

III. OBJETIVOS

III. OBJETIVOS

A fin de profundizar en la correcta utilización de Suxibuzona como antiinflamatorio oral en caballo, el objetivo de este estudio se basará en establecer, desde el punto de vista farmacocinético, la diferenciación entre la administración de Suxibuzona y Fenilbutazona (principal metabolito activo de la misma) tras realizar un estudio cruzado a dosis equimoleculares, tanto en animales en ayunas como en animales que siguen su dieta habitual.

Basándonos en la amplia experiencia de utilización de Fenilbutazona en medicina equina a una pauta posológica de 4.4 mg/kg dos veces al día durante 4 días seguida de 2.2 mg/kg dos veces al día durante 4 días más, estableceremos como dosis de referencia para poder comparar ambas moléculas: 4.4 mg/kg de Fenilbutazona y la correspondiente equimolecular de Suxibuzona 6.25 mg/kg.

Por ello este trabajo experimental incluirá dos estudios de farmacocinética plasmática:

- 1.- Estudio de perfil farmacocinético en caballos de la Suxibuzona, la Fenilbutazona y la Oxifenbutazona a dosis única a animales en ayunas.
- 2.- Estudio de perfil farmacocinético en caballos de la Suxibuzona, la Fenilbutazona y la Oxifenbutazona a dosis única a animales con el alimento.

Tras analizar los niveles plasmáticos de Suxibuzona y sus dos principales metabolitos (Fenilbutazona y Oxifenbutazona) en caballos tratados con Suxibuzona y Fenilbutazona, en un estudio cruzado, se establecerá el grado de similitud de ambas moléculas y su correcta forma de administración.

También se determinará el grado de distribución de estas moléculas en el líquido sinovial, tras la administración de una dosis única vía oral en ayunas de 6.25 mg/kg de Suxibuzona.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV. MATERIAL Y METODOS

IV. 1. MATERIAL

IV.1.1. Animales

Se seleccionaron un total de 20 caballos (10 machos y 10 hembras) pertenecientes al Centro Hípico Truyols (Cerdanyola, Barcelona) a los que se les hizo un reconocimiento clínico y una completa analítica sanguínea; a fin de garantizar que su estado de salud era clínicamente sano.

El peso promedio de los animales utilizados en el estudio fue de 447 kg y con una edad promedio de 6 años, oscilando entre 3.5 y 18 años, en la Tabla 1 del Capítulo de Resultados se describen las características de edad, sexo y peso de cada animal objeto de este estudio.

Como perfil hemático general se analizaron los siguientes parámetros (Tabla 2 y Tabla 3):

HEMATOLOGIA: Recuento de hematíes, leucocitos y plaquetas. Concentración de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCHC), proteínas totales, fibrinógeno y fórmula leucocitaria:

BIOQUIMICA: Urea, bilirubina total, creatinina, GLDH, GGT, AST, CK, Albúmina

Toda la fase experimental se realizó en el mismo centro de procedencia de los caballos. Los animales se hallaban en boxes individualizados antes y durante el estudio, por lo que no fue necesaria una fase de aclimatación previa.

La alimentación habitual de los mismos se dividía en cuatro tomas diarias, una que incluía pienso concentrado y alfalfa; mientras que las otras tres alternaban dichos productos. La descripción detallada de la composición y

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

horario del alimento que se aplicó en el ensayo correspondiente a los estudios de farmacocinética de Suxibuzona y Fenilbutazona administradas con la alimentación habitual de los caballos se incluyen en el apartado IV.2.3.2

El agua de bebida era suministrada *ad libitum* por bebederos automáticos y procedía de la Red de Distribución General de Aguas de Cerdanyola.

IV.1.2. Fármacos a ensayar

Los fármacos ensayados en este estudio fueron la Suxibuzona y la Fenilbutazona en sus formas comercializadas para su uso en caballos. Las características y lotes concretos utilizados se detallan a continuación:

SUXIBUZONA

Nombre comercial: **DANILON EQUIDOS[®]**
Presentación: 30 sobres
Características galénicas: Granulado amarillo.
Tamaño 90% entre 200 y 2000 μm

Composición:

Suxibuzona microencapsulada..... 1.67 g (Equivalente a 1.5 g de Suxibuzona) Excipiente c.s.p..... 10 g

Procedencia: Laboratorios Dr. Esteve. Esteve Veterinaria
Lote: 9903
Boletín de análisis: 991935 (de los Laboratorios Dr. Esteve)
Riqueza: 102.2 %
Caducidad: 07-2003

