

EFECTO DE LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN SOBRE LA CINÉTICA DE ABSORCIÓN DE RICOBENDAZOLE EN OVINOS

ADMINISTRATION ROUTE EFFECT ON THE ABSORPTION KINETIC OF THE RICOBENDAZOLE IN SHEEP

**E. A. Formentini¹, N. Mestorino², E. Reg-
giardo¹, M. Marti Díaz¹, S. H. Reutemann¹, J. O. Errecalde²**

¹ Cátedra de Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional del Litoral, ² Cátedra de Farmacología, Farmacotecnia y Terapéutica. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata. INCAM, Verónica-Cañuelas, Buenos Aires, Argentina

Resumen

Se estudió el comportamiento farmacocinético del ricobendazole (RBZ) tras su administración intravenosa (i.v), intrarruminal (i.r) y subcutánea (s.c) en ovinos. El RBZ se administró como solución experimental al 10% por la vía i.v, como suspensión experimental al 10% por vía i.r y por vía s.c como solución comercial al 10% (Sintyotal-R®). En todos los casos la dosis administrada fue 5 mg.kg⁻¹. Los datos de concentración plasmática fueron analizados mediante el método no compartimental y la discriminación del orden y la magnitud del proceso de absorción tras la administración i.r se realizó por construcción de curvas de cantidades acumulativas de fármaco ingresado a la circulación general mediante el método de Loo-Riegelman. Tras su administración i.r, el orden de absorción se asimiló a un proceso de orden cero, pero la fracción de la dosis biodisponible fue de alrededor del 30% mientras que tras su administración s.c el RBZ se absorbió rápidamente y casi en su totalidad. Estos resultados muestran un mejor comportamiento farmacocinético de la formulación inyectable con respecto a la clásica suspensión administrada por la vía i.r.

Abstract

The pharmacokinetic behavior of ricobendazole (RBZ) was studied after its intravenous (i.v), intrarruminal (i.r) and subcutaneous (s.c) administration in sheep. Ricobendazole was administered as experimental 10 % solution by i.v route, as experimental 10 % suspension by i.r route and by s.c route as 10% commercial solution (Sintyotal-R®). In all the cases the administered dose was 5 mg.kg⁻¹. The plasma concentration profiles were analyzed by means non-compartmental methodology, and the discrimination of the rate and the order of absorption after i.r administration were performed by construction of cumulative curves of drug entered into the general circulation by means of the Loo-Riegelman method. After i.r administration the order of absorption was best explained as a zero order process, the bioavailability being around 30 %, while after s.c administration t RBZ absorption was fast and bioavailability almost complete. These results shown a best pharmacokinetic behavior of the injectable formulation in comparison with the classic suspension administered by i.r route.

Palabras clave ricobendazole, farmacocinética, biodisponibilidad, ovinos

Key Words ricobendazole, pharmacokinetics, bioavailability, sheep

INTRODUCCIÓN

El ricobendazole (RBZ), también conocido como albendazole sulfóxido (ABZSO) es el metabolito activo del albendazole (ABZ), ambos a su vez, son miembros del grupo de antihelmínticos benzoimidazólicos (BZDs). Este grupo de fármacos es ampliamente usado para el tratamiento de las infecciones parasitarias en humanos y animales.

Los benzoimidazoles se caracterizan por ser bases débiles (pK_a 6.8-7.8) con escasa solubilidad acuosa, lo cual representa una limitante para su formulación. Por esa razón, para ser utilizados en las especies ruminantes, estos compuestos se formulan como suspensiones para ser administradas por vía oral o intraruminal (i.r) (1).

Tal como fuera propuesto por Marriner (2), el rumen se comporta como un reservorio fisiológico de los agentes BZDs, los que al ser liberados lentamente hacia el tracto digestivo posterior prolongan el proceso de absorción.

Al mismo tiempo, estudios posteriores demostraron que la velocidad de pasaje de la ingesta a través de la cavidad ruminal y por ende de las partículas de los BZDs puede ser modificada por el ayuno previo al tratamiento (3). De manera similar, el tipo, cantidad y calidad de la dieta ingerida durante el tratamiento puede influir significativamente en la permanencia del antihelmíntico en el organismo hospedador (4).

Los múltiples factores que influyen sobre la biodisponibilidad y la permanencia de los agentes BZDs administrados por vía oral estimularon el desarrollo de soluciones inyectables y así poder evitar la incidencia de la dieta y de la fisiología digestiva, como también facilitar la administración de los mencionados agentes terapéuticos.

El RBZ ha demostrado tener una excelente potencia y un amplio espectro de actividad sobre *Fasciola hepática*, tenias, helmintos pulmonares y gastrointestinales luego de su administración en forma de solución por vía parenteral (5).

En el año 1995 el RBZ fue introducido en el mercado Latino Americano como solución inyectable para ser administrado por vía subcutánea (s.c) a bovinos. Esta vía de administración evita el rumen y de esa manera todos los factores relacionados con la fisiología digestiva, capaces de influir sobre la biodisponibilidad y el tiempo de permanencia del fármaco en el animal hospedador.

El objetivo del presente trabajo fue estudiar el comportamiento farmacocinético del RBZ y su metabolito, ABZSO2, en ovinos; evaluando el efecto que diferentes formulaciones y vías de administración

tienen sobre la cinética de absorción, la biodisponibilidad y el tiempo de permanencia del RBZ en el organismo.

Materiales y métodos

Animales experimentales

Se utilizaron cinco ovinos hembra raza corriedale sanos y libres de parásitos con un peso comprendido entre los 40 y 50 kg. Durante la fase experimental los animales permanecieron en corrales consumiendo heno de alfalfa de buena calidad y teniendo libre acceso al consumo de agua.

Administración

El medicamento estudiado fue el metabolito activo de ABZ, también conocido como albendazole sulfóxido (ABZSO) o ricobendazole (RBZ), el que fue administrado por las vías i.v., s.c. e i.r. según un diseño de cross-over con tres fases, tres grupos de tratamiento y un periodo de espera de una semana entre cada fase experimental.

