

Estudio químico y clínico de trimetilfloroglucinol y clonixinato de lisina en una misma cápsula

Lucia Agraz , Sebastián Celis
Colegio Marymount

Resumen

Se realizó un estudio químico y clínico con trimetilfloroglucinol y clonixinato de lisina en una misma cápsula para tratar el dolor de tipo cólico abdominal en el tracto gastrointestinal. Se analizaron 40 pacientes que siguieron el tratamiento con estos dos medicamentos en una misma cápsula. Los resultados indican que estos medicamentos en una misma cápsula son muy eficaces para aliviar el dolor y sin efectos secundarios. Se compararon estos resultados con los resultados de pacientes que siguieron un tratamiento con los mismos dos medicamentos pero en cápsulas separadas y mostraron que no eran tan eficaces para controlar el dolor y producían efectos secundarios. En el estudio químico se obtuvieron cristales de los dos medicamentos por separado y cuando están en una misma cápsula para poder analizar posibles interacciones inter-moleculares como los son los enlaces O--H...N que forman tanto el trimetilfloroglucinol como el clonixinato de lisina. El hecho que ambos medicamentos en una misma cápsula hayan cristalizado nos indica que hay posibles interacciones ya que están en la forma de *clathrands* que son un tipo de cristales con interacciones inter-moleculares, las cuales se pueden observar solamente si están en este estado.

Introducción

La Medicina tiene el objetivo de preservar y restaurar la salud, así como aliviar el sufrimiento. El estudio del dolor es algo esencial para poder lograr este objetivo. El dolor es una sensación molesta que se presenta en una zona del cuerpo y es el síntoma que el doctor trata. En este trabajo nos enfocamos al dolor en el tracto gastrointestinal como lo es el cólico abdominal. El trimetilfloroglucinol durante muchos años ha demostrado su potente efecto antiespasmódico (De la Selva, 2001). El clonixinato de lisina es un AINE (COX₂) que actúa como analgésico antiinflamatorio (Ibañez y Luján, 2001). Los médicos recetan ambos en cápsulas distintas para controlar el dolor en diferentes zonas del cuerpo como en el tracto gastrointestinal. El propósito de esta investigación fue determinar si el trimetilfloroglucinol y el clonixinato de lisina al ser recetados en una misma cápsula

son más efectivos para aliviar el dolor abdominal. La novedad es el poder ver como se comportan estos fármacos a nivel químico y clínico. Ya se conocen las estructuras pero es una incógnita lo que sucede cuando estos dos fármacos en particular están en una misma cápsula, ya que no se observan efectos secundarios. Es por eso que se analizaron por separado y en una misma cápsula. Se puede decir que si ya se conoce la estructura no tiene caso analizar químicamente los fármacos. La química supramolecular o química de interacciones no covalentes es de gran ayuda para poder resolver esta incógnita. Hay una gran variedad de interacciones entre las moléculas denominadas aromático-aromático, puentes de hidrógeno, dipolo-dipolo, entre otras (Biradha, et al, 1998). Hay un tipo de interacciones intermoleculares que sólo se pueden observar si están en forma de cristales (Biradha, et al, 1998) y es este el enfoque de nuestra investigación. Al analizar los medicamentos se obtiene información que indica el porqué de un mejor efecto de ambos fármacos en una misma cápsula para controlar el dolor abdominal en el tracto gastrointestinal. Ambos medicamentos contenidos en una misma cápsula se utilizan en dolores acompañados por colitis, síndrome de colon irritable, coleditiasis; cólico renal, abdominal del adulto vesical, ureteral; espasmo biliar, anexitis, dolor post-quirúrgico y dismenorrea. Este nuevo medicamento compuesto por clonixinato de lisina y trimetilfloroglucinol no debe interferir en los mecanismos de coagulación ni induce la agranulocitosis y no debe tener los efectos secundarios que generan por separado; como el caso del clonixinato de lisina que puede provocar acidez de estómago, somnolencia, mareos, sudoración, escalofríos o náuseas (Rosenstein, 1999).

Antecedentes

El floroglucinol y trimetilfloroglucinol (1,3,5 trihidroxibenceno y 1,3,5 trimetoxibenceno) o trifenoles son unos fármacos antimuscarínicos sintéticos y su acción es relajar directa o selectivamente las fibras musculares lisas (De la Selva, 2001). Su efecto es inmediato gracias a la rápida biotransformación del trifloroglucinol (trimetoxibenceno) que alivia el dolor tipo cólico o espástico en el tracto gastrointestinal y genitourinario (De la Selva, 2001). Este tipo de fármaco es muy utilizado con éxito pero hay pocos reportes al respecto (De la Selva, 2001). Se realizaron estudios en laboratorio que demostraron que los trifenoles no son tóxicos en animales y este medicamento se absorbe con rapidez, se distribuye en todos los órganos y se eliminan por heces y por la orina (Rosenstein, 1999).

