

LABORATORIO DRAG PHARMA INVETEC S.A.

ESTUDIO DE LA CINÉTICA PLASMÁTICA DE INVECTINA®PLUS  
EN SOLUCIÓN INYECTABLE PARA BOVINOS

RESUMEN

El producto INVECTINA®PLUS corresponde a una asociación antiparasitaria novedosa en nuestro país. Por esta razón, y en cumplimiento con las disposiciones reglamentarias vigentes, en lo que se refiere al registro de fármacos de uso veterinario, es necesario documentar mediante estudios científicos la eficacia y seguridad de la asociación. En este contexto, se realiza el presente estudio fármaco-cinético.

El objetivo general del estudio fue conocer la cinética plasmática del producto farmacéutico de uso veterinario, INVECTINA®PLUS, en la especie bovina. Se determinó el perfil fármaco-cinético de ambos componentes activos, Ivermectina y Closantel, luego de la administración subcutánea de una dosis de INVECTINA®PLUS en bovinos. Se incluyó, además, el estudio cinético de los productos de origen como monodrogas, como patrón de comparación del comportamiento plasmático de nuestra asociación.

Los resultados obtenidos de este estudio nos permiten:

- > Establecer el comportamiento de la asociación INVECTINA®PLUS in vivo,
- > Conocer posibles efectos no deseados en los animales tratados (seguridad), y
- > Estimar la eficacia antiparasitaria de la asociación por su comportamiento cinético.

Antecedentes del Estudio

*1.- Realizado por:*

Universidad de Concepción, Campus Chillan. Facultad de Medicina Veterinaria, Laboratorio de Farmacología. Servicio de Evaluación de Medicamentos.

Director del estudio: Dr. Rubén Pérez Fernández

Investigadores: Dra. Cristina Palma; Dr. Ignacio Cabezas.

Patrocinador: Laboratorio Drag Pharma Invetec S.A.

Fecha inicio: 5 de Febrero 2002

Fecha de término: 26 de Agosto 2002 (entrega informe final)

*2.- Identidad del producto:*

INVECTINA®PLUS, solución inyectable. Composición: 5 mg Ivermectina, 125 mg de Closantel, excipientes c.s.p. 1 ml.

N° de lote: INVPLUS 02-02

Como patrones de comparación se utilizaron las formulaciones comerciales de los productos de origen para cada principio activo.

*3.- Animales de experimentación y tratamiento:*

Se trabajó con 3 grupos de 6 vaquillas cada uno de raza Overo colorado y Hereford con un peso promedio de  $232 \pm 37,5$  kilos. Los animales fueron mantenidos en pradera mejorada y con ingesta de agua sin restricción.

LABORATORIO DRAG PHARMA INVETEC S.A.

Los animales fueron homogéneamente distribuidos en los 3 grupos por peso, siendo los tratamientos asignados por azar. Al grupo 1 se le administró la formulación de origen de IVERMECTINA como monodroga, en dosis de 0,2 mg / kg por vía subcutánea. El grupo 2 se trató con la asociación experimental INVECTINA PLUS, considerando una dosis de 0,2 mg/kg de Ivermectina y 5 mg/kg de closantel (dosis práctica 1 ml por cada 25 kilos de peso). El grupo 3 recibió la formulación de origen de CLOSANTEL como monodroga, en dosis de 5 mg/kg por vía subcutánea.

#### 4.- *Cinética: Obtención de muestras y análisis fármaco-cinético*

Para los detalles del procedimiento experimental y del tratamiento de los datos ver el informe adjunto.

#### Análisis de los resultados

##### *Perfil fármaco-cinético de la asociación INVECTINA PLUS:*

Al comparar el comportamiento cinético de cada componente de la asociación en estudio frente a las formulaciones de origen como monodroga (figura 1, 2) se observa lo siguiente:

##### *Componente Ivermectina: (fig.1)*

- Los animales tratados con INVECTINA PLUS (grupo 2) presentan una más rápida aparición de las concentraciones plasmáticas de ivermectina y ligeramente superiores, que aquellos tratados con la formulación monodroga (grupo 1). Fase de absorción.
- Si bien ambas formulaciones difieren en la evolución de sus concentraciones sanguíneas durante la fase de absorción ellas presentan un patrón similar de depleción durante la fase de eliminación.

