

## DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA.

### “ESTUDIO DE ALGUNOS FARMACOS COLERETICOS DEL MERCADO TERAPEUTICO ESPAÑOL”

Cabo, J., Miró, M., Montilla, P., Navarro, C. y Risco, S.

#### RESUMEN

(Keyword: “*choleretics*”)

Se estudia la actividad colerética de diferentes fármacos de origen natural (vegetal o animal) y semisintéticos, con el fin de determinar el perfil farmacológico de los mismos.

#### SUMMARY

It is studied the choleric activity of different natural (vegetal or animal origin) and semisynthetical drugs so that the pharmacological profile can be fixed.

#### INTRODUCCION

Si se observan detenidamente los fármacos que, hoy por hoy, están a disposición del clínico en la terapia biliar, nos encontramos con que el número de los mismos es bastante elevado, lo cual, unido al hecho de que se prosiguen las investigaciones tendentes al descubrimiento de nuevos coleréticos, viene a demostrar que todavía no existe el agente ideal para combatir los diferentes trastornos biliares.

Todo ello ha motivado el que intentemos poner de manifiesto, cuáles pueden ser considerados hoy, de los existentes en el mercado, los fármacos más eficaces en el tratamiento de las alteraciones de la secreción biliar.

## METODOLOGIA

### *Reactivo animal.*

De acuerdo con la bibliografía consultada, se han elegido ratas hembras raza Wistar de peso comprendido entre 250-300 g (1, 2, 3) mantenidas en ayuno no hídrico durante 18 horas (1), las cuales fueron anestesiadas con Nembutal al 1 % vía intraperitoneal, en dosis de 0,5 ml/100 g de peso.

### *Número de animales empleados.*

Para el cálculo del tamaño de la muestra se ha empleado un lote previo de 6 animales, sobre los cuales se ha practicado la técnica de la fistula biliar, con el fin de estudiar la variabilidad de la respuesta en la secreción biliar. De acuerdo con los resultados obtenidos, para un margen de confianza del 95 % y un error admitido del 15 %, se ha encontrado que el número idóneo de animales a emplear en cada lote es de 5.

### *Fármacos ensayados.*

Han sido seleccionadas las siguientes especialidades farmacéuticas, en las que se encuentran componentes activos de origen natural (animal o vegetal) y/o sintético:

<i>Nombre registrado</i>	<i>Clave empleada</i>
CINAROXIL ORAL	M-I
COLCODDI	M-II
ANABIL	M-III
DRENONA GRANULADO	M-IV
HOMADRIL	M-V
CHOLIPIN	M-VI
SECREBIL	M-VII

### *Dosis administradas*

La dosis administrada de cada uno de los fármacos ha sido la correspondiente a la indicada en la posología humana corregida de acuerdo al animal de experimentación (4).

En todos los casos se ha administrado por vía oral, mediante sonda esofágica, disuelto o suspendido en 1,5 ml de agua destilada. Al lote testigo se le administró exclusivamente igual volumen de agua destilada (5,6).

### *Determinación de volumen biliar.*

Para la obtención de la bilis se ha seguido la técnica usual de fistula biliar (6,7).

El volumen de bilis secretada ha sido medido durante un período total de 5 horas, en intervalos de 30 minutos.

*Determinación de residuo seco.*

Se ha efectuado en la bilis secretada en un período de 5 horas, en estufa de 100-105°C hasta peso constante (7).

*Determinación de sales biliares por fotolorimetría.*

Se determina la cantidad de sales biliares existentes en la bilis, secretada durante 5 horas, expresadas en ácido cólico. Para ello se construye una recta patrón a partir de distintas concentraciones de ácido cólico y siguiendo el siguiente protocolo:

A 1 ml de cada una de las soluciones de ácido cólico, se le añade 0,2 ml de furfural, 1 ml de sulfúrico concentrado y 10 ml de cloroformo/etanol (100/40). La medida se realiza a  $\lambda = 440$  nm (8).

A partir de esta recta patrón se calcula las concentraciones de sales biliares existentes en la bilis, siguiendo el mismo protocolo y previa dilución de la bilis al 1/20.

*Comparación de resultados.*

En cada una de las experiencias, los resultados obtenidos con cada uno de los lotes problemas se comparan con los obtenidos con el lote testigo mediante el cálculo de la "t" de Student.

