



X Congreso Latinoamericano de Buiatría
XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría

FARMACOCINETICA COMPARATIVA DE DORAMECTINA, ABAMECTINA Y FORMULACIONES
GENERICAS DE IVERMECTINA EN BOVINOS

Carlos E. Lanusse

Méd. Vet., Dr. Cs. Vet., Ph.D., Dip. ECVPT

*Laboratorio de Farmacología, Dpto. Fisiopatología,
Facultad de Ciencias Veterinarias,
Universidad Nacional del Centro de la Provincia de
Buenos Aires,
Campus Universitario, (7000) Tandil, Argentina.*

La falta de integración entre manejo animal y tratamiento, el incorrecto uso de drogas antiparasitarias debido al desconocimiento de sus propiedades farmacológicas y de los factores que afectan las mismas, son elementos relevantes en la falla del control antiparasitario en animales de producción. La eficacia de un fármaco antiparasitario depende de que una concentración tóxica del fármaco se presente al parásito por un tiempo suficiente para producirle un daño irreversible ó para "desprenderlo" de su sitio de localización.. Existen notorias evidencias experimentales de la estrecha correlación entre comportamiento farmacocinético y eficacia clínica para diferentes tipos de fármacos antiparasitarios (Lanusse y Prichard, *Veterinary Parasitology*, 49, 123-158, 1993). Para lograr un efecto sistémico, un fármaco antiparasitario administrado por una vía enteral ó parenteral debe ser absorbido, distribuído en diferentes tejidos y alcanzar concentraciones adecuadas en el sitio de localización parasitaria. Esta secuencia de procesos pueden ser influenciada por diferentes factores relacionados con el fármaco ó con el animal que recibe el tratamiento. Globalmente, el entendimiento de la compleja relación entre formulación farmacéutica, vía de administración y el perfil farmacocinético resultante, es relevante para optimizar la eficacia de las drogas antiparasitarias disponibles en el mercado veterinario.

Los fármacos clasificados como endectocidas pertenecen a las familias de las avermectinas (abamectina, ivermectina, doramectina, eprinomectina) y milbemicinas (nemadectin, moxidectin, milbemicina oxima D, etc). Las moléculas de ambas familias son sustancias naturales y/o semisintéticas que comparten algunas propiedades estructurales y fisicoquímicas, sus elevadas potencias endectocidas a dosis extremadamente bajas y un mismo mecanismo de acción. Aunque existen algunas diferencias en la estructura química y comportamiento farmacológico de estas drogas, las mismas comparten características farmacocinéticas y de espectro. Estos compuestos son lactonas macrocíclicas de alto peso molecular y con características lipofílicas muy particulares, lo cual les confiere propiedades farmacocinéticas y de espectro notoriamente diferentes a otros fármacos antiparasitarios. Independientemente de la vía y formulación utilizada los compuestos endectocidas, son altamente eficaces contra distintos estadios evolutivos de parásitos internos y externos.

El perfil de concentraciones plásmaticas de un fármaco endectocida refleja la cantidad del mismo que llega a los sitios de localización parasitaria y el tiempo de exposición del parásito a las mismas, lo cual es relevante para alcanzar óptima eficacia. El espectro antiparasitario y los patrones de eficacia para las diferentes moléculas endectocidas son similares; sin embargo, diferencias en sus propiedades fisicoquímicas pueden dar lugar a diferencias en la flexibilidad para su formulación, en el comportamiento farmacocinético y en la potencia y persistencia de su actividad antiparasitaria. De esta forma el manejo farmacotécnico-farmacológico de estas moléculas ofrece un enorme potencial para optimizar su actividad antiparasitaria. Es claro que aún pequeñas modificaciones en la cinética de disposición y/o en los patrones de intercambio plasma/tejidos, pueden afectar notablemente la persistencia del efecto antiparasitario de avermectinas y milbemicinas. El entendimiento de la relación entre la cinética de disposición plasmática y la persistencia de la actividad antiparasitaria de fármacos endectocidas redundará en un mejor uso terapéutico de estas moléculas, optimizando sus propiedades farmacológicas y retardando la aparición de cepas parasitarias resistentes. Los primeros datos disponibles sobre el comportamiento farmacocinético de estos fármacos endectocidas, fueron obtenidos bajo condiciones experimentales no estandarizadas, utilizando animales de diferentes razas y edades, diferentes períodos de toma de muestra y diferentes métodos analíticos de cuantificación de estos fármacos. De esta manera, ha resultado dificultoso interpretar comparativamente estos resultados farmacocinéticos y correlacionarlos con la persistencia de los diferentes fármacos endectocidas en bovinos. En los últimos años se ha progresado sustancialmente en esta temática, disponiendo actualmente de una importante cantidad de información farmaco-parasitológica comparativa para las drogas endectocidas. *En esta conferencia se presentarán, junto a las características farmacológicas básicas que explican la acción endectocida de estas moléculas, los resultados de un estudio reciente donde se caracterizó en forma comparativa (y bajo condiciones experimentales estandarizadas) la cinética plasmática de doramectina, abamectina y diferentes formulaciones genéricas a base de ivermectina en bovinos, tras la administración subcutánea de formulaciones comercialmente disponibles.*

