

# Farmacocinética de la amoxicilina y llegada a leche a lo largo de la lactación en cabras

## Pharmacokinetics of amoxicillin and milk passage during lactation in goats

VERA, V<sup>1</sup>; ESMORIS, S<sup>1</sup>; PAES RODRIGUEZ, J<sup>1</sup>; AMBROS, L<sup>1,2</sup>; KREIL, V<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Veterinarias. Cátedra de Farmacología. Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>CONICET- Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Veterinarias. Instituto de Investigaciones en Producción Animal (INPA). Buenos Aires, Argentina.

### RESUMEN

Los objetivos del presente trabajo fueron estudiar el perfil farmacocinético de una formulación de depósito de amoxicilina administrada por vía intramuscular en cabras en diferentes momentos de la lactación, determinar el pasaje de la droga a la leche y determinar el valor del índice PK/PD. Cinco cabras adultas sanas, (Anglo Nubian) en su tercera lactación recibieron una dosis de 20 mg/kg por vía intramuscular a los 25-30 días (pico de lactación) y a los 150-155 días (final de lactación). Se tomaron muestras de sangre y de leche a tiempos predeterminados y las concentraciones del antimicrobiano fueron determinadas por método microbiológico. En ambas experiencias se calcularon los parámetros farmacocinéticos en plasma mediante un análisis compartimental. No se encontraron diferencias significativas en ningún parámetro farmacocinético ni en el índice PK/PD entre ambos momentos estudiados. No se pudieron detectar concentraciones de la droga en leche. Nuestros resultados sugieren que la dosis empleada en este estudio y basándose en estudios de sensibilidad podría utilizarse cada 48 horas, en ambos momentos estudiados, para el tratamiento de microorganismos altamente susceptibles ( $CIM \leq 0,188 \mu\text{g/ml}$ ). Para bacterias menos sensibles, (con  $CIM \leq 0,25 \mu\text{g/ml}$ ) el intervalo posológico debería ser mayor durante el pico de lactación (48 horas) que al final de la misma (22 horas). Mientras que para bacterias con  $CIM \geq 0,5 \mu\text{g/ml}$  las concentraciones plasmáticas logradas no la convierten en una opción válida como formulación de depósito.

**Palabras claves:** (farmacocinética), (amoxicilina), (cabras), (lactación)

## SUMMARY

The aims of the present study were to describe the pharmacokinetic profile and milk concentrations of a slow release formulation of amoxicillin administered intramuscularly in goats at different times of lactation, and to determine the PK/PD ratio value. Five healthy lactating goats in their third lactation at 25-30 (peak milk yield) and 150-155 (end of lactation) days postpartum were used. At each experience 20 mg/kg intramuscular amoxicillin was administered. Blood and milk samples were collected at predetermined time and drug concentrations were determined by microbiological assay. In both periods plasma pharmacokinetic parameters were calculated using compartmental analysis. The pharmacokinetic profile was similar in both lactation moments. No differences were detected in the pharmacokinetic parameters or PK/PD values between treatments. Amoxicillin concentrations were not detected in milk. Our results suggest that, based on sensitivity test results, the dose used in this study could be administered every 48 hours, at both times studied for the treatment of infections caused by sensitive microorganisms with MIC  $\leq$  0.188  $\mu\text{g/mL}$ . For less sensitive bacteria (MIC  $\leq$  0.25  $\mu\text{g/mL}$ ) the dosing interval should be longer during the peak milk yield (48 hours) than at the end of the lactation (22 hours). For microorganisms with MIC  $\geq$  0.5  $\mu\text{g/mL}$  the serum concentrations achieved show that this formulation should not be used as a depot formulation.

