

ACUMULACION Y CAPTACION PULMONAR DE CLORPROMAZINA EN EL CONEJO

(UPTAKE AND ACCUMULATION OF CHLORPROMAZINE BY RABBIT LUNG)

J.J. García,*
M. Sierra,*
M.J. Díez,*
y M.T. Terán*

Palabras clave: clorpromazina, conejo, captación pulmonar.
Key word: chlorpromazine, rabbit, pulmonary uptake.

RESUMEN

En este trabajo se estudia la influencia del pulmón en la disposición de la clorpromazina en el conejo, utilizando para ello el coeficiente de extracción pulmonar. La clorpromazina fue administrada a dosis de 7,5 y 10 mg/kg por vía intraarterial y por vía intravenosa. El coeficiente de extracción pulmonar fue de 0,929 y 0,811 para la dosis de 7,5 y 10 mg/kg respectivamente, lo que indica que en el conejo existe una alta captación pulmonar para este fármaco.

SUMMARY

We have evaluated the relative contribution of the lung in the *in vivo* disposition of chlorpromazine in rabbit by determining the extraction pulmonary coefficient. For that, we administered chlorpromazine intra-arterially and intravenously in dosages of 7.5 and 10 mg/kg to rabbits. The extraction pulmonary coefficient was 0.929 and 0.811 for doses of 7.5 and 10 mg /kg respectively. This fact indicates an high uptake of chlorpromazine by rabbit lung.

* Dpto. de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Universidad de León.

INTRODUCCION

La clorpromazina es un fármaco utilizado como agente preanestésico en conejos siendo la dosis recomendada de 25 a 100 mg/kg por vía im. Sin embargo,⁽¹⁾ indican que por esta vía y a esa dosis produce lesiones musculares por lo que es más conveniente administrarla por vía intravenosa a dosis de 7,5 mg/kg.

Muchos fármacos pueden acumularse en el tejido pulmonar y ser biotransformados o no a este nivel. Los estudios realizados sobre la captación y acumulación pulmonar de clorpromazina en el conejo han sido realizados solamente *in vitro*^(5,6,7). Estos autores indican que la clorpromazina se metaboliza ampliamente a nivel pulmonar en la rata pero no en el conejo.

Nosotros hemos evaluado cómo influye el pulmón en la disposición de la clorpromazina en el conejo; para ello hemos determinado el coeficiente de extracción pulmonar.

MATERIAL Y METODOS

a.-Animales.- Se han utilizado 20 conejos machos de raza blanco de Nueva Zelanda con pesos comprendidos entre 2,3 y 2,85 Kg. Los animales se dividieron al azar en dos lotes de 10 animales cada uno y se les administró clorhidrato de clorpromazina por vía intravenosa e intraarterial respectivamente. De cada uno de estos lotes se hicieron 2 sublotos de 5 animales que recibieron el fármaco a dos niveles de dosificación diferente 7,5 y 10 mg/kg.

b.-Diseño experimental.- Todos los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico a dosis de 30 mg/kg por vía i.p. y se les canuló la carótida con un catéter previamente heparinizado. En aquellos animales que recibían el fármaco por vía intraarterial, la administración se realizó a través de la cánula insertada en la carótida. A los conejos que recibían el fármaco por vía intravenosa se les canuló también la vena yugular, para administrar el fármaco.

La extracción de sangre se realizó a los 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 60, 90 y 120 minutos tras la administración del fármaco. La sangre se recogió en tubos previamente heparinizados y el plasma obtenido tras su centrifugación se congeló a -20° C hasta su procesamiento.

c.-Identificación y cuantificación de la clorpromazina.- Una vez extraída la clorpromazina de las muestras de plasma y purificados los extractos según el método de⁽⁴⁾, se procedió a su identificación y cuantificación por cromatografía gaseosa. Para ello se utilizó un cromatógrafo de gases HP5830A dotado de un detector de captura electrónica. Las condiciones cromatográficas fueron las siguientes:

T.^a del detector 300° C

T.^a del horno 250° C

T.^a del bloque de inyección 275° C

flujo del gas portador 30 ml/min

Columna de vidrio de 6 pies de longitud y un diámetro interno de 1/4 de pulgada rellena de OV-17 al 3 % sobre un soporte de Chromsorb W 100/120 mesh.

