

FARMACOCINETICA CLINICA DEL LEVAMISOL EN EL CONEJO. II: ADMINISTRACION SUBCUTANEA

(CLINICAL PHARMACOKINETICS OF LEVAMISOLE IN RABBIT. II: SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION)

Por M.J. Díez Liébana, *
J.J. García Vieitez, *
M.T. Terán Somaza, *
y M. Sierra Vega *

Palabras clave: levamisol, l-tetramisol, farmacocinética, conejos, administración subcutánea.

Key words: levamisole, l-tetramisole, pharmacokinetics, rabbit, subcutaneous administration.

SUMMARY

The absorption of levamisole was studied in fifteen New Zealand white rabbits after subcutaneous administration of 12.5; 16 and 20 mg/Kg.

The plasma levels of unaltered levamisole were determined by high pressure liquid chromatography and fitted according to a two-compartment model.

Peak plasma experimental levels of levamisole, 3.51, 4.36 and 4.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, were observed at 10, 20 and 20 minutes respectively after dosing and this fact indicates that levamisole is rapidly absorbed following subcutaneous administration.

RESUMEN

Para estudiar la absorción del levamisol por vía subcutánea, utilizamos quince conejos New Zealand blancos a los que se les administró levamisol por dicha vía a razón de 12,5; 16 y 20 mg/kg.

La determinación de las concentraciones plasmáticas se hizo por cromatografía líquida de alta eficacia y el tratamiento de los datos experimentales se llevó a cabo

* Dpto. de Fisiología, Farmacología y Toxicología, Universidad de León.

considerando un modelo bicompartimental abierto con un proceso de absorción de orden 1.

La velocidad del proceso de absorción fue muy rápida como indica el hecho de que las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzaron a los diez minutos de su administración para la dosis de 12,5 mg/kg y a los 20 para las de 16 y 20 mg/kg. Dichas concentraciones fueron, respectivamente, 3,51; 4,36 y 4,78 $\mu\text{g/ml}$.

INTRODUCCION

El levamisol, 1-(2,3,5,6-tetrahidro-6-fenil-imidazo- [2,1-b] -tiazol), isómero levógiro del tetramisol, es un antihelmíntico con un amplio espectro de actividad frente a nematodos (Thienpont *et al.* 14).

Este compuesto se utiliza mucho como antiparasitario en el ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras, pollos y conejos y, ocasionalmente, en caballos, perros y gatos. Por otra parte, en medicina humana se emplea, además, por sus propiedades inmunoestimulantes (Renoux 12).

Debido a la amplitud de su uso, es aconsejable conocer el comportamiento farmacocinético en las distintas especies de destino. En este sentido, hemos abordado su estudio en el conejo tras su administración subcutánea, vía que junto con la oral, es la recomendada en esta especie.

MATERIAL Y METODOS

Para la realización de este trabajo utilizamos quince conejos machos, New Zealand blancos, cuyos pesos oscilaban entre 2,450 y 3,800 kg.

Los conejos se dividieron al azar en tres lotes de cinco animales cada uno y recibieron clorhidrato de levamisol en solución acuosa por vía subcutánea a una dosis de 12,5; 16 y 20 mg/kg, respectivamente.

Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico a razón de 30 mg/kg por vía intraperitoneal y a continuación se les canuló la arteria carótida. La administración del levamisol se realizó debajo de la piel del lomo una vez que los animales se habían recuperado de la anestesia. Posteriormente, se procedió a la extracción de sangre a los 5, 10, 20, 30 y 60 minutos y a las 2, 3, 4, 6, 8, 24 y 48 horas tras su administración. Las muestras de sangre fueron centrifugadas y el plasma obtenido congelado a -20°C hasta su procesamiento.

La identificación y cuantificación del levamisol en plasma se realizó por cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) con detección UV (García *et al.* 6).

Para llevar a cabo el tratamiento de los datos y realizar los cálculos pertinentes, se utilizaron los programas PCNONLIN¹⁰ y STATGRAPHICS¹³, usándose un ordenador AT (modelo BW-39-40).

RESULTADOS

En la Tabla 1 están reflejados los valores medios de las concentraciones plasmáticas experimentales obtenidos tras la administración subcutánea del levamisol a las tres dosis ensayadas, así como su desviación típica. En la Figura 1 se representan conjuntamente las curvas concentración plasmática/tiempo correspondientes.

