

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

Acción hipoglucemiante de una nueva sulfamida a distintas dosis en perros normales

por

J. García-Blanco y V. Antón

(Recibido para publicar el 15 de junio de 1961)

En un trabajo anterior de este mismo Laboratorio pudo apreciarse que la N (-isopropoxi-benzoil)-p-amino-benzolsulfonamida poseía en el perro una acción hipoglucémica más contenida que otras moléculas de constitución química parecida. Por razones análogas a las que aconsejaron la substitución de la carbutámida (BZ-55) por la tolbutamida (D 860), se nos planteó la conveniencia de substituir en la molécula citada el grupo amino del núcleo bencénico por el metilo en idéntica posición con la esperanza de conservar el efecto retardado hipoglucemiante y disminuir la toxicidad.

A la consecución de este objeto se propuso la síntesis de la N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida.

La síntesis del mencionado cuerpo se ha realizado en la Sección Química del Instituto de Farmacología Española por el Dr. SEGURA, que siguió para ello los pasos siguientes: En primer término por reacción del $\text{CH}_3\text{—ONa}$ con el yoduro de isopropilo y el p-hidroxibenzoato de metilo, se obtuvo el p-isopropoxibenzoato de metilo. Este último, por intermedio de p-isopropoxibenzoato sódico se transformó en el ácido p-isopropoxibenzoico. De éste por reacción con el pentacloruro de fós-

foro, se logró el cloruro del ácido p-isopropoxibenzoico, del cual por reacción con la p-toluensulfonamida se llega a la N- p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida, substancia blanca, cristalina de punto de fusión 171°-173°.

Material y métodos

Para la realización de este trabajo hemos empleado perros de ambos sexos, desechando aquellas perras que pudieran ofrecer dudas de que estuvieran embarazadas.

Los pesos de estos animales han estado comprendidos entre los 5 y los 10 kilogramos.

Se han utilizado un total de 39 animales distribuidos de la forma siguiente : 8 perros a los que se les ha administrado 5 miligramos por kilogramo de peso, 6 animales a los que se les ha administrado 10 mg, 12 de 15 mg, 7 de 100 mg y 6 de 200 mg.

El fármaco (N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida)* ha sido administrado por vía oral mediante una sonda esofágica previamente disuelto el producto en agua bidestilada empleando un volumen de líquido que oscilaba entre los 100 y los 150 c.c. (según la cantidad de producto administrado) en caliente para facilitar la disolución.

Los animales se encontraban en ayuno previo de 48 horas, así como durante el tiempo de la experiencia, permitiéndose únicamente la ingestión de agua.

Las tomas de sangre se realizaban en la arteria o vena femoral a las 4, 6 y 8 horas tras la administración del producto, y a las 24 horas, cuando se administraron 200 mg por kg.

Previamente al sondaje se efectuaba una toma testigo.

La determinación de la glucemia se efectuaba por el Método de Hagedorn-Hensen.