Existen análisis de química supramolecular que muestran que el trimetilfloroglucinol forma interacciones inter-moleculares en la forma de puentes de hidrógeno e interacciones no covalentes (Dcsiraju, 1995). Algunas de estas

interacciones son el resultado de dos cristales que tiene interacciones entre los anillos aromáticos (Desiraju, 1995). En otras estructuras se muestra las interacciones C-H y tienen la misma función que los enlaces C-C (Desiraju, 1995). Un estudio de la Universidad de Cambridge sugiere que el trimetilfloroglucinol tiene interacciones inter-moleculares O--H...N (que se observan solamente en cristales) en isómeros I y II, cuando están combinados con derivados de la piridina (Allen, et al, 1991). En esta investigación se concluye que existe una interacción de aromático-aromático en la estructura de los cristales I y II y en estos mismo el rol de los puentes O--H...N interviene en la formación de agregados supramoleculares (Desiraju, 1995).

El clonixinato de lisina es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo (AINE) con actividad antipirética y es un derivado del ácido nicotínico (Valsecia, 2000). Los AINEs son útiles en el dolor de leve a agudo ya que tiene la propiedad de disminuir la fiebre sin modificar de manera significativa la temperatura corporal, su efecto antiinflamatorio es muy importante y la mayoría inhibe la síntesis de prostaglandinas (Ibañez y Luján, 2001). Existen dos isoenzimas de la sintetasa de prostaglandinas G/H con actividad de ciclo-oxigenasa COX₁ que se localiza en el tracto intestinal superior y hace que disminuya la secreción de ácido aumentando la secreción de moco y bicarbonato; y COX₂ que mide la respuesta inflamatoria (Ibañez y Luján, 2001). Sin embargo, los AINEs pueden dañar las vías gastrointestinales por lo que constantemente se buscan medicamentos que tengan el mismo éxito para aliviar el dolor sin causar efectos secundarios (Ibañez y Luján, 2001). Como los AINEs inhiben la COX₁ puede producir úlceras gastrointestinales así como otras complicaciones como hemorragia gástrica, obstrucción y perforación (Ibañez y Luján, 2001). El clonixinato de lisina es de gran utilidad clínica solamente en los pacientes que necesitan evitar el efecto antihemostático y el sangrado (Kaminker, 2001). El clonixinato de lisina con ergotamina además del efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético del clonixinato de lisina, tiene los efectos siguientes: vasoconstrictor de los vasos cerebrales y antimigrañoso, lo que permite un alivio rápido, eficaz y seguro de jaquecas y cefaleas (Chemopharma, 2002). Este medicamento presentó más contraindicaciones también en caso de úlcera péptica o hemorragia gastroduodenal y se recomienda precaución especial en caso de enfermedad coronaria, insuficiencia vascular periférica u oclusiva, hipertensión arterial severa, insuficiencia hepática o renal (Chemopharma, 2002). El clonixinato de lisina se ha utilizado en tratamientos para controlar la migraña (Krymchantows, et al, 2000). Se han hecho otras investigaciones acerca de como mejorar AINEs como lo es el caso de Celecoxib (es un medicamento antiinflamatorio

no esteroideo que a pesar ser mejorado sigue inhibiendo las prostaglandinas) que es un medicamento que se aplican a problemas de osteoartritis u otras especialidades médicas (Geis, 1999).

Un análisis basado en la química supramolecular mostró que la estructura que contiene el clonixinato de lisina puede formar interacciones inter-moleculares como lo son los puentes de hidrógeno que fueron detectados en cristales (Takasuka, et al, 1982). El clonixinato se analizó y con base al análisis del cristales en rayos X e infrarrojo, se definió la estructura. Las interacciones inter-moleculares que se encontraron fueron del tipo O--H...N (Takasuka, et al, 1982).

Hipótesis

El clonixinato de lisina y el trimetilfloroglucinol en una misma cápsula son más efectivos que por separado y sin efectos secundarios adversos para tratar el dolor abdominal de tipo cólico en pacientes adultos .

Materiales y Métodos

Estudio clínico

Se realizó un estudio clínico con la ayuda del Dr. Rolando Reyes con pacientes con dolor abdominal tipo cólico en el tracto gastrointestinal. Los pacientes de ambos sexos tenían una edad entre 18 y 70 años. El médico hizo un diagnóstico presuncional de cada paciente y entonces se incluyeron en la investigación. En una hoja médica se anotaron los datos de cada paciente. Ya que se realizó el diagnóstico clínico, el médico escribía los siguientes datos:

Primera Visita

Durante la primera visita al consultorio el médico realizó su diagnóstico presuncional y el cuadro de evolución y evaluó los siguientes parámetros:

1. Los síntomas que presenta: cólico abdominal, distensión abdominal, flatulencia, cefalea, fiebre, náusea, vómito, diarrea, pirosis, meteorismo, mucosas secas y deshidratación.
2. La cantidad de ingesta de fibra y agua.
3. La tensión arterial estando el paciente sentado, después de estar en reposo 10 minutos.
4. La frecuencia cardíaca estando el paciente sentado y después de estar en reposo 10 minutos.
6. Si se está tomando algún otro medicamento y se indica cual.