TABLA 1
Concentraciones plasmáticas medias del levamisol obtenidas tras la administración de 12,5, 16 y 20 mg/kg por vía subcutánea

Tiempo (minutos)	12,5 mg/kg $\bar{x} \pm S$	16 mg/kg $\bar{x} \pm S$	20 mg/kg $\bar{x} \pm S$
5	2,598 \pm 0,566	2,296 \pm 0,809	3,324 \pm 1,130
10	3,514 \pm 0,613	3,886 \pm 1,749	4,176 \pm 1,344
20	2,593 \pm 0,265	4,358 \pm 1,545	4,776 \pm 1,430
30	2,503 \pm 0,345	3,502 \pm 0,916	4,158 \pm 1,195
60	1,803 \pm 0,421	2,034 \pm 0,587	2,972 \pm 0,663
120	0,776 \pm 0,169	1,030 \pm 0,507	1,344 \pm 0,512
180	0,380 \pm 0,087	0,568 \pm 0,294	0,730 \pm 0,403
240	0,266 \pm 0,134	0,215 \pm 0,082	0,380 \pm 0,280
360	0,123 \pm 0,025	0,127 \pm 0,038	0,178 \pm 0,068
480		0,120 \pm 0,000	0,145 \pm 0,035
1440			0,120 \pm 0,000

\bar{x} : valor medio; S: desviación típica.

TABLA 2
Parámetros cinéticos calculados tras la administración subcutánea de levamisol

Parámetro cinético	Dosis		
	12,5 mg/kg	16 mg/kg	20 mg/kg
K_a^a (min^{-1})	0,1747	0,0788	0,1705
$t_{1/2 K_a^a}$ (min)	3,97	8,79	4,06
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	3,51	4,36	4,78
t_{max} (min)	10	20	20

a.- Parámetros ajustados con el PCNONLIN

En la Tabla 2 se incluyen los valores de la constante de absorción aparente (K_a) y de la vida media de absorción ($t_{1/2 K_a}$), calculados por el PCNONLIN¹⁰, así como los valores obtenidos directamente de los datos experimentales medios, para C_{max} y t_{max} .

En las Figuras 2, 3 y 4 se encuentran representadas las mejores curvas, ajustadas mediante el uso del PCNONLIN¹⁰, así como los valores experimentales medios con sus desviaciones típicas.

DISCUSION

El tratamiento cinético de los datos indica que el modelo farmacocinético al que mejor se ajustan, es el bicompartimental abierto con una constante de absorción de primer orden.

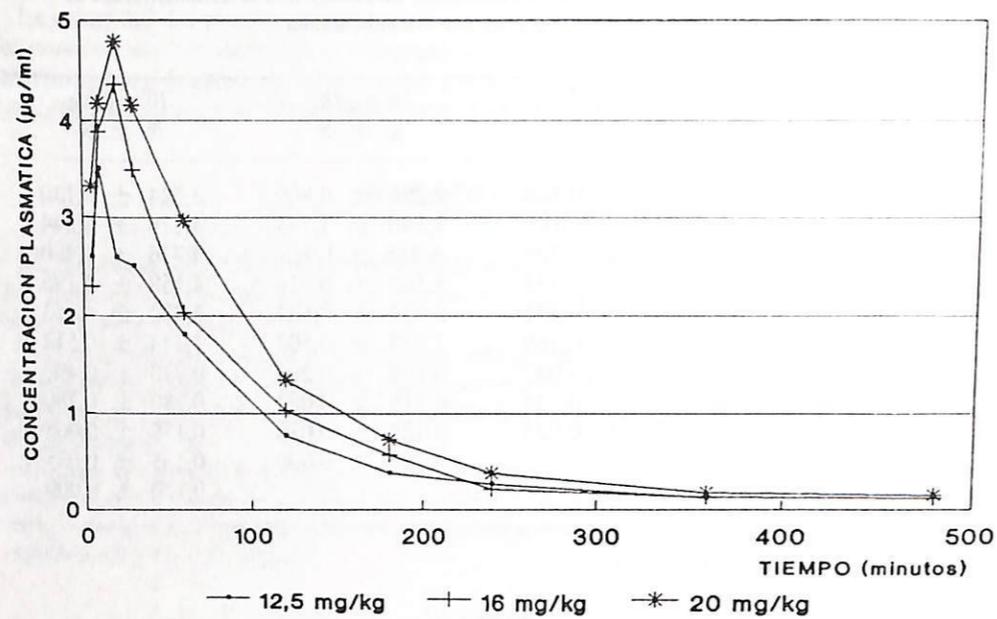


Fig. 1.- Niveles plasmáticos medios del Levamisol tras la administración de 12,5; 16 y 20 mg/kg por vía subcutánea.

