

Estudio farmacocinético de una nueva formulación oral de meloxicam en gránulos en caballos sanos



UNIVERSIDAD DE CORDOBA

Francisco Javier Mendoza,¹ Juan Manuel Serrano-Rodríguez,² Alejandro Perez-Écija¹

¹Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Córdoba, Córdoba. España.

²Departamento de Farmacología, Toxicología y Medicina Legal y Forense. Universidad de Córdoba. España.

Autor de contacto: fjmendoza@uco.es

Introducción y Objetivos

La administración de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) es de uso común en la práctica clínica diaria de équidos, tanto por su efecto antiinflamatorio, analgésico como antipirético. Principalmente se administran en alteraciones musculoesqueléticas y en el manejo de caballos con alteraciones gastrointestinales y respiratorias.¹⁻³ Aunque los AINEs no selectivos, como el flunixin meglumine y fenilbutazona, son las más usadas, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2, como el meloxicam y firocoxib, están desplazando a los primeros por sus menos efectos secundarios a nivel renal y mucosa gastrointestinal.⁴⁻⁷ Existen en el mercado numerosas formulaciones de meloxicam, habiéndose caracterizado las propiedades farmacocinéticas (PK) de la formulación intravenosa, y las formulaciones orales en suspensión y comprimidos; no obstante una novedosa formulación oral en forma de gránulos no se ha evaluado hasta el momento.⁸⁻¹⁰ Por lo tanto, los objetivos de este trabajo son: a) caracterizar las propiedades PK de una nueva formulación oral en gránulos de meloxicam, b) evaluar el efecto de la comida sobre las propiedades PK y, c) comparar con otras formulaciones orales de meloxicam.

Materiales y Métodos

Se utilizaron 7 caballos sanos adultos (mediana: 8, rango intercuartil: 9,2 años) con un peso promedio de 451 (RI: 122) kg, a los cuales se les administró meloxicam en tres experimentos diferentes. Experimento 1 (caballos en ayuno): administración intravenosa (IV) de meloxicam a 0,6 mg/kg (Loxicom, Laboratorios Norbrook). Experimento 2 (caballos en ayuno): administración oral por sonda nasogástrica de meloxicam a 0,6 mg/kg utilizando tres formulaciones mediante un cuadrado latino; gránulos (Inflacam granulos, Virbac), suspensión (Inflacam suspensión, Virbac), y comprimidos (Meloxicam, Stada). Experimento 3: similar a la fase anterior pero en caballos alimentados. Para cada animal, formulación y experiencia se tomaron muestras de sangre a los siguientes tiempos; 0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, y 360 minutos, y 12, 24, 36, 48, y 72 horas. Dichas muestras fueron analizadas mediante HPLC-UV y se sometieron a un análisis farmacocinético no compartimental, seguido de un estudio estadístico no paramétrico. La unión a proteínas plasmáticas del meloxicam se estudió mediante diálisis *in vitro*. A los mismos tiempos se realizaron exploraciones físicas para detectar signos de reacción adversa. A partir de las 6 horas también se tomaron muestras sanguíneas para hematología y bioquímica en aras de determinar toxicidad. El tiempo de descanso entre cada fármaco fue de dos semanas. Todos los animales estaban vacunados y desparasitados. El estudio recibió el visto bueno del comité de bioética correspondiente.

Resultados

Formulación	IV		Gránulos		Suspensión		Comprimidos	
	Ayuno		Ayuno	Comida	Ayuno	Comida	Ayuno	Comida
t _{1/2αz} (h)	12.39 (4.07)		24.20 (3.73) ^{a,d}	34.08 (20.76) ^a	13.17 (5.25)	10.85 (6.31)	10.33 (5.40)	12.33 (7.87)
C _{max} (μg/mL)			1.21 (0.32) ^a	0.85 (0.35) ^a	2.08 (0.64)	2.10 (0.84)	1.98 (1.11)	2.70 (1.48)
T _{max} (h)	-		1.5 (1.00) ^c	1.00 (0.25)	1.00 (0.50) ^c	0.50 (0.25)	1.50 (0.00) ^c	0.75 (0.00)
AUC _{0-∞} (μg/mL·h)	20.61 (4.47)		20.27 (9.86) ^b	20.60 (6.17) ^a	17.89 (1.46)	15.42 (3.33)	15.60 (2.25)	18.26 (6.60)
MRT (h)	11.82 (2.29)		31.57 (1.92) ^{a,d}	47.55 (25.29) ^a	14.58 (5.78)	13.76 (2.95)	14.01 (5.28)	14.82 (2.27)
MAT (h)	-		21.07 (6.85) ^a	36.46 (20.87) ^a	4.16 (5.35)	2.02 (3.59)	3.01 (6.01)	2.12 (4.15)
F (%)	-		110.37 (25.84) ^a	96.55 (46.94)	88.27 (12.81)	75.43 (40.30)	78.13 (36.95)	90.11 (18.63)
V _{ss} (L/kg)	0.36 (0.21)		-	-	-	-	-	-
Cl (mL/h/Kg)	29.12 (7.23)		-	-	-	-	-	-

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de meloxicam para las formulaciones intravenosa y orales tras una dosis única de 0,6 mg/kg en caballos en ayunas y alimentados (n = 7). Los datos se expresan como mediana con rangos intercuartiles. ^aP<0,05 vs suspensión oral y comprimidos; ^bP<0,05 vs comprimidos; ^cP<0,05 vs comida; ^dP<0,05 vs IV.