El porcentaje de recuperación de la clorpromazina que se mantuvo constante en un rango de concentración de 0,01 a 50 ppm fue del 75 %. El coeficiente de variación del método fue del 4,5 %.

d.-Análisis farmacocinético.- El coeficiente de extracción pulmonar (Cep) se determinó utilizando el método de relación de áreas bajo la curva de nivel plasmático, calculándose el Cep como en la ecuación (1)

$$\text{Cep} = 1 - \text{fp} \dots (1)$$

Siendo fp la fracción de fármaco que escapa al metabolismo pulmonar que se calculó como en la ecuación (2)

$$\text{fp} = \text{AUC}_{\text{Civ}} / \text{AUC}_{\text{Ciac}} \dots (2)$$

siendo AUC_{Civ} y AUC_{Ciac} las áreas bajo las curvas de nivel plasmático-tiempo desde tiempo cero a tiempo infinito, obtenidas tras la administración intravenosa en la vena yugular e intraarterial en la arteria carótida. Dichas áreas se calcularon según la ecuación (3)

$$\text{AUC}_{\infty} = \text{AUC}_{0^t} + \text{AUC}_{\infty} \dots (3)$$

donde AUC_{0^t} es el área bajo la curva desde tiempo cero hasta el último tiempo de recogida de muestras (t) calculada por la regla trapezoidal y AUC_∞ el área bajo la curva desde el último tiempo de recogida de muestras hasta tiempo infinito que se calculó como en la ecuación (4)

$$\text{AUC}_{\infty} = \text{Ct} / \lambda \dots (4)$$

donde Ct es la concentración plasmática experimental en el último tiempo de recogida de muestras y λ la pendiente de la fase final recta de la representación semilogarítmica de la concentración-tiempo calculada por análisis de regresión lineal.

RESULTADOS Y DISCUSION

En las tablas I y II se recogen las concentraciones plasmáticas medias obtenidas, respectivamente, tras la administración intravenosa e intraarterial de clorhidrato de clorpromazina a conejos a las dosis de 7,5 y 10 mg/kg. Como puede comprobarse las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración intraarterial son mucho más elevadas que las obtenidas tras la administración intravenosa para ambas dosis.

Los valores obtenidos para las áreas bajo la curva de nivel plasmático tras la administración intraarterial e intravenosa se encuentran reflejados en la tabla III. En esta misma tabla se recogen también las cifras obtenidas para la fracción de fármaco que escapa del metabolismo pulmonar y el coeficiente de extracción pulmonar a las dosis estudiadas.

Los valores obtenidos para AUC_{Ciac} son mucho más elevados que los obtenidos para AUC_{Civ} y a ambas dosis. Según indican⁽²⁾ el AUC_{Ciac} puede ser más elevado que el AUC_{Civ} obtenido a la misma dosis de fármaco si el aclaramiento pulmonar es importante.

Nuestros datos indican que el Cep es considerable a ambas dosis: 0,929 a la dosis de 7,5 mg/kg y 0,811 a la de 10 mg/kg. Este hecho refleja que la clorpromazina tiene una alta afinidad por el tejido pulmonar de conejo, como ya habían comprobado otros autores^(5,6,7,8) en estudios realizados *in vitro*. Estos mismos autores sugieren que la captación pulmonar de la clorpromazina en el conejo debe realizarse por transporte activo, proceso por lo tanto saturable, y que su metabolismo pulmonar es escaso. Sin embargo,⁽³⁾ comprueban que la captación pulmonar de la clorpromazina en el cobayo es un proceso no saturable.

Estudios realizados en ratas sobre el metabolismo pulmonar de la clorpromazina⁽⁶⁾ indican que éste es muy elevado, produciéndose la saturación del sustrato a concentraciones 120 mM de clorpromazina.