FENILBUTAZONA

Nombre comercial: ***EQUIPALAZONE***™
 Presentación: 100 sobres
 Características galénicas: Polvo fino de color blanco

Composición:

Fenilbutazona	1.0 g
Excipiente c.s.p.....	1.6 g

Procedencia: Arnolds Veterinary Products Ltd.
 Shrewsbury, Shropshire, SY1 3TB. UK
 Lote: 852
 Boletín de análisis: 993678 (de los Laboratorios Dr. Esteve)
 Riqueza: 103.9 %
 Caducidad: 01-2003

IV.1.3. Material fungible

- Sonda nasoesofágica PVC 3/8"x2700. JORGENSEN
- Halter. STUBBS. Inglaterra. Hispanohípica SA
- Jeringas de plástico de 19 mL. Terumo
- Agujas 18G. 1/2". Sterican. BBRAUN-DEXON SA
- Cánula Abbocath 14G 5 1/2 ". ABBOT LABORATORIOS
- Discifix-3 cánula adaptadora 25 cm. B-BRAUN-DEXON SA
- Intermittent injection stopper. IN Stopper. B-BRAUN-DEXON SA
- Rasuradoras. B-BRAUN-DEXON SA
- Gasas estériles 20x20. GEPORK
- Hilo de nylon 2/0 TC recta. ARAGO SA
- Cianocrilato. Glue SUPERCEYS. CEYS

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

- Guantes de un solo uso. ANSELL PERRY Inc.
- Tubos de plástico de 10 mL
- Tubos Eppendorf
- Pipetas de plástico de un sólo uso
- Material quirúrgico
- Material suministrado por el laboratorio analítico: tubos con heparina y tubos secos

IV.1.4. Reactivos

- Anticoagulante heparina. ANALEMA
- Suero fisiológico estéril. B-BRAUN-DEXON SA
- Heparina 5%. ROVI
- Povidona yodada. BETADINE
- Alcohol 96°. MONTPLET

IV.1.5. Aparatos

- Balanza para pesar grandes animales. Eziweight. TRU-TEST
- Agitador magnético. IKA-COMBIMAG
- Centrífuga mod. TJ-6R. BECKMAN
- Balanza de precisión. METTLER

IV. 2. METODOS:

PROTOCOLOS PARA LOS ENSAYOS EXPERIMENTALES

IV.2.1. Vía y frecuencia de administración de los fármacos

Suxibuzona: Vía oral y una única dosis

Fenilbutazona: Vía oral y una única dosis

IV.2.2. Dosis

La dosis administrada de Suxibuzona fue de **6.25 mg/kg** (equimolecular a 4.4 mg/kg de Fenilbutazona). Para lo cual se administraron 41.67 mg/kg de DANILON EQUIDOS[®] (con. 15%).

La dosis administrada de Fenilbutazona fue de **4.4 mg/kg**. Para lo cual se administraron 7.04 mg/kg de EQUIPALAZONE[™] (con. 62.5%).

El día antes de la administración de los productos se prepararon las cantidades equivalentes a la dosis a administrar para cada caballo y se envasaron en un bote de plástico hermético, rotulado con el número del caballo al cual va dirigida la dosis.

IV.2.3. Diseño experimental

Una semana antes de iniciar el estudio se realizó una observación clínica en un grupo de 30 animales y se recogieron 10 mL de sangre a fin de realizarles un análisis hematológico y bioquímico de cada uno de ellos para proceder a realizar una selección de un grupo de 20 que fueran clínicamente sanos para participar en el ensayo.

El estudio se planteó como dos pruebas farmacocinéticas que permitieran comparar la cinética de la Suxibuzona con la de la Fenilbutazona, una en caballos en ayunas y otra administrando los productos con la dieta habitual. Paralelamente se estudió la distribución de la Suxibuzona en líquido sinovial.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

A continuación se expondrá el diseño experimental de cada prueba:

IV.2.3.1. ESTUDIO DE LA FARMACOCINÉTICA DE SUXIBUZONA, FENILBUTAZONA Y OXIFENBUTAZONA TRAS EL TRATAMIENTO A CABALLOS EN AYUNAS CON SUXIBUZONA O CON FENILBUTAZONA

Esta prueba se llevó a cabo en un total de 20 caballos sanos los cuales siguiendo un diseño cruzado, recibieron los dos productos a ensayar. El ensayo fue realizado en 4 fases y los animales fueron asignados de forma randomizada a la primera o a la segunda fase (5 machos y 5 hembras). La segunda administración para cada animal se realizó tras un período de blanqueo de una semana.

