

20



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION ANTIHELMINTICA DEL PREPARADO DE ALBENDAZOL INCLUIDO EN CICLODEXTRINA EN RUMIANTES.

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A D O P O R:

ALAIN DE ISRAEL LEWIS GARCIA

A S E S O R:

MVZ HECTOR SUMANO LOPEZ



MEXICO, D.F.

2000

283643



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

DEDICATORIA:

**A la memoria de mi amado padre, que en paz
descanse, Dón Mario Lewis Alatorre.**

AGRADECIMIENTOS:

A la Universidad Nacional Autónoma de México que es la mas magistral casa de estudios del mundo entero y en la cual he pasado los momentos mas bellos de mi vida.

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, mi segunda casa que me dio todo a cambio de nada y a la que como modesta forma de retribución le ofrezco mi eterno cariño y lealtad incondicional.

A todos y cada uno de mis maestros por llevarme de la mano en el camino de la educación profesional, dedicándome así parte de sus vidas y marcando la mía para siempre.

A mis señores sinodales:

MVZ Luis Ocampo Camberos

MVZ Froylan Ibarra Velarde

MVZ Pedro Cano Celada

MVZ Hector Sumano López

MVZ Juan Antonio Figueroa Castillo

De los cuales no he recibido mas que atenciones y gentilezas.

A la Dra. Maria José Bernal por la elaboración del producto y por su gentil trato.

A todos aquellos que creyeron en mi y comprendieron que la medicina veterinaria y zootecnia ha sido la vocación de mi vida y el único camino que debia recorrer. Como mi hermano Seylord Lewis y mi finado amigo Dón Arturo Padilla†.

Y muy especialmente a Lilia Gutiérrez por su amor, comprención y ayuda, sin la cual este documento no habría sido posible realizar.

CONTENIDO

Páginas

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
HIPÓTESIS	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIONES	17
LITERATURA CITADA	18
CUADROS	25
FIGURAS	36

RESUMEN

LEWIS GARCÍA ALAIN DE ISRAEL. EVALUACION ANTIHELMÍNTICA DEL PREPARADO DE ALBENDAZOL INCLUIDO EN CICLODEXTRINA EN RUMIANTES. Asesor. MVZ. SUMANO LÓPEZ HECTOR.

Dada la capacidad irritante del albendazol sulfóxido al aplicarse a rumiantes por vía subcutánea (SC) y en función de la posibilidad de que la formación de complejo albendazol-ciclodextrina (AC) pudiera reducir este efecto colateral sin detrimento de la actividad antiparasitaria, se consideró de utilidad llevar a cabo un ensayo clínico en vacas a fin de evaluar la hipótesis. Para tal fin se utilizaron 120 vacas Holstein-cebú divididas en tres grupos de 40 animales cada uno. El grupo 1 fue tratado con AC a una dosis única de 3 mg/kg por vía subcutánea. El grupo 2 recibió sulfóxido de albendazol comercial a la misma dosis por vía subcutánea. El grupo 3 fungió como testigo sin tratamiento. Los resultados obtenidos indican un 98% de reducción de huevos para los grupos 1 y 2 no habiendo diferencias significativas entre grupos ni tratamientos. Sin embargo si se determinaron diferencias significativas con el grupo 3 ($P < 0.5$). Asimismo, el grupo tratado con AC no presentó irritación alguna en el sitio de aplicación mientras que en los animales del grupo 2 tratados con albendazol sulfóxido se presentó una inflamación severa, en particular en tres animales. Se postula la necesidad de realizar estudios farmacocinéticos y de residuos del preparado AC antes de intentar su utilización en la clínica. En el presente trabajo se concluye que la inclusión del albendazol en las ciclodextrinas disminuye significativamente las lesiones provocadas por el antiparasitario, teniendo un efecto antihelmíntico similar al del sulfóxido de albendazol.

Palabras clave: **albendazol, ciclodextrinas, antihelmíntico, rumiantes.**

INTRODUCCION:

En este milenio la capacidad tecnológica de los países desarrollados contrasta abruptamente con el pobre desarrollo de este rubro en países denominados del tercer mundo, e incluso en los que están considerados como en "vías de desarrollo". Adicionalmente nuestro planeta se enfrenta con una explosión demográfica que ubica a la población en 10,000 millones de seres humanos para la primera década del siglo veintiuno[▼]. Estos son los marcos de referencia para uno de los problemas que han de resolverse, la producción suficiente de alimentos de alta calidad, esto es, de proteína de origen animal.

Para la producción de proteína animal, destacan los rumiantes por no competir con el hombre por los nutrientes disponibles. El rumiante puede fermentar una variedad importante de azúcares complejos, no disponibles para el hombre, en este sentido. Esta propiedad le confiere al hombre la posibilidad de hacer uso de pastizales y utilizar miles de toneladas de subproductos para su conversión en carne (1).

Para la explotación óptima de esta especie, se deben considerar los aspectos básicos de genética, reproducción, manejo, nutrición e higiene. Se reconoce que uno de los problemas más prevalentes en los rumiantes en pastoreo son las helmintiasis, tanto las gastrointestinales, como las pulmonares. Esto queda de manifiesto por el solo hecho de que los antiparasitarios en general, ocupan el primer lugar en el mercado nacional y quizás mundial (2, 3). Las mermas por uso inadecuado de programas de desparasitación puede significar la diferencia entre empresas pecuarias solventes y marginales (4).

[▼] Internet cyber web: <http://www.ordenatas.es>

Quizá una de las asociaciones más difíciles de entender a fondo sea la que existe entre los parásitos y el hospedador. En forma teórica es factible suponer que la asociación en vida libre de los parásitos con el hospedador se mantiene en equilibrio entre la población de los primeros y la salud de los segundos, requisito indispensable para que la densidad de la población animal se ajuste de manera armónica con la dinámica de un ecosistema. Es evidente que la manipulación de las poblaciones por el hombre y la zootecnia, al servicio de una mayor producción de alimento de origen animal, han roto el equilibrio parásito-hospedador provocando que las parasitosis se tornen en un grave problema para la producción. Por ello el desarrollo de los antiparasitarios tiende a inclinar la balanza hacia un extremo; el de la optimización de la conversión alimenticia en huevo, carne, leche, etc. Así pues, si la merma de un hato lechero es tan solo del 2% por parasitosis, en términos económicos-zootecnicos, la pérdida justifica el empleo de fármacos antiparasitarios (2, 5). El albendazol es uno de los antihelmínticos de más uso en México y el mundo (2).