Los valores obtenidos por nosotros para fl, 0,071 y 0,189 a la dosis de 7,5 y 10 mg/kg indican, al contrario de lo propuesto por⁽⁵⁾, que en el conejo el metabolismo pulmonar de la clorpromazina es importante y que posiblemente exista también un proceso de saturación que se haría evidente a la dosis de 10 mg/kg como indica el Cep más bajo a esta dosis que a la de 7,5 mg/kg.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BREE, M.M., BENNETT, J.C. and ABRAMS, G.D. (1971). Injection lesions following intramuscular administration of chlorpromazine in rabbits. *JAVMA*, 159 (11), 1599-1602.
- 2) GIBALDI, M. and PERRIER, D. (1982). *Pharmacokinetics*. 2nd ed. Marcel Dekker, Inc. New York.
- 3) HEINZOW, B., LUELLMANN, H. and STAIB, L. (1988). Uptake and displacement of [3H]propranolol and [3H]chlorpromazine in isolated, recirculating perfused guinea pig lungs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 295, 211-220.
- 4) JAVAID, J.I., DEKIRMENJIAN, H. and DAVIS, J.M. (1982). GLC analysis of trifluoperazine in human plasma. *J. Pharm. Sci.*, 71 (1), 63-66.
- 5) OHMIYA, Y. and MEHENDALE, H.M. (1979). Uptake and accumulation of chlorpromazine in the isolated perfused rabbit lung. *Drug Metab. Dispos.* 7 (6), 442-443.
- 6) OHMIYA, Y. and MEHENDALE, H.M. (1980). Uptake and metabolism of chlorpromazine by rat and rabbit lungs. *Drug Metab. Dispos.* 8 (5), 313-318.
- 7) OHMIYA, Y. and MEHENDALE, H.M. (1982). Metabolism of chlorpromazine by pulmonary microsomal enzymes in the rat and rabbit. *Biochem. Pharmacol.* 31 (2), 157-162.
- 8) OHMIYA, Y. and MEHENDALE, H.M. (1984). Effect of Hg²⁺ on accumulation and metabolism of chlorpromazine and imipramine in rat lungs. *Drug Metab. Dispos.* 12 (3), 376-378.

TABLA 1

Concentraciones plasmáticas medias de clorpromazina obtenidas tras la administración de 7,5 y 10 mg/kg por vía intravenosa a conejos

Tiempo minutos	7,5 mg/kg $\bar{x} \pm s$	10 mg/kg $\bar{x} \pm s$
3	1,455 \pm 0,2625	3,190 \pm 0,5290
5	1,011 \pm 0,1935	2,474 \pm 1,0857
10	0,608 \pm 0,2023	2,222 \pm 0,8600
15	0,547 \pm 0,1781	1,756 \pm 0,3564
20	0,327 \pm 0,1540	1,149 \pm 0,2686
25	0,296 \pm 0,1147	0,895 \pm 0,2728
30	0,246 \pm 0,1521	0,641 \pm 0,1571
60	0,127 \pm 0,0432	0,647 \pm 0,1818
90	0,125 \pm 0,0456	0,517 \pm 0,1631
120	0,093 \pm 0,0106	0,188 \pm 0,0103

\bar{x} = media; s = desviación típica

TABLA 2
Concentraciones plasmáticas medias de clorpromazina obtenidas tras la administración de 7,5 y 10 mg/kg por vía intraarterial a conejos

Tiempo minutos	7,5 mg/kg $\bar{x} \pm s$	10 mg/kg $\bar{x} \pm s$
3	18,271 \pm 3,0459	33,382 \pm 8,1692
5	10,366 \pm 1,8017	16,920 \pm 2,4020
10	9,436 \pm 0,8317	12,975 \pm 1,1257
15	7,077 \pm 0,6331	10,474 \pm 1,1003
20	5,806 \pm 0,9717	9,339 \pm 0,4827
25	4,833 \pm 0,9250	7,482 \pm 0,6802
30	3,849 \pm 1,1454	6,174 \pm 0,7448
60	2,548 \pm 0,7302	3,365 \pm 0,4315
90	1,650 \pm 0,4158	2,638 \pm 0,3663
120	1,169 \pm 0,3295	1,178 \pm 0,2120

\bar{x} = media; s = desviación típica

TABLA 3

Valores del área bajo la curva de nivel plasmático (AUC), obtenidos tras la administración por vía intravenosa e intraarterial a conejos de 7,5 y 10 mg/kg de clorpromazina; fracción de la dosis que escapa al metabolismo pulmonar (fl) y coeficiente de extracción pulmonar (Cep), para las dos dosis estudiadas.

Dosis mg/kg	AUCiv $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$	AUCia $\mu\text{g}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$	fl	Cep
7,5	37,000	522,090	0,071	0,929
10	159,145	843,065	0,189	0,811