



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS DE  
HIPOGLUCEMIANTES ORALES I.  
TOLBUTAMIDA. MONOGRAFIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

*Químico Farmacéutico Biólogo*

P R E S E N T A :

GERMAN PALACIOS VELAZQUEZ

MEXICO, D. F.

1980.

M-21727



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE: Q.F.B. ALFREDO GARZON SERRA  
VOCAL: DR. CARLOS RAMON GARCIA  
SECRETARIO: Q.F.B. ANDRES ZUÑIGA PADILLA  
1er. SUPLENTE: Q.F.B. FERNANDO ABADIA CLEMENTE  
2do. SUPLENTE: Q.F.B. HELGI JUNG COOK.

EL TEMA FUE DESARROLLADO EN LA FACULTAD DE QUIMICA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

SUSTENTANTE: \_\_\_\_\_  
PALACIOS VELAZQUEZ GERMAN

ASESOR DEL TEMA: \_\_\_\_\_  
DR. CARLOS RAMON GARCIA.

DEDICO ESTE TRABAJO A:

A MIS PADRES:  
CON CARIÑO Y RESPETO  
Por todo lo mejor de -  
ellos que me han dado.

A MI TIA:  
CON CARIÑO Y RESPETO

A MIS MAESTROS:  
Que me ayudaron a ser -  
un profesionista.

Agradesco al DR. CARLOS RAMON GARCIA  
la ayuda que me dio en la realización  
de este trabajo.

A la Q.F.B. GUADALUPE BUSTAMANTE  
Con cariño.





## INDICE

|   | PAGINAS |
|---|---------|
| INTRODUCCION                            | 1       |
| CAPITULO I. MONOGRAFIA                  | 3       |
| 1.1 Generalidades de la Tolbutamida     | 3       |
| 1.2 Propiedades Fisicoquímicas          | 3       |
| 1.2.1 Nombres químicos y sinónimos      | 3       |
| 1.2.2 Fórmula Condensada y Desarrollada | 3       |
| 1.2.3 Peso Molecular                    | 4       |
| 1.2.4 Descripción                       | 4       |
| 1.2.5 Solubilidad                       | 4       |
| 1.2.6 pKa                               | 4       |
| 1.2.7 Ensayos de Identidad              | 4       |
| 1.2.8 Ensayos de Pureza                 | 5       |
| 1.2.8.1 Contenido                       | 5       |
| 1.2.8.2 Pérdida al secado               | 5       |
| 1.2.8.3 Selenio                         | 5       |
| 1.2.8.4 Metales Pesados                 | 5       |
| 1.2.8.5 Sulfonilurea                    | 5       |
| 1.2.9 Punto de fusión                   | 5       |
| 1.2.10 Forma Farmacéutica               | 5       |
| 1.2.10.1 Dosis                          | 7       |
| 1.2.10.2 Estabilidad.                   | 7       |

|          |         |   |    |
|----------|---------|---|----|
| CAPITULO | II.     | OBTENCION DE LA TOLBUTAMIDA                                 |    |
|          | 2.1     | Patentes  | 8  |
|          | 2.2     | Preparación   | 8  |
| CAPITULO | III.    | DETERMINACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA TOLBUTAMIDA. |    |
|          | 3.1     | Determinación Cualitativa                                   | 10 |
|          | 3.1.1   | Extracción  | 10 |
|          | 3.2.1   | Cromatografía   | 10 |
|          | 3.1.3   | Espectro de Absorción Ultra <u>violeta</u> .                | 10 |
|          | 3.1.4   | Espectro de Absorción Infra <u>rojo</u>                     | 10 |
|          | 3.2     | Determinación Cuantitativa                                  | 12 |
|          | 3.2.1   | Métodos Químicos  | 12 |
|          | 3.2.1.1 | Titulación ácido-base acuoso                                | 12 |
|          | 3.2.1.2 | Titulación ácido-base no acuoso                             | 12 |
|          | 3.2.1.3 | Espectrofotométrico   | 12 |
|          | 3.2.1.4 | Cromatografía de extracción y partición.                    | 14 |
|          | 3.2.2   | Métodos de análisis en flui <u>dos biológicos</u>           | 16 |
|          | 3.2.2.1 | Ultravioleta  | 16 |
|          | 3.2.2.2 | Dinitrofluorobenceno  | 16 |
|          | 3.2.2.3 | Cromatografía de Gas-Líquido                                | 17 |

|              |   |    |
|--------------|---|----|
| 3.2.2.4      | Cromatografía de Líquidos de Alta Presión | 18 |
| 3.2.2.5      | Espectrometría de Masas.                  | 19 |
| CAPITULO IV. | ASPECTOS FARMACOLOGICOS                   |    |
| 4.1          | Etiología de la enfermedad                | 20 |
| 4.2          | Mecanismo de Acción                       | 21 |
| 4.3          | Indicaciones                              | 22 |
| 4.4          | Vía de Administración                     | 22 |
| 4.5          | Efectos colaterales                       | 22 |
| 4.6          | Contraindicaciones                        | 23 |
| CAPITULO V.  | ASPECTOS CLINICOS                         | 24 |
| CAPITULO VI. | FARMACOCINETICA Y BIOFARMACIA             | 31 |
| 6.1          | Farmacocinética                           | 31 |
| 6.1.1        | Absorción                                 | 31 |
| 6.1.2        | Distribución                              | 33 |
| 6.1.3        | Metabolismo                               | 36 |
| 6.1.4        | Excreción                                 | 39 |
| 6.1.5        | Modelos Farmacocinéticos                  | 40 |
| 6.2          | Biodisponibilidad                         | 42 |
| 6.2.1        | Factores que afectan la-biodisponibilidad | 44 |
| 6.3          | Bioequivalencia                           | 45 |

|               |                                       |    |
|---------------|---------------------------------------|----|
|               |                                       | IX |
| CAPITULO VII. | ASPECTOS SOCIOECONOMICOS              | 49 |
| 7.1           | Demanda Nacional Aparente             | 49 |
| 7.2           | Fracciones Arancelarias               | 49 |
| 7.3           | Disponibilidad de Materia<br>Prima    | 49 |
| 7.4           | Consumo de Tolbutamida                | 53 |
| 7.5           | Mortalidad causada por -<br>diabetes. | 53 |
| CAPITULO VIII | DISCUSION Y CONCLUSIONES              | 57 |
| CAPITULO IX.  | BIBLIOGRAFIA.                         | 60 |

## INTRODUCCION.

La diabetes mellitus es un padecimiento crónico, hereditario, debido a un trastorno del metabolismo intermedio, principalmente de los carbohidratos.

La diabetes mellitus, en la República Mexicana, tiene una prevalencia cercana al 2% en población general y es una causa importante de mortalidad.

El 80% de los pacientes diabéticos toman hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus; entre dichos hipoglucemiantes orales se encuentran las sulfonilureas, en especial la Tolbutamida.

En 1978 se importó un total de 72449 kg., de Tolbutamida con un valor de \$12,186,056. El consumo de Tolbutamida por el IMSS de los años de 1971 a 1974 fue de 4,462,474 unidades, encontrándose se entre los fármacos cuya adquisición representó el 50% de las compras por el IMSS, en 1974.

A pesar de su elevado consumo poco se sabe, en nuestro medio, acerca de la farmacocinética, efectos indeseables, régimen de dosificación correcto, o bioequivalencia de productos comerciales, de este fármaco.

Debido a la importancia terapéutica y económica de la Tolbutamida fue el propósito de este trabajo, analizar los aspectos Biofarmacéuticos, -

clínicos, farmacológicos, etc.

El capítulo I, describe las características generales de este fármaco; el capítulo II, métodos de obtención de la Tolbutamida; el capítulo III, trata las determinaciones cualitativas y cuantitativas; el capítulo IV, trata de su aspecto farmacológico; capítulo V, de los aspectos clínicos; capítulo VI, de su Farmacocinética y Biofarmacia; capítulo VII, aspectos socio-económicos; capítulo VIII, presenta una discusión breve de los temas tratados y conclusiones; capítulo IX, lista de bibliografía citada.

## CAPITULO I

## MONOGRAFIA

## 1.1 Generalidades

La tolbutamida es una sulfonilurea con acción hipoglucemiante oral.

Se emplea en el tratamiento de la diabetes mellitus.

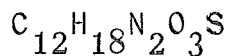
## 1.2 Propiedades Fisicoquímicas. (1,2)

## 1.2.1 Nombres químicos y sinónimos

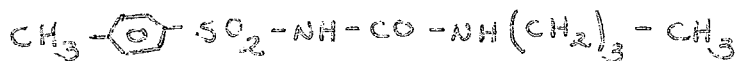
1 butil-3-(p-tolisulfonil)urea; D 860; tolilsulfonilurea; 3- (p-tolil-4-sulfonil)-1-butilurea; N-n-butyl-N'-Tosilurea; N'-4-Metilbenzensulfonil-N"-butilurea; N-(sulfonil-p-metilbenceno)-N'-N-butilurea; Orinase; Rastinon; Diabuton; Diabetamid; Mobenol; Toluina; Diaben; Diabesan; Oterven; Orabet; Oralin; Artosis; Dolipol; Tobutona; Willbutamida; U 2043; Tolbutamida. (3).

## 1.2.2 Fórmula Condensada y Desarrollada

Fórmula Condensada:



Fórmula Desarrollada:



1.2.3 Peso Molecular 270.35

1.2.4 Descripción

Polvo blanco o prácticamente blanco cristalino. Es ligeramente amargo y prácticamente inodoro.

1.2.5 Solubilidad

Prácticamente insoluble en agua; soluble 1 en 10 de alcohol y 1 en 3 de acetona; soluble en cloroformo; ácidos minerales y soluciones de hidróxidos alcalinos.

1.2.6 pKa 5.3

1.2.7 Ensayos de Identidad

A: El espectro de absorción infrarrojo de la dispersión en un aceite mineral exhibe un máximo solamente a la misma longitud de onda que una preparación similar de un patrón de referencia de tolbutamida; La figura No. 1 muestra el espectro de absorción de la tolbutamida en el infrarrojo.

B: A 200 mg adicione 16 ml de ácido sulfúrico diluido (1 a 2), reflujar por 30 minutos. Hacer la solución fuertemente alcalina con solución de hidróxido de sodio (1 a 5); destilar por arrastre de vapor por 30 minutos y recibir el destilado en 20 ml. de ácido clorhídrico diluido (1 a 100).

A un mililitro de la solución que contiene el destilado adicionar 100 mg de acetato de sodio y 10 ml de solución reguladora de borato alcal-



lino pH 9.4. Enfriar la solución en un baño de hielo por 10 minutos adicionar un mililitro de p-nitroanilina T.S. preparada recientemente; dejar reposar por 20 min y adicionar gota a gota 2 ml de solución de hidróxido de sodio (1 a 10) se produce un color naranja rojo.

### 1.2.8 Ensayos de Pureza.

#### 1.2.8.1 Contenido

La tolbutamida contiene no menos del 98% y no más del 101.0% de  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ , calculado en base seca.

#### 1.2.8.2 Pérdida al secado

Secar a 105° por 3 hrs; No pierde más del 0.5% de su peso.

#### 1.2.8.3 Selenio: 0.003%

#### 1.2.8.4 Metales Pesados: 0.002%

#### 1.2.8.5 Sulfonilurea:

Disolver 500 mg en 10 ml de amoniaco diluido T.S. (1 en 10): No ocurre más que una débil opalescencia.

