

FARMACOCINÉTICA DE LA SILIMARINA Y EL (+)-CIANIDANOL-3 EN POLLOS DE CARNE

Silymarin and (+)-Cyanidanol-3 Pharmacokinetics in Chicken

Ponferrada, C. J.*; Serrano, J. M.*; Cabanás, L. F.*; Guimera, M. E.* y Cárceles, C. M.**

*Dpto. Farmacología y Toxicología. Fac. Veterinaria Córdoba.

**Dpto. Ciencias Sociosanitarias. Fac. Veterinaria. Murcia.

Recibido: 30-5-91

Aceptado: 10-9-91

RESUMEN

La silimarina y el (+)-cianidanol-3 son dos productos de origen natural con una marcada actividad antihepatotóxica. La administración intravenosa de los dos productos a las dosis respectivas de 40,2 y 50 mg/kg de peso vivo a pollos permite obtener, en cada caso, las ecuaciones biexponenciales medias correspondientes cuyos valores son respectivamente:

$$C = 157,18 \cdot e^{-0,1472 \cdot t} + 177,12 \cdot e^{-0,0141 \cdot t} \text{ mg/L y}$$

$$C = 54,08 \cdot e^{-0,1784 \cdot t} + 13,57 \cdot e^{-0,0234 \cdot t} \text{ mg/L}$$

A partir de estas ecuaciones deducimos los principales parámetros farmacocinéticos para los dos fármacos. De ellos merecen especial atención los tiempos de vida media de ambos, por lo que su rápida eliminación reduce sus posibilidades de uso.

Palabras clave: pollos, farmacocinética, silimarina, (+)-cianidanol-3, modelo bicompartimental abierto.

SUMMARY

Silymarin and (+)-cyanidanol-3 are two natural compounds with markedly antihepatotoxic activity. Each compound was administered separately by intravenous injection at dose levels of 40.2 and 50 mg/kg of body weight respectively.

The data were adequately explained by the two-compartment open model and therefore, a two exponential equations was established for each compound:

$$C = 157.18 \cdot e^{-0.1472 \cdot t} + 177.12 \cdot e^{-0.0141 \cdot t} \text{ mg/L and}$$

$$C = 54.08 \cdot e^{-0.1784 \cdot t} + 13.57 \cdot e^{-0.0234 \cdot t} \text{ mg/L}$$

The main kinetic parameters of each compound were deduced from these equations. It can be concluded that it is the rapid elimination of both these drugs that reduces the possibility of their therapeutics use.

Key words: Chicken, pharmacokinetic, silymarin, (+)-cyanidanol-3, two-compartment open model.

INTRODUCCIÓN

La silimarina y el (+)-cianidanol-3 son dos productos naturales obtenidos de *Silibum marianum* (L.) Gaertn y *Uncaria gambir* Roxburgh, respectivamente. Ambos productos poseen una marcada actividad antihepatotóxica puesta de manifiesto por numerosos trabajos, tanto desde el punto de vista experimental (GAJDOS *et al.*, 1970, SCHRIEWER y RAUEN, 1973, PERRISSOUD y WEIBEL, 1980, etc.) como desde el punto de vista clínico (REALINI *et al.*, 1975, BLUM *et al.*, 1977, SABA *et al.*, 1979, SONDERN y LEUBE, 1978, etc.).

Por otro lado, y desde el punto de vista zootécnico, los animales de alta producción se ven sometidos frecuentemente a un fuerte estrés metabólico que puede desencadenar problemas hepáticos de importancia como ocurre con el síndrome de hígado graso en las aves. Es por ello que podrían tener un cierto valor preventivo o el uso de alguno de estos dos compuestos en la cría de pollos para producción cárnica. No obstante, si bien su comportamiento farmacodinámico es bien conocido, sus parámetros farmacocinéticos pueden diferir grandemente entre unas especies y otras (MENNICKE, 1974, CÁRCELES *et al.*, 1990).

