



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS DE CLOROPROPAMIDA

TRABAJO MONOGRAFICO

QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
PRESENTA

SILVIA MONTERO AROCHE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

CAPITULO	PAGINA
I INTRODUCCION	1
II GENERALIDADES	
2.1. Propiedades Químicas	4
2.2. Propiedades Fisicoquímicas	8
III DETERMINACION ANALITICA	
3.1. Determinación Cualitativa y Cuantita <u>va</u> en Materia Prima	13
3.2. Determinación Cualitativa y Cuantita <u>tiva</u> en Producto Terminado	15
3.3. Determinación Cualitativa y Cuantita <u>tiva</u> en Fluídos Biológicos	18
IV ASPECTOS FARMACOLOGICOS	
4.1. Etiología de la Enfermedad	25
4.2. Mecanismo de Acción	27
4.3. Efecto Terapéutico	30
4.4. Efecto sobre el Metabolismo de Carbo <u>hidratos</u> , Lípidos y Proteínas	31
4.5. Efectos Colaterales	33
4.6. Dosis	34
4.7. Indicaciones	34
4.8. Contraindicaciones	35

CAPITULO	PAGINA
V ASPECTOS CLINICOS	
5.1. Efectividad Terapéutica	36
5.2. Incidencia de Efectos Tóxicos	39
5.3. Fallas Terapéuticas	44
5.4. Comparación de Efectividad de Cloro- propamida con Otros Fármacos	45
VI FARMACOCINETICA	
6.1. Farmacocinética	48
6.2. Biodisponibilidad	61
6.3. Bioequivalencia	67
VII CONCLUSIONES	73
VIII BIBLIOGRAFIA	78

CAPITULO I

INTRODUCCION

La diabetes mellitus o diabetes sacarina es una enfermedad conocida desde la antigüedad. Su nombre deriva de los siguientes términos: diabetes o "pasar a través" que se refiere al hecho de que el diabético orina gran cantidad; mellitus o -- con gusto de miel referido al elevado contenido de glucosa en la orina y sacarina que también se refiere al sabor dulce de la orina.

La diabetes mellitus se define como un trastorno crónico, congénito o adquirido del metabolismo de los hidratos de carbono, que se caracteriza por una tolerancia disminuída a los carbohidratos debida a la ausencia o disminución de la formación de insulina en el páncreas.

La importancia de la enfermedad como problema de salud pública en México, cada día es más eminente porque ocupa el onceavo lugar de mortalidad (1), es el cuarto motivo de consulta en la Unidad Médico Familiar del IMSS y quinto lugar de atención en Unidades de Especialización del IMSS.

Se ha calculado la incidencia del 2.4% en la población que asiste a los Servicios de Medicina Preventiva en Unidades de Medicina Familiar del IMSS y por el censo internacional que existe en el sentido de que hay un diabético desconocido por cada enfermo diagnosticado se elevará la incidencia al doble; siendo más frecuente en la mujer en una relación 2:1 se presenta también en jóvenes y aun en niños, desde luego más grave en éstos (2).

Si se toma en consideración que la incidencia de este padecimiento se presenta en la edad en que el hombre es productivo y cuyas complicaciones colocan al individuo en situación de invalidez como consecuencia provocará ausentismo laboral, -- disminución de la productividad individual, reduce ingresos familiares y al IMSS causa pago por incapacidad y por hospitalización (3).

Cuando la dieta no es suficiente para conseguir un nivel adecuado de glucosa en el organismo es necesario recurrir al tratamiento medicamentoso y se dispone de dos tipos de productos: 1) los que se administran oralmente como son las sulfonilureas y biguanidas y 2) el que se administra subcutáneamente como es la insulina (4).

Las sulfonilureas fueron originalmente sintetizadas buscando derivados de la sulfonamida que presentaran alta solubilidad y prolongada acción quimioterapéutica, su uso en diabetes mellitus fue la consecuencia de la inesperada actividad hipoglicémica.

Dentro del grupo de las Sulfonilureas con actividad hipoglicemiante se encuentra la Cloropropamida sintetizada en 1958 por Marshall y Sigal (12). Tiene un elevado consumo a nivel nacional y se encuentra dentro del Cuadro Básico de Medicamentos del IMSS y del Cuadro Básico de Medicamentos del ISSSTE.

La presente monografía sobre la Cloropropamida tiene como objetivo revisar la literatura, recopilar, organizar y analizar la información de interés biofarmacéutico que puede ser de utilidad en investigaciones o en la resolución de algunos --

problemas como su uso terapéutico adecuado, determinación analítica de fluidos biológicos, biodisponibilidad, bioequivalencia entre productos genéricos, interacción con otros fármacos.

En el Capítulo II de esta revisión se describen las propiedades químicas y fisicoquímicas de Cloropropamida, en el Capítulo III los métodos analíticos para su determinación en fluidos biológicos, así como en materia prima y producto terminado, en el Capítulo IV se estudian algunos aspectos farmacológicos de Cloropropamida (etiología de la enfermedad, mecanismo de acción, efecto terapéutico, efecto sobre el metabolismo de Carbohidratos, lípidos y proteínas, efectos colaterales, dosis, indicaciones y contraindicaciones), en el Capítulo V los aspectos clínicos, en el Capítulo VI los aspectos farmacocinéticos y biofarmacéuticos, en el Capítulo VII Conclusiones y en el Capítulo VIII Bibliografía.

CAPITULO II

GENERALIDADES

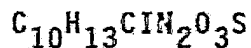
2.1. PROPIEDADES QUIMICAS

2.1.1. Nombres químicos y sinónimos

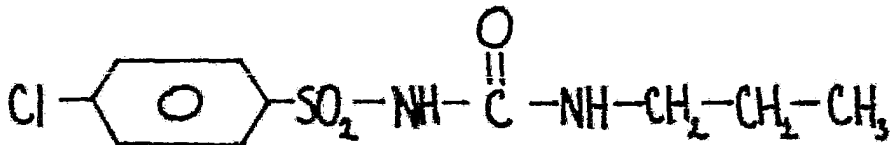
1- (p-clorofenil)sulfonil -3-propilurea, 1-(p-cloroben-
censulfonil)-3-propilurea, 4 Cloro-N (propilamino)carbonil ben-
censulfonamida, Cloropropam, Clorglipropamida, Diabenesa, Meli-
tase, Novopramida, Diabetoral, Diabenal, Catanil, Adiaben, Asu-
crol, Oradian (5, 6).

2.1.2. Fórmula condensada y fórmula desarrollada

Fórmula condensada (6)



Fórmula desarrollada (6)



2.1.3. Peso Molecular (5)

276.75

2.1.4. Análisis elemental (5)

C	43.40 %
H	4.73 %
Cl	12.81 %
N	10.12 %
O	17.43 %
S	11.59 %

2.1.5. Ensayos de Identidad

2.1.5.1. Espectro de Absorción de Infrarrojo

Una dispersión previamente secada al vacío a 60°C durante 2 horas, en bromuro de potasio exhibe el mismo espectro en el Infrarrojo que una preparación similar de Cloropropamida referencia. Los principales picos se muestran en la Figura No. 1 (6,7).

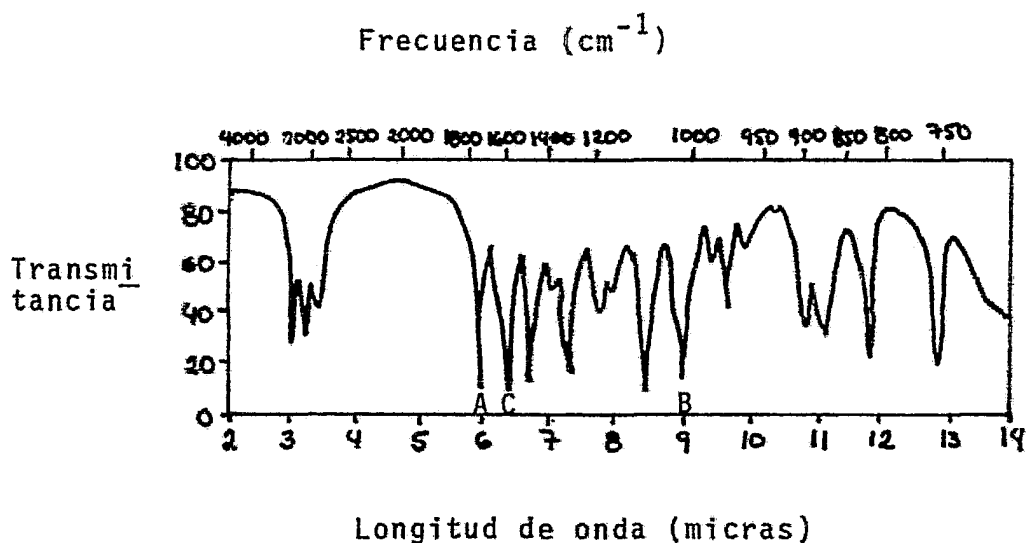


Figura No. 1 Espectro IR de Cloropropamida en pastillas de bromuro de potasio (6). A 1661 cm^{-1} la banca corresponde al grupo carbonil amida monosustituida; la de 1553 cm^{-1} - enlace N-H del grupo amida; la de 1159 cm^{-1} al grupo propilo (8).

2.1.5.2. Espectro de Absorción Ultravioleta

Disolver 160 mg de Cloropropamida en 50 ml de metanol, diluir 5 ml en 100 ml con ácido clorhídrico 0.01 N, la Cloropropamida absorbe luz en el intervalo de 220 a 350 nm exhibiendo un máximo a 232 nm. La absorbencia a esta longitud de onda sigue la Ley de Beer en el intervalo de 0 a 15 g/ml.

2.1.5.3. Hervir 100 mg de Cloropropamida con 8 ml de ácido sulfúrico (50%) refluendo por 30 minutos, enfriar y filtrar, guardar el filtrado. El punto de fusión del precipitado después de la recristalización con agua es alrededor de 143°C.

2.1.5.4. Alcalinizar con solución de hidróxido de sodio y calentar el filtrado guardado en la prueba de identificación anterior se produce un olor amoniacal (9).

2.1.5.5. Calentar 100 mg de Cloropropamida con 1g de carbonato de sodio anhidro por 10 minutos. Acidificar el filtrado con ácido nítrico diluido y adicionar solución de nitrato de plata, se produce un precipitado color blanco (9).

2.1.6. Ensayos de Pureza

2.1.6.1. Contenido

La USP XX (10) especifica que la Cloropropamida debe de contener no menos del 97 % y no más del 103 % calculado en base seca.

2.1.6.2. Selenio (10) Máximo 0.003 %

2.1.6.3. Metales pesados (10) Máximo 0.003 %

2.1.6.4. Residuo de ignición (10) Máximo 0.4 %

2.1.6.5. Pérdida al secado (9)

Secar al vacío a 60°C por 2 horas; no pierde más del 1.0% de su peso.

2.1.6.6. Cloruros (11)	Máximo 50 ppm
2.1.6.7. Sustancias extrañas (9)	
p-Clorobencensulfonamida	Máximo 0.02%
NN' Dipropilurea	Máximo 0.02%
2.1.6.8. pH (11)	4-5 en solución acuosa saturada
2.1.6.9. Punto de fusión	125-129°C
2.1.7. Origen	

Marshall y Sigal sintetizaron varios compuestos del -- grupo de las Sulfonilureas, la N-4-clorobencensulfonil-N'-propilurea conocido como Cloropropamida fue el compuesto más efectivo cuando se probó oralmente en perros.

Sobre la base de estos resultados un número de compuestos derivados fueron preparados variando la naturaleza y posición del halógeno (12).

2.1.8. Patente

Patente Británica 855355 a Pfizer (5).

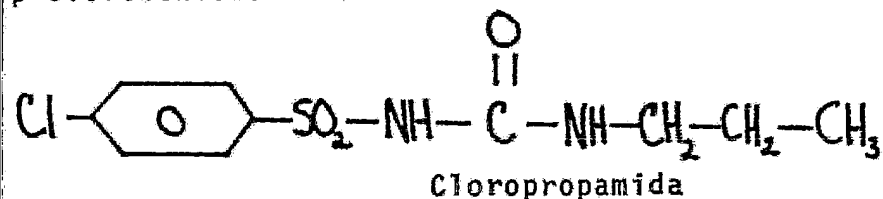
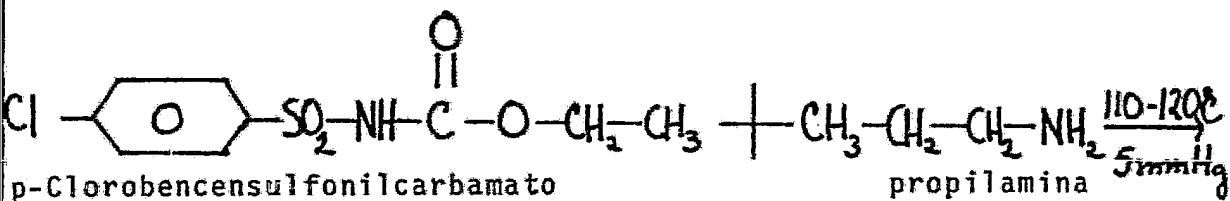
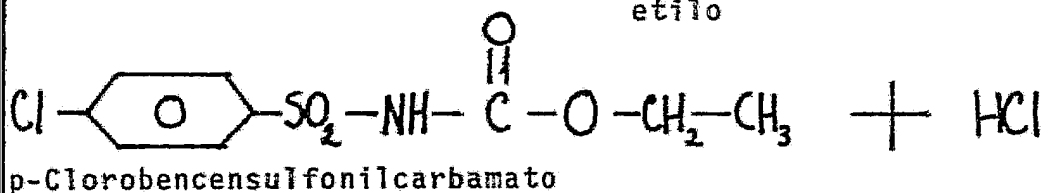
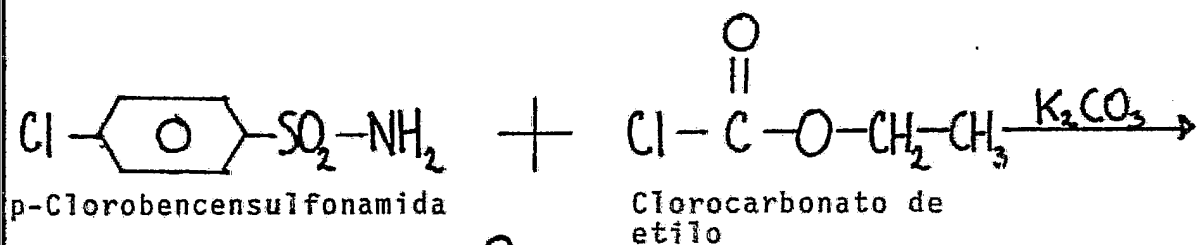
2.1.9. Obtención

P-clorobencensulfonamida y carbonato de potasio anhidro en acetona se mezclan y se adiciona clorocarbonato de etilo durante la agitación, se deja reaccionar durante 3 horas. La mezcla se refluja por 18 horas con agitación continua, se enfría y se filtra; el residuo sólido se disuelve en agua, la solución se acidifica con ácido clorhídrico, se cristaliza y se obtiene p-clorobencensulfonilcarbamato.

P-clorobencensulfonilcarbamato y propilamina se mezclan y se agitan, si es necesario se calienta cerca de 80°C hasta que se disuelva completamente. El exceso de propilamina se

elimina bajo presión reducida y el residuo se calienta a 110- - 120°C a una presión de 5 mm Hg por 6 horas. El producto se separa por cristalización con etanol diluido y entonces se purifica por recristalización con etanol diluido y se obtiene Cloropropamida (12, 13).

REACCIONES:



2.2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

2.2.1. Descripción

Polvo cristalino blanco que presenta un ligero olor y sabor casi insípido (13).

2.2.2. Estructura Molecular

Chung estudió la estructura molecular de Cloropropami-

da por difracción de rayos X, encontrando que forma cristales ortorrómbicos con los siguientes parámetros obtenidos:

Parámetros de célula unitaria; 4 moléculas por célula

$$\text{eje a} = 9.066 \pm 0.004 \text{ \AA}^0$$

$$\text{eje b} = 5.218 \pm 0.003 \text{ \AA}^0$$

$$\text{eje c} = 26.604 \pm 0.008 \text{ \AA}^0$$

$$\text{Volumen} = 1358.54 \text{ \AA}^3$$

Las moléculas adyacentes paralelas a los ejes b y c están unidas por fuerzas de Vander Waals. Las longitudes de unión se observan en la Figura No. 2.

La molécula parece formar dos uniones de hidrógeno en N(1)-H.....O(3) y N(2)-H.....O(2) de longitud de unión de 2.774 y 2.954 \AA^0 respectivamente (14).

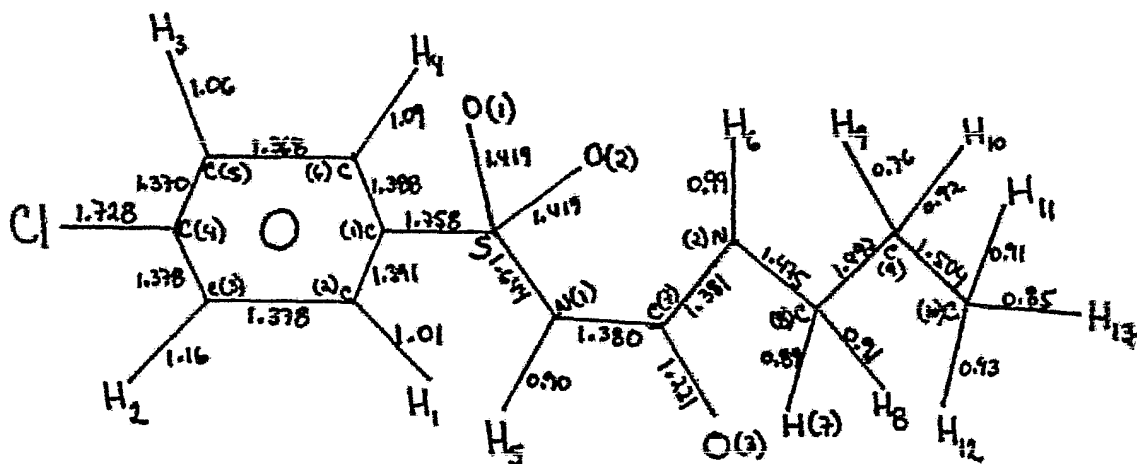


Figura No. 2. Longitud de enlace en \AA^0 entre los átomos de la molécula de Cloropropamida.

2.2.3. Formas polimórficas

La Cloropropamida presenta tres formas polimórficas A, B y C las cuales fueron aisladas e identificadas por espectroscopía de infrarrojo.

La forma A fue cristalizada con etanol-agua, mientras la forma B fue obtenida por cristalización de benceno. La forma C fue desarrollada por calentamiento de B a 110°C por 1 hora y A a la misma temperatura por más de 3 horas. El espectro de IR se observa en la Figura No. 3 (15).

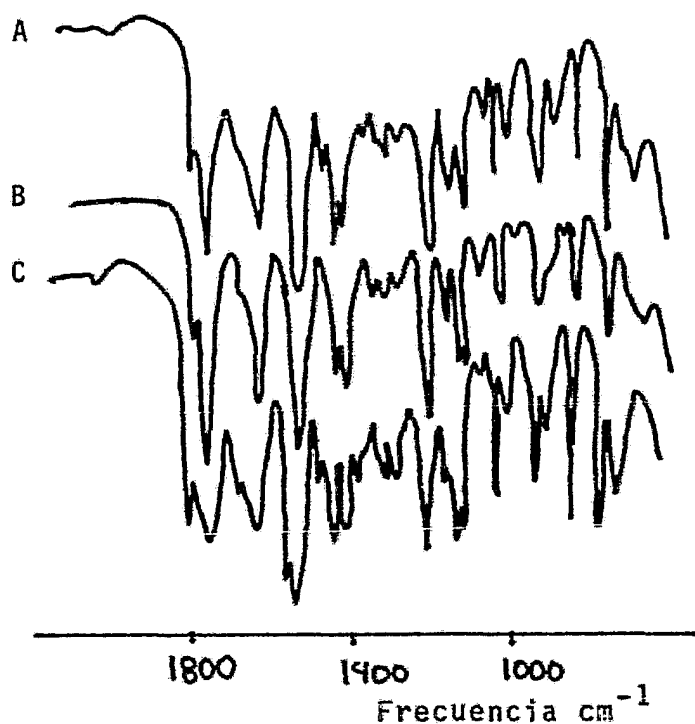


Figura No. 3. Espectro IR de formas polimórficas de - Cloropropamida en nujol.