**Key words:** (pharmacokinetics), (amoxicillin), (lactating goats)

## INTRODUCCIÓN

Las explotaciones caprinas en Argentina se ubican principalmente en áreas agroecológicas marginales considerándose una producción de subsistencia<sup>1</sup>. La cría se avoca principalmente a la producción de carne, sin embargo, desde hace unos años, se ha observado un notable aumento de los establecimientos dedicados a la producción de leche la que es utilizada principalmente para la elaboración de quesos artesanales<sup>11</sup>. En estas explotaciones las enfermedades infecciosas como metritis, vaginitis, neumonía, diarreas y mastitis son una de las causas más importantes de pérdidas económicas<sup>6</sup>. Para el tratamiento de estas enfermedades, en muchos casos, se extrapolan esquemas posológicos indicados para bovinos, sin considerar que pueden llevar al fracaso del mismo debido a diferencias anatómicas y fisiológicas entre estas especies<sup>13,14</sup>. Actualmente, el uso no racional de antimicrobianos, se encuentra cuestionado debido al aumento de la resistencia antimicrobiana impactando en forma negativa tanto en la salud animal y pública como en la industria y en el ambiente. Es así que en el año 2015 la Asamblea Mundial de la Salud respaldó un plan de acción mundial para hacer frente a la resistencia a los antimicrobianos, siendo la optimización del uso de estas drogas uno de los objetivos estratégicos<sup>30</sup>. Es por ello que para la utilización racional de estas drogas es importante considerar no solo la susceptibilidad de las bacterias a las mismas

sino también su perfil farmacocinético. Por otra parte, los cambios que ocurren a lo largo de la curva de lactación pueden impactar sobre el perfil plasmático del antimicrobiano modificando algunos parámetros farmacocinéticos<sup>28</sup>. En el caso de las cabras, el volumen de leche producido aumenta rápidamente desde el parto hasta las 4 - 8 semanas, momento en el que se alcanza el pico de producción. A partir de ahí comienza un descenso gradual acompañado de un aumento en el porcentaje de grasa y de proteínas en la leche<sup>18</sup>.

La amoxicilina (AMX) es un antibiótico beta-lactámico perteneciente al grupo de las aminobencilpenicilinas, se une a las PBP e inhibe la síntesis de pared microbiana con efecto bactericida. Su espectro de actividad, incluye a bacterias Gram-positivas (estafilococos no productores de beta-lactamasas, estreptococos) y Gram-negativas (enterobacterias); en medicina veterinaria es utilizada en el tratamiento de infecciones de los tractos respiratorio, urinario y digestivo<sup>24</sup>. Al igual que el resto de las penicilinas, la AMX se clasifica como un antimicrobiano tiempo dependiente sin efecto persistente prolongado; para este tipo de drogas el parámetro PK/PD que mejor predice su eficacia es el tiempo por el cual las concentraciones se mantienen por encima de la CIM del microorganismo ( $T > \text{CIM}$ ), debiendo encontrarse en un valor de entre el 50 al 60 % del intervalo posológico<sup>4</sup>. Formulada como

trihidrato es una suspensión de administración parenteral de liberación sostenida y mayor permanencia en el organismo<sup>17</sup>. La farmacocinética de la AMX administrada por diversas vías ha sido estudiada en distintas especies animales como cerdos<sup>20,27</sup>, pollos<sup>3</sup>, llamas<sup>21</sup>, vacas<sup>23</sup>, ovejas<sup>8,9,12,17</sup> y cabras<sup>2,8,9,16</sup>. Sin embargo, no hay trabajos realizados en los que se estudie la influencia del momento de la lactación sobre el comportamiento farmacocinético de la droga. Los objetivos del presente trabajo fueron estudiar el perfil farmacocinético de una formulación de depósito de la AMX administrada por vía intramuscular en cabras en diferentes momentos de la lactación, determinar el pasaje de la droga a la leche, y determinar, a cada momento estudiado, el valor del índice PK/PD.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Animales

Se utilizaron 5 (cinco) cabras adultas Anglo Nubian, pertenecientes a la Facultad de Ciencias Veterinarias, en su tercera lactación, clínicamente sanas y con un adecuado estado sanitario de la glándula mamaria. Previo al estudio, ningún animal recibió tratamiento con drogas antimicrobianas por al menos un mes. Las experiencias se realizaron al momento del pico de lactación, Experiencia A, (25-30 días después del parto; peso promedio  $48,7 \pm 7,79$  kg; producción diaria  $1620 \pm 275$  ml) y en el final de la lactación, Experiencia B, (150-155 días después del parto;  $43 \pm 6,36$  kg; producción diaria  $296 \pm 56$  ml).

