

## Modificación del tránsito digestivo por un analgésico antiinflamatorio (isonixina) y su restablecimiento por la metoclopramida

M. T. Mitjavila \*, J. Codina \*\*, C. Stampa \* y E. Herrera \*\*

### INTRODUCCION

La isonixina (2,6 xilidida del ácido 2-piridón-3-carboxílico) es una molécula no esteroide provista de propiedades analgésicas y antiinflamatorias (Bello y colabs., 1976; Cadena y colaboradores, 1977; Mitjavila y colabs., 1977).

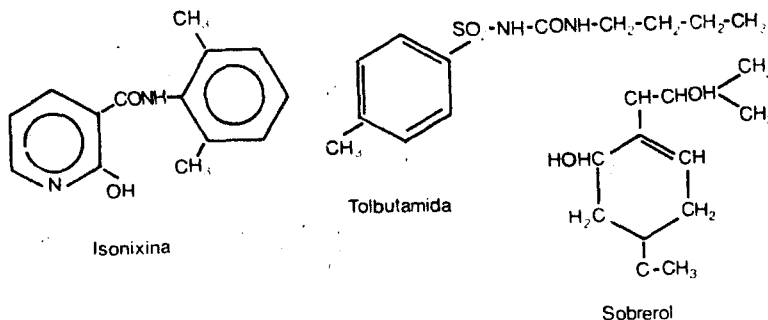
En un estudio autorradiográfico en rata y en ratón, se observó que esta molécula era parcialmente retenida en el estómago (Carrera y cola-

boradores, 1979). Por esta razón hemos estudiado la acción de la isonixina sobre:

- Tránsito digestivo de líquidos (Indigo carmín).
- Tránsito digestivo de sólidos (perlas de vidrio de un mm. de diámetro).
- Absorción de la glucosa (molécula absorbida a nivel del intestino).
- Absorción de la tolbutamida (hipoglucemiante oral, absorbido a nivel del intestino pKa 5,1).
- Absorción del sobrerol (mucolítico, ácido débil con  $t_{1/2}$  en el conejo de 19,5 minutos).

\* Departamento de Farmacología, Laboratorios Hermes, S. A. Barcelona.

\*\* Departamento de Fisiología General, Facultad de Biología, Universidad de Barcelona, Barcelona.



FÓRMULA I

## MATERIAL Y METODOS

### *Tránsito gastrointestinal*

Las pruebas se realizaron con doce ratas hembras por grupo, no anestesiadas, sometidas a ayuno de dieciocho horas con agua *ad libitum*.

Los indicadores utilizados fueron:

— Indigo carmín al 1 por 100. La isonixina se administró por vía oral, simultáneamente o una hora antes que el colorante. Los animales se sacrificaron transcurridos treinta minutos de éste y se midió la longitud del intestino delgado y la migración máxima del colorante. Los resultados se expresaron como porcentaje de emigración del Indigo carmín.

— Perlas de vidrio, 20 por animal (Brodie, 1966), antes, simultáneamente o después de la administración por vía oral de la isonixina. A los animales de algunos de estos grupos también se les administró 10 mg/kg de metoclopramida. Los animales se sacrificaron a distintos tiempos. Se disecó el estómago y el intestino delgado, midiendo la longitud de este último y se contaron el número de perlas presentes en el estómago, entre 0 y 60 cm del intestino delgado y entre 60 cm y el final del mismo; las perlas que faltaban se consideró habían pasado al intestino grueso. Los resultados se expresaron como porcentaje de las perlas administradas que permanecieron en los distintos tramos del tubo digestivo.

### *Absorción de glucosa-<sup>14</sup>C y de tolbutamida-<sup>14</sup>C*

Las pruebas se realizaron con ratas a las que se administró 200 mg/kg de isonixina por vía oral, treinta minutos antes que la glucosa-<sup>14</sup>C (2 g/kg) o la tolbutamida-<sup>14</sup>C (100 mg/kg).

Se determinó la radioactividad del plasma a distintos tiempos (entre cero y ciento ochenta

minutos) y en el estómago, hígado, intestino y vejiga más orina a los ciento ochenta minutos. Los resultados se expresaron en porcentaje de la radioactividad administrada por ml. de plasma o en porcentaje de la radioactividad administrada presente en los órganos citados.