##### *Componente Closantel: (fig.2)*

- En el grupo tratado con Closantel monodroga (grupo 3) presenta una fase de absorción más rápida a contar de los 4 días post-tratamiento, comparado con los animales tratados con INVECTINA PLUS (grupo 2). Sin embargo, las concentraciones plasmáticas obtenidas son semejantes.
- Ambas formulaciones presentan un patrón similar en fase de declinación de sus concentraciones sanguíneas de closantel.

Para ambos componentes los parámetros fármaco-cinéticos determinados describen el comportamiento graficado en las figuras 1 y 2.

#### *Efectos no deseados*

No se describe la presencia de efectos no deseados en ninguno de los animales tratados con la asociación INVECTINA®PLUS, en la dosis terapéutica indicada.

#### *Estimación de la eficacia antiparasitaria por su comportamiento cinético*

En dos diferentes estudios de laboratorio in vitro se determinó la concentración plasmática más baja, de ivermectina<sup>(1)</sup> y closantel<sup>(2)</sup>, capaz de tener efecto letal sobre nematodos y fasciola de 12 semanas, respectivamente. En el caso de ivermectina se fija una concentración de 1 ng/ml, en tanto para closantel de 10 ug/ml.

<sup>(1)</sup> Geary, T.G., Sims, S.M., Thomas, E.M. et al. 1993. Haemonchus contortus: ivermectin-induced paralysis. *Exper Parasitol.* 7.7:83-96

<sup>(2)</sup> Ibarra, O.F. y Jenkins, D.C. 1984. An in vitro screen for new fasciolicidal agents. *Zeitschrift für Parasitenkunde* 70:655-661.

LABORATORIO DRAG PHARMA INVETEC S.A.

Teniendo en consideración estos valores como referencia para la eficacia de ivermectina y closantel, las concentraciones plasmáticas del componente ivermectina de la asociación INVECTINA®PLUS se mantienen superiores a 1 ng/ml durante un período de  $20,8 \pm 4,9$  días. En el caso del componente closantel, las concentraciones plasmáticas se mantienen superiores a 10 ug/ml por  $41,7 \pm 3,5$  días.

#### CONCLUSIONES

1. El producto INVECTINA®PLUS presenta un perfil fármaco-cinético en bovinos, para cada uno de sus componentes, comparable al presentado por estos mismos principios activos formulados como monodroga en los productos de origen. Ello permite concluir que no existe una interacción cinética entre los activos de la asociación.
2. El producto INVECTINA®PLUS no produce efectos no deseados en la dosis terapéutica recomendada (0,2 mg / kg de ivermectina y 5 mg/kg de closantel)
3. El producto INVECTINA®PLUS mantiene concentraciones plasmáticas superiores a 1 ng/ml para ivermectina y 10 ug/ml para closantel por un período de  $20,8 \pm 4,9$  días y  $41,7 \pm 3,5$  días, respectivamente. Estos resultados cinéticos permiten asegurar que la asociación posee eficacia antiparasitaria.

