

N. T. BIBLIOGRAFIA

- [1] Qualitative Analysis, Anderson y Hazlehurst. Prentice-Hall, Inc., New York. 1941.
- [2] Organic Reagents in Inorganic Analysis, I. Mellan. The Blakiston Company, Philadelphia. 1941
- [3] Semi-Micro Qualitative Analysis, C. J. Engelder, T. H. Dunkelberger y W. J. Schiller. J. Wiley and Sons, Inc., New York. 1940.
- [4] Tratado de Química Orgánica, Dr. P. Karrer, M. Marín, Barcelona, 1941.
- [5] Qualitative Chemical Analysis, A. I. Vogel. Longmans, Green and Co., London - New York - Toronto. 1937.
- [6] Análisis Químico Cualitativo, L. J. Curtman, M. Marín, Barcelona. 1941.

HIDANTOINATO DIFENILICO DE SODIO

RODOLFO R. PERERA, Químico - Farmacéutico

Sinónimos:

Dilantina, Sodio Dilantina, Epanutina, Sodio Fentoína

El Hidantoinato Difenílico de Sodio es un medicamento moderno, utilizado con bastante eficacia en el tratamiento de la Epilepsia. Fue introducido en terapéutica en el año 1938, por Merrit y Putnam, cuyos trabajos nos demuestran el verdadero valor de este medicamento.

Hasta el día de su empleo, no existía un arma terapéutica que pudiera atacar con éxito dicha enfermedad, a lo menos como lo hace esta droga química. No quiere decir esto que la cure, ni que elimine o corrija los defectos congénitos, sino que en ensayos efectuados por experimentadores americanos y europeos, se ha llegado a comprobar y a aceptar, como el medicamento más indicado hasta el presente, para tratar dicho mal.

Los estudios farmacéuticos fueron costeados por los laboratorios de Parke Davis and Company y las observaciones clínicas fueron hechas en un gran número de Institutos, entre los que se hallaban cinco, para el tratamiento de la Epilepsia.

De su valor terapéutico, nos habla sólo el hecho de que ha sido aceptado por el Consejo de Farmacia

(1) N.N.R. iniciales de las palabras "New and Nonofficial Remedies; formulario publicado por la American Medical Association, que como su título lo indica, incluye los medicamentos nuevos, de probada acción terapéutica; que pueden luego, ser inscriptos en la Farmacopea de los EE. UU. de N. A., a propuesta de la Comisión Revisora.

y Química de la American Medical Association, quien informó a dicho Laboratorio: "que se justifica evidentemente su empleo, como un agente terapéutico de valor que promete, en el tratamiento de muchos casos de Epilepsia y que será aceptada su inclusión en el N.N.R. (1) y que la firma lo puede comercializar bajo rígidas restricciones, incluyendo aquellas que sean indicadas en futuras experiencias."

El Laboratorio Químico de la A.M.A. ha controlado su constitución, hallándola de acuerdo. Además, hace poco tiempo, la Comisión Revisora de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norte América, aconsejó su inclusión en las futuras ediciones de la misma.

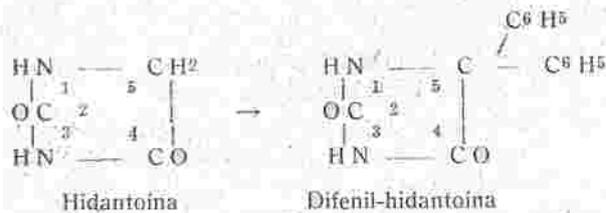
De lo que antecede, podemos darnos cuenta de la importancia que actualmente ha adquirido esta droga y por ello creo conveniente divulgar su conocimiento.

PROPIEDADES FISICAS Y QUIMICAS

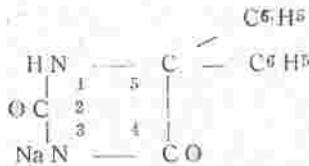
Es un polvo blanco, microcristalino, inodoro, de sabor débilmente amargo. Es soluble en alcohol y en ácido acético glacial; insoluble en el benceno, en el éter y en el éter de petróleo. Es poco soluble en el

agua; posee reacción alcalina al tornasol. La solución acuosa da un precipitado cristalino opalescente de difenil-hidantoina, que se disuelve cuando el pH es llevado a 11.7

Deriva de la hidantoina por substitución de 2 H. por 2 radicales fenilos en el átomo de C N.º 5

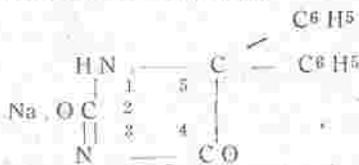


y si substituimos el H unido al N 3, por Na, tenemos:



Sodio 3 - difenil 5,5 - hidantoinato

Se le atribuye también la fórmula siguiente, que como vemos es isómera de la anterior:



Sodio 2 - difenil 5,5 - hidantoinato

Observamos al comparar su estructura, que es algo análoga a los barbitúricos, siendo un derivado de la glicoilurea, más bien que de la malonilurea.

