

Wpływ pokarmu oraz sposobu dawkowania na farmakokinetykę cymikoksybu u psów

BEATA ŁEBKOWSKA-WIERUSZEWSKA, CEZARY JACEK KOWALSKI, TAE WON KIM*, HELEN OWEN**, HYOIN YUN*, MARIO GIORGI***

Zakład Farmakologii, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 13, 20-950 Lublin

*Institute of Veterinary Science, College of Veterinary Medicine, Chungnam National University, Daejeon 305-764, South Korea

**School of Veterinary Science, University of Queensland, Gatton Campus, Gatton, Queensland, 4343, Australia

***Department of Veterinary Clinics, Veterinary Teaching Hospital, University of Pisa, Via Livornese (lato monte) 1, San Piero a Grado, 56122 Pisa, Italy

Otrzymano 21.04.2015

Zaakceptowano 24.06.2015

Łebkowska-Wieruszewska B., Kowalski C. J., Kim T. W., Owen H., Yun H., Giorgi M.
Effect of food and dosage on cimicoxib pharmacokinetics in dogs

Summary

Cimicoxib (CX) is a new non-steroidal anti-inflammatory drug from the "coxib" family, designed for dogs. In the available literature there is little information on the pharmacokinetics of CX. The aim of this study was to evaluate the effect of food intake on the pharmacokinetic characteristics of cimicoxib. Additionally, the pharmacokinetic profile after the administration of precise doses of CX (2 mg/kg b.w.) and an approximate dose (i.e. 80 mg tablet for animals of about 40 kg) were estimated. CX concentrations were determined by a HPLC validated method. The results of pharmacokinetic analysis were similar in both studies, regardless of the dose and the degree of filling of the gastrointestinal tract (fasted, fed). In addition, we estimated the duration of the minimum effective concentration (MEC), which turned out to be similar for all the concentrations tested. The results show that neither small variations in dosage nor the presence of food in the gastrointestinal tract change the therapeutic efficacy of the analgesic in terms of its blood concentration.

Keywords: cimicoxib, dogs, pharmacokinetic, food

W obecnych czasach zwierzęta są traktowane jak członkowie rodziny, a właściciele oczekują dla nich takiego samego poziomu opieki zdrowotnej, jakiego żądaliby dla siebie (7, 13). Pomimo że weterynaryjny rynek leków stale wzrasta (12), to jednak arsenał leków dostępnych dla lekarzy weterynarii w porównaniu do całego ogromu substancji czynnych stosowanych w medycynie ludzkiej jest nadal niewielki.

Zwierzęta żyją coraz dłużej i w rezultacie są bardziej podatne na choroby związane z wiekiem: raka, zapalenie stawów, zaburzenia metaboliczne, otyłość itp., dlatego też zwalczanie przewlekłego bólu podczas chorób zapalnych u zwierząt, zwłaszcza towarzyszących, powinno być priorytetem dla lekarza weterynarii. Niesteroïdowe leki przeciwzapalne (NLPZ) hamują enzymy cyklooksigenazy (COX), zapobiegając przekształcaniu kwasu arachidonowego do prostaglandyn i tromboksanów. COX-1 jest enzymem niezbędnym do prawidłowej pracy organizmu natomiast COX-2 jest jego lokalnym regulatorem prozapalnym odpowiedzialnym za produkcję prostaglandyn biorących udział

w reakcjach zapalnych i jego transmisji w rdzeniu kręgowym, gdzie ułatwia przekazywanie bodźców bólowych (20).

Działanie przeciwbólowe i przeciwzapalne NLPZ jest uważane za efekt pośredni hamowania COX-2 (17, 22). Z tych powodów i ze względu na poważne działania niepożądane związane z przewlekłym stosowaniem NLPZ nastąpił zwrot w badaniach na selektywne inhibitory COX-2, które mogłyby być wykorzystane w medycynie weterynaryjnej. Już w ostatnim dziesięcioleciu pięć różnych selektywnych inhibitorów COX-2 zostało wprowadzonych na rynek weterynaryjny: derakoksyb (2002), firokoksylu (2007), (2008) mawakoksylu, robenakoksylu (2009) oraz najnowszy, cymikoksylu (CX) (2011).

Istnieje stosunkowo wiele danych literaturowych odnośnie do inhibitorów COX-2 (2, 3, 11, 15), zarówno przeznaczonych dla ludzi, jak i wykorzystywanych w medycynie weterynaryjnej (8).

Żadne z badań nie podejmuje oceny profilu farmakokinetycznego CX u psów w zależności od wypeł-

nienia przewodności pokarmowej czy różnic w dawce. Natomiast opracowano i zastosowano analityczną metodę wykrywania CX w osoczu psów w celu określenia profilu PK u jednego psa (9).