### *Absorción del sobrerol*

Se estudió la farmacocinética (entre cinco y ciento ochenta minutos) del sobrerol administrado por vía oral, en conejos machos de 2,5 a 3,5 kg, mantenidos en ayunas con agua *ad libitum*, según un modelo bicompartimental. El tratamiento se realizó sólo o conjuntamente con isonixina. Se efectuaron diez extracciones de 2,5 ml de sangre heparizada de la vena marginal de la oreja, en periodos comprendidos entre cinco y ciento ochenta minutos. El sobrerol se determinó por cromatografía de gases (Mitjavila y colabs., 1979). En un estudio previo de la farmacocinética del sobrerol por vía intravenosa se obtuvieron las siguientes constantes:  $\alpha = 0,3339$ ,  $\beta = 0,0197$ ,  $K_{12} = 0,1489$ ,  $K_{21} = 0,16461$ ,  $K_{13} = 0,0400$ ,  $V_c = 0,4726$ .

## RESULTADOS

### *Tránsito gastrointestinal*

En la tabla I se observa cómo la isonixina no modificó la migración del colorante si la administración de los dos era simultánea, pero la retrasó un 11 por 100 ( $p < 0,01$ ) al administrar la isonixina una hora antes que el colorante.

En cuanto al tránsito gastrointestinal de las perlas, se observa en la tabla II que:

- En los grupos control, a los que se administró el disolvente, el 40 por 100 de las perlas abandonaron el estómago durante

T A B L A I

## INFLUENCIA DE LA ISONIXINA SOBRE EL TRANSITO GASTROINTESTINAL DE UN COLORANTE

	Adminis- tración producto (horas)	Adminis- tración colorante (horas)	Muerte (minutos)	Porcentaje de migración
Control .....	0	0	30	72.5 ± 1,89
Isonixina 200 mg/kg .....	0	0	30	76,6 ± 2,09
Control .....	— 1	0	30	78,4 ± 2,55
Isonixina 200 mg/kg .....	— 1	0	30	69,4 ± 1,72 **

Media y error estándar de 12 ratas/grupo.

Comparación con sus respectivos controles mediante el *test* de "t" de Student:

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$ .

\*\*\*  $p < 0,001$ .

la primera hora; otro 20 por 100 durante la segunda hora y un 5 por 100 durante la tercera hora. En el caso de realizar una segunda administración de disolvente, el vaciamiento gástrico se enlenteció.

— En los grupos tratados con isonixina se observó que: la administración simultánea de ésta y de perlas redujo el tiempo de vaciamiento gástrico y éste se produjo únicamente durante los primeros minutos, transcurridos los cuales se retrasó durante más de dos horas.

La administración de isonixina tres horas antes que las perlas disminuyó el vaciamiento gástrico aunque en menor grado.

La administración de isonixina una hora después de las perlas no modificó el vaciamiento gástrico.

Las perlas que abandonaron el estóma-

go emigraron normalmente hacia el intestino grueso.

— En los grupos tratados con metoclopramida se observó que: la metoclopramida a 10 mg/kg aceleró el tránsito gastrointestinal. La administración simultánea de isonixina y metoclopramida indujo a un vaciamiento gástrico parecido al del Control.

#### Absorción de la glucosa

La radioactividad correspondiente a glucosa-<sup>14</sup>C en el plasma de los animales al administrar el trazador treinta minutos después de la isonixina era más baja que en los animales que no recibieron esta droga, siendo estas diferencias estadísticamente significativas a los sesenta ( $p < 0,01$ ) y ciento veinte minutos ( $p < 0,05$ ).