ENSAYOS

En el N.N.R. podemos encontrar los siguientes ensayos:

Descompone por medio del ácido clorhídrico, la combinación salina; obtiene así la difenil-hidantoina que caracteriza, porque funde con descomposición, entre 293° y 299°.

Transforma la sodio-dilantina en la 5,5 difenil - 1,3 dicloro-hidantoina, la que caracteriza porque funde entre 163° y 167°.

El Hidantoinato Difenilico de Sodio, por incineración, deja un residuo, que responde a las características del carbonato de sodio.

Una solución de sodio-dilantina en el agua, es tratada por el ácido nítrico, se filtra y en el filtrado se investigan cloruros, por el nitrato de plata y sulfatos por el nitrato de bario, de los que tolera cantidades mínimas.

En una solución de sodio-dilantina, acidificada por ácido clorhídrico y filtrada, se investiga por medio del H₂S, sales de metales pesados.

Controla también la humedad, de la cual no admite más del 2,5 %.

Una cantidad de sodio-dilantina, previamente desecada y exactamente pesada, es descompuesta por el ácido clorhídrico, extrae por el éter la difenil-

hidantoina resultante, evapora a sequedad, y pesa la 5,5 difenil-hidantoina. Debe dar no menos de 90,6 % ni más de 92 % de la muestra seca y debe fundir arriba de 292°.

PROPIEDADES TERAPEUTICAS

Posee una acción anticonvulsiva poderosa. Sabemos que la Epilepsia no ha podido nunca ser combatida eficazmente por los medicamentos de que disponemos; en un principio se empleaban los bromuros, los que quedaron relegados a segundo término con el empleo del Luminal (feniletilmalonilurea) por el año 1912. En 1938 se introdujo en terapéutica, por Merrit y Putnam, el Hidantoinato Difenilico de Sodio, los que comprobaron que es de acción eficaz en la lucha, para combatir la enfermedad citada. Los investigadores nombrados demostraron que puede detener convulsiones eléctricas, provocadas experimentalmente, en animales (perros, gatos, ratas, etc.) como no las puede detener ningún otro medicamento.

Su poder anticonvulsivante, es superior al Luminal, y aún más a los bromuros; además posee una gran ventaja y es que no tiene acción hipnótica, como el primero, que suele llegar a ser depresor.

Fue realmente efectivo en proteger al organismo de esas convulsiones; actúa disminuyendo la frecuencia e intensidad de los ataques en un gran número de casos.

La conclusión de estos autores, es de que el Hidantoinato Difenilico de Sodio "es de valiosa contribución al armamento del médico, contra la Epilepsia"

Comprobaron su poco poder tóxico y determinaron las dosis, como también los efectos secundarios que posee, tales como vértigos, ataxia, temblores, vista borrosa, diplopia, náuseas, vómitos, dermatitis y púrpura, que desaparecían al disminuir la dosis y en el caso de síntomas gástricos (debido a la alcalinidad del medicamento) al administrar la droga junto con las comidas.

Está contraindicado su empleo, en personas de edad avanzada, con hipertensión o con lesiones cardiorrenales, como también en personas débiles.

En un porcentaje relativamente bajo de enfermos, este medicamento ejerció poca o ninguna acción; en aquellos en que actuó positivamente, les devolvió la lucidez mental, se apoderó de ellos un bienestar general y aparecieron vivaces.

Cohen y colaboradores lo emplearon unido al Luminal, comprobando su mayor acción terapéutica juntos, que aislados.

Kimball, Fetterman y Putnam aconsejan el empleo de este medicamento bajo control médico, debido a algunos trastornos secundarios que puede

causar. El N.N.R. dice que "la dosis óptima debe ser determinada, por la diaria observación de sus efectos, por el médico".