7. Después de la exploración física se preguntará al paciente en una escala del 0-10 ¿como cree que le duele? La intensidad del dolor abdominal que presenta el paciente de acuerdo a la "Escala verbal del dolor de Maunuksela" (MacBryde, 1999). A continuación se muestra la escala:

Valores de la escala	Interpretación	Marcar con x
0	Ausencia de dolor	
1-3	Dolor leve	
4-6	Dolor moderado	
7-9	Dolor moderadamente severo	
10	Dolor muy severo	

8. Recetar el trimetilfloroglucinol y el clonixinato de lisina en una misma cápsula a todos los pacientes excepto a los que tuvieron en la escala del dolor 9.

No se incluyen los pacientes con dolor muy severo ya que este tipo de dolor sugeriría una intervención quirúrgica.

10. Las indicaciones de las administración es la dosis de 1 cápsula cada 8 horas.

11. El médico cita al paciente a los 7 días de haber iniciado el tratamiento, lo anterior es con la finalidad de valorar la evolución del paciente y evaluar los parámetros finales para obtener los resultados.

Segunda Visita

A los 7 días o 10 días se vuelve a dar consulta al paciente y se evaluará si el dolor ha disminuido y se comprobará la eficacia del tratamiento. Para poder analizar la información recolectaremos ésta en una hoja de datos que incluirá lo siguiente:

1. La tensión arterial estando el paciente sentado, después de estar en reposo 10 minutos.
2. La frecuencia cardíaca estando el paciente sentado y después de estar en reposo 10 minutos.
3. La intensidad del dolor abdominal que presenta el paciente de acuerdo a la "Escala verbal del dolor de Maunuksela".
4. Si el medicamento cumplió su propósito o no.
5. Si hubieron efectos secundarios o no.
6. Se evalúa el éxito para aliviar el dolor en la escala de: excelente, muy buena, buena, satisfactorio o mala.

Estudio químico

El propósito del estudio químico fue el poder dar una explicación del porqué el clonixinato de lisina y el trimetilfloroglucinol en una misma cápsula son un mejor medicamento y sin efectos secundario que ambas medicinas en cápsulas diferentes. Por este motivo se analizaron ambos medicamentos por separado y en una misma cápsula para poder determinar sus estructuras y las posibles interacciones intermoleculares con respecto a la química de interacciones no covalentes o química supramolecular. Este estudio químico se realizó en el Centro de Investigaciones Químicas con nuestro asesor, el Dr. Hugo Tlahuexti. El proceso se encuentra ilustrado en el anexo 1.

Para poder analizar ambos fármacos, primero separamos por cromatografía el clonixinato de lisina, el trimetilfloroglucinol (siendo cada uno un medicamento por separado) y ambos medicamentos en una misma cápsula. Disolvimos cada medicamento en 5 ml de acetona. Después inyectamos las muestras en las placas de cromatografía. Hicimos preparaciones con reactivos como acetato de etilo y hexano (tabla 1) para encontrar cual era más útil para que los compuestos se separaran.

TABLA 1

Acetato de etilo (ml)	Hexano (ml)
50%	50%
40%	60%
60%	40%
55%	45%

Luego las revelamos con luz ultravioleta y encontramos que la preparación que los separaba mejor era la de 55% de acetato de etilo y 45% de hexano. Luego hicimos el experimento con una muestra más grande de medicamentos. Primero se trituraron las pastillas en un mortero en el caso del clonixinato de lisina y se disuelven en acetato de etilo. En el caso del trimetilfloroglucinol y en el de la cápsula en la que están ambos medicamentos, se abre la cápsula y se disuelven también en acetato de etilo en un matraz. Se colocó el matraz encima de una parrilla y sin calentar solamente se agitó con una mosca en el fondo. Después se filtró al vacío (retiene partículas sólidas por medio de material poroso. Lo que se obtiene de la filtración se coloca en un matraz de bola. El contenido de color transparente se destiló al vacío para obtener los compuestos por separado. De esta manera se analizaron en Espectrometría RMN (resonancia magnética nuclear) en el equipo que se ilustra en la imagen 1 del anexo. Al tener los medicamentos en

un estado sólido, después de destilar, cristalizamos. Se calienta el sólido y se deja a enfriar y esperamos un tiempo para que cristalice. Como lo que se obtuvo en la destilación era sólido se partió de una solución sobre-saturada y por eso se dejó enfriar. La rapidez del enfriamiento define el tamaño de los cristales. Al obtener los cristales se analizan con un microscopio de rayos X y luego con luz infrarroja en el equipo de la imagen 2 ilustrada en el anexo. Este equipo hace una toma de 360° grados a todo el cristal y determina la estructura, las interacciones del átomo y que elementos lo forman.