El RBZ fue administrado a la dosis de 5 mg.kg⁻¹ en tres formas farmacéuticas:

- Como solución experimental al 10% formulada en un vehículo acuoso para su administración i.v.

- Como solución comercial al 10% (Syntio-tal-R® Biogénesis Argentina) para su administración s.c.

- Como suspensión experimental al 10% formulada en un vehículo a base de carboximetilcelulosa para su administración i.r.

Las administraciones por vía i.v se realizaron en la vena yugular derecha previa depilación e higiene de la zona. Las administraciones por vía i.r se realizaron en la zona del ijar en el flanco izquierdo y las administraciones por vía s.c se realizaron en la región de la tabla del cuello del lado derecho.

Toma de muestras

Las muestras de sangre fueron obtenidas por punción directa de la vena yugular, mediante jeringas heparinizadas, previamente a la administración del RBZ por las diferentes vías de administración y a los siguientes tiempos post administración: 1, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos; y 2, 4, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 30, 36, 48 y 60 h. El plasma fue separado mediante centrifugación dentro de la hora de la extracción y almacenado a -20 °C hasta su posterior análisis cromatográfico.

Procedimiento analítico

Para la detección y cuantificación de RBZ y ABZSO2 se utilizó un equipo cromatográfico compuesto por una bomba isocrática GILSON Modelo 307 (Gilson Inc.), una columna de fase reversa Konik-TECH, SPHERISORB ODS2, 5 mm 25/0.4 y un detector GILSON UV/VIS-155 de longitud de onda variable siendo la máxima absorbancia para los analitos de 292 nm. Las condiciones operativas usadas fueron las descritas por Marriner et al., (2) utilizando mebendazole (MBZ) como estándar interno. La fase móvil se compuso de una mezcla de metanol: agua en proporción 80:20 + 1mL de ácido perclórico (1.1% p/v) por mL de solución preparada. El flujo de la fase móvil fue de 1 mL/minuto. Con estas condiciones operativas los tiempos de retención para ABZSO2, RBZ y MBZ fueron de 2.30 min, 3.03 min y 4.26 min respectivamente.

Las moléculas de RBZ, ABZSO2 y MBZ fueron extraídas de la matriz plasmática utilizando la técnica reportada por Galtier et al., (6) modificada. Un mL de plasma problema fue enriquecido con 1 mg de MBZ como estándar interno. A esta muestra se le adicionaron 10 mL de acetato de etilo calidad HPLC. Luego de agitar en vortex durante 15 min, se retiró el sobrenadante y se lo evaporó a seco bajo atmósfera de nitrógeno. El residuo seco se disolvió en 0.25 mL de fase móvil y se lo inyectó posteriormente en el equipo cromatográfico.

La cuantificación del RBZ y del ABZSO2 se realizó mediante el método del estándar interno en donde la concentración de estos en la muestra plasmática fue estimada sobre la base de la relación entre sus áreas y la del estándar interno. Los cálculos de las áreas de los analitos y del estándar interno, las rectas de calibración entre las relaciones analito/estándar interno y la estimación de las concentraciones de RBZ y ABZSO2 en las muestras experimentales fueron realizadas con el programa PC-Crom versión 280.

Análisis farmacocinético

Análisis farmacocinético del RBZ

El análisis de los perfiles de concentración plasmática de RBZ obtenidos tras la administración i.v fue realizado por el método no compartimental.

El área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo desde tiempo cero hasta el tiempo correspondiente a la última concentración plasmática medida ($ABC_{(0-t)}$) fue estimada de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$ABC_{(0-t)} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (C_i + C_{i+1})$$

donde t_i es un tiempo al que se observa una concentración plasmática (C_i) y t_{i+1} es el tiempo al que se observa la concentración plasmática siguiente (C_{i+1}).

El área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo extrapolada al infinito ($ABC_{(0-\infty)}$) fue estimada con la siguiente relación:

$$ABC_{(0-\infty)} = ABC_{(0-t)} + \frac{C_z}{\lambda_z}$$

donde C_z es la última concentración plasmática medida y λ_z es la constante de eliminación de primer orden aparente estimada a partir de la fase terminal.

El porcentaje correspondiente al ABC estimada desde C_z hasta el infinito fue calculada en base a la siguiente ecuación:

$$ABC(\% \text{ ext}) = \frac{ABC_{(0-\infty)} - ABC_{(0-t)}}{ABC_{(0-\infty)}} \times 100$$

El tiempo medio de residencia fue calculado mediante la siguiente ecuación:

$$TMR = \frac{ABMC_{(0-\infty)}}{ABC_{(0-\infty)}}$$

donde ($ABMC_{(0-\infty)}$) es el área bajo el momento de la curva concentración plasmática versus tiempo que fue estimada de la siguiente manera:

$$ABMC_{(0-\infty)} = \sum_{i=0}^{n-1} \frac{t_{i+1} - t_i}{2} (C_i t_i + C_{i+1} t_{i+1}) + \frac{C_z t_z}{\lambda_z} + \frac{C_z}{\lambda_z^2}$$

donde t_z corresponde al tiempo en el que se observa C_z . El Volumen de distribución al estado de equilibrio estacionario ($V_{d(ss)}$) fue estimado de la siguiente manera:

$$V_{d(s)} = \frac{Dosis \times ABMC_{(0-\infty)}}{ABC_{(0-\infty)}}$$

El volumen de distribución estimado durante la fase terminal de disposición plasmática o volumen de área ($V_{d(\text{area})}$) se calculó empleando la siguiente ecuación:

$$V_{d(\text{area})} = \frac{Dosis}{ABC_{(0-\infty)} \lambda_z}$$

El aclaramiento corporal o clearance total (Cl_B) fue estimado según la siguiente relación:

$$Cl_B = \frac{Dosis}{ABC_{(0-\infty)}}$$

La semivida de eliminación ($t_{1/2(el)}$) fue estimada de la siguiente manera:

$$t_{1/2}(\ln) = \frac{0.693}{\lambda_z}$$

donde 0.693 es el logaritmo natural de 2.