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio (CICUAL) de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Buenos Aires.

### Diseño experimental

En cada experiencia, previo ordeño completo de ambas glándulas mamarias, cada animal recibió una dosis única de 20 mg/kg de AMX (Clamoxil LA® Laboratorio Zoetis, Argentina), por vía intramuscular (im) en el músculo semimembranoso. Se tomaron muestras de sangre (2 ml a cada tiempo) de la vena yugular derecha a las 0; 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 10; 11 y 24 h post-administración, las muestras fueron centrifugadas a 3000 r.p.m. durante

10 minutos y el plasma obtenido fue refrigerado a 4 °C hasta su procesamiento. Se tomaron muestras de leche a las 0, 12 y 24 h post-administración para lo cual, a cada tiempo, los animales fueron ordeñados completamente (en forma manual), la leche obtenida de ambas glándulas mamarias fue homogeneizada y una alícuota de 2 ml fue conservada en idénticas condiciones a las del plasma. El procesamiento de todas las muestras se realizó dentro de las primeras 72 horas de obtenidas.

### Determinación de las concentraciones de amoxicilina en plasma y leche

Se empleó el método microbiológico de difusión en agar<sup>7</sup>, utilizando como microorganismo test *Bacillus subtilis* ATCC6633 y agar Mueller-Hinton como medio de cultivo. Cada muestra se sembró por triplicado y los halos de inhibición fueron leídos luego de 18-20 horas de incubación a 36 °C; en cada placa de Petri de 16 cm de diámetro se sembraron 7 muestras problema y 3 puntos de la curva patrón. Las curvas patrón para ambas matrices biológicas se realizaron el mismo día de cada experiencia, utilizándose plasma o leche de cabra libre de antibiótico. El rango de concentraciones para el cual mostró linealidad la metodología empleada fue entre 0,19 y 25 µg/ml ( $r=0,989$ ). El límite de cuantificación fue de 0,19 µg/ml.

### Análisis farmacocinético

Las curvas de concentración plasmática en función del tiempo de cada animal se analizaron mediante un análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados utilizando el programa informático Phoenix WinNonlin® 8.0 Certara, LP. Se realizó un análisis compartimental utilizando los criterios de Akaike<sup>31</sup> y de Schwartz para la elección del modelo que presentó mejor ajuste<sup>29</sup>. En ambas experiencias todas las curvas ajustaron mejor a un modelo monocompartimental, con un proceso de absorción y de eliminación de primer orden descrito por la fórmula:  $C(t) = Ae^{-ket} - Be^{-kat}$

Se realizó un análisis no compartimental para poder determinar el tiempo medio de residencia (TMR)<sup>32</sup>.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante las ecuaciones clásicas asociadas a estos modelos<sup>19</sup>. El  $AUC_{0-inf}$  y el  $AUMC_{0-inf}$  se calcularon por la regla de los trapecios.

### Análisis PK/PD

El  $T > CIM_{90}$  fue calculado gráficamente a partir de las curvas de disposición. Se propusieron dos valores de  $CIM_{90}$  teniendo en cuenta referencias bibliográficas para microorganismos patógenos aislados de infecciones en rumiantes *Mannheimia haemolytica* (0,188  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>5, 12</sup>; *Pasteurella multocida* (0,25  $\mu\text{g/ml}$ )<sup>5</sup> y dos valores de CIM simulando microorganismos menos susceptibles (0,50 y 1  $\mu\text{g/ml}$ ).

