



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**ESTUDIO FARMACOCINÉTICO DE UN PREPARADO  
DE ENROFLOXACINA ORAL COMO GEL/PASTA  
EN PERROS SANOS**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA**

PRESENTA

**ERIKA MARÍA CORNEJO BÁRCENAS**



Asesores:

Dr. ITZCOATL FELIPE AQUINO DÍAZ  
Dr. HÉCTOR SALVADOR SUMANO LÓPEZ

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

2019



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 mi esposo Martin Vega que siempre está conmigo apoyándome e impulsándome y sobre todo amándome “GRACIAS CIELITO”, a mi hija Kenia que es mi inspiración para que día a día sea alguien mejor “GRACIAS PUKI”.

También a Ala, Alu, Ami y Chacho que siempre me han estado apoyando de manera incondicional “MUCHAS GRACIAS”.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Dr. Luís Ocampo Camberos jefe del departamento de Fisiología y Farmacología de la FMVZ, por haberme permitido hacer uso de las instalaciones y del laboratorio de Investigación 2317, a mis asesores Dr. Itzcoatl Felipe Aquino Díaz y Dr. Héctor Salvador Sumano López por guiarme y aconsejarme en esta investigación, a la Dra. Lilia Gutiérrez Olvera por sus consejos y recomendaciones, a la Sra. Feliza por su ayuda en el procesamiento de las muestras. Al QFB Jorge Miranda de la Facultad de Química por sus recomendaciones en la elaboración de los preparados. A mis compañeros Lizbeth, Jesús, Claudia, Elizabeth, Marieli y Marcela por su ayuda y apoyo.

Al laboratorio HELM por la donación de Eudragit® L100 y por último a todos los perritos que participaron en este proyecto, por que sin ellos este trabajo no pudiera haber sido realizado.

## CONTENIDO

	Página
Resumen.....	1
Introducción.....	2
Hipótesis.....	12
Objetivo.....	12
Objetivos específicos.....	12
Material y métodos.....	14
Resultados.....	20
Discusión.....	24
Conclusión.....	28
Referencias.....	29
Anexo 1.....	35

## RESUMEN

CORNEJO BÁRCENAS ERIKA MARÍA. Estudio farmacocinético de un preparado de enrofloxacin oral como gel/pasta en perros sanos (bajo la dirección de: Dr. Itzcoatl Felipe Aquino Díaz y Dr. Héctor Salvador Sumano López).

La enrofloxacin es un antibiótico de amplio espectro comúnmente utilizado para el tratamiento de diversas infecciones. Existe una gran variedad de medicamentos a base de enrofloxacin diseñados para administrarse por distintas vías, sin embargo, no todos aseguran una biodisponibilidad óptima. Es importante que se garanticen medicamentos de buena calidad que permitan la administración fácil y con el resultado terapéutico deseado. Es por lo anterior que el objetivo de este estudio fue desarrollar un preparado de enrofloxacin oral como gel/pasta con  $\beta$ -ciclodextrina, Eudragit® L100 y Maltitol, que permita una fácil administración en perros sin generar rechazo por el sabor de la enrofloxacin y además que asegure biodisponibilidad óptima. Para este trabajo se prepararon seis tratamientos de enrofloxacin (**enrocecm**, **enrocemm**, **enrocegm**, **enrocetl**, **enrocc3.5**, **enrocc7.0**) y un tratamiento con Baytril® tabletas como grupo referencia. Todos los tratamientos se administraron por vía oral a dosis única de 5mg/Kg, la determinación de la concentración/actividad se llevó a cabo mediante el método microbiológico cualitativo/cuantitativo de difusión en agar. Con los preparados **enrocecm** y **enrocetl** se presentó vómito y sialorrea, con los preparados **enrocemm** y **enrocegm** no se detectó enrofloxacin en suero, el preparado **enrocc3.5** fue más biodisponible que Baytril® tabletas asegurando la eficacia terapéutica y sin presentar efectos adversos, además, su dosificación fue más cómoda utilizando un dosificador oral graduado y ninguno de los perros rechazó el preparado. Por último, el preparado **enrocc7.0** fue superior a Baytril® y al preparado **enrocc3.5**, sin embargo, con este preparado se presentó sialorrea en uno de los perros.

## INTRODUCCIÓN

### Generalidades de enrofloxacin

La enrofloxacin [1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-ácido quinolincarboxílico] es un antimicrobiano de origen sintético que pertenece al grupo de fluoroquinolonas de tercera generación (1,2). Se encuentra en forma de cristal, es una sustancia ligeramente amarillenta, soluble en KOH y ligeramente soluble en agua solo a pH 7 (0,6 mg / ml) (3), su punto de fusión se encuentra entre 219-221°C. Se debe proteger de la luz solar, no congelar y se inactiva poco en presencia de suero y otros fluidos orgánicos (1,2).

El flúor, un radical metilo-piperazinilo-1 y un ciclopropilo (Figura 1), distinguen a las quinolonas de tercera generación, la presencia de estos radicales les da la propiedad de lograr el doble de la concentración plasmática en comparación a los agentes de segunda generación y hasta 100 veces mayor penetración bacteriana (4,5).

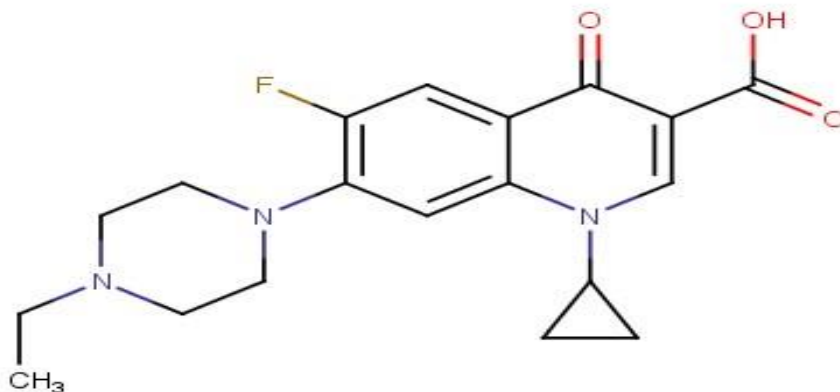


Figura 1. Estructura química de enrofloxacin (MarvinView 17.21.0)

La enrofloxacin es eficaz contra los siguientes patógenos: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp., *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, *Pasteurella multocida*, *Campilobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Brucella*, entre otros (2,6–12).