El albendazol (metilo 5-propiltio-1 H-benzimidazol-2-il carbamato) (figura 1) es un benzimidazol-carbamato de elevada potencia y amplio espectro. Su absorción gastrointestinal es limitada, por ello se requiere una mayor dosis para efectos anti-trematódicos o bien la aplicación parenteral de la sal sulfóxido de albendazol. Tiene una vida media plasmática de 10 horas aproximadamente. Se biotransforma, casi por completo en el hígado por oxidación, hidroxilación y sulfóxidación, todo dentro del metabolismo de primer paso. Los metabolitos resultantes que destacan son el sulfóxido y el sulfonato de albendazol principalmente, ambos activos (2, 6). No obstante, se han detectado en total 9 metabolitos del albendazol. Se elimina tanto por vía fecal como urinaria. Una dosis de 20 mg/kg se elimina en su mayor proporción a las 72 horas, aunque

se detectan residuos en tejidos de 0.1 ppm a los 12 días. Empero, los residuos de albendazol desaparecen de los tejidos e hígado antes de lo que sucede con el febantel, el febendazol y el oxfendazol. Se ha documentado que esta larga permanencia en el organismo es una de las bases de la eficacia del albendazol. Esta misma dosis de 20 mg/kg logra una máxima actividad de los metabolitos activos (sulfona y sulfóxido), así como pequeñas cantidades del compuesto progenitor a las 15-24 horas, alcanzando una concentración terapéutica altamente eficaz de 5.5 µg/ml. Sin embargo, se logra una eficacia antihelmíntica máxima tan solo a una dosis de 2.5 a 7.5 mg/kg por vía oral. No existen preparados de albendazol base para aplicación parenteral. El albendazol sulfóxido que se expende para aplicación subcutánea es en extremo irritante dado su pH tan bajo, necesario para su disolución (aproximadamente 2.5 - 3.0) Aunque se recomienda que el sulfóxido de albendazol se aplique solo por vía subcutánea para evitar necrosis muscular se reconoce que no es excepcional encontrar animales con reacciones locales severas e incluso necrosis, a pesar de la aplicación subcutánea[^].

Hasta hace unos años la mayoría de los preparados de albendazol estaban diseñados para aplicación oral dado que el rumen sirve como reservorio que va liberando sostenidamente el albendazol, ejerciendo su eficaz acción antiparasítica por varios días (2).

En estudios de campo se ha demostrado repetidamente su eficacia. Por ejemplo, en un estudio se le utilizó por tres años con más de mil reses con excelentes resultados en el control de nemátodos tanto gastrointestinales como pulmonares y trematodos. Esta aprobado internacionalmente para el control y tratamiento de infestaciones en bovinos por: *Haemonchus sp.*, *Trichostrongylus sp.*, *Strongyloides sp.*, *Trichuris sp.*, *Ostertagia sp.*, *Cooperia sp.*,

[^] Comunicación personal: MVZ Miguel Angel Zamora Q. PiSA agropecuaria; MVZ Hector Sumano L.. FMVZ. UNAM; :MVZ Luis Ocampo C. FMVZ. UNAM.

Nematodirus sp., *Bunostomum sp.*, *Oesophagostomum sp.*, *Chabertia sp.*, *Dictyocaulus sp.*, *Fasciola hepatica* (adultos y a dosis de 10 mg/kg) y *Moniezia expansa*. Es también muy eficaz contra nematodos, cestodos y trematodos de ovinos y caprinos. El albendazol tiene actividad en contra de larvas, incluyendo formas hipobioticas (en desarrollo suspendido) (2, 6).

En estudios toxicológicos se ha logrado generar una baja incidencia de teratogenicidades en ovejas a dosis de 15 mg/kg administrado en varias ocasiones y solo si se administra al principio de la gestación. Las principales lesiones que induce el albendazol se sitúan en los huesos largos, pelvis y articulaciones. No se detectaron lesiones en el sistema nervioso. Hay que resaltar que, la administración de albendazol en esas condiciones (dosis altas durante la organogénesis) no es recomendable, pero posterior al primer tercio de gestación, no existen informes de inducción de teratogénesis. Debe quedar claro que no se ha demostrado teratogenicidad en bovinos; estos parecen ser refractarios a dicho efecto (6).

Se soportan sin efectos adversos dosis de 45 mg/kg, aunque se logra un ligero porcentaje de mortalidad a dosis de 300 mg/kg, esto es por lo menos 30 veces la dosis máxima terapéutica (6).

Es importante destacar que al aplicar albendazol o cualquier benzimidazol se debe guardar un riguroso tiempo de retiro, como lo indica las normas. A estos compuestos y las fracciones unidas a tejidos se les puede implicar en algunos problemas de salud pública. El período de retiro aceptado en la Comunidad Europea es de 10 días para ovinos o caprinos y de 14 días para bovinos (6-9).

Entre los antihelmínticos existe un amplio grupo que manifiesta poca solubilidad en medios acuosos, tales como el fluido intestinal o el plasma sanguíneo. Se pueden destacar albendazol, mebendazol, pamoato de pirantel, pamoato de pirvinium y tiabendazol, los cuales, debido a su problema de baja biodisponibilidad, el pamoato de pirantel, pamoato de pirvinium y tiabendazol son utilizados para atacar infestaciones gastrointestinales (5, 9, 10, 11), pero su aplicación conduce a los efectos secundarios indeseables ya mencionados, amén de que se desconocen los tiempos de retiro de rastro, esenciales en este caso si se toma en cuenta que la irritación tisular puede secuestrar al producto (7, 9)

Se ha planteado en la última década que no solo es necesario encontrar nuevos medicamentos, en ocasiones el vehículo o diseño farmacéutico puede generar alternativas de mejor actividad (6). Así pues, es necesaria la búsqueda de nuevas formulaciones que eviten reacciones adversas. Una de las soluciones que se proponen en este ensayo es el uso de albendazol incluido en ciclodextrina (7- 8).