T A B L A I I  
 INFLUENCIA DE LA ISONIXINA SOBRE EL TRANSITO GASTROINTESTINAL  
 DE SOLIDOS

	Admi- nistra- ción pro- ductos (horas)	Admi- nistra- ción perlas (horas)	Muerte (horas)	P O R C E N T A J E P E R L A S			
				Estómago	0-60 cm intestino delgado	60 cm-final intestino delgado	Intestino grueso
Control .....	0	0	1	59,6±11,83	4,2± 2,52	18,3± 8,15	17,9±10,77
Isonixina 200 mg/kg .....	0	0	1	73,3± 9,62	1,2± 0,65	11,7± 6,94	13,7± 8,19
Control .....	0	0	2	38,3±10,72	0,4± 0,42	38,3± 9,76	23,0± 7,76
Isonixina 200 mg/kg .....	0	0	2	74,6± 5,62**	1,2± 0,90	13,7± 4,61 *	10,4± 5,29
Control .....	0	0	3	33,7± 7,28	4,2± 1,72	35,8± 9,96	26,2± 6,63
Isonixina 200 mg/kg .....	0	0	3	72,1± 7,52**	2,9± 1,68	7,5± 3,28 *	17,5± 8,13
Control .....	-3	0	3	45,0± 8,85	8,3± 3,86	25,0± 7,23	21,7± 6,78 *
Isonixina 200 mg/kg .....	-3	0	3	74,2± 9,10 *	5,0± 5,00	17,5± 6,70	3,3± 1,78
Control .....	1	0	3	52,1± 9,14	2,5± 1,15	22,1± 7,27	23,3± 8,29
Isonixina 200 mg/kg .....	1	0	3	50,4± 8,60	1,2± 0,90	20,8± 9,04	27,5± 7,22
Control .....	0	0	2	38,3±10,14	5,4± 2,85	53,3±10,79	2,9± 2,08
Isonixina 200 mg/kg .....	0	0	2	78,7± 3,49**	0,0± 0,00	12,5± 3,34**	8,7± 8,70
Metoclopramida 10 mg/kg.	0	0	2	6,2± 4,31**	0,4± 0,42	58,7±10,64	34,6±10,29**
Isonixina 200 mg/kg .....	0	0	2	36,2±10,75	10,8± 3,13	25,4±10,81	27,5±12,11
Metoclopramida 10 mg/kg.							

Media y errores estándar de 12 ratas/grupo.

Comparación con sus respectivos controles mediante el *test* de "t" de Student:

- \*  $p < 0,05$ .
- \*\*  $p < 0,01$ .
- \*\*\*  $p < 0,001$ .

En estas mismas condiciones, la isonixina provocó una retención de la glucosa-<sup>14</sup>C en el estómago de los animales, la cual a las tres horas fue de un 37 por 100 frente a un 3 por

100 en el grupo control. Como consecuencia de este efecto, la presencia de glucosa-<sup>14</sup>C en el intestino fue también estadísticamente inferior respecto al control, no observándose dife-

rencias significativas en el contenido de la radioactividad en la vejiga y orina.

#### Absorción de la tolbutamida

En la figura 1 se aprecia cómo la administración de isonixina treinta minutos antes que la de tolbutamida- $^{14}\text{C}$ , disminuyó significativamente los niveles de tolbutamida en plasma a todos los tiempos estudiados, apareciendo las diferencias más apreciables a los sesenta y ciento veinte minutos de la administración del hipoglucemiante. Como consecuencia del retraso en la absorción de la isonixina, los animales tratados con esta droga y la tolbutamida presentaban una glucemia más alta que los que recibieron tolbutamida sola. El retraso en la absorción de tolbutamida producido por la isonixina correspondería a una fuerte retención de la tolbutamida en el estómago (60 por 100) frente al control (8 por 100).

#### Absorción de sobrerol

En la tabla III se observa que no existen prácticamente diferencias en los parámetros farmacocinéticos del sobrerol, después de administrarlo solo o conjuntamente con isonixi-

na. La disponibilidad fisiológica en los dos casos se situó entre el 42 y el 43 por 100.

#### Discusión y conclusiones

En un trabajo anterior (Mitjavila y Martorell, 1977) se observó que la isonixina a nivel del intestino delgado era absorbida muy rápidamente ( $t_{1/2} =$  cuarenta y un minutos). Por esta razón su acción farmacológica es potente, ya en un plazo muy breve después de su administración.