## RESULTADOS

*Secreción biliar.*

En la Tabla I se expresan los flujos obtenidos, en ml de bilis por minuto y gramos de rata, en cada uno de los tiempos indicados. Dichos valores quedan reflejados en las Gráficas 1 y 2.

*Residuos secos.*

Los residuos secos, expresados en g/ml de bilis y g/g de rata, quedan reflejados en la Tabla II.

*Determinación fotolorimétrica de las sales biliares.*

a) Curva patrón: la recta patrón, construida según se indica en el apartado correspondiente, presenta la siguiente ecuación:

$$y = 70,96x + 0,38$$

Su factor de correlación "r" es 0,98.

b) La concentración de sales biliares expresadas en ácido cólico por ml de bilis y por gramos de rata, quedan reflejados en la Tabla III.

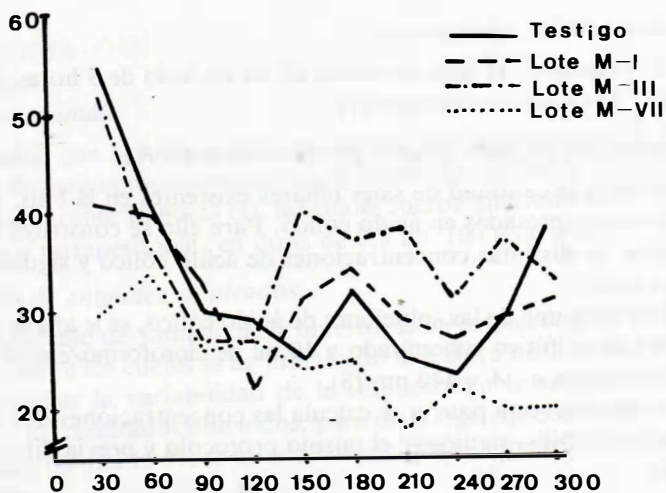
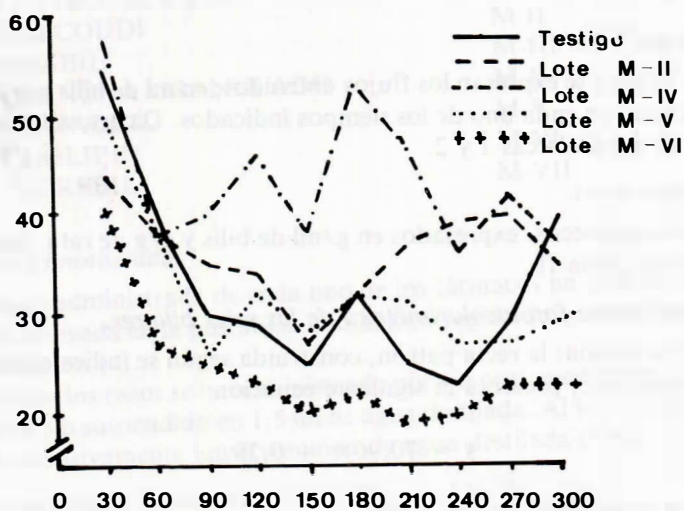
GRAFICA 1GRAFICA 2

TABLA I (&)

Flujos obtenidos en ml de bilis por minuto y gramo de rata

L O T E S T R A T A D O S

Tiempo	Testigo	M-I	M-II	M-III	M-IV	M-V	M-VI	M-VII
	Flujo	Flujo	Flujo	Flujo	Flu	Flujo	Flujo	Flujo
30'	55±13	41±11 <sup>*</sup>	44±14	52±13	58±13	50±11	41± 7 <sup>**</sup>	30±4 <sup>***</sup>
60'	41±13	40± 9	38±10	37± 9	38± 9	38±13	37± 8 <sup>**</sup>	34±12
90'	30±11	33±14	35±11	27± 7	40± 8 <sup>*</sup>	26±10	25± 5	26± 5
120'	29±11	22± 6	34±14	27± 6	46±19 <sup>*</sup>	32± 7	23± 7	27± 6
150'	25±11	31± 8	27±11	40±17 <sup>*</sup>	38±12 <sup>*</sup>	28± 8	20± 6	24± 5
180'	32±11	34±13	32±15	37±10	53±17 <sup>***</sup>	32±12	22± 8 <sup>*</sup>	25± 5
210'	25±11	29±15	37±18	38±10 <sup>**</sup>	47±11 <sup>***</sup>	31±16	19± 7	18± 3
240'	23± 9	27±10	39±17 <sup>**</sup>	31±12 <sup>*</sup>	36±10 <sup>**</sup>	27±10	20± 8	22± 7
270'	29±18	29±13	40±21	37± 9	42±9 <sup>*</sup>	27±14	23±11	20± 4
300'	39±14	31± 8	35±18	33± 5	37± 7	29±10	23±25	20± 6 <sup>***</sup>