Los investigadores nombrados reconocen que posee un poder anticonvulsivo, no igualado por los medicamentos que corrientemente se empleaban contra la Epilepsia.

¿Cómo actúa el Hidantoinato Difenílico de Sodio? Por ahora no se ha podido explicar claramente el mecanismo de su acción, pero parece que actúa sobre la corteza motriz. Se elimina poco por la orina, haciéndolo en mayor proporción por las heces.

En aquellos enfermos que se les administra Luminal y se les quiere suministrar sodio-dilantina, se debe hacer el cambio lentamente, disminuyendo la dosis de Luminal y aumentando la de Hidantoinato, hasta reemplazar aquél totalmente.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACION

La dosis corriente para adultos es de 0.10 grs., tres veces al día. Hay que vigilar la administración, sobre todo al comienzo del tratamiento, para evitar la producción de fenómenos secundarios, los cuales desaparecen, generalmente, cuando el paciente recibe la dosis necesaria.

La forma farmacéutica empleada es en comprimidos o en cápsulas, los que se toman con agua, durante o después de las comidas.

El modo de administración actualmente aconsejado es el siguiente:

ADULTOS: 1 comprimido de 0.10 grs. una vez al día; durante los 3 primeros días; después un comprimido de 0.10 grs., dos veces al día, durante los tres días siguientes (siempre que sea bien tolerado) y finalmente, 1 comprimido de 0.10 grs., tres veces al día, continuándose con esa dosis (si el paciente lo tolera bien).

NIÑOS de más de 4 años de edad — Dese 0.10 grs. por día y sigase con esa dosis.

NIÑOS de menos de 4 años de edad — Comiéndose con 0.03 grs., dos veces al día y dese con crema para evitar cualquier trastorno gástrico.

El formulario ya citado, cuando se refiere a las dosis, dice que "requiere la más cuidadosa supervisión".

De los estudios efectuados hasta este momento, del Hidantoinato Difenílico de Sodio, se deduce que es de inestimable valor para tratar la Epilepsia.

BIBLIOGRAFIA

- ALISTER Mc GUIGAN — Applied Pharmacology - 499. Ed. 1940.
- GOODMANN LOUIS — The Pharmacological Basis of Therapeutics. 165, Ed. 1941.
- MERRITT, H. H. and PUTNAM, T. J. — Sodium Diphenyl Hydantoinate in the Treatment of Convulsive Disorders. J.A.M.A. 111:1068, 1938
- KIMBALL O. P. — The Treatment of Epilepsy with Sodium Diphenyl Hydantoinate. J.A.M.A. 112:1244 - 1939.
- PUTNAM, T. J. — Use of Sodium Diphenyl Hydantoinate as Anticonvulsant. J.A.M.A. 112:2190 - 1939
- COHEN B. and ASSOCIATES — Synergism of Phenobarbital, Dilantin Sodium and other Drugs in the Treatment of Institutional Epilepsy. J.A.M.A. 114:480, 1940
- FETTERMAN J. L. — Dilantin Sodium Therapy in Epilepsy. J.A.M.A. 114:396, 1940
- COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY — J.A.M.A. 113:1734-5, 1939.
- Montevideo, 29 de Setiembre de 1942

LAS SUB-COMISIONES DE ASUNTOS DE LA FACULTAD Y DE ORGANIZACION, CONSIDERAN EN SUS ORDENES DEL DIA, TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA ASAMBLEA PARCIAL Y LA ASAMBLEA DEL CLAUSTRO UNIVERSITARIO. LOS ASUNTOS PLANTEADOS, SON LOS SIGUIENTES:

CURSOS Y EXAMENES;
REVISION Y CUMPLIMIENTO DE LOS PROGRAMAS Y PLANES DE ESTUDIO;
ORDEN PERMANENTE DE EXAMENES;
CREACION DE CATEDRAS;
TITULO INGENIERO QUIMICO;
TITULO QUIMICO BIOLOGO;
REFORMA DE LA LEY ORGANICA UNIVERSITARIA;
REINCORPORACION DE SECUNDARIA Y PREPARATORIOS A LA UNIVERSIDAD;
EXIGUIDAD DEL RUBRO UNIVERSITARIO;
LIMITACION DEL ALUMNADO;
REPRESENTACION ESUDIANTIL DIRECTA EN EL CONCEJO CENTRAL UNIVERSITARIO; ETC., ETC.