

171
Res.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE LA FARMACOCINETICA DE LA
NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO EN POLLOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A :
JOSE LUIS MEJIA SANCHEZ



ASESOR: M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS

MEXICO, D. F.

FALLA DE ORIGEN FEBRERO 1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE LA FARMACOCINETICA DE LA NORFLOXACINA BASE Y
NICOTINATO EN POLLOS.

T E S I S

Que para obtener el título de:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

Presenta:

JOSE LUIS MEJIA SANCHEZ.

Asesor: M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS.

México, D.F. FEBRERO 16 DE 1995.

A Dios:

Por iluminar y guiar mi camino.

A mi Mamá:

Por ser ejemplo de dedicación, esmero, fuerza, humildad, trabajo y muchas cosas mas; por todos esos momentos tan importantes que hemos vivido juntos, alegrías y tristezas, por su gran paciencia, por su gran amor hacia mi, por todos esos consejos que supo darme en el momento preciso, y por que nunca podré ni tendré como pagarle ese don que solo las madres saben dar y que es la vida.

Gracias te amo mamá.

A Mita:

Por todo el apoyo que he recibido y espero seguir recibiendo de ti, por haber estado conmigo durante tanto tiempo y por que siempre sigamos siendo como hasta ahora somos.

Te quiero.

A Wendy y David:

Porque siempre pensando en ustedes busqué superarme, y esperando que esto sea una motivación para ustedes dos y quiero que sepan que en todo momento y cualquier circunstancia cuentan conmigo.

Los quiero.

A Marijosé

Por que nos has dado un nuevo aliento de vida y esperando el momento en que puedas leer estas lineas.

A Papá Jorge:

Que me enseñó a ser como soy lo bueno y lo malo de la vida, por esa inagotable lluvia de consejos que siempre he recibido y espero en Dios seguir recibiendo.

Te admiro y respeto.

A Mamá Juanita:

Por ser la mas linda de las abuelitas y memorando todos los alegres momentos que hemos compartido y espero seguir compartiendo, por todo el cariño que me das.

Te quiero

A Martha:

Por ser una mujer maravillosa y con quien he compartido grandes y maravillosos momentos, que siempre me ha apoyado por difíciles que fueran los momentos, por estar siempre a mi lado, y pidiéndole a Dios que nos de muchos años mas de felicidad y que éste, día con día crezca más.

Te Amo

A mis Tios:

Luis, Gloria, Rosendo, Beto, Chucho, Javier, Juan y Emma, por su apoyo.

A mis Amigos

Aldo, Benjamín, Ismael, Israel, Martín, Efraín,
Armando y todos aquellos con los que compartimos grandes
momentos de compañerismo, hermandad y fraternidad.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO:

Por el haberme permitido formar parte de ella y
esperando llevar en alto su nombre

Gracias.

Al Dr Luis Ocampo Camberos.

Por todo el tiempo que dedicó a este trabajo, por su
incondicional apoyo

Gracias.

A mi Jurado:

Dr. Héctor Sumano López

Dr. Luis Ocampo Camberos

Dra. Enedina Silva Cabrera

Dra. Victoria Yukie Tachika Ohara.

Gracias.

A todos los Profesores que formaron parte de mi
formación profesional

Gracias.

CONTENIDO

	<u>PAGINA</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
HIPOTESIS.....	7
OBJETIVO.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
RESULTADOS.....	10
CUADROS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	15
LITERATURA CITADA.....	16
GRAFICAS.....	18

RESUMEN

MEJIA SANCHEZ JOSE LUIS, Evaluación de la farmacocinética de la Norfloxacin Base y Nicotinato en pollos (bajo la dirección de: Dr. Luis Ocampo Camberos).

Con la finalidad de evaluar la farmacocinética de la Norfloxacin Base en comparación con el Nicotinato de Norfloxacin, en diferentes tejidos y suero de aves, se utilizaron 48 pollos de 1 semana de edad Road Island, los que se dividieron en cuatro grupos de 12 pollitos cada uno, quedando de la siguiente manera:

- Lote 1 10 mg/kg Norfloxacin Base
- Lote 2 20 mg/kg Norfloxacin Base
- Lote 3 10 mg/kg Nicotinato de Norfloxacin
- Lote 4 20 mg/kg Nicotinato de Norfloxacin

En todos los grupos se colectaron muestras de hígado, pulmón, músculo, bolsa de fabricio, y suero, a los .5, 1, 2, 6, 12, 24, y 48 horas postadministración de los dos fármacos, procesándose por Cromatografía líquida de Alta Resolución (HPLC), de acuerdo con la técnica de Anadon *et al.* Los resultados mostraron que en todos los tejidos analizados, hubo una mayor concentración de Nicotinato de Norfloxacin ($p < 0.05$) con relación a la Norfloxacin Base, dichas diferencias parecen ser dosis-dependientes, infiriéndose que estos fármacos se comportan con una cinética de primer orden.