El tiempo medio de absorción (TMA) fue calculado mediante el siguiente procedimiento:

$$TMA = TMR_{ev} - TMR_{iv}$$

donde TMR_{ev} y TMR_{iv} son los tiempos medios de residencia estimados tras las administraciones extravascular e intravascular respectivamente. La constante de primer orden de absorción aparente (k_a) fue calculada según la siguiente relación:

$$k_a = \frac{1}{TMA}$$

La constante de primer orden de absorción real (k_{01}) fue estimada a partir de la siguiente ecuación (ver apéndice):

$$k_0 = k_a \times F$$

donde F es la fracción de la dosis administrada que ingresó a la circulación general y que fue calculada según la siguiente relación:

$$F = \frac{ABC_{(0-\infty)ev}}{ABC_{(0-\infty)iv}}$$

donde $ABC_{(0-\infty)ev}$ y $ABC_{(0-\infty)iv}$ son las áreas bajo la curva concentración plasmática versus tiempo estimadas a partir de las administraciones extravascular e intravascular respectivamente. El tiempo de máxima concentración plasmática (T_{max}) y la máxima concentración plasmática (C_{max}) fueron estimados por inspección visual de los datos de concentración plasmática.

Cinética de absorción de RBZ tras su administración intrarruminal

Dado que tras la administración intravascular, los datos de concentración plasmática log. transformados versus tiempo mostraron la presencia de una fase de distribución, el orden y la velocidad de absorción del RBZ fue discriminado mediante la construcción de curvas acumulativas de RBZ ingresado a la circulación sistémica en función del tiempo utilizando el método descrito por Loo-Riegelman (7), el que necesita de los valores de las constantes de primer orden aparente de eliminación (k_{10}), distribución (k_{12}) y redistribución (k_{21}) asociados a un modelo abierto de dos compartimientos. Estos fueron estimados mediante el ajuste individual de los datos de concentración plasmática de RBZ obtenidos luego de su administración intravascular mediante el empleo

del siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dX_1}{dt} = -(k_0 + k_2)X_1 + k_2 X_2$$

$$\frac{dX_2}{dt} = k_2 X_1 - k_2 X_2$$

$$C_p = \frac{X_1}{V_{d(c)}}$$

donde dX_1/dt y dX_2/dt son las variaciones de las cantidades de medicamento sobre la diferencial del tiempo en los compartimientos central y periférico respectivamente, X_1 y X_2 son las cantidades de medicamento presentes en los compartimientos central y periférico y $V_{d(c)}$ es el volumen del compartimiento central. El esquema de ponderación que logró una distribución homogénea y al azar de las residuales con respecto a la abscisa fue $1/y^2$.

Las gráficas de absorción acumulativa de RBZ fueron construidas mediante el método de Loo-Riegelman según la siguiente ecuación:

$$X_{A(0-t)} = C_{p(t)} V_{d(c)} + k_0 V_{d(c)} ABC_{(0-t)} + X_{p(t)}$$

donde $X_{A(0-t)}$ es la cantidad de medicamento acumulativa ingresado al organismo desde el tiempo cero hasta un tiempo dado, $C_{p(t)}$ es la concentración plasmática observada a un tiempo determinado, $V_{d(c)}$ es el volumen del compartimiento central estimado mediante análisis compartimental, k_{10} es la constante de primer orden de eliminación desde el compartimiento central y $X_{p(t)}$ es la cantidad de medicamento presente en el compartimiento periférico a un tiempo determinado. Las gráficas de absorción acumulativa de RBZ expresadas como porcentaje de la dosis administrada ($\%X_{A(t)}$) fueron construidas de la siguiente manera:

$$\%X_{A(t)} = \frac{X_{A(0-t)}}{X_{A(0-\infty)}} \times 100$$

donde $X_{A(0-\infty)}$ es la cantidad total de medicamento absorbido estimada individualmente según la siguiente ecuación:

$$X_{A(0-\infty)} = ABC_{(0-\infty)} C_B$$

Análisis farmacocinético de ABZ-SO2

Los perfiles plasmáticos de ABZSO2 fueron analizados mediante estimación de las ABCs por medio del método trapezoidal, T_{max} y C_{max} fueron

obtenidos mediante inspección visual de los mencionados perfiles. La relación entre las ABCs de ABZSO₂ y RBZ (SO₂/SO) fue calculada por medio de la siguiente relación:

$$SO_2/SO = \frac{ABC_{(0-\infty)}ABZSO_2}{ABC_{(0-\infty)}RBZ}$$

Análisis estadístico

Con el objeto de realizar el estudio estadístico mediante la aplicación de un test paramétrico se testeó la distribución normal de los datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Previa comparación de los valores de Cl_B , $V_{d(ss)}$, $V_{d(areal)}$, C_{max} , ABC , TMR , TMA , k_d , $t_{1/2el}$ y F ; estos fueron logotransformados. En el caso de los datos transformados, la homocedasticidad de la varianza entre los grupos fue verificada por el test de Bartlett. Cuando las diferencias entre las varianzas no fueron significativas la comparación de las diferencias entre las medias de cada tratamiento se realizó empleando el test de t de comparación de medias o de Student de dos colas para muestras pareadas. Los valores de T_{max} , $t_{1/2}$ y $t_{1/2(el)}$ fueron comparados sin transformación por medio del test no paramétrico Mann-Whitney. Para

ambos procedimientos el límite de significación (p) fue fijado en 0.05.

Resultados

Análisis farmacocinético del RBZ

Los perfiles de concentración plasmática de RBZ obtenidos tras las administraciones i.v, s.c e i.r se presentan en la Figura 1. Los valores de las concentraciones plasmáticas están expresados por su valor promedio y desvío estándar.

