

RESEARCH

Open Access

Влияние пищи на фармакокинетику флураланера при пероральном применении у собак

Feli M Walther, Mark J Allan, Rainer KA Roepke, Martin C Nuernberger

Аннотация

Общие сведения. Флураланер — новый системный эктопаразитицид для собак, обеспечивающий долговременную защиту против блох и клещей после однократного перорального применения. Одним из факторов, оказывающих влияние на фармакокинетику препаратов для перорального применения, является прием пищи. В настоящем исследовании рассматривается влияние сопутствующего приема пищи на фармакокинетику флураланера.

Методы. 12 собак породы бигль перорально получали одну дозу флураланера 25 мг/кг массы тела в виде жевательной таблетки натощак или после приема пищи. Для анализа концентрации флураланера после введения несколько раз отбирались образцы плазмы. Клиническое наблюдение за всеми собаками велось регулярно на протяжении всего исследования.

Результаты. Флураланер продемонстрировал хорошее всасывание натощак и после приема пищи у собак, получавших 25 мг/кг МТ, причем значения t_{max} в обеих группах были сходными. У собак, получавших препарат после приема пищи, значения AUC и C_{max} были выше, чем у собак, получавших его натощак, в 2,5 и 2,1 раза соответственно. Разность AUC и C_{max} в группах введения натощак и после приема пищи была статистически достоверной. Нежелательных явлений при введении флураланера натощак и после приема пищи не наблюдалось.

Выводы. Флураланер в значительной степени всасывается при введении собакам натощак и после приема пищи. Применение жевательных таблеток флураланера с пищей достоверно увеличивает биодоступность.

Ключевые слова: флураланер, собака, фармакокинетика, влияние пищи, натощак.

Общие сведения

Флураланер — новое инсектицидное и акарицидное соединение системного действия для собак, оказывающее длительный эффект после перорального применения. Флураланер принадлежит к новому классу соединений — изоксазолинам. В полевом исследовании было продемонстрировано, что однократное пероральное применение флураланера у собак обеспечивает защиту против блох и клещей в течение как минимум 12 недель [1]. Значительная продолжительность эффекта повышает удобство лечения по сравнению с препаратами для ежемесячного применения, что потенциально может способствовать повышению комплаентности и снизить риск распространенности заболеваний, переносимых эктопаразитами.

Прием пищи влияет на физиологию желудочно-кишечного тракта и, таким образом, может оказывать влияние на фармакокинетику препарата при его сопутствующем применении за счет снижения, замедления, повышения или ускорения всасывания; кроме того, существуют препараты, взаимодействующие с компонентами пищи [2–4]. Изменение фармакокинетики может

воздействовать на клиническую эффективность флураланера [3, 4]. Например, повышение степени всасывания после еды может увеличить продолжительность эффекта. Для упрощения введения жевательных таблеток они могут применяться во время, незадолго до или вскоре после кормления животного. Влияние пищи на лекарственный препарат невозможно спрогнозировать на научной основе, а для изучения возможных эффектов требуются специальные исследования [2–4]; таким образом, настоящее исследование выполнено для оценки влияния пищи на фармакокинетический профиль жевательных таблеток флураланера.

Методы

Настоящее исследование проведено в соответствии с германским законодательством по защите животных; до начала исследования получено одобрение Этического комитета (номер разрешения 23 177-07 / G 08-4-003). Собаки содержались в загонках в помещении на полу с защитным покрытием; содержание было индивидуальным до трех дней после применения препарата. В течение всего исследования животным был обеспечен свободный

доступ к воде и предоставлялся стандартный корм для собак (Bosch Tiernahrung GmbH&Co. KG; сухой гранулированный корм; состав: белки 21%, жиры 6%, сырая клетчатка 7%, сырая зола 6%, влага 10%). 12 здоровых собак породы бигль были распределены по группам, в которых применение препарата осуществлялось после приема пищи либо натощак, причем в пределах каждого пола собак сортировали в порядке увеличения массы тела и распределяли в ту и другую группу попеременно (табл. 1).