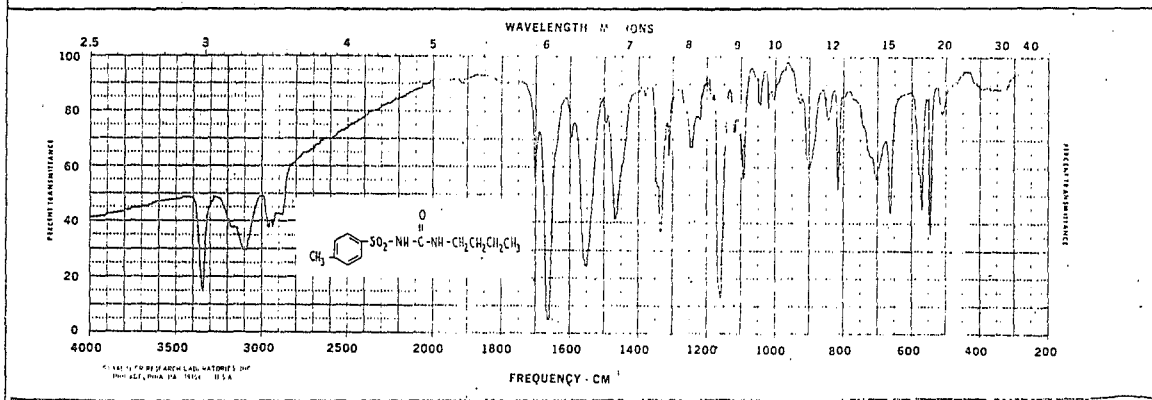
#### 1.2.9 Punto de fusión

De 128.5 - 129.5°C

#### 1.2.10 Forma Farmacéutica

Tabletas de 500 mg.

1-BUTYL-3-(p-TOLYLSULFONYL)UREA



C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S

M.V. 270.35

M.P. 120-121°C

KBr Wafer

Figura No. 1 Espectro de absorción de infrarrojo de Tolbutamida.

### 1.2.10.1 Dosis

Inicialmente 500 mg dos veces al día. La dosis es gradualmente ajustada hasta adecuar una mínima cantidad para controlar los niveles de glucosa en sangre y establecer la glucosuria.

Dosis de mantenimiento: Se administra en cantidades divididas de 500 mg a razón de 2 g diariamente. Cantidades mayores de 3 g diariamente no producen un mejor resultado que las dosis pequeñas. El fármaco se administra por lo menos de 5 a 7 días para determinar la efectividad. (4)

### 1.2.10.2 Estabilidad

Las tabletas de Tolbutamida expuestas a una temperatura de 70°C y a una humedad relativa del 75%, después de 45 días, pierden el 47% de su potencia. Los productos de descomposición son: La p-toluenosulfonamida y la N-butilamina (5).

## CAPITULO II. OBTENCION DE LA TOLBUTAMIDA

### 2.1 Patentes

Para la obtención de la Tolbutamida se establecieron las siguientes patentes:

Patente Británica 808,071 y Aumüller, Herr, Alemania: patente 1,066,575 (ambas en 1959 para Hoechst) Rusching et. al, Patente de los Estados Unidos, 2,086,158 (1961 para Up John) (3)

### 2.2 Preparación

El tolueno es tratado con ácido clorosulfónico obteniéndose el cloruro de p-toluenosulfonilo, el cual es convertido a p-toluenosulfonamida por interacción con amoníaco: Se efectúa una condensación de la sulfonamida con cloroformiato de etilo en presencia de piridina u otro catalizador básico, obteniéndose el ester-N-p-tolueno sulfonil carbamato de etilo. Se efectúa una aminólisis con butilamina en solución de eter monometílico de glicol etilénico; Produciéndose la Tolbutamida; el disolvente es removido por destilación; posteriormente se añade agua.

La Tolbutamida cruda obtenida se disuelve en una solución diluida de amoníaco; la solución se decolora con carbón activado y se precipita con ácido clorhídrico; se cristaliza en etanol al 50% (6). Ver secuencia de las reacciones en la Figura No. 2.

Otro método de obtención es a partir de isocianato de butilo y 4-toluenosulfonamida sódica, como se muestra en la Figura No. 3.

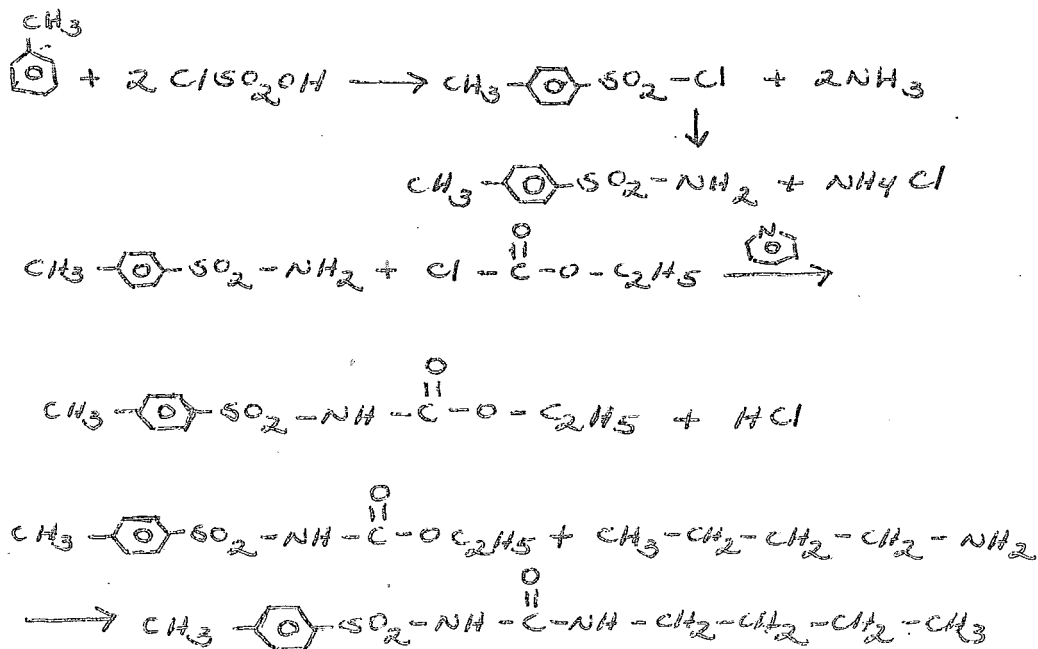


Figura No. 2. Obtención de Tolbutamida.

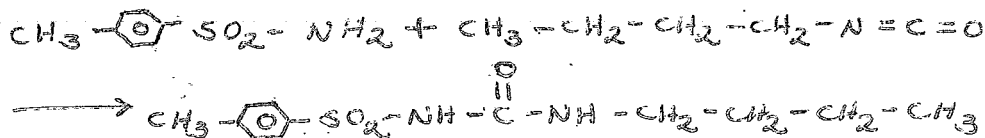


Figura No. 3. Obtención de la Tolbutamida a partir de p-toluenosulfonamida y butil isocianato.

## CAPITULO III. DETERMINACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE LA TOLBUTAMIDA.

### 3.1 Determinación Cualitativa.

#### 3.1.1 Extracción

La Tolbutamida puede ser extraída de soluciones neutras con cloroformo y posteriormente identificada.

#### 3.2.1 Cromatografía

a) Cromatografía en papel: Sistema PI Rf-0.96 revelador: (agente rocío de verde de bromocresol, reacción débil), (7).

b) Cromatografía en capa fina; Sistema TI Rf 0.76 revelador: (agente, rocío de iodo platino acidificado, reacción positiva), (7).

#### 3.1.3 Espectro de Absorción Ultravioleta.

El espectro de absorción en el ultravioleta de la Tolbutamida en etanol da sus máximos a 228 nm (E 1% 1 cm 500), 257 nm (E 1% 1 cm 22), 262 nm (E 1% 1 cm 26), 267 nm (E 1% 1 cm 25) y 274 nm (E 1% 1 cm 22). La figura No. 4 muestra el espectro de absorción de la tolbutamida en el ultravioleta.

#### 3.1.4 Espectro de Absorción Infrarrojo.

Con discos de Bromuro de Potasio. Los principales picos son: A 1157 ó 1658. B 1336 ó 1555 (7). Ver la Figura No. 1.

1-BUTYL-3-p-TOLUENESULFONYLUREA

5797 UV

SADTLER

01962



IR 18272

Mol. Form.  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$   
Mol. Wt. 270.36 M. P. 120-121°C  
Source S. H. Bakar, University of Alexandria

Conc. g/L A- 0.1 B- 0.1 C- 0.1 D- 0.01  
Slit 0.2mm 0.2mm 0.2mm 0.2mm  
 $\lambda$ Max. 274m $\mu$  268m $\mu$  263m $\mu$  228m $\mu$   
Solvent Methanol  
Cell 1 cm

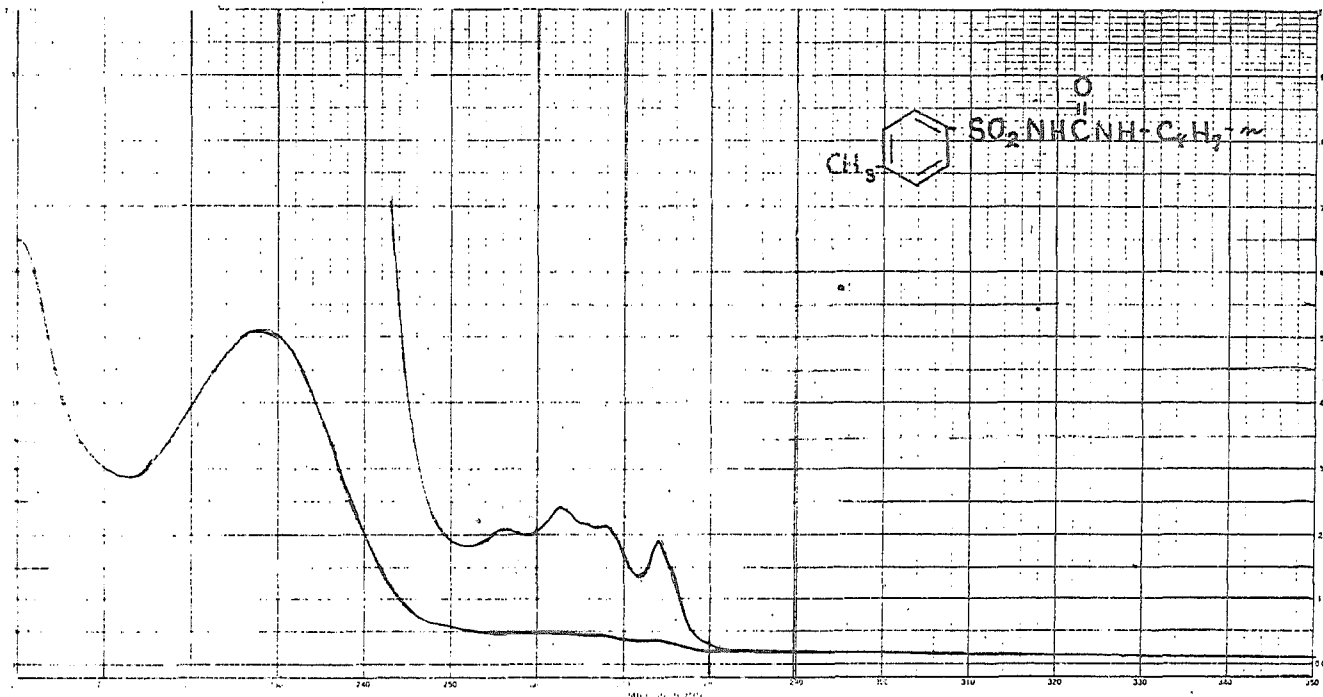


Figura No. 4. Espectro de Absorción de la Tolbutamida en el ultravioleta.

### 3.2 Determinación Cuantitativa.

#### 3.2.1 Métodos Químicos

##### 3.2.1.1 Titulación ácido-base acuoso.

Este método aparece en la farmacopea (1)- es fácil y rápido pero se usa para el fármaco en forma pura.

Se disuelve cerca de 500 mg de Tolbutamida, pesada con exactitud, en 30 ml de alcohol neutralizado, se adicionan 20 ml de agua y fenolftaleína T.S. se titula con hidróxido de sodio 0.1 N. Cada mililitro de hidróxido de sodio equivale a 27.04 mg de  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ .

##### 3.2.1.2 Titulación ácido-base no acuosa

Este método mencionado por Argawal y col, (8), es fácil y rápido y tiene la ventaja de que se puede analizar tanto el fármaco en forma pura como a partir de comprimidos.

La Tolbutamida en comprimidos o en forma pura se disuelve en tetrametilurea y se titula con metóxido de Litio 0.1 N en benceno-metanol. El punto final se determina visualmente con cristal violeta al 0.2% en tolueno como indicador o potenciométricamente. El rango de recuperación es de 98.8 a 101.6%.

##### 3.2.1.3 Espectrofotométrico

Este método aparece en la farmacopea (1)- y se usa para comprimidos.



Pulverice no menos de 20 tabletas; pese una porción de polvo correspondiente a un equivalente de cerca de 200 mg de Tolbutamida y transfíralos a un matraz volumétrico de 200 ml. Adicione cloroformo hasta la marca de aforo y mezcle.

Filtre una porción de la solución de cloroformo, previniendo pérdidas por evaporación. Pipetee una alícuota de 20 ml de solución a un embudo de separación de 125 ml.

Extraiga la solución de cloroformo con cuatro porciones de 15 ml de solución de NaOH (1 en 250). Los extractos reunidos se acidifican con ácido clorhídrico y se extraen con cuatro porciones de 20 ml de cloroformo; lleve los extractores a un matraz volumétrico de 100 ml afore con cloroformo y mezcle.

Prepara una solución que contenga 20 mcg/ml en cloroformo previamente agitado con solución al 1% de ácido clorhídrico.

Concomitantemente determine las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a una longitud de onda de 263 nm en un espectrofotometro usando el cloroformo previamente agitado con solución al 1% de ácido clorhídrico como blanco.

Calcule la cantidad de  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$  en mg de la porción de comprimidos tomados, mediante la ecuación 1.

$$C_T = C (A_m/A_{ref}) \quad \text{Ecuación (1)}$$

donde:

$C_T$  = Cantidad de mg de Tolbutamida en la muestra

$C$  = Es la concentración en mcg/ml de referencia de Tolbutamida

$A_m$  = Absorbancia de la muestra

$A_{ref}$  = Absorbancia de la referencia.

#### 3.2.1.4 Cromatografía de extracción y partición

La cromatografía de partición de pares iónicos, ampliamente usada para la determinación de aminas farmacéuticas, también se ha empleado en sustancias ácidas. Esta técnica es rápida y simple; es altamente selectiva y además los fenómenos de partición son precisos para un estudio cuantitativo.

La tolbutamida es prácticamente insoluble en agua, pero es soluble en soluciones alcalinas en virtud de ser un ácido débil ( $pK_a$  5.3). En soluciones fuertemente alcalinas de hidróxidos de amonio cuaternario, es posible la extracción del ácido libre con cloroformo. En base a esto, Doyle, D. F. y Barkans (9), introdujeron el método siguiente:

La columna se empaca en la base con fibra de vidrio como soporte; se mezclan 2 g de celita 545 y un mililitro de ácido fosfórico 0.5 N y se transfieren a la columna. Se mezclan 2 g de hidróxido de tetraetil amonio y se adiciona a la columna. Se muelen aproximadamente 20 tabletas de Tolbutamida. Se pesa una porción del polvo equivalen

te a 20 mg de Tolbutamida y se transfieren a un matraz de 150 ml. se adiciona 2 mililitros de solu--ción de hidróxido de tetraetilamonio y se agita 2--min. Se adiciona 3 g de celita, se mezcla y transfiere cuantitativamente a la columna, siendo ésta--la fase inmóvil. Un gramo de celita se muele con--2-3 gotas de agua y se adiciona a la columna. Se--prelava la columna con 100 ml de cloroformo al 50% en isoctano, removiendo así los materiales extra--ños. Se eluye con 95 ml de cloroformo; se eluye --el ion par Tolbutamida-hidróxido de tetraetil amo--nio, al pasar la Tolbutamida por el ácido fosfóri--co, es convertido al ácido libre. Se recibe el --eluato en un matraz volumétrico de 100 ml, se afo--ra y se mezcla. La Tolbutamida de referencià se --disuelve, en cloroformo y se diluye obteniéndose --una concentración conocida de aproximadamente 200--mcg/ml. Se determina la absorbancia del patrón y --de la muestra a 274 nm. Se calcula la cantidad de Tolbutamida en el problema mediante la ecuación --2.

$$C_T = (A/A'_{ref}) 0.1 C \quad \text{Ecuación (2)}$$

donde:

$C_T$  = cantidad mg de Tolbutamida en el problema

A y  $A'_{ref}$  = Absorbancia del problema y absor--bancia de la referencia respectiva--mente.

C = Concentración en mcg/ml de la Tolbutamaida de referencia.

Al ensayar el método estos autores (9) para el patrón encontraron,  $100.5 \pm 0.70\%$  y para los comprimidos comerciales  $100.5 \pm 0.85\%$ .

### 3.2.2 Métodos de análisis en fluidos biológicos

#### 3.2.2.1 Ultravioleta.

Spingler y Kaiser (10), reportaron un método de ultravioleta para la cuantificación de Tolbutamida en fluidos biológicos; el disolvente orgánico (acetato isoamílico) usado para la extracción de la Tolbutamida de la sangre fue evaporado a sequedad y el residuo disuelto en etanol o metanol; dicho residuo se leyó a 228 nm. Este método es poco sensible y selectivo. No se considera la presencia de Hidroxitolbutamida y Carboxitolbutamida.

Shibasaki y col (11), simplificaron el proceso al reextraer la fase del disolvente orgánico con un álcali o una solución amortiguadora; se midió la absorbancia de la capa acuosa acidificada a 230 nm para Tolbutamida e hidroxitolbutamida y a 238 nm para la carboxitolbutamida. Este método es fácil; únicamente se ha aplicado a muestras de sangre y no a muestras de orina. El método es parcialmente selectivo, poco sensible, detecta una concentración de 0.02 mg/ml, es lineal en un rango de concentraciones de 0.02 a 0.1 mg/ml.

#### 3.2.2.2 Dinitrofluorobenceno

Spingler (12) describió un método para la determinación de Tolbutamida en suero; este método fue después aplicado a la determinación de carboxitolbutamida en orina por Nelson y col. (13). La

Tolbutamida y Carboxitolbutamida fueron extraídos de los fluidos biológicos con acetato isoamílico; para acidular la fase orgánica se le adiciona la solución de dinitrofluorobenceno al 0.1%. La mezcla resultante es calentada a 150° C por 5 min y se mide la absorbancia a 380 nm. El acetato isoamílico no solo sirve como un excelente disolvente para la extracción de Tolbutamida y Carboxitolbutamida, sino también como un disolvente que desarrolla color. Este método es aplicable a la determinación de la Tolbutamida y sus metabolitos en la orina.

Este método no es específico ya que interfieren sus metabolitos.

### 3.2.2.3 Cromatografía de Gas-Líquido

El método desarrollado por Vadja y col (14), está basado en el desarrollado por Mac Gee (15) para medir barbituratos, dicho método involucra una extracción con hidróxido de tetrametil amonio y metilación en la columna.

El proceso a seguir es: un mililitro de plasma con 0.5 ml de una solución reguladora de fosfato monosódico 0.3 M, se adicionan a 0.5 ml de quinalbarbitona sódica (a una concentración de 50-mcg/ml como patrón interno). La muestra es extraída con 10 ml de tolueno, agitándose por 2 min y se centrifuga por 7 min. a 1000 g. Se eliminan 8 ml de tolueno y se adicionan 100 mcl de hidróxido de tetrametilamonio al 5% en metanol. Se mezcla por 30 segundos se centrifuga y se inyecta 1 o 2 mcl al cromatografo. La curva de calibración lineal fue obtenida graficando la concentración de Tolbu-

tamida contra las concentraciones más altas de la relación de Tolbutamida metilada/quinalbarbitona metilada. El coeficiente de correlación fué de 0.99. La reproductibilidad de 4.3%. El rango de concentraciones de 10 mcg/ml a 100 mcg/ml. No hay evidencia de que se detecte los metabolitos, el método es simple y rápido.

#### 3.2.2.4 Cromatografía de Líquidos de Alta Presión

Mediante este análisis se trata de evitar el problema mostrado en cromatografía de gas-líquido de la descomposición en la columna y de una respuesta no lineal; es capaz de detectar hasta 2 mcg/ml. de Tolbutamida en suero (16).

Se emplea una simple extracción; no se requiere de la formación de derivados; los metabolitos de la Tolbutamida se eluyen con el disolvente y no interfieren en el análisis. A continuación se describe el procedimiento. Se mezcla un mililitro del plasma con 0.25 ml de la solución del patrón interno (20 mg de Tolbutamida disuelto en un mililitro de hidróxido de sodio 0.1 N y diluido a 50 ml. con agua). Esta mezcla se lleva a pH 3 por la adición de un mililitro de ácido fosfórico 0.15 M. Se extrae el fármaco con 10 ml de eter. Se centrifuga y la capa eterea se separa y evapora a sequedad. El residuo se redisuelve en 0.2 ml de carbonato de amonio 0.1 M y 0.2 ml de dicloruro de etilo. Se inyecta al cromatógrafo 0.02 ml de la fase acuosa (17). La curva de calibración fue lineal de 2 a 160 mcg/ml.

### 3.2.2.5 Espectrometría de Masas.

Dos ventajas de este método en el análisis de fluidos biológicos son que algunos constituyentes pueden ser analizados simultáneamente y que ciertos componentes termicamente lábiles, que no pueden ser analizados por cromatografía de gas, pueden ser analizados por este método (18).

El método es sensible y exacto.

El método seguido es: Se extrae la Tolbutamida del plasma u orina la cual es convertida al derivado N-CH<sub>3</sub> con el tratamiento con diazometano; la metilación incrementa la volatilidad de la Tolbutamida, estabilizandola de una posible degradación térmica. Esta muestra se introduce directamente al aparato.

## CAPITULO IV. ASPECTOS FARMACOLOGICOS

### 4.1 Etiología de la enfermedad

La Diabetes Mellitus es un padecimiento crónico, heredado, debido a un trastorno del metabolismo intermedio principalmente de los carbohidratos, que en su forma completa, se manifiesta por grados variables de hiperglucemia, lesiones de grandes y pequeños vasos y trastornos neurológicos (19). Esta definición excluye algunos padecimientos capaces de producir hiperglucemia pero que tienen una etiología conocida por ejemplo la destrucción de tejido pancreático o el exceso de hormonas antagonistas de la insulina, y que se conocen como formas de diabetes mellitus secundaria. Habitualmente, antes de llegar a forma clínica completa con hiperglucemia, sintomatología clásica y lesiones vasculares o neurológicas avanzadas, el paciente genéticamente predispuesto a la diabetes libra un combate dinámico contra la herencia y contra una serie de factores ambientales precipitantes entre los que destacan la edad, obesidad, multiparidad, vida sedentaria, stress. Durante esta lucha el diabético atraviesa por diferentes etapas que se caracterizan por un deterioro progresivo de la tolerancia a los carbohidratos y por la aparición de lesiones vasculares cada vez más severas. Estos cambios probablemente se deben, en última instancia, a una disminución también progresiva de la insulina disponible. Durante la diabetes sintomática aparece la hiperglucemia espontánea de ayunas o postprandial que es la manifestación más ostensible de los trastornos metabólicos originados por la deficiencia de insulina, pero que también -



incluyen hiperlipidemia e hiperamino-acidemia.

La diabetes mellitus suele adoptar dos tipos clínicos: el lábil o del joven y la estable o del adulto. En el primero, la deficiencia de insulina es absoluta y el cuadro clínico suele presentarse con polidipsia, poliuria, fatiga y pérdida de peso con progresión rápida de la sintomatología y aparición de cetoacidosis y coma, en el segundo, la deficiencia de insulina suele ser relativa y la polidipsia, poliuria y pérdida de peso son a menudo moderados y se cambian con otras manifestaciones clínicas como vulvovaginitis, balanitis, funguncolisis, visión borrosa, fatiga, polifagia, impotencia y parestesia o calambres con poca tendencia a la cetosis y más al coma hiperosmolar.

