

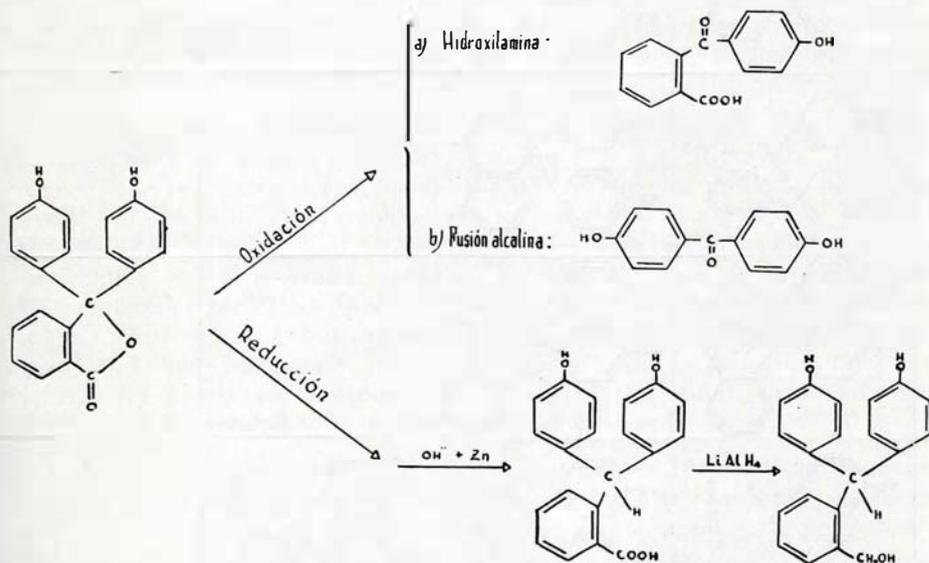
Los derivados del bis-p-hidroxifenil metano como laxantes

por

J. M.³ SUÑÉ Y C. FAULÍ

La fenolftaleína ha sido utilizada y sigue utilizándose ampliamente por sus efectos laxantes, administrada por vía oral. Su actividad en este sentido se considera íntimamente ligada a la constitución de su molécula y de ella se tiene por fundamental el p-hidroxifenilmetano y por secundario, aunque no inútil, el resto.

En 1880, BAEYER y BURKART (1) explicaron el paso de la molécula de fenolftaleína a otras de estructura semejante, por los caminos que se indican en el cuadro siguiente :

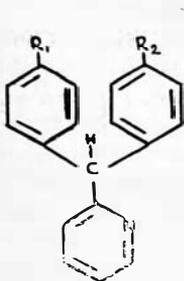


| | | | | |
|--|--|--|--|---|
| | | | | A |
| | | | | B |
| | | | | C |
| | | | | D |
| | | | | E |
| | | | | F |
| | | | | G |
| | | | | H |

Tal consideración y referencia la encontramos citada por SCHULTZ y GELLER (2) en un trabajo en el que se estudian una serie de sustancias de estructura química parecida, todas con los dos grupos de p-hidroxifenilo unidos al mismo átomo de carbono. De él reproducimos un cuadro (pág. 36) en el que se agrupan en filas de acuerdo con la intensidad de la acción laxopurgante y en columnas atendiendo a los grupos funcionales, pudiendo apreciarse en todos los casos una constitución que recuerda la de la fenoltaleína.

En el mismo trabajo se comenta y destaca la acción del di-(p-dimetoxifenil)-(piridil-2)-metano comparable a la del 4, 4'-dimetoxibencidrol cuando se ensaya en organismos vivos.

En la segunda parte del trabajo, publicada muy poco después con el título de "Constitución química y acción farmacológica de purgantes con especial mención de compuestos con dos grupos p-hidroxifenilos unidos a un átomo común de carbono" (3) se considera la condensación fenólica con piridin-2-aldehído que da lugar a la estructura general

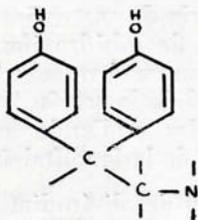


Los términos más eficaces parecen ser los obtenidos con OH, OCH₃, OCOCH₃ en los radicales R₁ y R₂, de los que el último, según los mismos autores, corresponde al "Laxante Thomae" dado a conocer en 1953 por la Karl Thomae de Biberach, firma que en la patente británica 730.243 (4) incluye una serie de sustancias de estructura química muy parecida (bis-4-hidroxifenilpiridilmetano) considerando su preparación y punto de fusión: todos se describen como laxantes y desinfectantes. En realidad, la Karl Thomae se encuentra detrás de todos los trabajos que se

realizan con el grupo de sustancias de que nos ocupamos, por ser, por lo menos, el establecedor de las mismas.

