que alcanza su máximo de 13 por 100 a las seis horas de su ingestión, para recuperar prontamente el nivel normal.

Las otras cuatro sulfamidas estudiadas tienen el carácter estructural común de poseer $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}$, diferenciándose, por tanto, solamente en el resto R.

Cuando el radical R es un grupo dimetil-acrílico, el efecto sobre la glucemia es prácticamente igual al de la sulfanilamida, ya que el descenso es muy moderado, 16 por 100 a la cuarta hora y la recuperación muy rápida.

Si el R es un grupo acetílico, el descenso mayor se obtiene a la 12.^a hora de un 25 por 100, para subir después con lentitud.

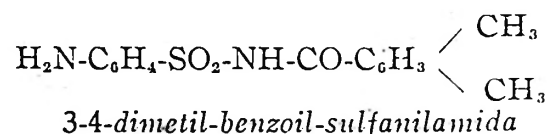
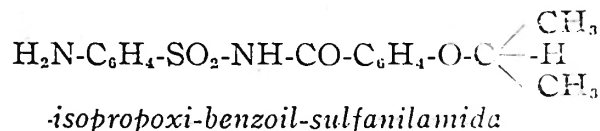
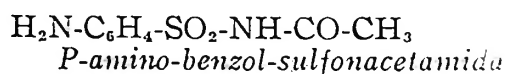
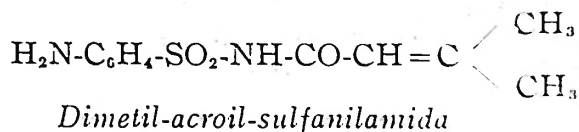
La conjugación con el 3-4-dimetilbenzoico y con el 4-isopropoxi-benzoico, da lugar a los descensos glucémicos más intensos y sostenidos.

Parece lógico admitir que, en el caso del derivado dimetil-acrílico, este cuerpo sea fácilmente degradado a la sulfanilamida correspondiente y que por ello no despliegue mayor actividad que ésta. En el mismo orden de ideas habría que suponer que el resto acetílico sea de más difícil separación hidrolítica y su acción más prolongada.

Los dos fármacos benzoilados serían los más resistentes a su degradación por hidrólisis, y quizá sea precisa su eliminación renal para que cese su actividad. La determinación del nivel en sangre de cada uno de estos fármacos nos permitiría enjuiciar la verosimilitud de la anterior hipótesis.

Los fármacos nos han sido facilitados gentilmente por las siguientes firmas comerciales: DIF. FAES, GEIGY, OM y SCHERING, agradeciendo igualmente la valiosa colaboración que nos han prestado el señor Alumno Interno de la Cátedra D. V. Bori, así como la de los señores Agregados, Botella, Gishert, Vilar y Doroqui.

Para mejor comprensión se adjuntan las fórmulas de los cuerpos utilizados.



Resumen

Con el fin de establecer las posibles relaciones entre acción hipoglucemiante y estructura química se hace un estudio comparado de los efectos que sobre la glucemia del perro normal ejercen la sulfanilamida, p-aminobenzosulfacetamina, 3-4-dimetil-benzoil-sulfanilamida, 4-isopropoxi-benzoilsulfanilamida, N-dimetil-acroil-sulfanilamida.

La sulfanilamida tiene una acción muy débil y fugaz, de un 15 % que desaparece en cuatro a seis horas.

El derivado acetílico posee un efecto más duradero, de unas doce horas, y más intenso, de un 23 %. Los dos compuestos benzoilados son los que manifiestan mayor actividad y ésta es más duradera.

Summary

Comparative study between the hypoglycemic action of several sulfonamides

A study is made of the comparative hypoglycemic action of several sulfonamides, taking as reference that of sulfonilamide, which as can be observed on the graphic provokes a glycemic decrease which reaches a maximum of 13 % six hours after its injection.

It seems that the dimethyl acrylic derivative is easily degraded to sulfonilamide as they have a similar action; on the contrary the acetylic residue is of a more difficult hydrolitic separation and thus, its action is longer lasting.

The two benzoyled compounds are the ones which present a greater activity being it also longer lasting.

Bibliografía

- (1) GARCÍA-BLANCO, J., y ANTÓN, V.: *Rev. esp. Fisiol.*, **14**, 17, 1958.
- (2) GARCÍA-BLANCO, J., y ANTÓN, V.: *Rev. esp. Fisiol.*, **14**, 119, 1958.