### Análisis estadístico

Los parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambas experiencias se compararon mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Para cada momento de la lactación, se reportan los valores promedios y la mediana de los índices PK/PD ( $T > CIM_{90}$ ) y los valores fueron comparados mediante el test de Wilcoxon.

### RESULTADOS

No se observaron efectos colaterales tras la administración de la droga en ninguno de los animales. La Figura 1 muestra las curvas de disposición media (concentración plasmática en función del tiempo) para los dos momentos de la lactación estudiados.

La Tabla 1 resume los valores de los parámetros farmacocinéticos en ambas experiencias.

Las concentraciones de AMX en leche estuvieron siempre por debajo del límite de cuantificación del método.

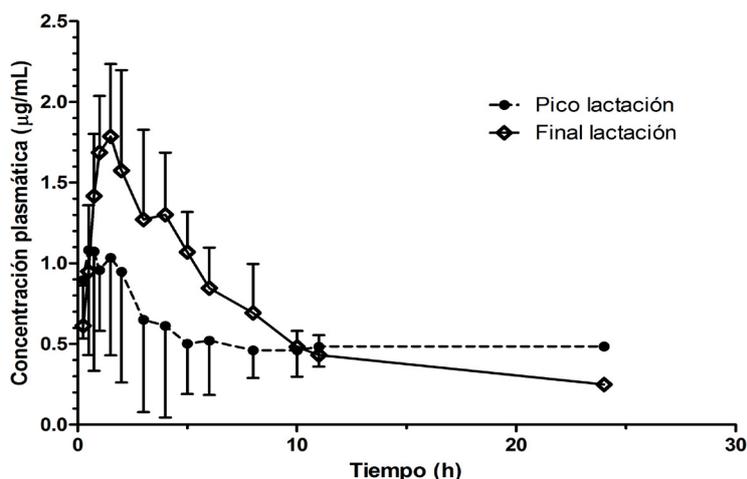
Tras el análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos no se encontraron diferencias significativas en ninguno de ellos entre ambos tratamientos.

En la Tabla 2 se muestra el valor de los índices PK/PD ( $T > CIM_{90}$ ) para los 4 valores de CIM estudiados en este trabajo.

**Tabla 1.** Parámetros farmacocinéticos (media  $\pm$  DE) de la amoxicilina tras la administración de 20 mg/kg de una suspensión de depósito por vía intramuscular a cabras en el pico (Experiencia A) y al final (Experiencia B) de la lactación (n=5)

	<b>Experiencia A</b> (25-30 días posparto)	<b>Experiencia B</b> (150-155 días posparto)
$K_a$ ( $\text{h}^{-1}$ )	3,58 $\pm$ 2,10	1,91 $\pm$ 1,19
$K_{el}$ ( $\text{h}^{-1}$ )	0,15 $\pm$ 0,10	0,19 $\pm$ 0,08
$T_{1/2(a)}$ (h)	0,36 $\pm$ 0,41	0,53 $\pm$ 0,37
$T_{1/2(el)}$ (h)	7,24 $\pm$ 6,34	4,16 $\pm$ 1,53
$T_{max}$ (h)	1,25 $\pm$ 0,72	1,57 $\pm$ 0,51
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,09 $\pm$ 0,56	1,67 $\pm$ 0,45
$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	10,86 $\pm$ 4,63	12,96 $\pm$ 2,50
TMR (h)	7,78 $\pm$ 3,39	6,46 $\pm$ 2,10

$K_a$ , constante de absorción;  $K_{el}$ , constante de eliminación;  $T_{1/2(a)}$ , vida media de absorción;  $T_{1/2(el)}$ , vida media de eliminación;  $T_{max}$ , tiempo en el que se alcanza la concentración plasmática máxima;  $C_{max}$ , concentración máxima;  $AUC_{(0-\infty)}$ , área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito; TMR, tiempo medio de residencia.