Resultados y discusión

Estudio clínico

En el estudio clínico analizamos una muestra de 40 pacientes que llevaron un tratamiento con trimetilfloroglucinol y el cionixinato de lisina en una misma cápsula. Los dos medicamentos han mostrado mejores resultados en la misma cápsula que por separado ya que no hay efectos secundarios. El trimetilfloroglucinol y el cionixinato de lisina sí son un mejor medicamento al ser recetado en la misma cápsula. En la fig.1 se muestran los resultados en los que casi todos los pacientes que llegan con dolor leve y moderado en la primera visita al consultorio, desciende a la escala de ausencia de dolor después del tratamiento. Los que tienen dolor moderadamente severo disminuye a leve o desaparece. En comparación con los resultados de la fig.2, los 100 pacientes que tomaron un tratamiento con trimetilfloroglucinol y cionixinato de lisina en cápsulas diferentes la disminución del dolor es muy escasa. En la fig.3 se muestran los resultados del éxito para aliviar el dolor con ambos medicamentos en una misma cápsula. Esta gráfica muestra que en los 40 pacientes que se analizaron no hubo efectos secundarios ya que el porcentaje en la categoría de mala es nula. En esta misma gráfica podemos observar que funciono de manera excelente en un 49%, muy buena en un 30%, buena en un 13% y satisfactoria en un 8%. En la fig.4 se muestran los resultados del éxito para aliviar el dolor del cionixinato de lisina y el trimetilfloroglucinol en cápsulas separadas. En este caso hubo un 33% que se consideró como mala ya que se dieron casos en los que hubo efectos secundarios. El porcentaje para excelente fue muy pequeño: 9%. Los porcentajes para buena fueron del 18%, muy buena para 12% y para satisfactoria un 27%. Estos resultados mostrados en gráficas nos muestran como el cionixinato de lisina y el trimetilfloroglucinol en una misma cápsula son un muy buen medicamento que es eficaz para controlar el dolor y que no tiene efectos secundarios.

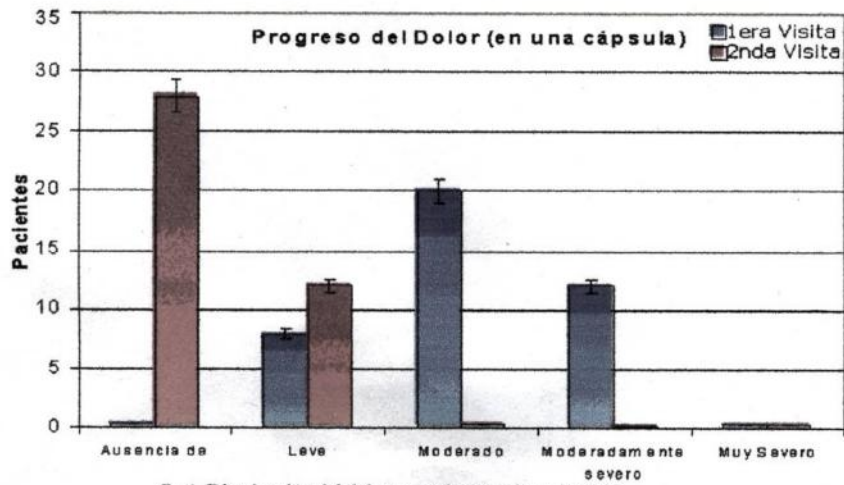


fig.1 Disminución del dolor en pacientes-misma cápsula

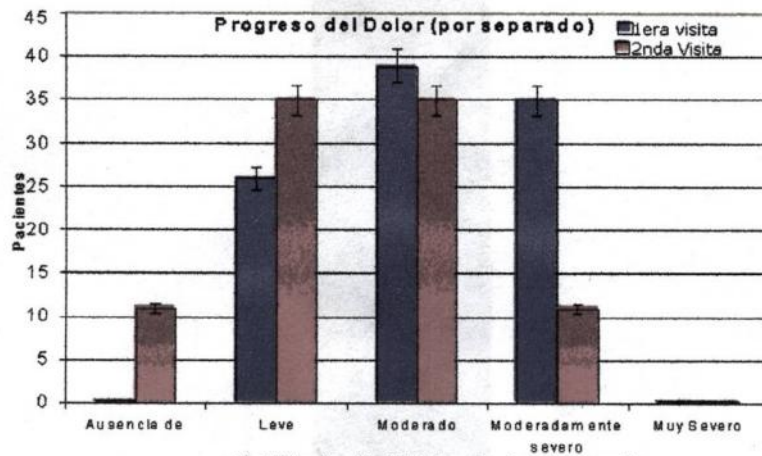


fig.2 Disminución del dolor cápsulas por separado

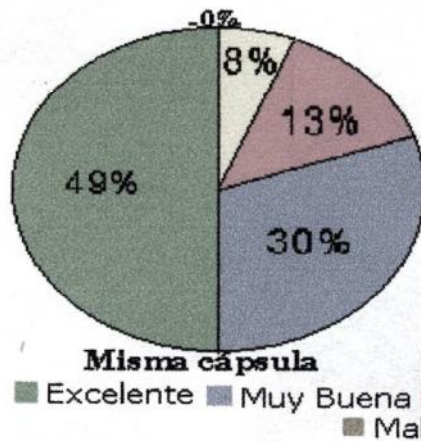


fig.3 Éxito para aliviar el dolor-misma cápsula



fig.4 Éxito para aliviar el dolor-misma cápsula

Después de observar que en efecto el trimetilfloroglucinol y el clonixinato de lisina en una misma cápsula son un mejor medicamento para aliviar el dolor de tipo

cólico en el tracto gastrointestinal nos encontramos con el propósito del estudio químico.

