



MODELIZACION FARMACOCINETICA/FARMACODINAMICA DE UN NUEVO FORMULADO A BASE DE OXITETRACICLINA EN BOVINOS

Mestorino, N.; Marchetti, M.L.; Daniele, M.; Lambertini, A.; Errecalde, J.

Cátedra de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. INCAM, Cañuelas, Buenos Aires, Argentina. noram@fcv.unlp.edu.ar

Resumen:

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el comportamiento farmacocinético (PK) de un nuevo formulado a base de oxitetraciclina (OTC)(Cyamicina, FortDodge). Los parámetros PK obtenidos fueron integrados a datos de concentración inhibitoria mínima para diferentes cepas susceptibles, estimándose de esta manera parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). Se utilizaron 12 bovinos machos castrados, a los que se les administró el antimicrobiano intramuscularmente anivel glúteo y a razón de 20 mg/kg. Se obtuvieron muestras de sangre a diferentes tiempos hasta las 120 h post aplicación. La cuantificación de OTC se realizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección ultravioleta. El análisis farmacocinético de los datos se realizó con el empleo del paquete informático WinNonlin Professional 5.1. Las concentraciones séricas de OTC se desarrollaron de manera similar a otras formulaciones al 20 %.

Introducción:

El estudio del comportamiento farmacocinético ofrece una herramienta indiscutible y eficaz para lograr mejorar y optimizar el manejo terapéutico (1). El uso racional de los antimicrobianos se basa, en forma central, en el conocimiento de su farmacocinética que, coordinado con el conocimiento de su farmacodinamia y toxicidad, de las características del paciente y la enfermedad, permitirá una terapia óptima. Oxitetraciclina es un antibiótico de amplio espectro con actividad bacteriostática frente a microorganismos gram-positivos y gram-negativos, incluyendo algunos anaerobios, rickettsias, clamidias y micoplasmas. Este principio químico ha sido usado por más de 40 años en medicina veterinaria. Se caracteriza por ser uno de los antimicrobianos de menor costo en el mercado lo cual la convierte en un producto de gran importancia para los países en desarrollo. A pesar de que las tetracilinas no presentan acción concentración dependiente, la relación área bajo la curva en función del tiempo/Concentración inhibitoria mínima (AUC/CIM) sería el parámetro PK/PD que mejor se correlaciona con la eficacia terapéutica de este grupo. Esto puede deberse al efecto post antibiótico (PAE) más prolongado que se observa in vivo a diferencia de lo que ocurre con los β -lactámicos. El presente trabajo tuvo como objetivo, además de evaluar el comportamiento farmacocinético (PK) de la oxitetraciclina en bovinos, estimar los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD) de relevancia clínica frente a diferentes cepas susceptibles.

MATERIALES Y METODOS

Animales experimentales: Se utilizaron 12 bovinos Aberdeen Angus machos castrados sanos, con un peso entre 150-280 kg y una edad entre 6 y 12 meses.

Administración de antibacteriano y toma de muestras: Todos los animales experimentales recibieron una dosis única de OTC a razón de 20 mg/kg (Cyamicina LA, Fort Dodge Saude Animal, Brazil) intramuscularmente en la zona glútea. Se obtuvieron muestras de sangre previamente a la administración y, posteriormente, a los siguientes tiempos: 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 60, 72, 96 y 120 horas. La sangre se mantuvo por dos horas a 37°C y se obtuvo suero por centrifugación a 1500 rpm, el que fue conservado a -20°C hasta su análisis.

Método de análisis: Las muestras séricas fueron analizadas para la determinación de oxitetraciclina (OTC) por HPLC con detección UV, siguiendo un método analítico validado en nuestro laboratorio. La curva de calibración fue lineal para el rango de concentraciones ensayadas (entre 0.05 y 10 μ g/mL). El LOQ fue 0.050 μ g/mL con una exactitud del 101.67% y un CV del 13.15%.

Análisis Farmacocinético e integración PK/PD: Los parámetros PK fueron determinados utilizando el programa WinNonlin Professional 5.1 (Pharsight Corp.). Los parámetros PK calculados fueron: área bajo la curva (AUC), concentración máxima (C_{max}), tiempo en que se alcanza dicha concentración (T_{max}) post administración. Las áreas bajo la curva concentración en función del tiempo se calcularon por el método de los trapecoides (2). El cálculo de los parámetros PK/PD se realizó usando 5 o 6 patógenos seleccionados entre los más comúnmente aislados. Las CIMs para *Arcanobacterium pyogenes*, *Actinobacillus sp.*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma bovis*, *Moraxella bovis* y *M. agalactiae* aislados de los bovinos fueron: 0.25, 0.25, 0.25, 0.25, 1, 1 y 0.5 μ g/mL respectivamente. Por lo tanto, T>CIM fue el tiempo durante el cual las concentraciones plasmáticas de oxitetraciclina excedieron 0.1, 0.25 y 1 μ g/mL. La relación entre área bajo la curva y CIM fue calculada como AUC₀₋₂₄/CIM.

RESULTADOS

La técnica analítica utilizada fue lineal entre 0.05 y 10 μ g/mL de OTC, con un límite de detección (LOD) de 0.013 μ g/mL y un límite de cuantificación (LOQ) de 0.05 μ g/mL con una exactitud de 101.67% y un CV de 13.15%.

Las concentraciones séricas de OTC evolucionaron siguiendo un modelo abierto de dos compartimientos. La concentración sérica máxima (C_{max}) alcanzada fue de 10.43 \pm 3.84 μ g/mL y se presentó entre las 3 y 4 horas post administración,

con una semivida de eliminación prolongada ($T_{1/2\beta}$ 32.61 ± 5.14 h). Los parámetros farmacocinéticos promedio ± DS se presentan en la Tabla 1, mientras que en la Fig.1 se presenta la curva semilogarítmica de los perfiles de las concentraciones séricas alcanzadas tras la administración de oxitetraciclina por la vía intramuscular.