### **Farmacodinamia de enrofloxacin**

Es un antibacteriano con actividad bactericida, su mecanismo de acción radica en su capacidad para inhibir directamente el efecto de volver lineal el ADN por bloqueo de la torsión negativa que sufre el ADN bacteriano por la acción de las enzimas topoisomerasa IV y ADN girasa (topoisomerasa II) evitando el acoplamiento de ambas polimerasas. Además, se forma un complejo que provoca ruptura irreparable en el ADN. Se forman esferoblastos rápidamente y esto ocasiona la destrucción bacteriana. Como la enrofloxacin actúa sobre las unidades A y B de la topoisomerasa II, se generan menos resistencia que con otras quinolonas no fluoradas. Tanto la topoisomerasa IV como la ADN girasa, son enzimas esenciales en la replicación bacteriana, la ADN girasa actúa en el desenrollamiento y la topoisomerasa IV sobre la separación de la doble hélice. El mecanismo general por medio del cual actúan está dado por la interferencia a nivel de las dos cadenas de ADN de doble hélice que deben separarse para permitir la replicación o transcripción. Al iniciar la división celular, la enzima bacteriana ADN girasa induce super-desenrollamientos negativos (torsión negativa) en el ADN, esta es una reacción ATP dependiente que logra la separación de ambas cadenas de ADN para



permitir el pasaje de un segmento de ADN a través de la fractura, el cual es posteriormente liberado. La inhibición de este proceso bloquea múltiples funciones celulares, muchas de ellas vitales para las bacterias (1,2,12).

## **Farmacocinética de enrofloxacin**

En perros cuando se administra por vía oral (PO) tiene una biodisponibilidad cercana al 80% y posteriormente buena penetración a diversos tejidos. Por vía parenteral también se absorbe rápidamente alcanzándose concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) en 0.5 a 1 hora. Los estudios farmacocinéticos en perros al administrar la dosis de 5 mg/kg/día PO han demostrado que las concentraciones de enrofloxacin en suero y en tejidos se encuentran arriba de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de la mayoría de los microorganismos Gram negativos y Gram positivos, con los que se valida su eficacia (9).

La vida media ( $T_{1/2\beta}$ ) de enrofloxacin en perros y la mayoría de las especies es de 3 horas o menos; se distribuye bien a diversos tejidos con valores de volumen de distribución de 2 a 4 L/Kg dependiendo de la especie. Posee biotransformación hepática por oxidación y conjugación glucorónica y finalmente se elimina por vía renal tanto por filtración glomerular como por secreción tubular. El efecto de primer paso hepático es bajo, aproximadamente del 7% en perros (1,2).

Las concentraciones más altas se encuentran en bilis, riñones, hígado, pulmones y aparato reproductivo y las concentraciones más bajas se encuentran en cerebro

(12). En la mayoría de las especies la enrofloxacin desaparece completamente después de 3 días (2).

### **Farmacocinética/farmacodinamia de enrofloxacin**

Desde el punto de vista de su farmacocinética/farmacodinamia (pk/pd), se le considera un antibacteriano de actividad concentración-dependiente (c-d) para las bacterias Gram negativas, Gram positivas y *Mycoplasma* sp. (13), por lo que el efecto antibacteriano óptimo de este antimicrobiano se obtiene con concentraciones elevadas del fármaco en suero (C<sub>max</sub> elevado) y durante el mayor tiempo posible entre cada dosis (AUC elevado) (12). Usualmente se acepta que la C<sub>max</sub> debe ser > 10-12 veces el valor de la CMI de un patógeno dado (Cuadro 1) y la relación AUC/CMI debe ser > 120-125 (1,2). Es predecible que este valor (C<sub>max</sub>/CMI ≥ 10-12) se modifique por la calidad del producto como lo indican algunos estudios de bioequivalencia en otras especies (11,14,15) y por el manejo que se le dé al momento de la administración (16), finalmente esto se ve reflejado en una eficacia terapéutica deficiente y en el posible desarrollo de cepas resistentes (6,10).

<b>Microorganismos</b>	<b>CMI(µg/ml)</b>
<i>Pasteurella multocida</i>	0.03
<i>Escherichia coli</i>	0.03-0.06
<i>Staphylococcus intermedius</i>	0.125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.0

Cuadro 1. Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de algunos microorganismos para enrofloxacin.

La enrofloxacin tiene menor actividad contra bacterias Gram negativas en medio ácido que en medio básico. Sin embargo, la eficacia frente a las bacterias Gram positivas, no parece ser afectada por el pH del medio. En general poseen poca actividad contra bacterias anaerobias y son menos eficaces contra anaerobios facultativos desarrollados en condiciones anaerobias (1,2).

Se considera que la resistencia a enrofloxacin se desarrolla por mutación del gen *gyrA* que codifica la subunidad A de la ADN girasa (6); a veces se denominan mutaciones ligeras, pero son suficientemente patógenas como para mantener la infección en los fluidos y tejidos de un individuo que recibe dosis convencionales de enrofloxacin y más aún si recibe dosis inferiores o mal administradas. Se ha observado que, a dosis o concentraciones inferiores a las idóneas, poseen la capacidad de aumentar el porcentaje de bacterias mutantes dado un cierto daño al ADN. Esto activa un sistema de reparación emergente del ADN sobre todo durante el denominado tiempo de efecto posts-antibiótico y esto facilita la selección de mutantes resistentes(1,2).

### **Enrofloxacin en pequeñas especies**

La enrofloxacin en pequeñas especies se ha utilizado ampliamente durante los últimos años para tratar infecciones de piel, tejidos blandos, cavidad oral, tracto urinario, próstata, oído externo y medio, heridas, tracto respiratorio y sistema óseo (6). La dosis recomendada por vía oral en perros es de 2.5-10mg/kg/12h y por vía parenteral es de 20mg/kg/día (12).

En perros una dosis de 15-25mg/kg/10-15 días o 50mg/kg/3 días, puede provocar depresión, disminución del apetito, incoordinación y fasciculaciones musculares; los animales se recuperan en 24 horas. También con dosis de 25mg/kg/13 semanas vía oral, causa anorexia o vómito. La enrofloxacin está contraindicada en perros menores de 8 meses por el potencial de generar artropatía y defectos de cartílagos (12).

La administración por vía oral es muy importante por la facilidad que brinda para continuar un tratamiento en casa por parte de los propietarios(17), debido a que no se requiere de capacitación especial para la administración del medicamento, es económica, relativamente segura tanto para el que administra como para el animal (10,17). Sin embargo, presenta varias desventajas como la dificultad de ocultar sabores y olores debido a los ingredientes de la fórmula, baja biodisponibilidad por diseño farmacéutico deficiente, en ocasiones el tamaño del comprimido es muy grande (razas chicas) y finalmente, el riesgo de manejo para administrar el fármaco en animales agresivos (2,6,17).