#### 4.2 Mecanismo de Acción.

La acción primaria de la Tolbutamida ha sido atribuida a la estimulación directa de las células pancreáticas para liberar insulina (20).

Hay dos sitios de acción de la Tolbutamida; la estimulación de adenil ciclasa (21), y/o la inhibición de la fosfodiesterasa (22,23). Se ha postulado (24) que la Tolbutamida ejerce su acción farmacológica por interacción con la membrana plasmática mediada por la adenil ciclasa.

La Tolbutamida no pasa a través de la membrana de la célula, sino que es la fosfodiesterasa inhibida la que se une a la membrana (25).

### 4.3 Indicaciones

La Tolbutamida se prescribe en diabetes - mellitus cuando:

- a) No se pueda controlar al paciente con dieta exclusiva
- b) Se requiera una dosis diaria de insulina inferior a 30 U.
- c) Con menos de 10 años de evaluación
- d) Que no se haya aplicado insulina durante tiempo prolongado.
- e) En casos de diabetes en niños solo el especialista podría prescribirla (26).

4.4 Vía de Administración: Oral

### 4.5 Efectos colaterales

Los efectos colaterales observados con mayor frecuencia son gastrointestinales, anorexia, - pirosis, dolor epigástrico y diarrea; siguen en - frecuencia los efectos indeseables cutáneos; erupción cutánea, y fotosensibilidad; los efectos hematológicos son de mayor seriedad pero generalmente reversibles al discontinuar el fármaco: leucopenia agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, y anemia hemolítica. Por último, los efectos colaterales hepáticos; colestasis, ictericia y elevación de la fosfatasa alcalina.

La hipoglucemia es un efecto colateral - que en ocasiones no ocurre por sobredosis, sino - que se presenta en pacientes, como los ancianos - con una susceptibilidad aumentada al fármaco, esto significa que aun a la dosis recomendada pueden desarrollar hipoglucemia severa y aún como diabético (26,27).

#### 4.6 Contraindicaciones.

- a) Diabetes juvenil
- b) Diabetes del adulto tipo juvenil
- c) Diabetes de evaluación larga
- d) En pacientes que han recibido durante mucho tiempo insulina
- e) En caso de requerirse 30 U o más de in sulina diaria.
- f) Cetoacidosis diabético
- g) Durante intervenciones quirúrgicas
- h) Complicado con infecciones
- i) Al emplearse glucocorticoides que causan hiperglucemia
- j) Pacientes con Acromegalia
- k) Mujeres embarazadas
- l) Niños, solo el especialista puede pres cribir.

## CAPITULO V ASPECTOS CLINICOS

A continuación se presentan diferentes aspectos clínicos de la Tolbutamida.

Herrera y col (28), describen la inhibi--ción de la ureasa por fármacos relacionados quími--camente con la urea, por ejemplo la Tolbutamida.

La inhibición in-vitro es prácticamente -total a partir de una concentración de 40 mM. Dicha inhibición es una típica inhibición competi--tiva de la Tolbutamida respecto a la ureasa. Sin embargo, la inhibición in-vitro de la ureasa por este compuesto podría no ser de gran trascendencia--práctica, debido a que la dosis normalmente usada--en la clínica no suele ser superior a los 2 g (7.5 mM) de Tolbutamida en 24 horas.

La insuficiencia renal crónica conlleva -un trastorno en el metabolismo de los carbohidra--tos; en este existen, como hechos fundamentales, -una intolerancia a la glucosa y una sensibilidad -a la insulina de efecto retrasado, atribuidos a un antagonismo frente a la acción de la insulina y a una prolongación de la vida media de esta hormona, respectivamente. En un estudio de Garcia-Ramos y--col (29), se aplicó a 30 personas (15 con insufi--ciencia renal crónica con una depuración renal de--creatinina inferior a 10 ml/min y urea en sangre - $240.06 \pm 61.92$  mg/100 ml, y 15 normales) intrave--nosamente 1 g de Tolbutamida sódica en solución -acuosa. Se tomaron muestras de sangre a los 20, 30, 40 y 60 min después de la inyección. Se observó -

que en los pacientes con insuficiencia renal crónica el descenso glucémico en respuesta a la Tolbutamida intravenosa es de instauración retrasada, prolongándose una vez establecido y de mayor amplitud que la respuesta normal. Este tipo de respuesta, - se correlaciona con el estado urémico, pero no con el grado de insuficiencia renal.

Se ha mencionado (30), que uno de los mayores riesgos sobre el recién nacido sería el paso de la Tolbutamida o de sus metabolitos a través de la barrera placentaria. Esto va de acuerdo a lo observado por Zurckr y Simón (31), quienes reportaron casos de hipoglucemia prolongada o intratable, en recién nacidos de madres tratadas con sulfonilures en forma continua durante el embarazo en cambio Miller (32), no pudo demostrar hipoglucemia en niños recién nacidos a cuyas madres se les administró Tolbutamida por vía intravenosa.

Otros investigadores (33), estudiaron cien pacientes diabéticas embarazadas, la dosis empleada fue de 1 a 3 g y el promedio 1.5 g. Al no reportarse ningún recién nacido con hipoglucemia clínica, se consideró que el tratamiento con Tolbutamida puede ser empleado en pacientes con diabetes estable y embarazadas. En este estudio no se presentó ninguna complicación que difiriera, en frecuencia, de las obtenidas en mujeres tratadas con insulina.

Por otro lado, Hagströn y Lönning (34), hicieron estudios teratogénicos en el embrión de *Paracentrotus lividus*; observaron que concentraciones de  $10^{-7}$  M a  $10^{-3}$  M de Tolbutamida influyen sobre la diferenciación de endodermo; el hecho de-

que la formación del esqueleto se realice en forma íntegra, mientras que el intestino es afectado, indica que hay una acción selectiva de la Tolbutamida sobre el endodermo; por lo tanto, la Tolbutamida actúa especialmente en el crecimiento y la diferenciación del endodermo. La acción teratogénica es ejercida por el mismo fármaco y no por un metabolito o un cambio metabólico.

Se han reportado (35), hipoglucemias en pacientes diabéticos cuando se administraron Tolbutamida y sulfafenazol juntos. Se han propuesto dos posibles mecanismos por los cuales el efecto hipoglucemiante de la Tolbutamida es potenciado por el del sulfafenazol, a saber:

a) El sulfafenazol inhibe la oxidación de la Tolbutamida, prolongando el mantenimiento de niveles de Tolbutamida en sangre.

b) El sulfafenazol desplaza a la Tolbutamida de las proteínas del suero, incrementando la desunión de la Tolbutamida.

Shibasaki y col (36), estudiaron el efecto hipoglucemiante de la Tolbutamida en conejos antes y después de la administración de sulfafenazol. Los niveles de azúcar en sangre después del tratamiento con Tolbutamida y sulfafenazol son significativamente más bajos que los niveles de los controles ( $p < 0.01$ ) y que los de los conejos tratados solo con Tolbutamida ( $p < 0.01$ ). De los resultados se confirmó que la administración de sulfafenazol sin duda aumenta la acción hipoglucemiante de la Tolbutamida.

Strandgaard y col (37), encontraron que la fenilbutazona aumenta la acción de la Tolbutamida; observó una hipoglucemia. El mantenimiento de la hipoglucemia e hiperinsulinemia observada refleja una prolongada elevación de los niveles de Tolbutamida en el suero, debido al desplazamiento de la Tolbutamida de la unión a proteínas.

Skousted (38), observó que un anticoagulante como la bishidroxicoumarina inhibe el metabolismo de la Tolbutamida y la warfarina no afecta el metabolismo de la misma.

Wesseling (39), menciona que la Tolbutamida inhibe competitivamente al metabolismo de la difenilhidantoína en el hígado de la rata.

Darlow (40), menciona que una complicación de la terapia con Tolbutamida en que se puede inducir una hiponatremia. Esto lo observó en un paciente diabético de 53 años tratado con dieta y Tolbutamida. La dosis de Tolbutamida fue de 1 g casi por 27 meses, 3 o 4 días antes de hospitalizarse tomó 2.5 litros de agua. Fue tratado con solución de NaCl al 0.9% por vía intravenosa se recuperó y su diabetes fue tratada con dieta e insulina. Por lo tanto, se postula que los efectos homeostáticos normales fueron alterados por la presencia de altos niveles de Tolbutamida.

Se ha realizado un estudio (41), de los casos de muerte en relación con el tipo de tratamiento. Así, en 119 pacientes diabéticos: 17 pacientes fueron tratados con dieta; 46 con sulfonilureas (Tolbutamida) y 56 con diferentes dosis de insulina. No hubo diferencia significativa en la -

prevalencia de infarto al miocardio y otras enfermedades cardiovasculares entre los tres grupos.

En dos estudios (42,43), en los que se administró Tolbutamida en perros, gatos y conejos y en pacientes diabéticos (ocho sexo femenino y tres de sexo masculino), con edades entre 15-87 años, se observó que la Tolbutamida posee una especie de efecto inotrópico positivo específico en conejo y gato, pero no en el perro. El efecto inotrópico es pequeño cuando se compara con la respuesta máxima inotrópica y solo se observa in vitro. La Tolbutamida no aumentó la actividad cardíaca en los voluntarios, que no se observaron efectos inotrópicos cardíacos, ni se detectaron arritmias, por lo tanto, es improbable que la Tolbutamida pueda ser considerada como agente inotrópico positivo en humanos.

En un estudio (44), se observó a trece voluntarios sanos, de sexo masculino, que mostraron un modelo de dormir normal, con un rango de edades de 21 a 43 años, una altura de 1.40 a 1.85 m; se administró a cada voluntario 1 g de Tolbutamida por vía intravenosa, a las 8 a.m. y 6.p.m. por 7 días. Presentaron una concentración normal de cortisol en plasma y no hubo una alteración del metabolismo de la Tolbutamida. El incremento de la insulina en el plasma fue mayor por la mañana.

Se sugiere una variación diurna en la sensibilidad de las células pancreáticas a la Tolbutamida, sensibilidad a la insulina y una respuesta compensatoria a la hipoglucemia.



Se ha reportado (45-47), trombocitopenia, agranulocitosis y pandidopenia como consecuencia de la terapia oral con Tolbutamida.

Malacarne (48), reporta el caso de una paciente de 67 años a la cual se le administró Tolbutamida por casi un año; se presentó anemia hemolítica de origen no conocido, se sospechó que era la Tolbutamida la inductora de la anemia, por lo que se suspendió y se le administro insulina; la paciente se recuperó quedando demostrado que la Tolbutamida es capaz de producir síndrome de anemia hemolítica.

Ascherl y col (49), reportaron el caso de un diabético de 59 años al que se le administró un gramo de tolbutamida al día. Al inicio del estudio presentó una radiografía normal del pecho; a los 13 meses desarrolló una infección respiratoria. La enfermedad era inexplicable por lo que se suspendió la Tolbutamida; a las tres semanas se observó una marcada regresión de la enfermedad.

Thiesen y col (50) mencionan un cambio importante en el efecto farmacológico de la distribución y depuración de la Tolbutamida en pacientes alcohólicos con hipoalbuminemia.

En una prueba de toxicidad con Tolbutamida (51), se trata a siete monos Rhesus y otros siete como control; a los tratados se les administró 20 mg/kg de Tolbutamida por día. En el grupo tratado, el peso de las aortas fue un poco mayor pero no significativo. Las lesiones fueron menos severas en el grupo tratado y la frecuencia de las lesiones fueron ligeramente mayores en el grupo tra-

tado pero no existió diferencia significativa con los no tratados.

En general, los compuestos N-nitrosos (NNO) son carcinógenos potentes; estos compuestos pueden formarse en el estomago por la nitrosación de un precursor (compuestos nitrogenados), catalizado por ácido. Gold y Mirvish (52), realizaron un experimento en el que observaron que la Tolbutamida no formó el derivado NNO en condiciones acuosas, por lo que probablemente no es nitrosada in vivo.