**Gráfico 1.** Curvas de disposición (media ± DE) de la amoxicilina luego de la administración de 20 mg/kg por vía intramuscular a cabras en el pico (25-30 días posparto) y al final (150-155 días posparto) de la lactación. (n=5)

**Tabla 2.** Predictor de eficacia clínica ( $T > CIM_{90}$ ) calculado para la amoxicilina administrada por vía intramuscular a cabras en el pico (Experiencia A) y al final (Experiencia B) de la lactación (n=5). (\*  $CIM_{90}$  de *Mannheimia haemolytica*, +  $CIM_{90}$  de *Pasteurella multocida*,  $^sCIM_{90}$  hipotéticas). Para cada valor de CIM se muestra la media ± el desvío estándar (DE) y la mediana.

CIM <sub>90</sub> (µg/ml)	T > CIM (h)			
	Experiencia A		Experiencia B	
	Media ± DE	Mediana	Media ± DE	Mediana
0,188*	18,35 ± 7,40	24	18,55 ± 7,12	24
0,25 <sup>+</sup>	17,60 ± 9,02	24	13,60 ± 5,81	11
0,5 <sup>s</sup>	3,00 ± 2,81	2	8,1 ± 1,92	8
1 <sup>s</sup>	1,6 ± 2,07	1	2,90 ± 1,84	2

## DISCUSIÓN

Si bien existen numerosos trabajos en los que se estudió la farmacocinética de la AMX en diferentes especies animales, el principal propósito de este trabajo fue determinar si las modificaciones ocurridas a lo largo de la curva de lactación impactan en el perfil de la droga de manera tal que haga necesario realizar ajustes en el esquema posológico. Considerando las características de la leche y el nivel de producción, se eligieron dos momentos en los cuales las diferencias son máximas<sup>18</sup>. La metodología empleada resultó adecuada teniendo en consideración que esta droga no se metaboliza a metabolitos con actividad farmacológica.

Teniendo en cuenta trabajos previos en los que se estudió la farmacocinética de una formulación de depósito de amoxicilina, nuestros resultados están en concordancia con los mismos. La absorción de la droga fue lenta tal como los demuestra el  $T_{max}$  con valores iguales o cercanos a los reportados en ovejas<sup>15,17</sup>, cabras<sup>2</sup> y vacas<sup>23</sup>. A su vez, la formulación empleada condujo a una mayor permanencia de la droga en el organismo, evidenciándose, al igual que lo previamente reportado en otras especies, un prolongado TMR<sup>2,17,23</sup>, siendo muy superior al reportado para formulaciones solubles<sup>15,17</sup>.

Diferencias en el nivel productivo o en la composición de la leche pueden modificar el

perfil farmacocinético de una droga<sup>22</sup>, llevando a modificaciones en el período de retirada<sup>25</sup>. Cuando se estudió la farmacocinética de la marbofloxacina en cabras se encontró que el área bajo la curva de la droga fue mayor al final de la lactación que al inicio o durante el pico de la misma mientras que el TMR fue mayor durante el pico<sup>28</sup>. En el presente trabajo, a pesar de que las concentraciones plasmáticas de la droga fueron menores durante el pico de lactación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros, esto podría deberse a las importantes variaciones encontradas en cada uno de ellos. Sin embargo, las diferencias encontradas en los resultados entre estos trabajos pueden deberse a las diferentes características fisicoquímicas de ambas moléculas, siendo la marbofloxacina un antibiótico con mayor liposolubilidad que la amoxicilina.