Celem badań było określenie właściwości farmakokinetycznych CX u zdrowych psów po jednorazowym podaniu doustnym a) dawki precyzyjnie dopasowanej tj. 2 mg/kg m.c. oraz b) dawki przybliżonej tj. 80 mg/20-40 kg m.c., w stanie na czczo i po posiłku.

Materiał i metody

Zwierzęta. Psy rasy beagle oraz labrador retriever były utrzymywane w pojedynczych boksach $3 \times 2 \text{ m}^2$. Przed rozpoczęciem doświadczenia poddane zostały jednotygodniowemu okresowi aklimatyzacji. Doświadczenie zostało przeprowadzone za zgodą Lokalnej Komisji Etycznej, zgodnie z zaleceniami wytycznych Europejskich (Directive 2010/63/EU).

Doświadczenie 1. CX 2 mg/kg m.c. (dawka precyzyjnie dopasowana). Badaniu poddano pięć zdrowych dorosłych samców rasy beagle o masie ciała 9-12 kg, w wieku 4-5 lat. Przed wprowadzeniem do doświadczenia zwierzęta poddano badaniu fizykalnemu oraz hematologicznemu w celu potwierdzenia stanu zdrowia. Psy otrzymywały CX (Cimalgex[®], Vetoquinol) w dawce 2 mg/kg m.c. doustnie (PO), na czczo – po 12 godzinach przegłodzenia przez noc. Woda była dostępna *ad libitum*. Indywidualnie dobrane dawki zostały przygotowane przez staranny podział tabletki.

Krew pobierano z wykorzystaniem katetera żylnego umieszczonego na czas doświadczenia w prawej żyłce odpromieniowej każdego osobnika. Krew do analizy PK (2-3 mL) pobierano w odstępach 0, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 i 24 godziny po podaniu CX, do próbek zawierających heparynę litową. Próbkę krwi wirowano w ciągu 30 minut od pobrania, przy $400 \times g$ przez 5 min. Uzyskane osocze przechowywano w temperaturze -20°C i poddawano dalszej analizie w ciągu 14 dni.

Doświadczenie 2. CX 80 mg/20-40kg m.c. (dawka przybliżona). W badaniu wykorzystano sześć zdrowych psów rasy labrador retriever o masie ciała 32-41 kg, w wieku od 2 do 4 lat. Przed wprowadzeniem do doświadczenia zwierzęta poddano badaniu fizykalnemu oraz hematologicznemu. Zwierzęta następnie zostały losowo podzielone na 2 grupy doświadczalne, zgodnie z otwartym, sparowanym, jednodawkowym modelem cross-over, w podwójnym układzie leczenia. Każde zwierzę otrzymało jednorazowo cymikoksyb w dawce 80 mg/psa (Cimalgex[®], Vetoquinol). Pierwsza grupa ($n = 3$) otrzymała lek rano na czczo – po 12-godzinnym, nocnym przegłodzeniu. Drugiej grupie ($n = 3$) podano leki również rano, ale po 15 minutach od nakarmienia 250 g komercyjną karmą z puszki z dodatkiem 200 g płatków owsianych. Po 2-tygodniowym okresie wymywania grupy zamieniono (grupa nakarmiona stała się grupą przegłodzoną i odwrotnie) i powtórzono doświadczenie. W celu pobierania próbek krwi w prawej żyłce odpromieniowej każdego osobnika na czas trwania doświadczenia umieszczono kateter żylny. Interwały pobierania próbek krwi oraz dalsza obróbka zostały przeprowadzone analogicznie do doświadczenia 1.

Odczynniki chemiczne. Czysty CX oraz parekoksyb (standard wewnętrzny) w proszku (oba czystości $> 99,0\%$) zostały podarowane przez, odpowiednio: Vetoquinol (Bertinoro, Italy) oraz Pfizer (Groton, CT, USA) Acetonitryl do oznaczeń HPLC (ACN), metanol (MeOH), dichlorometan (CH_2Cl_2) oraz eter dietylowy (Et_2O) pozyskano z Merck (Darmstadt, Germany). Kwas trifluoroctowy do oznaczeń HPLC (CF_3COOH) zakupiono z BDH (Poole, UK). Chlorek sodu (NaCl) i octan amonu (AcONH_4) otrzymano z Carlo Erba (Milano, Italy). Wodę destylowaną przygotowano z wykorzystaniem Milli-Q Milli-pore Water System (Millipore, MA, USA). Pozostałe odczynniki i materiały również charakteryzowały się czystością analityczną. Faza ruchoma LC była filtrowana przez filtry membranowe z octanu celulozy o wielkości porów $0,2 \mu\text{m}$ (Sartorius Stedim Biotech SA, Marseille Cedex, Francja) z wykorzystaniem aparatu do filtracji rozpuszczalników.