Los medicamentos se separaron por cromatografías. Se realizaron los análisis en espectrometría RMN (el análisis completo está en el anexo 2) y junto con la información que ya teníamos de las moléculas determinamos la estructura de cada una. En el caso de la estructura del clonixinato de lisina (fig.5) y el trimetilfloroglucinol (fig. 7) se hicieron los análisis en el aparato de resonancia magnética (imagen 1 del anexo) que nos fue dando una idea de la estructura. El ejemplo de este análisis RMN se muestra en la fig.6.

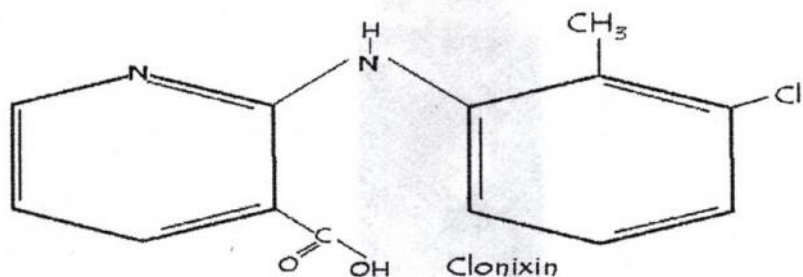


fig. 5 estructura del clonixinato

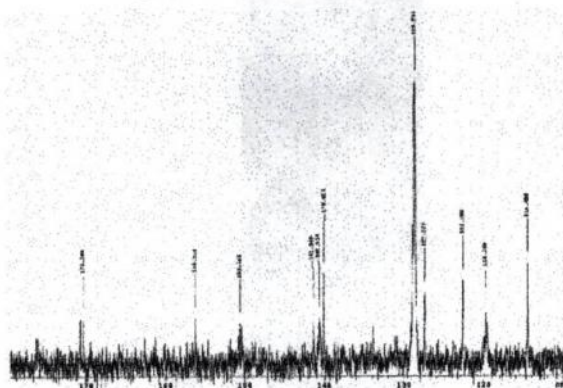


fig. 6 ejemplo de espectrometría

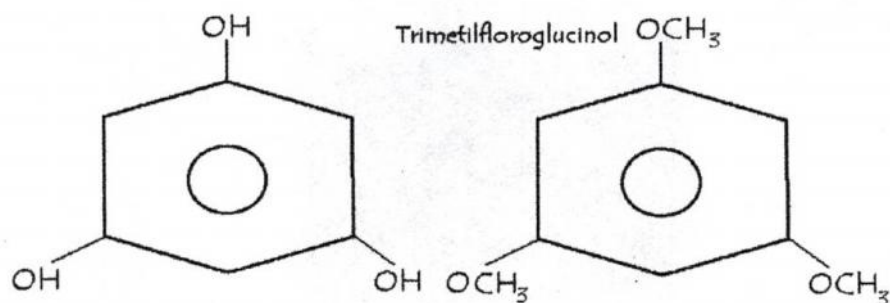


fig. 7 Estructura del trimetilfloroglucinol

Obtuvimos los cristales de los medicamentos por separado y cuando están en una misma cápsula (fig. 8).

