

VII JORNADAS DE DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN – FCV-UNL

RESUMEN EXTENDIDO

FARMACOCINÉTICA Y BIODISPONIBILIDAD ABSOLUTA DE MARBOFLOXACINA EN BÚFALOS (*Bubalus bubalis*)

Anadón A¹, Menseguéz S¹, Castromán R¹, Ferrer A¹, Dell'Elce A¹, Candiotti V², Picco E¹, Formentini E¹.

¹Laboratorio de Farmacología y Toxicología, FCV-UNL.

²Cátedra de Semiología, FCV-UNL.

* Correspondencia: Anadón A. E-mail: antoanadon@gmail.com

Editado por: R. Sobrero, V. Matiller, Baravalle C

PKARMACOKINETIC AND ABSOLUTE BIOAVAILABILITY OF MARBOFLOXACIN IN BUFFALOES (*Bubalus bubalis*).

SUMMARY.

The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetic behaviour and the absolute bioavailability of marbofloxacin (MFX) in adult water buffaloes and to estimate the pharmacokinetic parameters for calculating the therapeutic dose in this animal species. Six adult buffaloes (3 males and 3 females) were treated by intravenous (IV) and subcutaneous (SC) route with a 10% experimental MFX injectable formulation at the dose of 2 mg/kg. After administration blood samples were drawn at pre-established times and MFX plasma concentrations were determined by microbiologic method. The pharmacokinetic analysis was made by compartmental analysis. After IV administration MFX presented a clearance of 198.4 ± 21.0 mL.kg.h and a half-life of elimination of 7.64 ± 3.29 h. After SC administration marbofloxacin presented a half-life of elimination of 8.5 ± 2.42 h, reaching its maximum plasma concentration (1.67 ± 0.516 µg/mL) at 1.69 ± 0.231 h, with a bioavailability of 80.8 ± 11.2 %. The estimated values of clearance and bioavailability will be employed in further studies for calculating the therapeutic dose of MFX in water buffaloes.

Palabras clave: Marbofloxacin, Farmacocinética, Biodisponibilidad, Búfalos

Keywords: Marbofloxacin, Pharmacokinetic, Bioavailability, Buffaloes

El éxito de la terapéutica antibiótica se basa en la elección del antibiótico adecuado y en la correcta dosificación del mismo. Muchas especies domésticas carecen de dosis para muchos antibióticos. El búfalo de agua (*Bubalus bubalis*) es una de estas especies y en ésta, los tratamientos se realizan con dosis extrapoladas de la especie bovina (*Bos taurus*), asumiendo que entre rumiantes existe similitud entre la farmacocinética (PK) y la farmacodinamia (PD) de los antibióticos. La marbofloxacin (MFX) es una fluoroquinolona (FQ) desarrollada para ser usada en medicina veterinaria.

Presenta actividad sobre cepas de *Pasteurella multocida*, *Manheimia haemolytica*, *Mycoplasma bovis* y *Escherichia coli* (*E. coli*). La MFX es empleada extra rótulo en búfalos de agua para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias sensibles a la misma, utilizando el esquema posológico extrapolado de la especie bovina de 2 mg/kg c/24 durante 3-5 días consecutivos. El objetivo de este estudio fue evaluar el comportamiento PK y la biodisponibilidad absoluta (F) de MFX en búfalos de agua adultos a fin de estimar los parámetros PK indispensables para estimar la dosis

adecuada de MFX en esta especie. El estudio PK se realizó con la aprobación del Comité de Ética y Seguridad (CAES) de la FCV-UNL. Una formulación experimental inyectable de MFX al 10% p/v fue administrada a la dosis de 2 mg/kg por vía intravenosa (IV) y subcutánea (SC) a 6 búfalos de agua adultos (3 machos y 3 hembras), sanos y con un peso comprendido entre 350 y 400 kg. El ensayo se utilizó con un diseño cruzado de dos secuencias, dos períodos, dos tratamientos, aleatorizado, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado. Tras la administración se obtuvieron muestras de sangre a tiempos preestablecidos y las concentraciones plasmáticas de MFX se determinaron con el método microbiológico (Tohamy y El-Gendy, 2013). El análisis PK se realizó mediante análisis compartimental (Toutain y Bousquet-Mélou, 2004), ajustando los datos experimentales con un modelo de dos compartimientos mediante regresión no lineal ponderada de mínimos cuadrados con el software ADAPT II (BMRS, University of Southern California, USA). El análisis estadístico se realizó con el test de ANOVA, fijando el límite de significancia en 5% ($p = 0,05$). Las gráficas de la evolución temporal de las concentraciones plasmáticas de MFX obtenidas tras la administración IV y SC de una formulación inyectable experimental al 10% p/v en búfalos de agua adultos a la dosis de 2 mg/kg se presentan en la figura 1.