Santiago, Octubre de 2002

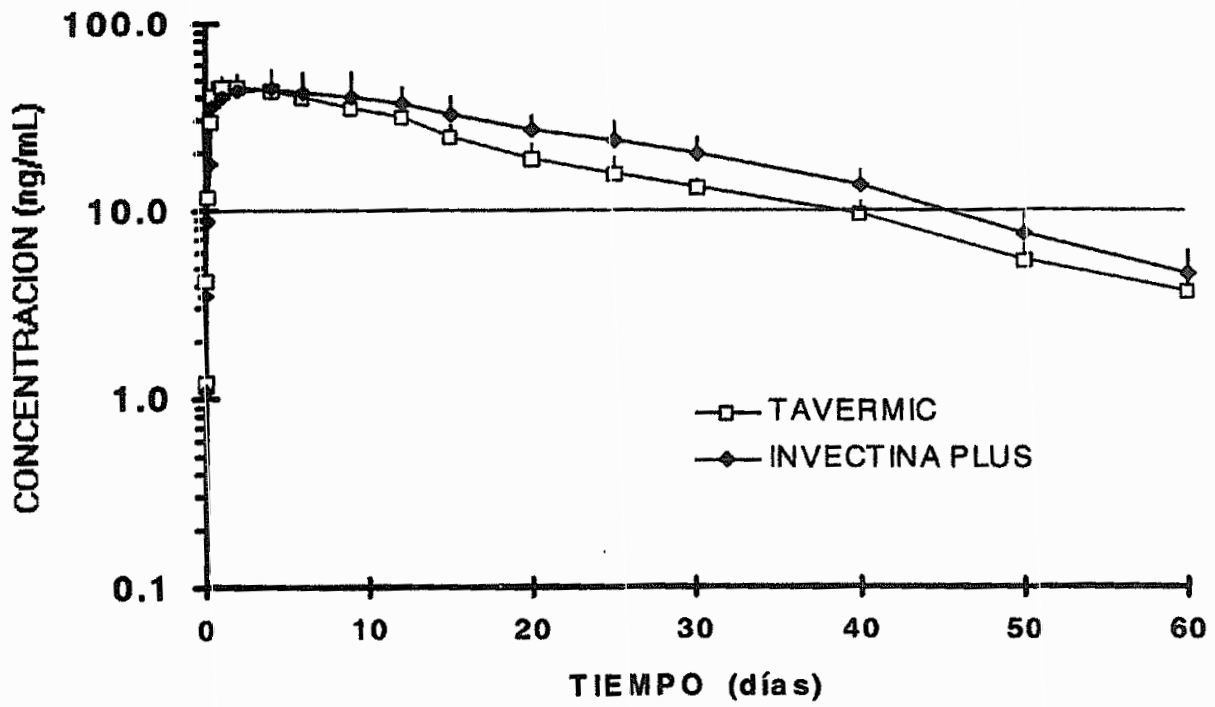


Figura 2: Concentraciones plasmáticas de closantel en bovinos tratados con 5 mg/7kg de closantel solo (TABERMIC®) o asociado a ivermectina (INVECTINA PLUS®)

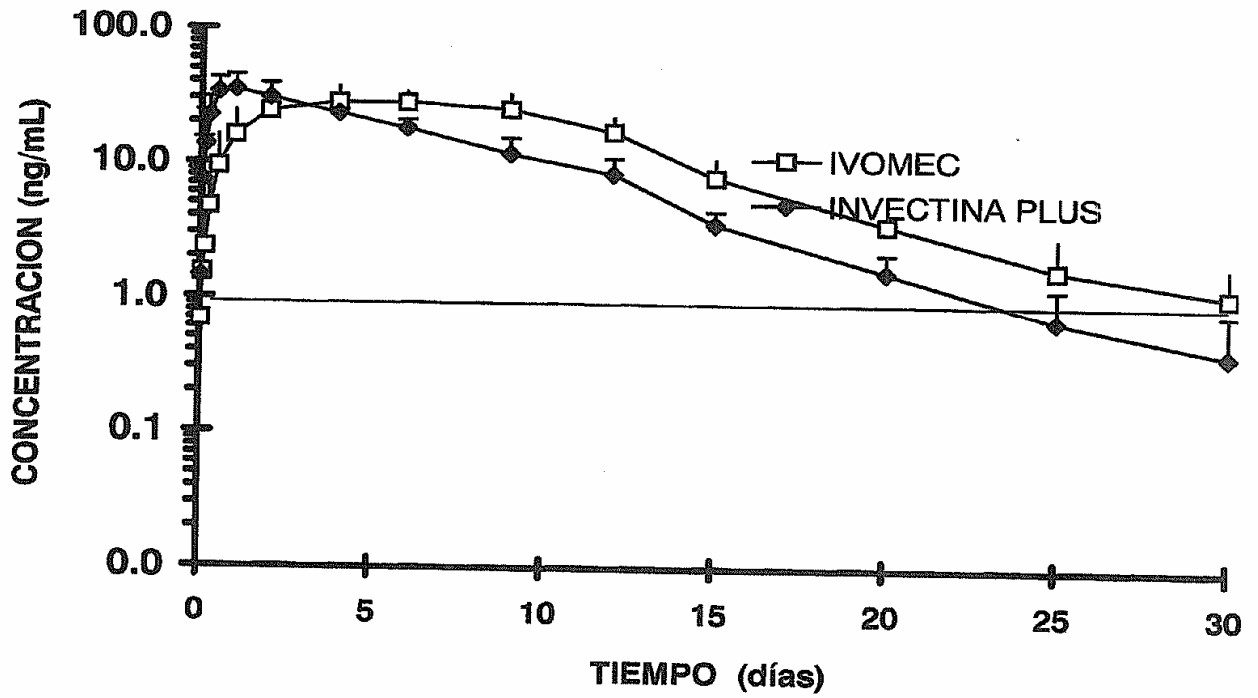


Figura 1: Concentraciones plasmáticas de ivermectina en bovinos tratados con 0.2 mg/kg de ivermectina sola (IVOMECC®) o asociado a ivermectina (INVECTINA PLUS®)