Таблица 1. Группы собак, получавших препарат натощак и после приема пищи — оценка фармакокинетических параметров флуранера

		Группа приема натощак	Группа приема после еды
Пол	Самцы	4	3
	Самки	2	3
Масса тела (кг)	Среднее	14,0	13,5
	Диапазон	12,2–16,6	12,0–15,6

В 0-й день всем собакам однократно было введено 25 мг флуранера / кг массы тела перорально в виде жевательных таблеток, содержащих флуранер. Для получения индивидуальной целевой дозы жевательные таблетки разрезались. Таблетки помещались на корень языка, а глотание вызывалось небольшим количеством водопроводной воды.

Обе группы были лишены пищи за 25 часов до применения флуранера. За 15 минут до применения флуранера собакам в группе, получавшей препарат после приема пищи, предложили половину нормального суточного рациона, а непосредственно после применения препарата — вторую половину суточного рациона. Собакам в группе, получавшей препарат натощак, ввели жевательные таблетки флуранера перорально без корма, после чего корм не предоставлялся в течение еще восьми часов. В течение всего исследования собак регулярно наблюдали на предмет клинических симптомов. Ветеринарный контролер исследования оценивал связь выявленных клинических симптомов с лечением флуранером. Все связанные с лечением наблюдения классифицировались как нежелательные явления.

Образцы крови для определения концентрации флуранера в плазме отбирались до введения препарата, а также через 2, 4 и 8 часов, а затем через 1, 2, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 42, 56, 70, 84 и 91 день после его введения. Время отбора проб выбиралось на основе имевшихся фармакокинетических данных (неопубликованные наблюдения) таким образом, чтобы охватить период первоначального быстрого всасывания, перераспределения и длительного выведения в течение 13 недель после перорального применения. Концентрация флуранера в плазме крови определялась с помощью автоматизированной системы

твердофазной экстракции, совмещенной с жидкостным хроматографом и масс-спектрометром (онлайн-ТФЭ-ВЭЖХ-МС/МС; предел количественного определения 5 нг/мл). Данный биоаналитический метод прошел валидацию на основе нормативных рекомендаций [5, 6].

Оценка фармакокинетики флуранера основывалась на концентрации исходного вещества в плазме для площади под кривой от 0 до времени отбора последней пробы, концентрация в которой поддавалась количественному определению (через 91 день после введения, $AUC_{0-91д}$), максимальная концентрация в плазме (C_{max}) и время достижения C_{max} (t_{max}). Фармакокинетические параметры рассчитывались с помощью некомпартментных методов (WinNonlin 5.2.1, Pharsight, Маунтин-Вью, Калифорния). $AUC_{0-91д}$ рассчитывался линейным методом трапеций.

Влияние пищи на фармакокинетику флуранера оценивалось путем сравнения средних значений $AUC_{0-91д}$ и C_{max} в обеих группах в соответствии со следующими отношениями:

$AUC_{0-91д}$ (после приема пищи) / $AUC_{0-91д}$ (натощак) или C_{max} (после приема пищи) / C_{max} (натощак). При расчете статистических параметров (язык SAS: справочник, версия 9.3, Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США) в качестве статистической единицы рассматривалась особь животного.

Обсуждение результатов

После перорального применения флуранер быстро всасывался (среднее значение t_{max} составляло 1 сутки) при приеме как после еды, так и натощак и определялся в обеих группах в течение всего периода исследования (рис. 1). Рассчитанное частное $AUC_{0-91д}$ для двух групп составило 2,5, а частное C_{max} составило 2,1; в группе, получавшей препарат после приема пищи, $AUC_{0-91д}$ и C_{max} были достоверно выше (табл. 2). Напротив, достоверных различий t_{max} между двумя экспериментальными группами не зафиксировано (табл. 2). Многие препараты, взаимодействие которых с компонентами пищи проявляется в увеличении степени всасывания, также характеризуются замедлением всасывания [2]. В настоящем исследовании сходство времени достижения максимальной концентрации в плазме как в группе, получавшей препарат после приема пищи, так и в группе, получавшей его натощак, указывает на то, что всасывание флуранера и, соответственно, начало паразитицидного действия при приеме пищи не замедляется.