Las ciclodextrinas (CD) fueron descubiertas en 1891 por Villiers, quien las aisló como producto de degradación parcial del almidón, a partir de un cultivo de *Bacillus amilobacter*, llamó a estas sustancias celulosina y descubrió que por lo menos había dos clases diferentes. Posteriormente en 1903, Schardinger (5) publicaba datos similares para la β -CD, que coincidía con lo informado por Villiers, con lo que se confirmaban como oligosacáridos cíclicos. Entre 1903 y 1911, Schardinger (5) consiguió aislar al *Bacillus macerans*, el cual entre otras bacterias produce la enzima generadora de las ciclodextrinas, la cicloglicosiltransferasa (CGTasa). Hasta mitades de los años treinta se realizaron varios trabajos sobre las ciclodextrinas cíclicas, relativos a su tamaño, estabilidad, clasificación y algunos otros aspectos (12-14)

Desde mitad de los años treinta y hasta los setenta, se logró establecer la estructura de las CD, se estudiaron las posibilidades de formación de complejos de inclusión, se prepararon derivados y se utilizaron como modelos enzimáticos. En 1938 Freudenberg (5) publicó que las ciclodextrinas están constituidas por moléculas de glucosa unidas entre si por enlaces 1-4 glucosídicos, y entre 1948 y 1950 junto con Cramer (5) determinaron los pesos moleculares de las tres ciclodextrinas más comunes, α , β y γ ciclodextrinas, las cuales están constituidas por 6, 7 y 8 unidades de glucosa, respectivamente, así como sus propiedades de reactividad química tales como oxidación e hidrólisis, (15, 16, 17, 18). Antes de los años cuarenta cuando se hablaba de complejos de inclusión se referían al estado sólido. En 1942, French (19) comienza el estudio de interacciones en disolución acuosa empleando α , β y γ ciclodextrinas). Posteriormente en 1948, Freudenberg (5) ratifica que estas moléculas cíclicas pueden formar complejos de inclusión, esta posibilidad llevo en la década de los cincuentas a realizar estudios sistemáticos sobre la formación de los mismos (20, 21). Cram (5) en la decada de los cincuentas encontró que la cicloamilosa por si misma manifiesta actividad catalítica en algunas reacciones de hidrólisis y decarboxilación, entre otras. El comportamiento de las ciclodextrinas como bases de Lewis (5) fue probado así como su efecto en reacciones ácido-base y redox (22, 23), se determinó su forma toroidal a partir de estudios de difracción de rayos X (24), y se comenzó su estudio como modelo de sistemas más complicados (25). Para los años 60 ya se sabia que las ciclodextrinas tenian una actividad hidrófoba con los bordes exteriores hidrofílicos .

En general, la mayor parte de los estudios de los complejos de inclusión realizados hasta la segunda mitad de los años 50 se basaron principalmente en imitar la función de las enzimas como catalizadores específicos para ciertas reacciones (26), pero la importancia de los efectos estéricos no habia sido tomada en cuenta, sin embargo a finales de la siguiente década se empiezan a

considerar, a partir de entonces se convierte en un factor fundamental en todos los complejos de inclusión estudiados (27). En la misma década se descubre la existencia en mucho menor cantidad de otras ciclodextrinas derivadas de la degradación parcial del almidón, las constituidas por 9, 10, 11, 12 y 13 unidades de glucosa, llamadas δ , ϵ , ζ , η y θ (28 - 29) y se inicia la investigación sobre los factores involucrados en la formación de dichos complejos, su estabilidad y estequiometría (30 - 32). Una aportación importante fue el estudio sobre la formación de puentes intramoleculares de hidrógeno que estabilizan su estructura, lo cual les confiere la capacidad de ser utilizados como modelos enzimáticos o como catalizadores (33 - 40) y consecuentemente se comienzan a sintetizar ciclodextrinas químicamente modificadas que pueden simular mejor los centros activos de las enzimas (41 - 42).

En 1976 Tubushi (5) obtiene la primer ciclodextrina tipo "capped"* (43), a partir de este momento un buen número de ciclodextrinas modificadas han sido sintetizadas y usadas con distintas finalidades, tales como modelos enzimáticos, para aumento de la superficie hidrófoba de la cavidad o sencillamente para variar algunas características no propicias para algún estado en particular (44-53). Posteriormente se iniciaron los estudios *in vivo* sobre su toxicidad, en la actualidad se conocen muchas propiedades de las ciclodextrinas las cuales son importantes en el proceso de complejación. En el cuadro 1 se resume algunas de las principales características de las β ciclodextrinas y en la figura 2 se presenta su fórmula estructural.

* Con capa.

HIPOTESIS:

El preparado de albendazol-ciclodextrinas presenta una eficacia antihelmíntica similar o superior a la del sulfóxido de albendazol comercial^{*}

El preparado de albendazol-ciclodextrina no irrita cuando se aplica vía subcutánea en vacas.

^{*} Novox ® Laboratorios PiSA agropecuaria. S.A de C.V.

OBJETIVOS

1.- Comparar la eficacia clínica antihelmíntica en vacas del preparado de albendazol-ciclodextrina aplicado por vía subcutánea con lo correspondiente para el preparado de sulfóxido de albendazol comercial.

2.- Comparar la capacidad irritante del preparado albendazol-ciclodextrina aplicado por vía subcutánea con lo correspondiente para el preparado de sulfóxido de albendazol comercial.

MATERIAL Y METODOS:

Se utilizaron 3 grupos de 40 vacas Holstein-Cebú doble propósito, de aproximadamente 350-500 kg de peso, con edades entre 1 a 7 años. Los animales se ubicaron en el rancho "Don Victor" localizado en Acatlipa², estado de Morelos. El historial de todos estos animales indicó que nunca habian sido desparasitados. Los grupos se integraron aleatoriamente de la siguiente manera:

GRUPO 1.- Con 40 vacas a las que se tomó muestras de heces para su examen coproparasitológico en el Laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, mediante la técnica de McMaster (54).

Una vez obtenida la cuenta de huevos de estrogilidos por gramo de heces, se procedió a la aplicación del preparado de albendazol-ciclodextrina a razón de 3 mg/kg (1 ml/10 kg de peso) por vía subcutanea (20 vacas en la tabla de el cuello y 20 en el anca). Se realizaron muestreos de heces cada 7 días por dos ocasiones consecutivas y posteriormente a los 2 meses para realizar nuevamente exámenes coproparasitológicos para conteo de huevos.

Previo a la aplicación del fármaco y con ayuda de un Vernier se midió el grosor de la piel en la región en la cual se aplicó la inyección, midiéndose al día siguiente el grosor de la piel en la región en la cual se aplicó la inyección.

² Perteneciente al municipio de Cuernavaca, Morelos.

GRUPO 2.- Los procedimientos fueron semejantes a los del grupo 1, pero con la variante de que el fármaco aplicado fué el sulfóxido de albendazol aplicado a la misma dosis señalada, siendo el producto Novox® (lo que equivale a un volúmen de 1 ml / 50 kg de peso).

GRUPO 3.- Testigo no tratado, pero que siguió lo estipulado para los demás en cuanto a exámenes coproparasitológicos.