El cuadro de administración de los productos fue el siguiente:

Tratamiento A: **Suxibuzona.** Dosis 6.25 mg/kg administrada oral
Tratamiento B: **Fenilbutazona.** Dosis 4.4 mg/kg administrada oral

ANIMAL N°	SEXO	FASE I	FASE II	FASE III	FASE IV
1	H	A	-	B	-
2	H	B	-	A	-
3	H	A	-	B	-
4	H	B	-	A	-
5	H	A	-	B	-
6	M	B	-	A	-
7	M	A	-	B	-
8	M	B	-	A	-
9	M	A	-	B	-
10	M	B	-	A	-
11	H	-	A	-	B
12	H	-	B	-	A
13	H	-	A	-	B
14	H	-	B	-	A
15	H	-	A	-	B
16	M	-	B	-	A
17	M	-	A	-	B
18	M	-	B	-	A
19	M	-	A	-	B
20	M	-	B	-	A

M: macho; H:hembra

Los animales se pesaron 24h antes del inicio de cada fase y 12h aproximadamente antes de la administración de los productos fueron desprovistos de alimento, a la vez que se les colocaba un morrión en la cabeza para confirmar que no hubiera ingesta alguna hasta 10h después de la administración de los fármacos.

Una hora antes de la administración se les insertó una cánula en la yugular tras haber afeitado la zona y posteriormente fue fijada con unos puntos de sutura, extrayendo la muestra de sangre que correspondería a 0h.

La administración se realizó por sondaje nasogástrico, colocando una sonda de aproximadamente 2 m de largo que en su extremo se le anexó un embudo de plástico para facilitar la incorporación de los productos. Se vació en el embudo el contenido del bote marcado con el número del animal correspondiente y se arrastró con 1500 mL de agua de bebida, a fin de garantizar que todo la dosis llegara al estómago y no restara en las paredes de la sonda.

Tras la administración se sacaron las siguientes muestras de sangre en los siguientes tiempos:

0.5h, 1h, 1.5h, 2h, 2.5h, 3h, 3.5h, 4h, 4.5h, 5h, 5.5h, 6h, 8h, 10h, 12h, 16h y 24h

La sangre se heparinizó y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C y el plasma resultante se dividió en dos alicuotas que se guardaron congeladas entre -60°C y -80°C hasta su análisis.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.2.3.2. ESTUDIO DE LA FARMACOCINÉTICA DE LA SUXIBUZONA, FENILBUTAZONA Y OXIFENBUTAZONA TRAS EL TRATAMIENTO A CABALLOS CON SUXIBUZONA O CON FENILBUTAZONA CON SU DIETA HABITUAL

Esta prueba se realizó en un total de 10 caballos sanos que formaban parte del grupo utilizado en los ensayos de la Fase I anterior.

El cuadro de administración de los productos fue el siguiente:

- Tratamiento A: **Suxibuzona.** Dosis 6.25 mg/kg oral en ayunas
Tratamiento C: **Suxibuzona.** Dosis 6.25 mg/kg oral en el alimento
Tratamiento B: **Fenilbutazona.** Dosis 4.4 mg/kg oral en ayunas
Tratamiento D: **Fenilbutazona.** Dosis 4.4 mg/kg oral en el alimento

ANIMAL N°	SEXO	FASE I	FASE V
1	H	A	C
2	H	B	D
3	H	A	C
4	H	B	D
5	H	A	C
6	M	B	D
7	M	A	C
8	M	B	D
9	M	A	C
10	M	B	D

M: macho; H:hembra

Fase V:

Los animales se pesaron 24h antes del inicio de cada fase y siguieron su régimen dietético habitual, anotando y controlando el alimento añadido.

Una hora antes de la administración de los productos se les insertó una cánula en la yugular tras haber afeitado la zona y posteriormente fue fijada con unos puntos de sutura, extrayendo la muestra de sangre que correspondería a 0h.

La administración se realizó añadiendo la dosis a administrar en una pequeña porción de la ración de pienso (100 g); a fin de verificar la completa y rápida ingestión de toda la dosis y después de 5 minutos, se le completó la ración de pienso concentrado junto con 2 kg de alfalfa.

