

FARMACOCINÉTICA DE GRANULADO CONTENDO MELOXICAM EM FRANGOS DE CORTE

Isabelle Lara Lima Gonçalves

Leandro Augusto Calixto, Silvana Lima Górnaiak

Mayra Carraro Di Gregorio

Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA), Universidade de São Paulo (USP)

isabellegoncalves@usp.br

Objetivos

O trabalho tem como objetivo avaliar a farmacocinética de um granulado contendo 19,24% de meloxicam (MLX) fornecido por gavagem a frangos de corte.

Métodos e Procedimentos

Foram utilizados 72 pintinhos de 1 dia, machos da linhagem Cobb 500. As aves foram mantidas em bateria vertical, sendo 3 aves por gaiola. Após 21 dias, foi realizada a gavagem, por meio da qual o granulado de MLX (19,24% *m/m*) foi fornecido em quantidade suficiente para chegar à dose de 3,6 mg/Kg de peso vivo. A coleta de sangue foi feita por venopunção braquial nos tempos 0, 15', 40', 60', 90', 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h e 48h após a gavagem, sendo utilizadas duas gaiolas por tempo (*n*=6). Após coletadas, as amostras foram transferidas para tubo com heparina, e posteriormente centrifugadas para obtenção do plasma que foi utilizado para quantificação do MLX por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). A separação cromatográfica foi realizada em um sistema Shimadzu HPLC-UV, sendo o software utilizado para o tratamento e processamento dos dados o LC Solution (versão 1.25SP4). A coluna utilizada foi a C18 5µm, 150 x 4,6 mm. Foi utilizado o comprimento de onda UV de 360 nm e o

volume de injeção foi de 20 µL. A fase móvel utilizada é composta pela mistura de água ultrapurificada contendo ácido acético 1% e acetonitrila grau HPLC (60:40, *v/v*) em modo isocrático e vazão de 1 mL/min (Morrison et al., 2018). Quanto à avaliação do desempenho analítico, o método cromatográfico foi validado antes do início da análise. Foram avaliados os parâmetros de seletividade, linearidade (9 pontos; intervalo de 0,92 – 13,8 µg/mL), precisão e exatidão. Para o processo de extração, a técnica definida foi a líquido-líquido.

Resultados

O tempo de retenção do meloxicam foi de aproximadamente 7,6 minutos, sendo o tempo de corrida de 8,0 minutos (Figura 1). O método apresentou-se seletivo na validação analítica. O método foi linear no intervalo 0,92 – 13,8 µg/mL, apresentando um coeficiente de correlação R^2 de 0,9860 (Figura 2). Tanto a precisão quanto a exatidão apresentaram valores aceitáveis (< 15%). Portanto, dentre as figuras de mérito avaliadas, o método demonstrou-se adequado para aplicação nos estudos de farmacocinética (BRASIL, 2012).

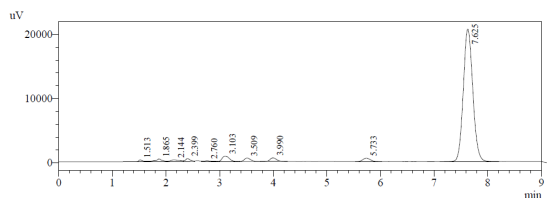


Figura 1. Cromatograma da amostra de plasma coletada 40 minutos após a gavagem, analisada por HPLC, evidenciando o tempo de retenção do meloxicam em aproximadamente 7,6 minutos.

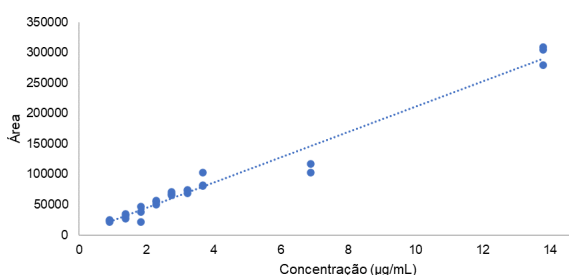


Figura 2. Curva de calibração utilizada para quantificação do meloxicam no plasma de frangos, onde foram utilizados 9 níveis (0.92; 1.38; 1.84; 2.30; 2.76; 3.22; 3.68; 6.90 e 13.80 µg/mL). O coeficiente de correlação R^2 obtido foi de 0,9860.