2.2.4. Solubilidad

Cloropropamida tiene una solubilidad limitada en agua particularmente en medio ácido. La solubilidad de Cloropropamida en diferentes soluciones amortiguadoras de pH 2.2-6 fue de--

terminada después de 2 horas, a 25°C. La cantidad de Cloropropamida que se disuelve en el intervalo de pH es el siguiente: - pH 2.2., 0.1 a 0.2 mg/ml; pH 3, 0.1 a 0.2 mg/ml; pH 4 0.1 a 0.2 mg/ml; pH 5, 0.3-04 mg/ml; pH 6, 2.1 a 2.3 mg/ml. Soluble en - soluciones alcalinas a pH mayores de 6.5 las concentraciones de Cloropropamida son más grandes de 5 mg/ml y son obtenidas fácilmente.

La Cloropropamida es soluble en una variedad de solventes orgánicos. Soluble en Cloroformo 1 en 9, en etanol 1 en 12, metanol, acetona 1 en 5, cloruro de metileno, acetato de etilo, isopropanol, dioxano y éter. El compuesto es menos soluble en benceno, tetracloruro de carbono, disulfuro de carbono y 2,2,4-trimetilpentano (16).

2.2.5 pKa (17) 4.9

2.2.6. Distribución a contracorriente

Cloropropamida se distribuye entre cloroformo y solución reguladora pH 6.7 por medio de la técnica de distribución a contracorriente, bajo estas condiciones el coeficiente es cerca de 1 (16).

2.2.7. Estabilidad

2.2.7.1. Estabilidad en comprimidos

Los comprimidos de Cloropropamida expuestos a temperatura ambiente (21-23°C) en humedad relativa del 70% después de 90 días fueron analizados por Cromatografía de Líquidos a alta presión. El producto de hidrólisis fue p-clorobencensulfonamida (18).

2.2.7.2. Estabilidad de la dispersión sólida de Cloropropamida

urea durante el proceso de fusión.

En este estudio se encontró que Cloropropamida se degradó a p-clorobencensulfonamida y urea a biuret; también 6 productos sin identificar fueron detectados por Cromatografía en capa fina. La preparación de la muestra sólida para la identificación de los productos de degradación consistió en mezclar Cloropropamida y urea en las siguientes proporciones 10 y 90 % w/w de Cloropropamida, se fundieron a la temperatura de 135-140°C durante 10 minutos.

En este estudio también se preparó una mezcla de Cloropropamida-urea en diferentes proporciones 15, 30, 80 y 100 % w/w se incubaron a 98, 111 y 132°C por 4 horas. La descomposición siguió una cinética de primer orden con tiempo de vida media aproximada de 502 minutos. El efecto de la temperatura y composición sobre las vidas medias y las constantes de velocidad de descomposición de varias mezclas de Cloropropamida-urea se presentan en la Tabla I (19).

2.2.9. Forma farmacéutica

Comprimidos conteniendo 100 y 250 mg de Cloropropamida (9).

Tabla I. Efecto de temperatura y composición sobre las vidas medias y las constantes de la velocidad de descomposición de - varias mezclas de Cloropropamida-urea.

% Cloropropamida	98°C		111°C		132°C	
	T50% min	K hr ⁻¹	T50% min	K hr ⁻¹	T50% min	K hr ⁻¹
15	184	0.226	86	0.484	38	1.104
30	176	0.236	90	0.463	38	1.097
80	211	0.197	--	--	110	0.376
100	-	--	--	--	502	0.083

CAPITULO III

DETERMINACION DE CLOROPROPAMIDA

3.1. DETERMINACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN MATERIA PRIMA

3.1.1. EXTRACCION

La Cloropropamida se puede extraer de soluciones ácidas o alcalinas con solventes orgánicos (6).

3.1.2. CROMATOGRAFIA

A) Cromatografía en papel: Sistema P1-Rf 0.96 revelador (absorción bajo luz UV; agente de rocío ninhidrina color púrpura, reacción positiva (6).

B) Cromatografía en capa fina: Sistema T1-Rf 0.72 revelador (agente de rocío permanganato de potasio, reacción positiva) (6).

C) Cromatografía en capa fina: Se pueden desarrollar 6 sistemas para la identificación de Cloropropamida (20).

Utilizar placas de sílica gel, dejar equilibrar los tanques cromatográficos durante 30 minutos con las diferentes fases móviles. Disolver el fármaco en metanol-éter o cloroformo, aplicar cantidades de 5 μ g y eluir las placas hasta una altura aproximada de 10 cm.

Fases móviles:

- 1) Cloroformo-acetona 4:1
- 2) Ac. acético-tolueno-metanol-éter 18:120:1:20
- 3) Acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio - -
85:10:5.

- 4) Acetato de etilo
- 5) Acetona
- 6) Cloroformo-metanol 9:1

Los valores de Rf obtenidos para cada sistema de Cromatografía en capa fina se observan en la Tabla II.

Tabla II. Valores de Rf X 100 de Cloropropamida en 6 Sistemas de Cromatografía en capa fina.

FARMACO	SISTEMAS					
	1	2	3	4	5	6
Cloropropamida	35	43	8	55	71	41

3.1.3. TITULACION ACIDO-BASE ACUOSA

Este método aparece en la Farmacopea Británica (9) es rápido y fácil. Disolver 0.5 g de Cloropropamida en 50 ml de alcohol previamente neutralizado con fenoftaleína, adicionar 25 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0.1 N usando fenoftaleína como indicador. Cada ml de hidróxido de sodio 0.1 N es equivalente a 0.02767 g de Cloropropamida.

3.1.4. ESPECTROFOTOMETRICO

Este método aparece en la USP XX (10) es rápido y fácil. Pesar exactamente 200 mg de Cloropropamida y disolver con alcohol, llevar a volumen total con el mismo solvente en un matraz volumétrico de 500 ml. Transferir 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 200 ml, llevar a volumen con ácido clorhídrico 0.01 N y mezclar.

Preparar una solución estándar de Cloropropamida a una

concentración de 10 µg/ml ácido clorhídrico 0.01 N. Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofotómetro a 232 nm, usar como blanco una solución de alcohol en ácido clorhídrico 1 en 40. Calcular la cantidad en mg de Cloropropamida mediante la siguiente fórmula:

$$C_T = 0.5 C (A_p/A_s) \quad \text{Ecuación I}$$

Donde:

C Concentración de Cloropropamida estándar mg/ml

A_p Absorbancia del problema

A_s Absorbancia del estándar

3.2. DETERMINACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA EN PRODUCTO - TERMINADO

3.2.1. TITULACION ACIDO-BASE ACUOSA

Este método aparece en la Farmacopea Británica (9) es fácil y rápido pero no detecta ni cuantifica el producto de hidrólisis que es p-clorobencensulfonamida.

Pulverizar 20 comprimidos, pesar el equivalente a 250 mg de Cloropropamida, adicionar 50 ml de agua y extraer con cloroformo, filtrar la solución clorofórmica, evaporar a sequedad y disolver el residuo con 50 ml de alcohol previamente neutralizado con fenoftaleína, adicionar 25 ml de agua y titular con hidróxido de sodio 0.1 N usando fenoftaleína como indicador. Cada ml de hidróxido de sodio 0.1 N es equivalente a 0.02767 g de Cloropropamida.

3.2.2. ESPECTROFOTOMETRICO

Este método lo indica la USP XX (10) y tampoco cuantifica el producto de hidrólisis.

Pulverizar 20 comprimidos de Cloropropamida, pesar una cantidad equivalente a 500 mg. Adicionar ácido clorhídrico 1 N y mezclar, extraer el fármaco con cloroformo, transferir la fase clorofórmica en un matraz volumétrico de 50 ml, evaporar a sequedad, disolver el residuo en alcohol, llevar a volumen y mezclar. Pipetear 5 ml de esta solución en un matraz volumétrico de 200 ml, adicionar ácido clorhídrico, llevar a volumen y mezclar. Preparar una solución estándar de Cloropropamida en ácido clorhídrico con una concentración final de $10 \mu\text{g/ml}$. Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofómeto a 232 nm, usar como blanco una solución de alcohol en ácido clorhídrico 1 en 40.

Calcular la cantidad en mg de Cloropropamida por comprimido con la siguiente fórmula:

$$C_T = 1.25 C (A_p/A_s) \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

C Concentración de Cloropropamida estándar mg/ml

A_p Absorbancia del problema

A_s Absorbancia del estándar

3.2.3. CROMATOGRAFIA DE GASES

Sabih y colaboradores desarrollaron el siguiente método para cuantificar Cloropropamida en comprimidos.

Extraer el fármaco en etanol y convertirlo en su co-

respondiente metil derivado al reaccionar con dimetil sulfato en presencia de carbonato de potasio metanólico (21).

Analizar el metil derivado en un cromatógrafo de gases equipado con un detector de ionización de flama.

Al obtener el cromatograma la Cloropropamida presenta un pico simétrico con un tiempo de retención de 3.8 minutos. El método se considera específico y sensible, puede detectar - hasta 0.1 mg de Cloropropamida.

3.2.4. CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESION

Beyer (22) desarrolló el siguiente método para resolver el problema de la descomposición de la Cloropropamida en la columna a la temperatura requerida para el ensayo por Cromatografía de Gas-líquido.

Se emplea una simple extracción no se requiere la formación de derivados.

Extraer la Cloropropamida de la muestra con solución - estándar interno (Acetohexamida en alcohol 3A, 2 mg/ml agitar y centrifugar. Disolver Cloropropamida estándar en solución estándar interno. Inyectar alicuotas de 1 μ l de la muestra y estándar en un cromatógrafo de líquidos. Al obtener el cromatograma la Cloropropamida presenta un tiempo de retención de 6.5 minutos y Acetohexamida de 15 minutos. La cantidad de Cloropropamida recuperada fue cerca del 100%. Este método es específico.

Molins y Col desarrollaron otro método simple, directo y rápido, se emplea una simple extracción.

Extraer la Cloropropamida de la muestra con metanol agitar y centrifugar. Pipetear 5 ml del sobrenadante y 5 ml de solución estándar interno (Bis (dodecil) ftalato en metanol 1 mg/ml) en un matraz volumétrico de 50 ml, llevar a volumen con metanol. Pipetear 5 ml de solución estándar analítico y solución estándar interno en un matraz volumétrico de 50 ml, llevar a volumen con metanol. Inyectar alicuotas de $3\mu\text{l}$ de problema y estándar en un cromatógrafo de líquidos. La Cloropropamida muestra un tiempo de retención de 5 min. y el Bis (dodecil) ftalato de 3 min. Se recupera el 99.9% de Cloropropamida en comprimidos (23).

Otro método para cuantificar Cloropropamida y su producto de hidrólisis p-Clorobencensulfonamida en comprimidos fue desarrollado por Robertson y Col.

A la muestra que contiene Cloropropamida y al estándar analítico (Cloropropamida estándar y p-Clorobencensulfonamida estándar) adicionar 4 ml de ácido clorhídrico 10% v/v, extraer con 25 ml de Solución estándar interno (Prednisona en acetato de etilo 0.70 mg/ml), agitar y centrifugar. Inyectar alicuotas de $5\mu\text{l}$ de la fase orgánica en el cromatógrafo de líquidos. Los tiempos de retención de la Cloropropamida, p-Clorobencensulfonamida y prednisona son 3, 5 y 16 minutos respectivamente. La Cloropropamida exhibe una respuesta lineal entre 0.3-3.0 mg/ml y p-Clorobencensulfonamida de 0.04 a 1.2 mg/ml. La reproducibilidad del métodos fue 1.21%. La exactitud de este método fue comparado con el ensayo por USP XIX, difieren en 0.7% en sus resultados.

3.3. DETERMINACION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA DE CLOROPROPAMIDA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

3.3.1. CROMATOGRAFIA EN CAPA FINA

Taylor reporta un método para identificar Cloropropamida y sus metabolitos. Acidificar la muestra de orina a pH 3 y extraer el fármaco con acetato de etilo. Lavar el extrato orgánico con solución reguladora de acetatos pH 5. Concentrar la fase de acetato de etilo y aplicar la muestra en placa de sílica gel, utilizar un sistema de solventes de benceno-acetato de etilo-ácido acético (8:1:1). Identificar Cloropropamida, 2-hidroxicloloropropamida, 3-hidroxicloloropropamida, pClorobencensulfonamida y p-clorobencensulfonilurea por comparación de sus valores de Rf con estándares de referencia (24).



COMPUESTO	Rf	R
Cloropropamida	0.48	NH-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃
pClorobencensulfonamida	0.32	NH ₂
pClorobencensulfonilurea	0.24	NH-CO-NH ₂ OH 1
2-hidroxicloloropropamida	0.18	NH-CO-NH-CH ₂ -CH-CH ₃
3-hidroxicloloropropamida	0.16	NH-CO-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH

3.3.2. ESPECTROFOTOMETRICO

3.3.2.1. Toolan y Col desarrollaron un método para cuantificar

Cloropropamida en fluidos biológicos (16).

Acidificar la muestra que contiene Cloropropamida con ácido fosfórico y extraer el fármaco con cloroformo, centrifugar, separar las fases. Reextraer la Cloropropamida de la muestra clorofórmica con una solución diluida de carbonato de sodio, centrifugar y separar las fases, ajustar a pH 2 con ácido clorhídrico la fase acuosa. Preparar una solución estándar de Cloropropamida y usar como blanco una muestra de suero exenta de Cloropropamida. Determinar las absorbancias de ambas soluciones a 232 nm, en un espectrofotómetro.

Calcular la concentración de Cloropropamida con la siguiente fórmula:

$$C = (A_s - A_b) (10^6) / (1) (E 1\%, 1 \text{ cm}) (4) \quad \text{Ecuación 3}$$

Donde 1 es la longitud de la celda en centímetros, A_s y A_b son los valores de absorbancia de soluciones problema y estándar; E 1%, 1 cm es el valor de absorbancia de una solución de Cloropropamida en una concentración de 1 g por 100 ml de ácido clorhídrico 0.01 N cuando se determina a 232 nm. La recuperación obtenida por este método es de $99 \pm 1.4\%$. Este método no es específico porque pueden interferir los metabolitos.

3.3.2.2. Al modificar Brotherton el método desarrollado por Toolan, aumentando el pH del plasma del que fue extraído la Cloropropamida se ha observado que no interfieren los metabolitos.

Acidificar la muestra de plasma con solución reguladora de citratos pH 5.5. Extraer la Cloropropamida de acuerdo al método de Toolan. Preparar una solución estándar de Cloropropamida y usar como blanco una muestra de plasma exenta de fármaco.

co. Determinar las absorbancias de ambas soluciones en un espectrofotómetro a 232 nm. En este método se recupera el 100% del fármaco inalterado (25).

3.3.2.3. Matin desarrolló el siguiente método para cuantificar Cloropropamida en sangre o plasma (26).

Extraer la Cloropropamida del fluido biológico con alcohol isoamílico, acidular la fase orgánica con ácido clorhídrico y adicionar solución de dinitrofluorobenceno al 0.5%. Mezclar y calentar a 125°C por 1 hora y determinar la absorbancia a 420 nm, usar como blanco acetato de pentilo. Calcular la concentración de Cloropropamida mediante una curva de calibración de 0-50 μg de Cloropropamida en 0.5 ml de plasma o sangre.

3.3.3. CROMATOGRAFIA DE GASES

3.3.3.1. Sabih y Col desarrollaron el siguiente método para cuantificar Cloropropamida en orina y sangre (21).

Extraer la Cloropropamida con cloroformo del plasma u orina acidificada y convertirlo en el correspondiente metil derivado con dimetil sulfato en presencia de una base. Analizar en un cromatógrafo de gases con un detector de ionización de flama, muestra un tiempo de retención de 3.8 minutos. La relación es lineal de 1 a 50 μg . Específico para el fármaco inalterado.

3.3.3.2. Midha y Col desarrollaron el siguiente método para cuantificar Cloropropamida en plasma (27).

Extraer la muestra de plasma que contiene Cloropropamida y el estándar interno Tolbutamida, con tolueno, evaporar el

solvente a sequedad, el residuo reacciona con diazometano para formar el metilcloropropamida y metiltolbutamida. Inyectar alícuotas en un cromatógrafo equipado con un detector de ionización de flama.

El cromatograma presenta 4 picos con tiempos de retención siguientes: 4.5 min. corresponde a N-metil-cloropropamida, 2.3 min. a N-metil-pClorobencensulfonamida, 5.9 min. a N-metil-Tolbutamida y 10.5 min. a Metil-enol-éter de Cloropropamida. La respuesta es lineal en el intervalo de 0.20 a 25 $\mu\text{g/ml}$ detectando concentraciones de 0.05 $\mu\text{g/ml}$, con un coeficiente de correlación de 1.0. Este método se utiliza para estudios farmacocinéticos.

3.3.3.3. Prescott y Col desarrollaron el siguiente método para cuantificar Cloropropamida en plasma (28).

Extraer el fármaco y el estándar interno Tolbutamida del plasma con tolueno, reextraer con solución alcalina, reaccionar con dimetilsulfato; extraer el metil derivado con hexano, concentrar por evaporación y disolver el residuo en el cloroformo. Inyectar alícuotas de 1 a 3 μl en el cromatógrafo - equipado con detector de ionización de flama. Se observó un tiempo de retención de 1.7 minutos para el metil derivado de Cloropropamida y 2.2 minutos para el metil derivado de Tolbutamida. Calcular la concentración de Cloropropamida mediante una curva de calibración. Este método no detecta productos del metabolismo.

3.3.3.4. Emmett y Col desarrollaron otro método para cuantificar Cloropropamida en sangre (29), al formar el metil trifluoro

acetil derivado el cual es térmicamente estable y permite el análisis por Cromatografía de Gases.

Acidificar la muestra, extraer la Cloropropamida con acetato de etilo, agitar, centrifugar, transferir 1 ml de la capa de acetato de etilo a otro tubo de centrifuga, evaporar el solvente con nitrógeno, disolver en metanol, reaccionar con diazometano etéreo durante 5 min. a temperatura ambiente. Evaporar con nitrógeno y obtener el derivado perfluoroacil al disolver la metil-Cloropropamida en acetato de etilo:piridina 10:1, adicionar 20 μ l de anhídrido trifluoroacético, incubar a 70°C por min., mezclar y enfriar, evaporar el solvente con nitrógeno, adicionar ciclohexano y estándar interno metil trifluoroacetato de Tolbutamida. Inyectar alicuotas de 1 μ l en un cromatógrafo equipado con un detector de captura de electrones. No interfieren en el ensayo los metabolitos.

3.3.3.5. Schicht y Col desarrollaron un método para identificar Cloropropamida en sangre al formar el metil trifluoroacetil Cloropropamida (30).

A 0.1-0.5 ml de sangre adicionar 1 ml de amberlita XAD-2 y solución reguladora de acetatos pH 4.6, agitar, centrifugar, descartar el sobrenadante y lavar la resina dos veces con solución reguladora de acetatos pH 4.6, adicionar acetato de etilo, agitar, centrifugar, evaporar a sequedad con nitrógeno la capa de acetato de etilo. Reaccionar el residuo con diazometano y anhídrido trifluoroacético. Inyectar alicuotas en el cromatógrafo de gases. Utilizar como estándar interno Tolbutamida. El análisis se llevó a cabo en tres columnas de vidrio

empacadas con diferentes soportes SE-30 al 3%, SE-30 al 5% y OV-17 al 2% con tiempos de retención de 3.4, 4.6 y 3.2 min. respectivamente.