Resultados

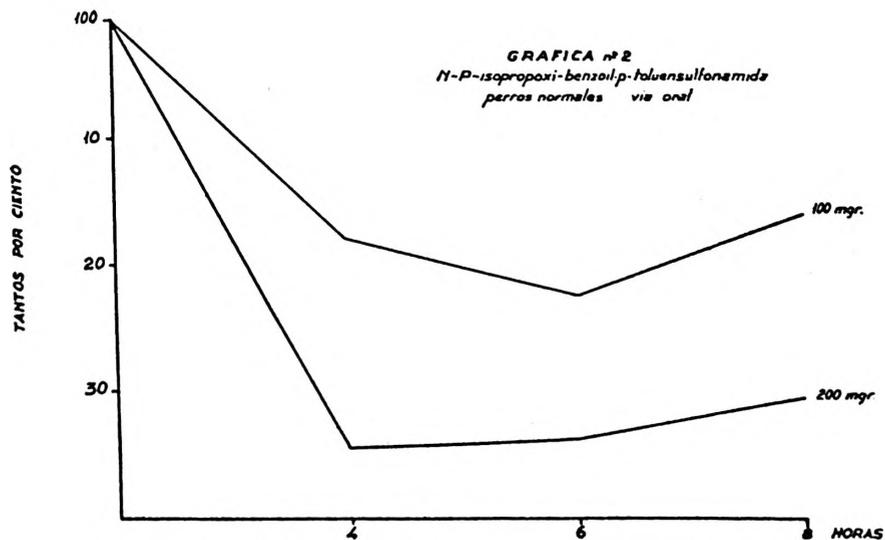
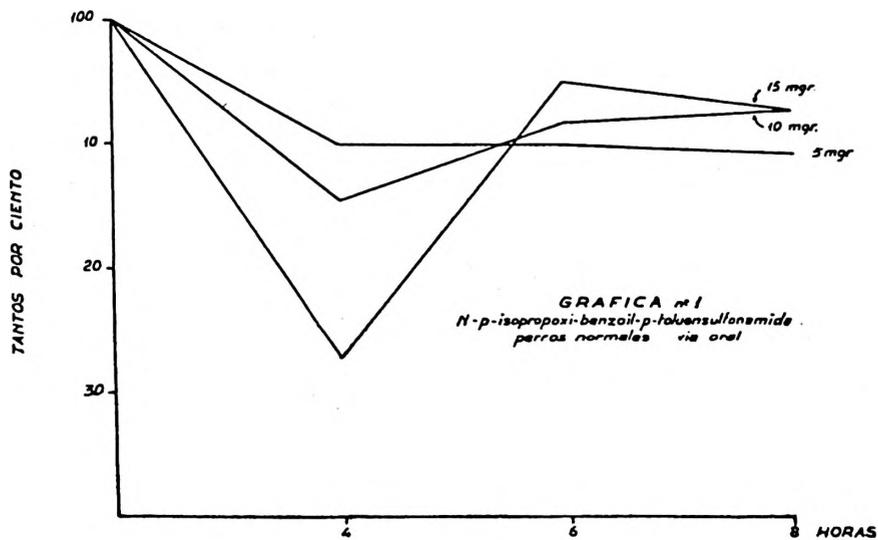
Los resultados obtenidos se expresan en las gráficas adjuntas, la primera de las cuales corresponde a los animales que

* La síntesis de este producto fue realizada por el Instituto de Farmacología Española (Fundación Marqués de Urquijo) por el Dr. R. SEGURA. A éste y al Dr. A. GALLEGO, director del Instituto, agradecemos que pusieran a nuestra disposición el producto necesario para realizar estas investigaciones.

Deseamos hacer constar igualmente nuestro reconocimiento a los señores Internos de la Cátedra de Fisiología: GANDÍA, PIQUER, PACHECO, MARTÍNEZ BUESO, MARQUÉS, VILDOSOLA y PASTOR por la ayuda eficaz y desinteresada que nos han prestado.

se les ha administrado una dosis comprendida entre 5 y 15 miligramos de fármaco por kilogramo de peso, y la segunda gráfica los animales cuyas dosis oscilan entre 100 y 200 miligramos.

Vemos que la gráfica primera posee su máxima hipoglucemia en las dosis de 15 mg a las 4 horas con un 27 % ascendiendo a las 6 horas hasta un 5 % y descendiendo a un 8 % a las 8 horas las dosis de 5 miligramos, no posee apenas va-



riación, puesto que los pequeñísimos descensos de un 10 % a las 6 horas y un 11 % a las 8 horas. Sin embargo, en la dosis de 10 mg vemos que aun cuando a las 4 horas el descenso es de un 14 % (es decir, no tan pronunciado como lo es a la dosis de 15 mg, que es un 27) continúa en hipoglucemia menos acentuada a las 6 horas con un 9 % y sigue a las 8 con un 8 %.

Según la segunda gráfica, vemos que de las dos dosis ensayadas, es decir, la de 100 y 200 miligramos por kilogramo, esta última resulta comparativamente la más efectiva, pues alcanza unos descensos de un 34 % a las 4 horas, un 34 %

N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida

Perros normales		Vía oral		5 mg./kg.
Perro	Glucemia inicial	Glucemia a las 4 h.	Glucemia a las 6 h.	Glucemia a las 8 h.
1	0,94	0,92	0,95	0,83
2	0,95	0,68	0,93	0,93
3	0,88	0,85	0,80	0,80
4	0,95	0,95	0,95	0,95
5	1,00	1,04	1,00	1,00
6	1,36	1,02	0,84	0,90
Medias	1,01	0,91	0,91	0,90
Tantos por cien	100 %	-10 %	-10 %	-11 %

N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida

Perros normales		Vía oral		10 mg./kg.
Perro	Glucemia inicial	Glucemia a las 4 h.	Glucemia a las 6 h.	Glucemia a las 8 h.
1	0,99	0,85	0,83	0,78
2	1,23	0,88	1,16	0,96
3	0,86	0,68	0,72	0,79
4	1,01	0,88	0,82	1,03
5	1,05	1,02	1,00	1,04
6	0,94	0,94	1,00	1,02
Medias	1,01	0,87	0,92	0,93
Tantos por cien	100 %	-14 %	-9 %	-8 %

a las 6 y un 31 % a las 8; la dosis de 100 mg da unas hipoglucemias de un 18 % a las 4 horas, un 22 % a las 6 y un 15 % a las 8.