## **Vehículos**

Todos los medicamentos son la mezcla de uno o más principios activos y excipientes o vehículos. Estos permiten la administración del fármaco en su forma farmacéutica adecuada, pueden mejorar su biodisponibilidad como las ciclodextrinas o modificar sus características organolépticas como Eudragit® L100 y Maltitol.

## Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son carbohidratos cíclicos que contienen varias unidades de glucosa unidas por medio de enlaces  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) conformando un anillo. Las ciclodextrinas se forman por la acción de ciertas enzimas sobre la molécula del almidón. Las moléculas de ciclodextrina tienen un extremo que contiene grupos hidroxilo primarios, en el otro extremo grupos hidroxilos secundarios y en el interior de la cavidad los grupos CH y oxígenos glicosídicos. Presentan forma conoidal cuya cavidad muestra propiedades hidrofóbicas y sus bordes exteriores son hidrofílicos. (Figura 2) (18).

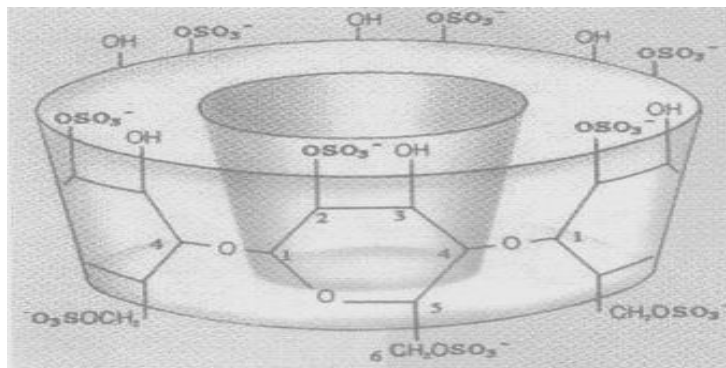


Figura 2. Forma estructural de las ciclodextrinas (2).

Una de sus propiedades más relevantes es su habilidad para formar complejos de inclusión con extensa variedad de moléculas, en medio sólido, líquido y con algunos gases(19). Las ciclodextrinas forman complejos de inclusión entrampando una o más moléculas huésped incluyéndolas en la cavidad de ésta, sin tener lugar enlaces covalente entre ambos. Se han utilizado como acarreadores de fármacos ya que aumentan la solubilidad, biodisponibilidad y estabilidad. Además, las ciclodextrinas

pueden usarse para reducir o prevenir la irritación gastrointestinal, reducir o eliminar sabores y olores desagradables (2,18,19).

Las ciclodextrinas más comunes son:  $\alpha$ -ciclodextrina, que contiene seis unidades de glucosa,  $\beta$ -ciclodextrina con siete unidades de glucosa y  $\gamma$ -ciclodextrina que contiene 8 unidades de glucosa (18).

Las  $\beta$ -ciclodextrinas son las más comunes en formulaciones farmacéuticas debido a que el diámetro de su cavidad es el tamaño más apropiado para diferentes fármacos; por esta razón se usan más que las otras ciclodextrinas para formar los complejos de inclusión, también son las mejor estudiadas en humanos. Son menos irritantes que las  $\alpha$ -ciclodextrinas cuando se administran por vía parenteral. Cuando se ingieren por vía oral, éstas se unen al colesterol absorbiéndose en el tracto gastrointestinal superior en cantidades muy pequeñas (1-2%). Al igual que en el caso de  $\alpha$ -ciclodextrinas no son metabolizadas en el tracto intestinal superior, pero sí son degradadas por las bacterias de ciego y colon. No es recomendable su aplicación en dosis elevadas, ya que al ser degradadas en el intestino grueso, fermentan dando lugar a la producción de gas y pueden provocar diarrea (20).

### **Eudragit® L100**

Eudragit® L100 es un copolímero aniónico a base de ácido metacrílico y metilmetacrilato que se presenta en forma de polvo blanco micronizado. Sus películas se disuelven por arriba de pH=6 y es usado generalmente con funcionalidad gastroresistente y para enmascarar los sabores. Eudragit® L100 no

es biodegradable, ni absorbible, ni tóxico; se aplica generalmente disuelto en isopropanol, aunque también existe la posibilidad de aplicarlo disperso en agua (21).

## **Maltitol**

El Maltitol es miembro de la familia de edulcorantes conocidos como polioles o alcoholes de azúcar. Tiene sabor dulce agradable y notablemente similar al de la sacarosa. El Maltitol es aproximadamente 90% tan dulce como el azúcar, no es cariogénico y tiene significativamente menos calorías. Es especialmente útil en la producción de dulces (golosinas duras sin azúcar, goma de mascar, chocolates, etc.), horneados, helados; en la industria farmacéutica se utiliza para enmascarar sabores(22).

También se produce mediante la hidrogenación de la maltosa, que se obtiene del almidón. Al igual que otros polioles, no se ennegrece ni se carameliza como los azúcares. La alta dulzura permite su uso sin otros edulcorantes. Presenta efecto refrescante en la boca en comparación con la mayoría de los demás polioles. Aunque el Maltitol se utiliza a menudo para reemplazar a los azúcares en la fabricación de alimentos sin azúcar, también puede usarse para reemplazar a la grasa, pues otorga a las comidas una textura cremosa (22).

Por lo anterior, resultaría de beneficio emplear las propiedades de algunos vehículos que enmascaren el sabor desagradable de la enrofloxacin (por ejemplo, Eudragit® L100 y Maltitol), para formar un gel/pasta que pueda dosificarse mediante jeringa para uso oral graduada, depositando la dosis deseada en la cavidad oral y evitar el

rechazo del preparado por parte del paciente. La elección de estos vehículos se debe a que no intervienen con la farmacocinética de la enrofloxacin (23,24).

Para la realización del gel/pasta de enrofloxacin se requirió adición de otros vehículos como Carbopol, Metocel, Goma xantana, Carbopol 971, EtOH, Transcutol, Labrasol, Bisulfito de Na, Aerosol OT, Labrafac WL lipo, Carboximetilcelulosa sódica, Pectina cítrica, Dióxido de silicio coloidal anhidro, Metilparabeno sódico, Propilparabeno sódico, Glicerina, los cuales cumplen la función de solubilizar y dar la consistencia semisólida al preparado, sin embargo, ninguno de ellos modifica la biodisponibilidad de enrofloxacin. En algunos preparados se utilizaron como modificadores del sabor Sacarina sódica, Sabor vainilla polvo y Sorbitol, debido a que en estos preparados ya no se utilizó Eudragit® L100 o Maltitol.