Teniendo en cuenta que el pasaje de drogas a la glándula mamaria se produce principalmente por mecanismos pasivos, la escasa penetración de la droga a la leche está en concordancia con su escasa liposolubilidad. Nuestros resultados están en concordancia con un trabajo previo realizado en nuestro laboratorio<sup>2</sup>, y por lo reportado por Ramos *et al.*<sup>26</sup> quienes informan que en aquellos estudios en los que se estudió el pasaje de esta droga a la leche sólo se han encontrado concentraciones por debajo de 0,04 µg/ml. El límite de cuantificación del método de detección empleado en este trabajo, se encuentra por encima de ese nivel, por lo tanto, a partir de los resultados obtenidos se puede establecer que la droga administrada por vía intramuscular como sal de trihidrato no sería efectiva para el tratamiento de infecciones en la glándula mamaria. Considerando que el límite máximo de residuos permitido por la Unión Europea para la AMX en leche de oveja o de vaca es de 4 µg/l<sup>10</sup>, sería necesario realizar otros estudios para el análisis de residuos con la finalidad de poder establecer un adecuado período de retirada.

La eficacia de la AMX depende de que sus concentraciones plasmáticas se encuentren por encima de la CIM del microorganismo al menos durante el 50 % del intervalo posológico<sup>4</sup>, los resultados de este estudio muestran que, para bacterias muy sensibles y basándose en pruebas de susceptibilidad (CIM ≤ 0,25 µg/ml) la droga podría administrarse cada 48 horas durante el pico y cada 22 horas en el final de la lactación. Cabe destacar que, debido a la elevada variación encontrada entre animales, el intervalo posológico propuesto se

determinó teniendo en cuenta la mediana de los valores del índice PK/PD para cada bacteria y cada momento de lactación. Sin embargo, para el caso de bacterias con menor sensibilidad (CIM ≤ 0,5 µg/ml y CIM ≤ 1 µg/ml), si bien, las diferencias en el valor de los predictores de eficacia no fueron estadísticamente significativas, las modificaciones encontradas en el perfil plasmático de la droga a lo largo de la lactación, con concentraciones menores durante el pico, incidieron en el valor de este índice sugiriendo que sería razonable acortar el intervalo posológico. Los valores encontrados muestran que podría administrarse cada 4 horas en el pico y cada 16 horas en el final de la lactación, y cada 2 horas en el pico y 4 horas en el final en el caso de bacterias con CIM ≤ 0,5 µg/ml o CIM ≤ 1 µg/ml, respectivamente. Considerando el tipo de producción, esta última recomendación resultaría impracticable. Es importante mencionar que, al tratarse de animales productores de leche, futuros estudios serían necesarios para determinar si estas diferencias impactan en el período de retirada de la droga en cada momento de la lactación.

Las bajas concentraciones plasmáticas encontradas tras una administración de esta formulación de depósito podrían conducir a una falla en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos con menor susceptibilidad; estos resultados están en concordancia con trabajos previos realizados en ovejas<sup>17</sup>.

## CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos indican que la AMX trihidrato administrada a cabras por vía intramuscular mostró una larga permanencia en el organismo y su perfil farmacocinético no sufrió modificaciones a lo largo de la lactación. Sin embargo, las diferencias encontradas en las concentraciones plasmáticas no se reflejaron en diferencias estadísticamente significativas en los valores del índice PK/PD. Solo basándose en pruebas de sensibilidad para bacterias altamente susceptibles (CIM ≤ a 0,188 µg/ml) y a la dosis estudiada, esta formulación de amoxicilina podría utilizarse cada 48 horas, en ambos momentos estudiados, Para bacterias menos susceptibles (CIM ≤ a 0,25 µg/ml) podrían emplearse diferentes intervalos posológicos según el momento de lactación proponiendo un intervalo menor durante el pico de la misma. En el caso de bacterias con CIM ≥ a 0,5 µg/ml las concentraciones plasmáticas

logradas no la convierten en una opción válida como formulación de depósito.