3.3.4. CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESION

3.3.4.1. Sved y Col desarrollaron el siguiente método el cual es sensible y específico para la determinación de Cloropropamida en plasma (31).

A 1 ml de plasma adicionar 0.25 ml de estándar interno de Tolbutamida, acidificar con 1 ml de ácido fosfórico a pH 3. Extraer ambos fármacos con éter, evaporar a sequedad con nitrógeno la capa etérea. Disolver el residuo en 0.2 ml de carbonato de amonio 0.1 y 0.2 ml de dicloruro de etileno. Centrifugar. Inyectar alicuotas de la fase acuosa en un cromatógrafo. Muestra un tiempo de retención para Cloropropamida y Tolbutamida de 2.2 min. y 4.4 min. respectivamente. Presenta un coeficiente de correlación de 0.998.

3.3.4.2. Hill y Col desarrollaron un método para cuantificar Cloropropamida en suero o plasma. Extraer con Cloroformo la Cloropropamida y STD interno Tolbutamida agitar, centrifugar. Evaporar a sequedad con nitrógeno la fase clorofórmica. Disolver el residuo en acetonitrilo. Inyectar alicuotas de 25 μ l en el cromatógrafo. Cloropropamida presenta un tiempo de retención de 3 min. y Tolbutamida de 5 min. respectivamente. Presenta un coeficiente de correlación de 0.9994 y muestra una recuperación del 95% del fármaco inalterado.

3.3.5. ESPECTROMETRIA DE MASAS

Stewart desarrolló un método para cuantificar la Cloropropamida en plasma u orina (33).

Extraer la Cloropropamida del plasma u orina, convertir en su correspondiente metil derivado por tratamiento con -- diazometano: la metilación incrementa la volatilidad de Cloro-- propamida estabilizándola de una posible degradación térmica. El método demostró ser muy sensible y exacto.

CAPITULO IV

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

La farmacología comprende la historia, origen, propiedades físicas y químicas, asociación de efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismo de acción, absorción, distribución, biotransformación, excreción y los usos terapéuticos de los fármacos (34). En el presente capítulo se revisarán algunos aspectos farmacológicos de Cloropropamida como mecanismo de acción, efecto terapéutico, efecto sobre el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, efectos colaterales, dosis, indicaciones y contraindicaciones.

4.1. Etiología de la enfermedad

Diabetes mellitus es una enfermedad crónica, congénita o adquirida causada por un trastorno en el metabolismo de proteínas, lípidos y principalmente de carbohidratos debido a una deficiencia de insulina; caracterizada por una alta concentración de glucosa en sangre y su excreción en orina (35).

Conforme a los grados variables de hiperglicemia se presentan lesiones vasculares y trastornos neurológicos cada vez más graves. El incremento de hiperglicemia conduce a glicosuria tan pronto como la capacidad renal de reabsorción de glucosa está excedida, así se induce la poliuria y como consecuencia se incrementa el apetito y la sed, existiendo producción acelerada de glucosa a partir de precursores no glucogénicos; conduciendo el catabolismo de proteínas y lípidos expresados como pérdida de peso. El catabolismo acelerado de lípidos y su oxidación parcial hepática a cuerpos cetónicos, ocasiona cetone

mia y cetonuria y si la producción de cuerpos cetónicos excede su utilización periférica y la capacidad secretora el resultado es cetoacidosis, coma y muerte (35).

4.1.1. Tipos clínicos de Diabetes Mellitus.

La diabetes juvenil se desarrolla en la infancia frecuentemente alrededor de la pubertad y siempre antes de los 20 años. La concentración de glucosa aumenta con nula secreción de insulina, la cual caracteriza un rápido comienzo de un síndrome severo con cuadro clínico siguiente: polidipsia, poliuria, pérdida de peso y fatiga.

La diabetes del comienzo de la madurez, se desarrolla cerca de los 40 años de edad, el síndrome es leve con poca secreción de insulina con cuadro clínico siguiente: polidipsia, poliuria, pérdida de peso moderado con pequeña o poca tendencia a la cetoacidosis. Se caracteriza por un comienzo gradual, primero una fase prediabética larga cuando hay normalidad de tolerancia a la glucosa, sin dar ningún tipo de manifestaciones; segunda fase-diabetes química, se determina mediante una serie de exámenes de laboratorio que nos permiten confirmar la presencia del padecimiento; tercera fase diabetes clínica, el padecimiento presenta manifestaciones características tales como sed exce siva, orina abundante, apetito aumentado, pérdida de peso, cansancio y debilidad. También con microangiopatía, daño en peque ños vasos sanguíneos son evidentes en ojos y en glomérulos del riñón, así como infecciones en piel, vagina y tracto urinario son más prevalentes en pacientes diabéticos que en pacientes normales (36).

El paciente genéticamente predispuesto a la diabetes libra un combate dinámico contra una serie de factores ambientales, entre los que destacan la edad, obesidad, vida sedentaria, tensión emocional, en donde el diabético presenta un deterioro progresivo de la tolerancia a los carbohidratos y aparición de lesiones vasculares cada vez más severas.

4.1.2. Clasificación (35).

I) Hereditaria (primaria)

A) Comienzo del crecimiento (tipo juvenil)

B) Comienzo de la madurez (tipo adulto)

II) No hereditaria (secundaria)

A) Daño hepático o destitución de los islotes del tejido pancreático.

1) Presencia de tumores en el páncreas

2) Pancreatitis

3) Hemacromatosis

4) Destitución quirúrgica

B) Trastornos de glándulas endocrinas antagonistas de insulina.

1) Pituitaria

2) Adrenales

3) Tiroides

4.2. Mecanismo de acción.

La Cloropropamida actúa estimulando la secreción de insulina que se encuentra almacenada en los gránulos de las células beta de los islotes de Langherhans en el páncreas (37).

Cloropropamida actúa en la desgranulación de estas células para

incrementar la liberación de insulina con un incremento en la producción normal o semejante (38).

El uso del microscopio electrónico ha revelado cambios en la estructura de la célula beta del páncreas, el gránulo contenido en el saco membranoso funde con la membrana de la célula entonces hay ruptura y se descarga el gránulo hacia el espacio intercelular. La desgranulación es el resultado del incremento de la producción de insulina debido a una acción directa sobre el sistema celular (30).

El mecanismo de acción de la Cloropropamida se puede extrapolar al de la Tolbutamida porque están estructuralmente relacionados, sólo difiere en que Tolbutamida tiene un grupo metilo en posición para del anillo bencénico mientras que Cloropropamida tiene un átomo de cloro en la misma posición. La Tolbutamida actúa sobre la superficie de la célula beta (40), estimulando la adenil ciclasa incrementando el AMPc en la membrana citoplasmática de las células beta del páncreas: el AMPc es importante en la regulación de la secreción de insulina (41) e inhibe el AMPc-fosfodiesterasa que reduce la velocidad de degradación del AMPc a 5'AMP (42, 43).

La concentración de AMPc refleja un balance entre su producción vía adenil ciclasa y su degradación por AMP-fosfodiesterasa.

La hormona glucagon, estimula la liberación de insulina uniéndose a un receptor específico sobre la membrana citoplasmática. El complejo hormona receptor específico activa la enzima adenil ciclasa y convierte ATP en AMPc, el cual regula

varias enzimas (44). En la Figura No. 4 se muestra el sistema AMPc en la célula beta pancreática.

Matthews y Col propusieron otro mecanismo de acción actuando en la superficie de la célula beta pancreática, donde la molécula estimuladora es confinada al espacio extracelular, -- puede actuar como efector alostérico, que induce activación en el receptor, sucesivamente una transición conformacional en la membrana incrementando la permeabilidad selectiva, flujo iónico y finalmente la liberación de insulina, de esta forma la Cloropropamida despolariza la célula del islote pancreático (45).

La Cloropropamida en concentración de $6.7 \times 10^{-4} \text{M}$ provoca una disminución en el potencial de la membrana. Durante el control del período antes de la exposición de la Cloropropamida el potencial es de $-24 \pm 5.6 \text{ mV}$ y su potencial de la membrana -- después de 30 a 60 min. de la exposición de la Cloropropamida -- es $-15.5 \pm 4.3 \text{ mV}$. Se ha observado que la actividad eléctrica aumenta el efecto sobre la permeabilidad de la membrana asociada con la liberación de insulina de la célula beta.

Olefsky y Col (46) reportan la acción extrapancreática de Cloropropamida asociándola con un incremento de receptores de insulina en linfocitos circulantes: el porcentaje de insulina ^{125}I unido a las células de sujetos diabéticos tratados con Cloropropamida fue $3.2 \pm 0.4\%$, mientras que el porcentaje de unión de insulina ^{125}I a receptores en los linfocitos de pacientes -- diabéticos no tratados es de $2.1 \pm 0.2\%$ y en sujetos normales tratados con Cloropropamida el porcentaje de unión de insulina -- ^{125}I a receptores en los linfocitos es de $4.2 \pm 0.4\%$.

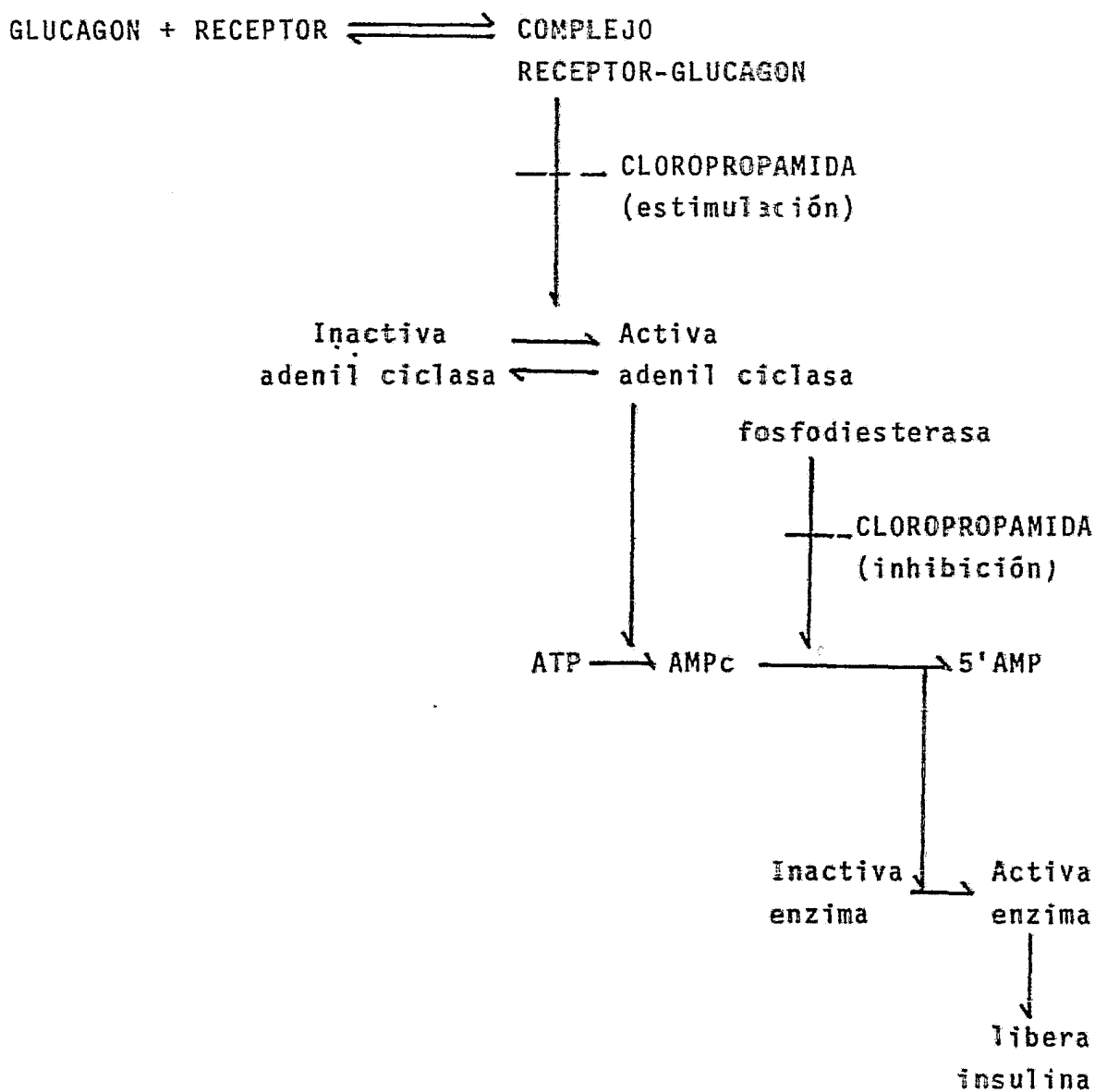


Figura No. 4. Sistema AMPc en la célula beta pancreática.

La disminución de la disponibilidad de receptores de insulina de linfocitos diabéticos se debe a un número disminuído de receptores disponibles más que a una disminuída afinidad de insulina (47). El mecanismo aún se continúa investigando y puede ser interpretado como una evidencia de la resistencia a la insulina en pacientes diabéticos.

4.3. Efecto Terapéutico

La farmacoterapia trata del uso de los fármacos en el tratamiento y prevención de una enfermedad, muchos fármacos estimulan o deprimen la función bioquímica o fisiológica del hombre en forma bastante reproducible para aliviar los síntomas o alterar favorablemente el curso de la enfermedad (34).

La estimulación de la producción de insulina endógena en diabéticos ofrece un tratamiento alternativo de corrección de hiperglicemia (48).

La Cloropropamida sólo debe emplearse en individuos -- con diabetes del comienzo de la madurez, que no pueden tratarse con dieta solamente o que no desean administrarse insulina si fracasa el control dietético y de reducción de peso (4).

La probabilidad de éxito con un agente hipoglicemiente oral es inversamente proporcional a la dosis de insulina requerida para mantener al paciente. La Cloropropamida no es eficaz en la diabetes de tipo juvenil, en la cual el páncreas ha perdido toda o casi toda la capacidad de secretar insulina tampoco en personas pancreatectomizadas, en diabéticos insulínoddependientes y en diabetes cetoacidósica inestable (49).

El principal efecto farmacológico de la Cloropropamida

es la disminución de la concentración de glucosa en sangre. Se ha observado hipoglicemia en ratones, ratas, cerdo de guinea, - conejos, perros, monos, hombre cuando se les administra el fármaco (50).

4.4. Efecto sobre el Metabolismo de Carbohidratos, Lípidos y Proteínas.

4.4.1. Efecto sobre el Metabolismo de Carbohidratos.

El glucagon eleva significativamente la concentración de AMPc y la formación de glucosa a partir de lactato (sustrato gluconeogénico) (51). La Cloropropamida bloquea estos efectos inhibiendo la gluconeogenesis porque antagoniza la acción de - glucagon mediante el ciclo del fosfoenolpiruvato, disminución - de lactato a piruvato y disminuye los incrementos en maleato, fosfoenolpiruvato y 3-fosfoglicerato (52). En la Tabla III se muestran los efectos de la Cloropropamida sobre el metabolismo de Carbohidratos (53).

Tabla III. Efecto de Cloropropamida sobre el metabolismo de - Carbohidratos.

A C C I O N	CLOROPROPAMIDA
Secreción de insulina	Aumenta
Captación de glucosa en tejido periférico	Aumenta
Gluco genesis hepática	Aumenta
Gluconeogenesis	Disminuye
Gluco genolisis	Disminuye
Fosforilación oxidativa	Aumenta

4.4.2. Efecto sobre el Metabolismo de lípidos.

La Cloropropamida aumenta la lipogénesis e inhibe la lipólisis en hígado. El efecto del fármaco sobre el metabolismo de triglicéridos hepáticos fue estudiado en hígado perfundido aislado de rata incubado en presencia de oleato-³H. En el experimento aumenta la incorporación de tritio en triglicéridos e incrementa el contenido en hígado. Se observó diferencia significativa entre cetogénesis de triglicéridos endógenos y cetogénesis de ácidos grasos exógenos porque los triglicéridos endógenos requieren la hidrólisis catalizada por la triglicérido lipasa para oxidarse a cetona y CO₂. La Cloropropamida inhibe la actividad de esta enzima hepática (55). La inhibición de la triglicérido lipasa resulta en una disminuída concentración de esteres de acil CoA en el hígado, observándose incremento de la oxidación a través del ciclo del ácido tricarbóxílico (54, 56).

4.4.3. Efecto sobre el Metabolismo de Proteínas.

La incorporación de leucina-C 14, Lisina-C 14, fenilalanina-C 14 en proteína hepática in vitro por un sistema microsomal es inhibida por la presencia de Cloropropamida en intervalo de 2 a 10 milimoles. Se concluye que inhibe la síntesis de proteínas hepáticas (57).

4.5. Efectos Colaterales.

Los efectos colaterales que han sido relacionados a la dosis, se tratan disminuyendo la dosis o suprimiendo la Cloropropamida junto con medidas sintomáticas.

La Cloropropamida produce trastornos gastrointestina-- les generalmente transitorios y no serios que incluyen anore-- xia, náuseas, vómito y daño epigástrico. Produce trastornos he-- páticos produciendo ictericia colestática y aumenta la fosfata-- sa alcalina en suero (4).

Cuando hay manifestaciones cutáneas de origen alérgi-- co, consisten en erupciones urticarias o purpúreas, morbilifor-- me y fotosensibilidad (4).

Pueden presentarse trastornos hemáticos que consisten en leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, pancitopenia, anemia hemolítica, reversibles al suprimir el fármaco.

El efecto hipoglicémico es poco frecuente, sin embargo el coma diabético puede presentarse en pacientes ancianos, (4, 34, 58).

4.6. Dosis.

Normalmente es de 250 mg a 500 mg diariamente pero pue-- de variar entre dosis de 100 a 750 mg diariamente, administrada generalmente una vez por día, cada mañana después del desayuno. Ocasionalmente se presenta intolerancia gastrointestinal que -- puede ser aliviada al dividir la dosis. La dosis inicial puede empezar de 100 a 250 mg diariamente con o sin insulina, depen-- diendo del tipo de diabetes y la edad del paciente. La dosis -- puede ser subsecuentemente ajustada según la respuesta del pa-- ciente. Los ajustes al aumentar la dosis se hacen a intervalos de 3 días, de acuerdo con los valores de glicemia después de -- ese lapso y la glicosuria los cuales deben determinarse diaria-- mente cuatro veces al día para obtener un control óptimo (58).

En diabetes moderada estable se controla con una dosis diaria de 250 mg, los pacientes de edad avanzada deben empezar con la mitad de la dosis usual, porque algunos responden en alto grado. En diabetes más severa se requieren dosis diarias de 500 mg para un control adecuado, pacientes que no responden a esta dosis, no responden a más altas dosis aunque se ha reportado como dosis máxima de 750 mg de dosis diaria de Cloropropamida (58, 59).

4.7. Indicaciones.

Cloropropamida se indica en diabetes mellitus cuando:

1) Se desarrolla en el paciente del comienzo de la madurez no complicada, leve o moderadamente severa, no cetósica.

2) El paciente no puede controlarse con dieta únicamente.

3) El requerimiento de insulina sea menor de 30 unidades internacionales diarias.

4) Con menos de 10 años de padecimiento diabético.

5) No se haya administrado insulina durante un tiempo prolongado.

6) Se ha comprobado un fracaso primario o secundario con otro fármaco (sulfonilurea).

4.8. Contraindicaciones.

Cloropropamida no debe prescribirse cuando:

1) El paciente presente coma diabético.

2) El paciente presente diabetes del tipo juvenil.

3) El paciente presente diabetes inestable o severa.

4) El paciente presente fiebre, infecciones.

5) El paciente presente trauma severo.

6) El paciente presente insuficiencia severa de la función renal.

7) El paciente presente serio daño hepático.

8) El paciente requiere intervención quirúrgica.

9) El paciente requiera de más de 30 unidades internacionales diarias de insulina.

10) El paciente se haya administrado durante mucho tiempo insulina.

CAPITULO V

ASPECTOS CLINICOS

5.1. Efectividad terapéutica.

La Cloropropamida se ha prescrito a centenares de miles de pacientes, describiéndose los siguientes estudios clínicos.