INTRODUCCION.

La norfloxacin es un nuevo compuesto que pertenece al grupo de antimicrobianos clasificados como fluoroquinolonas de segunda generaci3n. (2,3,4,5,6,8)

Los antibacterianos quinol3nicos comunmente tienen como estructura b3sica el n3cleo de 3-carboxil-4-quinolona, teniendo su origen en el 3cido nalidixico(2,4). Esta quinolona de primera generaci3n se sintetiz3 en la d3cada de los a3os sesentas, y tiene aplicaci3n terap3utica contra una estrecha gama de bacterias Gram negativas como Escherichia coli. (2,3,4). Posteriormente se realizaron s3ntesis adicionales manipulando la mol3cula base a3adiendo nuevos radicales mejorando los efectos antibacterianos. De esta manera, al comienzo de 1970 se produjeron compuestos como la flumequina, quinolona de segunda generaci3n (2,3,4) La incorporaci3n del 3tomo de fl3or en la flumequina y la cadena lateral piperacilinil del 3cido pipemidico en la misma mol3cula produjo norfloxacin, que tiene un radical piperazin-1-il. En un estudio se comenta acerca de dos quinolonas muy parecidas estructuralmente (la ciprofloxacina y la enrofloxacin) en donde la segunda logra el doble de la concentraci3n plasm3tica que la primera bajo iguales condiciones, a pesar de que la diferencia entre ambas quinolonas es de un radical etilo en la posici3n 4 del anillo inserto en la posici3n 7 de la quinolona (8,11).

El mecanismo de acción de las quinolonas es la inhibición de la topoisomerasa tipo II o ADN girasa, una enzima especial para la replicación de material genético bacteriano, teniendo como resultado un efecto bactericida.

Se ha visto que ésta afinidad por la ADN girasa, aumenta de manera directamente proporcional con la longitud del radical substituyente en la posición 7. Esto es, moléculas lineales en este radical muestran menos potencia que radicales cíclicos como el de la enrofloxacin y la danofloxacin, ésta última es muy valiosa y liposoluble en función de su grupo diazabicycloalquilo en dicha posición(11).

Se sabe además que algunas fluoroquinolonas actúan directamente sobre el ADN, como la norfloxacin. Anadón et al. (1) define la cinética del ácido oxolinico, el ácido piromidico, la flumequina, la norfloxacin, la enrofloxacin y la ciprofloxacina en pollos en 1990. Ellos encontraron que se pueden absorber por el tubo digestivo con relativa eficiencia. Los más rápidamente absorbibles son el ácido piromidico y la ciprofloxacina; los más lentos son la flumequina, el ácido oxolinico y la enrofloxacin. No se determinaron sus distribuciones en los diversos tejidos clave, aunque de manera global se asegura que pueden alcanzar niveles terapéuticos en sangre, sobre todo la enrofloxacin, seguida de la ciprofloxacina y la flumequina.

La norfloxacin a 400 ppm como dosis mínima efectiva se ha usado para disminuir con eficacia la severidad de la neumonía inducida por Mycoplasma hyopneumoniae(5). El tratamiento es quizá costoso. Además, los autores concluyen que la norfloxacin no alcanza concentraciones micoplasmicidas importantes a nivel pulmonar como con otras fluoroquinolonas de segunda generación.

De acuerdo con Anadón et al (1) la sustitución en la posición 7 de las quinolonas de tercera generación tiene poco efecto electrónico o estérico sobre la disociación del carboxilo de la posición 3, pero tiene un grupo de reacción básica funcional en esta posición que le confiere un pKa mas elevado que el proporcionado por el nitrogeno heterocíclico. Esto tiene un gran efecto sobre su solubilidad y coeficiente de partición lo que a su vez determina sus excelentes propiedades farmacocinéticas de penetración tisular y lenta eliminación y por ello su eficiencia clínica.

La resistencia a las fluoroquinolonas es notablemente más baja con una frecuencia de mutaciones inferior a 1×10^{-9} (11). Esto se sugiere que sea debido a que muchos mecanismos de resistencia han ido ilimitando con el tiempo la susceptibilidad de los microorganismos hacia las quinolonas (10). Sin embargo, la resistencia mediada por mutaciones que afectan la estructura de las girasas se ha presentado en algunos aislamientos de cepas de Escherichia coli, Citrobacter freundii, Pseudomona aeruginosa, Campylobacter jejuni, Staphylococcus aureus y Mycobacterium tuberculosis.

Asimismo, la resistencia ha sido observada por cambios en la permeabilidad de la membrana externa en algunos aislamientos de *Escherichia coli* y *Pseudomonas spp.* (10).