La escasa liposolubilidad de la amoxicilina no permite que alcance concentraciones terapéuticas en leche luego de administrada en una formulación de depósito. El estudio de la farmacocinética de la AMX en cabras a lo largo de la lactación permite diseñar esquemas adecuados para esta especie en este estado fisiológico. Teniendo en cuenta, en el marco de "Una Salud" la importancia del uso racional de antimicrobianos para evitar o disminuir la aparición de resistencia, este tipo de estudios permiten ajustar la dosificación de las drogas a diferentes situaciones particulares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agraz, A.A. Cría y explotación de la cabra en América Latina. Editorial Hemisferio Sur. Argentina. Primera edición. 1986; Capítulo 1.
2. Ambros, L.A.; Kreil, V.E.; Tarragona, L.; Brynkier, J.; Veksler Hess, J. Farmacocinética de la amoxicilina en cabras en lactación. *Rev Med Vet Bs As.* 2015; 96 (1): 16-20.
3. Anadón, A.; Martínez Larrañaga, M.R.; Díaz, M.J. et al. Pharmacokinetics of amoxicillin in broiler chickens. *Avian Path.* 1996; 25: 449-458.
4. Asín-Prieto, E.; Rodríguez-Gascón, A.; Isla, A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents. *J Inf Ch.* 2015; 21: 319-329.
5. Batzias, G.C. Cefquinome and Amoxicillin in Goats: PK/PD Integration. *PONTE Int J Sci Res.* 2014; 70: (2).
6. Bedotti, D.O.; Rossanigo, C.E. (2011). Manual de reconocimiento de enfermedades del caprino. *Publicación técnica.* 2011; 82.
7. Bennet, J.V.; Brodie, J.L.; Benner, E.J.; Kirby, W.M. Simplified, accurate method for antibiotic assay of clinical specimens. *Applied Microbiol.* 1966; 14: 170-177.
8. Cárceles, C.M.; Escudero, E.; Baggot, J.D. Comparative pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid combination after intravenous administration to sheep and goats. *J Vet Pharm Therap.* 1995; 18: 132-136.
9. Craigmill, A.L.; Pass, M.A.; Wetzlich, S. Comparative pharmacokinetics of amoxicillin administered intravenously to sheep and goats. *J Vet Pharm Therap.* 1992; 15: 72-77.
10. Codex Alimentarius. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), Organización Mundial de la Salud (OMS). (2021). Límites máximos de residuos (LMR) y recomendaciones sobre la gestión de riesgos (RGR) para residuos de medicamentos veterinarios en los alimentos.
11. Correa, A. Productores Lecheros Caprinos. Provincia de Buenos Aires. SAGPyA. 2005-2006. 4º Informe Anual de Actividades. Lactancia.
12. Delis, G.A.; Koutsoviti Papadopoulou, M.; Siarkou, V.I.; Kounenis, G.; Batzias, G.C. Pharmacodynamics of amoxicillin against *Mannheimia haemolytica* and *Pasteurella multocida* and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) correlation in sheep. *Res Vet Sci.* 2010; 89: 418-425.
13. Elsheik, H.A.; Ali, B.H.; Homeida, A.M.; Hapke, H.J. Pharmacokinetics of antipyrine and sulphadimidine in camels, sheep and goats. *J Vet Pharmacol Ther.* 1991; 14: 269-275.
14. Elsheikh, H.A.; Osman, I.A.; Ali, B.H. Comparative pharmacokinetics of ampicillin trihydrate, gentamicin sulphate and oxytetracycline hydrochloride in Nubian goats and Desert sheep. *J Vet Pharmacol Ther.* 1997; 20: 411-414.
15. Elsheikh, H.A.; Taha, A.A.; Khalafalla, A.E.; Osman, I.A.M.; Wasfi, I.A. Pharmacokinetics of amoxicillin trihydrate in desert sheep and Nubian goats. *Vet Res Comm.* 1999; 23: 507-514.
16. Escudero, E.; Cárceles, C.M.; Vicente, S. Pharmacokinetics of amoxicillin/clavulanic acid combination and of both drugs alone after intravenous administration to goats. *Br Vet J.* 1996; 152: 551-559.
17. Fernandez, C.; Modamio, P.; Mestorino, N.; Errecalde, J.O.; Mariño, E.L. Pharmacokinetics of sodium and trihydrate amoxicillin in sheep after intravenous and intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Therap.* 2007; 30: 263-266.
18. Gallego, L.; Caja, G.; Such, X.; Molina, M.P. La Producción de leche de oveja en castilla-la mancha y el sistema de producción en la raza manchega. *Ovis.* 1991; 16: 29-54.
19. Gibaldi, M.; Perrier, D. Farmacocinética. 2 edición. Editorial Reverté S.A., Barcelona. 1982; 47-98.
20. Hernández, E.; Rey, R.; Puig, M.; García, M.A.; Solans, C.; Bregante, M.A. Pharmacokinetics and residues of a new oral amoxicillin formulation in piglets: A preliminary study. *The Vet J.* 2005; 170: 237-242.
21. Kreil, V.E.; Ambros, L.; Montoya, L.; Hallu, R.; Reuelto, M.; Bramuglia, G. Pharmacokinetics of sodium and trihydrate amoxicillin after