Barnett y Col reportan un estudio clínico piloto para determinar su uso y seguridad como medicamento oral para el tratamiento de diabetes mellitus. Se evalúa en 50 pacientes diabéticos, no hospitalizados de 18 a 87 años de edad, con duración de la enfermedad hasta de 33 años. Los pacientes estuvieron bajo observación clínica.

De los resultados obtenidos se observó que 44 pacientes diabéticos tuvieron un control adecuado y 6 pacientes diabéticos tuvieron un control inadecuado. La terapia fue más efectiva en pacientes que tenían más de 40 años de edad. La Cloropropamida mostró buen efecto en pacientes que han padecido la enfermedad por 25 años, la duración de la enfermedad no fue significativa. La dosis terapéutica de 100 a 400 mg de Cloropropamida es segura, efectiva y bien tolerada con un mínimo de efectos colaterales. No se observó evidencia de toxicidad en estudios de hígado y riñón. No se observó cetonuria en pacientes a los que se administró el fármaco (60).

Amezcuca y Col realizaron un estudio clínico para evaluar la efectividad terapéutica de Cloropropamida en 339 pacientes seleccionados, durante un período de terapia de 6 años a quienes se les administró una dosis diaria de 250 mg a 500 mg -

de Cloropropamida (61).

El análisis de resultados muestra que 196 ó 58% de los pacientes tuvieron un control satisfactorio y 143 ó 42% de los pacientes tuvieron un control no satisfactorio.

Con el siguiente criterio se considera satisfactorio: eficaz, si el valor de glucosa en sangre es de 150 mg por 100 ml ó menos, 1 hora después de comer, 130 mg/100 ml, 2 horas después de comer y 110 mg/100 ml o menos, 3 ó más horas después de comer; bueno, si el valor de glucosa en sangre es de 180 mg/100 ml o menos, 1 hora después de comer, 130 mg/ml, 3 horas después de ingerir comida. Insatisfactorio: si el valor de glucosa no cumple con los estándares anteriores.

Benner y Col reportan el siguiente estudio clínico, revisaron las historias clínicas de 147 casos a quienes se les administró Cloropropamida en dosis de 100 a 750 mg por día en un período de 24 a 63 meses, se observan los siguientes resultados: 122 u 82% de los pacientes tuvieron un control adecuado y 25 ó 18% de los pacientes tuvieron un control inadecuado (62).

Notelivitz reporta un estudio de Cloropropamida prescrita a mujeres embarazadas, observa una mortalidad del 14% en 58 embarazos y encuentra que el resultado ha sido dado por la severidad de diabetes materna (la cual determina la dosis de Cloropropamida) (63).

Jackson y Col reportan el siguiente estudio realizado en mujeres embarazadas a quienes se les ha administrado Cloropropamida. Se observan 16 muertes perinatales de un total de 25 embarazos durante la administración de 500 mg de Cloropropa-

mida, la proporción de muertes en bebés está asociada con dosis de 500 mg diarios de fármaco, la administración de 250 mg o menos de Cloropropamida son seguras (64).

Sutherland realizó un estudio para evaluar la Cloropropamida administrada en la diabetes química diagnosticada durante el embarazo en 50 mujeres, en dosis diarias de 100 mg por lo menos 6 semanas. En la madre o recién nacido diabético que recibieron la terapia, los resultados de glucosa e insulina en plasma no mostraron evidencia de hipoglicemia e hiperinsulismo cuando se compararon con los resultados obtenidos con un grupo de mujeres e infantes normales que no recibieron la terapia. En los infantes de madres tratadas existe un incremento en la tolerancia a la glucosa. No se observa efecto teratogénico debido a la Cloropropamida. El uso de Cloropropamida en embarazos es seguro para el feto o infante y un buen control en el embarazo es muy importante para el resultado exitoso (65).

Kuna reporta un caso de Diabetes mellitus transitoria no cetósica desarrollada en un bebé de 6 días de edad. La enfermedad fue controlada inicialmente con insulina hasta la edad de 40 días, se sustituye por la terapia con Cloropropamida durante un período de 24 días. La terapia fue suspendida a la edad de 13 semanas y el bebé permaneció bien de salud (66).

El efecto de Cloropropamida sobre lípidos en suero fue estudiado en 21 pacientes con diabetes mellitus (67). Antes del tratamiento se observaron concentraciones normales de colesterol y fosfolípidos mientras que los glicéridos fueron elevados. Después de 4 a 36 semanas de tratamiento se ha observado

un decremento de glicéridos mientras que los cambios de colesterol y fosfolípidos fueron variables.

Bowers estudió los cambios de colesterol en suero de -pacientes diabéticos, comparando los niveles de lípidos medidos en estado de ayuno cuando la concentración de glucosa en sangre es elevado y cuando la concentración de glucosa en sangre es normal como resultado de la terapia con Cloropropamida. Se encontró que el 70% del colesterol es esterificado predominantemente con cuatro ácidos grasos palmitato de colesteroilo, oleato de colesteroilo, linoleato de colesteroilo y araquidonato de colesteroilo, no hubo cambios en los niveles de colesterol o sus ésteres de colesteroilo como resultado de la terapia con el fármaco (68).

5.2. Incidencia de efectos tóxicos.

Tullet reporta el caso de una paciente de 71 años a quien se administró Cloropropamida en dosis de 250 mg dos veces al día por 3 días; se incrementó la dosis a 500 mg, 2 veces al día por 2 días y disminuyó a 250 mg, 2 veces al día. Desarrolló un eritema multiforme, con lesiones dolorosas en boca. Después de 48 horas la erupción fue más extensa y un estafilococo fue aislado de boca y conjuntiva el cual fue sensible a gran número de antibióticos. La terapia con Cloropropamida se sustituyó por la terapia con insulina soluble, pero permaneció muy enferma y murió (69).

Rothfeld reporta otro caso de una mujer de 53 años, a quien se le administró Cloropropamida por 10 días, desarrolló severa toxicidad caracterizada por hepatitis obstructiva, proto

lisis ulcerativa y dermatitis exfoliativa generalizada. Se recuperó gradualmente con prednisona (70).

Wells y Col reportan un estudio en el que comparan la incidencia de hipotiroidismo entre pacientes diabéticos tratados con Cloropropamida y pacientes diabéticos tratados con otra terapia (insulina, biguanidas, dieta), observándose una diferencia significativa. Los resultados se observan en la Tabla IV.

Tabla IV. Concentración de yodo unido a proteína en suero. Un valor de concentración menor de $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ indica hipotiroidismo.

Grupo	No. de pacientes	Concentración de yodo unido a proteína $4 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$
Tratado con Cloro propamida	220	30 (13.6%)
Control	229	8 (3.4%)

La incidencia de hipotiroidismo se incrementa con la duración de la terapia. Los resultados se observan en la Figura No. 5 (71).

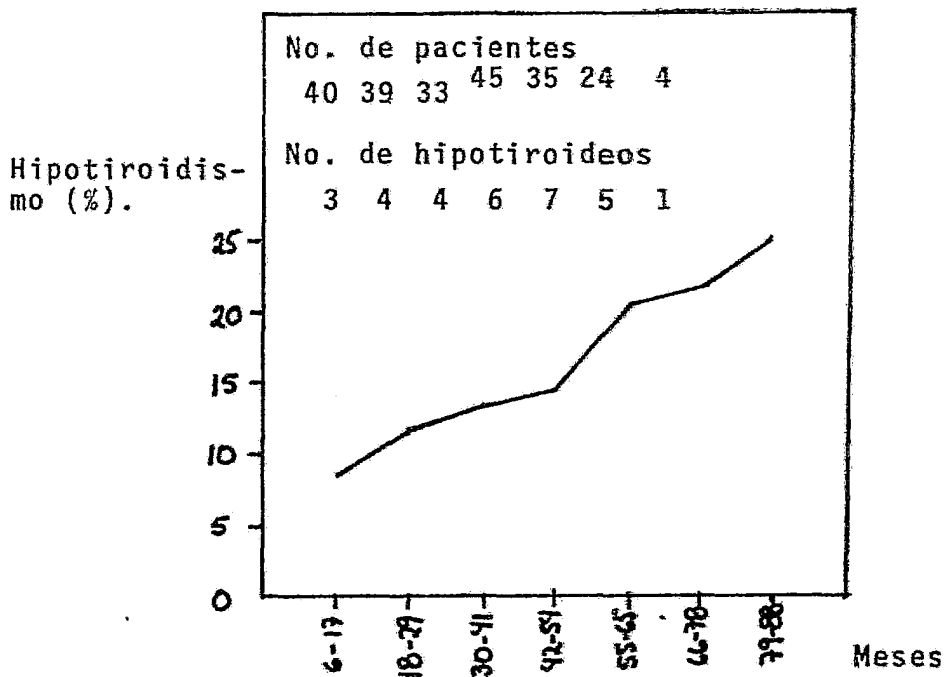


Figura No. 5. Incidencia de hipotiroidismo relacionado a la duración de la terapia con Cloropropamida.

Fine y Col reportan el caso de una paciente de 78 años que ha desarrollado hiponatremia como resultado de la administración de Cloropropamida, porque el fármaco presenta acción parecida a la vasopresina. Se observó un fracaso al intentar reproducir el síndrome después de que la Cloropropamida fue suspendida. Se sugiere que la Cloropropamida pudo haber sido la causa específica de esta enfermedad clínica pues el paciente presentó pérdida de agua en exceso con evidente pérdida de peso y al suspenderse la terapia hay incremento en la concentración de sodio en suero (72).

Wessman y Col reportan otro caso de hiponatremia desarrollada en 5 pacientes durante la terapia con Cloropropamida, se suspende la terapia con Cloropropamida y el síndrome reaparece

ce cuando el fármaco fue readministrado. El síndrome fue observado en 4% de pacientes quienes recibieron Cloropropamida en una población clínica. Esto puede estar relacionado a variaciones individuales en la capacidad de suprimir la hormona antidiurética endógena en respuesta a la hipoosmolalidad.

Milman y Col reportan la reducción de la severidad de nefropatía en ratas Fisher 344, de ambos sexos alimentadas con dieta que contienen o carecen de Cloropropamida por un período de 78 ó 103 semanas, se efectuó la necropsia en cada rata y se examinaron algunos tejidos al comparar el grupo control y grupo tratado se encontró que la nefropatía fue significativamente pequeña en machos y hembras cuando se administraron dosis altas y bajas del fármaco ($p < 0.001$). En presencia de insulina disminuye la degradación de proteínas y la utilización de aminoácidos para la síntesis de glucosa, esta continua acción en el riñón - da como resultado que la administración crónica de Cloropropamida puede ayudar a mantener la integridad estructural y funcional del riñón (74).

Brown reporta 3 daños hepáticos en pacientes diabéticos tratados con Cloropropamida, al administrarse 1 g diario a 2 pacientes y 500 mg diarios a un tercero. Los pacientes presentaron ictericia, la recuperación fue completa después de la discontinuación del fármaco. Se ha sugerido que la reacción - puede ocurrir más frecuentemente cuando la dosis excede a 500 - mg diarios (75).

Coates reporta un caso de un paciente de 88 años que - recibió 250 mg de Cloropropamida diarios por dos semanas e in--

gresó al hospital en estado de coma (severo shock hipoglicémico) se recuperó por administración intravenosa de dextrosa y dieta complementaria (76).

White reporta el caso de una mujer de 63 años a quien se administró 375 mg diarios de Cloropropamida por cerca de 7 semanas, desarrolló aplasia y muerte (77).

Logue y Col reportan que la Cloropropamida produce anemia hemolítica inmune con aguda hemólisis intravascular, el anticuerpo encontrado fue la inmunoglobulina G, el fármaco actúa como antígeno. La anemia desaparece en días o semanas, después de que es descontinuado el fármaco (78).

Tucker y Col reportan el caso de inducción de agranulocitosis debido a la administración de Cloropropamida (79), se ha observado que es una rara complicación de la terapia y se ve disminuida cuando el fármaco es descontinuado y la diabetes controlada por dieta.

Rosembaum reporta el caso de un paciente de 72 años -- con duración de la diabetes de 10 años, tratado con dieta y Cloropropamida. Desencadena diarrea después de 8 años de terapia y desarrolla hipoglicemia, se continuó la terapia administrándose glucosa por vía intravenosa hasta recuperar la normoglicemia (80).

Watson y Col reportaron los resultados de una investigación citogenética de pacientes diabéticos tratados con Cloropropamida (81), muestra que significativamente hay más aberraciones cromátides y aberraciones en cambios de cromosomas presentes en linfocitos de estos pacientes comparados con un grupo

control. Esto es observado como una evidencia posible de actividad mutogénica de Cloropropamida, sin embargo puede existir la posibilidad de que el estado diabético por sí mismo sea factor de contribución.

Brown reporta que la Cloropropamida es mutogénica in vitro por la capacidad de incrementar la frecuencia de cambios de cromátides hermanos en células de hamster chinos (82).

Renner y Col reportan que la Cloropropamida produce in vivo cambios de cromátides hermanos, observando reacción positiva en hamster chinos y en 3 razas de ratones. El efecto se incrementó al aumentar la dosis (83).

Schneider reporta los resultados de experimentos de toxicidad crónica llevados a cabo en perros, ratas, monos en varias dosis por períodos de 6 a 20 meses, los cuales toleraron dosis diarias únicas que corresponden a 20 veces la dosis clínica recomendable en humanos. Se observan los siguientes síntomas: ataxia, vómito, diarrea, debilidad muscular, coma y muerte; también causa retardo del crecimiento e interfiere con la disponibilidad de ciertos aminoácidos esenciales para el crecimiento, adicionaron cisteína o glicina a la dieta en concentraciones equimolares a Cloropropamida. Encontrándose que la glicina mas no la cisteína alivia la depresión del crecimiento en el animal (50).

Wymore y Col reportan un caso de una paciente diabética de 65 años tratada con Cloropropamida en dosis de 250 mg por día; presentó neuropatía óptica. La pérdida visual debida a complicaciones de diabetes mellitus es una de las in--

portantes causas de ceguera. Un rápido retorno de agudeza visual y visión de color ocurrió después de discontinuar la terapia con la Cloropropamida (84).

Rumboldt reporta un caso de una paciente diabética de 63 años, tratada con Cloropropamida por algunos años, intentó suicidarse administrándose 2500 mg de Cloropropamida, para prevenir la posible hipoglicemia se administró dextrosa al 5% en agua y se suspendió toda medicación. La disrritmia de esta paciente fue presumiblemente causada por acción directa de la Cloropropamida, no se presentaron disturbios metabólicos (85).

5.3. Fallas terapéuticas.

Las causas de las fallas terapéuticas con Cloropropamida que ocurren en la terapia de Diabetes mellitus son 1) enfermedades, infecciones e intervenciones quirúrgicas, 2) carencia de cooperación del paciente para mantener el régimen nutricional y mantener su peso normal o adecuado, el cual es un factor determinante para el éxito o fracaso con terapia de Cloropropamida regulando su hiperglicemia e hiperglicosuria, 3) intolerancia al fármaco observándose la falla primaria si ocurre en el primer mes de terapia y falla secundaria si ocurre después de largo tiempo tras un período inicial de éxito, 4) mala selección de los pacientes, 5) dosis inadecuada del fármaco por lo que el régimen terapéutico deberá ser individualizado y cada condición del paciente requiere una evaluación específica, 6) edad y 7) tiempo que ha padecido la enfermedad (4, 86).

5.4. Comparación de efectividad de Cloropropamida con otros fármacos.

La insulina endógena liberada al actuar Cloropropamida sobre el páncreas varía de la insulina exógena comercial en su efecto fisiológico y difieren por varias razones: 1) la insulina exógena puede ser diferente a la endógena en su preparación comercial, 2) la insulina exógena puede tener un efecto metabólico diferente porque penetra al organismo a través del sistema circulatorio, 3) la insulina exógena preparada de una especie al ser administrada a otra especie puede no tener efectos fisiológicos idénticos a la especie específica de la hormona endógena (87).

Graig reportó el siguiente estudio al comparar Cloropropamida y Tolbutamida en pacientes diabéticos; se administraron a cada sujeto con intervalos de tiempo cuatro dosis de Cloropropamida y posteriormente cuatro dosis de Tolbutamida, en estudio individual para cada fármaco. Las concentraciones de ambos fármacos se analizaron tres horas después de la administración. Se requiere la necesidad de disminuir la dosis de Cloropropamida al observar alta concentración de Cloropropamida en sangre con respecto a la concentración de Tolbutamida (88).

Melander y Col compararon la Cloropropamida y Tolbutamida encontrando que la primera no se altera metabólicamente en grado apreciable y se excreta lentamente en forma inalterada -- por lo que el tiempo de vida media de 36 horas o sea siete veces más que la vida media de Tolbutamida (89).

Grinnel y Col reportan un estudio clínico en el que -- evalúan la eficacia relativa de un nuevo fármaco hipoglicemian-te oral glihexamida; comparándose contra dos fármacos estableci

dos Cloropropamida y Tolbutamida, la glihexamida es sólo una -- quinta parte en potencia a Cloropropamida pero no se observaron efectos colaterales con glihexamida (90).

Ward y Col reportaron un estudio clínico en que comparan la efectividad de Cloropropamida y Glibenclamida (91). La concentración de glucosa e insulina en plasma fueron similares en los sujetos que se administraron Cloropropamida (1 vez al -- día) y Glibenclamida (2 veces al día). La Glibenclamida tiene una vida media corta (6 horas).

Jackson y Col reportan un estudio clínico al comparar la Tolbutamida, Cloropropamida y Glibenclamida en pacientes dibéticos adultos, observándose una marcada reducción significativa de glucosa en sangre, no hubo aparente diferencia qualitativa en la acción de los tres fármacos examinados mostrando que - Cloropropamida y Glibenclamida fueron aproximadamente iguales - en potencia hipoglicémica' y más potentes que Tolbutamida (92).

Clarke y Col reportan un estudio clínico en el que comparan la efectividad de Cloropropamida con la de Glibenclamida (93). Se seleccionaron pacientes, los cuales fueron evaluados por dos años de terapia con ambos fármacos. Se encontró que la Cloropropamida fue más efectiva en las primeras cuatro semanas al observar el número de fallas primarias Cloropropamida 7.3% y Glibenclamida 15.6%. En los demás pacientes tratados durante 2 años con Cloropropamida ha resultado significativamente efectiva con respecto a la Glibenclamida ($p < 0.01$). Se presentaron fallas secundarias con Cloropropamida en un 11.4%, mientras que Glibenclamida las presentó en un 20.4%. El análisis mostró que

ambos fármacos son comparables en relación a las fallas secundarias que ocurren durante el segundo año de terapia.

La dosis final en pacientes tratados indica que 5 mg de Glibenclamida es aproximadamente equivalente a la potencia de 100 mg de Cloropropamida.

La hipoglicemia severa parece ser el riesgo más grande durante el tratamiento con Glibenclamida, porque a diferencia de la Cloropropamida, la Glibenclamida tiende a incrementar la concentración de insulina en plasma durante la noche (93).

La Fenformina ha sido utilizada en combinación con Cloropropamida para reemplazar la insulina. Beaser realizó un estudio con 25 pacientes los cuales fueron tratados con una combinación de fenformina y Cloropropamida, estos pacientes no habían respondido al tratamiento de la Cloropropamida solamente, de esta manera se logró reducir la glucosa en sangre a concentraciones satisfactorias en 19 pacientes pero 3 discontinuaron la terapia porque presentaron intolerancia gastrointestinal. La terapia fue inadecuada en 6 pacientes debido a la severidad de la diabetes mellitus. El uso de la combinación de fármacos incrementa el porcentaje de pacientes diabéticos en los cuales la terapia es oral y disminuye la incidencia de efectos colaterales.

CAPITULO VI

FARMACOCINETICA

6.1. Para producir sus efectos característicos, un fármaco debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa, si bien es función de la dosis administrada, la concentración que el fármaco alcance también depende de la magnitud y velocidad de su absorción, distribución, metabolismo y excreción.