En general, se menciona que las fluoroquinolonas tienen una unión baja a las proteínas plasmáticas del (14% al 25%) (10).

La toxicidad mencionada para fluoroquinolonas en general es baja en condiciones habituales de uso. Como su vía de eliminación es renal se han sugerido daños en riñones previamente afectados, lo cual también se ha observado experimentalmente en dosis elevadas (2,3).

Se han reportado efectos colaterales en humanos sobre el sistema nervioso central como desorientación, alteraciones motoras y convulsiones. Esto cuando están asociadas con analgésicos. En animales tratados con dosis elevadas se ha visto disminución en la velocidad de la respuesta motora. (2,3,10,12,13)

En cuanto a interacciones con otros fármacos, la combinación de quinolonas con antibióticos beta-lactámicos o con aminoglicósidos tienden a ser aditivos y pueden ser sinérgicos; sólo en raras ocasiones llegan a ser antagónicos (2,3). La combinación con tetraciclinas, cloranfenicol y rifampicina tiene un efecto antagónico en grado diverso dependiendo de la quinolona (2,3,9,12).

La farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos en el cuerpo, calculando su desplazamiento en diversos niveles orgánicos (compartimientos), la forma en

que el organismo biotransforma estos medicamentos y las características de su excreción o eliminación. Para su estudio, el organismo se ha dividido en tres compartimientos: el plasmático, con una cantidad de agua del 4% a 5% respecto al peso del animal; el intersticial, con un porcentaje de 13% a 15%, y el celular, con 48% a 50%. El objeto de dividirlo así es simplificar las explicaciones del movimiento del fármaco en el organismo. Aún más, para el estudio del comportamiento de los fármacos que se distribuyen inmediatamente y alcanzan un rápido equilibrio, se utiliza un modelo abierto de un compartimiento en donde se considera al organismo como un solo cuerpo sin barreras internas de los cuales se excluyen el lumen del tracto gastrointestinal, el tracto urinario, los alveolos pulmonares y todo aquello que comunique con el exterior. El destino de muchos fármacos se puede explicar con base en este modelo abierto de un compartimiento, es decir, hay fármacos que se distribuyen casi inmediatamente en todo el organismo, especialmente si fueron administrados por vía intravenosa. Así su eliminación y permanencia en el organismo como también otros parámetros se pueden evaluar con relativa facilidad. Hay otros modelos similares al del comportamiento, en los cuales se considera al organismo como un cuerpo con una entidad central (plasma) y otra periférica (extraplásmica), incluyendo células sanguíneas. En este caso, la eliminación de un fármaco se hará a partir del compartimiento central, e inmediatamente se establecerá un

equilibrio con la periferia. El comportamiento periférico está cerrado y sólo tiene acceso al compartimiento central. Este modelo recibe el nombre de modelo de dos compartimientos(7).

Hasta fechas recientes se ha iniciado el estudio formal de las quinolonas en medicina veterinaria siendo importante el conocer su farmacocinética antes de usarlas debido a que se comportan de diferente manera en el organismo dependiendo de la especie.

En la actualidad se sabe poco de la toxicidad potencial de las fluoroquinolonas de segunda y tercera generación en animales domésticos productivos como aves, cerdos y bovinos (jóvenes y adultos).

Por ello este ensayo propone identificar la farmacocinética básica de la norfloxacin base y del nicotinato de norfloxacin, y al mismo tiempo ver la respuesta que tiene el agregar nicotina a la norfloxacin en pollos de una semana de edad.

HIPOTESIS:

La norfloxacin base y el nicotinato siguen la misma cinética en aves.

OBJETIVO:

Evaluar el comportamiento cinético de la Norfloxacin base y Nicotinato en aves, así como establecer el tiempo mínimo de retiro de las mismas.

MATERIAL Y METODOS.

Se emplearon 48 pollos de una semana de edad (Road Island) divididos en 4 lotes de 12 animales cada uno y se utilizó una criadora para mantenerlos durante el experimento.

La administración del medicamento fue por vía oral en forma directa a dosis única dando una concentración final como se indica a continuación:

Lote 1 = 10 mg/Kg Norfloxacin base

Lote 2 = 20 mg/kg Norfloxacin base

Lote 3 = 10 mg/Kg Nicotinato de norfloxacin

Lote 4 = 20 mg/kg Nicotinato de norfloxacin

Las muestras biológicas (suero, pulmón, hígado, músculo Bolsa de Fabricio) se colectaron en recipientes estériles, se obtuvieron por necropsia previo sacrificio del ave por decapitación, y se recolectaron las muestras a 30 minutos, 1, 2, 6, 12, 24 y 48 horas postaplicación,

Las muestras biológicas se mantuvieron en congelación (-10°C) hasta su procesamiento por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC). Los extractos de las muestras se realizan con diclorometano, siguiendo la técnica de Anadón et al (1).