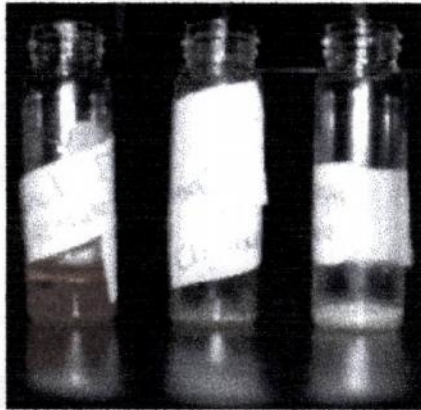


fig.8 Medicamentos cristalizados

El hecho que el trimetilfloroglucinol y el clonixinato de lisina cristalizaron nos indic a que si existe un tipo de interacción inter-molecular como se había previsto. Al haber cristalizado nos muestra que es una forma de interacciones no covalentes que sólo se pueden revelar si están en un estado cristalino   sólido y se llaman *clathrands*. Al ver las estructuras de los medicamentos en la Espectrometría RMN (anexo 3) nos sugiere que si pueden existir las interacciones intermoleculares previstas. El hecho de que ambos medicamentos en una misma cápsula formaron cristales nos indica que efectivamente debe haber interacciones inter-moleculares. En el caso del trimetilfloroglucinol y los experimentos que se han hecho previamente, se muestra que forma interacciones inter-moleculares con la piridina por lo que es muy probable que los forme con el clonixinato de lisina. Queda por hacer el último paso que es analizar los cristales para confirmar la existencia de las interacciones intermoleculares. No se ha podido terminar con el análisis de los cristales ya que el equipo está descompuesto pero sí conseguimos imágenes del análisis del trimetilfloroglucinol y el clonixinato (anexo 5). Tanto el trimetilfloroglucinol y el clonixinato de lisina forman interacciones de tipo $O-H \cdots N$ y podemos esperar que este sea el tipo de interacción que se forme entre los dos fármacos ya que podemos observar un sólo tipo de cristal que es muy probable que se un *clathrand*. Tal vez por ello que no existen efectos secundarios y tiene un mayor éxito en aliviar el dolor de tipo cólico abdominal en tracto gastrointestinal.

Conclusiones

Los medicamentos han mostrado mejores resultados en la misma cápsula y s n efectos secundarios hecho que no pasa cuando est n en cápsulas separadas. En casi todos los pacientes que llegan a la primera visita al consultorio con dolor leve y moderado, éste desaparece después del tratamiento y los que tienen dolor moderadamente severo éste disminuye a leve y en unos casos desaparece. Los resultados del estudio clínico comprobaron la hipótesis de la

investigación. Los resultados de las espectrometrías RMN nos dan una idea de las moléculas. Al tener los cristales se puede conocerla estructura correcta pero no se han podido analizar hasta el momento en Rayos X (anexo 3). Sin embargo lo que sí probó nuestra hipótesis fue que el trimetilfloroglucinol y el clonixinato de lisina en una misma cápsula son más eficaces para tratar el dolor de tipo cólico en el tractogastrointestinal y sin efectos secundarios.

Agradecimientos.

Al Dr. Hugo Tlahuext por su apoyo y las facilidades que nos otorgo en el estudio químico que realizamos en el Centro de Investigaciones Químicas de la UAEM y al Dr. Rolando Reyes por su apoyo en el estudio clínico.