Se analizaron los datos mediante estadística descriptiva y se les sometió a pruebas de Kruskal-Wallis y prueba de Dunn para muestras no pareadas para identificar un nivel de diferencia entre medias significativo (>95% de confiabilidad).

RESULTADOS:

En los cuadros 2, 3 y 4 se muestran los datos obtenidos de los muestreos de heces realizados a partir del día en que se aplicó el fármaco, entre los cuales no hay diferencias significativas entre el grupo 1 y 2 pero si de estos dos contra el grupo tres (testigo) cuadro 5, en los grupos 1 y 2 es estadísticamente significativa la diferencia existente en el conteo de huevos por gramo de heces previo a la aplicación y los dos conteos posteriores a la misma.

En el cuadro 6 se presenta un resumen de los datos estadísticos relevantes de la disminución del número de huevos. En la figura 3 se detalla la forma en que se reduce el número de huevos en los grupos 1 y 2, comparativamente con lo que ocurre en el grupo testigo (grupo 3) no tratado.

Por otra parte en los cuadros 7, 8, 9 y 10 se muestran los datos obtenidos de las mediciones de la reacción cutánea sufrida por los animales posterior a la aplicación de los fármacos y en el cuadro 11 se detallan las medias y desviaciones estandar de las reacciones cutáneas a la aplicación del albendazol - ciclodextrinas (grupo 1) y albendazol - sulfóxido (grupo 2) figuras 4 y 5.

Vale la pena destacar que en el grupo 2, tratado con Novox® (sulfoxido de albendazol a una dosis de 3 mg/kg) se presentaron 3 casos de inflamación severa y persistente que culminó en uno de los casos con necrosis y pérdida

del área cutánea, con cicatrización de segunda intención y una duración de la lesión de 48 días.

La comparación de las medias de las reacciones inflamatorias, en términos de mm de grosor de la piel mediante pruebas de Kruskal-Wallis y Dunn, revela una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.01$) indicativa de una notable reacción inflamatoria en el grupo 2 y virtualmente nula en el grupo 1, mismo que no difirió del grupo testigo no tratado ($P > 0.05$).

DISCUSIÓN

Las parasitosis son uno de los grandes problemas a los que se han tenido que enfrentar los productores de carne y leche bovina. En la actualidad una empresa de este rubro que se considere competitiva debe ofrecer carne de inmejorable calidad y esto incluye la ausencia de residuos de fármacos en las canales. En este sentido, el sulfóxido de albendazol, por la irritación que induce, hace más factible el que se generen residuos en los sitios de aplicación, que el albendazol incluido en β -ciclodextrina, producto que no indujo inflamación alguna.

Asimismo, la necesidad de contar con formulaciones antiparasitarias apropiadas es fundamental para mantener controladas las parasitosis ya que este problema es una de las mayores causas de pérdidas económicas (43). En este sentido es factible ponderar a la ivermectina como la mejor opción en la actualidad, tanto por su espectro como por su potencia. Sin embargo, a diferencia de las ivermectinas, el albendazol si tiene un efecto importante contra fasciolas (2).

El reto para los benzimidazoles y en particular para el albendazol era la solubilización y diseño farmacéutico de un preparado que fuera inyectable. El derivado sulfóxido de albendazol tiene un pH de 3.5 y solo a esta acidez se puede disolver, siendo claramente un preparado no-fisiológico. Así pues, existe una tendencia en la industria farmacéutica a realizar algunos intentos para resolver el problema que representa la baja absorción de los antihelmínticos denominados benzimidazoles. Por ejemplo, se han estudiado otras alternativas incorporando los principios activos en dispersiones sólidas, su administración junto con cimetidina o la disminución en el tamaño de la partícula (44-46). Asimismo, se han realizado investigaciones con mebendazol y ciclodextrinas,

evaluando la velocidad de disolución de una fórmula sólida preparada por distintas técnicas (47, 48). Por estas razones resulta importante considerar la formación de complejos (*complejación*) de estos fármacos con cicloamilosas como una forma de mejorar su biodisponibilidad (5).

En los últimos quince años las ciclodextrinas han sido motivo de estudio debido a sus aplicaciones en muchos campos de la química, considerando su capacidad para formar sistemas supramoleculares se facilita el estudio de procesos complicados mediante sistemas más sencillos como es el caso del estudio de la naturaleza de las fuerzas responsables de la formación de complejos de inclusión (5).

En este caso en particular no se evaluó directamente el efecto de la biodisponibilidad, estudio que resultará esencial para una segunda fase del desarrollo del albendazol-ciclodextrina. Empero, se obtuvieron mejores resultados en cuanto a la disminución de los efectos secundarios del albendazol al ser aplicado subcutáneamente, disminuyendolos en un 98% (irritación en el sitio de aplicación), sin menoscabo de la eficacia.

CONCLUSIONES:

La inclusión del albendazol en las ciclodextrinas disminuyó significativamente las lesiones provocadas por el antiparasitario, teniendo un efecto antihelmíntico similar al del sulfóxido de albendazol.

LITERATURA CITADA:

- 1.- Pérez DM. Manual Sobre Ganado Productor de Leche. Ed.Diana. México 1982.
- 2.- Sumano LH. Farmacología Clínica en Bovinos. Ed. Trillas, México D.F. 1985.
- 3.-Pijoan A, Tortora P. Principales Enfermedades de los Ovinos y Caprinos. Ed. Coordinación de Posgrado FES. Cuahutitlan. UNAM: México 1986.
- 4.- Wards E, Breckendrige AM. Clinical Pharmacokinetics of Anthelmintics Drugs . Clin. Pharmacokinetics. 79 (1988) 67.
- 5.- Bernard B.M.J. Interacciones Intermoleculares y Aspectos Termodinamicos de las Reacciones de Complejación entre Ciclodextrinas y algunos Antihelminticos.Asesor: David Díaz. Facultad de Química . México 1998.
- 6.- Sumano LH, Ocampo CL. Farmacología Veterinaria 2^a ed. McGraw-Hill Interamericana. México 1997.
- 7.- Kempthorne R, Familton AS, McAnulty W. The effect of albendazole controlled release capsules and moxidectin injection treatment on faecal egg count and body weight of 18 month old ewes in the autumn. Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production 1996; **56**: 87-90
- 8.- Gemmel MA, Johnstone PD, Oudemans. Significance of Particle Size of mebendazole concentrations in the treatment of the tapeworm infections J.Pharm. Pharmacol 1985; **37**: 659.