## **HIPÓTESIS**

La enrofloxacin base en forma de gel/pasta para aplicación oral con  $\beta$ -ciclodextrina, Eudragit® L100 y Maltitol, reduce el sabor desagradable del principio activo, lo que permite que los perros no vomiten la formulación, no desarrollen sialorrea, ni tengan actitud de rechazo al medicamento y que genere una relación  $C_{max}/CMI \geq 10-12$  adecuada.

## **OBJETIVO**

Elaborar un gel/pasta con enrofloxacin base,  $\beta$ -ciclodextrina, Eudragit® L100 y Maltitol y combinaciones entre ellos, para mejorar la biodisponibilidad de enrofloxacin y modificar su sabor al administrarlo por vía oral en perros sanos y mediante un método microbiológico cuantificar la biodisponibilidad de enrofloxacin.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Elaborar un gel/pasta de enrofloxacin con  $\beta$ -ciclodextrina, Eudragit® L100 o Maltitol con diferentes porcentajes de inclusión.
- Administrar los preparados gel/pasta por vía oral a dosis de 5 mg/kg de enrofloxacin en perros sanos y cuantificar su biodisponibilidad por 24 h por método microbiológico (8,25).

- Administrar Baytril® tabletas por vía oral a dosis de 5 mg/kg en perros sanos como grupo de referencia y cuantificar su biodisponibilidad por 24 h por método microbiológico (8,25).
- Obtener las principales variables farmacocinéticas de los preparados gel/pasta y de Baytril® tabletas, mediante el programa PKAnalyst®.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **ANIMALES**

Se utilizaron perros de diferentes razas clínicamente sanos de 2 a 7 años de edad, con peso de 4 a 12 Kg, en estado nutricional óptimo considerando una escala 1 a 5, se requirió que estuvieran en 3 (26). Los animales estuvieron en sus casas y su alimentación fue proporcionada por sus propietarios (27–29). No se requirió alimentación especial y se proporcionó agua *ad libitum*. El estudio se realizó con el consentimiento de sus propietarios (Anexo 1).

Para la realización de este estudio, se contó con la aprobación del CICUA-FMVZ-UNAM (Comité Interno para el Cuidado de los Animales) con número 585.

### **DOSIFICACIÓN**

Se utilizaron 7 grupos de 5 animales para la evaluación de cada preparado. Se utilizaron seis tratamientos de gel/pasta de enrofloxacin y un tratamiento con Baytril® tabletas como grupo referencia. Todos los tratamientos se administraron por vía oral a dosis única de 5mg/Kg.

### **ELABORACIÓN DE PREPARADOS**

La enrofloxacin base utilizada, es del laboratorio Globe Chemicals con pureza del 98%.

### PREPARADO 1 (enrocecm)

Se realizó mediante la siguiente formulación:

INGREDIENTES	PORCENTAJE DE INCLUSIÓN
Enrofloxacin	5
$\beta$ -ciclodextrina	1.5
Eudragit® L100	3
Carbopol	2
Maltitol	0.5
Agua destilada	c.b.p 100

Nota: Se mantuvo agitación de 460rpm(revoluciones por minuto) durante 50 minutos.

### PREPARADO 2 (enrocemm)

Se realizó mediante la siguiente formulación:

INGREDIENTES	PORCENTAJE DE INCLUSIÓN
Enrofloxacin	5
$\beta$ -ciclodextrina	1.5
Eudragit® L100	3
Metocel	2
Maltitol	0.5
Agua destilada	c.b.p 100

Nota: El preparado se realizó a 28°C para promover la solubilidad, se mantuvo agitación de 460rpm durante 40 minutos.

### PREPARADO 3 (enrocegm)

Se realizó mediante la siguiente formulación:

INGREDIENTES	PORCENTAJE DE INCLUSIÓN
Enrofloxacina	5
$\beta$ -ciclodextrina	0.5
Eudragit® L100	1
Goma xantana	2
Maltitol	0.5
Agua destilada	c.b.p 100

Nota: El preparado se realizó a 4°C para promover la solubilidad, se mantuvo agitación de 460rpm durante 50 minutos.

### PREPARADO 4 (enrocetl)

Se realizó mediante la siguiente formulación:

INGREDIENTES	PORCENTAJE DE INCLUSIÓN
Enrofloxacina	10
Carbopol 971	2
EtOH	5
Transcutol	5
Labrasol	5
Bisulfito de Na	0.35
Aerosol OT	3

Labrafac WL lipo	10
Agua destilada	c.b.p 100

Nota: Se mantuvo agitación de 460rpm durante 60 minutos.

### **PREPARADO 5 (enrocc3.5)**

Se realizó mediante la siguiente formulación:

<b>INGREDIENTES</b>	<b>PORCENTAJE DE INCLUSIÓN</b>
Enrofloxacin	2.50
$\beta$ -ciclodextrina	3.50
Carboximetilcelulosa sódica	0.70
Pectina cítrica	0.10
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0.30
Metilparabeno sódico	0.20
Propilparabeno sódico	0.02
Glicerina	5.0
Sacarina sódica	0.5
Sabor Vainilla Polvo	0.3
Sorbitol	30.00
Agua destilada	c.b.p 100

Nota: Se mantuvo agitación de 460rpm durante 60 minutos.

## PREPARADO 6 (enrocc7.0)

Se realizó mediante la siguiente formulación:

INGREDIENTES	PORCENTAJE DE INCLUSIÓN
Enrofloxacin	2.50
$\beta$ -ciclodextrina	7.00
Carboximetilcelulosa sódica	0.70
Pectina cítrica	0.10
Dióxido de silicio coloidal anhidro	0.30
Metilparabeno sódico	0.20
Propilparabeno sódico	0.02
Glicerina	5.0
Sacarina sódica	0.5
Sabor Vainilla Polvo	0.3
Sorbitol	30.00
Agua destilada	c.b.p 100

Nota: Se mantuvo agitación de 460rpm durante 50 minutos.

## TOMA DE MUESTRAS

Previa asepsia, se colectaron 3ml de sangre, de cada perro, en tubos sin anticoagulante por la vena cefálica a cada perro en los siguientes tiempos: 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3 y 24 h (28,29).

Las muestras de sangre se centrifugaron a 3500 rpm por 15 min (28,29), con pipetas Pasteur se separó el suero en viales individuales y se congelaron a -20 °C hasta su

análisis en el laboratorio de Investigación 2317 del departamento de Fisiología y Farmacología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM.