Con la dosis de 200 mg hemos realizado una toma de sangre a las 24 horas con el fin de observar si continuaba siendo efectiva, al igual que sucedía con la 4-isopropoxi-benzoil-sulfamida (7) observándose que permitía la hipoglucemia con un 14 %.

N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida

Perros normales		Vía oral		15 mg./kg.
Perro	Glucemia inicial	Glucemia a las 4 h.	Glucemia a las 6 h.	Glucemia a las 8 h.
1	0,85	0,76	0,92	0,90
2	0,84		1,01	1,21
3	1,10	0,80	0,88	
4	0,94	0,88	1,09	1,08
5	0,74	0,73	0,65	0,70
6	1,03	0,85	0,81	1,07
7	1,17	1,02	1,10	1,01
8	1,06	0,96	1,04	1,05
9	0,99	0,86	0,85	0,77
10	1,01	0,81	0,68	1,00
11	0,73		0,90	0,90
12	0,72	0,54	0,76	0,72
Medias	0,93	0,82	0,89	0,94
Tantos por cien	100 %	-27 %	-5 %	-8 %

N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida

Perros normales		Vía oral		100 mg./kg.
Perro	Glucemia inicial	Glucemia a las 4 h.	Glucemia a las 6 h.	Glucemia a las 8 h.
1	0,89		0,77	0,79
2	0,80	0,57	0,52	0,50
3	0,89	0,51	0,59	0,53
4	0,88	0,80	0,62	0,73
5	0,83	0,88	0,86	0,69
6	0,78		0,68	0,59
7	0,83	0,67	0,61	0,61
Medias	0,84	0,69	0,66	0,63
Tantos por cien	100 %	-18 %	-22 %	-15 %

N-p-isopropoxi-benzoil-p-toluensulfonamida

Perros normales		Vía oral		200 mg./kg.
Perro	Glucemia inicial	Glucemia a las 4 h.	Glucemia a las 6 h.	Glucemia a las 8 h.
1	1,06	0,66	0,70	0,70
2	0,95	0,64	0,58	0,65
3	0,88	0,64	0,48	0,61
4	0,91	0,67	0,73	0,67
5	1,01	0,64	0,72	0,65
6	0,94	0,58	0,62	0,71
Medias	0,95	0,63	0,63	0,66
Tantos por cien	100 %	-34 %	-34 %	-31 %

Discusión

Conforme se supuso al proponernos investigar los efectos de esta molécula, se deduce que desciende el nivel glucémico en el perro normal en importante proporción y a ciertas dosis, este descenso se mantiene durante 24 horas.

Operando con 200 miligramos por kilogramo, la hipoglucemia es muy marcada alcanzando un descenso de menos de 34 % a las 4 y 6 horas, y un 31 % a las 8 horas, manteniéndose la hipoglucemia con un 14 % a las 24 horas de ingerir el producto.

Con 100 miligramos por kilogramo de peso obtenemos una hipoglucemia de un 18 % a las 4 horas, un 22 % a las 6 horas y un 15 % a las 8 horas.

Las otras tres dosis ensayadas que figuran en la gráfica I, es decir, 15, 10 y 5 mg, la primera es la que manifiesta una mayor hipoglucemia a las 4 horas que alcanza un 34 %, frente a las otras que en ese tiempo dan un 14 y 10 %, respectivamente. Por el contrario a las 6 horas la dosis de 15 mg da una hipoglucemia de un 5 % frente a las otras que dan un 9 y un 10 %, respectivamente. Finalmente a las 8 horas las dosis de 15 y 10 mg dan una hipoglucemia de un 8 %, frente a la de 5 que la da de un 11 %.

No se ha hecho el estudio de la concentración del producto en sangre y de su eliminación por la orina, por lo que desconoce la rapidez de excreción del producto, así como las relaciones existentes entre el nivel glucémico y concentración hemática de esta substancia. Tampoco estamos orientados respecto a la velocidad y mecanismo de su degradación y detoxicación.