Warunki chromatograficzne

Przygotowanie i analiza próbek. Całość procedury analitycznej została przeprowadzona wg Giorgi i wsp. (9). Do próbki osocza ($500 \mu\text{L}$) dodano standard wewnętrzny ($100 \mu\text{L}$, 5 g/mL) oraz $10\% \text{ CF}_3\text{COOH}$ (kwas trifluoroctowy) ($100 \mu\text{L}$). Po mieszanii na vortexie przez 30 s dodano NaCl (4 mg) i ponownie poddano mieszanii na vortexie. Następnie dodano $600 \mu\text{L C}_2\text{H}_2: \text{Et}_2\text{O}$ ($3: 7, \text{ v/v}$), po raz kolejny wymieszano (30 s) i wytrząsano (60 osc/min , 10 min). W kolejnym etapie próbkę wirowano przy $21,913 \times g$ przez 10 min w temperaturze 10°C . Zebrany supernatant ($400 \mu\text{L}$) odparowano w łagodnym strumieniu azotu i rozpuszczono w $200 \mu\text{L}$ fazy ruchomej. Próbkę o objętości $20 \mu\text{L}$ poddano analizie chromatograficznej z detekcją fluorescencyjną. Stężenie CX w osoczu krwi było oznaczone na chromatografii cieczowej Jasco (Como, Włochy) z poczworną pompą gradientową (PU 980 plus) oraz detektorem fluorescencyjnym (FL 2020 plus).

Rozdział chromatograficzny przeprowadzono przy użyciu kolumny analitycznej Kinetex C18 ($100 \text{ mm} \times 4,6 \text{ mm}$, $2,6 \mu\text{m}$; Phenomenex, Bologna, Włochy) połączonej z przedkolumną wypełnioną taką samą fazą stacjonarną, jak kolumna (Kinetex XB-C18; Phenomenex, Bologna, Włochy). Kolumna była termostatowana w temperaturze 25°C . Faza ruchoma składała się z mieszaniny: acetonitryl: bufor (10 mM AcONH_4 , $\text{pH } 4,5$ osiągnięto za pomocą kwasu octowego) ($35: 65, \text{ v/v}$). Faza ruchoma przepływała przez system chromatograficzny w układzie izokratycznym z prędkością 1 mL/min . Długość fali wzbudzenia i emisji wyniosły, odpowiednio, 268 i 430 nm .

Oznaczanie ilościowe. Sporządzono krzywą kalibracyjną zależności powierzchni piku od stężenia CX ($0,01, 0,05, 0,1, 0,5$ and $1 \mu\text{g/mL}$). Parametry regresji dla krzywej kalibracyjnej obliczono metodą najmniejszych kwadratów. Stężenia CX w badanych próbkach obliczono metodą regresji liniowej, stosując następujący wzór: $y = ax + b$, gdzie: y – powierzchnia piku, x – stężenie wzorca w $\mu\text{g/mL}$, a – nachylenie krzywej kalibracyjnej oraz b – przecięcia z osią Y. Współczynnik korelacji krzywej kalibracji wyniósł $> 0,99$. Odzysk CX mieścił się w zakresie $74,5\%$ do $82,6\%$. Granica oznaczalności metody wynosiła $25 \mu\text{g/mL}^{-1}$.

Obliczenia PK. Obliczenia farmakokinetyczne prowadzono stosując oprogramowanie WinNonLin v 5.3.1 (Phar-

sight Corp). Maksymalne stężenie (C_{max}) CX w osoczu krwi i czas potrzebny do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) były przewidywane z danych. Obszar pod krzywą stężenie/czas ($AUC_{0-\infty}$) obliczono za pomocą liniowej reguły trapezów. Zmiany stężenia CX oceniano stosując analizę 1-kompartmentową.

Ocena proponowanego schematu dawkowania CX.

W oparciu o analizę PK zebranych danych przeprowadzono symulację komputerową (WinNonlin 5.3) w celu porównania czasu występowania minimalnego skutecznego stężenia (MEC) u psów po zastosowaniu różnych doustnych dawek (1,95, 2 i 2,5 mg/kg). MEC ustalono na 0,2 $\mu\text{g/mL}$ zgodnie z raportem EMA/CVMP (5).

Analiza statystyczna. Dane PK pomiędzy grupami oceniano stosując test ANOVA z poprawką Bonferroni-go w postaci testu *post hoc*. Wyniki przedstawiono jako standardowe odchylenie od średniej wartości (\pm SD). Wszystkie analizy przeprowadzono przy użyciu programu GraphPad Instat v. 5.0 (GraphPad Software). We wszystkich doświadczeniach różnice uznano za statystycznie istotne, jeżeli związany poziom prawdopodobieństwa (P) był niższy od 0,05.