La estrecha relación entre el comportamiento farmacocinético y la resultante eficacia clínica de las drogas antiparasitarias ha sido bien documentada en los últimos años. La concentraciones de droga en el sitio de localización del parásito y el tiempo de exposición del parásito a la misma, son relevantes para alcanzar una eficacia óptima. El patrón de distribución tisular comparativo de ivermectina, doramectina (Lifschitz et al., *Veterinary Parasitology*, 87:327-338, 2000) y moxidectin (Lifschitz et al., *J. Vet. Pharmacology and Therapeutics*,



22: 266-273, 1999) en bovinos ha sido recientemente estudiado en nuestro laboratorio. Elevadas concentraciones de los tres fármacos estudiados fueron detectadas en todos los fluidos y tejidos entre 1 y 68 días post-tratamiento, lo cual refleja una extensa distribución tisular y permanencia de los mismos en los diferentes tejidos analizados. El perfil de concentraciones en las mucosas gastrointestinales fue significativamente mayor al alcanzado en los respectivos fluidos. Esas diferencias en el nivel de concentraciones se ven reflejadas en las áreas bajo la curva concentración vs tiempo (ABC) obtenidas para cada fluido y mucosa. Estas moléculas se eliminan por bilis y materia fecal en elevadas concentraciones. Importantes concentraciones en piel y tejido subcutáneo hipodérmico de estas tres drogas fueron detectadas. Las concentraciones en piel, resultaron significativamente superiores a aquellas alcanzadas en el tejido subcutáneo. Elevadas concentraciones (alta disponibilidad tisular) fueron detectadas en los principales sitios de localización de parásitos internos y externos (mucosas abomasal e intestinal, pulmón y piel).

La caracterización del patrón de intercambio plasma/tejidos de los fármacos antiparasitarios, es necesario para interpretar y predecir la eficacia antiparasitaria de los mismos. Las concentraciones de droga en el sitio de localización del parásito y el tiempo de exposición del parásito a la misma, son relevantes para alcanzar una eficacia óptima. En los principales sitios de localización parasitaria, estos fármacos alcanzan elevadas concentraciones. La comprensión de la cinética plasmática y su relación con los perfiles de concentración en los sitios blanco para los principales parásitos en bovinos, redundará en la optimización de la terapéutica antiparasitaria y en un aumento en la eficacia clínica de estas drogas.

Mientras el descubrimiento y desarrollo comercial de nuevas moléculas con actividad antiparasitaria es un proceso excesivamente costoso y prolongado, la optimización del uso de compuestos disponibles, parece ser el gran desafío para la terapia antiparasitaria en medicina veterinaria. La elaboración de formulaciones alternativas que cumplan con las máximas exigencias farmacotécnicas y el acabado conocimiento de las propiedades farmacológicas, parecen ser los elementos más relevantes para explotar al máximo las características extraordinarias, que en términos de espectro antiparasitario, ofrecen los fármacos endectocidas. La integración entre la información disponible sobre la relación hospedador-parásito-ambiente y, un completo entendimiento de las propiedades farmacológicas de las drogas utilizadas en el control antiparasitario, son cruciales para optimizar el mismo. *Se presenta a continuación el resumen técnico del trabajo base de esta presentación. El mismo es un aporte relevante a la caracterización comparativa del comportamiento farmacocinético de diferentes formulaciones comercialmente disponible de fármacos endectocidas, reflejando la necesidad de contar con*