Como consecuencia de todo ello, en este trabajo pretendemos estudiar el comportamiento farmacocinético de estos dos productos en pollos de carne tras su administración intravenosa como punto de partida de otros estudios farmacocinéticos que lleguen, en última instancia a permitir el establecimiento de unas pautas posológicas adecuadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han utilizado 35 pollos machos con pesos comprendidos entre 2,5 y 3,5 kg que se han dividido en dos grupos. El primero de ellos, con quince animales, recibió silimarina (C. H. BOEHRINGER SOHN INGELHEIM S.A.E.) por vía intravenosa a la dosis de 40,2 mg/kg de peso vivo en una solución hidroalcohólica (1 mL de etanol/propilenglicol al 50%+1 mL de carbonato sódico 0'1M+2 mL de tampón fosfato de pH 7'4 y 0'068M). El segundo grupo, formado por veinte animales, recibió, igualmente por vía intravenosa y como solución hidroalcohólica, (+)-cianidanol-3 (ZYMA IBÉRICA S.A.) a la dosis de 50 mg/kg de peso vivo.

Las muestras de sangre (2 mL), necesarias para la determinación plasmática de ambos compuestos, fueron recogidas, de la vena cubital izquierda, a los tiempos de 3, 6, 9, 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos de la administración, que se realizó en la vena cubital derecha. También se obtuvo una muestra de sangre de cada animal inmediatamente antes de la administración, la cual nos sirvió como prueba en blanco para las determinaciones. Todas estas muestras se recogieron a cada uno de los animales empleados en la experiencia.

La silimarina se determinó midiendo su absorbancia en solución alcalina a 320 nm, ya que presenta una absortividad molar con un valor próximo a 20.000 (SERRANO, 1982). El (+)-cianidanol-3 se determinó midiendo su absorbancia a 638 nm después de desarrollar la reacción colorimétrica con aldehído p-dimetilaminocinámico según el método propuesto por GILES y GUMMA (1973). Las medidas espec-

trofotométricas fueron realizadas en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 55B.

Los cálculos farmacocinéticos se han realizado en un ordenador Gulf-Tech ST 2030. El ajuste final de los datos a las ecuaciones biexponenciales se ha realizado con el programa propuesto por YAMAOKA *et al.* (1981) utilizando el algoritmo de Damping Gauss-Newton. Los datos fueron ponderados de acuerdo al valor de la pendiente obtenida al correlacionar los logaritmos de las concentraciones medias frente a los logaritmos de las varianzas (WAGNER, 1983). Para la silimarina el valor de la pendiente fue muy próximo a cero, lo mismo que el coeficiente de correlación por lo que los datos se ponderaron con idénticos pesos, mientras que para el (+)-cianidanol-3 se obtuvo un coeficiente de correlación elevado (0,993) y una pendiente próxima a la unidad (1,02) por lo que se han ponderado los datos con respecto al inverso de la concentración. Para los ajustes no lineales se utilizó, inicialmente, el método de los residua-

les (GIBALDI y PERRIER, 1982). Los valores de las áreas bajo las curvas de concentración plasmática (AUC, AUMC y AUMMC), para el cálculo de los momentos estadísticos (YAMAOKA *et al.*, 1978) se han obtenido por el procedimiento logarítmico-trapezoidal.

RESULTADOS

A partir de los valores de absorbancia de las muestras, se calcularon los valores de concentración para cada ave. Los valores medios de concentración plasmática de silimarina, junto con sus intervalos de confianza del 95% y los coeficientes de variación se muestran en el Cuadro 1. A partir de estos valores se ha calculado la ecuación biexponencial, correspondiente a un modelo bicompartimental abierto, cuya expresión es la siguiente (Figura 1):

$$C = 157,18 \cdot e^{-0,1472 \cdot t} + 177,12 \cdot e^{-0,0141 \cdot t} \text{ mg/L}$$