Técnica Extractiva:

Teniendo .002 ml de suero u homogenizado se le añaden 0.008 ml de Diclorometano y 0.005 ml de Hidrofosfato de sodio a la 0.5 molar (M.). Esta suspensión se centrifuga a

3500 rpm durante 10 minutos, y después de los cuales se recupera la fase orgánica que es el precipitado; esto se repite por 3 veces y se cosechan las 3 fases orgánicas en un matr az y se les agrega 0.0005 de Hidr oxido de Sodio (NaOH) a al 0.5 M, se agita y centrifuga a 3500 rpm durante 10 minutos; se toma el sobrenadante (fase acuosa); una vez obtenido el sobrenadante se deseca en atmósfera de Nitrógeno (-45 Grados C.) durante 15 minutos, restituyéndose despues durante la fase móvil de HPLC.

HPLC:

Fase Móvil:

80% Acetonitrilo

20% Solucion Acuosa pH: 4.8

Agua bidestilada 0.850 ml

Acido Citrico 2 g

Cloruruo de Sodio 2 g

Trietilamina .001 ml

Se inyectan 25 microlitros de dichos extractos y se establecen las rectas de ajuste para Norfloxacina base y Nicotinato de Norfloxacina para suero y tejidos.

Equipo Instrumental:

El sistema de HPLC consta de Pye-Unicam Model 4010, Rheodyne Model 7125 (inyector); Varian Fluorichrom (detector de fluorescencia), la separación se realiza mediante una columna de 10x0.5 cm Nucleosil C18 10 micrometros. La

técnica de separación ensayada es una modificación de la propuesta por Montay y Tassel(7).

RESULTADOS:

En los cuadros 1 y 2 se listan los resultados de la determinación de Norfloxacin Base y Nicotinato en los tejidos y suero analizados, los valores están dados en $\mu\text{g/Kg}$

En las gráficas 1 a 10 se muestran los resultados comparando Norfloxacin Base y Nicotinato de Norfloxacin a la misma dosis y a distintos tiempos.

CUADRO 1.

Niveles de Norfloxacin base en los diferentes tejidos y suero en pollos de una semana de edad los valores estan expresados en $\mu\text{g/g}$.

TIEMPO	HIG		SUER		MUS		PUL		B. DE FAB.	
	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
30 MIN	2	2.4	0.18	0.2	0.23	0.28	0.18	0.25	-	0.08
1 HOR	1.8	2.6	0.26	0.34	0.23	0.28	0.5	0.8	0.02	0.08
2 HOR	1.6	2.3	0.2	0.33	0.2	0.5	0.2	0.5	0.04	0.1
4 HOR	1	2	0.12	0.15	0.1	0.19	0.8	0.25	-	0.04
8 HOR	0.6	1.2	-	0.06	-	0.2	-	0.06	-	-
24 HOR	0.04	0.08	-	0.02	-	-	-	-	-	-
48 HOR	-	0.01	-	-	-	-	-	-	-	-

NORFLOXACINA BASE. (10 Y 20 mg/kg).

CUADRO 2

Niveles de Nicotinato de Norfloxacin en los diferentes tejidos y suero en pollos de una semana de edad los valores estan expresados en $\mu\text{g/g}$.

TIEMPO	HIG		SUER		MUS		PUL		B. DE FAB.	
	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20
30 MIN	2	2.6	0.28	0.3	0.23	0.6	0.8	1.2	0.04	0.1
1 HOR	2.2	2.8	0.6	0.8	0.8	1.2	1.2	1.5	0.08	0.18
2 HOR	2	2.8	0.4	0.5	0.4	0.8	0.8	1.3	0.14	0.23
4 HOR	1.6	2	0.6	0.8	0.3	0.8	0.6	0.8	0.08	0.18
8 HOR	1.4	1.8	0.22	0.3	0.1	0.6	0.2	0.5	-	0.04
24 HOR	0.06	0.8	-	0.05	-	0.04	0.08	0.3	-	-
48 HOR	-	0.06	-	0.04	-	-	-	0.06	-	-

NORFLOXACINA NICOTINATO (10 Y 20 mg/Kg).

Como se puede observar los cuadros 1 y 2, y graficas 1-10, en todos los tejidos analizados, se presentó una mayor concentración del Nicotinato de Norfloxacin (p<0.05) con relación a la Norfloxacin base. Dichas concentraciones parecen ser dependientes de la dosis pero no así su eliminación, por lo que se sugiere que la Norfloxacin Base o Nicotinato de Norfloxacin se comporta una cinética de primer orden.