## CAPITULO VI FARMACOCINETICA Y BIOFARMACIA

## 6.1 Farmacocinética.

## 6.1.1 Absorción.

La absorción es el paso de un fármaco desde el sitio donde se efectúa el transporte hasta el torrente sanguíneo (53)

La mayoría de los fármacos son absorbidos por difusión pasiva y esto depende del gradiente de concentración establecido en ambos lados de la membrana en función del valor del pka del fármaco, del pH del medio y de la solubilidad en lípidos de la forma no ionizada. (54). La velocidad de absorción está determinada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, la forma farmacéutica y por un número variable de factores fisiológicos y anatómicos.

La Tolbutamida se absorbe en el tracto gastrointestinal (2), en su mayor parte por el intestino delgado (27), obteniéndose una concentración máxima en suero a las dos horas.

En el experimento de Simmoos y col (55), se observó que al administrar dos tipos diferentes comprimidos de 500 mg, A y B, y una suspensión de Tolbutamida (500 mg/20 ml) a perro sabuesos, se obtenían concentraciones séricas elevadas de Tolbutamida. Durante el período de absorción, a las 0.5-1 y 2 hrs. dichas concentraciones fueron del 74, - 94 y 97% respectivamente para el comprimido A y para el B fueron del 49,73,95%, según muestra la Ta--

bla 1.

Tabla 1. Promedio de los niveles séricos de Tolbutamida en nueve perros sabuesos.

| Tiempo posterior a la administración. (hr) | Concentración del fármaco en suero (mcg/ml) |          |          |
|--|---|----------|----------|
|  | A   | B        | C        |
| 0.5  | 80±25.6                                     | 50±35.7  | 101±23.4 |
| 1.0  | 120±18.0                                    | 93±48.0  | 128±10.5 |
| 2.0  | 125±14.6                                    | 122±35.5 | 130± 9.6 |

En el estudio presentado por Jerome y col (56), se trataron 12 pacientes diabéticos con una dosis de Tolbutamida de 500 mg, dos veces al día y se obtuvieron los datos farmacocinéticos mostrados en la Tabla II.

Nelson y col (57), muestran la velocidad y grado de absorción de la Tolbutamida cuando esta es administrada como ácido y como tres diferentes sales en el mismo paciente, determinados a partir del análisis de datos de excreción urinaria. Los datos de la Tabla III, reflejan los diferentes perfiles de absorción de varios derivados de la Tolbutamida.

#### 6.1.2 Distribución.

La parte circulante de la Tolbutamida se une a proteínas del plasma con un tiempo de vida media de 5 hr (2). Al parecer se une a la albúmina sérica por fuerzas iónicas. El medio ambiente alrededor de los sitios de unión puede facilitar la formación de enlaces de hidrógeno o la atracción de Van Der Waals entre el fármaco y la proteína, y contribuyen a la energía libre de enlace estabilizando la entalpia o la entropía.

En el experimento de Brown y col (58), se determinó la unión de la Tolbutamida a las proteínas de albúmina sérica de bobino (ASB) y albúmina sérica de humano (ASH) obteniendo los parámetros que se muestran en la Tabla IV.

La Tolbutamida se une de un 95-97% a las proteínas del plasma y casi es completamente eliminada por transformación hepática.

Tabla II. Datos farmacocinéticos de la Tolbutamida en pacientes diabéticos, encontrados por Jerome y col (56).

|  |       |
|--|-------|
| Máximo nivel en plasma/<br>dosis de Tolbutamida.<br>( $C_{\max/\text{dosis}}$ ) $\times 10^{-4}$ (ml <sup>-1</sup> ) | 1.707 |
| Tiempo de la máxima concen <u>tración</u><br>de Tolbutamida en-<br>plasma ( $T_{\max}$ ) (hr)                        | 3.1   |

Tabla III. Excepción de la Tolbutamida en diferentes formas.

| Paciente | Sal 1-amino-2-propanol |                 | Sal sódica          |                       |
|----------|------------------------|-----------------|---------------------|-----------------------|
|          | Velocidad*<br>mg/hr    | cantidad†<br>mg | Velocidad*<br>mg/hr | Canti-<br>dad†.<br>mg |
| E        | 46.1                   | 333             | 37.7                | 244                   |
| 1        | 17.1                   | 163             | 19.1                | 181                   |
| B        | 41.2                   | 309             | 33.3                | 250                   |
| C        | 24.6                   | 280             | 40.7                | 328                   |
| Media    | -                      | 271             | -                   | 201                   |

\* Velocidad en mg/hr, equivalentes de Tolbutami--da.

+ Cantidad en el suero (mg) una hora después de - la administración de 500 mg de Tolbutamida.

Tabla III. Continuación

| Paciente | Sal 2-amino-2-metil-1-propanol |           | Acido libre |           |
|----------|--------------------------------|-----------|-------------|-----------|
|          | Velocidad*                     | Cantidad† | Velocidad*  | Cantidad† |
|          | mg/hr                          | mg        | mg/hr       | mg        |
| E        | 17.5                           | 126       | 2.6         | 19        |
| I        | 6.3                            | 59        | 1.8         | 17        |
| B        | 12.3                           | 92        | 2.1         | 16        |
| C        | 0.1                            | 1         | 0.8         | 6         |
| Media    | -                              | 70        | -           | 14        |

Tabla IV. Unión de la Tolbutamida a proteínas (ASB y ASH). Se utilizó el método de dialisis en una solución amortiguadora de fosfato 0.076 M pH 7.4, a 37°C.

| Albumina | $N_1$<br>( $M^{-1}$ ) | $K_1$<br>( $\times 10^{-4}$ ) | $N_2$ | $K_2$<br>( $M^{-1} \times 10^{-2}$ ) |
|----------|-----------------------|-------------------------------|-------|--------------------------------------|
| ASB      | 1.98                  | 24.82                         | 8.12  | 3.39                                 |
| ASH      | 2.27                  | 21.86                         | 8.21  | 1.71                                 |

$K_1$  y  $K_2$  = Constantes aparentes de disociación.

$N_1$  y  $N_2$  = Desplazamiento del fármaco.

Un grupo de pacientes con hepatitis viral aguda recibieron: uno 250 mg de Tolbutamida y - otros cuatro 500 mg por vía intravenosa. La unión de la Tolbutamida al plasma se presenta en tabla V. Todos los pacientes presentaron un incremento durante el período agudo de la enfermedad. Por lo - que durante una infección de este tipo hay una dis-minución del fármaco unido a las proteínas (59).

En el experimento o de Andreasen y col - (60), se aplicó una dosis de 15 mg/kg de Tolbutamida a un grupo de cuatro voluntarios normales de se-xo masculino, entre 21 y 24 años de edad, obteniendo un volumen de distribución promedio de 9.8 l - (error estandar 1.71).

No se conoce donde se distribuye la Tolbutamida.

### 6.1.3 Metabolismo

El metabolismo de la Tolbutamida se efectua en el hígado, en un 97%.

En el hombre y el conejo, la Tolbutamida es metabolizada a hidroxitolbutamida (HTB) por la fracción microsomal hepática y el sistema de oxidas-as; la hidroxitolbutamida es a su vez oxidada a - carboxitolbutamida (61), en la Figura No. 5, se - muestran las estructuras de la Tolbutamida y sus - metabolitos.

La hidroxilación inicial es la etapa limi-tante de la eliminación del fármaco in vivo; los - metabolitos tienen una vida media en el plasma más corta, siendo excretados rápidamente por la orina. (62.63).

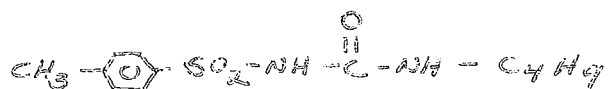


Tabla V. Unión de proteínas al plasma en pacientes con hepañtitis viral aguda.

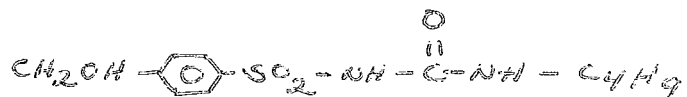
| $\alpha$ |                       |                          |
|----------|-----------------------|--------------------------|
|          | Durante la Enfermedad | Después de la enfermedad |
| Media    | 0.087                 | 0.068*                   |
| D.E.     | 0.008                 | 0.006                    |

\* La diferencia entre las medidas es significativa  $p \ll 0.01$ .

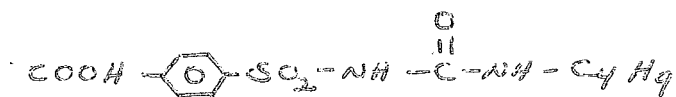
Es la concentración de la Tolbutamida unida dividida entre la concentración total del fármaco en plasma.



Tolbutamida



Hidroxitolbutamida



Carboxitolbutamida

Figura No. 5 Estructuras de la Tolbutamida y sus metabolitos.

Los productos de biotransformación hepática de la Tolbutamida; hidroxitolbutamida y carboxitolbutamida, son transferidos del hígado al plasma y luego eliminados por vía renal (64).

#### 6.1.4 Excreción

La excreción de la Tolbutamida se lleva a cabo por el riñón.

Una dosis oral de Tolbutamida es excretada en la orina 48 hr después de haber sido administrada (65).

La Tolbutamida se excreta en forma inalterada en la orina en un 3%.

Wettenhayen y col (66), estimaron los niveles de Tolbutamida en sangre a las 0.5, 1.0 y 4.0 hrs, después de la administración intravenosa de 250 mg/kg de Tolbutamida en conejo y obtuvieron un valor para la constante de la velocidad de eliminación de  $0.1 \text{ hr}^{-1}$ .

Se ha observado que la excreción de la Tolbutamida y sus metabolitos es más rápida que la disminución de la Tolbutamida en los niveles sanguíneos. Esto puede ser debido a que la Tolbutamida se une fuertemente a las proteínas del suero.

Se ha observado que la Tolbutamida puede ser excretada por la saliva mediante un proceso de difusión simple. La concentración de Tolbutamida en saliva es del 1.2% de los niveles plasmáticos cuando la Tolbutamida es administrada por vía in-

travenosa (67), el curso temporal de la Tolbutamida ha sido expresado por la ecuación 3.

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \quad \text{Ecuación (3)}$$

donde C, es la concentración de la Tolbutamida en la saliva. Por dicha ecuación se establece que hay dos compartimentos abiertos: un compartimento central que consiste de un tejido de ultra perfusión que se equilibra instantaneamente por el fármaco y un compartimento periférico de menor perfusión que se equilibra más lentamente. Esto se observó en tres pacientes diabéticos, de sexo masculino quienes anteriormente habian sido tratados con fármacos hipoglucemiantes. Después de ayunar toda la noche, se les administró Tolbutamida por vía intravenosa. La Tolbutamida apareció rápidamente en la saliva. La disminución de la concentración de Tolbutamida en saliva y plasma fué bifásica, esto es biexponencial.

#### 6.1.5 Modelos Farmacocinéticos

Un modelo farmacocinético es una representación matemática utilizada para resumir e interpretar observaciones experimentales (68).

Schultz y Schidt (69), consideraron el modelo farmacocinético de eliminación de la Tolbutamida que se muestra en la Figura No. 6. En el se observa que la Tolbutamida es metabolizada y excretada por la orina.

