

**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION  
ESCUELA DE GRADUADOS  
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS VETERINARIAS  
MENCIÓN HIGIENE Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS**



**CINÉTICA PLASMÁTICA Y NIVELES DE RESIDUOS EN TEJIDOS DE  
BOVINOS TRATADOS CON LA ASOCIACIÓN ANTIHELMÍNTICA DE  
ABAMECTINA-TRICLABENDAZOL**

TESIS DE GRADO PRESENTADA A  
LA ESCUELA DE GRADUADOS DE  
LA UNIVERSIDAD DE  
CONCEPCIÓN PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE MAGÍSTER EN  
CIENCIAS VETERINARIAS

**CRISTINA JUDITH PALMA IBÁÑEZ**

**CHILLAN-CHILE**

**2005**

## RESUMEN

### CINÉTICA PLASMÁTICA Y NIVELES DE RESIDUOS EN TEJIDOS DE BOVINOS TRATADOS CON LA ASOCIACIÓN ANTIHELMÍNTICA DE ABAMECTINA-TRICLABENDAZOL

Se realizó un estudio con el objetivo de determinar el perfil farmacocinético y el patrón de depleción de residuos de abamectina (ABM) y triclabendazol (TCBZ) en tejidos comestibles de bovinos tratados con una formulación comercial que contiene la asociación antihelmíntica ABM y TCBZ por vía oral. Se desarrolló y validó un método analítico mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) usando detector de fluorescencia para la cuantificación de ABM y ultravioleta para TCBZ y sus metabolitos sulfóxido (TCBZSO) y sulfona (TCBZSO<sub>2</sub>). Para el estudio de farmacocinética y depleción de residuos se utilizaron 16 bovinos con un peso promedio de  $232 \pm 37.5$  kg los que fueron tratados con una formulación comercial que contiene la asociación ABM-TCBZ a una dosis de 0.2 mg de ABM/kg de peso y 10 mg de TCBZ/kg de peso. Los animales fueron sacrificados en grupos de 3 a 4 por semana desde el día 7 hasta el día 42 posterior al tratamiento. Muestras de plasma y tejido blanco libres de fármacos se utilizaron para validar la metodología analítica para la detección de las moléculas en estudio.

La metodología analítica permitió una adecuada separación de los analitos desde las matrices biológicas con un alto grado de recuperación, precisión y exactitud. La técnica analítica para la detección de ABM en los tejidos analizados presentó valores de recuperación que fluctuaron entre 78 y 84 %, con un límite de cuantificación que fluctuó entre 0,14 ng/g para músculo; 0,52 ng/g para hígado; 0,55 ng/g para riñón y 1,4 ng/g para tejido graso.

La metodología analítica para la detección de TCBZ y sus metabolitos TCBZSO y TCBZSO<sub>2</sub>, presentó porcentajes de recuperación que van desde 70 a 85% para TCBZSO<sub>2</sub>, con un límite de cuantificación del método para este analito de 0,076 µg/g en tejido graso; 0,143 µg/g en músculo; 0,169 µg/g en hígado y 0,223 µg/g en riñón.

Los parámetros farmacocinéticos observados para ABM fueron: ABC de  $235,38 \pm 77,05$  ng\*h/mL, alcanzando una C<sub>max</sub> de  $2.54 \pm 0,57$  ng/mL a las  $56,0 \pm 19,6$  horas. Para TCBZ sólo se detectaron sus metabolitos, obteniéndose valores de ABC, C<sub>max</sub> y T<sub>max</sub> de  $370,53 \pm 65,86$  µg\*h/mL;  $7,53 \pm 0,56$  µg/mL y  $28,0 \pm 9,8$  horas respectivamente para su metabolito activo sulfóxido; mientras que el metabolito inactivo sulfona presentó un ABC y una C<sub>max</sub> de  $1637, \pm 366,26$  µg\*h/mL y  $14,14 \pm 2,71$  µg/mL observada a las  $68,0 \pm 9,80$  horas (T<sub>max</sub>).