DISCUSION:

Existen múltiples ejemplos en la farmacología en los que una sal mejora la biodisponibilidad de un fármaco o un ligero cambio en su conformación modifica drásticamente, su actividad biológica. Por ejemplo, la Bacampicilina es tres veces más disponible que la Ampicilina y el primero es un profármaco que genera precisamente Ampicilina en los tejidos. La dopamina no es accesible a cerebro ara el tratamiento del mal de Parkinson en seres humanos, pero la forma L-Dopa si llega a la sustancia nigra para corregir este problema. Similarmente, la sal Nicotinato de Norfloxacin modifica sustancialmente la cinética de la Norfloxacin mejorando su biodisponibilidad y por lo tanto su eficacia antibacteriana in situ.

Lo anterior pne de manifiesto la excelente penetración in vivo del Nicotinato de norfloxacin, lo que se traduce en

una mayor efectividad en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias intracelulares estrictas o facultativas (13).

En México se han comercializado diversas fluoroquinolonas entre las que destacan la enrofloxacin, la ciprofloxacina y el nicotinato de norfloxacina. En otro estudio(14), se realiza un analisis farmacocinético comparativo de estas fluoroquinolonas en pollos de engorda de 3 semanas de edad medicandolas por via oral y utilizando cromatografia liquida de alte resoluci3n como metodo analitico por 12 horas. Las mayores concentraciones plasmaticas medias encontradas fueron para la enrofloxacin (0.7 µg/ml) seguidas de nicotinato de norfloxacina (0.3 µg/ml) y ciprofloxacina (0.12 µg/ml). La enrofloxacin también alcanzo niveles elevados en musculo, pulm3n (2:1 con respecto al plasma) piel (5:1) y gastrointestinal (50:1). El nicotinato de norfloxacina superó a las otras dos a nivel del tracto gastrointestinal (75:1) y a la ciprofloxacina en pulm3n, músculo y piel, y la ciprofloxacina alcanzo los niveles mas elevados en higado. Los resultados indican que tanto la enrofloxacin como el nicotinato de norfloxacina tienen una cinética favorable en pollos(14).

En general las fluoroquinolonas se absorben del gastrointestinal alcanzando niveles séricos maximos en 2-4 horas y logran concentraciones bacterianas en los tejidos analizados. Se pondera su uso en enfermedades bacterianas de esta especie, excluyendo los productos que por su uso en

medicina humana deben ser utilizados unicamente para dicho fin.

No obstante, fundamentados en este comportamiento cinético, se sugieren pruebas de campo en casos clínicos controlados para ajustar con mayor precisión su uso.

CONCLUSIONES:

Del estudio realizado se puede concluir los siguientes puntos:

1.- El Nicotinato de Norfloxacin tiene una biodisponibilidad mayor que la Norfloxacin Base.

2.- Con el Nicotinato de Norfloxacin se obtienen concentraciones antibacterianas por más de ocho horas.

3.- Las concentraciones tisulares del Nicotinato Norfloxacin son mayores que las de la Norfloxacin Base en la mayoría de los tejidos.

4.- Considerando la persistencia de la Norfloxacin en hígado y pulmón, como se recomienda un periodo de retiro mínimo de doce días para llegar a concentraciones de 50 ng/g (nanogramos por gramos) de tejido, considerando una vida media de 10 horas (la vida media de enrofloxacin fructua entre dos y cuatro horas).

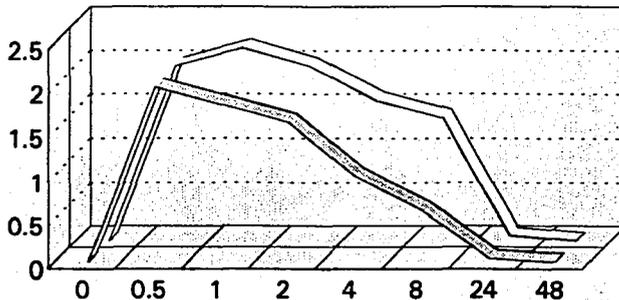
5.- A pesar de su vida media prolongada tiene una cinética de primer orden no acumulativa.