Shibasaki y col (70), después de una inyección por vía intravenosa muestran en su modelo que la Tolbutamida se une reversiblemente a proteí

nas del plasma y solo la Tolbutamida libre es metabolizada. Ver figura No. 7

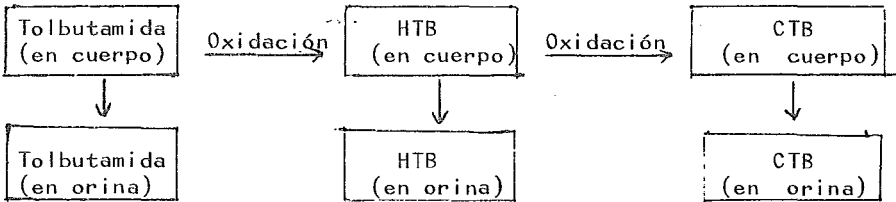
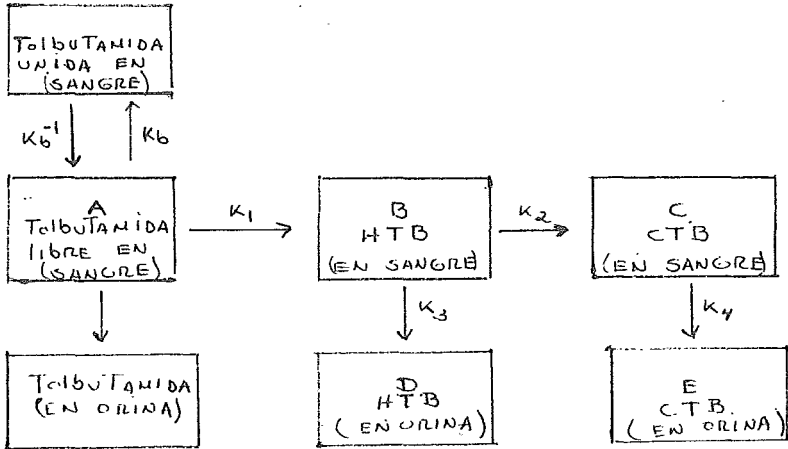


Figura No. 6 Modelo farmacocinético de eliminación de la Tolbutamida.



A, B, C, Etc. Compartimentos

K - Constantes de velocidad de primer orden.

Figura No. 7 Modelo farmacocinético de Shibasaki y col - para la disposición de la Tolbutamida.

Para mejorar el modelo propuesto en la Figura No. 7 se introdujo el compartimiento B' entre B y D y  $K_3$  fue la constante de velocidad asignada para la transferencia de hidroxitolbutamida desde B a B' y  $K_5$  para B' a D; B' es un compartimiento hipotético introducido solo por conveniencia para la interpretación cinética. Se anexó el compartimiento F que representa la Tolbutamida eliminada por otras rutas,  $K'$  es la constante de velocidad de transferencia de A a F. Como se muestra en la Figura No. 8.

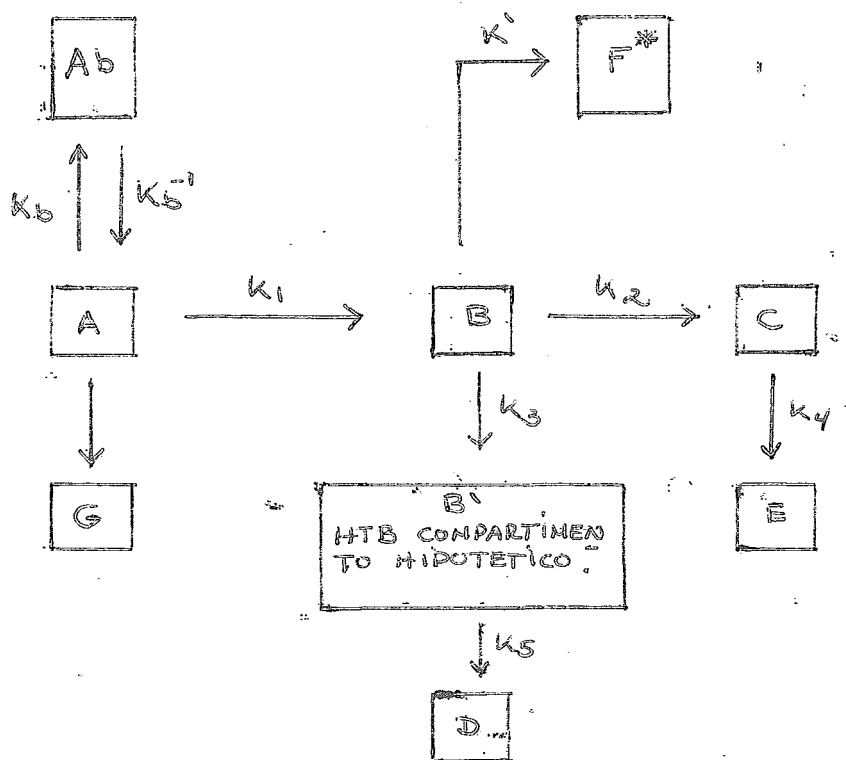
## 6.2 Biodisponibilidad

Los niveles sanguíneos del fármaco están directamente relacionados con la forma química, las características de la forma farmacéutica y de la vía de administración.

La biodisponibilidad indica la medida tanto de la cantidad relativa del fármaco administrado que llega a la circulación sistemática, como de la velocidad con que dicho fármaco aparece en el torrente sanguíneo (68).

Biodisponibilidad es un concepto que está basado en la suposición de que la medida de ciertos parámetros específicos, generalmente concentraciones de fármacos en sangre y orina, pueden relacionarse con la eficacia clínica de un medicamento en la terapia de una enfermedad específica (54).

Para determinar la biodisponibilidad de un fármaco hay que considerar que la velocidad de absorción, la cantidad de fármaco absorbido y la



G - Tolbutamia libre en orina

\* En este compartimento se observa F que representa la eliminación por otra vía como puede ser la saliva.

Figura No. 8 Modelo farmacocinético de Shabasaki mejorado para la disposición de la Tolbutamida.

eficacia clínica hayan sido probadas así como se produzca un efecto terapéutico adecuado.

Las diferencias en disponibilidad fisiológica, probablemente en respuesta clínica, para un fármaco puede ser afectada por:

a) Forma farmacéutica, vía de administración.

b) Diferente laboratorio productor (diferentes marcas comerciales).

c) Variación de lote o lote, fabricado por el mismo laboratorio.

La biodisponibilidad puede ser evaluada usando concentraciones de fármaco en sangre y/o excreción urinaria del fármaco intacto y/o metabolitos.

#### 6.2.1 Factores que afectan la biodisponibilidad

Los problemas de biodisponibilidad son en esencia problemas concernientes a la efectividad clínica. Un ejemplo claro de la diferencia en la respuesta biológica, que puede resultar de la administración de dos formas químicas diferentes del mismo fármaco nos lo muestran estudios de la Tolbutamida y su sal sódica. La velocidad de disolución de la Tolbutamida sódica, en ácido clorhídrico 0.1 N, es cerca de 5,000 veces mayor que la velocidad de disolución del ácido libre (68). Esta diferencia en la velocidad de disolución afecta la biodisponibilidad del fármaco.



En un estudio cruzado en 10 pacientes sanos, después de la administración de comprimidos de 500 mg de Tolbutamida, se observó que la cantidad de desintegrante afecta los niveles sanguíneos de Tolbutamida (71.). La Figura No. 9 muestra los resultados obtenidos. Los comprimidos comerciales de Tolbutamida y los comprimidos experimentales equivalentes, solo diferían en la cantidad de desintegrante "veegun", siendo ésta el 50% en el producto experimental. Los tiempos de desintegración para los comprimidos comerciales fueron de 2 min y para los experimentales de 7.6 min.

Se observó una diferencia de concentración de la Tolbutamida en sangre y con ello un efecto en la biodisponibilidad.

### 6.3 Bioequivalencia

Se consideran equivalentes químicos a aquellos fármacos que contienen exactamente las mismas cantidades de los mismos ingredientes terapéuticamente activos, en la misma forma farmacéutica y que cumplen con los requisitos oficiales ya establecidos (68).

Estos productos son bioequivalentes si al ser administrados a los mismos individuos en el mismo regimen de dosificación, resultan con biodisponibilidad estadísticamente comparable (68).

Los medicamentos que presentan diferencia estadísticamente significativa entre sus biodisponibilidades son bioinequivalentes.

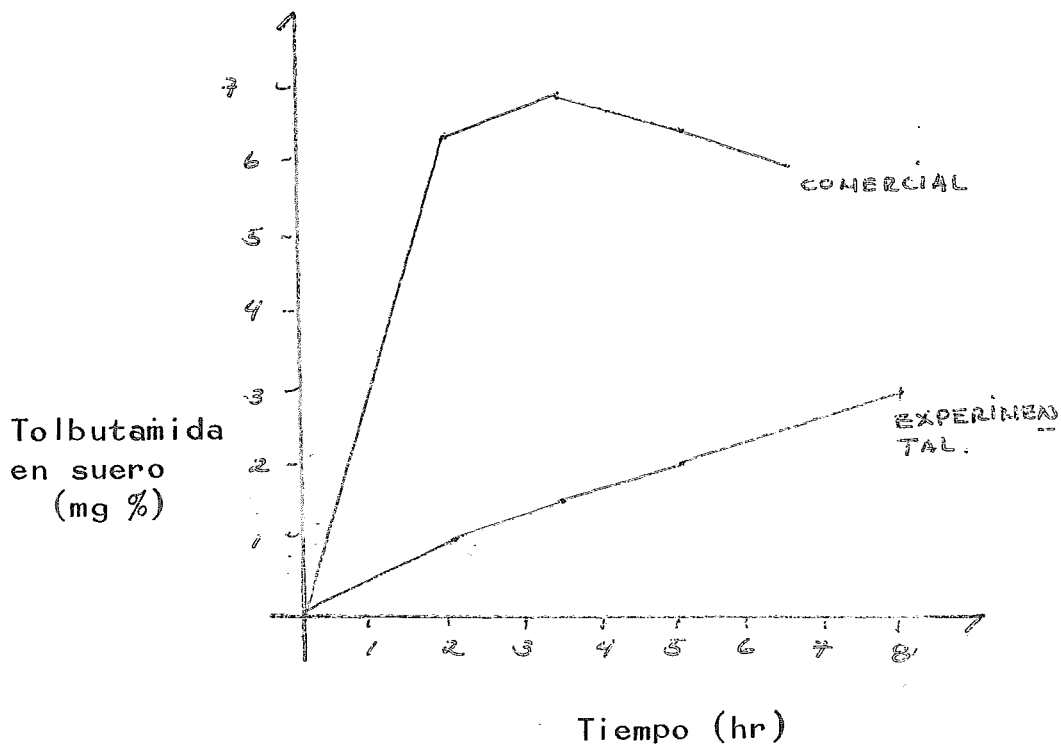


Figura No. 9 Niveles sanguíneos de Tolbutamida - en sangre contra tiempo (71).

Las formas farmacéuticas de Tolbutamida - se consideran bioinequivalentes (68).

Levy (72) observó diferencias entre los comprimidos hechos por diferentes compañías, por lo que recomendó a los pacientes no cambiar de marca comercial de comprimidos, o si cambia, adecuar la dosis a la nueva marca.

La Figura No. 10, muestra los resultados del análisis de dos preparaciones ( I y II) de Tolbutamida, de diferentes compañías, pero con la misma forma farmacéutica; se determinó tanto niveles sanguíneos de la Tolbutamida como niveles séricos de azúcar. Se encontró una gran diferencia tanto en la biodisponibilidad de ambas preparaciones, como en su acción hipoglucemiante (68).

Azúcar  
sérico  
(mg/100M)

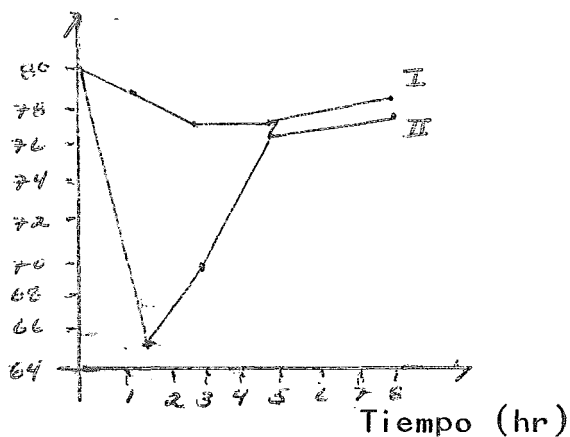


Figura No. 10 a Gráfica de azúcar sérico de Tolbutamida. Azúcar sérico contra Tiempo.