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos promedio ± SD obtenidos luego de la administración IM de oxitetraciclina (Cyamicina, Fort Dodge)

Param.	Unidad	MEAN	DS
β	h^{-1}	0.022	0.004
$t_{1/2\beta}$	h	32.61	5.14
Cmax	$\mu g/mL$	10.43	3.84
Tmax	h	3.42	0.51
AUC	$\mu g.h/mL$	287.71	45.31
AUC ₀₋₂₄	$\mu g.h/mL$	131.15	44.56
TMR	h	42.86	8.89

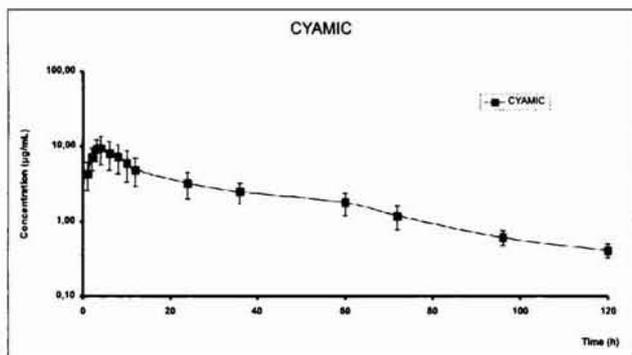


Fig 1. Curva semilogarítmica de los perfiles de las concentraciones séricas alcanzadas con el formulado de oxitetraciclina (Cyamicina, Fort Dodge) luego de la administración intramuscular.

Análisis PK/PD: Las relaciones entre las concentraciones séricas de oxitetraciclina (Promedio ± SD) y los patógenos más susceptibles están representadas en la Tabla 2. La Fig. 2 presenta gráficamente el tiempo durante el cual las concentraciones séricas de OTC se encuentran por encima de la CIM para los patógenos más comúnmente aislados.

Tabla 2. Parametros PK/PD promedio ± SD de oxitetraciclina (Cyamicina, Fort Dodge) frente a tres CIM diferentes.

Parámetros	MEDIA	DS
AUC ₀₋₂₄ $\mu g.h/mL$	131.15	44.56
AUC ₀₋₂₄ /MIC _(1µg/mL)	131.15	44.56
AUC ₀₋₂₄ /MIC _(0.5µg/mL)	262.30	89.11
AUC ₀₋₂₄ /MIC _(0.25µg/mL)	524.61	178.22
t>MIC _(1µg/mL) (h)	66.00	10.85
t>MIC _(0.5µg/mL) (h)	94.00	6.93
t>MIC _(0.25µg/mL) (h)	120.00	0.00

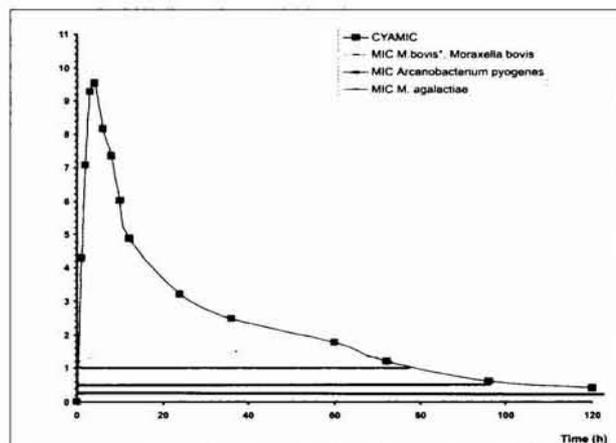


Fig. 2. Tiempo durante el cual las concentraciones séricas de OTC se encuentran por encima de la CIM para los patógenos más comúnmente aislados.

CONCLUSION

El área bajo la curva concentración versus tiempo (AUC) es el parámetro que indica que porcentaje de la dosis llega efectivamente al plasma y contribuye a la acción farmacológica. El formulado de oxitetraciclina Cyamicina, mostró una Cmax promedio elevada (10.43 $\mu g/mL$) en un periodo de tiempo relativamente corto (3-4 hs), estos valores resultan interesantes para permitir una acción farmacológica efectiva. Si se considera que las tetraciclinas como grupo no presentan acción concentración dependiente, pero el parámetro área bajo la curva en función del tiempo/CIM (AUC/CIM) ha sido el que mejor se correlaciona con su eficacia terapéutica, entonces, estos valores pueden lograr un efecto post antibiótico (PAE) más prolongado compatible con un esperable resultado terapéutico exitoso.

Summary:

The purpose of this study was to evaluate the pharmacokinetic profile of a new oxytetracycline formulation (OTC) (Cyamicina, Fort Dodge). The PK parameters obtained were integrated with the minimum inhibitory concentrations for different susceptible strains in order to obtain the pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters (PK/PD). Twelve young castrated male bovines were administered 20 mg/kg IM dose of the antimicrobial on the gluteal area. Blood samples were obtained at different times until 120 h post injection. OTC was assayed by HPLC with UV detection. The pharmacokinetic analysis were performed by using WinNonlin Professional 5.1. OTC serum concentrations evolved following known features for 20% formulations.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BAGGOT, J.D. (1992) Clinical pharmacokinetics in veterinary medicine. Clinical pharmacokinetics. 22: 254-273.
- 3.- BAGGOT, J. (1977). Principles of Drugs Disposition in Domestic Animals. W.B. Saunders Co. Philadelphia.