El régimen alimenticio que siguieron los animales del ensayo fue el suyo habitual. A continuación se detalla el mismo:

	6h antes de la dosis	0h (dosis)	5h post-dosis	18h post-dosis	24 h post-dosis
Pienso concentrado		2kg	2kg		2kg
Alfalfa	2kg	2kg		2kg	2kg

La composición del pienso concentrado y la alfalfa utilizada fue la siguiente:

Pienso concentrado:

Fibra bruta.....	8.02%
Fibra neutro detergente	35.52%
Fibra ácido detergente.....	12.55%
Grasa bruta.....	2.93%
Proteína bruta.....	12.45%
Cenizas totales	4.60%
Humedad.....	13.12%

Alfalfa:

Fibra bruta.....	24.91%
Fibra neutro detergente	37.71%
Fibra ácido detergente.....	28.13%
Grasa bruta.....	2.24%
Proteína bruta.....	14.30%
Cenizas totales	8.56%
Humedad.....	9.78%

Análisis realizados por:

LDG (Laboratori de Diagnòstic General)

C/Verdi 78, bajos

08012 Barcelona

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Tras la administración se sacaron las siguientes muestras de sangre en los siguientes tiempos:

1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 14h, 16h, 18h, 20h, 22h, 24h y 28h

La sangre se heparinizó y se centrifugó a 3000 rpm durante 10 minutos a 4°C y el plasma resultante se dividió en dos alícuotas que se guardaron congeladas entre -60°C y -80°C hasta su análisis.

IV.2.3.3. ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA FENILBUTAZONA Y OXIFENBUTAZONA EN EL LÍQUIDO SINOVIAL EN CABALLOS EN AYUNAS TRATADOS CON SUXIBUZONA

A fin de conocer la distribución en el líquido sinovial de la Fenilbutazona y Oxifenbutazona se extrajeron muestras del mismo de 6 animales (3 machos y 3 hembras). Los animales utilizados y los tiempos de extracción fueron los siguientes:

ANIMAL N°	SEXO	FASE	Tiempo de las extracciones
2	H	III	6h, 12h y 24h
4	H	III	6h, 12h y 24h
6	M	III	6h, 12h y 24h
10	M	III	6h, 12h y 24h
12	H	IV	6h, 12h y 24h
16	M	IV	6h, 12h y 24h

Para extraer el líquido sinovial, se utilizó la artrocentesis, para ello se afeitó la zona de la articulación y se lavó con povidona yodada, dejando actuar durante 5 minutos (Owens et al. 1995). La artrocentesis se realizó flexionando la articulación intercarpal y puncionando sobre la cara anterior del carpo-radial (Stashak 1987), con una aguja estéril de 18Gx1 ½ “. Después se procedió de nuevo a la desinfección de la zona.

Se consiguió extraer un volumen de líquido sinovial de 0.9 mL que se depositó en un vial previamente heparinado y posteriormente se guardó en congelación entre -60°C y -80°C hasta su análisis.

IV.2.4. Análisis de las muestras

Tanto las muestras de plasma como de líquido sinovial se analizaron por un método de cromatografía de alta eficacia con detección espectrofotométrica de $\lambda=240$ nm tras una extracción sólido-líquido.

La descripción detallada del método cromatográfico utilizado para el análisis de las muestras de plasma y líquido sinovial; así como, la validación analítica del análisis de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona se detalla en el ANEXO a esta tesis.

IV.2.5. Tratamiento cinético

Una vez realizada la cuantificación de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona de todas las muestras plasmáticas y del líquido sinovial anteriormente citadas, se procedió a la elaboración de las curvas de niveles plasmáticos frente al tiempo a partir de las cuales y mediante un análisis estadístico se calcularon los parámetros cinéticos.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando un modelo no compartimental basado en momentos estadísticos, empleando el programa de ordenador WinNonlin™ (Version 2.1 Copyright 1994-1998 Pharsight Corporation):

- Concentración plasmática máxima (C_{max}): Concentración plasmática observada en cada animal dentro de la fase experimental.
- Tiempo máximo (T_{max}): Tiempo en que se alcanza la concentración plasmática más elevada.
- Area bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente a tiempo desde el tiempo 0h hasta el último tiempo en que se realizó extracción

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

de sangre t , (AUC_{0-t}), se calculó por el método log-trapezoidal. Es el momento estadístico de orden cero.

- Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas frente a tiempo desde el tiempo 0h hasta infinito ($AUC_{0-\infty}$), calculado utilizando la siguiente fórmula:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$$

El área bajo la curva desde el tiempo t (último punto experimental) hasta infinito ($AUC_{t-\infty}$) se ha calculado por regresión lineal de los últimos puntos y extrapolación hasta el eje de ordenadas.

- Porcentaje de extrapolación de $AUC_{t-\infty}$:

$$\% \text{ de extrapolación} = (AUC_{t-\infty} / AUC_{0-\infty}) \times 100$$

- Biodisponibilidad relativa (F). Cociente entre el área bajo la curva obtenida durante el mismo período de tiempo entre dos formulaciones ensayadas.

- Semivida de eliminación ($T_{1/2}$) calculada siguiendo la fórmula:

$$T_{1/2} = \ln 2 / k_{el}$$

donde k_{el} es la pendiente (en valor absoluto) de la recta calculada por regresión lineal simple de los logaritmos de las concentraciones plasmáticas frente al tiempo, correspondientes a la fase terminal de la curva.

- Tiempo medio de residencia (MRT) es el tiempo que en promedio permanece en forma inalterada un fármaco en el organismo durante su tránsito por él.

El concepto de MRT se basa en la aplicación de momentos estadísticos. La teoría de dichos momentos asume que el movimiento individual de las moléculas del fármaco a través del organismo viene gobernado por el azar y el tiempo de residencia del fármaco puede concebirse como una distribución de frecuencias, cuya media es el MRT. Es el momento estadístico de orden uno.

$$\boxed{\text{MRT} = \text{AUMC}/\text{AUC}}$$

Cuando se puedan comparar períodos experimentales de igual duración se calculará MRT_{0-t} ; es decir, el tiempo medio de residencia desde 0 al último tiempo experimental (t) y $\text{MRT}_{0-\infty}$ en caso que la duración no sea la misma.

IV.2.6. Tratamiento estadístico

Para el análisis estadístico de los resultados farmacocinéticos obtenidos se ha realizado un análisis de la varianza o ANOVA utilizando el programa WinNonlin™ (Version 2.1 Copyright 1994-1998 Pharsight Corporation) para los valores de $T_{1/2}$, MRT y los logotransformados de C_{max} , AUC_{0-t} y $\text{AUC}_{0-\infty}$.

Para el estudio comparativo de la T_{max} entre 2 formulaciones o entre la administración en ayunas o en el alimento se realizó un método estadístico no paramétrico (Mann-Whitney Rank Sum Test) utilizando para ello el programa estadístico Sigma Stat for a Windows (Version 2.0 Copyright 1992-1995 Jandel Corporation).

Para comparar las posibles diferencias entre la $T_{1/2}$ y el MRT en función del sexo de los animales y así observar si existen diferencias significativas respecto a esta variable se realizó la t de Student utilizando para ello el programa estadístico Sigma Stat for a Windows (Version 2.0 Copyright 1992-1995 Jandel Corporation).

IV.2.7. Simulación farmacocinética: C_{ss} max, C_{ss} min y C_{ss} media

Con las concentraciones plasmáticas individuales de Fenilbutazona de cada caballo obtenidas en el primer ensayo se realizó un ajuste a un modelo compartimental a fin de poder obtener las constantes necesarias para la realización de la simulación que permite predecir las concentraciones según una pauta posológica.

El ajuste y la simulación se realizó gracias a la ayuda del programa farmacocinético WinNonlin™ (Version 2.1 Copyright 1994-1998 Pharsight Corporation). El mismo programa permitió calcular la C_{ss} max, C_{ss} min y C_{ss} media; es decir, la concentración máxima, mínima y media en estado de equilibrio estacionario según las pautas y dosis habituales propuestas para el tratamiento y que fueron las utilizadas para la simulación.

A modo comparativo se realizó una gráfica promedio \pm desviación estándar de las 19 simulaciones de concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de Suxibuzona y las 19 de Fenilbutazona.