- 9.- Sanyal-PK Effect of single and divided dose administration on the pharmacokinetics of albendazole in sheep and goat. Veterinary-Journal. 1998, 155: 3, 311-316.
- 10.- Campos-Ruelas-R; Limon-Navarro-E; Saenz-Flores-MA Efficacy in sheep of oxfendazole and albendazole alone and simultaneously dosed against nematodes resistant and susceptible to thiabendazole. Tecnica-Pecuaria-en-Mexico. 1997; **35**: 47-51.
11. Ward JK., Ferguson DL, Parkhurst AM, Berthelsen J, Nelson MJ. Internal parasite levels and response to anthelmintic treatment by beef cows and calves. Journal of animal science. 1991; **69**:917-922.
- 12.- Ulmann M, Trogus C, Hess K. The α -dextrin of Schardinger. Ber. 1932; **26**:3486
- 13.- Ulmann M. The molecular size of the α -dextrin of Schardinger (α -di and α -tetraamilosa). Osmotic studies on dilute solution of polymeric corbohidrates. Biochem 1932; **682**:5477
- 14.- Hess K, Trogusand C, Ulmann M. The α -dextrin of Schardinger. Z. Physik Chem 1933; **1**:3199
- 15.- Freudenberg K, Cramer F. Constitution of Schardinger dextrans α , β and γ . Z Naturforsch. 1948; **464**: 1036
- 16.- Freudenberg K, Cramer F. Schardinger Dextrans from Starch. Chem. Ber. 1950; **296**:9924

- 17.- Freudenberg K, Rapp W. Starch and the Schardinger dextrans. Ver. 1936; **2041**:8172
- 18.- Myrbäck K, Jarnstrom T. Schardinger dextrans II. Calculation of the acid hydrolysis. Arkiv kemi 1949; **129**:6986
- 19.- Fench D, Rundle RE. The molecular weight of the Schardinger alpha and beta dextrans J. Am. Chem. Soc 1942; **64**: 1651.
- 20.- Cramer F. Occlusion compounds. Angew. Chem. 1952; **64**:437
- 21.- Cramer F, Martin F. Occlusion compounds XI. Regularities on the formation of adducts of cyclodextrin. Chem Ber. 1957; **90**:2561
- 22.- Broser W, Lautsch W. Inclusion compounds and compounds with enclosures in solution. Z. Naturforsch. 1954; **8**:711.
- 23.- Cramer F. Occlusion compounds. V. Basic catalysis by intramolecular hollow spaces. Chem Ber. 1953; **86**:1576
- 24.- James WM, French D, Rundle RE. The Schardinger dextrans IX. Structure of the cyclohexaamylose-iodine. Act Cryst. 1959; **12**:385
- 25.- Thoma JA, French D. Studies on the Schardinger dextrans. X. The interaction of cyclohexaamilose, iodine, and iodide. Part I. Spectrophotometric Studies.
- 26.- Cramer F, Dietsche W. Occlusion compounds XVI. Stereospecific reactions with inclusion compounds. Chem Ber. 1959; **92**:1739

- 45.- Bekhti A, Pittrote J. Cimetidine increases serum mebendazole concentrations, implications for treatment of hepatic hidatid cyst. *Br. J. Clin Pharma.* 1987; **24**:390
- 46.- Chiba Y, Kohri N, Iseki A, Miyazaki K. Improvement of dissolution and bioavailability for mebendazole, an agent for human Echinococcosis, by preparing solid dispersions with P.E.G. *Chem.Pharm. Bull.* 1991;**39**:2158
- 47.- Kata M, Papp L. Study of products containing mebendazole and beta.ciclodextryn. *Pharmazie.* 1987; **42**:67
- 48.- Chun IK, Park IS. Solubilization and dissolution enhancement of benzimidazole anthelmintic drugs by cyclodextrins complexation. *Yakhan Hoechi* 1993;**37**
- 49.- Cox G, Turrón S, Chen M. Intramolecular exciplex emission from aqueous gamma-CD solutions. *J.Am.Soc.* 1984; **106**:422
- 50.- Gelb RI, Schwartz LM, Laufer DA. Acid dissociation of cyclooctaamylose. *Bioorg. Chem.* 1982; **11**:274
- 51.- Szejtli J. The metabolism, toxicity and biological effects of cyclodextrins. *Topics in Pharm. Sci.* 1987;**151**:23
- 52.- Atwood JL. *Encyclopedia of physical science and technology.* Vol6 (1987) Academia Press. Inc. 583-594

53.- Coleman AW, Nicolis J, Keller N. Aggregation of cyclodextrins an explanation of the abnormal solubility of beta-cyclodextrins J.Inc.Phenom.Molec.Recog.Chem 1992; **13**:139

54.- Acevedo A, Quintero MT. Manual de laboratorio de parasitología veterinaria. Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. 1990.

55.- The Merk Index on CD-ROM. Vers. 12.1. 1996 by Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

Cuadro 1

Algunas de las principales características de las β ciclodextrinas (49-53)

Característica	Valor
Peso molecular (g/mol)	1135
Número de glucosas	7
Volumen interior (μ^3)	262
Solubilidad en agua (g/100ml)	1.85
Solubilidad en DMSO (g/100ml)	35
Moléculas de agua incluidas	11
Momento dipolar (D)	2.311
pK _a	12.2

Cuadro 2

Grupo 1. Conteos de huevos por gramo de heces el día de la aplicación del fármaco y dos muestreos cada 7 días y uno a los dos meses

Animal #	Muestreo día 0 Huevos/g de heces	Muestreo día 7 Huevos/g de heces	Muestreo día 14 Huevos/g de heces	Muestreo día 60 Huevos/g de heces
2 ^o	50	0	0	100
3	100	0	0	150
4	100	0	0	50
5	150	0	0	50
6	50	0	0	50
7	50	0	0	100
8	100	0	0	100
9	150	0	0	100
10	150	0	0	50
11	100	0	0	50
12	300	50	0	50
13	150	0	0	50
14	600	100	100	100
15	150	0	0	50
16	200	0	0	50
17	100	0	0	50
18	50	0	0	100
19	100	0	0	100
20	150	0	0	50
21	150	0	0	50
22	150	0	0	100
23	150	0	0	150
24	150	0	0	50
25	150	0	0	50
26	150	0	0	50
27	500	100	100	150
28	400	0	0	100
29	150	0	0	100
30	150	0	0	50
31	150	0	0	50
32	150	0	0	50
33	150	0	0	50
34	150	0	0	100
35	150	0	0	50
36	150	0	0	50
37	150	0	0	50
38	150	0	0	100
39	150	0	0	100
40	600	50	50	100
\bar{x}	171,25	7,5	6,25	75
DE	131,5039	24,15229	23,17022	32,02563

^o Al animal marcado con el número uno, no se le considero ya que no habia presencia de huevos en las heces.