Wyniki i omówienie

Nie zaobserwowano działań niepożądanych u żadnego zwierzęcia w ciągu 24 h po podaniu badanego leku.

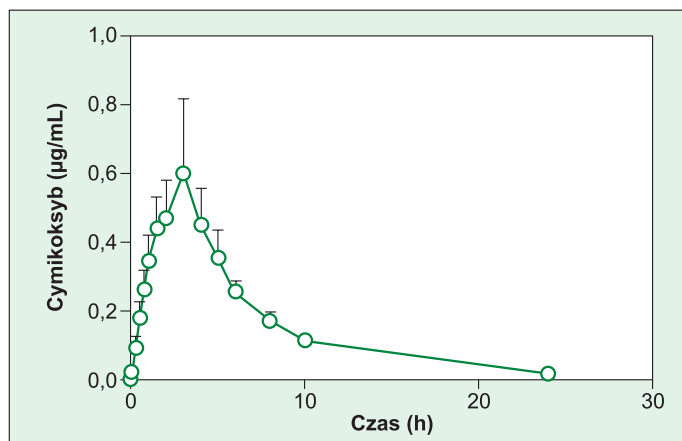
Doświadczenie 1. CX 2 mg/kg m.c. (dawka precyzyjnie dopasowana). Farmakokinetykę cymikoksybu w osoczu u psów najlepiej opisuje model jednokompartmentowy. Średnie wartości stężeń CX do czasu u badanych psów przedstawia ryc. 1. C_{max} oraz T_{max} wynosiły, odpowiednio: 0,52 (0,303-0,781) $\mu\text{g/mL}$ i 2,98 (1,80-4,16) h. Po podaniu doustnym stężenia CX były wykrywalne w osoczu przez okres do 24 godzin w przypadku 2 z 5 psów. Stwierdzono nieznaczną zmienność w parametrach farmakokinetycznych. Wybrane parametry PK przedstawiono w tab. 1.

Doświadczenie 2. CX 80 mg/20-40 kg m.c. (dawka przybliżona). Średnie wartości dla profili farmakoki-

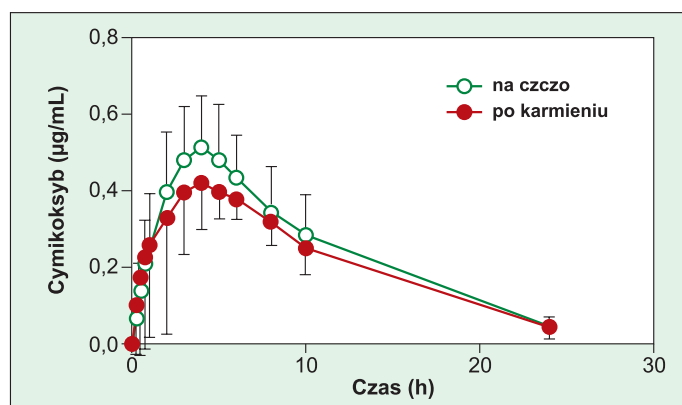
Tab. 1. Średnie wartości wybranych parametrów farmakokinetycznych cymikoksybu (2 mg/kg m.c.) u psów rasy beagle (n = 5)

Parametr	Jednostka	Średnia (Zakres)	Współczynnik zmienności (%)
R^2		0,94 (0,92-0,99)	4,14
K_{01_HL}	h	1,75 (0,58-2,89)	69,49
K_{10_HL}	h	2,97 (2,68-3,43)	10,74
T_{max}	h	2,98 (1,80-4,16)	40,51
C_{max}	$\mu\text{g/mL}$	0,52 (0,30-0,78)	38,91
V_F	mL/kg	2177 (936-3148)	42,26
CL_F	mL/h/kg	495,9 (242,0-636,1)	35,38
$AUC_{0-\infty}$	$\text{h}^* \mu\text{g/mL}$	4,67 (3,14-8,26)	51,72

Objaśnienia: R^2 – współczynnik korelacji; K_{01_HL} – okres półtrwania dystrybucji; K_{10_HL} – okres półtrwania dyspozycji (rozemieszczania); T_{max} – czas maksymalny; C_{max} – maksymalne stężenie w osoczu; V_F – objętość dystrybucji w fazie końcowej; CL_F – klirens w fazie końcowej; $AUC_{0-\infty}$ – pole powierzchni pod krzywą: stężenie w osoczu–czas, od 0 do nieskończoności



Ryc. 1. Krzywa ze średnich stężeń cymikoksybu vs. czas, w osoczu psów rasy beagle (n = 5) po podaniu doustnym (2 mg/kg). Słupki oznaczają odchylenia standardowe