V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

V.1. Características de la población ensayada

De la población que se dispuso para realizar el ensayo se seleccionaron 20 caballos 10 hembras y 10 machos castrados de raza cruzada, cuya edad y peso antes de recibir cada tratamiento se describe en la siguiente tabla:

Tabla 1. Características de peso, edad y sexo de la población ensayada

Animal n°	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)			
			Suxibuzona ayunas	Fenilbutazona ayunas	Suxibuzona con alimento	Fenilbutazona con alimento
1	Hembra	12	479	481	483	-
2	Hembra	5	447	456	-	463
3	Hembra	18	392	398	401	-
4	Hembra	4	409	408	-	410
5	Hembra	4.5	394	393	398	-
6	M-C	4	524	518	-	522
7	M-C	7.5	475	473	476	-
8	M-C	4	422	421	-	425
9	M-C	5.5	432	408	425	-
10	M-C	12	460	470	-	468
11	Hembra	9	359	375	-	-
12	Hembra	3.5	420	413	-	-
13	Hembra	6	524	*	*	*
14	Hembra	6	479	493	-	-
15	Hembra	7	408	413	-	-
16	M-C	6.5	526	520	-	-
17	M-C	12	454	450	-	-
18	M-C	3.5	405	397	-	-
19	M-C	12	452	455	-	-
20	M-C	12	481	476	-	-
Media		6	447	443	437	455
D.S.		5	47	44	36	39
C.V. (%)		87	11	10	8	9

M-C: macho castrado

* Animal retirado del estudio por enfermedad ajena a la prueba

En las Tablas 2 y 3 se describen los resultados individuales de los análisis hematológicos y bioquímicos para las hembras y machos respectivamente, donde se puede observar que todos los valores se hallan dentro de los intervalos considerados como valores de referencia de la población equina.

V. RESULTADOS

Tabla 2. Valores de los parámetros hematológicos y bioquímicos obtenidos en los caballos hembras.

Resultados del análisis bioquímico:												
Parámetro	Unidades	Valores referencia	Caballo hembra n°									
			1	2	3	4	5	11	12	13	14	15
Urea	mg/dL	20 - 50	41	39	45	40	34	45	39	39	29	36
T-Bil	mg/dL	0.9 - 3.0	0.7	0.7	1.2	2.2	1.1	1.1	0.9	1.1	1.1	0.9
Creatinina	mg/dL	1.0 - 2.0	1.33	1.48	1.13	1.26	1.22	1.21	1.30	1.36	1.41	1.36
G.L.D.H.	U/L	2 - 8	3.05	3.30	10.12	2.82	1.92	5.36	2.14	2.16	1.10	2.40
G.G.T.	U/L	5 - 30	10	10	24	13	16	51	10	12	9	11
A.S.T.	U/L	150 - 420	265	254	273	251	238	504	269	238	214	269
C.K.	U/L	60 - 350	163	186	118	149	179	202	575	546	128	1055
Albúmina	g/dL	2.6 - 3.6	3.27	3.56	3.58	3.82	3.29	3.95	3.71	3.58	3.41	3.34
Resultados del análisis hematológico:												
Parámetro	Unidades	Valores referencia	Caballo hembra n°									
			1	2	3	4	5	11	12	13	14	15
Eritrocitos	10 ⁶ /μL	6.6-10.5	8.23	8.57	8.01	9.26	8.56	9.38	8.13	8.66	8.24	7.27
Hemoglobina	g/dL	10.5-15.0	12.9	12.2	12.0	12.8	13.1	15.1	12.2	12.7	13.5	10.5
Hematocrito	%	30 - 45	36	35	35	36	39	46	36	35	39	31
M.C.V.	fl	37 - 58	43.7	40.8	43.7	38.9	45.6	49.0	44.3	40.4	47.3	42.6
M.C.H.C.	g/dL	31 - 39	35.8	34.8	34.3	35.5	33.6	32.8	33.9	36.3	28.5	33.9
M.C.H.	pg	12 - 20	15.7	14.2	15.0	13.8	15.3	16.1	15.0	14.7	16.4	14.4
Leucocitos	10 ³ /μL	5.0 - 12.0	7.4	7.3	5.7	6.3	10.6	8.2	6.8	9.2	6.3	8.1
Linfocitos	10 ³ /μL	1.5 - 5.0	2.96	2.77	2.45	2.39	5.30	4.76	3.67	4.23	3.15	3.40
Monocitos	10 ³ /μL	0 - 0.6	-	0.36	0.06	-	-	0.25	0.03	0.28	0.13	0.16
Neutróf.(b)	10 ³ /μL	0 - 0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutróf.(s)	10 ³ /μL	2.0 - 6.0	4.07	3.87	3.08	3.84	4.88	3.03	2.72	4.14	3.02	4.37
Eosinófilos	10 ³ /μL	0 - 0.8	0.37	0.29	0.06	-	0.42	0.16	0.07	0.46	-	0.16
Basófilos	10 ³ /μL	0 - 0.3	-	-	0.06	0.06	-	-	-	-	-	-
Plaquetas	10 ³ /μL	100 - 200	215	101	348	115	102	161	123	106	102	91
Proteínas totales	g/dL	6.2 - 7.5	7.2	6.7	7.6	7.8	7.7	7.2	7.2	7.3	7.3	6.9
Fibrinógeno	mg/dL	150 - 300	200	100	100	200	100	100	200	100	200	300