Las relaciones entre estos procesos y su concentración en la biofase se ilustran en la Figura No. 6 (34).

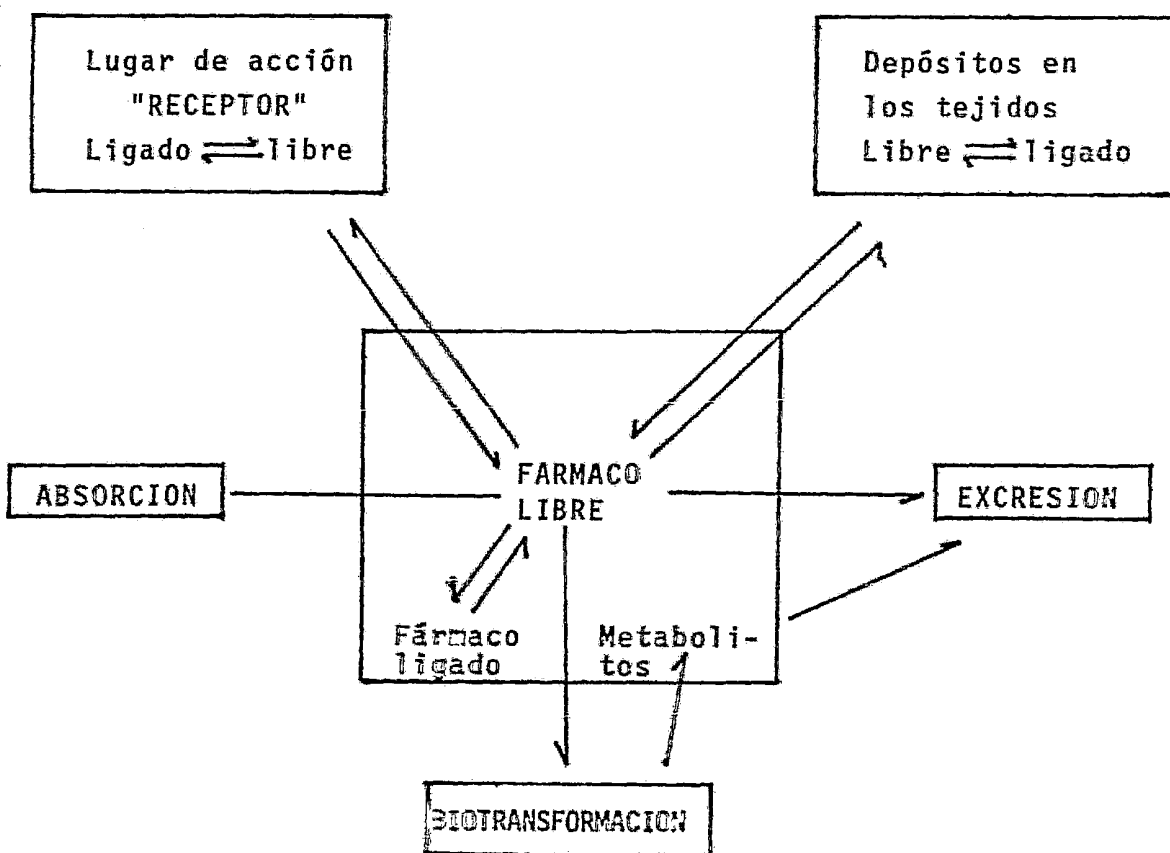


Figura No. 6. Esquema Farmacocinético General.

6.1.1. ABSORCION

La mayoría de los fármacos se absorben por difusión pasiva, el proceso obedece a una cinética de primer orden, el proceso de absorción está en función del valor del pKa del fármaco, el pH del medio y solubilidad del fármaco en lípidos entre otros (95).

La velocidad de absorción del fármaco está determinada por sus propiedades fisicoquímicas, la forma farmacéutica, factores fisiológicos o anatómicos y dieta (96).

La Cloropropamida se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y alcanza la concentración máxima de 2 a 4 horas - - (24).

Taylor reporta el siguiente estudio farmacocinético de Cloropropamida, llevado a cabo en 6 voluntarios normales después de administrarles una dosis de 250 mg. La vida media de absorción del fármaco varió de 0.1 a 1.5 horas con una media -- calculada de 0.47 horas. Después de 3 horas la concentración -- máxima fue de 28.5 $\mu\text{g/ml}$.

Los datos farmacocinéticos de Cloropropamida se muestran en la Tabla V.

Se observan variaciones considerables en el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima (intervalo de 1 a 7 horas) esto es consecuencia del amplio intervalo para la vida media de absorción (0.09 a 1.51 horas).

En el estudio realizado por Huupponen en 8 jóvenes voluntarios normales con peso promedio de 73.4 ± 1.36 kg, los cuales recibieron una dosis de Cloropropamida de 62.5 mg adminis--

trada oralmente. Se encontró que se obtiene una concentración máxima en suero a las 2.6 horas (97).

Sartor y Col realizaron un experimento para estudiar la influencia de la edad y comida sobre la cinética de una dosis de 250 mg de Cloropropamida en 18 jóvenes voluntarios normales, de los cuales a 9 se les administró el fármaco y un desayuno no estandarizado con un contenido energético total de 430 Kcal y a los otros 9 se les administró Cloropropamida sin desayuno (98). Se observan los resultados en la Tabla VI.

Este mismo estudio se llevó a cabo también en ancianos normales observando que no hay diferencias entre sujetos jóvenes y ancianos.

Se observa una reducción estadísticamente significativa en la concentración máxima de Cloropropamida cuando el fármaco fue administrado junto con el desayuno que cuando se administra en estado de ayuno y un aumento estadísticamente no significativo en el tiempo máximo para alcanzar la concentración máxima. En otro estudio realizado por Melander (99) se observan resultados semejantes a los obtenidos anteriormente.

6.1.2. DISTRIBUCION

La Cloropropamida se une a las proteínas del plasma y posee un tiempo de vida media de 36 horas (24). Se une a la albúmina sérica mediante fuerzas iónicas por medio de dos sitios de unión (100). La unión de Cloropropamida disminuye con el pH lo cual indica que la especie aniónica está más fuertemente unida, un cambio en el pH afecta la ionización de la molécula de Cloropropamida, así como puede influir en el número de sitios -

de unión de la proteína expuestos y disponibles.

Tabla V. Cinética de Cloropropamida en plasma en voluntarios adultos de sexo masculino después de la administración de una dosis oral de 250 mg.

No. de sujeto	Peso (lb)	A 1/2 (hr)	C max ($\mu\text{g/ml}$)
1	132	1.51	36.8
2	160	0.72	23.9
3	145	0.47	31.2
4	150	0.17	39.4
5	132	0.28	28.9
6	180	0.09	25.3
Cálculo medio	150	0.47	28.5

Tabla VI. Parámetros cinéticos de Cloropropamida en 9 voluntarios normales siguiendo una dosis oral de 250 mg en estado de ayuno y cuando se administró junto con un desayuno estandarizado.

Estado	C max ($\mu\text{mol/l}$)	T max (hr)
AYUNO	$104^+ 5$	$2.9^+ 0.5$
NO AYUNO	$90^+ 5$	$4.5^+ 0.9$

Crooks (101) estudió la unión de Cloropropamida a albúmina sérica de bovino y albúmina sérica humana. Los parámetros de unión se muestran en la Tabla VII.

Tabla VII. Parámetros de unión de Cloropropamida a albúmina de suero humano (ASH) y albúmina de suero bovino (ASB) a pH 7.4 y temperatura de 37°C en solución reguladora de fosfatos 0.067 M mediante diálisis de equilibrio, donde n_1 y n_2 son el primero y segundo sitios de unión, K_1 y K_2 son constantes de asociación para la unión de una molécula a los sitios de la molécula de proteína (102).

FARMACO	PROTEINA	n_1	K_{1-4}	n_2	K_{2-4}
		X10		X10	
Cloropropamida	ASH 1%	2.19	4.51	8.22	1.71
	ASB 1 y 2%	1.94	4.67	8.93	4.14

El medio ambiente alrededor de los sitios de unión facilitan la formación de enlaces de hidrógeno o fuerzas de Van der Waals entre Cloropropamida y albúmina contribuyendo a la energía libre de enlace estabilizando la entalpia o entropía (103).

La Cloropropamida se une en 95% a 97% a proteínas del plasma (101). El volumen de distribución estudiado por Huupponen fue de 13.12 ± 0.75 l y el volumen de distribución por kilogramo fue de 0.18 ± 0.01 l/kg al administrarse una dosis de 62.5 mg de Cloropropamida por vía intravenosa (97).

Nishihata estudió la distribución de Cloropropamida en conejo normal y diabético, la unión a proteínas se incrementa bajo condiciones diabéticas porque se incrementa la concentración de albúmina en plasma y en consecuencia su distribución. El volumen de distribución del compartimiento periférico se in-

crementa significativamente, pero el compartimento central no se altera. Este resultado sugiere un incremento en la distribución de Cloropropamida a tejidos y de los cuales será liberado al plasma. Los resultados se observan al administrarse una dosis de $50 \mu\text{mol/kg}$ en conejo por vía intravenosa, los cuales se presentan en la Tabla VIII.

Tabla VIII. Volumen de distribución en compartimento periférico (V_p) y en compartimento central (V_c) al administrarse Cloropropamida en conejo bajo condiciones normales y diabéticas, así como las constantes de distribución K_{12} y K_{21} (104).

Conejo	Estado	Peso (lb)	V_c (l)	V_p (l)	$K_{12} \times 10^3$ min^{-1}	$K_{21} \times 10^3$ min^{-1}
1	Normal	2.2	0.61	1.03	10.04	5.89
1	Normal	2.2	0.68	1.06	9.20	5.95
1	Diabético	2.3	0.76	1.85	14.07	5.83
1	Diabético	2.2	0.69	1.55	15.62	6.19
2	Normal	2.5	0.86	1.52	8.07	4.55
2	Normal	2.5	0.83	1.46	6.96	3.98
2	Diabético	2.5	0.84	1.66	12.66	6.37
2	Diabético	2.4	0.66	3.35	27.57	5.44

Se asume que la fracción libre puede ser excretada y metabolizada, entonces la concentración en plasma que depende de la unión de Cloropropamida a proteínas puede potenciar diferencias en el manejo del fármaco.

Es posible que p-Clorobencensulfonilurea y metabolitos

hidroxilados se distribuyan en un gran volumen de distribución por su baja concentración en plasma, pero el hecho de que estos compuestos sean más polares que Cloropropamida implica una relación lípido/agua es pequeña, la cual disminuye la tendencia a distribuirse ampliamente en el organismo (24). Después de dos horas de la administración oral de Cloropropamida el 95% del fármaco inalterado se encuentra en plasma.

6.1.3. METABOLISMO

La biotransformación corresponde al proceso de conversión del fármaco en una entidad diferente que conduce generalmente a la inactivación de éste en el organismo.

El metabolismo de Cloropropamida se lleva a cabo en hígado (34). Se metaboliza en 4 metabolitos inactivos farmacológicamente. Dos metabolitos hidroxilados, el 2-hidroxícloropropamida y 3-hidroxícloropropamida se catalizan por oxidasas microsómicas localizadas en el retículo endoplásmico hepático mediante la hidroxilación de la posición 2 y 3 del grupo propilo de la cadena lateral de la molécula, y la N-dealquilación catalizada por oxidasas microsómicas para obtener p-Clorobencensulfonilurea y posterior hidrólisis por un sistema de enzimas no microsómicas para obtener p-Clorobencensulfonamida (105). El átomo químicamente estable unido (cloro) al anillo bencénico resiste la degradación oxidativa por el sistema de oxidasas por lo cual se prolonga la duración de acción de Cloropropamida (106). La Cloropropamida se metaboliza de manera diferente en hombre, rata y perro obteniendo diferentes metabolitos para cada uno (107).

La estructura de los metabolitos se presentan en la página 20 del Capítulo III.

Los metabolitos se transfieren del hígado al plasma y se eliminan por vía renal.

6.1.4. EXCRECION

La excreción de la Cloropropamida se lleva a cabo por medio del riñón.

Después de una dosis oral de Cloropropamida marcada -- con tritio, se excreta 80% de la radiactividad, de la cual en la orina en un período de 7 días después de haberse administrado un 40% se encuentra inalterada (108).

Se excreta por filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular renal (109).

Nishihata (104) determinó la constante de eliminación de Cloropropamida en conejos normal y diabético después de haberse administrado una dosis de 50 $\mu\text{mol/kg}$ por vía intravenosa, los resultados se observan en la Tabla IX.

Tabla IX. Constante de eliminación de Cloropropamida en conejos normal y diabético.

Conejo	$K_e \times 10^3 \text{ min}^{-1}$	Conejo	$K_e \times 10^3 \text{ min}^{-1}$	Estado
1	2.53	2	2.23	Normal
1	2.57	2	2.13	Normal
1	0.96	2	0.93	Diabético
1	0.89	2	0.86	Diabético

Este resultado se puede explicar como la fuerte unión

de Cloropropamida a albúmina en plasma. El fármaco puede acumularse y su lenta eliminación del organismo incrementa el riesgo de hipoglicemia (110).

Cuando se administra una dosis de 250 mg de Cloropropamida, se encuentra en orina después de 36 horas cerca del 40% del fármaco inalterado, 10% de pClorobencensulfonamida, 8% de pClorobencensulfonilurea, 40% de 2-hidroxicloropropamida y 2% de 3-hidroxicloropropamida. En terapia prolongada cerca del 100% se excreta en orina en 24 horas pero sólo el 18% corresponden a Cloropropamida inalterada, 2% pClorobencensulfonamida, 21% a pClorobencensulfonilurea, 55% a 2-hidroxicloropropamida y 4% 3-hidroxicloropropamida (111).

Taylor y Col (112) estudiaron la farmacocinética de Cloropropamida en rata y perro. Después de la dosis administrada oralmente en ratas macho aproximadamente 80% de la dosis fue recuperada en orina y 12% en heces en 264 horas: 55% a pCBSU, 25% CPA, 10% a 20HCPA y 30HCPA de la actividad de Cloropropamida-³⁵S, excretados en orina. Después de la administración a perros aproximadamente 80% de la dosis se recuperó en orina y 7% en heces: 85% CPA, 13% pCBSU y menos del 2% como 20HCPA y 30HCPA. pCBSA no fue aislada como metabolito pero se recuperó de orina y plasma bajo ciertas condiciones como un aparente producto de degradación de pCBSU.

Las cantidades relativas de Cloropropamida y metabolitos excretados en orina difieren significativamente en rata, perro y hombre. La Cloropropamida disminuye biexponencialmente en el plasma (104), después de una administración intravenosa -

en conejo y hombre (97).

La depuración corporal es de 3.3 ml/min obtenida en el experimento de Huupponen al administrar Cloropropamida por vía intravenosa (97).

Se estudió la excreción de Cloropropamida en saliva en 12 sujetos con concentración en plasma de 37 a 156 μ g/ml.

La Cloropropamida se ioniza a pH de la saliva y muestra una pobre correlación de concentración saliva/plasma de - - 0.54 (113).

6.1.4.1. Factores que afectan la excreción.

Se ha reportado que en la Diabetes se incrementan los grupos cetona, la constante de eliminación del suero disminuye por la presencia de estos grupos de cetona, se puede explicar - en base a una posible modificación de la membrana de las células rojas en la sangre por ácido acetoacético y ácido betahidroxibutírico resultando en un incremento en la penetración de Cloropropamida en la membrana celular. Los resultados se observan en la Tabla X (114).

Se puede incrementar la reabsorción tubular renal de Cloropropamida al acidificar la orina con cloruro de amonio - - (115). Se observa alta concentración de Cloropropamida en conejos diabéticos en comparación con la concentración de Cloropropamida en conejos normales. Los resultados se observan en la Tabla XI.

Como la reabsorción tubular de Cloropropamida depende exclusivamente del pH urinario en los túbulos renales, se observa que la constante de eliminación disminuye cuando se acidifi-

ca la orina.

Petitpierre estudió la conducta de Cloropropamida en insuficiencia renal encontrando una cantidad excesiva de fármaco acumulado en el organismo, el tiempo de vida media puede llegar hasta 200 horas, este incremento no es proporcional a la reducción de la cantidad por filtración glomerular, pero se relaciona a la depuración urinaria de Cloropropamida, la cual se lleva a cabo en los túbulos renales (109). El retraso en la eliminación produce un incremento en la formación de metabolitos de Cloropropamida. En la Figura No. 7 se muestra que el tiempo de vida media de Cloropropamida es inversamente proporcional a la depuración urinaria.

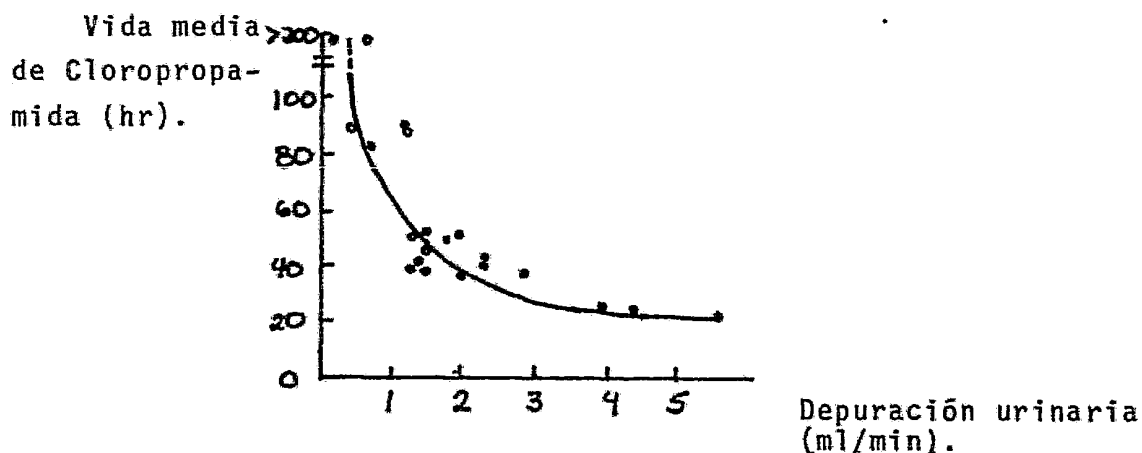


Figura No. 7. Vida media de Cloropropamida en suero - comparada con la depuración urinaria del fármaco.

Tabla X. Constantes de eliminación del suero de Cloro propamida, antes y después de la administración de ácido acetoacético a conejos normales y diabéticos tratados con Cloropropamida.

Constante de eliminación antes de la administración de - AA X 10 ³ min ⁻¹	Constante de eliminación después de - la administración - de AA X 10 ³ min ⁻¹	Estado Fisiológico
1.81	0.85	Normal
1.69	1.06	Normal
1.02	0.74	Diabético
1.13	0.80	Diabético

Tabla XI. Constante de eliminación de Cloropropamida al acidificar la orina con cloruro de amonio en conejos normales y diabéticos.

Estado Fisiológico	Cte de eliminación X10 ³ min ⁻¹	pH
Normales	3.77	8.68
Tratados por 3 días	2.92	7.14
Tratados por 7 días	1.64	6.67

6.1.5. MODELO FARMACOCINETICO

Los parámetros farmacocinéticos que son característicos de un fármaco, son usados para desarrollar un modelo terapéutico el cual es útil para individualizar el régimen de dosi-

ficación del fármaco y proporcionar una terapia más efectiva. Esta aplicación se refiere a la farmacocinética clínica definida como la aplicación de ésta a la seguridad y manejo efectivo terapéutico del paciente individual, involucrando el régimen de dosificación del fármaco (incluyendo dosis, intervalo de dosis, vía de administración, forma dosificada y estado patológico).

La Cloropropamida se ajusta a un modelo farmacocinético de dos compartimentos.