## **PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS**

La determinación de la concentración/actividad de Baytril® y los preparados gel/pasta de enrofoxacina se llevó a cabo mediante el método microbiológico cualitativo / cuantitativo de difusión en agar, descrito por Bennet, et al 1966.

Este método microbiológico se realizó utilizando a una cepa sensible de *Escherichia coli* ATCC 10536 como microorganismo estándar. Los halos de inhibición se midieron con un Vernier digital. La regresión lineal fue obtenida utilizando el software Origin 6.0.

Se utilizó el software PKAnalyst (MicroMath® PKAnalyst® for Windows™ Versión 1.1) para obtener las variables farmacocinéticas de las curvas de Concentración vs. Tiempo. Las variables obtenidas fueron:

AUC = Área bajo la curva

$C_{max}$  = Concentración sérica máxima

$T_{max}$  = Tiempo al que se logra la concentración sérica máxima

Los resultados de las concentraciones en suero se analizaron mediante ANOVA y se compararon mediante prueba de Bonferroni. Los resultados se analizaron mediante el software JMP 5.01 a.



## RESULTADOS

El preparado **enrocecm** fue administrado a dos perros, sin embargo ya no se administró al resto de los perros del grupo porque estos primeros dos comenzaron con signología de vómito en cuanto se administró. A los 20 minutos en estos mismos perros se observó sialorrea. No se obtuvieron muestras de sangre de este tratamiento.

El preparado **enrocemm** y el preparado **enrocegm** fueron administrados en dos perros cada uno y no se observaron efectos secundarios. Se obtuvieron muestras sanguíneas, las cuales fueron analizadas por el método microbiológico cualitativo/cuantitativo de difusión en agar, descrito por Bennet, et al 1966. En ambos preparados no se detectó enrofloxacin en suero, por lo que se asume que esta no se liberó de los preparados. Por lo anterior, se tomó la decisión de no administrar estos preparados en el resto de los perros en ambos tratamientos.

El preparado **enrocetl** fue administrado en los cinco perros del grupo y en todos los casos se presentó vómito entre los 30 y 40 minutos. Por lo que se decidió no continuar con la toma de muestras.

El preparado **enrocc3.5** fue administrado a los 5 perros del grupo, para este caso no se observaron efectos secundarios durante las 24h de toma de muestras. Para este grupo se colectaron las muestras de sangre en todos los tiempos de muestreo. Para el preparado **enrocc7.0** también se obtuvieron las muestras de sangre en todos los perros del grupo en todos los tiempos de muestreo. Solo en uno de los perros se presentó sialorrea después de 3 horas de administrado el tratamiento.

Los perros tratados con Baytril, no presentaron efectos adversos durante el tiempo de colección de muestras y en este caso se obtuvieron todas las muestras de suero requeridas.

Los promedios de las concentraciones y su desviación estándar (DE) de los tres tratamientos que se colectaron por completo se muestran en el cuadro 2 y figura 3.

Cuadro 2. Promedio y desviación estándar (DE) de las concentraciones obtenidas de los tratamientos de enrofloxacin administrados por vía oral a dosis única de 5mg/kg.

TIEMPO	CONCENTRACIONES DE ENROFLOXACINA ( $\mu\text{g/ml}$ )		
	enrocc3.5 <sup>1</sup>	enrocc7.0 <sup>2</sup>	Baytril® <sup>3</sup>
0.25	1.58 $\pm$ 1.0 <sup>a</sup>	5.0 $\pm$ 1.5 <sup>b</sup>	0.06 $\pm$ 0.01 <sup>c</sup>
0.5	3.33 $\pm$ 2.5 <sup>a</sup>	9.0 $\pm$ 2.0 <sup>b</sup>	0.37 $\pm$ 0.13 <sup>c</sup>
1	5.22 $\pm$ 2.8 <sup>a</sup>	14.06 $\pm$ 5.8 <sup>b</sup>	0.58 $\pm$ 0.15 <sup>c</sup>
1.5	5.61 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	16.0 $\pm$ 4.0 <sup>b</sup>	0.81 $\pm$ 0.22 <sup>c</sup>
2	5.68 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>	18.35 $\pm$ 4.3 <sup>b</sup>	0.81 $\pm$ 0.25 <sup>c</sup>
3	5.95 $\pm$ 3.4 <sup>a</sup>	8.89 $\pm$ 2.2 <sup>b</sup>	0.79 $\pm$ 0.21 <sup>c</sup>
24	0.0 $\pm$ 0 <sup>a</sup>	0.0 $\pm$ 0 <sup>a</sup>	0.02 $\pm$ 0.01 <sup>a</sup>

<sup>a-c</sup> Diferentes literales en cada línea, indican diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

<sup>1</sup>enrocc3.5= Enrofloxacin 2.5%, Carboximetilcelulosa sodica 0.70%, Beta ciclodextrinas 3.5% (gel).

<sup>2</sup> enrocc7.0= Enrofloxacin 2.5%, Carboximetilcelulosa sodica 0.70%, Beta ciclodextrinas 7.0% (gel).

<sup>3</sup> Baytril®= Enrofloxacin 5% (comprimidos).