Пища также может повлиять на распределение препарата, его метаболизм и выведение [3, 4]. Однако схожесть поведения концентрации вещества в плазме в обеих группах настоящего исследования (рис. 1) указывает на то, что кормление собаки не влияет на последующее распределение, метаболизм или выделение флуранера.

На степень взаимодействия препарата с пищей может влиять рецептура препарата [2, 3]. Однако рецептура таблетки, использовавшейся в настоящем исследовании,

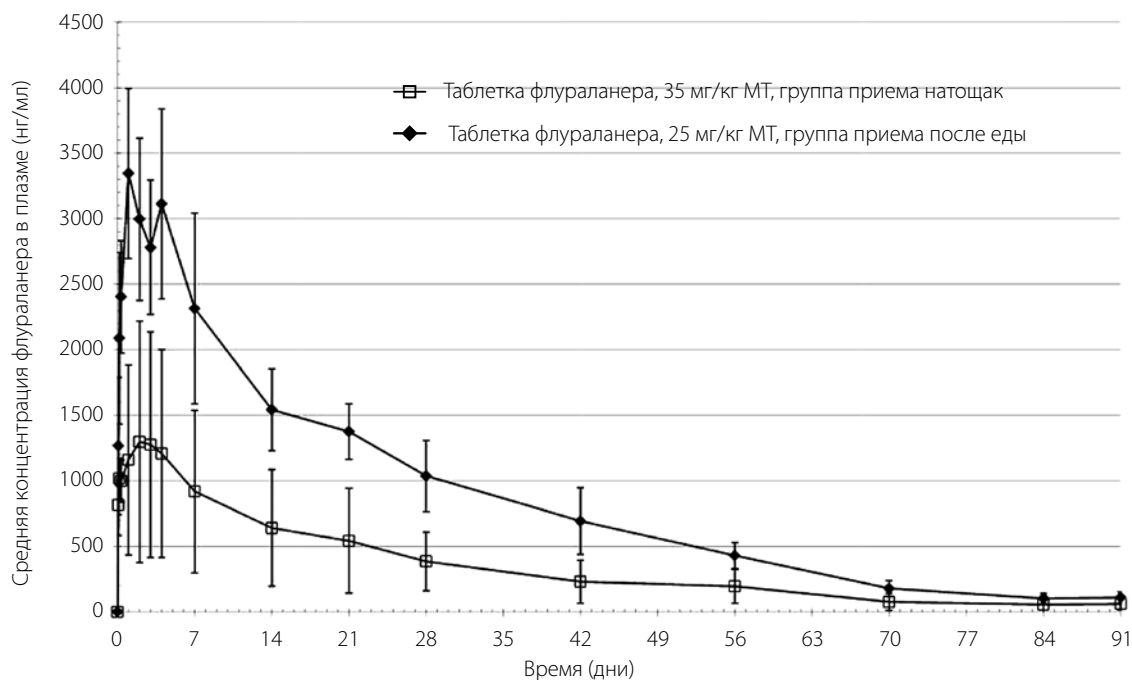


Рисунок 1. Средняя концентрация флуранера в плазме (\pm стандартное отклонение) после перорального применения (25 мг/кг) у собак натощак или после приема пищи

эквивалентна рецептуре, разработанной для готового коммерчески доступного препарата; таким образом, результаты настоящего исследования следует считать репрезентативными для взаимодействия с пищей флуранера.

Для некоторых средств биодоступность увеличивается с повышением содержания жира в рационе, в то время как пищевые волокна могут снижать биодоступность препарата [3]. В данном исследовании использовался коммерчески доступный корм с низким содержанием жира и высоким содержанием волокон, поскольку пред-

полагалось, что он способствует снижению влияния рациона на биодоступность флуранера. Однако влияние пищи на флуранер может быть схожим и для других рационов.