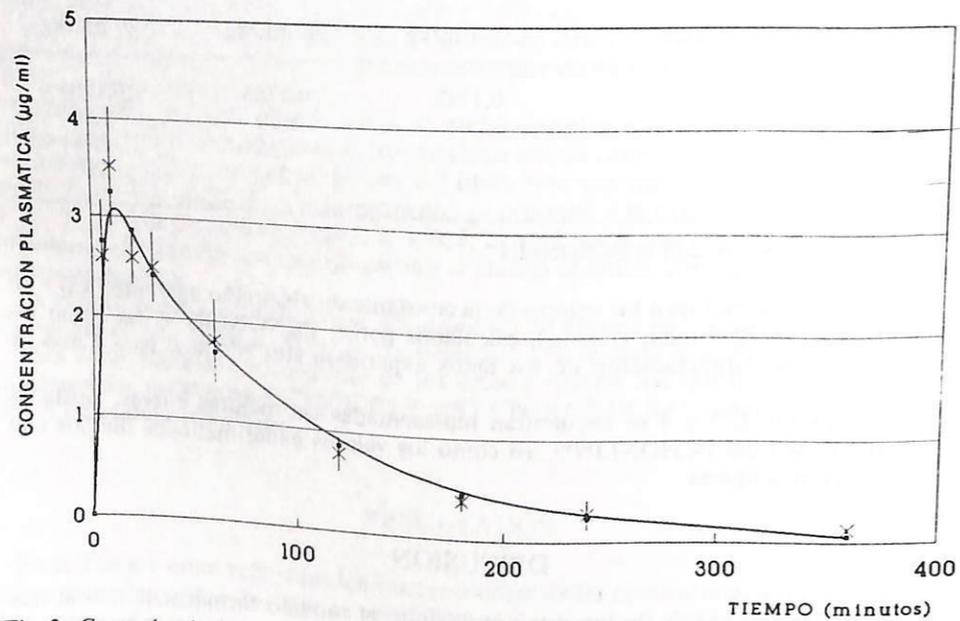


Fig. 2.- Curva de niveles plasmáticos ajustados con el PCNONLIN para la dosis de 12,5 mg/kg por vía subcutánea. ♦ | Concentraciones experimentales medias \pm desviación típica.

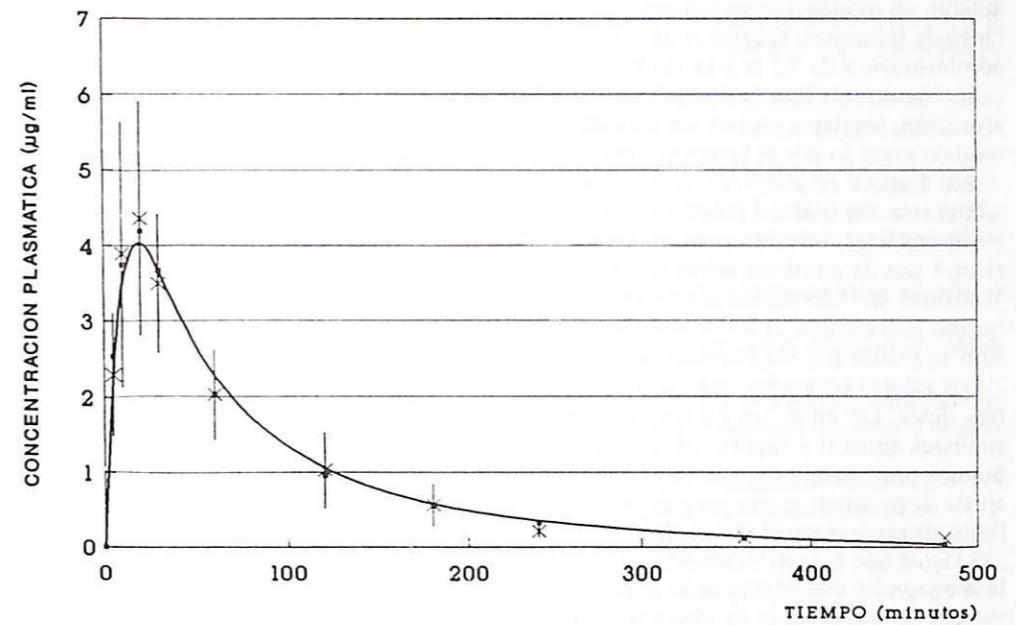


Fig. 3.- Curva de niveles plasmáticos ajustados con el PCNONLIN para la dosis de 16 mg/kg por vía subcutánea. ♦ | Concentraciones experimentales medias \pm desviación típica.