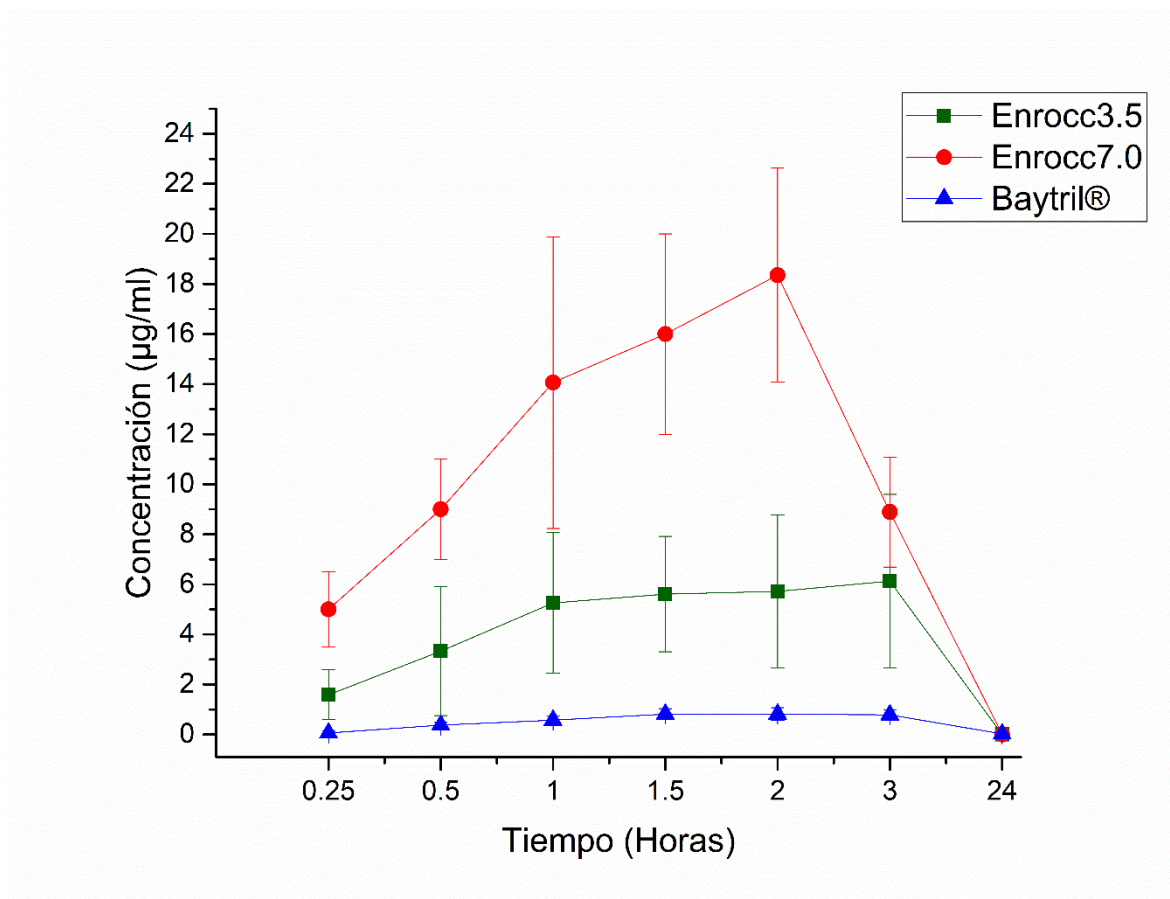


Figura 3. Promedio y DE de las concentraciones obtenidas de los tratamientos de enrofloxacin administrados por vía oral a dosis única de 5mg/kg. enrocc3.5 = Enrofloxacin 2.5%, Carboximetilcelulosa sodica 0.70%, Beta ciclodextrinas 3.5%, (gel); enrocc7.0 = Enrofloxacin 2.5%, Carboximetilcelulosa sodica 0.70%, Beta ciclodextrinas 7.0% (gel); Baytril®= Enrofloxacin 5% (comprimidos).

En el cuadro 3 se presentan las variables farmacocinéticas obtenidas de las curvas Concentración vs. Tiempo de los diferentes tratamientos de enrofloxacin administrados por vía oral a dosis única de 5mg/kg.

Cuadro 3. Promedio de las variables farmacocinéticas obtenidas de las curvas Concentración vs. Tiempo de los diferentes tratamientos de enrofloxacin administrados por vía oral a dosis única de 5mg/kg.

<b>Variable</b> <sup>1</sup>	<b>enrocc3.5</b> <sup>2</sup>	<b>enrocc7.0</b> <sup>3</sup>	<b>Baytril®</b> <sup>4</sup>
AUC (µg/ml/h)	36.28	61.73	5.63
C <sub>max</sub> (µg/ml)	6.18	16.37	0.76
T <sub>max</sub> (horas)	2.15	1.38	2.41

<sup>1</sup> AUC = Área bajo la curva; C<sub>max</sub> = Concentración sérica máxima; T<sub>max</sub> = Tiempo al que se logra la concentración sérica máxima.

<sup>2</sup> enrocc3.5= Enrofloxacin 2.5%, Carboximetilcelulosa sodica 0.70%, Beta ciclodextrinas 3.5% (gel).

<sup>3</sup> enrocc7.0= Enrofloxacin 2.5%, Carboximetilcelulosa sodica 0.70%, Beta ciclodextrinas 7.0% (gel).

<sup>4</sup> Baytril®= Enrofloxacin 5% (comprimidos).

## DISCUSIÓN

Para asegurar la eficacia clínica de enrofloxacin, se requieren concentraciones séricas por lo menos 10 veces mayores a la CMI del patógeno objetivo. Las bacterias sensibles como *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus intermedius*, etc. tienen una CMI  $<0.5 \mu\text{g/ml}$  por lo que se requerirán concentraciones plasmáticas de enrofloxacin por lo menos de  $5 \mu\text{g/ml}$  (2,6). Para las bacterias menos sensibles como *Pseudomona aeruginosa*, *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus spp.*, *Listeria monocytogenes*, etc., las cuales tienen una CMI  $>0.5 \mu\text{g/ml}$  se requerirán concentraciones plasmáticas de enrofloxacin  $>5 \mu\text{g/ml}$  (2,6,9).

Existen en el mercado diversos medicamentos a base de enrofloxacin para las diferentes vías de administración, sin embargo, no todos los preparados permiten la misma biodisponibilidad de enrofloxacin. Por ejemplo, un estudio realizado en aves en el cual se comparó la bioequivalencia de 3 preparados genéricos contra 1 preparado de referencia, los resultados obtenidos de los 3 preparados comerciales presentaron valores de  $C_{\text{max}}$  inferiores al preparado de referencia. Además la biodisponibilidad en el preparado de referencia presentó diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) en comparación a los preparados comerciales (14). En otro estudio realizado en vacas se comparó al medicamento Baytril® como referente con 9 preparados genéricos por vía parenteral y los resultados mostraron que solo la  $C_{\text{max}}$  de uno de los preparados comerciales fue similar a Baytril®, sin embargo, la biodisponibilidad no fue similar a ninguno de los

9 preparados genéricos (15). Es por esta razón que se debe de asegurar que cada medicamento logre las concentraciones séricas adecuadas tras su administración.

El médico veterinario debe contar con medicamentos de buena calidad que le permitan la administración de enrofloxacin de manera fácil y con el resultado terapéutico deseado. Debido a lo anterior, se requirió evaluar las concentraciones séricas de diferentes preparados de enrofloxacin y con promotores de la biodisponibilidad que permitan la obtención de concentraciones séricas que superen las CMI's de diversos microorganismos patógenos.

Como producto de referencia para este estudio se administró Baytril® tabletas, este es un comprimido de administración oral y se encuentra en concentración de 5% de enrofloxacin. Los resultados obtenidos en este estudio demostraron que la C<sub>max</sub> de este producto es de 0.76µg/ml, esas concentraciones son relativamente bajas e incluso menores a las obtenidas por el mismo producto pero en presentación inyectable con una C<sub>max</sub> de 1.59µg/ml en perros (27). Al utilizar comprimidos la velocidad de disolución en los jugos gastrointestinales es muy lenta, por lo tanto la absorción se retarda o es incompleta y por ello es poco probable que se alcancen niveles sanguíneos altos, los cuales son necesarios para un antibiótico c-d (2,30).