Ryc. 2. Krzywa ze średnich stężeń cymikoksybu vs. czas, w osoczu psów rasy labrador retriever (n = 6) po podaniu doustnym (80 mg tabletki/20-40 kg m.c.) na czczo i po karmieniu. Słupki oznaczają odchylenia standardowe

netycznych CX u psów w stanie na czczo i po posiłku zostały przedstawione na ryc. 2. Stężenie CX w osoczu było wykrywalne do 24 godzin w przypadku 3 z 6 psów w obu badanych grupach. Stwierdzono dużą zmienność wewnątrz- i międzygrupową. U czterech psów wykazano odmienne profile PK, które okazały się niemal identyczne zarówno w przypadku stanu na czczo, jak i po posiłku. Natomiast u dwóch pozostałych osobników zaobserwowano duże różnice w profilach PK pomiędzy stanem na czczo i po posiłku.

Podsumowując: uzyskane średnie krzywe PK na czczo i po posiłku wykazały podobne, ale nie identyczne profile, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie. Podobnie stwierdzono zmienność pomiędzy uzyskanymi parametrami PK u psów w stanie na czczo i po posiłku (tab. 2), jednakże również w tym wypadku różnice te nie były istotne statystycznie. Parametry uzyskane w przypadku badania różnych dawek nie różniły się istotnie od parametrów obliczonych w przypadku dawki precyzyjnej, tj. 2 mg/kg m.c. (tab. 1).

Określenie zakresu dawkowania CX u psów.

Do oceny danych pochodzących od pięciu psów rasy beagle, którym podawano CX na czczo, dopasowano otwarty model kompartmentowy. Model ten został

Tab. 2. Wybrane parametry farmakokinetyczne po jednorazowym podaniu doustnym tabletki zawierającej 80 mg cymikoksybu/20-40 kg m.c. u psów rasy labrador retriever (n = 6)

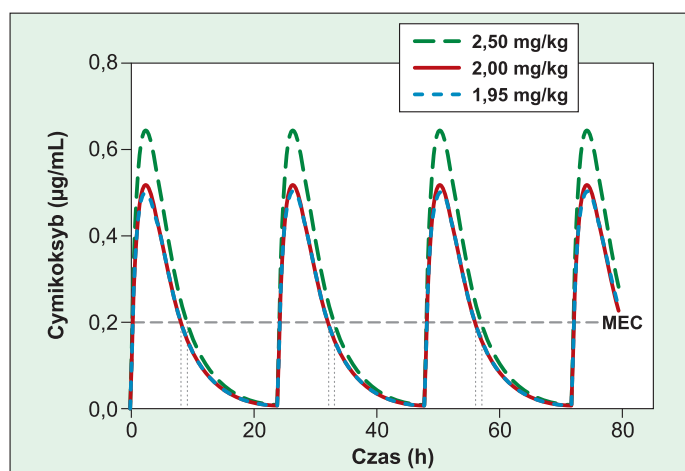
Parametry	Jednostki	Przełódzone		Nakarmione	
		Średnia (Zakres)	Współczynnik zmienności (%)	Średnia (Zakres)	Współczynnik zmienności (%)
R ²		0,97 (0,94-0,99)	2,19	0,95 (0,90-0,98)	3,23
K _{01_HL}	h	2,53 (0,97-3,98)	49,61	3,10 (0,39-4,71)	48,95
K _{10_HL}	h	3,85 (1,71-5,41)	35,91	3,72 (2,68-4,71)	20,78
T _{max}	h	4,14 (2,59-5,83)	30,75	4,62 (1,47-6,80)	40,56
C _{max}	µg/mL	0,49 (0,31-0,61)	22,59	0,43 (0,29-0,81)	44,59
V _F	mL/kg	2087 (1604-2557)	18,59	2310 (1820-2726)	40,56
CL _F	mL/h/kg	413,9 (290,2-669,8)	35,67	441,5 (300,0-547,2)	19,77
AUC _{0-∞}	h*µg/mL	5,94 (3,40-7,64)	28,42	5,27 (4,05-6,49)	18,04

Objaśnienia: jak w tab. 1.

również wykorzystany do symulacji uzyskanych wartości stężenia vs czas w przypadku różnych dawek po podaniu PO.

Parametry V_F, K₀₁ i K₁₀ dla uśrednionego modelu wynosiły, odpowiednio: 2177 ± 920 (mL/kg), 0,63 ± 0,46 (h) oraz 0,23 ± 0,02 (h). W przypadku symulacji danych po podaniu doustnym CX w dawce 2 mg/kg m.c. stwierdzono stężenia w osoczu wyższe niż w założonej wartości MEC = 0,2 µg/mL przez około 8,4 godziny. Symulacja w przypadku podania PO w zakresie dawek od 1,95-2,5 mg/kg m.c. stwierdziła stężenia CX przekraczające MEC w granicach 8,3-9,4 h (ryc. 3).