Cuadro 3

Grupo 2. Conteos de huevos por gramo de heces el día de la aplicación del fármaco y dos muestreos cada 7 días y uno a los dos meses

Animal #	Muestreo día 0 Huevos/g de heces	Muestreo día 7 Huevos/g de heces	Muestreo día 14 Huevos/g de heces	Muestreo día 60 Huevos/g de heces
1	150	0	0	50
2	100	0	0	100
3	150	0	0	150
4	100	0	0	50
5	150	0	0	50
6	50	0	0	50
7	50	0	0	100
8	100	0	0	100
9	150	0	0	100
10	150	0	0	50
11	100	0	0	50
12	150	0	0	50
13	150	0	0	50
14	600	100	100	100
15	150	0	0	50
16	200	0	0	50
17	150	0	0	50
18	150	0	0	50
19	600	100	100	100
20	150	0	0	50
21	150	0	0	50
22	150	0	0	100
23	150	0	0	150
24	150	0	0	50
25	150	0	0	50
26	160	0	0	50
27	500	100	100	150
28	400	0	0	100
29	150	0	0	100
30	150	0	0	50
31	150	0	0	100
32	150	0	0	150
33	500	100	100	100
34	150	0	0	50
35	150	0	0	50
36	150	0	0	50
37	150	0	0	100
38	150	0	0	150
39	150	0	0	50
40	150	0	0	50
\bar{x}	187,75	10	10	77,5
DE	132,8289	30,38218	30,38218	35,71612

Cuadro 4

Grupo 3. Conteos de huevos por gramo de heces durante los cuatro muestreos

Animal #	Muestreo día 0 Huevos/g de heces	Muestreo día 7 Huevos/g de heces	Muestreo día 14 Huevos/g de heces	Muestreo día 60 Huevos/g de heces
1	100	100	100	150
2	200	250	150	200
3	50	150	250	200
4	100	100	250	250
5	150	150	250	250
6	50	100	250	250
7	200	200	150	150
8	100	100	200	250
9	150	150	150	300
10	150	150	200	250
11	100	100	250	300
12	150	100	200	200
13	150	150	250	150
14	600	500	250	300
15	150	200	200	250
16	200	200	200	150
17	150	150	200	200
18	150	150	150	250
19	100	100	150	250
20	50	100	200	300
21	150	150	200	200
22	150	150	150	250
23	100	100	200	200
24	150	150	250	250
25	150	150	250	250
26	150	150	250	250
27	500	200	200	250
28	400	400	200	300
29	150	150	200	250
30	150	150	150	200
31	150	150	200	200
32	150	150	250	300
33	150	150	250	250
34	100	100	250	250
35	50	50	250	200
36	150	150	200	200
37	100	100	150	300
38	150	150	250	250
39	150	150	250	250
40	150	150	250	300
\bar{x}	150	156,25	208,75	237,5
DE	107,5365	78,59952	42,19536	44,93585

Cuadro 5

Promedios y desviaciones estándar de los conteos de huevos/gramo de heces
de los tres grupos muestreados

Variable	Huevos/gramo de heces		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Muestreo día 0			
\bar{x}	171.25	187.75	150
DE	131.50	132.83	107.53
Muestreo día 7			
\bar{x}	7.5	10	156.25
DE	24.5	30.38	78.59
Muestreo día 14			
\bar{x}	6.25	10	208.75
DE	23.17	30.38	42.20
Muestreo día 60			
\bar{x}	75	77.5	237.5
DE	32.0	35.71	44.93

Cuadro 6

Datos estadísticos obtenidos de la comparación de los conteos de huevos del primer muestreo (día 0) contra los conteos de huevos posteriores a la aplicación de los fármacos (día 7) por medio de la prueba de Kruskal Wallis y la prueba de Dunn

Grupo 1. Conteo de huevos por gramo de heces día 0 vs día 7	
SE= 5.21	P< 0.05
Grupo 2. Conteo de huevos por gramo de heces día 0 vs día 7	
SE= 5.25	P< 0.05
Grupo 3. Conteo de huevos por gramo de heces día 0 vs día 7	
SE= 5.28	P> 0.05

SE- error estándar

Cuadro7

Grupo 1.- Grosor de la piel de los animales en el anca el día de la aplicación del fármaco y un día posterior a la misma

Animal #	Grosor a la aplicación (mm)	Grosor al día siguiente de la aplicación (mm)	Aumento en el grosor de la piel (mm)
1	29	30	1
2	27	28	1
3	26	26	0
4	25	28	3
5	26	26	0
6	28	28	0
7	40	42	2
8	20	20	0
9	25	30	5
10	26	26	0
11	28	28	0
12	20	21	1
13	20	20	0
14	26	28	2
15	28	30	2
16	26	38	12
17	28	38	10
18	25	37	12
19	26	31	5
20	28	29	1
\bar{x}	26,35	29,2	2,85
DE	4,196176	5,890224	3,977238

Cuadro 8

Grupo 1.- Grosor de la piel de los animales en el cuello el día de la aplicación del fármaco y un día posterior a la misma

Animal #	Grosor a la aplicación (mm)	Grosor al día siguiente de la aplicación (mm)	Aumento en el grosor de la piel (mm)
21	20	20	0
22	31	31	0
23	20	20	0
24	20	20	0
25	38	38	0
26	39	41	2
27	36	36	0
28	35	37	2
29	40	48	8
30	20	25	5
31	25	25	0
32	26	27	1
33	28	31	3
34	26	28	2
35	28	28	0
36	20	25	5
37	26	26	0
38	28	32	4
39	26	29	3
40	28	34	6
\bar{x}	28	30,05	2,05
DE	6,617362	7,344708	2,438183

Cuadro 9

Grupo 2.- Grosor de la piel de los animales en el anca el día de la aplicación del fármaco y un día posterior a la misma

Animal #	Grosor a la aplicación (mm)	Grosor al día siguiente de la aplicación (mm)	Aumento en el grosor de la piel (mm)
1	35	52	17
2	37	59	22
3	52	60	8
4	39	55	16
5	34	50	16
6	42	54	12
7	40	56	16
8	20	61	41
9	25	65	40
10	26	63	37
11	28	61	33
12	20	62	42
13	20	65	45
14	21	55	34
15	20	54	34
16	30	52	22
17	32	58	26
18	30	54	24
19	21	50	29
20	31	54	23
\bar{x}	30,15	57	26,85
DE	8,916425	4,74619	10,94616