LITERATURA CITADA:

- 1.- Anadon, A., Martinez-Larraña, M. R., Diaz, M. J., Velez, C. and Bringas, P.: Pharmacokinetic and residue studies of quinolone compounds and olaquinox in poultry. Ann. Reche. Vet., 21 (Suppl. 1): 137s-144s (1990).
- 2.- Daniel T. W. and Prabhavathi B.: Structure activity relationship of the fluoroquinolones. Antimicrobial Agents Chemother., 33: 131-135 (1989).
- 3.- Dow S. W. and Papich M. G.: An up date developments. Vet. Med., July: 707-715 (1990).
- 4.-Frame G. M., Mann D. D., and Lynch M. J.: Pharmacokinetic of quinolone antibiotic danofloxacin (CP 76, 136). Abstracts of cattle, swine and poultry, in 29th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Houston, Texas, 1989: 127-128 (1989).
- 5.- Hannan, P. C. t. and Goodwin, R. F. W.: Treatment of experimental enzootic pneumonia of the pig by norfloxacin or its, 6-Chloroanalogue. Res. Vet. Sci., 49: 203-210 (1990).
- 6.- Leysen D. C., Haemers A. and Pattyn S. R.: Mycobacteria and the new quinolones. Antimicrobial Agents Chemotherapy., 33: 1-5 (1989).
- 7.-Montay, G., Tassel, J. P., Improved high-performance liquid chromatographic determination of pefloxacin and its metabolite norfloxacin in human plasma and tissue. Journal of Chromatography., 339: 214-218 (1985).

- 8.- Nouws, J. F. M., Merius, D. J., Uree, T. B., Baars, A. M. and metabolism of ciprofloxain following intravenous and oral administration to calves and pigs. Vet. Q. 10 : 156-163 (1988).
- 9.- Ocampo C. L.:Memorias del XIV Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias; Acapulco Mexico 1994.
- 10.-Pérez - Martínez J.A.: Las Quinolonas: Estructura química, mecanismo de acción y perfil de farmacología clínica. Vet. Mex. 23: 51-56 (1992).
- 11.- Sumano Lopez H.: Quinolonas y fluoroquinolonas en medicina veterinaria. Rev. Vet. Mex. 24: 83-92 (1993).
- 12.-Sumano L.H., Ocampo C.L.: Farmacología Veterinaria. Mc Graw Hill, Mexico (1990).
- 13.-Vancutsem J. G., Babish and Schwark W.S.: The Fluoroquinolone antimicrobials: Activity pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. Cornell Vet. 80: 73-186 (1990).
- 14.-Wolfson, J. S. and Hooper, D. C.: Fluoroquinolone antimicrobial agents. J. Clin. Microbiol., 2: 378-424 (1989).

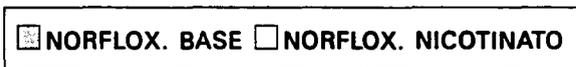
CONCENTRACION ($\mu\text{g/g}$).



18

NORFLOX. BASE	0	2	1.8	1.6	1	0.6	0.04	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	2	2.2	2	1.6	1.4	0.06	0

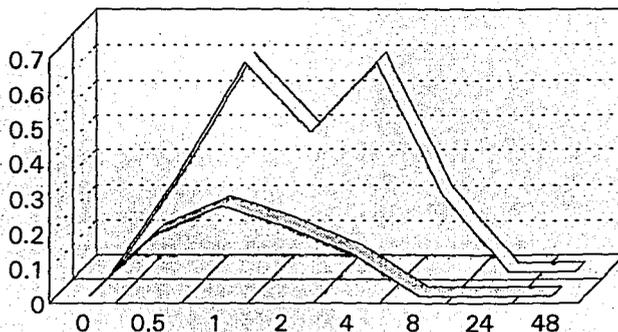
TIEMPO EN HORAS.



CONCENTRACION HEPATICA DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 10 mg/kg
 *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES

GRAFICA 1.

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$).



NORFLOX. BASE	0	0.18	0.26	0.2	0.12	0	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	0.28	0.6	0.4	0.6	0.22	0	0

TIEMPO EN HORAS.

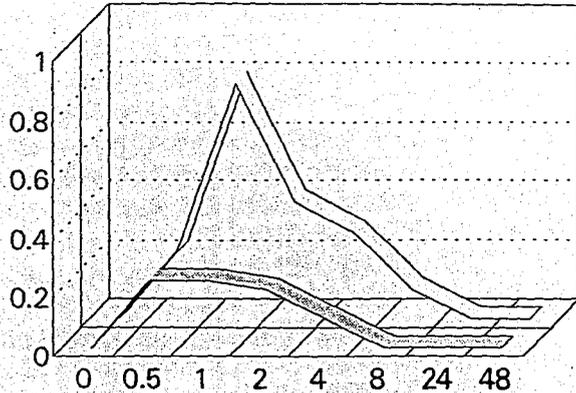
NORFLOX. BASE
 NORFLOX. NICOTINATO

CONCENTRACION SERICA DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 10 mg/kg

*CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES

GRAFICA 2.

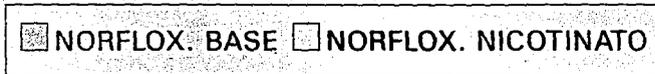
CONCENTRACION ($\mu\text{g}/\text{kg}$).