As concentrações plasmáticas (µg/mL) de MLX nos vários intervalos de tempo após a administração por gavagem estão apresentados na Figura 3. O MLX não foi detectado em nenhuma das amostras avaliadas 48 h após a gavagem.

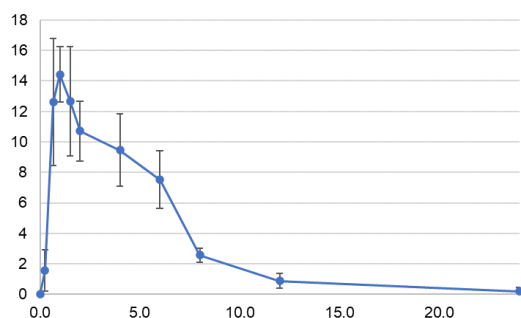


Figura 3: Concentração plasmática (µg/mL) nos diferentes tempos após a administração oral (gavagem) de uma formulação contendo 19,24% de meloxicam a fim de alcançar a dose de 3,6 mg/kg de peso vivo em frangos de corte (n=6).

Conclusões

O método apresentou bons resultados no processo de validação analítica, o que permitiu o seu uso para quantificação das amostras. As concentrações de meloxicam no plasma de frangos em diferentes tempos permitirão calcular os parâmetros farmacocinéticos, tais como a concentração máxima, tempo de pico da concentração máxima, volume de distribuição e área sob a curva.

Referências

BAERT, K.; DE BACKER, P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 134, n. 1, p. 25–33, Jan. 2003.

BAERT, K.; DE BACKER, P. Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, n. 6, p. 449–453, 1 dez. 2002.

MORRISON, Jennilee et al. Pharmacokinetics of a Single Dose of Oral and Intramuscular Meloxicam in African Penguins (*Spheniscus demersus*) **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 32, n. 2, p. 102-108, 2018.

SHAO, Hao-Tian et al. Pharmacokinetics of meloxicam in laying hens after single intravenous, oral, and intramuscular administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. 5, p. 488-494, 2022.

TRAYNARD, Pauline et al. Efficient pharmacokinetic modeling workflow with the MonolixSuite: a case study of remifentanyl. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 198-210, 2020.

PHARMACOKINETICS OF GRANULATED COMPOUND CONTAINING MELOXICAM IN BROILERS

Isabelle Lara Lima Gonçalves

Leandro Augusto Calixto, Silvana Lima Górnaiak

Mayra Carraro Di Gregorio

Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos (FZEA), Universidade de São Paulo (USP)

isabellegoncalves@usp.br

Objectives

The objective of this work is to evaluate the pharmacokinetics of a granulated compound containing 19.24% Meloxicam (MLX) supplied by gavage to broilers.

Materials and Methods

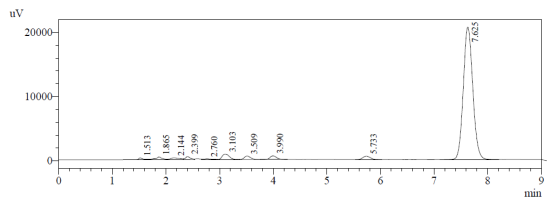
For the experiment, 72 one-day-old male chicks of the Cobb 500 lineage were used. The birds were kept in a vertical battery, with 3 birds per cage. After 21 days, gavage was performed, through which the granulated compound containing MLX (19.24% w/w) were supplied in sufficient quantity to reach the dose of 3.6 mg/Kg body weight. Blood collection was performed using brachial venipuncture at times 0, 15', 40', 60', 90', 2h, 4h, 6h, 8h, 12h, 24h and 48h after gavage, and 2 cages were used per time (n=6). After collection, the samples were transferred to a heparin tube, and then centrifuged to obtain the plasma that was used to quantify MLX by High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

The chromatographic separation was performed in a Shimadzu HPLC-UV system, and the software used for data treatment and processing was LC Solution (1.25SP4 version). The column used was the C18 5µm, 150 x 4.6 mm. The UV wavelength of 360 nm was used and the injection volume was 20 µL. The mobile phase used is composed of the mixture of ultra