Azúcar  
sérico  
(mg/100 ml)

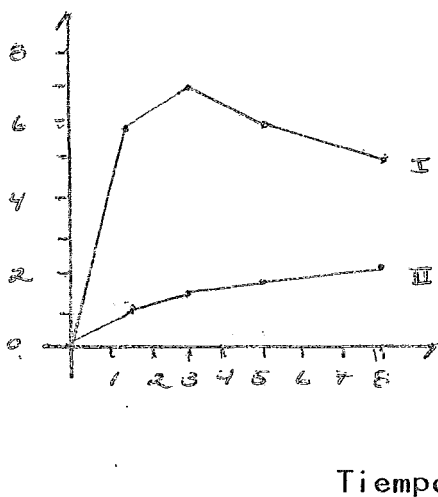


Figura No. 10 b Gráfica de concentración sérica de Tolbutamida. Concentración sérica contra tiempo.

## CAPITULO VII ASPECTOS SOCIOECONOMICOS

### 7.1 Demanda Nacional Aparente

La Tolbutamida se introdujo al mercado - en 1964; a partir de entonces se importa a México- de Estados Unidos, Italia, República Federal de - Alemania y otros países (73).

La Tabla VI, muestra la cantidad de Tolbu- tamida importada y su valor en pesos de 1964 a - 1978 (73).

Dichos datos se representan en forma grá- fica en la Figura No. 11.

### 7.2 Fracciones Arancelarias (73,74).

|             |   |
|-------------|---|
| 593.09.23   | Tolbutamida, 1964   |
| 29.36.A.016 | 1-butil-3-(p-Tolinsulfonil) urea, de 1965 a 1973.                       |
| 29.36.A.089 | Tolilsulfónilurea y sus derivados de 1973 a 1974.                       |
| 29.36.A.021 | Tolilsulfonilurea y sus deriva- dos de sustitución, de 1976 a la fecha. |

### 7.3 Disponibilidad de Materia Prima.

En la Tabla VII, se muestra dicha disponi- bilidad.

Tabla VI. Importación de Tolbutamida de 1964 a 1978.

| Año  | Cantidad<br>(Kg Legal) | Valor<br>(pesos M.N.) |
|------|------------------------|-----------------------|
| 1964 | 4,100                  | 437,813               |
| 1965 | 20,787                 | 2,386,509             |
| 1966 | 13,729                 | 1,484,169             |
| 1967 | 18,930                 | 1,677,075             |
| 1968 | 26,650                 | 1,959,779             |
| 1969 | 39,650                 | 3,356,111             |
| 1970 | 24,372                 | 2,345,575             |
| 1971 | 25,913                 | 1,864,526             |
| 1972 | 23,584                 | 922,004               |
| 1973 | 37,608                 | 3,533,510             |
| 1974 | 71,676                 | 11,278,576            |
| 1975 | 16,399                 | 1,704,096             |
| 1976 | 41,565                 | 4,341,375             |
| 1977 | 70,607                 | 11,389,943            |
| 1978 | 72,449                 | 12,186,056            |

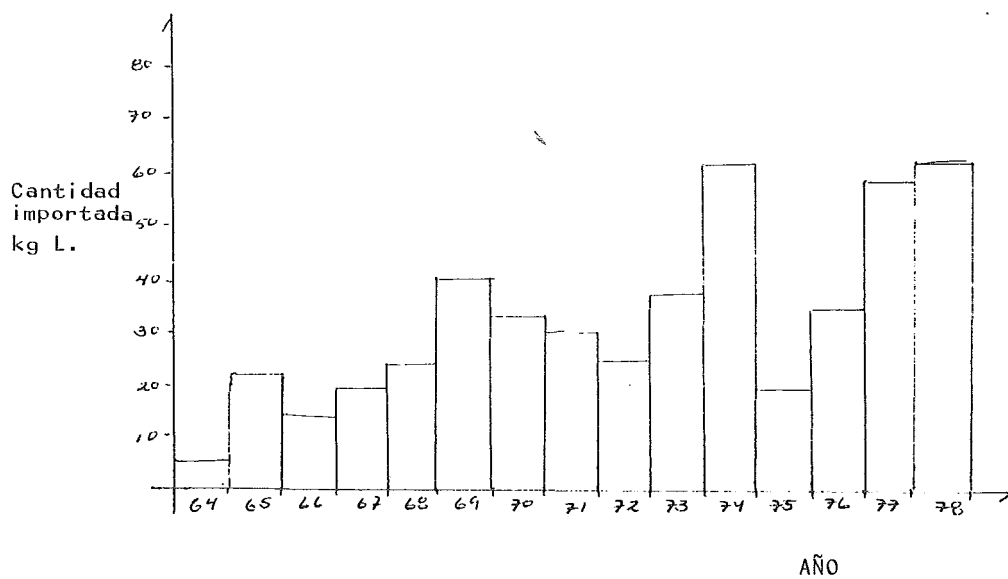


Figura No. 11. Gráfica de cantidad de Tolbutamida importada de México contra tiempo.

Tabla VII. Disponibilidad de Materia Prima.

| País                           | Cantidad Kg. L. | Valor<br>(Pesos M.N.) |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------|
| Alemania República Federal     | 19,185          | 1,376,257             |
| Alemania República Democrática | 5,250           | 355,826               |
| Bélgica-Luxemburgo             | 6,500           | 607,108               |
| Estados Unidos                 | 185             | 328,285               |
| India                          | 400             | 82,101                |
| Italia                         | 305             | 394,208               |
| Países Bajos                   | 500             | 46,550                |
| Polonia                        | 1,000           | 79,755                |
| Reino Unido                    | 4,000           | 188,239               |
| Suiza                          | 4,210           | 268,660               |
| Uruguay                        | 30              | 414,486               |
| Impuesto al interior           | 41,565          | 4,341,575             |
| Total                          | 41,565          | 4,341,575             |



#### 7.4 Consumo de Tolbutamida.

En 1974 las unidades de Tolbutamida consumidas por el IMSS fueron (75); 1,314,820.

Las compras de Tolbutamida fueron parte de las adquisiciones de productos farmacéuticos que representaron el 50% de las compras del IMSS en 1974 (75). Ver Tabla VIII.

La Tabla IX, muestra el consumo de Tolbutamida en el IMSS de enero a agosto de 1975, así como su costo.

#### 7.5 Mortalidad causada por diabetes.

Dentro de las principales causas de muerte en 9412 autopsias del hospital general de la S.S.A. de 1953 a 1970, la diabetes ocupó el octavo lugar con 241 casos.

La Tabla X muestra datos de incidencia de muertes por diabetes en los años de 1969 a 1973 (75).

La Tabla XI, muestra la frecuencia de diabetes mellitus por estados, dichos datos se obtuvieron de tres encuestas en los Estados Unidos Mexicanos (19); se muestra la distribución de la frecuencia de diabetes mellitus comparando la zona rural con la zona urbana (obreros), por décadas observándose una mayor incidencia de la zona urbana.

Tabla VIII. Clave y presentaciones farmacéuticas - de la Tolbutamida en el cuadro básico - del IMSS (26) y su consumo por el IMSS de 1971 a 1974.

| Clave | Nombre Genérico | Presentación Farmacéutica.       |
|-------|-----------------|----------------------------------|
| 677   | Tolbutamida     | Tabletas de 500 mg envase con 40 |

| Año      | 1971    | 1972      | 1973      | 1974      |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|
| Unidades | 980,304 | 1,145,929 | 1,021,421 | 1,314,820 |

Tabla IX. Consumo de Tolbutamida en el IMSS de - enero a agosto de 1975 y su precio por - unidad.

| Número por Unidades | Consumo en Kg | Precio IMSS |
|---------------------|---------------|-------------|
| 700,000             | 700.00        | 5.50        |

| Precio público | Precio al público/IMSS |
|----------------|------------------------|
| 33.10          | 6.01                   |

Tabla X. Incidencias de muerte por diabetes de -  
1969 a 1973.

| Enfermedad | Años | Casos  |
|------------|------|--------|
| Diabetes   | 1969 | 6,522  |
|            | 1970 | 7,486  |
|            | 1971 | 7,994  |
|            | 1972 | 8,290  |
|            | 1973 | 7,774  |
| Total      |      | 38,066 |

Tabla XI. Frecuencia de diabetes mellitus por edad.

| Decadas            | Zona Rural | Población General | Zona Urbana |
|--------------------|------------|-------------------|-------------|
|                    |            |                   | Obreros     |
| 10-19              | 0.0        | 0.1               | -           |
| 20-29              | 0.0        | 0.3               | 0.3         |
| 30-39              | 1.4        | 1.6               | 0.9         |
| 40-49              | 2.4        | 6.7               | 5.4         |
| 50-59              | 4.0        | 9.0               | 9.4         |
| 60-69              | 10.1       | 13.1              | 13.3        |
| 7-69               | 7.1        | 9.7               | -           |
| Muestra total      | 1.2        | 2.3               | 2.0         |
| Casos descubiertos | 90%        | 41.6%             | 28.6%       |

## CAPITULO VIII DISCUSION Y CONCLUSIONES

La Tolbutamida es empleada en el tratamiento de diabetes mellitus.

La Tolbutamida es una sulfonilurea la cual químicamente es parecida a las sulfonamidas, por lo cual no se debe administrar a pacientes alérgicos al compuesto.

La Tolbutamida es un polvo cristalino blanco o prácticamente blanco, ligeramente amargo, inodoro. Prácticamente insoluble en agua, soluble en alcohol y cloroformo.

De los métodos de análisis expuestos, el método por ultravioleta y dinitrofluorobenceno se consideran no específicos, aunque se han modificado y son muy empleados por su sencillez; otros métodos más específicos son cromatografía de gas-líquido, cromatografía de líquidos a alta presión, espectrometría de masas; sin embargo, el equipo a utilizar es más costoso. Por esto el empleo de un método determinado depende de los medios con que se cuenten y de los objetivos de un proyecto específico.

El mecanismo de su acción se ha explicado a través de la estimulación de las células beta del páncreas, aumentando así la secreción de insulina por lo tanto, no es un fármaco eficaz en personas pancreatizadas ni en los diabéticos juveniles o en los adultos insulino-dependientes, porque estas personas han perdido la capacidad para producir insulina.

La dosis habitual en 24 hr es de 1.5 g, - la dosis máxima en 24 hr es de 3 g; la presentación son tabletas de 500 mg. Después de la dosis individual de Tolbutamida la concentración de azúcar en sangre baja de 2 a 4 hr, la concentración reducida es mantenida de 8 a 10 hrs. Cuando se dá la dosis dividida la irritación gástrica se reduce.

Los efectos colaterales con mayor frecuencia son; gastrointestinales, efectos indeseables cutáneos, efectos hematológicos, efectos colaterales hepáticos, hipoglucemia.

La Tolbutamida se absorbe en el intestino delgado obteniéndose una concentración máxima en suero a las 2 hrs.

En el torrente sanguíneo se une a la albúmina; su metabolismo se efectúa en el hígado donde es transformada a la Hidroxitolbutamida y Carboxitolbutamida.

Su excreción se efectúa por el riñón. La velocidad de absorción y la efectividad terapéutica de la Tolbutamida estan en función de la velocidad de disolución.

Las formas farmacéuticas de Tolbutamida se consideran bioinequivalentes.

Se recomienda que los pacientes no cambien de marca comercial de Tolbutamida; si cambiaran se debe adecuar la dosis a la nueva marca.

Hay que recordar que la dosis requerida - para una concentración efectiva en plasma varía de persona a persona y de un momento a otro. Además - la concentración en plasma varía por su índice terapéutico medianamente bajo por lo que las concentraciones se deben monitorear.

La Tolbutamida se encontró entre los fármacos cuya adquisición representó en 1974 el 50% - de las compras del IMSS.

El consumo de Tolbutamida de los años de 1971 a 1974 fue un total de 4,462,449 unidades.