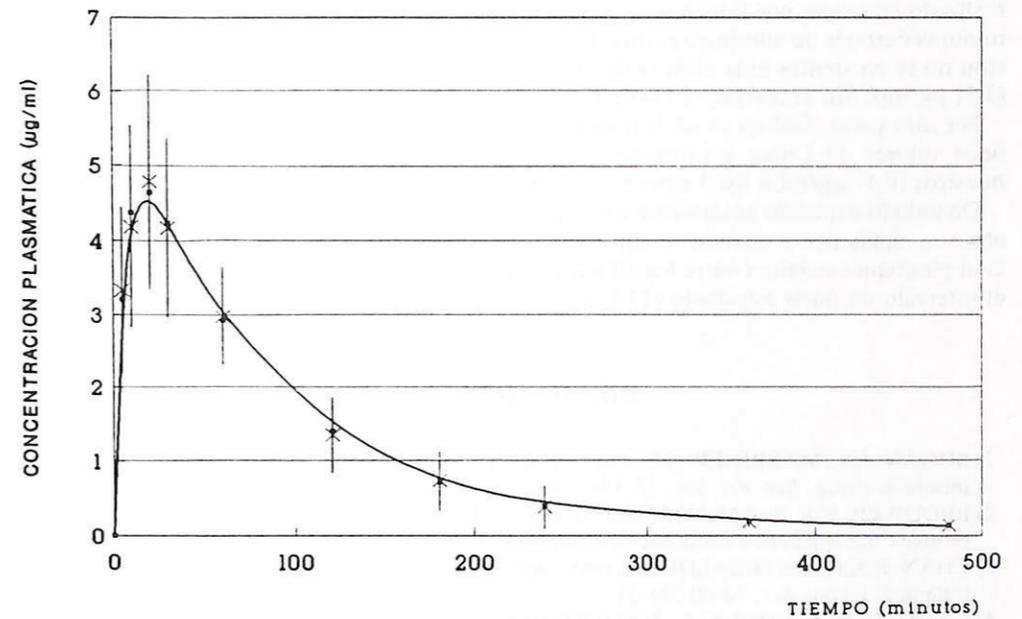


Fig. 4.- Curva de niveles plasmáticos ajustados con el PCNONLIN para la dosis de 20 mg/kg por vía subcutánea. ♦ | Concentraciones experimentales medias \pm desviación típica.

En la bibliografía consultada, sólo hemos encontrado una referencia en la que se aplique un modelo farmacocinético a los datos obtenidos tras la administración subcutánea de levamisol; Galtier *et al.* ⁴ utilizan un modelo bicompartimental abierto, tras la administración de 7,5 mg/kg de levamisol por vía subcutánea a ovejas y cabras.

Si tenemos en cuenta otras vías de administración en las que media un proceso de absorción, los datos no son coincidentes, pudiéndose observar diferencias en cuanto al modelo seguido por el levamisol según la vía de administración y la especie animal.

Así, Luyckx *et al.* ⁸ y Kouassi *et al.* ⁷ aplican un modelo bicompartimental tras la administración oral del levamisol en el hombre.

Sin embargo, otros autores utilizan un modelo monocompartimental, como Galtier *et al.* ⁵ tras la administración del levamisol por vía oral e intramuscular a cerdos y Watson *et al.* ¹⁵ en perros por vía oral. No obstante, estos últimos autores indican, en el mismo trabajo, que el levamisol sigue un modelo biocompartimental si la administración se realiza por vía intravenosa.

Los valores obtenidos para la constante de absorción aparente son elevados para las tres dosis. De ellos, los correspondientes a las dosis de 12,5 y 20 mg/kg son muy similares entre sí y superiores al obtenido para la de 16 mg/kg. Esta situación la atribuimos principalmente, a la vista de los resultados experimentales, a la variación en el ajuste de parámetros con programas del tipo PCNONLIN¹⁰, hecho que ponen de manifiesto diversos autores (2, 3, 9 y 11).

Al igual que hemos citado anteriormente para el tratamiento cinético del modelo, en la bibliografía consultada sólo hemos encontrado una cita que haga referencia a los valores de la constante de absorción para la vía de administración subcutánea (Galtier *et al.* ⁴). Estos autores en ovejas y cabras obtienen unos valores (0,0282 min⁻¹ en ovejas y 0,0543 min⁻¹ en cabras) sensiblemente inferiores a los obtenidos por nosotros.

En cuanto a los valores de los tiempos en que se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas, se encuentran entre 10 y 20 minutos. En un trabajo similar realizado en ovejas por Bogan *et al.* ¹ se señala un valor de C_{max} de 3,1 µg/ml a los 60 minutos después de administrar una dosis de 7,5 mg/kg de levamisol. Dicha concentración no se encuentra muy alejada de la obtenida por nosotros a la dosis de 12,5 mg/kg (3,51 µg/ml). Sin embargo, el tiempo en que se alcanza es bastante mayor.

