



**REUNION ANUAL
DE LA SOCIEDAD ARGENTINA
DE FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL - 2011**

2 al 4 de Noviembre de 2011

TUCUMAN, ARGENTINA

B3-29

DESARROLLO DE FLUBENDAZOLE COMO MACROFILARICIDA. EVALUACIÓN FARMACOCINÉTICA EN DIFERENTES MODELOS ANIMALES**¹Ceballos, L., ¹Alvarez, L., ¹Confalonieri, A., ²Geary, T., ³MacKenzie, C., ¹Lanusse, C.**¹Laboratorio de Farmacología, FCV, UNCPBA, Tandil y CONICET, Argentina. ²Institute of Parasitology, McGill University, Canada. ³Department of Pathology, Michigan State University, USA.

Flubendazole (FLBZ) es la única droga con actividad macrofilaricida. La falta de una formulación adecuada, impide su uso en el control de la filarías linfática y oncocerquiasis en el hombre. El objetivo del presente trabajo fue comparar la cinética plasmática de FLBZ en ratas y meriones (*Meriones unguiculatus*), tras su administración en forma de suspensión o solución acuosa en Hidroxi-Beta-ciclodextrina (CD). Para cada especie animal se realizaron tres tratamientos experimentales: FLBZ-susp, animales tratados vía oral con FLBZ en suspensión; FLBZ-CD_{oral}, tratados por vía oral con una solución de FLBZ en CD; y FLBZ-CD_{sc}, animales tratados por vía subcutánea (solución de FLBZ en CD). En ambas especies, FLBZ fue la molécula detectada en mayor cuantía en plasma, siendo FLBZ-hidrolizado el principal metabolito. La administración subcutánea de FLBZ-CD en ratas resultó en valores de ABC ($7.3 \pm 0.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) y Cmax ($1.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{ml}$) significativamente mayores para FLBZ, a los obtenidos tras la administración de la suspensión ($0.93 \pm 0.2 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y $0.14 \pm 0.001 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente). Los valores de ABC para FLBZ solubilizado en CD en meriones fueron similares tras su administración por ambas vías. El incremento en la exposición sistémica (disponibilidad) de FLBZ formulado como solución en CD ofrece una notable proyección en la búsqueda de fármacos con actividad sobre filarias adultas en medicina humana. El impacto de los resultados cinéticos en la eficacia del fármaco está bajo estudio.

B3-31

FARMACOCINÉTICA INTRAMUSCULAR Y CONCENTRACIONES TISULARES DE CEFOXITINA EN GATOS DOMÉSTICOS**Albarell, G.; Denamiel, G.; Montoya, L.; Lupi, M.; Quaine, P.; Landoni, M.**

FCV UBA Chorroarín 280, Cap. Fed. (1427); FCV UNLP Calle 60 y 118, prov. Bs As. (296). E-mail: albarell@fvet.uba.ar

Cefoxitina (CFO) es una cefalosporina de segunda generación activa sobre bacterias grampositivas, negativas y anaerobios. CFO se administra usualmente por vía intravenosa cada 6 horas. El objetivo de este trabajo fue establecer la farmacocinética plasmática y las concentraciones en tejidos de CFO después de su administración intramuscular a gatos.

Se administró CFO 30 mg/kg por vía intramuscular a 6 gatos adultos a las que se les practicaron ovariectomías por técnicas convencionales para la obtención de muestras de tejidos. Se tomaron muestras sanguíneas durante un periodo de 7 horas. La concentración de CFO en las muestras se determinó por método microbiológico. Las curvas de disposición plasmáticas se analizaron con métodos no lineales.

Los principales parámetros farmacocinéticos fueron: C_{pmax}: 76,11 mcg/ml; T_{max}: 0,15 h; t_{1/2}: 1,23 h y MRT: 1,78 h. Las concentraciones plasmáticas de CFO permanecieron por encima de un valor de CIM de 4 mcg/ml durante 6 h. Las concentraciones en tejidos estuvieron entre 7,52 (piel) y 12,59 (útero) mcg/mg.

A la dosis ensayada y según los resultados obtenidos se recomendaría la administración por vía intramuscular de CFO a gatos domésticos cada 12 h.