En el año de 1978 se importó 72,449 Kg - con un valor de \$12,186,056.00 pesos M.N.

El uso de la Tolbutamida es amplio y esto se debe al alto índice que tiene la enfermedad de diabetes mellitus.

Actualmente en el mercado existen cerca - de ocho productos farmacéuticos de Tolbutamida.

## CAPITULO IX. BIBLIOGRAFIA

- 1.- XIX United States Pharmacopeia (1975).
- 2.- Martindale, Twenty sixth Edition (1972).
- 3.- 9 Edition, Merck Index, (1976).
- 4.- First Edition, AMA Drug Evaluations, (1971).
- 5.- Kaistha and W N French, (1968) J. Pharm. Sci, 57, 459.
- 6.- Martin W E, (1965), Farmacia Práctica de Remington, E. Fullerton Cook, Emerson Levalien, Arthur Osol, Linwood F Tice, Clarentent, VanMeter, (México, D. F. UTEHA).
- 7.- Clarke, E.G.C. (1969), Isolation and Identification of drugs (London, The Pharmaceutical Press).
- 8.- Agarwal, S.P. and Walash M.I. (1972), Indian-J. Pharm, 34 (5): 109-111.
- 9.- Doyle, T.D. (1976), Extraction and partition-chromatography of Tolbutamide as ion-pairs - with Quaternary ammonium cations J. Assoc Off Anal Chem 59 (5): 1170-4.
- 10.- Spingler H. and Kaiser F. (1956), Arzneim-Forsch 6,760.



- 11.- Shibasaki J. (1973), Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 21, 1754.
- 12.- Spingler H. (1957), Wochschr, 35, 533.
- 13.- Nelson E. (1960), Clin. Chim. Acta, 5, 774.
- 14.- Vadja, F.J.E. (1974), Measurement of plasma concentrations of Tolbutamide by simplified Gas-Liquid chromatography, Med. J. aust, 1, 64-65.
- 15.- Mac Gee J. (1970), Rapid determination of diphenylhydantoin in blood-plasma by gas-liquid chromatography, Anal Chem, 42, 421.
- 16.- Weber, J.D. (1976), High-Pressure liquid chromatographic Analysis of Tolbutamide in serum, J. of Pharmaceutical Sciences, 65 (10): 1502-1505.
- 17.- Sved S. (1976), Assay of Sulfonylureas in human plasma by High-Performance liquid chromatography, J. Pharmaceutical Sciences, 65(9): 1356-1359.
- 18.- Winkam, R.J. (1977), Determination of Phenylbutazone, Tolbutamide and Metabolites in Plasma and Urin Using Chemical Ionization Mass Spectrometry, Biomedical Mass Spectrometry, 4 (1): 42-47.
- 19.- Rull, J. A. (1973), I convención nacional de salud. La diabetes como Problema de Salud pública en México, (México, D.F. Instituto nacional de la Nutrición).

- 20.- Pfeiffer, E.F. (1969) In Oral Hypoglycemic - Agents, Schoffling, K, Ditschmeit, H., page - 39, (New York Academic Press).
- 21.- Kuo, W.N., (1973), J. Biol Chem 248: 2705- - 2711.
- 22.- Rosen, O.M. (1971), Auch Biochem Biophys, 146: 660-663.
- 23.- Ashcroft, S.J.H. (1972), FEBS Lett, 20: 263-- 266.
- 24.- Bowen V. and Lazrus N. R. (1974), Insulin Re- lease form the Perfused Rat Pancreas Mode of- Action of Tolbutamide, Biochem J., 142 (2): - 385-9.
- 25.- Davis B. and Lazarus N.R. (1972), Biochem J.- 129 373-379.
- 26.- IMSS, Cuadro Básico de Medicamentos (1973).
- 27.- Guraieb R. (1979), Agentes hipoglucemiantes - orales, Mundo Médico, 6 (64): 23-25.
- 28.- Herrera J. (1977), Inhibición de la ureasa - por fármacos hipoglucemiantes derivados de la sulfonilurea Rev. Esp. Fisiol. 33: 37-40.
- 29.- Garcia, J.L. (1974), Respuesta glucémica a la Tolbutamida intravenosa en la insuficiencia - renal, 30: 85-90.

- 30.- Adam, P.A. (1968), Diagnosis and treatment: - Should oral hypoglucemic agents be used in pediatric and pregnant patients? *Pediatrics* 42- (5).
- 31.- Zucker, P. and Simon, G. (1968), Prolonged - symptomatic neonatal hypoglycemia associated- with maternal chlorpropamide therapy, *Pedia- trics*, 42, 824.
- 32.- Miller D.F. (1962), Transfer of Tolbutamide - across the human placenta, *Diabetes Suppl*, 11, 93.
- 33.- Villanueva, A. (1975), Uso de la Tolbutamida- en diabetes y embarazo, *Ginec Obstet. Méx.* - 38, (226) XXX: 133-137.
- 34.- Hagström, B.E. and Lönnign S., (1976), Terato- genic effect of Tolbutamide on the develop- - ment of Sea Urchin Embryo (*Paracentrotus livi- dus* Lamarck, *Experientia* 32, 6: 744-746.
- 35.- Matin, S.B. (submitted), Kinetics of drug- - drug interaction in man, *J. Pharmacokin Bio- - pharm.*
- 36.- Shibasaki, J. (1977), *J. of Pharmacokinetics- and Biopharmaceuticas*, 5 (3), 1977.
- 37.- Strandgaard, S. (1974), Letter: Phensylbutazo- ne-Tolbutamide drug interaction, *N. Engl. J.- Med*, 290: 344.

- 38.- Skovsted, L. (1976), The effect of different-oral Anticoagulants on Diphenylhydantoin - (DPH) and Tolbutamide Metabolism, *Acta. med. scand* 199: 513-515.
- 39.- Wesseling, H. (1973), Effect of sulphonylureas (Tolazamide Tolbutamide and Chlorpropamide) on the metabolism of Diphenylhydantoin in the rat, *Biochemical Pharmacology*, 22: 3033--3040.
- 40.- Darlow, B.A. (1977), Symptomatic hyponatraemia associated with tolbutamide therapy, *Postgraduate Medical Journal*, 53: 223-224.
- 41.- Fidel, J. and Nelken, L. (1974), Fatal vascular complications in diabetic patients treated by diet, sulphonylureas and insulin, 10 (7): 702-706 *Israel. J. Med. Sci.*
- 42.- Crockett, S.E. (1974), Lack of Cardiac Inotropic effect of Tolbutamide in Intact Man, *Metabolism*, 23 (8): 763-769.
- 43.- Curtis, P. G. (1975), The cardiac pharmacology of Tolbutamide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 194: 264-273.
- 44.- Johnson, B.F. (1974), Diurnal variation in the effect of Tolbutamide, *Am. J. Med. Sci.*, 268 (2): 93-96.
- 45.- Sauer, H. (1962), Allergische Trombozytopenie bei Tolbutamid-Behandlung des Diabetes mellitus, *Med. Welt*, 13: 1899-903.

- 46.- Haller, H. (1966), *Orale Diabetes therapie*, - (Leipzig, Thieme Verlag, p. 257.
- 47.- Traumann, K. (1975), *Panzytopenic bei Diabete--tes-mellitus-therapie mit Tolbutamide*, *Desch. Med. Wochenschr*, 100: 250-51.
- 48.- Malacarne, P. (1977), *Tolbutamide-induced Hemolytic Anemia*, *Diabetes*, 26 (2): 156-158.
- 49.- Ascherl, G.F. (1976), *Tolbutamide Induced Diffuse Lung Disease: Case Report*, *Military Medicine*, 141 (12):851-2.
- 50.- Thiessen, J.J. (1976), *Plasma protein binding of diazepam and Tolbutamide in chronic alcoholics*, *J. Clin. Pharmacol*, 16 (7): 345-51.
- 51.- Wissler, R.W. (1975), *The effects of Tolbutamide on the development of atherosclerosis - in rhesus monkeys fed an average-american table prepared diet*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 63: - 379-80.
- 52.- Gold, B. (1977), *N-nitroso derivatives of hydrocholrothiazide, niridazole and Tolbutami--de*, *Toxicol Appl, Pharmacol*, 40 (1): 131-6.
- 53.- Wagner, J.G., (1971), *Biopharmaceutics and - Relevant Pharmacokinetics (Illinois, E.U.A., - Drug Intelligence Publications, Pag. 11).*
- 54.- Hidalgo, Ma del C., (1977), *Aspectos Bioquímicos de Interés Farmacológico*, (Compañía Editorial Continental, S.A. México, Pág. 29).

- 55.- Simmons, D.F. (1975), A dissolution rate apparatus for the prediction of initial drug absorption patterns in beagles Tolbutamide tablets, J. Pharmacokinet. Biopharm, 3 (1): 39-49.
- 56.- Jerome, R., (1977), On the question of an interaction between sulindac and Tolbutamide in the control of diabetes, Clin Pharmacol Ther, 21 (2): 231-3.
- 57.- Nelson, E. (1962), J. Pharm, Sci, 51, 509.
- 58.- Brown, K.F., (1976), Displacement of Tolbutamide glibenclamide and chlorpropamide from serum albumin by anionic drugs, Biochem Pharmacol, 25 (10): 1175-8.
- 59.- Williams, R.L., (1977), Influence of acute viral hepatitis on disposition and plasma binding of Tolbutamide, Clin Pharmacol, Ther, 21 (3): 301-9.
- 60.- Andreasen B, (1974), Comparison of plasma levels of antipyrine, Tolbutamide, and warfarin after oral and intravenous administration, Clin Pharmacol. Ther. 16 (6): 1069-65.
- 61.- Mc Daniel, H.G., (1969), The metabolism of tolbutamide in rat liver, J. Pharmacol. Exp. Ther, 167:91-97.

- 62.- Thomas, R.C. and Ikeda, G.J., (1966), The metabolic fate of tolbutamide in man and in the rat, *J. Med. Chem.* 9: 507-510.
- 63.- Nelson E. and O'Reilly, I., (1961), Kinetics of carboxytolbutamide excretion following tolbutamide and carboxytolbutamide administration, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 132: 103-109.
- 64.- Ferrari, A., (1976), Ruolo dei sali biliari nel metabolismo della tolbutamide, *Min. Gastr.* 22, 277-282.
- 65.- Darby, F.J., and Grundy, R.K., (1973), The metabolism of (Urely-<sup>14</sup>C) Tolbutamide in vivo and in vitro in man, *Life Sciences*, 13: 97-105.
- 66.- Wittenhagen, G., (1959), *Z. Physiol. Chem.*, 316, 157.
- 67.- Marins, S.B., (1974), Pharmacokinetics of Tolbutamide: prediction by concentration in saliva, *Clin Pharmacol Ther.*, 16 (6): 1052-8.
- 68.- García, C.R. (1977), Aspectos Prácticos de la Biofarmacia, García, C.R. Garzón, S.A. y Martínez, M.J., (México, D.F., Farmetrix).
- 69.- Schulz, E. and Schmidt, F.H., (1970), *Klin Wochschr.* 48, 759.

- 70.- Shibasaki, J. (1973), Drug absorption, Metabolism and Excretion. IX. Some New Aspects of Pharmacokinetics on Tolbutamide in Rabbits, - Chem, Pharm. Bull, 21 (8): 1754-1763.
- 71.- Varley, A.B., Upjohn, J. Am. Med. Ass, (1968), 206: 1745.
- 72.- Levy, G. (1964), Can. med. Ass. J., 90:978.
- 73.- Secretaría de Programación y Presupuestos, - Anuario Estadístico del comercio exterior de los Estados Unidos Mexicanos.
- 74.- Secretaría del Patrimonio y Fomento Industrial. Subdirección de la Industria Química.
- 75.- Castillo de Sánchez, Ma. L., Trabajo Presentado en la reunión internacional de la división para el desarrollo industrial de las Naciones Unidas (UNIDO) del 7 al 29 de noviembre de 1975 de Budapest, Hungría.