CX jest wysoce selektywnym inhibitorem COX-2, który wykazuje obiecujące działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe. Początkowo wykorzystywany był do leczenia schizofrenii i stanów depresyjnych (1). Po kilku latach badań klinicznych, jako środka przeciwzapalnego i przeciwbólowego u ludzi, został wprowadzony na rynek do celów weterynaryjnych (6, 16, 18). Uzasadnieniem przeprowadzenia obu niniej-



Ryc. 3. Symulacja krzywych stężeń cymikoksybu vs. czas po wielokrotnym, raz dziennie, podawaniu różnych dawek leku. Każda linia oznacza inną dawkę tj.: 1,95 mg/kg (linia niebieska), 2 mg/kg (linia czerwona) i 2.5 mg/kg (linia zielona). Pozioma linia przerywana oznacza MEC (0,2 µg/mL)

szych badań była próba oceny wpływu uśrednionej dawki CX na różne populacje, gdzie występowały duże różnice w masie ciała psów, rasie czy warunkach osobniczych itd., w odniesieniu do dawki precyzyjnej (2 mg/kg m.c.) podawanej psom rasy beagle, o stosunkowo jednorodnej genetycznie populacji, w podobnym wieku, masie ciała i warunkach eksploatacji. Takie postępowanie jest szczególnie wartościowe dla oceny leków stosowanych

w leczeniu bólu i stanów zapalnych, ponieważ leczenie jest często długotrwałe i może być dowolnie przerywane bez obawy o wysoką częstotliwość występowania działań niepożądanych. Podobnie jak inne inhibitory COX, CX jest oferowany w postaci doustnej tabletki do gryzienia (smakowa), co umożliwia bezstresowe aplikowanie przez właściciela. Chociaż postać tabletki do żucia ma zalety łatwości podawania, ma również tę wadę, że nie pozwala na precyzyjne dawkowanie. W przypadku tabletek do żucia dokładne dawkowanie można osiągnąć jedynie poprzez podział tabletki na podstawie masy ciała, który jest procesem żmudnym, a i tak często bywa niedokładnym. Tak więc powszechną praktyką w leczeniu zwierząt jest stosowanie tego typu produktów w zakresie mas o tej samej dawce, osiągając w przybliżeniu dawkę zalecaną. Stąd też drugie badanie zostało zaprojektowane tak, aby określić zakres dawkowania u psów, by leczenie było w pełni skuteczne. Zarówno ulotka informacyjna producenta, jak i najnowsze badania skuteczności CX (10) zalecają dzienną dawkę na poziomie 2 mg/kg m.c., dlatego też ta dawka została wybrana do badania PK. Przy dawce CX 2 mg/kg m.c. w doświadczeniu na beaglach stwierdzono zarówno dla parametru T_{max} jak i K_{10_HL} wartość równą 2,9 h. Sorbera i Ramis (18) wykazali, że w przypadku podania CX (1 mg/kg) doustnie, jednorazowo psom rasy beagle wartości T_{max} były podobne (2 h), jednakże nie w przypadku K_{10_HL} (7 h). Ta różnica w okresie półtrwania odnotowana została również w raporcie EMA/CVMP (5) dotyczącym CX, gdzie parametr K_{10_HL} wynosił około 2.5-4 h u psów z normalnym metabolizmem oraz ponad 8 h u beagla z powolnym metabolizmem (5). Proponuje się zatem, aby dawka CX była zmniejszona u psów z zaburzeniami czynności wątroby.

W drugim doświadczeniu psy zostały wybrane w oparciu o masę ciała, tj. około 30-40 kg, by występowały małe wahania wagowe w zalecanej dawce przy podawaniu całej tabletki (80 mg). Wyniki drugiego doświadczenia nad parametrami PK u psów leczonych na czczo okazały się bardzo podobne do wyników

uzyskanych po podaniu precyzyjnej dawki 2 mg/kg, jaką zastosowano w doświadczeniu 1. Nasuwa się więc wniosek, że orientacyjne dawkowanie oraz różnice rasowe nie wydają się mieć znaczącego wpływu na parametry farmakokinetyczne.