Como el equilibrio del fármaco a los tejidos muy profundos se realiza casi siempre en forma muy rápida, puede concebirse que éstos forman un compartimento central. Los tejidos en los cuales el acceso de los fármacos se realiza más lentamente, tejidos que reciben un menor flujo de sangre en este modelo se considera formando parte de un compartimento periférico. La curva de concentración plasmática contra tiempo del fármaco administrado por vía intravenosa presenta características que se describen en un modelo de dos compartimentos y su disminución es biexponencial con respecto al tiempo como se presenta en la Figura No. 8. Con el tiempo se alcanza un estado de distribución en equilibrio entre compartimento central y periférico - (116, 117, 118).

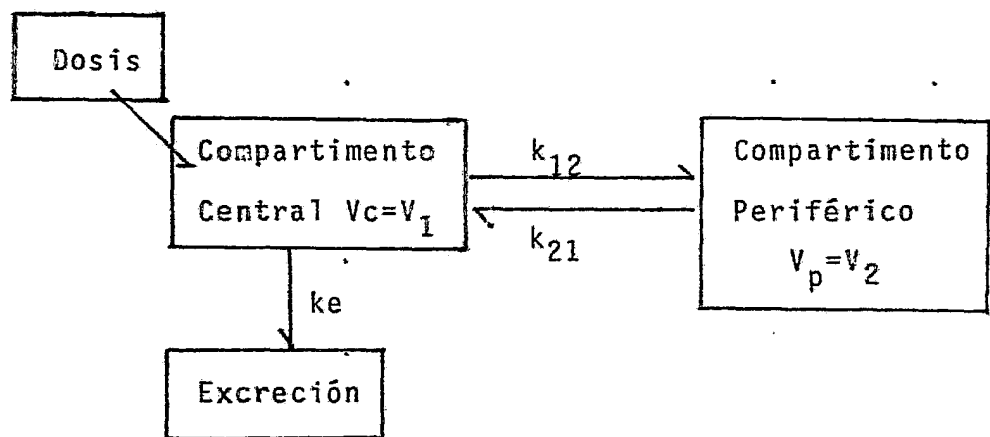


Figura No. 8. Diagrama de un modelo de dos compartimentos. V_1 y V_2 representan los volúmenes aparentes de los dos compartimentos, k_{12} y k_{21} son constantes de velocidad de transferencia del fármaco entre ambos compartimentos, k_e constante de eliminación del fármaco del compartimento central.

6.2. BIODISPONIBILIDAD

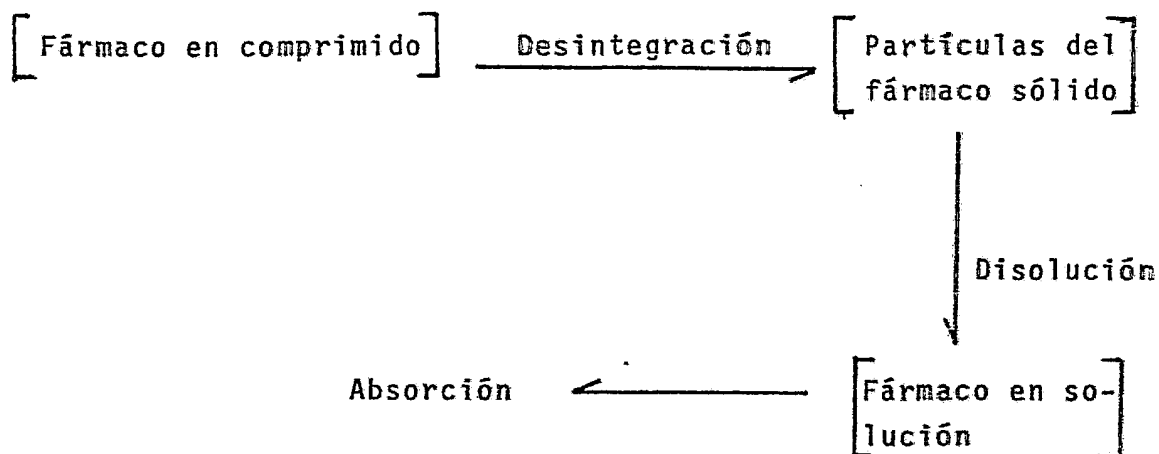
La biodisponibilidad es la medida que indica la cantidad relativa del fármaco administrado que ha llegado a la circulación sistémica y la velocidad con la cual aparece en el torrente sanguíneo. La concentración del fármaco en sangre depende directamente de las propiedades del fármaco, forma farmacéutica, vía de administración (119).

La biodisponibilidad de un fármaco puede ser caracterizada por dos importantes parámetros: el área bajo la curva contra tiempo y la altura del pico de concentración máxima en relación con el tiempo en que esto ocurre. El área bajo la curva es uno de los parámetros más útiles en farmacocinética porque es directamente proporcional a la cantidad total del fármaco que alcanza el compartimento central.

La biodisponibilidad puede ser determinada cuantitativamente por comparación del área bajo la curva de concentración en sangre o plasma contra el tiempo después de que el fármaco se administra oralmente y el área bajo la curva de concentración en sangre o plasma contra el tiempo después de la administración intravenosa de una dosis equivalente. Si las áreas son iguales, el fármaco es 100% biodisponible, si la relación de áreas es menor que la unidad no es completamente disponible, podría ser porque es pobremente absorbido o es metabolizado mientras entra a la circulación sistémica o porque existe una combinación de ambos factores (120).

Al administrarse un fármaco en comprimidos, debe disolverse en fluidos gastrointestinales antes de absorberse. La velocidad a la cual la disolución ocurre es un factor importante en la biodisponibilidad.

Las diferencias de biodisponibilidad pueden provenir de 3 fuentes principales: de una forma farmacéutica a otra, la misma forma farmacéutica fabricada por diferentes compañías y de lote a lote de un mismo fabricante, en donde se ven afectados la desintegración y disolución y en consecuencia la magnitud y extensión de la absorción del fármaco (121).



En el estudio realizado por Huupponen en 8 jóvenes voluntarios normales, con peso promedio de 73.4 ± 1.38 kg a los cuales se les administró oralmente 62.5 mg de Cloropropamida y la misma cantidad disuelta en solución reguladora de fosfatos a pH 7 por vía intravenosa. Se obtuvieron los siguientes parámetros farmacocinéticos al estudiar la Figura No. 9.

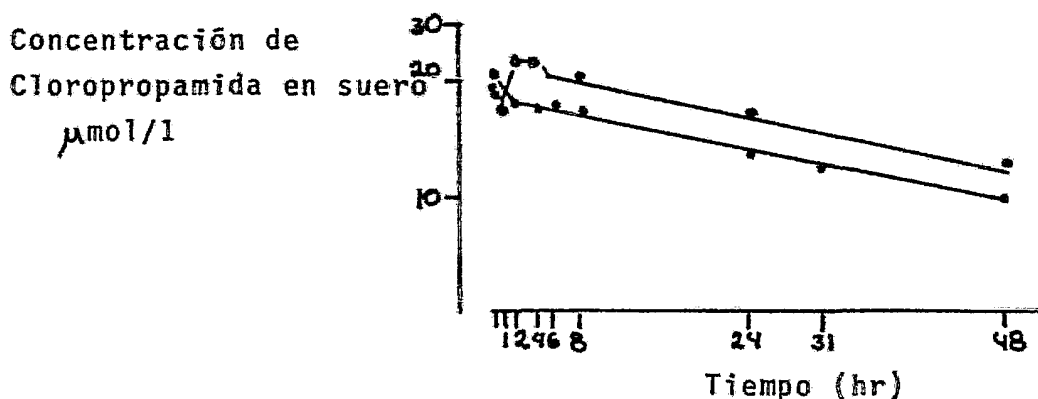


Figura No. 9. Concentración en suero después de la administración IV (●) y oral (○) de Cloropropamida.

Las áreas bajo la curva no difieren significativamente uno de otro, lo cual indica que la Cloropropamida se absorbe -- completamente por el tracto gastrointestinal (97).

6.2.1. Factores que afectan la biodisponibilidad

6.2.1.1. Formas polimórficas

Simmons y Col estudiaron la concentración de Cloropropamida y glucosa en suero después de la administración oral de las 3 formas polimórficas en perros, no se observan diferencias significativas en la cantidad absorbida de cada una. En cada caso la dosis estudiada fue de 7.5 mg/kg. La concentración de fármaco en suero alcanzó un valor de 40 $\mu\text{g/ml}$ en una hora, y la concentración máxima fue de 40 a 50 $\mu\text{g/ml}$ entre 2 y 6 horas después de su administración. La vida media biológica se encontró de 20 a 22 horas. Los resultados se muestran en la Figura No. 10 (15).

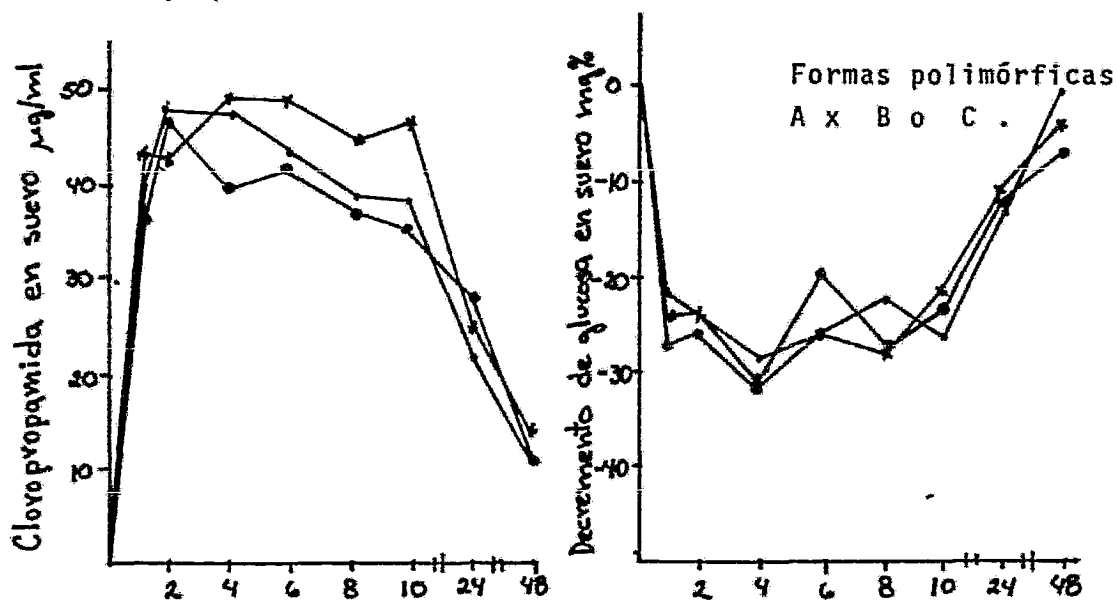


Figura No. 10. Concentración de Cloropropamida y glucosa en suero de 3 formas polimórficas de Cloropropamida.

6.2.1.2. Influencia de la dieta.

El estudio realizado por Sartor y Col para observar la influencia de la dieta sobre la biodisponibilidad de una dosis oral de Cloropropamida fue llevada a cabo en jóvenes voluntarios normales. La biodisponibilidad de una dosis oral también fue estudiada en ancianos normales. La concentración máxima fue reducida por el efecto de la dieta. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los parámetros farmacocinéticos entre sujetos jóvenes y ancianos y las observaciones hechas en jóvenes son también probablemente aplicadas a ancianos. Los resultados se muestran en la Figura No. 11 y en la Tabla XII -- (98).

6.2.1.3. Interacción de Cloropropamida con otros fármacos.

6.2.1.3.1. Interacción con alcohol.

Fitzgerald reporta que aproximadamente una tercera parte de pacientes a los cuales se les administra Cloropropamida e ingieren alcohol en pequeñas cantidades, la reacción que presentan se parece a la del disulfiram, un cálido hormigueo o sensación de quemadura afecta la cara y algunas veces el cuello y -- brazos, presentándose dolor de cabeza y palpitaciones que ocurren frecuentemente se ha descrito vómito. El mecanismo de acción no se ha entendido pero se ha sugerido que es una exageración de la respuesta normal de los pequeños vasos sanguíneos al etanol el cual no es acompañada por un aumento significativo en concentraciones de acetaldehído en sangre descrito con disulfiram (122). La respuesta a Cloropropamida-alcohol se relaciona con la temperatura facial, Radder reporta que en 27 pacientes a

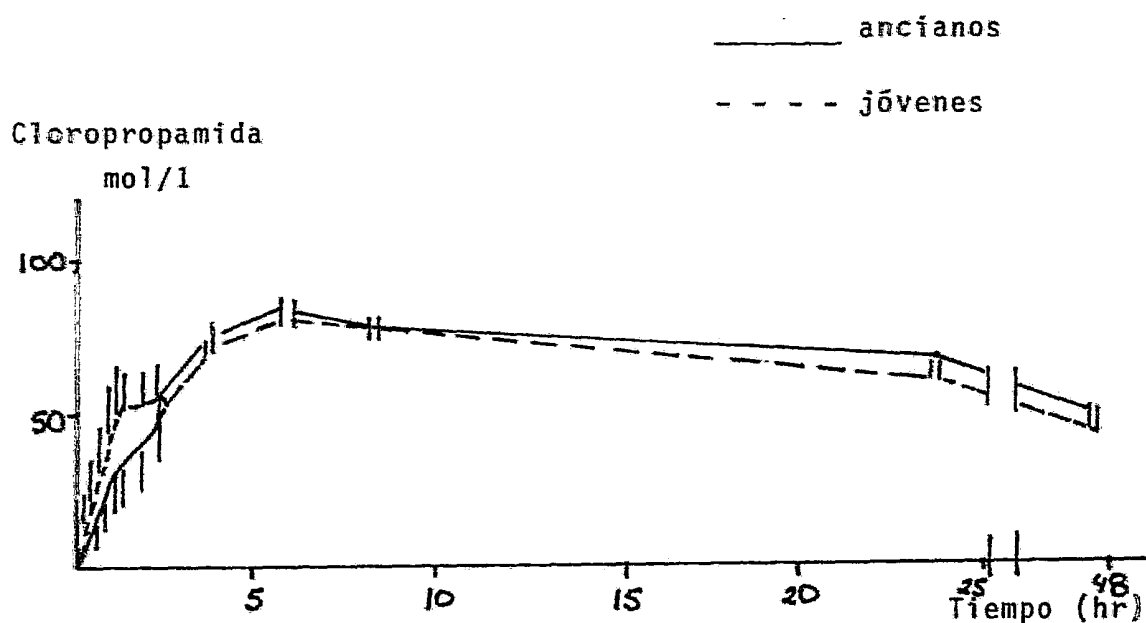


Figura No. 11. Concentración media en suero de Cloropropamida en 9 sujetos jóvenes y 8 sujetos ancianos después de la administración de 250 mg de Cloropropamida junto con dieta.

Tabla XII. Parámetros cinéticos de Cloropropamida en 9 voluntarios normales después de la administración de una dosis de 250 mg de Cloropropamida cuando están en estado de ayuno y cuando se ingiere dieta.

Estado	C max ($\mu\text{mol/l}$)	t max (hr)	t 1/2 (hr)
AYUNO	104 ± 5	2.9 ± 0.5	34 ± 3
NO AYUNO	90 ± 5	4.5 ± 0.9	39 ± 3

los cuales se administró alcohol, el incremento promedio de temperatura facial fue 1.9°C (1.1-3.0) y en 38 pacientes a los que no se administró alcohol fue de 0.3°C (-0.4 a $+0.8^{\circ}\text{C}$) (123).

6.2.1.3.2. Interacción con anticoagulantes.

El efecto hipoglicemiante de Cloropropamida se aumenta por anticoagulantes. La Cloropropamida al interactuar con dicumarol causa hipoglicemia aguda debido a que aumenta su vida media de 36 a 90 horas (124), el mecanismo de acción se debe probablemente a la inhibición de las enzimas microsomales del hígado concernientes con su metabolismo, resultando la acumulación de Cloropropamida en el organismo, por otro lado hay evidencia in vitro que el anticoagulante puede desplazar a la Cloropropamida de sus sitios de unión de proteínas del plasma (125).

6.2.1.3.3. Interacción con Aspirina.

El efecto hipoglicémico puede ser aumentado por el tratamiento con aspirina, el mecanismo de acción fue estudiado por Whishinsky que realizó un estudio en individuos mostrando que la aspirina cálcica (2 g, 3 veces al día) incrementó la concentración de Cloropropamida en suero (0.5 g/día) de 10 a 13.5 mg% simultáneamente la concentración de salicilatos en suero fue incrementada de 5.4 a 11.7 mg%; ésto puede deberse a la interferencia con la excreción tubular renal, pero datos in vitro muestran que el desplazamiento de Cloropropamida de los sitios de unión y el incremento del fármaco sin unir aumenta el efecto -- (126).

6.2.1.3.4. Interacción con Cloranfenicol.

El cloranfenicol puede incrementar el efecto hipoglicé

mico de Cloropropamida, la evidencia disponible indica que el Cloranfenicol inhibe la actividad de las enzimas microsomales del hígado relacionadas con el metabolismo de sulfonilurea. Esto provoca acumulación en el organismo reflejando un aumento en su vida media y su concentración en suero, reduciendo la concentración de glucosa en sangre y ocasionalmente se presenta un efecto de hipoglicemia aguda (109, 127, 128).

6.2.1.3.5. Interacción con sulfonamida.

La interacción de Cloropropamida-sulfonamida incrementa el efecto hipoglicémico. Se ha sugerido que el mecanismo de acción se debe al desplazamiento de Cloropropamida de los sitios de unión a albúmina más que la competición de excreción renal, acumulándose la Cloropropamida en el organismo y aumentando de esta manera su efecto hipoglicemiante. Se ha reportado que la combinación de Cloropropamida con sulfafurazol y sulfamezina producen aguda hipoglicemia (129).

6.3. BIOEQUIVALENCIA

Cuando se determina la biodisponibilidad relativa del fármaco activo entre dos o más formulaciones, o se compara una nueva formulación con una formulación estándar, se realiza un estudio de Bioequivalencia.

Se consideran 3 diferentes tipos de equivalencia genérica (130):

1.- Equivalentes químicos son productos que contienen igual cantidad del mismo fármaco químico y cumple especificaciones oficiales para sus características físicas y químicas.

2.- Equivalentes biológicos si producen concentracio--

nes semejantes del fármaco en la sangre y los tejidos, liberando la misma cantidad del fármaco en sangre.

3.- Equivalentes terapéuticos si producen beneficio terapéutico igual, se requiere que el efecto terapéutico o clínico del fármaco se hayan visto y medido en pacientes humanos.

6.3.1. Monro (131) estudió la biodisponibilidad de Cloropropamida en 3 formulaciones comerciales disponibles A, B y C que -- contienen 250 mg de Cloropropamida. El estudio se realizó en 6 voluntarios normales de edad 26-53 años, cada sujeto recibió un comprimido de cada una de las formulaciones comerciales en un intervalo de tiempo de 14 ó 28 días entre dosis. Los comprimidos fueron administrados después de un ayuno con 100 ml de agua. Se observan los resultados en la Figura No. 12.

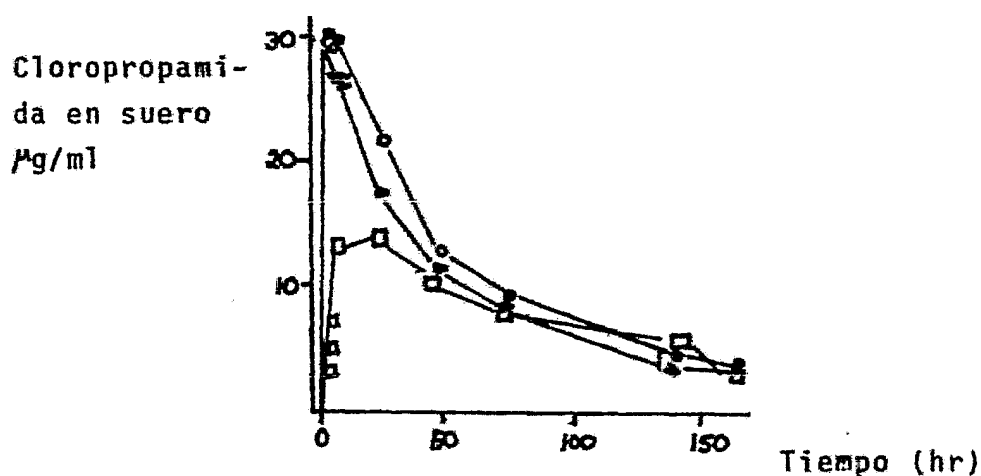


Figura No. 12. Concentración media en suero de Cloropropamida después de la administración de un comprimido (250 mg). Formulación A, ▲----▲; Formulación B o----o; Formulación C □----□ .