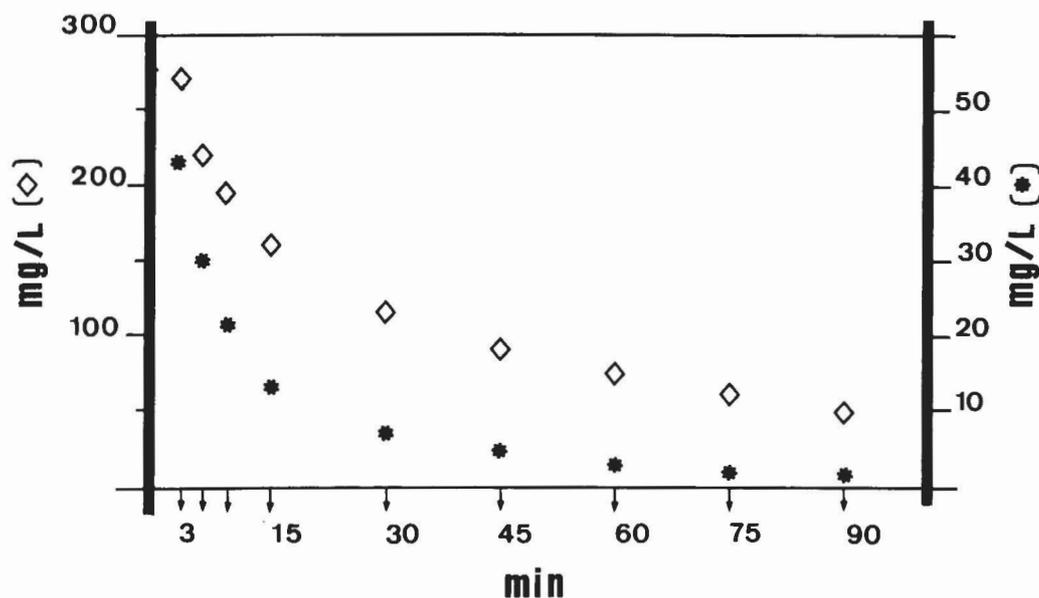


FIGURA 1. Evolución de las concentraciones plasmáticas medias de silimarina (◇) y (+)-cianidanol (*) según las ecuaciones de ajuste.

CUADRO 1
VALORES MEDIOS, EN MG/L, (\pm INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95 POR CIENTO) Y COEFICIENTES DE VARIACIÓN PARA LA SILIMARINA Y EL (+)-CIANIDANOL-3 A LOS DIFERENTES TIEMPOS DE EXTRACCIÓN EN GALLINA

TIEMPOS DE EXTRACCIÓN	SILIMARINA		(+) - CIANIDANOL-3	
	MEDIA (\pm I.C. 95%)	C.V	MEDIA (\pm I.C. 95%)	C.V.
3 min.	271,87 \pm 17,06	6,27	45,62 \pm 1,79	16,65
6 «	226,24 \pm 13,00	5,75	28,25 \pm 1,26	19,47
9 «	196,09 \pm 12,61	6,44	22,34 \pm 1,21	23,02
15 «	164,93 \pm 18,23	11,06	14,21 \pm 0,94	28,87
30 «	114,96 \pm 22,67	19,74	6,79 \pm 0,54	34,96
45 «	95,00 \pm 22,65	23,86	4,57 \pm 0,53	50,70
60 «	75,44 \pm 18,33	24,32	3,17 \pm 0,41	54,56
75 «	62,72 \pm 19,94	25,45	2,37 \pm 0,42	73,31
90 «	49,60 \pm 13,68	27,61	1,83 \pm 0,40	78,70

CUADRO 2
PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE SILIMARINA Y (+)-CIANIDANOL-3, DEDUCIBLES A PARTIR DEL MODELO BICOMPARTIMENTAL ABIERTO Y UNIDADES DE MEDIDA

PARÁMETRO (UNIDAD)	SILIMARINA		(+) - CIANIDANOL.3	
C ₁ (mg/L)	157,18	(\pm 20,68)*	54,08	(\pm 11,46)*
C _z (mg/L)	177,12	(\pm 21,07)*	13,57	(\pm 6,03)*
λ_1 (min ⁻¹)	0,1472	(\pm 0,0448)*	0,1784	(\pm 0,0607)*
λ_z (min ⁻¹)	0,0141	(\pm 0,0141)*	0,0234	(\pm 0,0081)*
C(0) (mg/L)	334,30		67,65	
t _{1/2} λ_1 (min)	4,71		3,88	
t _{1/2} λ_z (min)	49,16		29,62	
k ₁₂ (min ⁻¹)	0,0522		0,0707	
k ₂₁ (min ⁻¹)	0,0846		0,0545	
k ₁₀ (min ⁻¹)	0,0245		0,0766	
V _z (L/kg)	0,21		2,42	
V _c (L/kg)	0,12		0,74	
CL (mL/kg/min)	2,95		56,62	
AUC (mg · min/L)	13.636,20		894,31	
MRT (min)	65,64		27,03	
VRT (min ²)	9.229,66		1.858,82	

* Intervalos de confianza del 95 por ciento.