- intravenous and intramuscular administration in llamas (*Lama glama*). *Small Rumin Res.* 2012; 102: 208-212.
22. Lucas, M.F; Errecalde, J.O.; Mestorino, N. Pharmacokinetics of azithromycin in lactating dairy cows with subclinical mastitis caused by *Staphylococcus aureus*. *J Vet Pharmacol Ther.* 2009; 33: 132-140.
  23. Ozdemir, Z.; Tras, B.; Uney, K.; Faki, H.E.; Besoluk, T.M. Determination of milk/plasma ratio and milk and plasma pharmacokinetics of amoxicillin after intramuscular administration in lactating cows. *J Vet Pharmacol Ther.* 2019; 42: 45-51.
  24. Papich, M.G.  $\beta$ -Lactam Antibiotics: Penicillins, Cephalosporins, and Related Drugs. In: Riviere, J.E.; Papich, M.G. (Eds.), *Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 10<sup>th</sup> ed. Wiley-Blackwell, Ames, IA, USA. 2017; 826-857
  25. Petzer, I.M.; Donkin, E.F.; Du Preez, E.; *et al.* Intramammary antibiotic withdrawal periods for dairy goats compared to those for dairy cattle. *Onderstepoort J Vet Res.* 2008; 75: 255-260.
  26. Ramos, F; Boison, J; Friedlander, L. G. Amoxicillin. *Erişim tarihi 25 Mart 2018. Erişim adresi.* 2018. Retrieved from <http://www.fao.org/3/a-at880e.pdf>.
  27. Reyns, T; De Boever, S; Baert, K. *et al.* Disposition and oral bioavailability of amoxicillin and clavulanic acid in pigs. *J Vet Pharm Therap.* 2007; 30: 550-555.
  28. Sánchez Larrañaga, J; Kreil, V; Esmoris, S; Veksler Hess, J; Ambros, L. Marbofloxacin pharmacokinetics in goats during the lactation. *Small Rumin Res.* 2019; 179: 26-29.
  29. Schwartz, G. Estimating the dimension of a model. *Annals of Statistics.* 1978; 6: 461-464.
  30. WHO. (2015). Global Action Plan on Antimicrobial Resistance. Available online: <https://www.who.int/antimicrobial-resistance/globalaction-plan/en/> (acceso el 11 May 2021)
  31. Yamahoka, K.; Nakagawa, T.; Uno, T. Application of Akaike's information criterion (AIC) in the evaluation of linear pharmacokinetic equation. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1978(a); 6: 165-175.
  32. Yamahoka, K.; Nakagawa, T.; Uno, T. Statistical moments in pharmacokinetics. *J Pharm Biopharm.* 1978b; 6: 547-558.