На взаимодействие лекарственных средств с пищей может повлиять время кормления относительно времени приема препарата внутрь. В настоящем исследовании все собаки в группе, получавшей препарат после приема пищи, полностью съели начальную порцию суточного рациона до применения флуранера и съели остаток суточного рациона вскоре после применения лекарствен-

Таблица 2. Фармакокинетические параметры флуранера после перорального введения (25 мг/кг) собакам натощак или после приема пищи

Параметр	Единица измерения	Группа приема натощак	Группа приема после еды	Значение P	Отношение (после еды/натощак)
		Среднее \pm SD (диапазон)	Среднее \pm SD (диапазон)		
C_{max}	(нг/мл)	1591 \pm 708 (1037–2683)	3377 \pm 669 (2325–4326)	0,0015	2,1
t_{max}	(дни)	1,3 \pm 1,2 (0,17–3,00)	1,4 \pm 1,3 (0,33–4,00)	0,8096	–
AUC_{0-91d}	(сут. \times нг/мл)	31369 \pm 20654 (14316–63557)	78785 \pm 11440 (60862–91854)	0,0022	2,5

SD — стандартное отклонение

ного препарата. Таким образом, жевательные таблетки флураланера рекомендуется применять во время, незадолго до или вскоре после кормления.

Прием препарата одновременно с пищей может снизить или повысить индивидуальную вариабельность концентрации препарата в плазме [3]. В настоящем исследовании как AUC, так и C_{max} характеризовались сниженным стандартным отклонением в группе, получившей препарат после приема пищи, что указывает на уменьшение индивидуальной вариабельности и является дополнительной причиной рекомендовать введение препарата с пищей.

В настоящем исследовании не оценивалось влияние применения препарата при приеме пищи в объеме меньше полного суточного рациона на фармакокинетику флураланера; тем не менее, сопутствующее употребление меньших количеств пищи также потенциально способно увеличить биодоступность флураланера.

В настоящем исследовании ни в одной группе после лечения не были выявлены клинические симптомы, указывающие на нежелательные явления; таким образом, авторы полагают, что увеличение биодоступности флураланера не приведет к повышению риска токсичности, что возможно в случае других соединений [4]. В подтверждение этого была тщательно изучена безопасность флураланера после перорального введения в высоких дозах, причем высокий терапевтический диапазон флураланера был подтвержден [7].

Выводы

Флураланер — новый мощный инсектицид и акарицид с увеличенной продолжительностью действия по сравнению с имеющимися коммерчески доступными средствами для перорального или наружного применения у собак [1]. Флураланер выпускается в виде жевательной таблетки для перорального употребления; его введение можно упростить путем применения во время, незадолго до или вскоре после кормления. Результаты настоящего исследования показывают, что флураланер быстро всасывается при введении как натощак, так и после приема пищи и обнаруживается в плазме в течение более 12 недель в обеих группах. Пероральное применение флураланера у собак одновременно с полным суточным рационом пищи привело к повышению общей экспозиции препарата в течение следующего 91 дня в 2,5 раза по сравнению с собаками, получившими препарат натощак. Аналогично, максимальная концентрация в плазме накормленных собак была в 2,1 раза выше, чем у собак, получивших препарат натощак.

Применение во время еды более чем в два раза повышает биодоступность препарата, и эта разница является статистически достоверной. По этим причинам жевательные таблетки флураланера рекомендуется применять во время, незадолго до или вскоре после кормления.

Литература

1. Rohdich N, Roepke RKA, Zschiesche E: **A randomized, blinded, controlled and multi-centered field study comparing the efficacy and safety of Bravecto™ (fluralaner) against Frontline™ (fipronil) in flea- and tick-infested dogs.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:83.
2. Welling PG: **Effects of food on drug absorption.** *Annu Rev Nutr* 1996, **16**:383–415.
3. Singh BN: **Effects of food on clinical pharmacokinetics.** *Clin Pharmacokinet* 1999, **37**:213–255.
4. Schmidt LE, Dalhoff K: **Food-drug interactions.** *Drugs* 2002, **62**:1481–1502.
5. FDA: *Guidance for Industry, Bioanalytical Method Validation.* Rockville: U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM); 2001.
6. EMEA: *Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic Studies in Target Animal Species.* London: The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/Committee for Veterinary Medicinal Products, EMEA/CVMP/133/99-Final; 1999.
7. Walther FM, Allan MJ, Roepke RKA, Nuernberger MC: **Safety of fluralaner chewable tablets (Bravecto™), a novel systemic antiparasitic drug, in dogs after oral administration.** *Parasit Vectors* 2014, **7**:87.