De igual manera, para el (+)-cianidanol-3 los valores de concentración media junto a los intervalos de confianza del 95% y sus respectivos coeficientes de variación se recogen en el Cuadro 1. La ecuación biexponencial obtenida en este caso es la siguiente (Figura 1):

$$C = 54,08 \cdot e^{-0,1784 \cdot t} + 13,57 \cdot e^{-0,0234 \cdot t} \text{ mg/L}$$

En este Cuadro observamos como las concentraciones plasmáticas de silimarina son mucho más elevadas que las correspondientes a (+)-cianidanol-3. Por el contrario, esta circunstancia se invierte cuando observamos los coeficientes de variación que son más elevados para el (+)-cianidanol-3, lo que es signo de una mayor dispersión proporcional de los datos de este fármaco, que para la silimarina. Esta mayor variabilidad en las concentraciones de (+)-cianidanol-3, cuyos coeficientes de variación son del orden de $2,68 \pm 0,45$ veces más elevados que los de silimarina es el motivo fundamental por el que el número de animales empleados para el estudio del comportamiento farmacocinético en las aves del (+)-cianidanol-3 es mayor que para el de la silimarina. No obstante, estos coeficientes de variación se encuentran bajo los límites que estableció WAGNER (1968), quien indicó que se pueden esperar valores de los coeficientes de variación comprendidos entre el 25% y el 75% debido a la elevada variabilidad biológica, por lo que nuestros datos se encuentran por debajo del límite inferior para el caso de la silimarina y por debajo del límite superior para el caso del (+)-cianidanol-3.

DISCUSIÓN

Como se desprende de los resultados hasta ahora expuestos, la farmacocinética de ambos productos en las aves puede asumirse que se ajusta a sendos modelos bicompartimentales abiertos puesto que las ecuaciones obtenidas han sido biexponenciales. Resultados similares son

los que obtienen CÁRCELES *et al.* (1987) para la silimarina en el conejo.

Los parámetros farmacocinéticos más importantes se muestran en el Cuadro 2. Observamos como los valores correspondientes a las concentraciones, C_1 , C_2 y $C(0)$, son mucho más elevados para la silimarina que para el (+)-cianidanol-3, al igual que ya hemos comentado a partir de los valores medios de concentración que se recogen en el Cuadro 1. Por el contrario, los valores de las constantes híbridas de disposición, λ_1 y λ_2 , son menores para la silimarina lo que determina que los tiempos de vida media, principalmente, y por su importancia, el tiempo de vida media de la fase de disposición lenta que es el tiempo de vida media biológica (ATKINSON y KUSHNER, 1979; BAGGOT, 1977, 1988), sean más cortos para el (+)-cianidanol-3.

Las constantes de transferencia y eliminación también difieren en gran medida entre los dos productos. Para la silimarina la constante de transferencia del compartimento central al periférico (k_{12}) es dos veces mayor que la de eliminación (k_{10}), y ambas a su vez son de menor magnitud que la de retorno (k_{21}), la cual equivale aproximadamente a la suma de las dos anteriores. Como consecuencia de ello, el compartimento central es de mayor importancia cuantitativa que el periférico como se observa de los volúmenes de distribución ya que el de este compartimento corresponde al 57 por ciento del total. Para el (+)-cianidanol-3 se produce prácticamente lo contrario ya que la constante de retorno es más pequeña que la de salida del compartimento central. Ello implica que el volumen de dicho compartimento central sea menor que el del compartimento periférico (30 por ciento del total), pero, y ello tiene mucha más importancia, el retorno se establece, al menos en parte, como factor limitante de la eliminación, aunque esta se produzca de manera incluso más rápida que la de la silimarina. La rapidez de la eliminación se pone de manifiesto al observar los valores correspondientes al aclaramiento plasmático, que se cifran en unos 3 mL/kg/min

para la silimarina frente a los casi 60 mL/kg/min que corresponden al (+)-cianidanol-3.

Por último, señalamos los tres primeros momentos estadísticos (YAMAOKA *et al.*, 1978) los cuales son de mayor magnitud para la silimarina que para el (+)-cianidanol-3 y que están en concordancia con los resultados obtenidos en el análisis compartimental y que nos informan, igualmente, de una eliminación más rápida del (+)-cianidanol-3.