Las mayores concentraciones residuales de ABM fueron observadas en las muestras de hígado (4,02 ng/g) y se mantuvieron por 14 días. En tanto que en el caso de TCBZSO<sub>2</sub> estas se observaron en el riñón (0,79 µg/g) las que persistieron por un período de 14 días. El comportamiento farmacocinético y la depleción de residuos de ABM administrada vía oral determina menores valores en los parámetros de C<sub>max</sub>, ABC y TMR, que lo descrito por la literatura. En cambio, el perfil farmacocinético y la depleción de residuos de TCBZ y sus metabolitos sulfóxido y sulfona son muy similares a los antecedentes indicados en la literatura.

*Palabras claves: abamectina, triclabendazol, HPLC, farmacocinética, residuos, tejidos comestibles.*

## SUMMARY

### PLASMA KINETICS AND LEVELS OF RESIDUES OF BOVINE TISSUES TREATED WITH THE ANTIHELMINTIC ASSOCIATION OF ABAMECTIN-TRICLABENDAZOLE

A study was carried out with the objective of determining the pharmacokinetic profile and the pattern of depletion of residues of abamectin (ABM) and triclabendazole (TCBZ) in edible tissues of bovines treated with a commercial formulation that contained anthelmintic association ABM and TCBZ administered orally. An analytical method using high performance efficiency liquid chromatography (HPLC) was developed and validated using a fluorescence detector for the quantification of ABM and ultraviolet for the detection of TCBZ and their metabolites (sulphoxide and sulphone). Sixteen animals were used for the study. Their average weight was  $232 \pm 37.5$  kg and they were treated with a commercial formulation that contained the association ABM-TCBZ at a dose of 0.2 mg of ABM/kg body weight and 10 mg of TCBZ/kg body weight. The animals were slaughtered in groups of 3 to 4 per week from day 7 to day 42 post-treatment. In addition, samples of plasma and drug free tissues samples were used to validate the analytical methodology.

The analytical methodology, permitted to obtain an adequate separation of the compounds from the biological matrices with a high degree of recovery, precision and accuracy. The analytical technique for the detection of ABM in analyzed tissues had recovery values that fluctuated between 78 and 84%, with a limit of quantification that varied between 0,14 ng/g for muscle; 0,52 ng/g for liver; 0,55 ng/g for kidney and 1,4 ng/g for fat tissue.

The analytical methodology used for the detection of the metabolites of TCBZ, had a percentage of recovery that varied from 70 to 85% for TCBZSO<sub>2</sub>, with a quantification limit of the method for these compounds of 0,076 µg/g in fat tissue; 0,143 µg/g in muscle; 0,169 µg/g in liver and 0,223 µg/g for kidney.

The pharmacokinetic parameters observed for ABM were: AUC of  $235.38 \pm 77.05$  ng\*h/mL, reaching a C<sub>max</sub> of  $2.54 \pm 0.57$  ng/mL at  $56.0 \pm 19.6$  hours. For TCBZ an AUC, C<sub>max</sub> and T<sub>max</sub> of  $370.53 \pm 65.86$  µg\*h/mL;  $7.53 \pm 0.56$  µg/mL and  $28.0 \pm 9.8$  hours were observed, respectively, for its active sulphoxide metabolite, whereas the inactive sulphone metabolite had an AUC and a C<sub>max</sub> of  $1637.07 \pm 366.26$  µg\*h/mL and  $14.14 \pm 2.71$  µg/mL reached at  $68.0 \pm 9.80$  hours.

The greatest concentrations of ABM were observed in liver samples (4.02 ng/g) and were maintained for 14 days. Whereas in the case of TCBZSO<sub>2</sub> the greatest concentration was observed in the kidney (0.79 µg/g) and persisted for a period of 14 days.

The pharmacokinetic behavior and the depletion of residues of ABM administered orally display lower values in the parameters of C<sub>max</sub>, AUC and MRT that those described in the literature. However, the pharmacokinetic profile and the depletion of TCBZ residues and its metabolites sulphoxide and sulphone are very similar to the pattern reported in the literature.

*Key words: abamectin, triclabendazole, HPLC, pharmacokinetics, residues, edible tissues.*