20

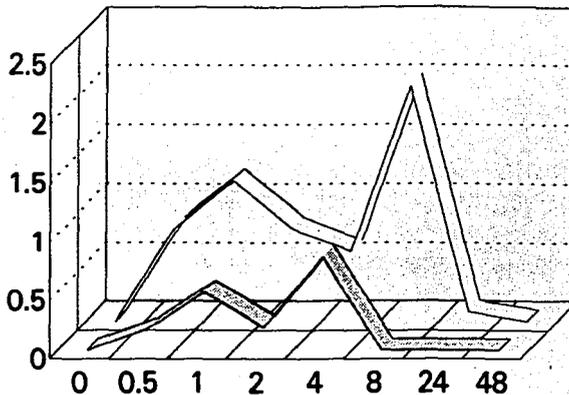
NORFLOX. BASE	0	0.23	0.23	0.2	0.1	0	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	0.23	0.8	0.4	0.3	0.1	0	0

TIEMPO EN HORAS.



CONCENTRACION MUSCULAR DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 10 mg/kg
 *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES
 GRAFICA 3

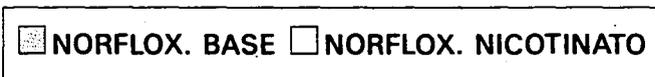
CONCENTRACION (µg/g).



21

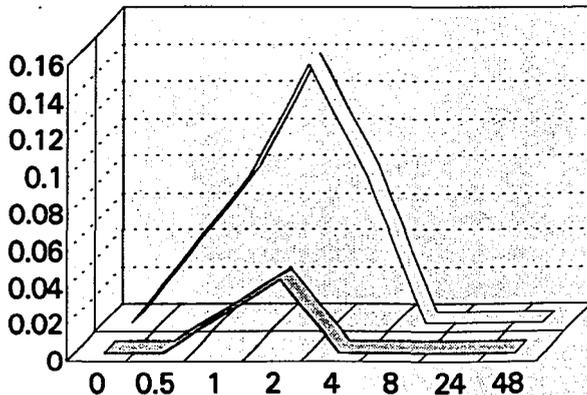
NORFLOX. BASE	0	0.18	0.5	0.2	0.8	0	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	0.8	1.2	0.8	0.6	2	0.08	0

TIEMPO EN HORAS.



CONCENTRACION PULMONAR DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 10 mg/kg
 *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES
 GRAFICA 4.

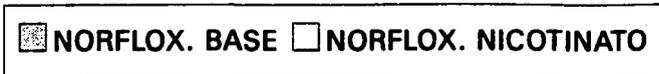
CONCENTRACION ($\mu\text{g/g}$)



22

NORFLOX. BASE	0	0	0.02	0.04	0	0	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	0.04	0.08	0.14	0.08	0	0	0

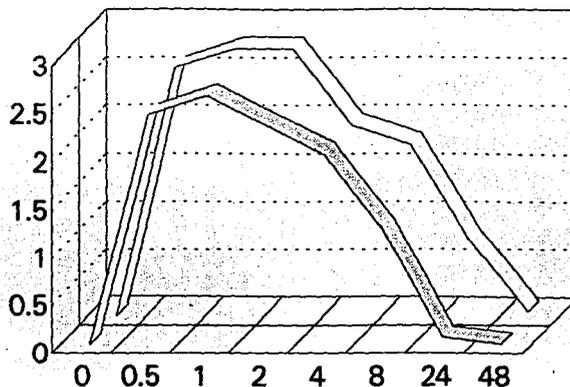
TIEMPO EN HORAS



CONCENTRACION EN BOLSA DE FABRICO DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORLFOXACINA EN AVES A DOSIS DE 10 mg/kg *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES.

GRAFICA 5

CONCENTRACION ($\mu\text{g/g}$).



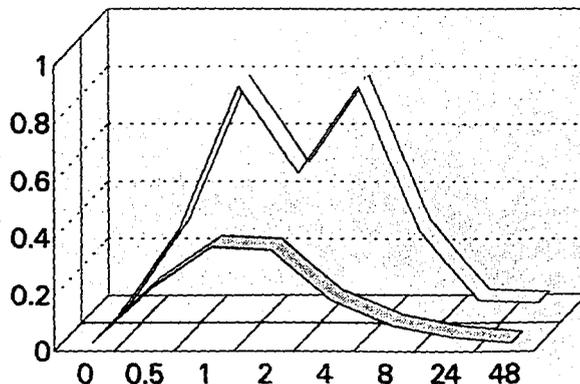
NORFLOX. BASE	0	2.4	2.6	2.3	2	1.2	0.08	0.01
NORFLOX. NICOTINATO	0	2.6	2.8	2.8	2	1.8	0.8	0.06

TIEMPO EN HORAS.