(&).- Los valores se encuentran multiplicados por  $10^{-4}$

<sup>\*\*\*</sup>(p < 0,05)    <sup>\*\*</sup> (p < 0,1)    <sup>\*</sup>(p < 0,2)

TABLA II

Residuos secos, expresados en g/ml de bilis y g/g de rata

Lote	<u>g residuo/ml bilis</u>	<u>g residuo/g rata (&amp;)</u>
Testigo	0,029±0,002	2,86±0,11
M-I	0,026±0,006	2,42±0,58*
M-II	0,023±0,010	2,46±1,32
M-III	0,027±0,007	2,77±1,02
M-IV	0,028±0,017	3,81±2,59
M-V	0,029±0,003	2,85±0,87
M-VI	0,023±0,009*	1,77±0,71***
M-VII	0,016±0,008***	1,17±0,64***

(&).- Los valores se encuentran multiplicados por  $10^{-4}$ 

\*\*\* (p &lt; 0,05)

\* (p &lt; 0,1)

\* (p &lt; 0,2)

TABLA III

Concentración de sales biliares expresadas en ácido cólico

Lote	<u>mg ácido cólico/ml bilis</u>	<u>mg ácido cólico/ g rata</u>
Testigo	14,73±3,10	0,145±0,027
M-I	12,86±3,18	0,118±0,030*
M-II	11,48±3,18*	0,123±0,056
M-III	12,99±3,40	0,138±0,038
M-IV	15,99±4,53	0,214±0,090*
M-V	8,97±1,64***	0,086±0,027***
M-VI	10,50±1,91***	0,076±0,023***
M-VII	5,51±1,06***	0,040±0,005***

\*\*\* (p &lt; 0,05)

\*\* (p &lt; 0,1)

\* (p &lt; 0,2)

## CONCLUSIONES

El conjunto de resultados obtenidos nos permite concluir lo siguiente:

1.- El fármaco M-IV es un auténtico colerético, pues incrementa tanto la secreción biliar como el nivel de sales biliares expresadas en mg ácido cólico/g de rata.

2.- Los fármacos M-II y M-III son hidrocoteréticos, pues aumentan el flujo biliar pero no la cantidad de sales biliares, en relación a los testigos.

3.- No presentan actividad colerética, en nuestras condiciones experimentales, los fármacos M-I, M-V, M-VI y M-VII.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) GIROUX, J., BOUCHARD, H. "Le problème de l'étude expérimentale des cholérétiques". Lyon Pharmaceutique 2, 51-90 (1964).
- (2) QUEVAUVILLER, A., CASTAÑEDA-CHALCAT, M.A.G. "Activité comparée d'un hydrocholérétique (dehydrocholate de sodium) chez le rat normal ou le rat rendu arthritique par adjuvant de Freund". Ann. Pharm. Franc. 31, 513. (1973).
- (3) ROZE, C., FERLDMANN, D., VAILLE, C. "Action de dérivés de la vinylpyrrolidone sur la sécrétion biliaire du rat". Ann. Pharm. Franc. 29, 513, (1971).
- (4) RUCKEBUSCH, Y. "Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutique animales". Maloine, Paris, 1977, pág. 55.
- (5) VELASCO MARTIN, A., GONZALEZ, H., ZARATE, J.L., "Curso práctico de farmacología". 2.ª ed. Córdoba, 1978, pág. 20.
- (6) BARASTEGUI, C. "Esquemas y prácticas de farmacología". Espaxs, Barcelona, 1976.
- (7) CABO TORRES, J., PARDO GARCIA, P. "Prácticas de Farmacognosia y Farmacodinamia". 4.ª ed., Granada, 1974.
- (8) IRWIN, J.L., JHONSTON, C.G., KOPALA, J. "A photometric method for determination of cholates in bile and blood". J. Biol. Chem. 153:439 (1944).