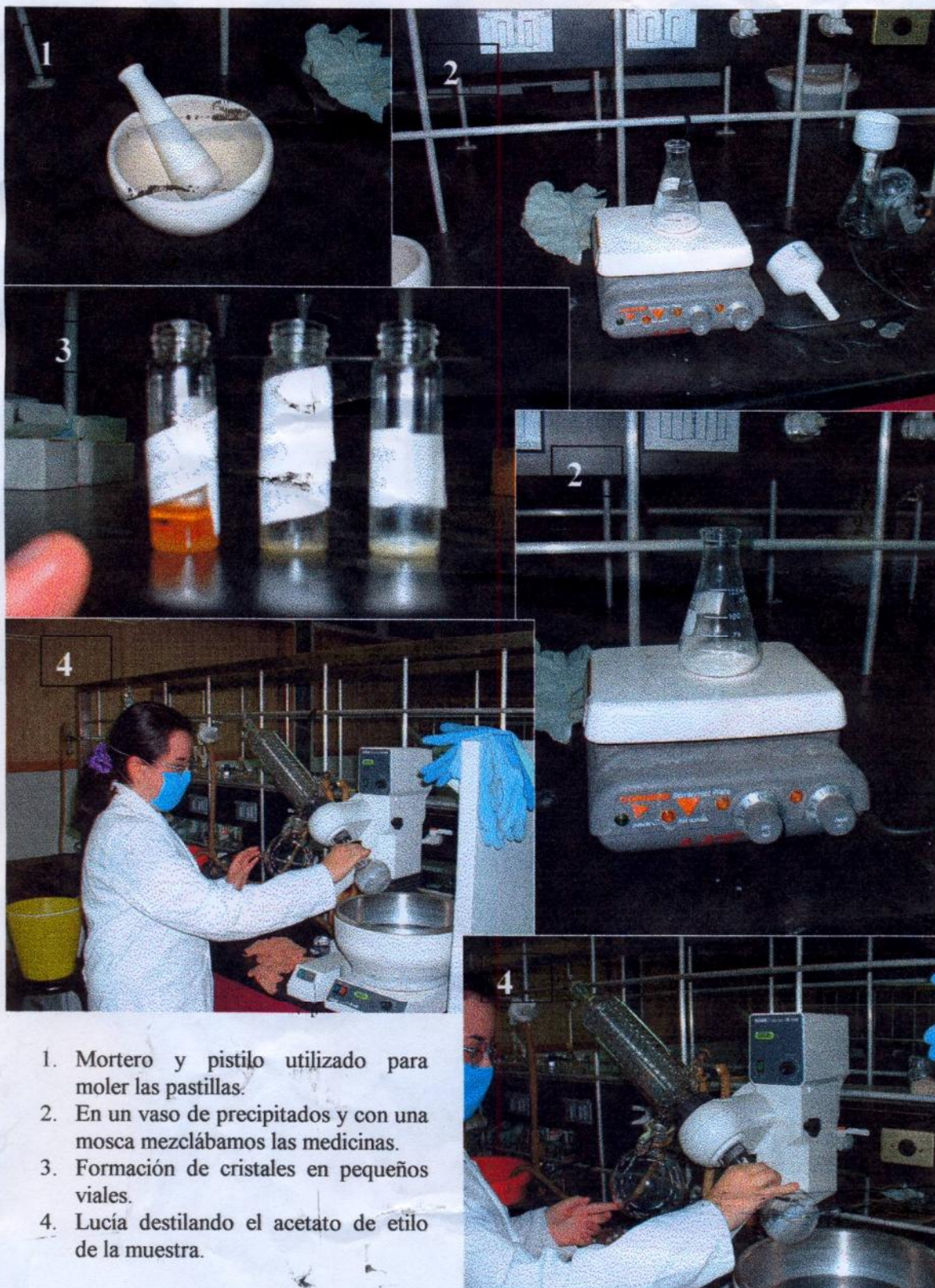
Bibliografía

- Allen F., Davies J., Galloy J., Kennard O., Macrae C., Watson D., 1991, Supramolecular analogue by aromatic interactions, Journal of the American Chemical Society, vol. 31, pág. 187
- Biradha K., Dennis D., MacKinnon V., Krishnamohan C., Zaworoto M., 1998, Supramolecular synthesis of organic Laminates with affinity for aromatic guests: a new class of clay mimics, Journal of the American Chemical Society, vol.120, págs 11894-11903.
- Chemopharma de Chile S.A., 2002, Descripción de los productos- Clonlagin, <http://www.farmaciasahumada.cl/stores/fasa/html/Mft/labs/162.html> Fecha de consulta: 5/02/03.
- De la Selva S, 2001, Estudio clínico para evaluar la eficacia y seguridad del floroglucinol/trimetilfloroglucinol en pacientes con dolor tipo cólico producido por el Síndrome de Intestino Irritable, Informe interno del estudio hecho por el grupo de Investigación Nacional con "floroglucinol/trimetilfloroglucinol" en Dolor intestinal producido por el Síndrome de Intestino Irritable, pag. 2-10.
- Desiraju, G.R., 1995, Crystal Engineering: The Design of Organic solids, Elsevier, Amsterdam, vol.34, pág. 231.
- Ibañez Y. y Luján M., 2001, AINES, Informe interno del Estudio de la Unidad de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina UNAM-Hospital Español, México, págs 1-13.
- Geis G.S., Journal of Rheumatology, 1999, Celecoxib: nuevo inhibidor específico de la COX-2, Vol 26, Supl.56, <http://www.infomedica.com.ar/info-medica/numero6/celecoxib.htm>, fecha de consulta: 15/02/03
- Kaminker A., 2001, Antiinflamatorios no esteroides y función plaquetaria, <http://www.medicinabuenosaires.com/vol61-01/3/clonixinato%20de%20lisina.htm>, fecha de consulta: 5/02/03.
- Krymchantowski A., Barbosa J., Cheim C., Alves L., 2000, Oral lysine clonixinate in the acute treatment of migraine, <http://www.scielo.br/pdf/anp/v59n1/v59n1a09.pdf>, Fecha de consulta: 20/02/03.
- MacBryde, 1999, Signos y síntomas. Sisiopatología aplicada e interpretación clínica, Editorial Interamericana, 5ª edición, págs. 44-47.
- Rosenstein, E., 1999, Diccionario de Especialidades Médicas Farmacéuticas, ediciones PLM S.A. de C.V., México, págs. 982-983, 1617-1618.
- Takasuka M., Nakai H., Shiro M., 1982, Infrared spectral and X-Ray studies of polymorphic forms, Reporte interno de Shionogi Research Laboratories, Osaka, vol.2, págs 1061-1066.
- Valsecia M., 2000, Analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINES), http://med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen4/cap7_aines.pdf, Fecha de consulta: 15/02/03.

ANEXO

- Anexo 1: Metodo experimental
- Anexo 2: Resultados completos RMN
- Anexo3: Imágenes del equipo utilizado
- Anexo 4: ampliación de las gráficas
- Anexo 5: Análisis de cristales del trimetilfloroglucinol y el clonixinato.