■ NORFLOX. BASE □ NORFLOX. NICOTINATO

CONCENTRACION HEPATICA DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO EN AVES A DOSIS DE 20 mg/kg.
 *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES.
 GRAFICA 6.

CONCENTRACION ($\mu\text{g/ml}$).



NORFLOX. BASE	0	0.2	0.34	0.33	0.15	0.06	0.02	0
NORFLOX NICOTINATO	0	0.3	0.8	0.5	0.8	0.3	0.05	0.04

TIEMPO EN HORAS.

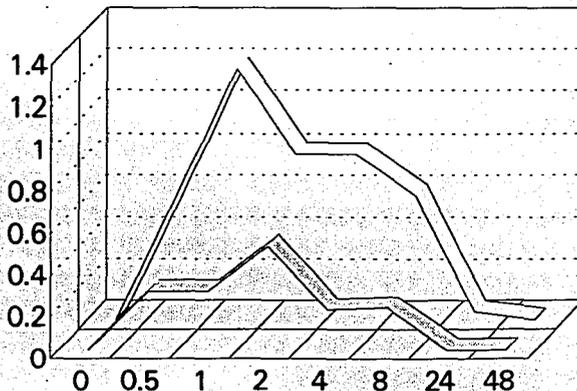
NORFLOX. BASE
 NORFLOX NICOTINATO

CONCENTRACION SERICA DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO EN AVES A DOSIS DE 20 mg/kg.

*CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES.

GRAFICA 7.

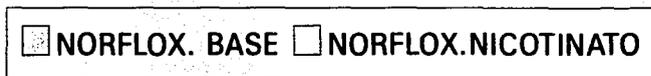
CONCENTRACION ($\mu\text{g/g}$).



25

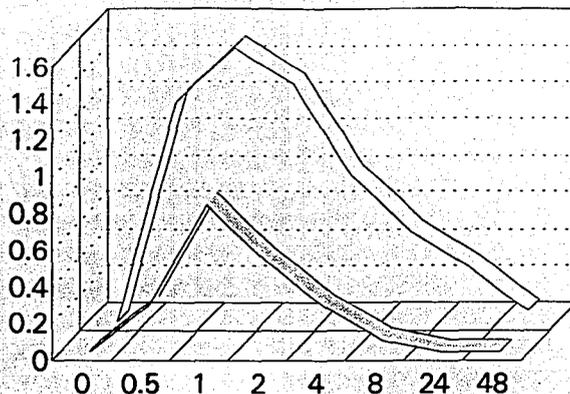
NORFLOX. BASE	0	0.28	0.28	0.5	0.19	0.2	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	0.6	1.2	0.8	0.8	0.6	0.04	0

TIEMPO EN HORAS.



CONCENTRACION MUSCULAR DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 20 mg/kg.
 *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES.
 GRAFICA 8.

CONCENTRACION ($\mu\text{g/g}$).



26

NORFLOX. BASE	0	0.25	0.8	0.5	0.25	0.06	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	1.2	1.5	1.3	0.8	0.5	0.3	0.06

TIEMPO EN HORAS.

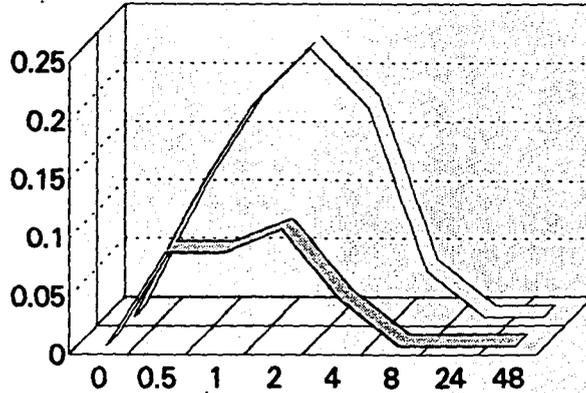
NORFLOX. BASE
 NORFLOX. NICOTINATO

CONCENTRACION PULMONAR DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 20 mg/kg

*CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES.

GRAFICA 9

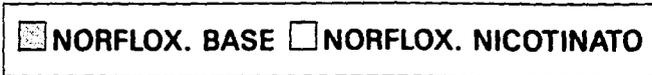
CONCENTRACION ($\mu\text{g/g}$).



27

NORFLOX. BASE	0	0.08	0.08	0.1	0.04	0	0	0
NORFLOX. NICOTINATO	0	0.1	0.18	0.23	0.18	0.04	0	0

TIEMPO EN HORAS.



CONCENTRACION EN BOLSA DE FABRICO DE NORFLOXACINA BASE Y NICOTINATO DE NORFLOXACINA EN AVES A DOSIS DE 20 mg/kg. *CADA VALOR REPRESENTA LA MEDIA DE DOS DETERMINACIONES.
GRAFICA 10.