Druga część badania miała także na celu zbadanie wpływu obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym na profil PK cymikoksybu. Powszechnie wiadomo, że stały pokarm obecny w żołądku zmniejsza jego proces opróżniania, a jednocześnie zwiększa motorykę przewodu pokarmowego, nasilając pasaż poprzez jelita. Opóźnione przybycie leku do jelita cienkiego, gdzie następuje wchłanianie większości leków, może spowodować opóźnienie wchłaniania, a w konsekwencji niepełne wchłonięcie aplikowanej dawki. Z drugiej strony, zwiększona ruchliwość jelit może zwiększyć szybkość przechodzenia CX przez jelita i niecałkowitą jego absorpcję (21). Należy podkreślić, że rodzaj żywności może mieć także wpływ na wchłanianie lipofilnych leków zależnych od przepływu żółci. Żółć działa jako środek powierzchniowo czynny w procesie rozpuszczania leku lipofilnego i poprawia przyswajalność tłuszczu, zwiększając absorpcję również leku. Ponadto wydzielanie żółci może być zwiększone przez dietę o wysokiej zawartości tłuszczu (4).

Poprzednie badania nad celekoksylem wykazały, że pokarm może wpływać na profil PK tej grupy leków. Stwierdzono, że wraz z wysoką zawartością tłuszczu w diecie zwiększa się wchłanianie leku w porównaniu do zwierząt kontrolnych będących na czczo czy na diecie ubogotłuszczowej (14). W niniejszym badaniu posiłek był przygotowany tak, aby zasymulować normalną sytuację. Wykorzystana karma była komercyjną mięsną karmą w puszcze, dostępną dla każdego właściciela potencjalnego pacjenta. Wartość $AUC_{0-\infty}$ w obu przypadkach, tj. na czczo i po posiłku, była podobna ($p = 0,50$). Zawartość tłuszczu w karmie wydaje się nie mieć wpływu na wyniki analizy PK. Średnia wartość T_{max} i okresu półtrwania absorpcji w grupie nakarmionej były nieznacznie opóźnione w porównaniu z parametrami w grupie na czczo. Wartość C_{max} nieznacznie spadła w grupie psów nakarmionych ($P = 0,74$), jednakże te różnice między grupami nie okazały się znaczące statystycznie. Szybkość wchłaniania CX pozostała niemal bez zmian, niezależnie, czy psy były na czczo, czy po karmieniu.

Duże różnice stwierdzono natomiast w profilach PK zarówno w analizie wewnątrz-, jak i międzygrupowej. Raport EMA/CVMP ujawnił, że polimorfizm jednego lub obu enzymów metabolizujących (CYP2D6 i CYP2C19) u psów rasy beagle może być odpowiedzialny za tego typu odchylenia (5). Polimorfizm enzymu CYP może również mieć wpływ na wyniki od psów wykorzystywanych w niniejszej pracy, co wyjaśnia różnice pomiędzy poszczególnymi osobnikami, jednak czynniki, które wywołały wewnątrzgrupowe różnice w przypadku 2 psów (w doświadczeniu 2) są

niejasne i do wyjaśnienia tej kwestii będzie potrzebne przeprowadzenie dalszych badań.

W niniejszym badaniu MEC dla psów określono na 0,2 µg/mL, co potwierdza raport EMA/CVMP (5). Symulacja podawania CX doustnie w dawce 1,95, 2,00 i 2,50 mg/kg wykazała obecność w osoczu stężenia leku na poziomie MEC w zakresie 8,3-9,4 h. Czas ten jest jednakże krótszy niż w przypadku CX podawanego szczerom w łagodzeniu bólu (10-14 h) (5). Różnica ta może wynikać z różnych metod oceny. Można tu także brać pod uwagę pewne rozbieżności pomiędzy stężeniem w osoczu i rzeczywistym wpływem na poziomie receptora (19). Ponadto, różnice gatunkowe (pies vs. szczur) mogą mieć także wpływ na wyniki, zatem takie parametry, jak czas rozpoczęcia i zakończenia działania leku powinny być zweryfikowane w dalszych badaniach PK-PD.

Parametry PK cymikoksybu u psów po podaniu dawki precyzyjnej (2 mg/kg m.c.) i dawki przybliżonej (1,95 ~ 2,5 mg/kg) były podobne, niezależnie od dawki i wypełnienia przewodu pokarmowego (na czczo, po nakarmieniu). Czas trwania minimalnego skutecznego stężenia (MEC) okazał się podobny po podaniu wszystkich badanych stężeń. Pomimo że zastosowano różne dawki, a lek podawano w obecności pokarmu w przewodzie pokarmowym lub bez, nie stwierdzono różnic w skuteczności terapeutycznej badanego leku przeciwbólowego z punktu widzenia profilu PK.

Uzyskane wyniki wskazują, że zarówno niewielkie różnice w stężeniach aplikowanych dawek, jak i obecność pokarmu w przewodzie pokarmowym nie zmieniają skuteczności terapeutycznej badanego leku przeciwbólowego w aspekcie jego poziomu we krwi.