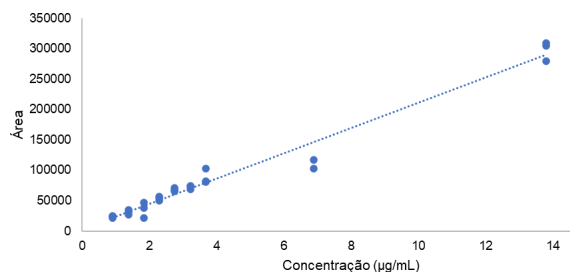
purified water containing 1% acetic acid and acetonitrile grade HPLC (60:40, v/v) in isocratic mode and flow rate of 1 mL/min (Morrison et al., 2018). Regarding the evaluation of the analytical performance, the chromatographic method was validated before the beginning of the analysis. The parameters of selectivity, linearity (9 points; range 0.92 - 13.8 µg/mL), precision and accuracy were evaluated. For the extraction process, the technique defined was liquid-liquid.

Results

The retention time of Meloxicam was approximately 7.6 minutes, and the running time was 8.0 minutes (Picture 1). The method was selective in the analytical validation. The method was linear in the range 0.92 - 13.8 µg/mL, with a correlation coefficient R^2 of 0.9860. Both the precision and the accuracy presented acceptable values (< 15%). Therefore, among the figures of merit evaluated, the method proved to be suitable for application in pharmacokinetics studies (BRASIL, 2012).

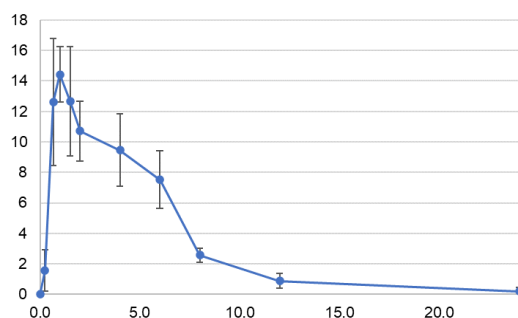


Picture 1. Chromatogram of the plasma sample collected 40 minutes after gavage, analyzed by HPLC, evidencing the retention time of Meloxicam in approximately 7.6 minutes.



Picture 2. Calibration curve used to quantify Meloxicam in chicken plasma, where 9 levels were used (0.92; 1.38; 1.84; 2.30; 2.76; 3.22; 3.68; 6.90 e 13.80 µg/mL). The correlation coefficient R^2 obtained was 0,9860.

Plasma concentrations (µg/mL) of MLX at the various time intervals after gavage administration are shown in Picture 3. Meloxicam was not detected in any of the samples evaluated 48h after gavage.



Picture 3: Plasma concentration (µg/mL) at different times after oral administration (gavage) of a formulation containing 19.24% Meloxicam in order to reach the dose of 3.6 mg/kg live weight in broilers (n=6).

Conclusions

The method showed good results in the analytical validation process, which allowed its use for quantification of samples. The concentrations of Meloxicam in the plasma of chickens at different times will allow us to calculate the pharmacokinetic parameters such as maximum concentration, peak time of maximum concentration, volume of distribution and area under the curve.

References

BAERT, K.; DE BACKER, P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 134, n. 1, p. 25–33, Jan. 2003.

BAERT, K.; DE BACKER, P. Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 25, n. 6, p. 449–453, 1 dez. 2002.

MORRISON, Jennilee et al. Pharmacokinetics of a Single Dose of Oral and Intramuscular Meloxicam in African Penguins (*Spheniscus demersus*) **Journal of Avian Medicine and Surgery**, v. 32, n. 2, p. 102-108, 2018.

SHAO, Hao-Tian et al. Pharmacokinetics of meloxicam in laying hens after single intravenous, oral, and intramuscular administration. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. 5, p. 488-494, 2022.

TRAYNARD, Pauline et al. Efficient pharmacokinetic modeling workflow with the MonolixSuite: a case study of remifentanyl. **CPT: pharmacometrics & systems pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 198-210, 2020.