Los resultados del análisis no compartimental de los perfiles de concentración plasmáticas de RBZ y ABZSO₂ se presentan en la Tabla I.

La fracción biodisponible de la dosis de RBZ tras la administración i.r fue significativamente menor a la observada tras la administración s.c, la que fue casi completa. Al mismo tiempo el pico de máxima concentración plasmática fue más elevado y se alcanzó más tempranamente tras la administración s.c que tras la administración i.r. Esto se corresponde con la rápida absorción observada tras la administración s.c con respecto a la observada tras la administración i.r.

En la Figura 2 se presentan los datos experimentales de concentración plasmática de RBZ obtenidos tras la administración intravascular (valores

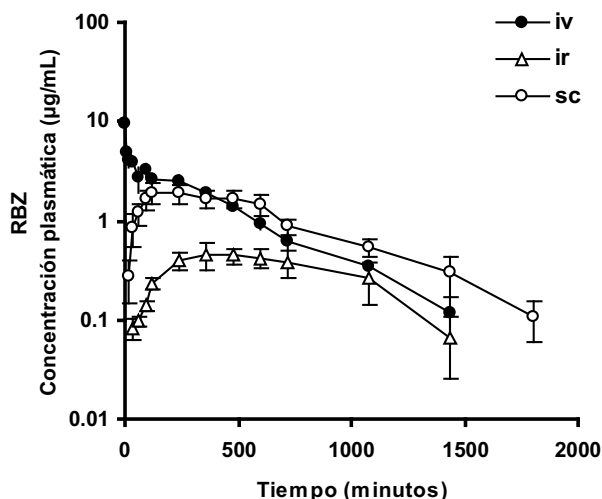


Figura 1. Perfiles de concentración plasmática de ricobendazole (RBZ) obtenidos tras su administración a ovinos por las vías intravenosa (i.v), intrarruminal (i.r) y subcutánea (s.c) a la dosis de 10 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas están expresadas como valores promedio y desvío estándar.

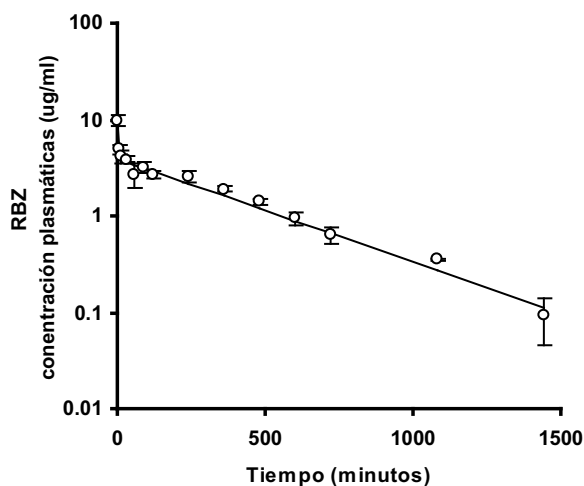


Figura 2. Perfil de concentración plasmática (valores promedio y desvíos estándar) de ricobendazole (RBZ) obtenido tras su administración a ovinos por la vía intravenosa (i.v) a la dosis de 10 mg/kg. Los valores estimados por el ajuste de los datos mediante análisis de regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados con un modelo de dos compartimentos abierto están representados con una línea llena.

Tabla I. Parámetros farmacocinéticos que describen la disposición plasmática de RBZ tras la administración en ovejas por vía intravenosa de una solución experimental al 10% en DMSO, por vía subcutánea como solución comercial al 10% (Sintyotal-R®) y por la vía intraruminal como suspensión experimental al 10% a la dosis de 5 mg.kg⁻¹. Los valores están expresados como promedio ± desvío estándar.

Parámetros	Intravenoso	Subcutáneo	Intraruminal
Cl_B (ml/minkg)	2.90 ± 0.080		
$V_{d(ss)}$ (ml/kg)	1069 ± 166		
$V_{d(areal)}$ (ml/kg)	1147 ± 96.2		
\ddot{e}_z (min ⁻¹)	0.0028 ± 0.00040	0.0020 ± 0.00032	0.0021 ± 0.00074
$t_{1/2(el)}$ (min)	255 ± 40.1	344 ± 65.1	361 ± 120
ABC (µg.min/ml)	1723 ± 47.8	1706 ± 235	554 ± 182 *
ABC (% ext)	2.09 ± 1.36 *	3.16 ± 1.31 *	7.02 ± 3.66 *
MRT (min)	395 ± 26.5 *	628 ± 70.1 *	877 ± 152 *
t_{max} (min)		192 ± 65.7 *	432 ± 107 *
C_{max} (µg/ml)		2.17 ± 0.18 *	0.47 ± 0.10 *
TMA (min)		233 ± 95.1 *	482 ± 148 *
k_a (min ⁻¹)		0.0049 ± 0.0019	
k_{01} (min ⁻¹)		0.0048 ± 0.0019	
$t_{1/2(abs)}$ (min)		163 ± 63.5	
k_0 (µg/kg/min)			1.85 ± 0.74
T_{abs} (min)			846 ± 150
F		98.9 ± 11.9	32.1 ± 10.3

Cl_B : clearance corporal; V_{ss} : volumen de distribución al estado de equilibrio; V_{areal} : volumen de área; \ddot{e}_z : exponente de la fase de disposición lenta y $t_{1/2(el)}$ es su correspondiente semivida; ABC: área bajo la curva concentración plasmática versus tiempo extrapolada al infinito; ABC (% ext): ABC parcial calculada desde la última concentración mensurable hasta el infinito, expresada como porcentaje del ABC total; MRT: tiempo medio de residencia; t_{max} : tiempo al que se observa la máxima concentración plasmática; C_{max} : máxima concentración plasmática observada; TMA: tiempo medio de absorción; k_a : constante de primer orden de desaparición del RBZ desde el sitio de absorción; k_{01} : constante de absorción de primer orden; $t_{1/2(abs)}$: semivida de absorción; k_0 : constante de absorción de orden cero; T_{abs} : tiempo estimado del proceso de absorción de orden cero; F: fracción absorbida o biodisponible de la dosis administrada; *: valor estadísticamente diferente a los demás, $p < 0.05$.

promedio y desvío estándar) junto con el promedio de los valores mejores estimados mediante el análisis compartimental. En la Tabla II se presentan los parámetros farmacocinéticos promedio y desvío estándar asociados al modelo compartimental.