En el mismo 1953 publicó SCHMIDT su trabajo titulado "Farmacología y Toxicología de un nuevo tipo de compuestos de acción laxante" (5) en el que se estudian varios derivados del dioxidifenilmetano unidos a un núcleo piridínico dando de ellos algunas características físicas y químicas como su insolubilidad en agua, fácil solubilidad en ácidos minerales y determinados disolventes orgánicos y solubilidad en líquidos alcalinos de los componentes con grupos fenólicos. Demostró que la posición alfa del nitrógeno del núcleo piridínico determinaba una actividad laxante importante, sólo mediana en la posición beta y nula en la gamma y que la acción de tales sustancias era por contacto directo con la mucosa intestinal, principalmente del recto. La toxicidad se demostró prácticamente nula.

Unos años más tarde, 1956, SCHMIDT y SAEGER (6) publican sus experiencias realizadas en la Universidad de Freiburg con noventa sustancias que se administraron oralmente en solución oleosa a ratas de peso medio 100-125 gramos, concluyendo que para un buen efecto laxante resulta de especial importancia la estructura



De las estudiadas demostraron una mayor actividad laxante las siguientes, con dosis eficaz comprendida entre uno y cincuenta miligramos por kilogramo de peso :

- 4,4'-dioxitrifetilmetano
- 4,4'-diacetoxi-difenil-isatina
- (4,4'-dioxifenil)-(piridil-2)-metano
- (4,4'-diacetoxidifenil)-(piridil-2)-metano
- (4,4'-dioxidifenil)-(6-metil-piridil-2)-metano
- (4,4'-dioxidifenil)-(quinolil-2)-metano
- (4,4'-dioxidifenil)-(quinolil-2)-metil-metano

En la misma serie se encontraron algunas completamente ineficaces para dosis superiores a 500 mg/kg, entre las cuales citaremos :

- 3,3'-bis-(p-oxi-fenil)-4,7-endometilen-tetra-hidroftalida
- (4,4'-dioxidifenil)-metil-metano
- (4,4'-dioxidifenil)-metil-bencil-metano
- (4,4'-dioxidifenil)-metil-(p-oxibencil)-metano
- 2-p-(oxibenzoil)-cumarona
- 1-(p-oxibencil)-2-(p-oxifenil)-bencimidazol
- p-oxibenzalanilina
- p,p'-dioxibenzalanilina
- 5-(p-oxibenzal)-rodamina
- 3-(p-oxibenzal)-oxindol
- 4-(p-oxibenzal)-pirazolona
- (4,4'-dioxidifenil)-(piridil-4)-metano
- (4,4'-dioxil-2,2'-dimetil-difenil)-(piridil-2)-metano
- (4,4'-dioxil-3,3'-dimetil-difenil)-(piridil-3)-metano
- 2,6-bis ((4,4'-dioxidifenil)-metil)-piridina
- (4,4'-dioxidifenil)-(isoquinolil-3)-metano
- (4,4'-dioxidifenil)-(6-metil-quinolil-2)-metano

De entre todos los compuestos estudiados destacó desde un principio por su eficacia al mismo tiempo que atoxicidad, el derivado diacetoxi del difenilpiridilmetano, que ha adquirido un lugar importante en la terapia laxante y que no ha sido superado todavía por ninguna sustancia de estructura semejante. Este era el "laxante Thomae" que figura también en la patente británica a que hemos aludido antes, atribuyéndole un punto de fusión de 138°C.

BARTH, en 1953 (7), publicó los primeros estudios clínicos del que denominaba genéricamente "nuevo laxante por contacto", precisamente el derivado diacetoxi, y cuyo estudio farmacológico y toxicológico daba a conocer NAMYN-SCHMIEDEBERGS (8). Posteriormente han insistido en el tema MARINO, de la Universidad de Nápoles (9) y GUARNER, del Servicio de medicina general del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona (10).

Del conjunto de estos trabajos se deduce que la sustancia ensayada es un buen laxante que actúa por simple contacto con la mucosa del colon mediante un reflejo axónico que desencadena intenso peristaltismo de la musculatura anular del intestino grueso, sin que en ningún caso se absorba. Su toxicidad es prácticamente nula a dosis muy superiores a las terapéuticamente activas, o sea que su zona de manejabilidad es muy amplia. No presenta acción irritante ni estimulante en intestino aislado. Las deposiciones

que origina son de consistencia, forma, color y olor normales sin que se haya observado formación de gases. No provoca acostumbramiento.

La dosis laxante normal para adultos es de 5 a 10 miligramos y puede administrarse por vía oral (grageas) y rectal.