La formulación C fue marcadamente diferente de las - - otras 2 formulaciones. Sin embargo A, B ó C, el fármaco mostró un perfil similar de eliminación. De las diferencias entre las formulaciones se puede subrayar que la formulación C produce -- significativamente un pico más bajo de concentración máxima en suero y requiere más tiempo para alcanzar éste, que las otras - dos formulaciones A y B. Los resultados de este estudio indi-- can que la administración de diferentes marcas comerciales de - Cloropropamida pueden ser marcadamente diferentes en sus perfis farmacocinéticos.

Esto indica que durante la administración crónica del fármaco, la sustitución de una marca genérica por otra puede -- causar variaciones significantes en niveles de fármaco en san-- gre circulante. Esto podría causar la pérdida del control de - diabetes en un paciente estabilizado sobre una formulación particular siguiendo cuidadoso ajuste de dosis y régimen (131).

6.3.2. Assinder (132) consideró importante comparar la biodisponibilidad de Cloropropamida en 2 nuevas formulaciones respecto a una formulación estándar. En comprimidos de 100 y 250 mg se han comparado respecto a una formulación de 250 mg utilizada clínicamente. El estudio se llevó a cabo en 6 sujetos voluntarios normales, con edades entre 18 a 35 años y peso de 66 a 78 kg. Cada sujeto recibió un comprimido de 250 mg de Cloropropamida estándar, dos comprimidos de 100 mg equivalentes a 200 mg de Cloropropamida y un comprimido de 250 mg de fármaco de la -- nueva formulación. Se administran cada uno en un intervalo de dos semanas. Estos productos cumplen con los requisitos de la

Farmacopea Británica, las 3 formulaciones se consideran equivalentes químicamente donde las diferencias relacionadas a la formulación no son estadísticamente significativas. Los resultados del estudio consideran equivalentes biológicos y terapéuticos, a las 3 formulaciones. En la Tabla XIII se observan los parámetros de biodisponibilidad de las 2 nuevas formulaciones respecto a la estándar.

6.3.3. Evans (133) ha estudiado la biodisponibilidad relativa de Cloropropamida mediante la administración de dosis únicas de dos formulaciones de comprimidos y de una formulación de suspensión que contiene 250 mg de Cloropropamida cada una, en 9 voluntarios normales de sexo masculino y edad de 18 a 35 años. La cantidad de Cloropropamida absorbida de las tres formulaciones fue similar para el fármaco fue absorbido más rápidamente de la suspensión que de las otras 2 formulaciones; hubo una pequeña diferencia no significativa en la cantidad de absorción del fármaco de los dos comprimidos. En la Tabla XIV se observan los resultados.

Se observó que el fármaco se liberó rápidamente de la formulación C (suspensión).

6.3.4. Manek y Col (134) compararon la biodisponibilidad de 5 productos genéricos de Cloropropamida en la India. Se encontraron bioequivalentes al estudiar la biodisponibilidad en 6 sujetos de sexo masculino de edad de 20 a 23 años y peso de 65 ± 5 kg. Se evaluó la biodisponibilidad in vivo y cantidad de disolución in vitro para correlacionarlos. Los resultados se observan en la Tabla XV.

Tabla XIII. Parámetros de biodisponibilidad de las 2 nuevas formulaciones y de la formulación estándar con coeficiente de variación (%).

Parámetro	Comprimido 200 mg	Comprimido 250 mg	Comprimido 250 mg std
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	1802 (17.2)	1862 (18.5)	1851 (12.7)
C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	30.9 (20.6)	28.4 (13.8)	29.7 (15.7)
T max (hr)	2.2 (34.2)	3.3 (70.8)	3.0 (91.9)

Tabla XIV. Parámetros de biodisponibilidad de Cloropropamida en 9 voluntarios normales después de la administración de 250 mg de Cloropropamida en 3 formulaciones.

Parámetro	Comprimido Formulación A	Comprimido Formulación B	Suspensión Formulación C
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	2028.1 \pm 173	2068.6 \pm 126	1768 \pm 143.9
C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	35.8 \pm 2	32.5 \pm 1.7	35.2 \pm 2.2
T max (hr)	6.6 \pm 0.6	4.2 \pm 0.8	1.8 \pm 0.6

Tabla XV. Resultados de biodisponibilidad obtenidos después de la administración oral de Cloropropamida en 5 productos.

Parámetros	A	B	C	D	E
C max ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	33.5	33.6	34.2	31.3	33.3
T max (hr)	5.0	4.5	5.0	7.7	5.8
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	1076	1119	1127	1037	1177
% Biodisponibilidad	95.50	99.3	100.3	91.8	104.8

6.3.4.1. DISOLUCION

Las pruebas de disolución son aceptadas como mejor índice de biodisponibilidad fisiológica de un fármaco a partir de una forma dosificada. Comparando los resultados de biodisponibilidad in vivo y la disolución in vitro puede decirse que si más del 90% del fármaco es liberado en una hora o si el valor de T_{50} es menor de 15 minutos, entonces el producto de Cloropropamida podría ser biodisponible in vivo (134), se han llevado a cabo pruebas de disolución mediante el aparato de disolución USP, usando solución reguladora a pH 7.6 como medio de disolución. De los 5 productos estudiados por Manek, 6 comprimidos de cada lote fueron evaluados, los resultados se observan en la Tabla XVI.

Tabla XVI. Resultados de la prueba de disolución in vitro para los 5 productos de Cloropropamida.

Parámetro % de fármaco disuelto [±] DS a los:	A	B	C	D	E
5 min	43.8 ±2.3	24.4 ±4.1	20.4 ±2.9	38.5 ±3.9	42.3 ±9.5
10 min	60.7 ±2.4	46.5 ±6.2	38.9 ±4.9	65.7 ±3.6	57.0 ±9.3
15 min	71.5 ±2.2	62.7 ±9.1	53.2 ±4.9	76.6 ±1.6	64.3 ±8.2
30 min	84.8 ±1.4	84.8 ±3.6	83.5 ±2.2	87.1 ±0.9	79.1 ±5.8
60 min	90.3 ±1.3	90.3 ±2.1	94.8 ±0.6	92.4 ±1.3	91.3 ±1.3
T_{50} (min) [±] DS	7.6 ±0.6	12.2 ±2.2	14.3 ±1.5	7.2 ±0.7	9.8 ±3.4

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

La Cloropropamida es un fármaco administrado por vía oral en el tratamiento de diabetes mellitus.

La estructura molecular de la Cloropropamida al estudiarse por difracción de rayos X se encontró que forma cristales ortorrómbicos, los cuales pueden dar lugar a diferentes formas polimórficas.

La Cloropropamida es un derivado de la sulfonamida, cuya síntesis química ha llegado a ser relativamente fácil permitiendo producir medicamentos hipoglicémicos de uso frecuente.

La cuantificación de Cloropropamida en materia prima y producto terminado se realiza empleando los métodos farmacopeicos, los cuales se llevan a cabo espectrofotométricamente y por titulación ácido-base acuosa, ambos son sencillos y rápidos. Existen otros métodos más sensibles y específicos como son cromatografía de gases y cromatografía de líquidos a alta presión aunque son poco utilizados por el costo del equipo. Para cuantificar el fármaco en fluidos biológicos se emplean también los métodos de cromatografía de gases, cromatografía de líquidos a alta presión y espectrometría de masas; sin embargo por razones de tipo económico se han utilizado los métodos: ultravioleta y colorimétrico formando un derivado con dinitrofluorobenceno, los cuales se han modificado y se emplean por su sencillez, los diferentes métodos se utilizan de acuerdo al objetivo de la investigación a realizar y de los medios que se dispongan se escogerá el método analítico.

La Cloropropamida actúa estimulando la secreción de in su li na que se encuentra almacenada en los gránulos de la célula beta de los islotes de Langerhans en el páncreas, por lo cual no tiene efecto en la diabetes del tipo juvenil, en personas -- pancreatizadas ni en diabéticos insulín dependientes en el cual el páncreas ha perdido toda o casi toda la capacidad de se cre tar in su li na.

Su principal efecto farmacológico es la disminución de la concentración de glucosa en sangre.

La dosis terapéutica es de 250 mg a 500 mg diarios, la dosis mínima terapéutica es de 100 mg y la dosis máxima terapéut i c a de 750 mg diarios. Ocasionalmente se puede presentar in to le r a n c i a gastrointestinal que puede ser aliviada al dividir la dosis diaria. La administración crónica de dosis terapéutica - no da lugar a una acumulación excesiva en sangre en condiciones normales de funcionamiento renal y hepático ya que la velocidad de absorción y excreción se estabilizan entre los 5 y 7 días -- después de iniciado el tratamiento, la dosis puede ser ajustada según la respuesta del paciente.

La Cloropropamida produce efectos colaterales como - - trastornos gastrointestinales, trastornos hepáticos, manifestaciones cutáneas, trastornos hemáticos y en algunos casos hipoglicemia, reversibles al suprimir el fármaco.

La Cloropropamida administrada durante el embarazo es segura para el feto en dosis menores de 250 mg a estas dosis no se presentan efectos teratogénicos y el buen control en este es t a d o es una importante contribución para un resultado exitoso -

tanto para la madre como para el bebé.

Se ha comparado la efectividad terapéutica de Cloropropamida con otras sulfonilureas, encontrando que presenta una vida media biológica de 36 horas, siete veces más que la Tolbutamida, la glibexamida presenta la quinta parte en potencia que la Cloropropamida. Al compararse con glibenclamida se observa que ésta tiende a incrementar la concentración de insulina en plasma durante la noche con severo riesgo de hipoglicemia más que con Cloropropamida. Generalmente la Cloropropamida se prefiere entre estos fármacos hipoglicemiantes por su vida media administrándose una vez al día y por su bajo costo.

El efecto hipoglicemiante de Cloropropamida puede aumentarse por interacción con otros fármacos como Anticoagulantes (ejemplo: dicumarol), ácido acetil salicílico, cloranfenicol, sulfonamida, fenformina.

La Cloropropamida se absorbe bien en el intestino delgado con una vida media de absorción de 0.47 horas obteniéndose la concentración máxima de 2 a 4 horas, incrementándose el tiempo para alcanzar la concentración máxima cuando se administra junto con comida que cuando se administra en estado de ayuno.

No se observan diferencias farmacocinéticas entre sujetos jóvenes y ancianos cuando se administra Cloropropamida junto con dieta y las observaciones hechas en jóvenes pueden ser aplicadas a ancianos.

En la biodisponibilidad de 3 formas polimórficas de Cloropropamida se observa que no hay diferencias en la cantidad de absorción y en la concentración máxima, alcanzándose ésta en

tre 2 y 6 horas.

La Cloropropamida se une a albúmina sérica por medio de fuerzas iónicas y se distribuye en el organismo.

La Cloropropamida se metaboliza en hígado a pClorobencensulfonilurea, p-Clorobencensulfonamida, 2-hidroxicloropropamida y 3-hidroxicloropropamida, los cuales se transfieren al plasma y presenta un coeficiente de partición lípido/agua pequeña, disminuyendo la tendencia a distribuirse en el organismo. El átomo de cloro unido al anillo bencénico resiste la degradación oxidativa por el sistema de oxidasas por lo cual se prolonga la duración de acción de Cloropropamida, eliminándose después de la administración de una dosis única el 40% del fármaco inalterado y sus metabolitos por medio del riñón. En insuficiencia renal el tiempo de vida media se prolongue hasta 200 horas con riesgo de hipoglicemia. En presencia de los grupos cetona la eliminación de Cloropropamida es lenta, por lo cual está contraindicada en estado de cetoacidosis. La reabsorción tubular renal de Cloropropamida se incrementa cuando se acidifica la orina con cloruro de amonio.

La farmacocinética de la Cloropropamida está determinada mediante un modelo de dos compartimentos tanto en conejo como en humano.

La biodisponibilidad de la Cloropropamida de su forma farmacéutica sólida depende de la velocidad de disolución y su tamaño de partícula. Aunque se ha observado bioequivalencia entre formas farmacéuticas sólidas, también se han observado fallas en la bioequivalencia. La sustitución de una marca genéri

ca por otra puede causar variaciones significantes en niveles de Cloropropamida en circulación sanguínea y podría causar la pérdida del control de diabetes en un paciente estabilizándolo sobre una formulación particular siguiendo cuidadoso ajuste de dosis y régimen.

Los objetivos del presente trabajo se han cumplido al realizar el análisis de la literatura y se puede llevar a cabo un uso terapéutico más adecuado y racional de la Cloropropamida se han descrito los métodos analíticos para cuantificar Cloropropamida en fluidos biológicos así como en materia prima y producto terminado, su farmacocinética, mecanismo de acción, efecto sobre el metabolismo de Carbohidratos, lípidos y proteínas, indicaciones y contraindicaciones.

Se sugiere establecer una prueba de disolución oficial donde los resultados presenten una correlación satisfactoria in vitro- in vivo y se pueda utilizar para predecir la biodisponibilidad de Cloropropamida en humanos y realizar estudios de bioequivalencia entre medicamentos que contienen Cloropropamida -- los cuales se encuentran en México.

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

- 1) Coordinación General del Sistema Nacional de Información Manual de Estadísticas Básicas III. Sector de Salud y Seguridad Social, México pp 31-32 (1978).
- 2) Subdirección General Médica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Programa de Detección y Control de Diabetes Sacarina. Nociones Elementales sobre la Diabetes. Material de Divulgación al Público, México (1969).
- 3) Hernández, V.S. Trabajo del Congreso Americano de Medicina de la Seguridad realizado en la Clínica 20, IMSS, México -- (1974).
- 4) Litter, M. Compendio de Farmacología, Buenos Aires: Ed. El Ateneo, 2a. Ed. (1978).
- 5) Raway, N.J. The Merck Index, An encyclopedia of chemical -- and drugs, USA: Ed. Merck, 8a. Ed. (1968).
- 6) Clarke, E.G.C. Isolation and identification of drugs in -- pharmaceutical, body fluids and posterm material, Londres: E. EGC Clarke, London Pharmaceutical Press, pp 257-258 - - (1975).
- 7) Cámara Nacional de la Industria Químico-Farmaceútica, Fármacos, México: pp 79-81 (1973).
- 8) Bause, H.H. Instrumental Analysis, USA: Ed. Allyn and Ba--

con Inc. pp 220 (1978).

- 9) British Pharmacopea 19, Londres: Ed. The General Medical -- Council by the pharmaceutical press, pp 108-109 (1973).
- 10) United States Pharmacopea XX, USA: Ed. Mack Publishing Com-pany pp 144 (1980).
- 11) Pharmacopea Helvética, Ed. Office Central Federal des Impre-més et du Material (1971).
- 12) Marshall, F.J. y Sigal, M.V. "Some N-arylsulfonyl-N'-alkyl ureas", J. Org. Chem, Vol. 23 pp 927-929 (1958).
- 13) Remington. Pharmaceutical Science, USA: Ed. Mack Pub Co. - 13a. Ed. pp 904 (1965).
- 14) Koo, Ch.H., Cho, S.I. y Yeon, Y.H., "The crystal and molecu-lar structure of Chlorpropamide" Arch. Pharm. Res. Vol. 3 No. 1 pp 37-49 (1980).
- 15) Simmons, D.L., Ranz, R.I. y Gyanhandami, D.G. "Polymer- - phism in pharmaceutical III. Chlorpropamide", Can. J. Phar-ma. Sci. Vol. 8 No. 4 pp 125-127 (1973).
- 16) Toolan, T.J., Wagner, R.L. "The Physical properties of - - Chlorpropamide and its determination in human serum" Ann. - N.Y. Acad. Sci. Vol. 74 pp 449-457 (1959).
- 17) Burgler, J. Medicinal Chemistry, USA: Ed. Wiley Interscien-ces 3a. Ed. (1970).

- 18) Robertson, D.F., Butterfield, A.F., Kolansisky, H., Levering, E.G. y Matsiu, F.F., "Stability-indicating performance liquid chromatographic determination of Chlorpropamide, Tolbutamide and their respective sulfonamide degradates". J. Pharm. Sci. Vol. 68 No. 5 pp 577-580 (1979).
- 19) Ford, J.L., Stewart, A.F. y Rubinstein, M.H., "The assay -- and stability of Chlorpropamide in solid dispersion with -- urea", J. Pharm Pharmac. Vol. 31 pp 726-729 (1979).
- 20) Owen, P., Pandlebury, A. y Moffat, A.C., "Choice of thin layer chromatographic systems for the routine screening for - acidic drugs during toxicological analyses", J. Chromatogr. Vol. 161 pp 193-203 (1978).
- 21) Sabih, K. y Sabih, K., "Gas chromatographic method for determination of Tolbutamide and Chlorpropamide", J. Pharm. Sci. Vol. 59 No. 6 pp 782-784 (1970).
- 22) Beyer, W.F., "Quantitative liquid chromatography of sulfonylurea in pharmaceutical products", Anal. Chem. Vol. 44 No. 7 pp 1312-1314 (1972).
- 23) Molins, D., Wong, C.K., Cohen, D.M. y Munnelly, K.P., "high performance liquid chromatographic determination of Chlorpropamide in tablet formulations", J. Pharm. Sci. Vol. 64 No. 1 pp 1234-124 (1975).
- 24) Taylor, J.A. y Croton, Ph. D., "Pharmacokinetics and biotransformation of Chlorpropamide in man", Clin. Pharm. Ther.

Vol. 13 No. 5 pp 710-718 (1972).

- 25) Brotherton, P.M., Grievson, P. y Mc Matin, C. "A study of - the metabolic fate of Chlorpropamide in man', Clin. Pharm. Ther. Vol. 10 No. 4 pp 505-514 (1969).
- 26) Matin, S.B. y Rowland, M., "Determination of Tolbutamide -- and Chlorpropamide in biological fluids", J. Pharm. Pharmac. Vol. 25 pp 186-187 (1973).
- 27) Midha, K.K., Mc Gilveray, I.J. y Charette, C., "Determina-- tion of plasma levels of intact Chlorpropamide or Tolbutami de", J. Pharm. Sci. Vol. 65 No. 4 pp 576-579 (1976).
- 28) Prescott, L.F. y Redman, D.R., "Gas-liquid chromatographic estimation of Tolbutamide and Chlorpropamide in plasma", J. Pharm. Pharmac. Vol. 24 pp 713-716 (1972).
- 29) Braselton, W.E., Bransome, E.D. y Huff, T.A., "Measumerent of antidiabetic sulfonylureas in serum by gas chromatogra-- phy with electron capture detection" Diabetes. Vol. 26 No. 1 pp 50-57 (1977).
- 30) Schilcht, H., Gelbke, J. y Schmidt, G., "Gas chromatogra- - phic for the simultaneous determination of five comun anti diabetic drugs in blood", J. Chromatogr. Vol. 133 pp 178-181 (1978).
- 31) Sved, S., Mc Gilveray, I.J. y Beaudoin, N., "Assay of sulfo nylureas in human plasma by high performance liquid chroma-

- tographic", J. Pharm. Sci. Vol. 45 No. 9 pp 1356-1359 - - (1976).
- 32) Hill, R.E. y Crechiolo, I., "Determination of serum Tolbutamide and Chlorpropamide by high performance liquid chromatography", J. Chromatogr. Vol. 145 pp 165-168 (1978).
- 33) Stewart, J.T., Braselton, W.E., Bransome, E.D. y Ashline, H.C., "Gas chromatographic and mass spectral properties of sulfonylurea-N-methyl-N'-perfluoroacyl derivatives", Anal. Chem. Vol. 48 No. 9 pp 1386-1394 (1976).
- 34) Goodman, I.S. Bases Farmacológicas de la Terapéutica, México. Ed. Interamericana, S.A. 5a. Ed. (1979).
- 35) Joslin, B. Diabetes Mellitus, USA: Ed. Lea y Febiger, 11a. Ed. (1973).
- 36) Bowman, P. Textbook of Pharmacology, USA: Ed. Blackwell Scientific Publications, 2a. Ed. pp 19:50 - 19:54 (1968).
- 37) Lacy, P.B., "The pancreatic beta cell" N. Eng. J. Med., Vol. 276 No. 4 pp 187-195 (1967).
- 38) Duncan, J.P. y Clarke, B.F., "Pharmacology and mode of action of the hypoglycaemic sulphonylureas and diguanides", Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 74 pp 151-157 (1959).
- 39) Volk, B.W. y Lazarus, S.S., "Effect of insulinogenic agents on the pancreatic islets", Diabetes. Vol. 9 pp 264-271 - - (1960).