Trabajo subsidiado por UBACyT, 2011-2014 2002010010074501.

B3-30

EXCRECIÓN URINARIA DE CITRATO EN RATAS CON COLESTASIS EXTRAHEPÁTICA (CE). ROL DE LOS TRANSPORTADORES APICALES.**Brandoni A., Torres A.M.***Farmacología. Fac. Cs. Bioq. y Farm. U.N.R. Suipacha 531 (2000) Rosario. CONICET. E-mail:*

anabelbrandoni@gmail.com.

Oat 1, 3 y 5 son intercambiadores anión orgánico/dicarboxilato. En ratas con CE observamos un aumento en la expresión renal de Oat 1 y 3 (Hepatology 43:1092, 2006). La función de Oat5, transportador apical, es reabsorber compuestos de importancia fisio-farmacológica y la de NaDC1, cotransportador apical sodio/ dicarboxilato 1, es reabsorber intermediarios del ciclo de Krebs entre éstos el citrato. Es poco lo que se conoce acerca de la regulación de los niveles de citrato en orina en presencia de CE. El objetivo de este trabajo fue evaluar la excreción urinaria de citrato y la expresión renal de Oat5 y NaDC1 en ratas Sham (S, n=4) y en ratas con CE de 21h (n=4). Se evaluó la abundancia renal (%) de Oat5 y NaDC1 en homogenados totales (h) y en membranas (m) apicales mediante electroforesis y Western blotting. La citraturia (C, mg/día) se determinó mediante espectrofotometría. Oat5h: S=100±4, CE=126±6*; Oat5m: S=100±2, CE=120±5*; NaDC1h: S=100±2, CE=96±3; NaDC1m: S=100±3, CE=142±4*; C: S=6.56±1.38, CE=1.07±0.42* (*p<0.05). La expresión aumentada de NaDC1 justificaría la hipocitraturia. NaDC1 reabsorbería dicarboxilatos que son esenciales para una buena función celular. Esta reabsorción además estaría dirigida a mantener el correcto funcionamiento de los intercambiadores basolaterales Oat1/3, y de Oat5. Además hemos observado un aumento en la abundancia de Oat5, mecanismo que contribuiría a mejorar la reabsorción de compuestos endógenos y exógenos, entre ellos fármacos.

B4-32

ESTUDIO FARMACOCINETICO MULTIDOSIS DE AZITROMICINA Y RIFAMPICINA EN POTRILLOS CON NEUMONIA EXPERIMENTAL.**Rivulgo V.M,^{1,2} Sparo M. ¹, Fumuso E, Fernández H ¹, Landoni F. ³ Sanchez Bruni. S.^{1,3}***Laboratorio de Farmacología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA- (B7000APA) -Tandil. 2.-CONICET.3.- Cátedra de Farmacología, FCV, UNLP. e-mail: ssanchez@vet.unicen.edu.ar*

Azitromicina (AZM) y rifampicina (RFP) son la primera línea de terapia para el control de la neumonía causada por *Rhodococcus equi* (*R. equi*) en potrillos. El objetivo de este estudio fue caracterizar la farmacocinética comparativa (PK) en plasma de AZM y RFP en potrillos con neumonía experimental. Cinco potrillos fueron desafiados con una dosis de 25 mL de 10^3 *R. equi* 103+ vía intratraqueal. Luego de manifestarse la enfermedad los potrillos fueron tratados con AZM y RFP por vía oral a una dosis de 10 mg/kg para ambos antimicrobianos por 10 días cada 24 h. Muestras de sangre fueron obtenidas por 10 días y fueron analizadas por el método microbiológico. Resultados del análisis PK demostraron que la comparación de los valores del AUC obtenida de AZM para el primer y para el último día de tratamiento fue mayor, pero no significativo (41.1 ± 1.50 y $98.5 \pm 35.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, respectivamente) sin acumulación de droga (0.60 ± 0.03). Sistemáticamente, los valores de AUC obtenidos para RFP siguieron la misma tendencia (200 ± 76.2 , primer día y $305 \pm 81.6 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, último día). El factor de acumulación obtenido para RFP también fue bajo (0.20 ± 0.4). Estos resultados se correlacionan con la ausencia de cura clínica y bacteriológica luego de los diez días de tratamiento.