Los preparados enrocc3.5 y enrocc7.0 se elaboraron en forma semisólida, debido a que esta forma farmacéutica es más fácil de administrar, se evita el rechazo y además el principio activo ya se encuentra disuelto, por lo tanto aumenta la velocidad de absorción y la biodisponibilidad (30).

Considerando que para bacterias sensibles (CMI  $<0.5\mu\text{g/ml}$ ) se requerirían concentraciones séricas de al menos  $5\mu\text{g/ml}$ , con el preparado enrocc3.5 se logra superar esta cantidad con una  $C_{\text{max}}$  de  $6.18\mu\text{g/ml}$ . Para el caso del preparado enrocc7.0 también logra superar esta cantidad en suero con una  $C_{\text{max}}$  de  $16.37\mu\text{g/ml}$ .

Como efectos adversos tras la administración de los diferentes preparados, se presentó vómito y salivación, generalmente una o dos horas después de su administración, por lo que no se relaciona esta respuesta con el rechazo del individuo por el sabor del preparado. Estos efectos podrían ser atribuidos a concentraciones muy altas de enrofloxacin. Un estudio realizado en perros donde recibieron 10 veces más la dosis de  $5\text{mg/kg}$  vía oral durante 14 días presentó solo algunos vómitos y anorexia. Sin embargo la muerte apareció en otros perros cuando la dosis se aumentó 25 veces más durante 11 días (13). En otro estudio realizado a 33 perros con dosis de  $10\text{-}20\text{mg/kg}$  vía oral cada 24 horas por tres días se observó en 11 perros vómito, letargo, diarrea, anorexia e hipersalivación de 1 a 3 horas después de la administración de enrofloxacin (31). También administrando dosis superiores a  $60\text{mg/kg}$  vía oral se observa vómito y sialorrea (32).

El preparado enrocc3.5 fue superior a Baytril® tabletas asegurando la eficacia terapéutica al administrarse en dosis de  $5\text{mg/kg}$  por vía oral. Además, este no presentó ningún efecto adverso, su dosificación fue más cómoda utilizando un dosificador oral graduado y ninguno de los perros rechazó el preparado. Los valores obtenidos son una  $C_{\text{max}}$  de  $6.18\mu\text{g/ml}$  y AUC de  $36.38\mu\text{g/ml/h}$ , los cuales son

superiores a los de Baytril® (C<sub>max</sub> de 0.76 µg/ml y AUC de 5.63 µg/ml/h). Además, la T<sub>max</sub> del preparado enrocc3.5 es de 2.15h y la T<sub>max</sub> para Baytril® es de 2.41h.

El preparado enrocc7.0 fue superior a Baytril® y al preparado enrocc3.5 obteniendo una C<sub>max</sub> 16.37µg/ml y un AUC 61.73µg/ml/h, con T<sub>max</sub> de 1.38h, sin embargo, con este preparado se presentó sialorrea en uno de los perros después de 3h de administrado el preparado, por lo que no se puede considerar como un preparado adecuado debido al efecto adverso presentado.

La eficacia de enmascarar los sabores con Eudragit® L100 y Maltitol no pudo ser evaluada en el preparado enroccm debido a que se presentó signología de vómito inmediatamente después de administrado y a los 20 minutos sialorrea. En los preparados enroccmm y enroccgm aunque no se observó rechazo de los preparados, ni efectos secundarios ya no pudieron ser evaluados porque no se detectó enrofloxacin en suero.

Comparando los preparados el más recomendable es el enrocc3.5 debido a que los valores que se obtuvieron aseguran una eficacia terapéutica. En una siguiente etapa se recomienda probar este preparado en animales enfermos para observar su eficacia clínica, determinando intervalo de dosificación y duración del tratamiento.



## CONCLUSIÓN

La elaboración de los preparados tuvo un papel importante en los resultados, ya que en algunos casos estos preparados no lograron solubilizarse y en otros si se logró solubilizar pero sin obtener valores séricos de enrofloxacin. Por otra parte, se corroboró la importancia de evaluar los preparados in vivo aun cuando estos incluyan el mismo principio activo, debido a que su biodisponibilidad depende de la formulación. En este caso el preparado más recomendado para administrarse en perros es enrocc3.5, el cual mantiene una inclusión del 5% de enrofloxacin y 3.5% de  $\beta$ -ciclodextrina, sin Maltitol, ni Eudragit® L100. Con este preparado se logró una biodisponibilidad adecuada para asegurar su eficacia contra diversos patógenos sensibles y poco sensibles a enrofloxacin. Estos resultados incluso superaron la biodisponibilidad de Baytril ® tabletas, el cual para este estudio no presentó una biodisponibilidad adecuada incluso para el tratamiento de microorganismos sensibles a enrofloxacin. La eficacia de Maltitol y Eudragit® L100 de enmascarar sabores no pudo ser evaluada, debido a que en el preparado enrocecm se observó inmediatamente de administrado vómito y en los preparados enrocecm y enrocegm no se observaron efectos adversos, pero no se detectó enrofloxacin en suero.

## REFERENCIAS

1. Blondeau JM, Borsos S, Blondeau LD, Blondeau BJ. In vitro killing of *Escherichia coli*, *Staphylococcus pseudintermedius* and *Pseudomonas aeruginosa* by enrofloxacin in combination with its active metabolite ciprofloxacin using clinically relevant drug concentrations in the dog and cat. *Vet Microbiol* [Internet]. 2012 Mar 23 [cited 2019 Mar 8];155(2–4):284–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113511004615?via%3Dihub>
2. Sumano Héctor, Ocampo Luis GL. *Farmacología Veterinaria*. cuarta edi. México; 2015. 1449 p.
3. Choudhury A MK. Structural Landscape of Pure Enrofloxacin and Its Novel Salts: Enhanced Solubility for Better Pharmaceutical Applicability. *Cryst Growth Des* [Internet]. 2013;13(4):1626–37. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cg301831s>
4. Rao GS, Ramesh S, Ahmad AH, Tripathi HC, Sharma LD, Malik JK. Disposition kinetics of enrofloxacin and ciprofloxacin following intravenous administration of enrofloxacin in goats. *Small Rumin Res* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2019 Mar 28];44(1):9–15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921448802000032>
5. Sumano H. Quinolones and fluoroquinolones in veterinary medicine. *Vet México*. 1993;24(2):83–92.