Los parámetros PK calculados a partir de las concentraciones plasmáticas de MFX obtenidas tras la administración IV y SC de una formulación inyectable experimental al 10% p/v en búfalos de agua adultos ($n=6$) a la dosis de 2 mg/kg se presentan en la tabla 1. V_c es el volumen de distribución del compartimiento central, V_{ss} y V_{area} son los volúmenes de distribución al estado de equilibrio estacionario y de área respectivamente, CL es el aclaramiento corporal, λ_1 y λ_2 son las constantes de distribución rápida y profunda respectivamente, λ_3 es la constante de eliminación terminal, $\frac{1}{2}(1)$, $\frac{1}{2}(2)$ y $\frac{1}{2}(3)$ son las semividas de distribución rápida, profunda y de eliminación respectivamente, λ_a es la constante de absorción y $\frac{1}{2}(a)$ su correspondiente semivida, $AUC_{0-\infty}$ es el área bajo la curva desde tiempo cero a infinito, MRT es el tiempo medio de residencia, C_{max} es la máxima concentración observada y T_{max} es el tiempo al cual esta se observa y F es la fracción biodisponible expresada como % de la dosis total, * indica una diferencia significativa $P (< 0,05)$.

La similitud entre los valores de la semivida de eliminación ($\frac{1}{2}(3)$) entre las administraciones IV y SC indican que no existe un efecto de formulación o de reacción del sitio de inyección sobre la fase de absorción (ausencia de fenómeno de flip-flop), sin el tiempo de absorción determinó un mayor tiempo de permanencia de las moléculas de MFX en plasma (MRT; $P > 0,05$), lo cual tiene un efecto positivo sobre la exposición de los agentes bacterianos al antibiótico. Los valores de CL (vía IV), y F (vía SC) junto con el valor de la

concentración preventiva de mutantes (CPM) de *E. coli* permitirán estimar la dosis adecuada de MFX en para búfalos de agua adultos, utilizando la siguiente ecuación:

$$Dosis = \frac{CPM \cdot 22 \cdot CL}{F \cdot f_u}$$

Donde 22 es el valor de la relación entre el área bajo la curva estimada desde cero a 24 horas (ABC24) y CPM (ABC24/CPM) asociada con la eliminación bacteriana y la prevención de cepas bacterianas resistentes de *E. coli* (Wetzstein, 2005) y f_u es la fracción no unida a proteínas, que debido a la baja unión a proteínas plasmáticas de MFX se considera como la unidad. A partir de la variabilidad de la respuesta farmacocinética expresada como desvío estándar de los parámetros PK estimados en este ensayo se calculará mediante análisis poblacional una dosis de MFX que sea efectiva y proteja de la emergencia de cepas resistentes de *E. coli* al 90% de una población de búfalos de agua adultos.

En lo referente a los problemas sanitarios que limitan la producción caprina a lo largo del país existen escasas encuestas que describan las principales enfermedades y carencias minerales de los caprinos (Bedotti et al., 2002; Mancebo 2011). En la región del NOA desde hace algunos años se ha abordado esta problemática mediante el empleo de encuestas (Suarez et al, 2015; Suarez et al., 2017b), sin embargo la diversidad de ambientes y aspectos socioculturales de la región obliga a multiplicar esfuerzos debido a que las condiciones de explotación caprina varía de una ecorregión a otra. Cabe destacar que todavía falta información sobre el plano sanitario de los caprinos en algunas regiones y que aún restan estudios que ayuden a superar las limitantes sanitarias y posibiliten brindar la calidad necesaria a los productos pecuarios pensando en el bienestar de las familias criadoras y las posibilidades de ventas en el contexto de un turismo en crecimiento.

A partir de estos desafíos, el objetivo de la presente encuesta llevada a cabo entre los productores de caprinos del Municipio de Payogasta, fue caracterizar la presencia de enfermedades y carencias caprinas con el propósito de aportar información para abordar su estudio y así proponer y transferir tecnologías para mejorar la salud de las majadas en una región representativa de los Valles Calchaquíes de Salta.