Las curvas individuales de absorción acumulativa de RBZ tras la administración i.r se presentan en la Figura 3. La curva de absorción acumulativa expresada como % de la cantidad absorbida de la dosis total se presenta en la Figura 4.

Estas gráficas ponen de manifiesto la existencia de un proceso de absorción de orden y magnitud complejos que se caracteriza por una absorción a débito constante con un pico que se produce aproximadamente a las 4 horas (240 min) de la administración.

Análisis farmacocinético del ABZ-SO2

Los perfiles de concentración plasmática de ABZSO2 obtenidos tras las administraciones i.v, s.c e i.r se presentan en la Figura 5. Los parámetros farmacocinéticos (promedio ± desvío estándar) de ABZSO2 obtenidos tras la administración i.v, s.c, e i.r de RBZ se presentan en la Tabla III. Los valores de T_{max} y C_{max} no presentaron diferencias entre las vías i.v y s.c y en el caso de la administración i.r el valor de C_{max} fue menor y se presentó más tardíamente. Los valores de las ABCs resultantes de la administración de RBZ por las vías i.v, s.c e i.r fueron diferentes entre si, siendo el valor más grande para el ABC obtenida tras la administración s.c y el menor para la obtenida tras la administración i.r. La relación

Tabla II. Parámetros farmacocinéticos que explican la disposición plasmática de RBZ en ovejas tras la administración intravenosa de una solución experimental al 10% en DMSO. Los mismos fueron estimados a partir de los datos individuales de concentración plasmática mediante regresión lineal ponderada de mínimos cuadrados utilizando un modelo de bicompartimental abierto. Los valores están expresados como promedio \pm desvío estándar.

Parámetros	Intravenoso
$V_{d(c)}$ (mL/kg)	383 \pm 33
k_{10} (min^{-1})	0.0075 \pm 0.0003
k_{12} (min^{-1})	0.313 \pm 0.102
k_{21} (min^{-1})	0.158 \pm 0.016

$V_{d(c)}$: volumen del compartimiento central; k_{10} , k_{12} , k_{21} : constantes de primer orden aparente de eliminación desde el compartimiento central, distribución y redistribución respectivamente.

SO2/RBZ presentó valores similares en las vías s.c e i.r mientras que presentó un valor más bajo en la administración i.v.

DISCUSIÓN

El RBZ administrado por vía i.v en ovinos presenta un patrón de disposición plasmática muy similar al observado tras su administración i.v a bovinos (8), en donde se observa una marcada fase de distribución, tal como se presenta en la Figura 2. El estudio comparativo de la cinética i.v de este fármaco en ambas especies mostró que aunque existen diferencias a favor de los ovinos a nivel de los valores de V_d , estas no son relevantes desde un punto de vista biológico (9).

Los V_d ($V_{d(ss)}$ y $V_{d(areal)}$) son mayores a 600 ml/kg, lo que sugiere la existencia de un reservorio de fármaco en el organismo. Parte de esta hipótesis ha sido corroborada por el efecto de dilución del fármaco que ejercen los volúmenes de líquidos presentes en el tubo digestivo de los rumiantes, los cuales representan aproximadamente el 12 al 15% del peso corporal (10). Estos, al presentar valores de pH inferiores al plasma favorecen el atrapamiento iónico de las bases débiles como el RBZ (pK_a 6.8) el que se concentra en el lumen del tubo digestivo (11), dando lugar a los elevados valores de V_d .

La capacidad de eliminación global del organismo del ovino para con el RBZ fue estimada y expresada como el coeficiente de extracción global o E (12) calculado como la relación entre el Cl_B y el débito cardíaco Q (volumen ventricular), este último estimado por alometría (ver apéndice). En este caso, el valor de E representa solamente el 3.1% \pm 0.9%

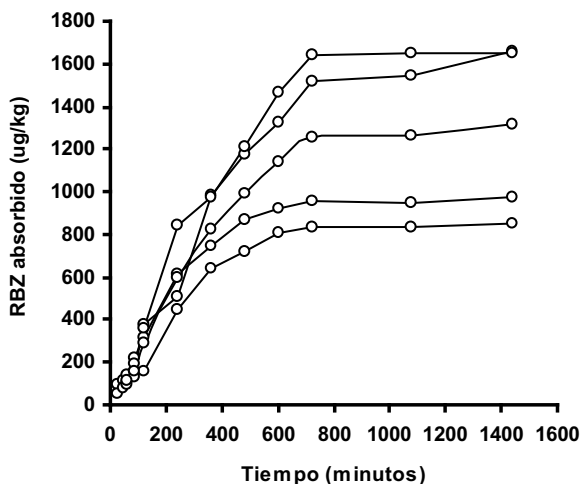


Figura 3. Curvas individuales de absorción acumulativa en función del tiempo de ricobendazole (RBZ) en ovinos tras su administración por vía intrarruminal (i.r) en forma de suspensión experimental al 10%. Las curvas fueron construidas con el método de Loo-Riegelman.