Cuadro 10

Grupo 2.- Grosor de la piel de los animales en el cuello el día de la aplicación del fármaco y un día posterior a la misma

Animal #	Grosor de la piel al momento de la aplicación (mm)	Grosor de la piel al día siguiente de la aplicación (mm)	Diferencia de grosor de la piel (mm)
21	31	54	23
22	31	58	27
23	20	58	38
24	20	60	40
25	38	61	23
26	39	60	21
27	36	59	23
28	35	56	21
29	32	52	20
30	29	54	25
31	27	58	31
32	26	57	31
33	35	53	18
34	39	61	22
35	32	62	30
36	31	63	32
37	35	60	25
38	38	58	20
39	31	52	21
40	29	49	20
\bar{x}	31,7	57,25	25,55
DE	5,535531	3,809614	6,202504

Cuadro 11

Cuadro comparativo de medias y desviaciones estándar del grosor de la piel de los animales antes y después de las aplicaciones de los fármacos entre el grupo 1 y grupo 2

Grosor de la piel (mm)	Grupo 1		Grupo 2	
	Promedio	Desv. est	Promedio	Desv. est
ANCA				
Grosor inicial de la piel	26.35	4.19	31.15	8.91
Grosor de la piel posterior a la aplicación.	29.2	5.89	57	4.74
Aumento del grosor	2.85	3.97	26.85	10.94
CUELLO				
Grosor inicial de la piel	28	6.61	31.7	5.53
Grosor de la piel posterior a la aplicación.	30.05	7.34	57.25	3.8
Aumento del grosor	2.05	2.43	25.55	6.2

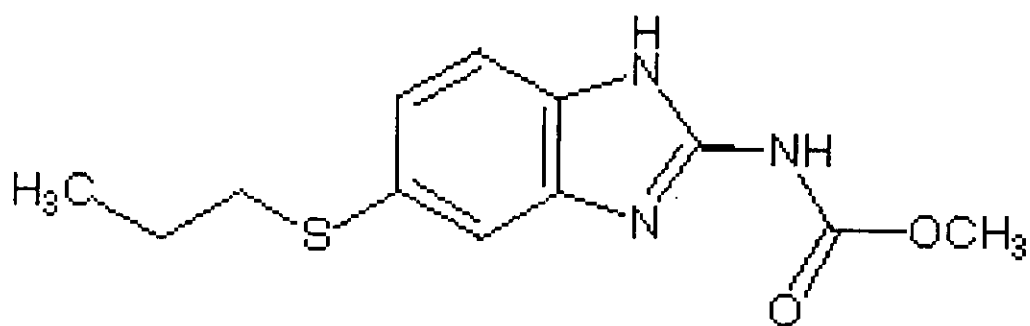
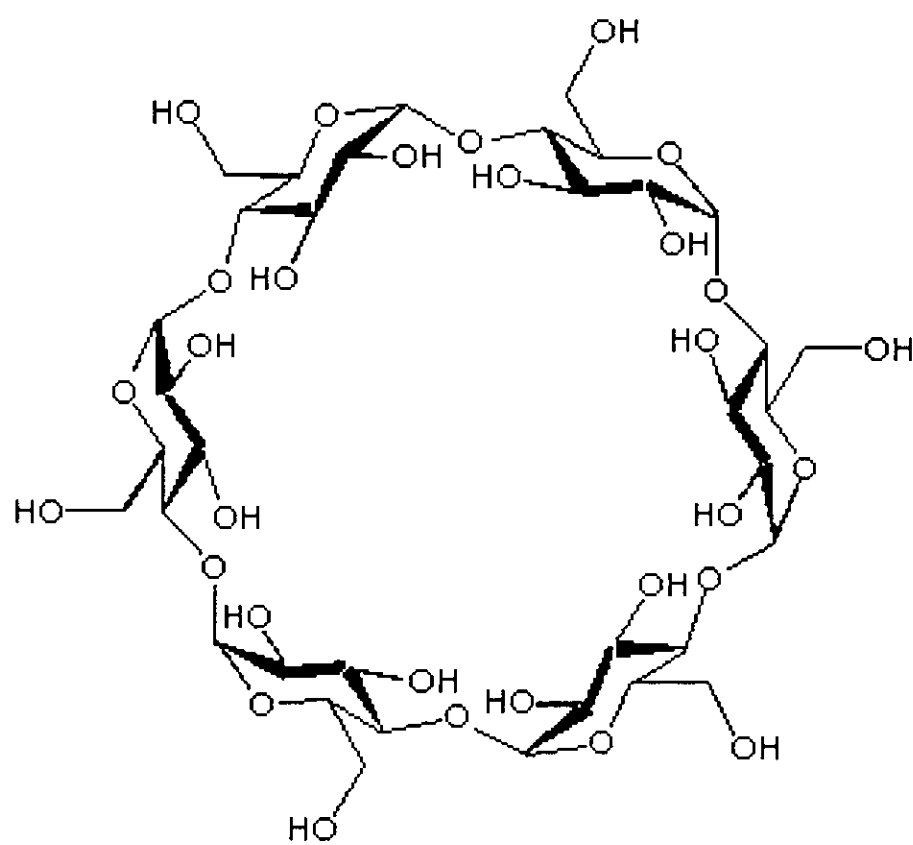


FIGURA 1

Fórmula estructural del Albendazol, {5-(Propiltio)-1H-benzimidazol-2-y1} ácido carbámico metil ester ó metil 5-(propiltio)-2benzimidazol-carbamato (55).



β ciclodextrina

FIGURA 2

Fórmula estructural de la β ciclodextrina
(2787,C42H70O35, cicloheptamilosa)(55)