6. Adams H. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. segunda ed. España Acribia; 2001. 1294 p.
7. Cox SK, Cottrell MB, Smith L, Papich MG, Frazier DL, Bartges J. Allometric analysis of ciprofloxacin and enrofloxacin pharmacokinetics across species. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 Jun;27(3):139–46. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2885.2004.00560.x>
8. Kung K, Riond J-L, Wanner M. Pharmacokinetics of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin after intravenous and oral administration of enrofloxacin in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. 1993 Dec;16(4):462–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2885.1993.tb00212.x>
9. Otero JL, Mestorino N, Errecalde JO. Enrofloxacin: a Fluorquinolone of Exclusive Use in Veterinary. Part II: Pharmacokinetic and Toxicity. *Veterinaria* [Internet]. 2001;42(1):42–9. Available from: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/11129/Documento\\_completo\\_\\_\\_\\_.pdf?sequence=1](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/11129/Documento_completo____.pdf?sequence=1)
10. Souza MJ., Bittencourt CF, Filho P da S. S. Microbiological assay for enrofloxacin injection. *Int J Pharm* [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2019 Mar 11];271(1–2):287–91. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517303006288?via%3Dihub>

11. Sumano López Héctor, Negrón González Gilberto FSG. Consideraciones prácticas y farmacológicas para la medicación de antibacterianos en avicultura. Una revisión. *Rev Científica, FCV-LUZ*. 2000;X(3):251–66.
12. Plumb Donald PD. *Manual de Farmacología Veterinaria*. Sexta edic. Buenos Aires, Republica Argentina; 2010.
13. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev*. 1989;2(4):378–424.
14. Sumano, H Gutiérrez, O.Zamora L. Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *J Vet Pharmacol Ther*. 2001;24(5):309–13.
15. Sumano LH1, Ocampo CL GO. Non-bioequivalence of various trademarks of enrofloxacin and Baytril in cows. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2001;108(7):311–4.
16. Colin Alarcón Claudia Karyna. Evaluación de la biodisponibilidad de la enrofloxacin en perros bajo varios esquemas de administración oral. Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
17. Giguère S. Antimicrobial Drug Action and Interaction. In: *Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine* [Internet]. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2013. p. 1–10. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118675014.ch1>
18. Elisa Leyva EM, Roberto Leyva SO. Estudio de los complejos de inclusión de ácido nalidíxico y ácido oxolínico con ciclodextrinas. *Rev la Soc Química México* [Internet]. 2004 [cited 2019 Mar 28];48(3):189–95. Available from:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0583-76932004000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0583-76932004000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

19. V Stella HQ. Cyclodextrins. *Toxicol Patol.* 3008;36(1):30–42.
20. Del Valle EMM. Cyclodextrins and their uses: a review. *Process Biochem* [Internet]. 2004 May 31 [cited 2019 Mar 28];39(9):1033–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0032959203002589>
21. Evonik Health Care. Eudragit L100 [Internet]. Evonik Industries. 2000. p. 1–2. Available from: <https://healthcare.evonik.com/product/health-care/en/products/pharmaceutical-excipients/EUDRAGIT/>
22. Beaugerie L, Flourié B, Marteau P, Pellier P, Franchisseur C, Rambaud J-C. Digestion and absorption in the human intestine of three sugar alcohols. *Gastroenterology* [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2019 Mar 28];99(3):717–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508590909609>
23. Hooper DC. Mechanisms of Action and Resistance of Older and Newer Fluoroquinolones. *Clin Infect Dis.* 2002;31(Supplement\_2):S24–8.
24. Martinez M, McDermott P, Walker R. Pharmacology of the fluoroquinolones: A perspective for the use in domestic animals. *Vet J* [Internet]. 2006 Jul 1 [cited 2019 Mar 11];172(1):10–28. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023305001814?via%3Dihub>
25. Bennett J V, Brodie JL, Benner EJ, Kirby WM. Simplified, accurate method for

- antibiotic assay of clinical specimens. *Appl Microbiol* [Internet]. 1966;14(2):170–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC546645/pdf/applmicro00228-0032.pdf> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4959982> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC546645>
26. Hand M, Thatcher C, Remillard R RP. *Nutrición Clínica en Pequeños Animales*. cuarta ed. Colombia; 2000. 998 p.
  27. Li HM, Tian J, Zhang ZR, Luo XQ, Yu ZG. Pharmacokinetics studies of enrofloxacin injectable in situ forming gel in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2016;39(2):144–8.
  28. Sumano H, Gutierrez L, Ocampo L. Pharmacokinetics and clinical efficacy of cefotaxime for the treatment of septicemia in dogs. *Acta Vet Hung*. 2004;52(1):85–95.
  29. Gutiérrez L, Velasco ZH, Vázquez C, Vargas D, Sumano H. Pharmacokinetics of an injectable long-acting formulation of doxycycline hyclate in dogs. *Acta Vet Scand* [Internet]. 2012;54(1):39–47.
  30. Khadka P, Ro J, Kim H, Kim I, Kim JT, Kim H, et al. Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Mar 19];9(6):304–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087614000348>
  31. Westropp JL, Sykes JE, Irom S, Daniels JB, Smith A, Keil D, et al. Evaluation

of the Efficacy and Safety of High Dose Short Duration Enrofloxacin Treatment Regimen for Uncomplicated Urinary Tract Infections in Dogs. *J Vet Intern Med.* 2012;26(3):506–12.

32. Troughon T, Lefebvre S. A Review of Enrofloxacin for Veterinary Use. *Open J Vet Med.* 2016;06(02):40–58.

**ANEXO 1****CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR  
EN EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:**

"Estudio farmacocinético de un preparado de enrofloxacin oral como gel/pasta en perros sanos."

Yo \_\_\_\_\_ siendo el responsable de \_\_\_\_\_ el cual es un perro de raza \_\_\_\_\_, con \_\_\_\_\_ de edad; doy mi consentimiento para que participe en un estudio farmacocinético que consiste en la administración oral de un antibiótico denominado enrofloxacin con un vehículo distinto al utilizado comercialmente y posteriormente se obtendrán muestras de sangre para medir la cantidad de enrofloxacin en suero. Se sabe que el antibiótico como los vehículos son seguros para su administración en perros, sin embargo, puede presentarse efectos adversos como salivación o vómito.

Estoy consciente de esto y excluyo de toda responsabilidad al personal médico veterinario que participa en el procedimiento.

Acepto la participación en este estudio y con mi firma certifico que he leído y comprendo el texto aquí impreso, dando mi autorización para que se lleve a cabo.

Firma del responsable: \_\_\_\_\_

Ciudad de México., a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 20\_\_.