Anexo 1: Metodo experimental



Anexo 3: imágenes de los equipos

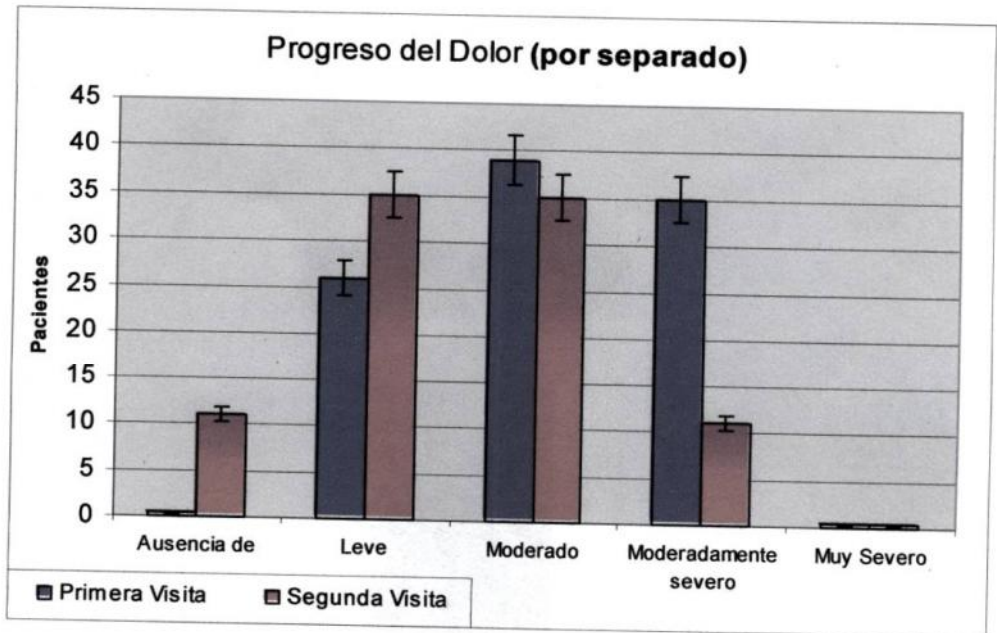
Imágenes de los equipos



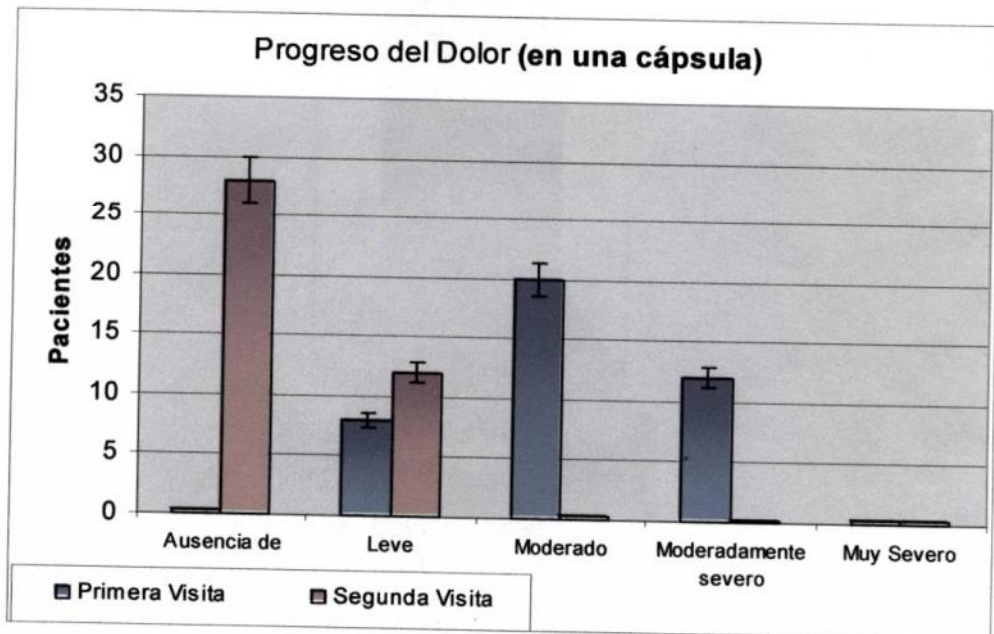
Imagen 1



Imagen 2



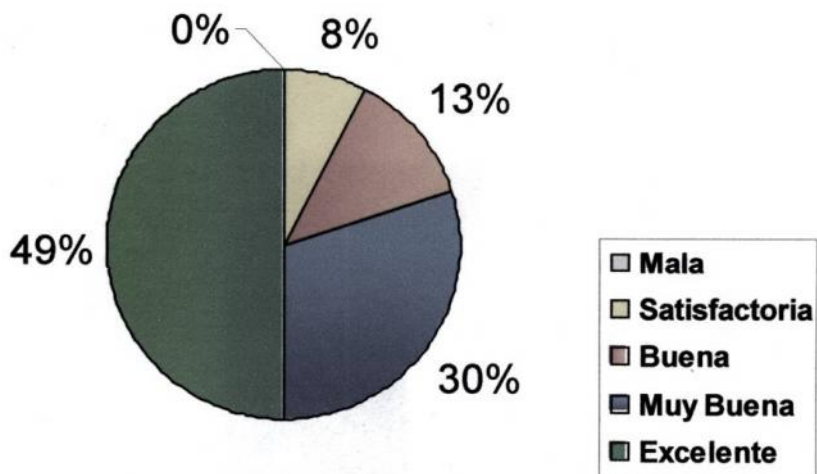
Muestra: 100 pacientes



Muestra: 40 pacientes

Excelente 9

Éxito para aliviar el dolor del Clonixinato de Lisina/Trimetilfloroglucinol en misma cápsula



Éxito para aliviar el dolor del Clonixinato de Lisina y el Trimetil-floroglucinol por separado