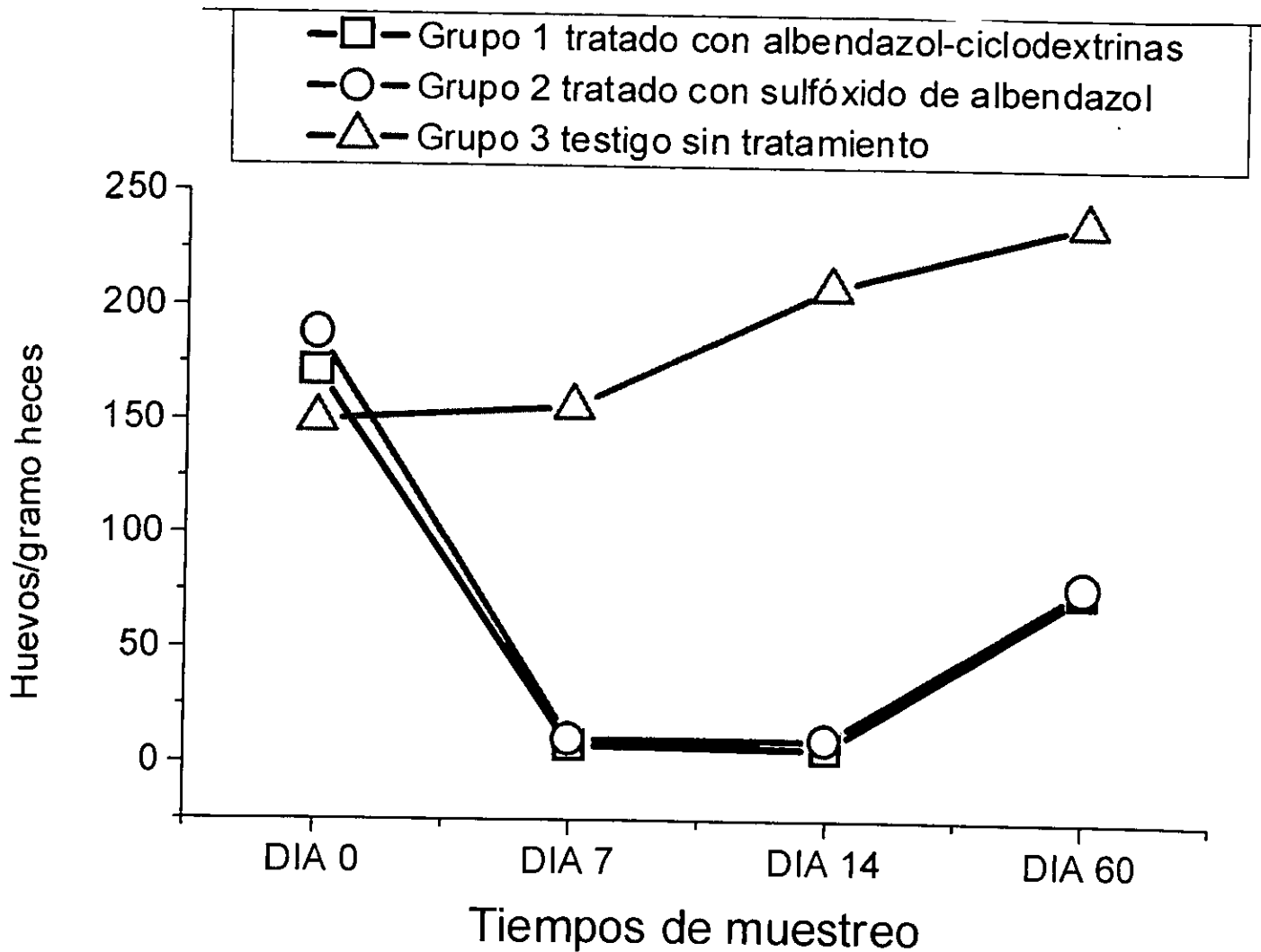


Figura 3.

Reducción en el conteo de huevos/gramo de heces en los grupos 1 y 2.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

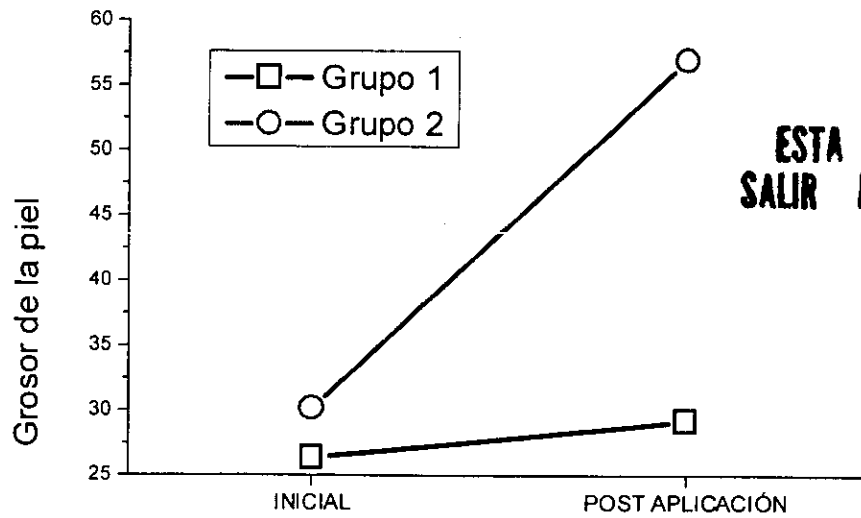


FIGURA 4.-

Comparacion promedio del grosor (mm) de la piel del anca antes de aplicar los fármacos y despues de la aplicación de los mismos

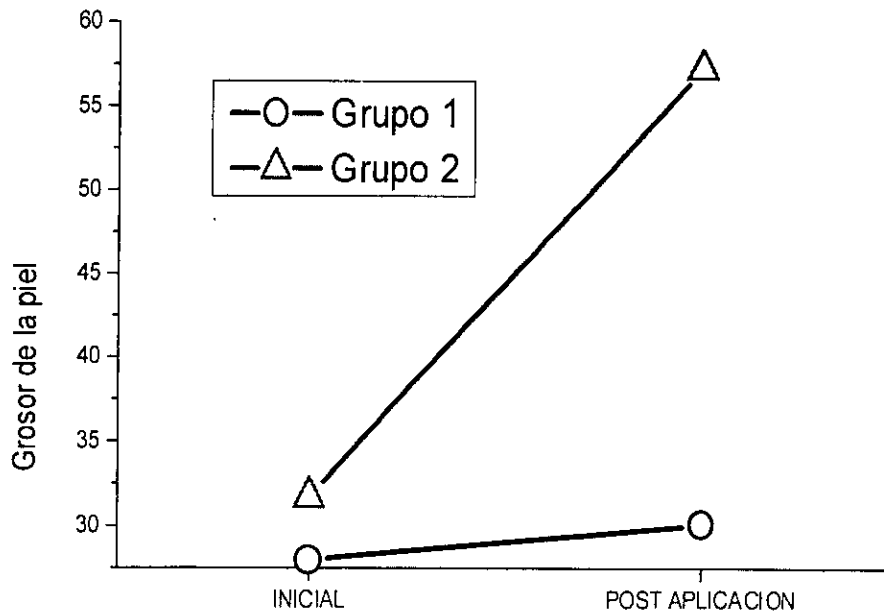


FIGURA 5.-

Comparacion promedio del grosor (mm) de la piel del cuello antes de aplicar los fármacos y despues de la aplicación de los mismos