Abreviaturas:

T-Bil: Bilirrubina total

G.L.D.H: Glutamato deshidrogenasa

G.G.T: Gammaglutamiltransferasa

A.S.T.: Aspartato deshidrogenasa

C.K.: Creatinin quinasa

M.C.V.: Volumen corpuscular medio

M.C.H.C.: Concen. de Hb corpuscular media

M.C.H. C Concentración de Hb media

Neutrófilos (s): Neutrófilos segmentados

Neutrófilos (b): Neutrófilos cayados

Tabla 3. Valores de los parámetros hematológicos y bioquímicos obtenidos en los caballos machos.

Resultados del análisis bioquímico:												
Parámetro	Unidades	Valores referencia	Caballo macho n°									
			6	7	8	9	10	16	17	18	19	20
Urea	mg/dL	20 - 50	26	39	42	40	36	40	37	45	38	47
T-Bil	mg/dL	0.9 - 3.0	1.0	0.7	1.1	0.8	1.0	1.3	1.7	1.0	1.2	1.5
Creatinina	mg/dL	1.0 -2.0	1.36	1.38	1.41	1.25	1.39	1.56	1.41	1.35	1.29	1.56
G.L.D.H.	U/L	2 - 8	3.54	2.51	2.03	2.46	2.58	3.53	1.67	2.68	2.99	2.24
G.G.T.	U/L	5 - 30	18	11	16	12	13	7	14	11	11	13
A.S.T.	U/L	150 -420	279	188	284	218	213	239	259	226	304	236
C.K.	U/L	60 - 350	91	131	140	179	243	128	388	343	161	105
Albúmina	g/dL	2.6 - 3.6	3.22	3.09	3.53	3.39	3.29	3.16	3.52	3.62	3.75	3.48
Resultados del análisis hematológico:												
Parámetro	Unidades	Valores referencia	Caballo macho n°									
			6	7	8	9	10	16	17	18	19	20
Eritrocitos	10 ⁶ /μL	6.6-10.5	6.4	7.29	8.29	7.65	6.68	8.01	8.46	7.03	7.65	7.79
Hemoglobina	g/dL	10.5-15.0	9.8	11.1	12.7	12.3	10.3	11.7	12.7	10.6	11.3	12.0
Hematocrito	%	30 -45	29	32	38	36	30	34	34	30	31	37
M.C.V.	fl	37 - 58	45.3	43.9	45.8	47.0	44.9	42.4	40.2	42.7	40.5	47.5
M.C.H.C.	g/dL	31 - 39	33.8	34.7	33.4	34.2	34.3	34.4	37.3	35.3	36.4	30.8
M.C.H.	pg	12 - 20	15.3	15.2	15.3	16.1	15.4	14.6	15.0	15.1	14.8	15.4
Leucocitos	10 ³ /μL	5.0 – 12.0	6.4	6.2	8.6	8.1	5.4	6.8	8.0	6.3	6.2	6.4
Linfocitos	10 ³ /μL	1.5 -5.0	2.69	2.11	2.83	3.49	2.16	2.49	3.04	2.83	2.79	2.62
Monocitos	10 ³ /μL	0 – 0.6	0.06	0.25	0.26	-	0.16	0.27	0.08	0.31	0.06	0.19
Neutróf.(b)	10 ³ /μL	0 – 0.2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neutróf.(s)	10 ³ /μL	2.0 - 6.0	3.26	3.59	5.50	4.29	2.80	3.40	4.80	3.02	3.35	3.52
Eosinófilos	10 ³ /μL	0 – 0.8	0.38	0.24	-	0.24	0.27	0.68	0.08	0.12	-	0.06
Basófilos	10 ³ /μL	0 - 0.3	-	-	-	0.08	-	-	-	-	-	-
Plaquetas	10 ³ /μL	100 - 200	103	111	173	102	104	94	101	106	119	101
Proteínas totales	g/dL	6.2 - 7.5	7.0	7.0	6.4	7.3	7.1	7.2	6.9	7.0	7.1	6.9
Fibrinógeno	mg/dL	150 - 300	200	100	200	200	100	100	200	300	200	200