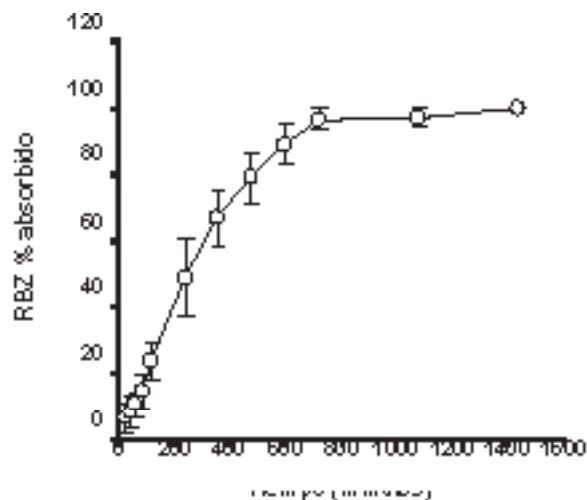


Figura 4. Curva de absorción acumulativa de RBZ (promedios y desvíos estándar) en función del tiempo tras su administración por vía intrarruminal (i.r) en ovinos. Los valores acumulados se expresan como porcentaje de la totalidad de la dosis biodisponible.

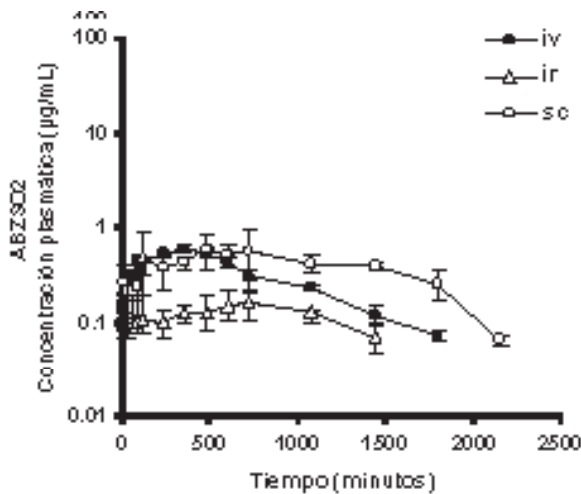


Figura 5. Perfiles de concentración plasmática de albendazole sulfona (TCBZSO2) obtenidos tras la administración de ricobendazole (RBZ) a ovinos por las vías intravenosa (i.v), intrarruminal (i.r) y subcutánea (s.c) a la dosis de 10 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas están expresadas como valores promedio y desvíos estándar.

de Q lo que guarda relación con el valor de E del RBZ reportado para bovinos (9, 13), lo que coincide con un fármaco que puede ser clasificado como de bajo coeficiente de extracción (14).

La implicancia farmacocinética de este hallazgo está determinada por el hecho que siendo el valor del C_B el resultante de la sumatoria de las depuraciones parciales llevadas a cabo en todos los

tejidos u órganos (hígado, riñones o el metabolismo en la luz del tubo digestivo por nombrar algunos), entonces es lógico asumir que el valor del coeficiente de extracción hepático o E_H debe ser menor al valor de E global.

Diversos estudios “in vitro” han demostrado que la biotransformación de los compuestos BZDs puede llevarse a cabo en los fluidos digestivos, donde el RBZ puede ser oxidado de manera irreversible a su metabolito inactivo el ABZSO2. Sin embargo a partir de los resultados reportados por Lanusse y col. (15, 16) la cantidad de ABZSO2 formado a partir de RBZ en fluidos intestinales y ruminales no es relevante para inferir una pérdida considerable por metabolismo en la luz del tubo digestivo. De la misma manera, el metabolismo “in vitro” del RBZ por la fracción microsómica de los enterocitos muestra una escasa capacidad de formar ABZSO2 a partir de RBZ (17, 18).

Considerando que el E_H presenta un valor menor al E global, se podría suponer que tras una administración oral, en donde la totalidad de la dosis administrada se absorbiera e ingresara íntegramente a la circulación portal, la máxima fracción biodisponible (F_{max}) sería mayor al 97% de la dosis administrada (ver apéndice).

Lo expuesto se corrobora por los hallazgos reportados por Formentini y col. (19) en donde luego de la administración intraabomasal del RBZ en forma de solución comercial inyectable al 10% (Sintyotal-R® Biogénesis Argentina) se reportan valores de F mayores del 90%. La explicación de este hallazgo se basa en que la dosis administrada se encontró en

Tabla III. Comparación de los parámetros farmacocinéticos de ABZSO2 en ovinos calculados a partir de los datos de concentración plasmática obtenidos luego de la administración de RBZ como solución experimental al 10% en DMSO por vía i.v., como solución comercial al 10% (Sintyotal-R®) por vía s.c. y como suspensión experimental al 10% por la vía i.r. a la dosis de 5 mg.kg⁻¹. Los valores están expresados como promedio ± desvío estándar.

Parámetros	Intravenoso	Subcutáneo	Intrarruminal
ABC (µg.min/ml)	546 ± 43 *	841 ± 120 *	188 ± 50 *
ABC (% ext)	5.12 ± 1.02 *	3.68 ± 0.95 *	1.38 ± 1.92 *
t_{max} (min)	384 ± 54	576 ± 100	840 ± 224 *
C_{max} (µg/ml)	0.60 ± 0.03	0.76 ± 0.30	0.18 ± 0.05 *
\dot{e}_z (min ⁻¹)	0.0021 ± 0.00033	0.0020 ± 0.00031	0.0018 ± 0.00025
$t_{1/2}$ (el) (min)	325 ± 60	343 ± 55	366 ± 62
SO2/RBZ	0.31 ± 0.03	0.50 ± 0.07	0.40 ± 0.06

SO2/RBZ: relación entre las ABCs de ABZSO2 y RBZ; (*): valor estadísticamente diferente a los demás: $p < 0.05$. Los demás símbolos se hallan explicados al pie de la Tabla I.

solución y en condiciones para ser absorbida en su totalidad desde el duodeno. Los elevados valores de F permiten inferir que las pérdidas producidas por efecto de primer pasaje entérico y hepático fueron de poca magnitud.

En base a lo expuesto podemos decir que los bajos valores de F de RBZ obtenidos tras la administración intrarruminal son debidos fundamentalmente a factores extrahepáticos como adsorción de la molécula al material particulado de la dieta (20), eliminación de partículas sin disolución u oxidación irreversible del RBZ a ABZSO2 por acción de la flora digestiva entre otros.