Por otra parte (Galtier *et al.* ⁴) obtienen, para una dosis de 7,5 mg/kg de levamisol, unos valores de C_{max} y t_{max} en ovejas y cabras muy dispares y alejados de los nuestros (0,47 µg/ml a los 3 minutos en ovejas y 0,54 µg/ml a los 45 en cabras).

De todo lo expuesto anteriormente se puede deducir que el levamisol en el conejo se absorbe rápidamente cuando se administra por vía subcutánea y alcanza su concentración plasmática máxima entre los 10 y los 20 minutos después de su administración, en el intervalo de dosis estudiado (12,5 a 20 mg/kg.).

BIBLIOGRAFIA

- 1) BOGAN, J.A., MARRINER, S.E. and GALBRAITH, E.A. (1982). pharmacokinetics of levamisole in sheep. *Res. Vet. Sci.*, 32, 124-126.
- 2) BROUWER, K.R. and McNAMARA, P.J. (1986). Use of simultaneous computer fitting to estimate the apparent absorption rate constant. *J. Pharm. Sci.*, 75 (5), 452-455.
- 3) CHAN, K.K.H. and GIBALDI, M. (1985). Assessment of drug absorption after oral administration. *J. Pharm. Sci.*, 74 (4) 388-393.
- 4) GALTIER, P., ESCOULA, L., CAMGULHEM, R. and ALVINERIE, M. (1981). Comparative bioavailability of levamisole in non lactating ewes and goats. *Ann. Rech. Vét.*, 12 (2), 109-115.

- 5) GALTIER, P., SCOULA, L. and ALVINERIE, M. (1983). Pharmacokinetics of [³H] levamisole in pigs after oral and intramuscular administration. *Am. J. Vet. Res.*, 44 (4), 583-587.
- 6) GARCIA, J.J., DIEZ, M.J., SIERRA, M. and TERAN, M.T. Determination of levamisole by HPLC in plasma samples in the presence of heparin and pentobarbital. *J. Liq. Chromatogr.* In press.
- 7) KOUASSI, E., CAILLE, G., LERY, L. LARIVIERE, L. and VEZINA, M. (1986). Novel assay and Pharmacokinetics of levamisole and p-hydroxy-levamisole in human plasma and urine. *Biopharm. Drug Dispos.*, 7 (1), 71-89.
- 8) LUYCKX, M., ROUSSEAU, F., ACAZIN, M., BRUNET, C., CAZIN, J.C., HAGUENOER, J.M., DEVULDER, B., LESIEUR, I., LESIEUR, D., GOSELIN, P., ADENIS, L., CAPPELLAERE, P. and DEMAILLE, A. (1982). Pharmacokinetics of levamisole in healthy subjects and cancer patients. *Eur. J. Drug Metab. Pharm.*, 7 (4), 247-254.
- 9) METZLER, C.M. (1987). Extended least squares (ELS) for pharmacokinetic models. *J. Pharm. Sci.*, 76 (7), 565-571.
- 10) METZLER, C.M. and WEINER, D.L. (1986). *PC-NONLIN User's guide*, versión VO2, Statistical Consultants: Lexington, KY.
- 11) PATEL, I.H., BORNEMANN, L. and COLBURN, W.A. (1985). Evaluation of drug absorption by Nonlinear regression statistical moments, and Loo-Riegelman methods. *J. Pharm. Sci.*, 74 (3), 359-360.
- 12) RENOUX, G., (1980). The general immunopharmacology of levamisole. *Drugs*, 20, 89-99.
- 13) STATGRAPHICS (1986). *User's Guide*, versión 2.1. Statistical Graphics Corporation.
- 14) THIENPONT, D., VANPARIJS, O.F.J., RAEYMAEKERS, A.H.M., VANDENBERK, J., DEMOEN, P.J.A., ALLEWIJN, F.T.N., MARSBOOM, R.P.H., NIEMEGERES, C.J.E., SCHELLEKENS, K.H.L. and JANSSEN, P.A.J. (1966). Tetramisole (R 8299), a new, potent broad spectrum anthelmintic. *Nature*, 209, 1084-1086.
- 15) WATSON, A.D.J., SANGSTER, N., CHURCH, D.B. and VAN GOGH, H. (1988). Levamisole pharmacokinetics and bioavailability in dogs. *Res. Vet. Sci.*, 45, 411-413.