Pese a ello y por simple analogía con tolbutamina y la cloropropanida, sospechamos que la sustitución del grupo CH₃ en posición para por el Cl ha de tener por consecuencia un retraso en la eliminación y degradación del producto con el consiguiente aumento en su acción hipoglucemiante, así como en la duración de dicho efecto.

Resumen

En el estudio de las propiedades hipoglucemiantes de este cuerpo, se ha investigado no sólo la duración del descenso glucémico provocado por una dosis determinada, sino también la relación existente entre dosis administradas y la persistencia de un nivel glucémico bajo.

Se han utilizado dosis de 5, 10, 15, 100 y 200 mg. por kg. de peso, y determinado el nivel glucémico a las 4, 6 y 8 horas, que en las dosis altas se ha ampliado a 24 horas [esta determinación está justificada por los resultados obtenidos anteriormente en el 4-isopropoxi-benzoil-sulfanilamida (7)].

La dosis de 5 mg. por kilogramo produce un débil descenso glucémico de un 10 %. Con la de 10 mg. se obtiene un descenso medio de un 14 % a las 4 horas, que tiende a normalizarse a las horas 6.^a y 8.^a. La dosis de 15 mg. por kg. provoca a las cuatro horas una hipoglucemia de menos de 27 % que casi desaparece a las 6 y 8 horas.

La administración de dosis mayores da como resultado principal que el bajo nivel glucémico se mantenga durante varias horas, así con 100 mg. por kg. La glucosa sanguínea se mantiene desde la hora 4.^a a la 8.^a entre menos 15 y menos 22 %. Con 200 mg. por kg. la hipoglucemia es de menos de 31 a menos 34 % a las horas citadas y a las 24 horas todavía conserva un nivel de menos 14 %.

Teniendo en cuenta los resultados que preceden y los obtenidos con el empleo de la cloropropamida, debe esperarse que la sustitución en la molécula objeto de este estudio del grupo metílico en posición para por un Cl, tendrá por consecuencia una ulterior prolongación del efecto hipoglucemiante.

Summary

Hypoglycemic action of a new sulfonamide, in different doses, in normal dogs

The hypoglycemic properties of the N-p-isopropoxy-benzoyl-p-toluenesulfonamide are studied. We have investigated, not only the duration of the glycemic drop brought on by a determined dose, but also the relation existing between the dose administered and the persistence of a low glycemic level.

We have used doses of 5, 10, 15, 100 and 200 mg. per Kg of weight, and have determined the glycemic level at 4, 6 and 8

hours, which in elevated doses has been extended to 24 hours [this determination was justified by the results previously obtained with 4-isopropoxy-benzoil-sulfanilamide (7)].

The dose of 5 mg per Kg produces a slight glycemc drop of about 10 %. With the 10 mg dose one obtains an average drop of about 14 % at 4 hours, which tends to decome normal at 6 and 8 hours. The dose of 15 mg provokes, at 4 hours, a hypoglycemia of minus 27 %, which practically disappears at 6 and 8 hours.

The principal result obtained from the administration of larger doses has been that low glycemc level remains unchanged for several hours. Thus, with 100 mg, it remains, from the fourth to the eighth hour, at between minus 15 % and minus 22 %. With 200 mg, the hypoglycemia varies between minus 31 % and minus 34 % at the hours quoted, and at 24 hours it still maintains a level of minus 14 %.

If we take into account the proceeding results, and those obtained with the use of chloroprapamide, we must suppose that the substitution, in the molecule under consideration, of the methylic group in para position by a Cl, will have as a consequence a further prolongation of the hypoglycemc effet.

Bibliografía

- (1) ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 15, 91, 1959.
- (2) ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 14, 9, 1958.
- (3) ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 16, 3, 1960.
- (4) ANTÓN, V. y GONZÁLEZ REY, M.: *IV Jor. Bio. Latinas*. Montpellier, 1957.
- (5) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 14, 17, 1956.
- (6) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 14, 119, 1958.
- (7) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 14, 123, 1958.
- (8) GARCÍA-BLANCO, J. y ANTÓN, V.: *An. Ins. Farm. Esp.* Vol. VII, 1958.
- (9) GONZÁLEZ REY, M. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 13, 9, 1957.
- (10) GONZÁLEZ REY, M. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 13, 195, 1957.
- (11) LOUBATIERES, A.: *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1957.
- (12) MARCO, V. y ANTÓN, V.: *R. esp. Fisiol.*, 15, 119, 1959.