Piśmiennictwo

1. *Almansa C., Alfon J., de Arriba A. F., Cavalcanti F. L., Escamilla I., Gomez L. A., Miralles A., Soliva R., Bartroli J., Carceller E., Merlos M., Garcia-Rafanell J.*: Synthesis and structure-activity relationship of a new series of COX-2 selective inhibitors: 1,5-diarylimidazoles. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 3463-3475.
2. *Autefage A., Palissier F. M., Asimus E., Pepin-Richard C.*: Long-term efficacy and safety of firocoxib in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 2011, 168, 617.
3. *Bienhoff S. E., Smith E. S., Roycroft L. M., Roberts E. S.*: Efficacy and safety of deracoxib for control of postoperative pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs. *Vet. Surg.* 2012, 41, 336-344.
4. *Dongowski G., Fritsch B., Giessler J., Hartl A., Kuhlmann O., Neubert R. H.*: The influence of bile salts and mixed micelles on the pharmacokinetics of quinine in rabbits. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2005, 60, 147-151.
5. EMA/CVMP Report. European Medicines Agency. Veterinary medicines and product data management, 2011 (EMA/CVMP/513842/2011).
6. *Emmerich I. U.*: New drugs for small animals in 2011. *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere. Heimtiere.* 2012, 40, 351-362.
7. *Giorgi M.*: Veterinary pharmacology: Is it still pharmacology's cinderella? *Clin. Exp. Pharmacol. P.* 2012, 2, 103.
8. *Giorgi M., Kim T. W., Saba A., Rouini M. R., Yun H., Ryschanova R., Owen H.*: Detection and quantification of cimicoxib, a novel COX-2 inhibitor, in canine plasma by HPLC with spectrofluorimetric detection: Development and validation of a new methodology. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2013, 83, 28-33.
9. *Giorgi M., Saccomanni G., Del Carlo S., Manera C., Lavy E.*: Pharmacokinetics of intravenous and intramuscular parecoxib in healthy Beagles. *Vet. J.* 2012, 193, 246-250.
10. *Grandemange E., Fournel S., Woehrl F.*: Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs. *J. Small. Anim. Pract.* 2013, 54, 304-312.

11. *Hanson P. D., Brooks K. C., Case J., Conzemius M., Gordon W., Schuessler J., Shelley B., Sifferman R., Drag M., Alva R., Bell L., Romano D., Fleishman C.*: Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet. Ther.* 2006, 7, 127-140.
 12. *Hoffman J., Perkins C.*: Veterinary Generics: An Enigma among Niche Markets. *J. Generic. Med.* 2008, 5, 281-289.
 13. *Moreau M., Daminet S., Martel-Pelletier J., Fernandes J., Pelletier J. P.*: Superiority of the gastroduodenal safety profile of licofelone over rofecoxib, a COX-2 selective inhibitor, in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2005, 28, 81-86.
 14. *Paulson S. K., Vaughn M. B., Jessen S. M., Lawal Y., Gresk C. J., Yan B., Maziasz T. J., Cook C. S., Karim A.*: Pharmacokinetics of celecoxib after oral administration in dogs and humans: effect of food and site of absorption. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 297, 638-645.
 15. *Reymond N., Speranza C., Gruet P., Seewald W., King J. N.*: Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2012, 35, 175-183.
 16. *Rigau D., De la Cruz G., Pena J., Carbo M., Ramis I., Izquierdo I.*: UR-8880, a new potent COX2 inhibitor: First administration into man to assess its tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 413-413.
 17. *Seibert K., Zhang Y., Leahy K., Hauser S., Masferrer J., Perkins W., Lee L., Isakson P.*: Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 12013-12017.
 18. *Sorbera L. A., Ramis I.*: Cimicoxib. Antiarthritic, analgesic, COX-2 inhibitor. *Drug. Fut.* 2004, 29, 325-330.
 19. *Toutain P. L., Lees P.*: Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2004, 27, 467-477.
 20. *Vardeh D., Wang D., Costigan M., Lazarus M., Saper C. B., Woolf C. J., Fitzgerald G. A., Samad T. A.*: COX2 in CNS neural cells mediates mechanical inflammatory pain hypersensitivity in mice. *J. Clin. Invest.* 2009, 119, 287-294.
 21. *Welling P. G.*: Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. *J. Pharmacokinet. Biop.* 1977, 5, 291-334.
 22. *Zhang Y., Shaffer A., Portanova J., Seibert K., Isakson P. C.*: Inhibition of cyclooxygenase-2 rapidly reverses inflammatory hyperalgesia and prostaglandin E2 production. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283, 1069-1075.
- Adres autora: dr Beata Łebkowska-Wieruszewska, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin; e-mail: lebkowska.wieruszewska@up.lublin.pl**