estudios de bioequivalencia farmacéutica para lograr la optimización del control antiparasitario en producción animal y particularmente para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencia a los principios activos que se utilizan.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue la determinación de la cinética de disposición plasmática de doramectina (DRM), abamectina (ABM) y cuatro formulaciones genéricas de ivermectina (IVM) (formulaciones al 1%) luego de su administración subcutánea en terneros no parasitados. Se utilizaron cuarenta y dos (42) terneros machos de raza Aberdeen Angus, identificados individualmente con caravanas. Los animales se pesaron y asignaron al azar a seis (6) grupos experimentales. Los animales de los diferentes grupos recibieron los siguientes tratamientos (n=7): T1 (doramectina), T2 (abamectina) y T3 a T6 (cuatro formulaciones genéricas de ivermectina), utilizando en todos los casos formulaciones comercialmente disponibles de cada principio activo. Todas las formulaciones fueron administradas por vía subcutánea a razón de 200 µg/kg. Se tomaron muestras de sangre yugular en tubos con vacío previamente heparinizados, entre los 0.25 y 35 días post-administración. El plasma recuperado fue almacenado en viales plásticos a -20°C hasta ser analizado por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detección de fluorescencia. Importantes diferencias cinéticas fueron observadas entre las formulaciones de DRM, ABM e IVM en el presente estudio. La formulación de DRM presentó una disponibilidad plasmática mayor (medida como ABC) y una menor depuración corporal cuando se la comparó con la formulación de ABM y las genéricas de IVM. Las concentraciones plasmáticas sostenidas de DRM luego de su administración subcutánea, determinaron un tiempo medio de residencia (TMR) más prolongado que los obtenidos tras las administraciones de ABM e IVM.

El comportamiento de IVM, luego de la administración de los cuatro (4) preparados genéricos diferentes (1%), mostró diferencias cinéticas marcadas entre ellos. El patrón de absorción desde el sitio de administración subcutánea fue diferente entre las formulaciones de IVM estudiadas. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre las formulaciones en los parámetros C_{max}, T_{max} y ABC. El comportamiento cinético de ABM no mostró diferencias significativas como la mayoría de las formulaciones de IVM. Se obtuvieron diferencias estadísticas entre los parámetros cinéticos que reflejan la velocidad y cuantía de la absorción entre las distintas formulaciones de IVM (T3-T6). La bioequivalencia farmacéutica entre diferentes formulaciones que contienen el mismo principio activo incluye la equivalencia en cuanto a la velocidad y cuantía de la absorción. Las diferencias estadísticamente significativas observadas en los parámetros que cuantifican el proceso de absorción entre las formulaciones genéricas de IVM



X Congreso Latinoamericano de Buiatría XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría

estudiadas, determinan que no pueden considerarse farmacéuticamente equivalentes. *Las implicancias prácticas y/o clínicas de las diferencias farmacocinéticas observadas entre las distintas moléculas endectocidas y formulaciones estudiadas, deben ser cuidadosamente evaluadas. A partir de los resultados observados en el presente estudio, es evidente que pueden esperarse diferentes comportamientos cinéticos y, por ende diferencias en eficacia y/o persistencia de actividad, cuando se utilicen distintas formulaciones inyectables de drogas endectocidas en bovinos.*

SUMMARY

The objective of this study was to determine the comparative plasma disposition kinetics of doramectin, abamectin and four generic ivermectin formulations (as 1% injectable solution) after SC administration to healthy calves. Forty-two (42) healthy AA male calves identified with an ear tag nral animals were weighted and randomly allocated into six (6) treatment groups. Animals received the following treatments: T1 (doramectin), T2 (abamectin) and T3 to T6 (four generic formulation of ivermectin). All treatments were subcutaneously administered at 200 µg/kg. Blood samples were taken into heparinized vacutainer tubes from the jugular vein between 0,25 and 35 days post-treatment and the recovered plasma was kept in labelled vials at -20°C until HPLC analysis with fluorescence detection. Large kinetic differences were

observed among the DRM, ABM and IVM formulations under study. Significantly higher plasma bioavailability (measured as AUC) and lower total body clearance were obtained for DRM compared with ABM and the IVM generic formulations assayed. The sustained DRM plasma concentrations obtained after its subcutaneous administration accounted for its longer MRT compared with those obtained after the administration of ABM and IVM formulations. The behaviour of IVM given injectable as four (4) different generic (1%) formulations showed marked kinetic differences. The pattern of absorption from the subcutaneous site of injection was different among IVM formulations. There was statistically significant differences in Cmax, Tmax and AUC among formulations. The kinetic behaviour of ABM did not show significant differences with that described for the most of the IVM formulations. Statistical differences were obtained among the kinetic parameters that reflect the rate and extent of absorption for the different IVM formulations (T3-T6). Bioequivalence of different formulations of the same active molecule included equivalence with respect to the rate and extent of drug absorption. The observed statistically significant differences in absorption-related parameters indicates that the generic IVM formulations under study are not pharmaceutically bioequivalent. The practical/clinical implications of the observed pharmacokinetic differences among endectocide molecules and formulations should be carefully evaluated. It is clear from the outcome of this study that major differences on drug kinetic behaviour may be observed when using different endectocide injectable formulations in cattle.