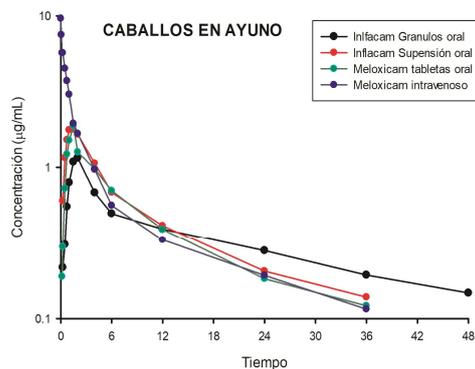


Figura 1: Concentraciones de meloxicam (0,6 mg/kg) en caballos en ayuno tras su administración IV (-●-), en gránulos (-●-), suspensión oral (-●-) y comprimidos (-●-).

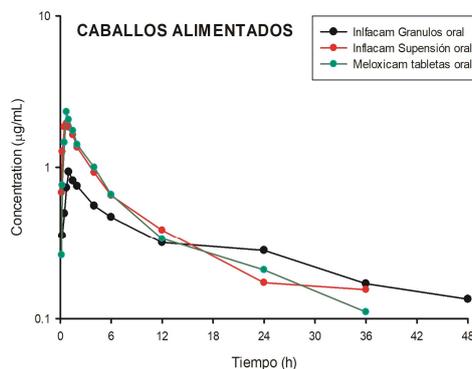


Figura 2: Concentraciones de meloxicam (0,6 mg/kg) en caballos alimentados tras su administración en gránulos (-●-), suspensión oral (-●-) y comprimidos (-●-).

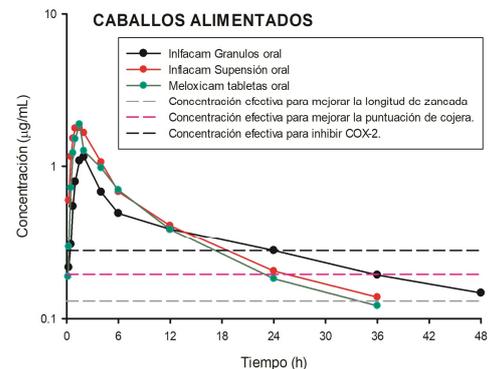


Figura 3: Concentraciones de meloxicam (0,6 mg/kg) en caballos en ayuno tras su administración en gránulos (-●-), suspensión oral (-●-) y comprimidos (-●-).

Las líneas discontinuas representan concentraciones efectivas previamente descritas en caballos.^{11,12}

Conclusiones y Relevancia Clínica

La formulación en gránulos presenta un grado de absorción similar al resto de formulaciones orales, pero tiene propiedades farmacocinéticas que le permiten alcanzar niveles plasmáticos más ventajosos desde un punto de vista terapéutico, lo que podría permitir que pudiera utilizarse en regímenes de dosificación más óptimos para alcanzar el efecto clínico deseado y disminuir el riesgo de efectos adversos. Además, la alimentación no afecta a las propiedades de esta formulación, pudiéndose administrar en cualquier momento del día.

Referencias

- Lees P, Landoni MF, Giraudel J, et al. *J Vet Pharmacol Ther*. 27:479-490, 2004.
- Cook VL, Blikslager AT. *J Vet Emerg Crit Care*, 25:76-88, 2015.
- Ziegler A, Fogle C, Blikslager A. *J Am Vet Med Assoc*, 250:1271-1274, 2017.
- Cook VL, Meyer CT, Campbell NB, et al. *Am J Vet Res*, 70:992-1000, 2009.
- D'Arcy-Moskwa E, Noble GK, et al. *J Vet Intern Med*, 26:1494-1499, 2012.
- Little D, Brown SA, Campbell NB, et al. *Am J Vet Res*, 68:614-624, 2007.
- Walliser U, Fenner A, Mohren N, et al. *BMC Vet Res*, 11:113, 2015.
- Toutain PL, Reymond N, Laroute V, et al. *Am J Vet Res*, 65:1542-1547, 2004.
- Vivancos M, Barker J, Engbers S, et al. *Can Vet J*, 56:730-736, 2015.
- Vander Werf KA, Davis EG, et al. *J Vet Pharmacol Ther*, 36:376-381, 2013.
- Toutain PL, Cester CC. *Am J Vet Res*, 65:1533-1541, 2004.
- Beretta C, Garavaglia G, Cavalli M. *Pharmacol Res*, 52:302-306, 2005.