- 40) Grodsky, G.M., Gordon, H.E., Fanska, R. y Karam, J.H., "Pancreatic action of the sulfonylurea", Fed. Proc. Vol. 36 No. 13 pp 2714-2719 (1977).
- 41) Skillman, T.G. y Feldman, J.M., "The Pharmacology of Sulfonylureas", Amer. J. Med. Vol. 70 pp 361-362 (1981).
- 42) Brooker, G. y Fichman, M., "Chlorpropamide and Tolbutamide inhibition of adenosine 3'5' cyclic monophosphate phosphodiesterase", Biochem. Biophys. Res. Commun. Vol. 42 No. 5 pp 824-828 (1971).
- 43) Goldfine, D.I., Perlman, R. y Roth, J., "Inhibition of cyclic 3'5' AMP phosphodiesterase in islets and other tissues by Tolbutamide" Biol. Sci. Vol. 234 pp 295-297 (1971).
- 44) Roth, J. y Goldfine, D.I., "Sulphonylureas effects in vitro and in vivo", Ann. Intern. Med. Vol. 75 pp 614-615 (1971).
- 45) Matthews, E.K., Dean, P.M. y Sakamoto, Y., "Biophysical - - effects of sulfonylureas on islets cells", Pharmacology and the Future of Man, Proc. 5th Int. Congr. Pharmacology, San Francisco. Vol. 3 pp 221-229 (1972).
- 46) Clefsky, J.M. y Reaven, G.M., "Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients", Am. J. Med. Vol. 60 pp 89-95 (1976).
- 47) Clefsky, J.M. y Reaven, G.M., "Decreased insulin binding to lymphocytes from diabetic subjects", J. Clin Invest. Vol.

- 54 pp 1323-1328 (1974).
- 48) Turner, R.C., Holman, R.R., "Beta cell function during insulin of Chlorpropamide treatment of maturity onset Diabetes Mellitus", Diabetes. Vol. 27 pp 241-246 (1978).
- 49) Krall, L.P., "Tratamiento de la Diabetes mediante agentes - hipoglicemiantes por vía bucal", Med. Clin. N. Amer. Vol. 45 pp 823-838 (1961).
- 50) Schneider, J.A., Salgado, E.D. y Delahunt, Ch., "The pharmacology of Chlorpropamide", Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 74 pp 427-441 (1959).
- 51) Blumenthal, S.A. y Whitmer, K.R., "Hepatic effects of Chlorpropamide", Diabetes. Vol. 28 pp 645-650 (1979).
- 52) Blumenthal, S.A., "Potentiation of the hepatic action of insulin by Chlorpropamide", Diabetes. Vol. 25 No. 5 pp 485-488 (1977).
- 53) Meyers, J.F., Manual de Farmacología Clínica, México: Ed. - El Manual Moderno, 3a. Ed. (1977).
- 54) Debeer, L.J., Mannaerts, G., DeSchepper, P.I., "Ketogenesis in isolated rat hepatocytes", Biochem. Pharmacol. Vol. 26 pp 789-791 (1976).
- 55) Debeer, L.J., Mannaerts, T.G. y DeSchepper, P.I., "Effects of sulfonylureas on triglyceride metabolism in the rat liver", J. Clin. Invest. Vol. 59 pp 185-192 (1977).

- 56) Mannaerts, G., Debeer, L. y DeSchepper, P.J., "Metabolic -- effects of hypoglycemic sulfonylureas", Biochem. Pharmacol. Vol. 23 pp 75-87 (1974).
- 57) De Chatelet, I.R. y Mc Donald, H.H., "The inhibition in vitro of hepatic protein biosynthesis by various oral hypoglycemic agents", Biochem. Pharmacol. Vol. 18 pp 595-602 - - (1969).
- 58) Moderno drug encyclopedia and therapeutic index. New York: Ed. A.J. Lewis y G.D. González, 12a. Ed. (1973).
- 59) Osol, A. y Pratt, R. The United States Dispensatory, USA: Ed. J.B. Lippincott Company, 27a. Ed. (1973).
- 60) Barnett, G. "Clinical experience with Chlorpropamide", Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 74 pp 643-651 (1959).
- 61) Amezcua, C.A., Naldjian, S., Dávalos, C.R. y Marble, A., - "Long term use of Chlorpropamide in diabetes", J.A.M.A. Vol. 193 No. 10 pp 103-106 (1965).
- 62) Benner, E.J., Partridge, J.W. y Holcomb, B., "An evaluation of Long-term Chlorpropamide therapy" J.A.M.A. Vol. 193 No. 10 pp 107-110 (1965).
- 63) Notelovitz, MB., "Sulfonylurea therapy in the treatment of the pregnant diabetic", S. Afr. Med. J. Vol. 45 No. 9 pp - 226-227 (1971).
- 64) Sutherland, H.W., Stowes, J.M., Cormack, J.D. y Bewsher, -

- P.D., "Evaluation of Chlorpropamide in chemical diabetes - diagnosed during pregnancy", Br. Med. J. Vol. 7 pp 9-13 (1973).
- 65) Jackson, W.P. y Campbell, G.D., "Chlorpropamide and perinatal mortality", Br. Med. J. Vol. 28 pp 1652 (1963).
- 66) Kuna, P. y Addy, P.D., "Transient neonatal diabetes mellitus", Am. J. Dis. Child. Vol. 133 pp 65-66 (1979).
- 67) Carlson, D.A. y Ostman, J., "Effect of Chlorpropamide treatment on serum lipid levels in diabetes mellitus", Acta Med. Scand. Vol. 170 pp 561-563 (1961).
- 68) Bowers, C.Y., Muldrey, J.E. y Hamilton, J.G., "Blood lipid and glucose levels of patients with diabetes mellitus treated with Chlorpropamide", Am. J. Med. Sci. Vol. 247 pp 70-75 (1964).
- 69) Tullet, G.I., "Fatal case of toxic erythema after Chlorpropamide", Br. Med. J. Vol. 1 pp 148 (1966).
- 70) Rotherfeld, E.L., Goldman y Goldberg, H.H., "Severe Chlorpropamide toxicity", J.A.M.A. Vol. 2 pp 104-105 (1960).
- 71) Hunton, R.B., Welles, M.V. y Skipper, E.W., "Hypothyroidism in diabetics treated with sulphonylureas", Lancet. Vol. ii pp 449-451 (1965).
- 72) Fine, D. y Shedrovilzky, H., "Hyponatremia due to Chlorpropamide", Ann. Intern. Med. Vol. 72 No. 1 pp 83-86 (1970).

- 73) Weissman, P.N., Shenkman, L. y Gragerman, R.I., "Chlorpropamide hyponatremia", N. Eng. J. Med. Vol. 284 No. 2 pp 65-71 (1971).
- 74) Milman, H.A., Peckman, J.C., Ward, J.M. y Tarone, R.E., "Reduction of the severity of nephropathy in aging Fisher 344 rats treated with analogs of arysulfonylurea", Toxicol. - - Appl. Pharmac. Vol. 49 pp 425-430 (1979).
- 75) Brown, G. y Zoidis, J., "Hepatic damage during Chlorpropamide therapy", J.A.M.A. Vol. 22 pp 2085-2088 (1959).
- 76) Coates, J.R., "Severe hypoglycemic shock due to Chlorpropamide", J.A.M.A. Vol. 20 pp 941-942 (1959).
- 77) White, L.R., "Chlorpropamide induced hypoglycemia", Br. Med. J. Vol. i pp 691 (1959).
- 78) Logue, G.L., Boyd, A.E. y Rosse, W.F., "Chlorpropamide induced immune hemolytic anemia", N. Eng. J. Med. Vol. 283 No. 17 pp 900-903 (1970).
- 79) Tucker, S.C., Lynch, J.P. y Ansell, B.F., "Chlorpropamide - induced agranulocytosis", Arch. Intern. Med. Vol. 113 pp 186 (1964).
- 80) Rosebaum, L.H. y Rosebaum, H., "Chlorpropamide induced hypoglycemia", J.A.M.A. Vol. 247 No. 6 pp 818-819 (1982).
- 81) Watson, W.A., Petrie, J.C., Bullock, I. y Gilbert, J.C., -- "In vivo cytogenetic activity of sulphonylurea drugs in - -

- man", Mutat. Res. Vol. 38 pp 71-80 (1976).
- 82) Brown, R.F. y Wu, Y., "Induction of sister chromatid exchanges in chinese hamster cells by chlorpropamide", Mutat. Res. Vol. 56 pp 215-217 (1977).
- 83) Renner, H.W. y Munzer, R., "Mutagenicity of sulphonylureas", Mutat. Res. Vol. 77 pp 349-355 (1980).
- 84) Wymore, J. y Carter, J.E., "Chlorpropamide induced optic -- neuropathy", Arch. Intern. Med. Vol. 142 pp 381 (1982).
- 85) Rumboldt, E., "Can sulfonilurea induce cardiotoxicity?", - J.A.M.A. Vol. 246 No. 7 pp 733 (1981) letters.
- 86) Stowers, J.M. y Bewsher, P.D., "The long term use of sulphonylurea in diabetes mellitus", Lancet. Vol. i pp 122-124 - (1962).
- 87) Madison, L.L., Combes, B., Unger, R.H. y Kaplan, N., "The relationship between the mechanism of action of the sulphonylurea and the secretion on insulin into the portal circulation", Ann. N.Y. Acad. Sci. Vol. 74 pp 584-585 (1959).
- 88) Craig, J.W., Miller, M. y Mills, F.D., "Comparison of acute hypoglycemic potencies of Tolbutamide and Chlorpropamide", J.A.M.A. Vol. 172 No. 8 pp 779-782 (1960).
- 89) Melander, A., Sartor, G., Schertén, B. y Btizén, P.O., "Serum Tolbutamide and Chlorpropamide concentrations in patients with diabetes mellitus", Br. Med. J. Vol. 1 pp 142-

144 (1978).

- 90) Grinell, E., Skillman, T.G. y Brooks, A.M., "A clinical - - pharmacologic comparison of glyhexamide, tolbutamide and - chlorpropamide in the treatment of stable diabetes", Am. J. Med. Sci. Vol. 253 pp 89-95 (1967).
- 91) Ward, E.A., Lang, D.A., Phillips, M.R. y Turner, R.C., "Com^m paration of Chlorpropamide and Glibenclamide treatment of - maturity onset diabetes: Control assessed by fasting plasma glucose concentrations", Diabetes Care. Vol. 4 No. 2 pp -- 293-295 (1981).
- 92) Jackson, W.P., MMieghem, W.V. y Keller, D., "Observations - of the mechanism of action of the sulfonylureas under clini^c cal conditions", Met. Clin. Exp. Vol. 122 No. 9 pp 1155- - 1161 (1973).
- 93) Clarke, B.F. y Campbell, J.W., "Long term comparative trial of glibenclamide and Chlorpropamide in diet-failed maturiti^t ty onset diabetics", Lancet. Vol. i pp 246-248 (1975).
- 94) Beasser, S.F., "Orally given combinations of drugs in diabe^t tes mellitus therapy", J.A.M.A. Vol. 174 No. 17 pp 2137- - 2141 (1960).
- 95) Helman, J. Farmacotecnia teórica y práctica, México: Ed. -- Cía. Editorial Continental, S.A. 1a. Edición pp 2486-2538 - (1981).
- 96) D'Arcy, P.F. y Merkus, F.W., "Food and drug interactions in

fluence of food on drug bioavailability and toxicity", -
Pharm. Int. Vol. 1 No. 12 pp 238-244 (1980).

- 97) Huupponen, R. y Kammintausta, R., "Chlorpropamide bioavailability and pharmacokinetics", Int. J. Clin Pharmacol. Ther. and Toxicol. Vol. 19 No. 7 pp 331-333 (1981).
- 98) Sartor, G., Melander, A., Schertén, B. y Wahlin-Boll, E., -
"Influence of food and age on the single-dose kinetics and effects of Tolbutamide and Chlorpropamide", Eur. J. Clin. Pharmacol. Vol. 17 pp 285-293 (1980).
- 99) Sartor, G., Melander, A., Schertén, B. y Wahlin-Boll, E., -
"Comparative single-dose kinetics and effects of four sulfonylureas in healthy volunteers", Acta Med. Scand. Vol. 208 pp 301-307 (1980).
- 100) Kametani, F. y Sumi, Y., "Protein binding of sulfonylureas", Chem. Pharm. Bull. Vol. 25 No. 12 pp 3405-3408 (1977).
- 101) Crooks, M.I. y Brown, K.F., "Binding of sulfonylurea to serum albumin", J. Pharm. Sci. Vol. 62 No. 11 pp 1904-1906 - (1973).
- 102) Judis, J., "Binding of sulfonylureas to serum protein", J. Pharm. Sci. Vol. 61 No. 1 pp 89-93 (1972).
- 103) Brown, K.F. y Crooks, M.I., "Displacement of Tolbutamide - and Chlorpropamide from serum albumin by anionic drugs", --
Biochem. Pharmacol. Vol. 25 pp 1175-1178 (1976).

- 104) Nishihata, T., Yata, N. y Kamada, A., "Pharmacokinetic behaviour of Chlorpropamide and sulfadimethoxine in alloxan diabetic rabbits", Chem. Pharm. Bull. Vol. 26 No. 11 pp 3353-3363 (1978).
- 105) Thomas, R.C. y Judy, R.W., "Metabolic fate of Chlorpropamide in man and in the rat", J. Med. Chem. Vol. 15 No. 9 pp 964-968 (1972).
- 106) Hasselblatt, A., The Pharmacology of the blood-sugar-lowering sulfonylurea drugs. Pharmacology and future of man. Proc. 5th Int. Congr. Pharmacology, San Francisco. Vol. 3 - pp 206-213 (1972).
- 107) Welles, J.S., Root, M.A. y Anderson, R.C., "Urinary metabolites of Chlorpropamide in dogs, rabbits and man", Proc. -- Soc. Exp. Biol. Med. Vol. 101 pp 668-670 (1959).
- 108) Martindale. The Extrapharmacopeia, USA: 6a. edición (1972).
- 109) Petitpierre, B., Perrin, L., Rudhardt, M., Herrera, A. y Fabre, J., "Behaviour of Chlorpropamide in renal insufficiency and under the effects of associated drug therapy", Int. J. Clin. Pharmacol. Ther and Toxicol. Vol. 6 pp 120-124 - (1972).
- 110) Rothfeld, E.L., Crews, A.H., Ribot, S., Renstein, A., "Severe Hypoglycemia", Arch Intern. Med. Vol. 115 pp 468-469 -- (1965).
- 111) The Pharmaceutical Codex, Londres: Ed. The Pharmaceutical -

Press, 11a. edición (1979).

- 112) Taylor, J.A., "Pharmacokinetics and biotransformation of - Chlorpropamide in the rat and dog", Drug. Metab. Disp. Vol. 2 No. 3 pp 221-227 (1974).
- 113) Mucklow, J.C., Bending, M.R., Kahan, G.C. y Dollery, C.T., "Drug concentration in saliva", Clin Pharmacol. Ther. Vol. 24 No. 5 pp 563-570 (1978).
- 114) Nishihata, T., Yata, N., y Kamada, A., "Role of acetona bodies in the abnormal pharmacokinetic behaviour of Chlorpropamide in alloxan diabetic rabbits", Chem. Pharm. Bull. Vol. 27 pp 1740-1746 (1979).
- 115) Nishihata, T., Yata, N. y Kamada, A., "On the mechanism of increased renal tubular reabsorption of drugs in alloxan - diabetic rabbits", Chem. Pharm. Bull. Vol. 26 No. 11 pp -- 3378-3383 (1978).
- 116) Dvorchik, B.H. y Vesell, E.S., "Pharmacokinetic interpretation of data gathered during therapeutic drug monitoring", Clin. Chem. Vol. 22 No. 6 pp 868-878 (1976).
- 117) Greenblatt, D.J. y Wese, J.K., "Clin Pharmacokinetics", N. Eng. J. Med. Vol. 293 No. 14 pp 702-705 (1975).
- 118) Greenblar, D.J. y Weser, J.K., "Clinical Pharmacokinetics", N. Eng. J. Med. Vol. 293 No. 19 pp 964-969 (1975).
- 119) Rowland, M., "Influence of route of administration on drug

availability", J. Pharm. Sci. Vol. 61 pp 70-74 (1972).

- 120) Metzler, C.M., "Bioavailability- A problem inequivalence", - Biometrics. Vol. 30 pp 309-317 (1974).
- 121) Chasseaud, L.F. y Taylor, T., "The bioavailability of drugs from formulations after oral administration", Ann. Rev. - - Pharmacol. Vol. 14 pp 35-46 (1974).
- 122) Fitzgerald, M.G., Gaddie, R., Molins, J.M. y O'Sullivan, D., "Alcohol sensitivity in diabetics receiving Chlorpropamide", Diabetes. Vol. 11 pp 40-43 (1962).
- 123) Radder, J.M., Box, J.G. y Lenkes, P.J., "Facial skin temperature and the Chlorpropamide-alcohol flush in diabetics", Lancet. Vol. ii pp 1037 (1980).
- 124) Kristiansen, M. y Hansen, J.M., "Accumulation of Chlorpropamide caused by diccumerol", Acta. Med. Scand. Vol. 183 pp 83-86 (1968).
- 125) Judis, J., "Displacement of sulfonylureas from human serum proteins by coumarin and cortical steroids", J. Pharm. Sci. Vol. 62 pp 232-237 (1973).
- 126) Wishinsky, H.G., Glasser, E.J. y Perka, S., "Proteina interactions of sulfonylurea compounds", Diabetes. Vol. 11 -- (Suppl 18) (1962).
- 127) Hansten, D.H., "Chlorpropamide and Chloranfenicol", Lancet. Vol. 1 pp 789 (1970) letters.

- 128) Petitpierre, B. y Fabre, J., "Chlorpropamide and Chloranfenicol", Lancet. Vol. i pp 789 (1970) letters.
- 129) Tucker, G. y Hirsen, J.I. "Sulfonamide-sulfonylurea interactions", N. Eng. J. Med. Vol. 286 pp 110-111 (1972).
- 130) Varley, A., "The generic inequivalence of drugs", J.A.M.A. Vol. 206 No. 8 pp 1745 (1968).
- 131) Monro, A.M. y Welling, P.G., "The Bioavailability in Man of marketed brands of Chlorpropamide", Eur. J. Clin Pharmacol. Vol. 7 pp 47-49 (1974).
- 132) Taylor, T., Assinder, D.F., Bradford, P.M. y Burton, J.S., "Plasma concentrations, bioavailability and dissolution of Chlorpropamide", Eur. J. Clin. Pharmacol. Vol. 11 pp 207-11 (1977).
- 133) Evans, M., Glass, R.C., Mitchard, M., Munday, B.M. y Yates, R., "Bioavailability of Chlorpropamide", Br. J. Clin Pharmacol. Vol. 7 pp 101-105 (1979).
- 134) Manek, S.P., Tipnis, H.P., Doshi, B.S. y Kulkarni, R.D. - - "Biopharmaceutical evaluation in man of Chlorpropamide products marketed in India", Indian Drugs. Vol. 18 No. 6 pp 193-197 (1981).