En la bibliografía consultada no se mencionan reacciones secundarias desagradables a la administración del laxante en cuestión. Únicamente en el "*Index Merck*" (11) se dice que puede ocasionar calambres suaves en la especie humana y GUARNER (loc. cit.) señala que "solamente en algunas ocasiones el efecto del preparado se acompaña de ligera sensación de tenesmo, quizá más acentuado con los supositorios y en las primeras aplicaciones. Más adelante estas molestias dejan de presentarse por completo". Hemos podido comprobar que se dan en bastantes ocasiones y que la sensación no es precisamente ligera, sino relativamente aguda a la primera deposición y que suele prolongarse de manera más benigna durante unas horas hasta una segunda deposición.

El "*Index Merck*" menciona para el (4,4'-diacetoxidifenil)-(2 piridil)-metano las denominaciones de "Bisacodyl", "Dulcolax" y "Dulcolan", preparado por la Karl Thomae conforme con la patente británica 730.243 y le asigna un peso molecular de 361,38 y las siguientes propiedades: Punto de fusión 138° C., insoluble prácticamente en agua y soluciones alcalinas; soluble en ácidos, alcohol, acetona, propilenglicol y otros disolventes orgánicos; dosis letal 50 en ratones, superior a 3 gramos por kilo de peso. Para una más completa caracterización física y química, ensayos e incluso posibles valoraciones, en todo lo que se nota pobreza absoluta en la bibliografía, remitimos a un trabajo elaborado por nosotros con anterioridad (12) que sin pretender ser exhaustivo puede servir de positiva ayuda a quien se interese por el estudio de estos laxantes.

Indiquemos, finalmente, que en el mercado español lo presenta como "Dulco-laxo" (R) la C. H. Boehringer Sohn Ingelheim (13), en el norteamericano la Geigy como "Dulcolax" (14), en el alemán la Karl Thomae GmbH con la misma denominación (15) (antes "laxante Thomae", (16)) y en el suizo también Geigy como "Dulcolax" (17). En Francia la marca "Dulcolax" pertenece a los Laboratorios Bernard-Derosne y se trata de un laxante no drástico que nada tiene que ver con el diacetodifenilpiridilmetano (18).

R E S U M E N

Se revisa el estado actual de conocimientos físicos, químicos, farmacológicos y terapéuticos de los derivados del bis-p-hidroxifenilmetano, de manera especial los de propiedades laxantes y de entre ellos del derivado diacetoxipiridil («Bisacodyl» o «Dulco-lax»).

R É S U M É

On fait une revisión des connaissances actuelles de propriétés physiques, chimiques, pharmacologiques et thérapeutiques des dérivés du bis-p-hydroxiphénilméthane, spécialement de ceux de propriétés laxatives et d'entre eux du dérivé diacétoxy-piridile («Bisacodyl» ou «Dulco-lax»).

BIBLIOGRAFIA

- (1) A. v. BAEYER y J. B. BURKART.—Liebig Ann. Chem. 202, 126, 1880.
- (2) O. E. SCHULTZ y L. GELLER.—Archiv der Pharm. 287, 582, 1954.
- (3) O. E. SCHULTZ y L. GELLER.—Archiv der Pharm. 228, 234, 1955.
- (4) P. Br. 730.243 de 18 de mayo 1955, C. A. 50, 6515 g, 1956.
- (5) L. SCHMIDT.—Arzneimittel Forschung 3, 19, 1953.
- (6) L. SCHMIDT y E. SEEGER.—Arzneimittel Forschung 6, 22, 1956.
- (7) H. BARTH.—Deutsch. Med. J. 4, 415, 1953.
- (8) NAMYN-SCHMIEDEBERGS.—Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 226, 207, 1955 de Ch / 9455, 1957.
- (9) A. MARINO.—Clin terap. 10, 642, 1956 de C. A. 51, 9941 d, 1957.
- (10) A. GUARNER.—An. Hosp. Santa Cruz y S. Pablo XVIII (1) 61, 1958.
- (11) «Merck Index 1960», pág. 152.
- (12) J. M^o. SUÑÉ Y C. FAULÍ —An. R. Acad. Farm. (en prensa).
- (13) B. GARIN.—«Fármacos, Enciclopedia de medicamentos y especialidades», S. Sebastián, 1958, pág. 2.683.
- (14) CH. O. WILSON y T. E. JONES.—«American Drug Index 1959», J. B. Lippincott Co., Philadelphia a. Montreal, pág. 231.
- (15) «Rote Liste 1961», Editio Cantor, Aulendorf/Württ, pág. 290.
- (16) E. AYE y F. DIEPENBROCK.—«Arzneispezialitäten nach Indikationsgebiete», Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft m. b. H., Stuttgart 1959, pág. 351.
- (17) E. BERNOUILLI y H. LEHMANN.—«Übersicht der gebräuchlichen und neueren Arzneimittel», Benno Schwabe Co. Verlag, Basel/Stuttgart 1959, pág. 164.
- (18) L. VIDAL.—«Dictionnaire de Spécialités Pharmaceutiques», Office de vulgarisation pharmaceutique, Paris 1960, pág. 517.