De las experiencias presentadas se deduce que la modificación del tránsito digestivo de otras moléculas por la isonixina varía según la naturaleza de las mismas. Así, probablemente la isonixina no ejercería ningún efecto sobre el tránsito gastrointestinal de moléculas que se absorben a nivel del estómago o que tienen una velocidad de absorción más rápida que ella, como sería el caso presentado del sobrerol o que permanecen poco tiempo en el estómago, como serían los líquidos. La interacción máxima aparecería en el caso de sólidos o de moléculas que poseen una velocidad de absorción más pequeña que la de la isonixina, cuando ésta se administra antes, como indican los resultados obtenidos con las prue-

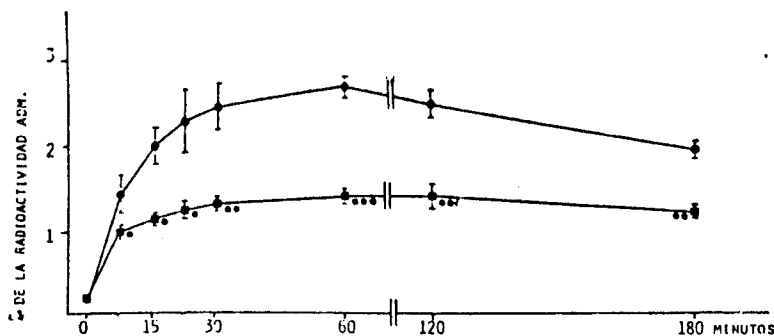


FIG. 1.—Efecto de la isonixina sobre la radioactividad total en plasma de ratas tratadas con tolbutamida- $^{14}\text{C}$ . ●—● control, ■—■ isonixina. Comparaciones respecto al grupo control. \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

T A B L A I I I

INFLUENCIA DE LA ISONIXINA SOBRE LA ABSORCIÓN DE SOBREROL.  
CONSTANTES FARMACOCINETICAS

	Número de conejos	Máxima concentración plasmática mcg/ml	$\beta$ (minutos <sup>-1</sup> )	$Ta^{1/2}$ (minutos)	$Ka$ (minutos <sup>-1</sup> )	DF (%)
Sobrerol .....	9	34,9 a 40'	0,0158	19,5	0,0355	42,4
Sobrerol + isonixina.	9	29,6 a 40'	0,0125	21,1	0,0329	42,9

bas de radioactividad en plasma o en órganos de glucosa-<sup>14</sup>C y de tolbutamida-<sup>14</sup>C o el tránsito gastrointestinal de las perlas de vidrio. No obstante, si la isonixina se administra simultáneamente o después de otras moléculas, la interacción sería nula o mínima según los casos.

Finalmente se deduce que la administración simultánea de isonixina y de metoclopramida restablece el tránsito normal a lo largo del tubo digestivo.

## BIBLIOGRAFIA

- Bello, R.; Esplugues, J.; Soler, A.; Morcillo, E., y Mitjavila, M. T. (1976): "Actividad frente al proceso inflamatorio crónico y repercusión gástrica del IBH-194", *Arch. de Farmacol. y Toxicol.*, 2: 256.
- Brodie, D. A. (1966): "A comparison of anticholinergic drugs on gastric secretion, gastric emptying and pupil diameter in the rat", *Gastroenterol.*, 50: 45.
- Cadena, R.; Canicio, J. A.; Mitjavila, M. T., y Stampa, A. (1977): "Anomalous Ullman additions with 2-chloronicotinic acid and pharmacological properties of isonixine, a new antiinflammatory drug", *Arzneim. Forsch.*, 27, 1457.
- Carrera, G.; Mitjavila, M. T., y Mitjavila, S. (1979): "Studies of absorption, distribution and excretion of 2,6-xylylide of 2-pyridone-3-carboxylic acid (isonixine)", *Arzneim. Forsch.*, 29: 1401.
- Mitjavila, M. T.; Anton, M., y Stampa, C. (1979): "Parámetros farmacocinéticos y biodisponibilidad del sobrerol en conejo tras su administración por vía intravenosa, intramuscular y oral", *Ciencia e Indus. Farmc.*, 11: 119.
- Mitjavila, M. T.; Martorell, M., y Bello, R. (1977): "Actividad analgésica de la isonixina", *Arch. de Farmacol. y Toxicol.*, 3: 181.
- Mitjavila, M. T., y Martorell, M. (1977): "Intestinal absorption of isonixine in rats", *Drugs. Exptl. Clin. Res.*, 3: 31.