

Concentraciones de Trifluralin administrado vía intramuscular en ratones.

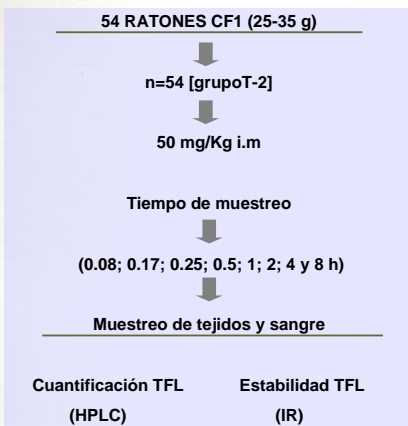
Zaidenberg Aníbal^{1,2}, Villagra Sergio^{1,2,4}, y Rule Roberto^{1,2,4}.

¹IDIP – Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas “Fernando Viteri” (MS/CIC-PBA), ²Cátedra de Farmacología Facultad de Ciencias Médicas, UNLP. ⁴Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC). E-mail: sergionivillagra@yahoo.com.ar

Introducción

En trabajos anteriores hemos demostrado que el trifluralin (2,6,6 dinitropropil-p-toidina) (TFL) presenta actividad anti-*Trypanozoma cruzi* durante la fase crónica de la enfermedad en modelo murino. Sin embargo, no existen estudios de TFL en tejidos. El objetivo del presente trabajo fue determinar las concentraciones y sus metabolitos en tejidos, sangre y heces de TFL administrado vía intramuscular en ratones. Estas investigaciones se hacen necesarias con vista a la inclusión de TFL en ensayos preclínicos.

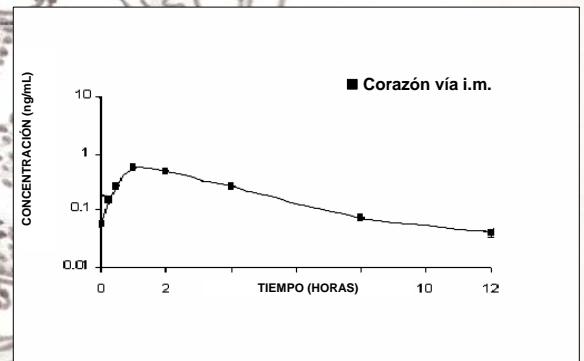
Esquema Experimental



Distribución Tisular de TFL y sus Metabolitos

Tejidos	TFL		Metabolitos	
	ng/mg de proteína de tejido	ng/g de tejido	ng/mg de proteína de tejido	ng/g de tejido
Músculo esquelético	18.0 ± 4.5	360.5 ± 11.8	0.2 ± 0.03	0.3 ± 0.01
Corazón	30.1 ± 3.9	551.5 ± 14.0	0.4 ± 0.04	0.6 ± 0.1
Bazo	4.5 ± 0.2	30.7 ± 0.4	0.4 ± 0.01	0.3 ± 0.03
Pulmón	19.5 ± 3.3	140.1 ± 6.6	2.2 ± 0.1	1.6 ± 0.1
Riñón	17.7 ± 2.8	180.2 ± 4.0	1.8 ± 0.1	1.8 ± 0.1
Cerebro	14.2 ± 3.0	177.7 ± 5.3	0.2 ± 0.01	0.3 ± 0.02
Cerebelo	13.7 ± 1.1	211.6 ± 8.0	0.2 ± 0.02	0.3 ± 0.01
Tejido adiposo subcutáneo	59.7 ± 5.4	922.4 ± 25.0	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1
Tejido adiposo perirrenal	66.3 ± 7.5	1090.7 ± 73.8	1.4 ± 0.1	2.1 ± 0.1
Colon	18.6 ± 0.5	155.2 ± 3.1	4.4 ± 0.2	3.6 ± 0.1
Intestino	7.7 ± 0.2	43.3 ± 1.9	0.5 ± 0.04	0.3 ± 0.03
Heces	nd	28.8 ± 3.2	nd	12.6 ± 2.1
Estómago	7.7 ± 0.2	39.7 ± 2.0	0.03 ± 0.003	0.3 ± 0.01
Hueso largo	2.2 ± 0.1	11.0 ± 0.2	0.01 ± 0.001	Traces
Hígado	55.1 ± 4.8	683.7 ± 91.1	22.2 ± 2.1	26.6 ± 1.5

Determinados por HPLC en fase reversa C₁₈. Promedios ± 1 DS (n=6) [nd: no determinado]



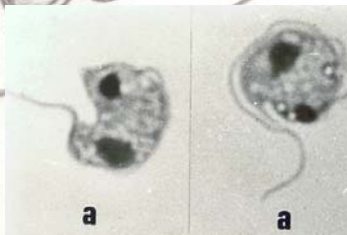
Valores Comparativo de Proteínas y Lípidos en Músculo esquelético y Cardíaco

Parámetros Analíticos	Músculo Esquelético		Tejido Cardíaco	
	Control	TFL	Control	TFL
Proteínas totales (mg/gr peso húmedo)	19.8 ± 0.11	18.6 ± 0.07	22.8 ± 0.15	21.4 ± 0.12
Lípidos totales (mg/gr de peso húmedo)	43 ± 3	41 ± 2	51 ± 4	48 ± 3
Lípido/Proteína	2.17 ± 0.04	2.20 ± 0.03	2.24 ± 0.10	2.24 ± 0.07

Promedios ± SD (n=6). No hay diferencias significativas (P > 0.05) respecto al control correspondiente.

Parámetros Cinéticos para la Administración Oral o Intramuscular de TFL

Parámetros	Protocolo de Administración
	Intramuscular
	Corazón
λ_z (h ⁻¹)	0.3
$t_{1/2}$ (h)	2.7
C_{max} (µg/ml)	0.6
t_{max} (h)	1.0
$AUC_{(0-t)}$ (µg/ml/h)	2.6



Conclusiones

El TFL se absorbe y metaboliza por vía intramuscular siguiendo diferentes parámetros farmacocinéticos.

Por otra parte, debido a las características lipofílicas del TFL se encontraron elevadas concentraciones de la droga y sus metabolitos tanto en hígado, como en tejido adiposo.

Similares características en cuanto a la presencia de metabolitos fueron observadas en heces. Destacamos además, una alta concentración de TFL en músculo cardíaco, lo cual, podría tener implicancias beneficiosas durante la implementación de protocolos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas durante su fase crónica.