En conclusión podemos decir que el comportamiento farmacocinético de ambos productos es diferente aunque ambos se ajusten bien al modelo bicompartimental abierto. Por otro lado, y desde el punto de vista de su posible aplicación práctica, la rapidez de eliminación que se da en ambos casos, las vidas medias son de 50 y 30 minutos respectivamente para silimarina y (+)-cianidanol-3, reduce en gran medida las posibilidades de uso de las dos sustancias estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA

- ATKINSON, Jr. A. J.; KUSHNER, W. (1979): Clinical pharmacokinetics. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19: 105-127.
- BAGGOT, J. D. (1977): Principles of drug disposition in domestic animals: The basis of veterinary clinical pharmacology. Saunders, Philadelphia.
- (1988): Disposition and fate of drugs in the body. En: BOOTH, N. H. y McDONALD, L. E. Eds.: *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 6th edn. The Iowa State University Press. Ames. 38-71.
- BLUM, A. L.; BERTHET, P.; DOELLE, W.; GOEBELL, H.; KORTUM, K.; PELLONI, S.; PETER, P.; POULSEN, H.; STROHMEYER, G.; TYGSTTRUP, N. (1977): Treatment of acute viral hepatitis with (+)-cyanidanol-3. *Lancet* 2: 1.153-1.155.
- CÁRCELES, C. M.; PONFERRADA, C. J.; SANJUAN, M. A.; SERRANO, J. M. (1987): Farmacocinética intravenosa de la silimarina en conejos a dosis única. *An. Vet. (Murcia)* 3: 11-15.
- CÁRCELES, C. M.; GARCÍA, A.; PONFERRADA, C. J.; SERRANO, J. M. (1990): Farmacocinética de la eliminación biliar de la silimarina en conejos. *Med. Vet.* (enviado para publicación).
- GAJDOS, A.; GAJDOS-TÖRÖK, M.; HORN, R. (1970): Action de la (+)-catéchine sur le tissu hépatique de rat blanc soumis à l'intoxication par l'éthanol. *C.R. Soc. Biol.* 164: 2.187-2.189.
- GILES, A. R.; GUMMA, A. (1973): Biopharmaceutical evaluation of cyanidanol tablets using pharmacokinetic techniques. *Arzneim. Forsch.* 23: 98-100.
- GIBALDI, M.; PERRIER, D. (1982): *Pharmacokinetics*. 2nd ed. Marcel Dekker. New York. 433-444.
- MENNICKE, W. (1974): ¿Qué se conoce acerca del metabolismo y farmacocinética de la silimarina? *Symp. Inter. Farmacodin. Silimar. Colonia.* (Alemania).
- PERRISOUD, D.; WEIBEL, I. (1980): Protective effects of (+)-cyanidanol-3 in acute liver injury induced by galactosamine or charbon tetrachloride in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 312: 285-291.
- REALINI, S.; GONVERS, J. J.; HOFSTETTER, J. R. (1975): Essai clinique de la silymarine dans les affections chroniques du foie. *Praxis* 64: 595-598.
- SABA, P.; MIGNANI, E.; PAGLIAI, E.; GUIDI, G.; SCALABRINO, A.; STROPPIA, A.; GALEONE, F.; TROYER, C. (1979): Efficacia del trattamento con silimarina nella epatite acuta virale. *Epatol.* 25: 277-281.
- SCHRIEWER, H.; RAUEN, H. M. (1973): Die anti-hepatotoxische Wirkung von Silymarin auf den durch Phalloidin-intoxikation bei der Ratte gestörten Phospholipidstoffwechsel. *Arzneim. Forsch.* 23: 160-161.
- SERRANO, J. M. (1982): Estudio farmacocinético de la silimarina en gallina. Tesis Doctoral. Córdoba.
- SONDERN, W.; LEUBE, G. (1978): Ein Beitrag zur Wirkung von (+)-cyanidanol-3 bei chronischen Hepatopatienten. *Med. Clin.* 73: 1432-1436.
- WAGNER, J. G. (1968) *Pharmacokinetics*. *Ann. Rev. Pharmacol.* 8: 67-94.
- (1983): *Farmacocinética clínica*. Ed. Reverté. Barcelona.
- YAMAOKA, K.; NAKAGAWA, T.; UNO, T. (1978): Statistical moments in Pharmacokinetics. *J. Pharmacodin. Biopharm.* 6: 547-558.
- YAMAOKA, K.; TANNIGAWARA, Y.; NAKAGAWA, T.; UNO, T. (1981): A pharmacokinetic analysis program (MULTI) for microcomputer. *J. Pharm. Dyn.* 4: 879-885.