La ausencia de factores asociados a la fisiología digestiva y la presencia del fármaco en solución constituirían una posible explicación de los elevados valores de F de RBZ ($98.9 \pm 11.9\%$) tras su administración subcutánea. Los elevados valores de C_{\max} ($2.17 \pm 0.18 \mu\text{g/mL}$) y su temprano T_{\max} ($192 \pm 65.7 \text{ min}$) indican la rapidez con la que se produce la absorción. En cambio, tras la administración i.r, los bajos valores de C_{\max} ($0.47 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$), la tardía aparición del T_{\max} ($432 \pm 107 \text{ min}$) y la inspección visual de los perfiles de concentración plasmática versus tiempo, en donde las concentraciones plasmáticas tienden a alcanzar un estado de "plateau" o meseta permiten inferir un proceso de absorción asimilable al de orden cero.

En el caso de la administración i.r es importante remarcar la diferencia hallada entre los valores de T_{\max} y T_{abs} , lo cual demuestra que cuando la absorción se asimila a un proceso de orden cero, el T_{\max} observado no siempre tiene relación con el final aparente del proceso de absorción.

Las curvas individuales de absorción acumulativa de RBZ construidas según el método de Loo-Riegelman (Figura 3) muestran que en cada uno de los animales las cantidades acumulativas de RBZ absorbido se incrementan en forma casi lineal hasta alcanzar un estado estacionario después de los 800 min post administración. Esto puede asociarse con la finalización aparente del proceso de absorción lo que también guarda relación con el tiempo de absorción estimado mediante el método no compartimental ($864 \pm 53 \text{ min}$).

En la Figura 4 se observa que las cantidades de RBZ absorbidas y expresadas como porcentaje de la fracción de la dosis biodisponible presentan un pico a los 240 min. Considerando que los animales recibieron su ración de fardo de alfalfa tres horas luego de haber comenzado la experiencia, este fenómeno se correlaciona con un aumento de la motilidad ruminal y un mayor pasaje de fármaco al tracto digestivo posterior desde donde este es

absorbido.

Farmacocinética del ABZSO2

Como este experimento se realizó utilizando los mismos animales en cada una de las fases, podemos asumir que el volumen aparente de distribución del ABZSO2 permaneció invariable cualquiera sea la vía de administración utilizada para el RBZ. De esta manera, la relación entre los valores de las ABCs de RBZ y ABZSO2 puede ser utilizada para estimar en forma relativa la cantidad de metabolito formado en cada una de las vías de administración empleadas. A pesar de la gran diferencia entre los valores de F observados, la razón entre los valores de las ABCs de ABZSO2 y RBZ (SO2/RBZ) obtenidas en las vías de administración s.c e i.r fueron similares, lo que sugiere que no hubo una cantidad adicional de ABZSO2 producido como consecuencia de un efecto de primer pasaje hepático tras la vía de administración i.r.

CONCLUSIÓN

El RBZ se comportó en ovinos como una droga de bajo E , exhibiendo grandes valores de V_d , lo que determina un comportamiento farmacocinético caracterizado por una lenta eliminación del organismo y una gran capacidad para difundir hacia el espacio extravascular.

La administración parenteral del RBZ presentó una fracción biodisponible cercana a la totalidad de la dosis administrada mientras que la administración i.r de una suspensión presentó una fracción biodisponible de alrededor del 30% de la dosis administrada.

El perfil de concentraciones plasmáticas, tras la administración s.c, caracterizado por una elevada C_{\max} y una temprana aparición del T_{\max} se asocia a un proceso de absorción veloz en contraposición a los bajos valores de C_{\max} y tardía aparición del T_{\max} , obtenidos luego de la administración i.r, los que pueden asociarse a un proceso de absorción lento asimilable al orden cero.

Por tratarse de una droga que presenta bajo coeficiente de extracción, a partir de los resultados obtenidos podemos inferir que la principal causa de los bajos valores de F obtenidos tras la administración i.r de RBZ es debida a un efecto de pérdida de fármaco por el tubo digestivo más que a un efecto de primer pasaje.

Queda claro en este estudio que la administración i.r presentó ciertas ventajas, como proporcionar una absorción lenta y sostenida asimilable a un proceso de orden cero. Pero al mismo tiempo pone de manifiesto la existencia de factores que pueden

ser de índole fisiológico y nutricional como posible causa de la baja fracción de la dosis administrada que ingresó a la circulación sistémica.

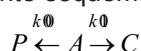
Estos hallazgos ponen de manifiesto un aparente mejor comportamiento farmacocinético de la solución inyectable de RBZ con respecto a la suspensión administrada por vía i.r, lo que podría ser explicado por el hecho de que la administración s.c evita las pérdidas de medicamento debido a factores relacionados a la fisiología digestiva de los rumiantes.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue realizado con el soporte económico de una beca otorgada por la Universidad Nacional del Litoral dentro del Programa de Reforma de la Educación Superior y fue parcialmente financiada por el Banco Interamericano de Reconstrucción y Fomento (BIRF) de acuerdo a las estipulaciones y normas referidas al Manual de Operaciones del Fondo para el Mejoramiento de la Calidad Universitaria (FOMECA).

APENDICE

El significado de la constante de absorción aparente de primer grado (k_a) estimada por el método de los residuales o por el método no compartimental cuando en el sitio de absorción se produce en forma paralela un proceso de pérdida de medicamento fue explicado por Notari y col., (21) y se ilustra en el siguiente esquema:



donde P es el medicamento perdido, A es el medicamento en el sitio de absorción y C es el medicamento en el compartimento central, k_{00} y k_{01} fueron explicadas anteriormente. De lo anterior se deduce que k_a es igual a k_{01} cuando la pérdida desde el sitio de absorción es nula, lo que equivale a $k_{00} = 0$.