Una encuesta transversal se llevó a cabo entre junio y octubre del 2018 a partir de una visita a productores de 35 unidades productivas familiares (UPF) que criaban caprinos ubicadas en el Municipio de Payogasta, departamento de Cachi, provincia de Salta (Figura 1). Las UPF se ubicaron en los siguientes parajes: Buena Vista ($n= 8$), Payogasta ($n= 7$), Palermo ($n= 6$), Punta de Agua ($n= 4$), Tonco ($n= 3$), Belgrano ($n= 3$), Piul ($n= 3$), Arqualito ($n= 1$). El área de estudio está inserta en los

denominados Valles Calchaquíes, región donde a sus habitantes los une una remota tradición cultural y una geografía que comparte montañas, valles y quebradas, de extrema aridez con precipitaciones promedio de alrededor de 200 mm ubicadas entre fin de diciembre y marzo.

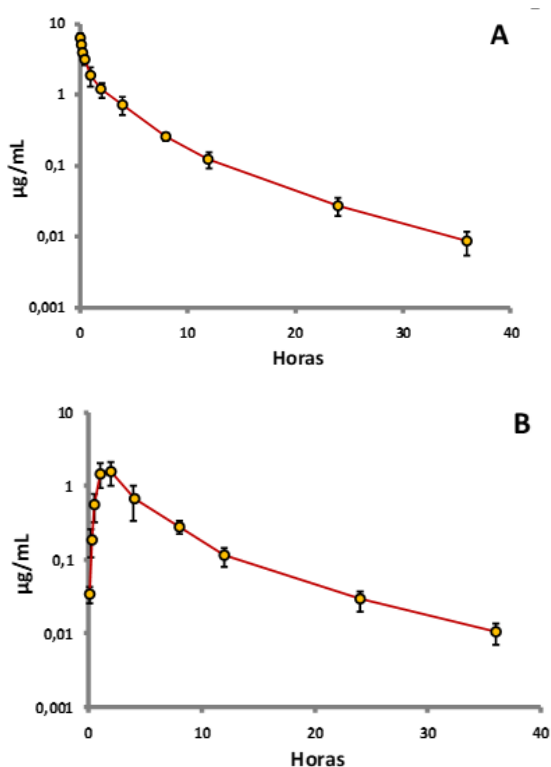


Figura 1. A y B. Gráficas de las concentraciones plasmáticas de MFX obtenidas tras la administración IV (A) y SC (B) de una formulación inyectable experimental al 10% p/v en búfalos de agua adultos (n=6) a la dosis de 2 mg/kg. Las concentraciones se expresan como valores promedio \pm desvío estándar.

Tabla 1. Parámetros PK calculados a partir de las concentraciones plasmáticas de MFX obtenidas tras la administración IV y SC de una formulación inyectable experimental al 10% p/v en búfalos de agua adultos. Los valores se presentan como promedio \pm desvío estándar.

Parámetros	Vías de administración	
	IV	SC
V_c (mL/kg)	274,3 \pm 120,1	-
V_{ss} (mL/kg)	955,7 \pm 220,9	-
V_{area} (mL/kg)	2186,6 \pm 982,0	-
CL (mL/h.kg)	198,4 \pm 21,0	-
λ_1 (h ⁻¹)	6,54 \pm 7,85	-
$\frac{1}{2}_{(1)}$ (h)	0,213 \pm 0,137	-
λ_2 (h ⁻¹)	0,460 \pm 0,384	-
$\frac{1}{2}_{(2)}$ (h)	2,20 \pm 1,19	-
λ_3 (h ⁻¹)	0,103 \pm 0,036	0,086 \pm 0,020
$\frac{1}{2}_{(3)}$ (h)	7,64 \pm 3,29	8,50 \pm 2,42
λ_a (h ⁻¹)	-	1,90 \pm 0,08
$\frac{1}{2}_{(a)}$ (h)	-	0,36 \pm 0,09
AUC _{0-∞} (µg.h/mL)	10,6 \pm 1,11*	8,41 \pm 1,04*
MRT (h)	4,77 \pm 0,70*	6,21 \pm 0,86*
C_{max} (µg/mL)	-	1,67 \pm 0,516
T_{max} (h)	-	1,69 \pm 0,231
F (%)	-	80,8 \pm 11,2

Bibliografía

Tohamy MA, El-Gendy AAM. 2013. Some pharmacokinetic aspects and bioavailability of marbofloxacin in foals. *J. Basic Appl. Sci.* 2(1): 46-50.

Toutain PL, Bousquet-Mélou A. 2004. Bioavailability and its assessment. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 27(6): 455-466.

Wetzstein HG. 2005. Comparative mutant prevention concentrations of pradofloxacin and other veterinary fluoroquinolones indicate differing potentials in preventing selection of resistance. *Antimicrob. Agents Ch.* 49(10): 4166-4173.