Considerando que los procesos operativos siguen una cinética de orden uno, entonces se deduce que el valor de k_{01} es una función lineal de F tal como se presenta a continuación:

$$k_0 = k_a \times F$$

El débito cardíaco o Q puede ser estimado por aproximación alométrica, (22) según la siguiente ecuación:

$$Q = 186 \cdot w^{-0.19}$$

donde w es el peso del animal expresado en kg y el valor de Q se expresa como mL/min/kg.

Según el método de estimación reportado por

Benet & Zech (23), tanto el Cl_B como el Q_H son útiles para predecir la máxima fracción biodisponible (F_{max}) que podría obtenerse tras una administración oral.

$$F_{max} = 1 - \frac{Cl_B}{Q_H} = 1 - E$$

donde los símbolos fueron explicados anteriormente. Este método es útil solamente en el caso en que el hígado fuera el único responsable de las pérdidas de medicamento antes de su ingreso a la circulación sistémica.

REFERENCIAS

- 1.-McKELLAR, Q.A. & SCOTT, E. The benzimidazole anthelmintic agents-a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (1990) 13: 223-247.
- 2.-MARRINER, S. & BOGAN, J. Pharmacokinetics of albendazole in sheep. *American Journal Veterinary Research*. (1980) 41: 1126-1129.
- 3.-SANCHEZ, S. ; ALVAREZ, L. ; SALLOVITZ, J. and LANUSSE, C. Enhanced plasma and target tissue availabilities of albendazole and albendazole sulphoxide in fasted calves: evaluation of different fasting intervals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (2000) 23: 193-201.
- 4.-SINGH, D.; SANYAL, P.; SWARNKAR, C.; KHAN, F. & BHAGWAN, P. Influence of the diet type and pre-treatment fasting on the disposition kinetics of albendazole in sheep. *Veterinary Research Communications*. (1999) 23: 229-240.
- 5.-CRUTHERS, L.; HAUGWITZ, R.; HASLANGER, M.; MAURER, B.; WATROUS, J. & LINKEHEIMER, W. Injectable benzimidazole anthelmintics effective against liver flukes, tapeworms and gastrointestinal roundworms. *Experientia*. (1978) 34: 1574.
- 6.-GALTIER, P.; ALVINERIE, M.; STEIMER, J.; FRENCHETEAU, P.; PLUSQUELLEC, Y. & HOUIN, G. Simultaneous pharmacokinetic modeling of a drug and two metabolites: application to albendazole in sheep. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (1991) 80: 3-7.
- 7.-LOO, J.C.K. and RIEGELMAN, S. New method for calculating the intrinsic absorption rate of the drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (1968) 57: 918-928.
- 8.-FORMENTINI E. A.; MESTORINO O.N. and ERRECALDE J.O. Pharmacokinetics of ricobendazole in calves. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (2001) 24: 199-202.
- 9.-FORMENTINI, E.A. Pharmacokinetics behaviour of ricobendazole in calves and sheep after its intravenous administration. *Revue Médecine Vétérinaire*. (2005a) 156: 37-42.
- 10.-BAGGOT, J. Principles of Drugs Disposition in Domestic Animals. W.B. Saunders Co. Philadelphia. (1977)
- 11.-LANUSSE, C.; GASCON, L. & PRICHARD, R. Gastrointestinal distribution of albendazole metabolites following netobimin administration to cattle: relationship with plasma disposition kinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (1993) 16: 38-47.
- 12.-GIBALDI, P. & PERRIER, D. *Pharmacokinetics*, 2nd Ed. Marcel Decker Inc. New York. (1982)

- 13.-FORMENTINI, E.A.; REUTEMANN, S.H.; MESTORINO, N.O. & ERRECALDE, J.O. *Farmacocinética de Ricobendazole en terneros*. Revista de Medicina Veterinaria. (2005b) 85: 195-202.
- 14.-LABAUNE, J.P. (1987) *Pharmacocinétique: Principes Fondamentaux*. 2e Ed. Masson. Paris.
- 15.-LANUSSE, C.; NARE, B.; GASCON, L. & PRICHARD, R. Bioconversion of netobimin pro-drug by gastrointestinal fluids of ruminants. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. (1991) 17: 121-128.
- 16.-LANUSSE, C. & PRICHARD, R. Methimazole increases the plasma concentrations of the albendazole metabolites of netobimin in sheep. *Biopharmaceutic & Drug Disposition*. (1992) 13: 95-103.
- 17.-LAWRENZ, V.A.; EGLIT, S. and KROKER, R. Investigations on metabolism of albendazole in the isolated perfused gut of rats. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift*. (1992) 99: 416-418.
- 18.-REDONDO, P.A.; ALVAREZ, J.L.; GARCIA, O.M.; LARRRODÉ, O.M.; MERINO, G. and PRIETO, J.G. Presystemic metabolism of albendazole: experimental evidence of an efflux process of albendazole sulphoxide to intestinal lumen. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*. (1999) 27: 736-740.
- 19.-FORMENTINI, E.A. *Farmacocinética de ricobendazole en rumiantes*. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de La Plata. (2003)
- 20.-HENNESSY, D.R.; ALI, D.N. and TREMAIN, S. The partition and fate of soluble and digested particulate associated oxfendazole and its metabolites in the gastrointestinal tract of sheep. *International Journal of Parasitology*. (1994) 24: 327-333.
- 21.-NOTARI, R.E.; DEYOUNG, J.L. AND REUNING, R.H. Effect of parallel first-order drug loss from site of administration on calculated values for absorption rate constants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. (1972) 61: 135-139.
- 22.-GIBBONS G., POKRAS, M. & SEDWICK, C. Allometric scaling in veterinary medicine. *Australian Veterinary Practitioner*. [1988] 18: 160-164.
- 23.-BENET, L.Z. & ZECH, K. Pharmacokinetics-a relevant factor for the choice of a drug? *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 8 (Suppl. 1): 25-32. Campbell, W. (1990) Benzimidazoles: veterinary uses. *Parasitology Today*. (1994) 6: 130-133.