Abreviaturas:

T-Bil: Bilirrubina total

G.L.D.H: Glutamato deshidrogenasa

G.G.T: Gammaglutamiltransferasa

A.S.T.: Aspartato deshidrogenasa

C.K.: Creatinin quinasa

M.C.V.: Volumen corpuscular medio

M.C.H.C.: Concen. de Hb corpuscular media

M.C.H. C Concentración de Hb media

Neutrófilos (s): Neutrófilos segmentados

Neutrófilos (b): Neutrófilos cayados

V.2. Estudio de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas con Suxibuzona y con Fenilbutazona

V.2.1. Concentraciones plasmáticas

A continuación se muestran los resultados obtenidos de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona y Oxifenbutazona a los distintos tiempos de extracción preestablecidos correspondientes al promedio de los animales que recibieron una dosis única en ayunas de 6.25 mg/kg Suxibuzona y de 4.4 mg/kg Fenilbutazona alternativamente.

Tras el análisis de todas las muestras obtenidas a partir de los animales tratados con Suxibuzona se observó que no había presencia plasmática de este fármaco en ningún punto de extracción de ninguno de los animales tratados.

En la Tabla 4 se engloban los resultados promedios de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona obtenidos por los animales que recibieron una única dosis de 6.25 mg/kg Suxibuzona (tratamiento A), separados según su sexo. Y en la Tabla 5 para el grupo tratado con Fenilbutazona a la dosis de 4.4 mg/kg (tratamiento B).

En la Tabla 6 se pueden observar los resultados globales de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona para los dos tratamientos.

Se puede observar que existen concentraciones de Fenilbutazona aún bastante elevadas a las 24 h postadministración de ambos tratamientos (2.4 µg/mL en el caso del grupo A y 2.5 para el grupo B). Las concentraciones plasmáticas fueron algo más elevadas para el grupo B que para el A.

En las curvas de niveles plasmáticos se puede observar que los perfiles plasmáticos de la Fenilbutazona son semejantes tras ambos tratamientos.

Tabla 4. Concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona (A) a caballos en ayunas (N=9 hembras y 10 machos).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$)			
	HEMBRAS		MACHOS	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	5.0	2.5	4.5	2.3
1	6.7	2.5	7.1	2.5
1.5	7.2	2.9	7.0	2.8
2	7.8	2.7	6.7	3.4
2.5	8.1	3.1	6.8	2.4
3	7.8	2.4	7.5	3.5
3.5	8.4	2.6	7.5	2.9
4	8.4	2.9	7.2	2.7
4.5	8.4	2.6	8.0	3.0
5	9.0	3.0	8.8	2.2
5.5	9.2	2.5	9.0	1.7
6	9.2	2.4	8.8	2.5
8	8.5	2.6	8.0	2.0
10	7.3	2.1	6.9	2.0
12	6.8	1.8	7.1	2.1
16	4.9	1.6	5.7	1.9
24	2.0	0.9	2.7	1.0

nd: no detectado

V. RESULTADOS

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (B) a caballos en ayunas (N=9 hembras y 10 machos).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$)			
	HEMBRAS		MACHOS	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	5.9	2.9	3.8	3.3
1	10.7	4.2	11.0	5.5
1.5	10.8	4.0	12.6	4.9
2	11.6	3.8	13.5	4.3
2.5	11.3	3.6	13.0	3.9
3	12.0	3.7	12.2	3.7
3.5	12.0	4.2	12.1	4.1
4	11.7	3.5	11.3	3.5
4.5	11.5	3.4	11.7	3.3
5	11.3	3.3	11.5	2.9
5.5	10.6	2.4	11.3	3.1
6	12.3	3.3	10.9	3.0
8	9.9	2.7	9.5	2.7
10	8.4	2.6	8.0	1.7
12	8.1	3.4	7.8	1.7
16	5.5	2.6	5.7	1.5
24	2.3	1.3	2.6	0.9

nd: no detectado

Tabla 6. Concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona (A) o 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (B) a caballos en ayunas (N=19 caballos).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$)			
	Suxibuzona (A)		Fenilbutazona (B)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	4.8	2.4	4.8	3.2
1	6.9	2.4	10.8	4.8
1.5	7.1	2.8	11.8	4.4
2	7.2	3.1	12.6	4.1
2.5	7.4	2.8	12.2	3.8
3	7.6	3.0	12.1	3.6
3.5	7.9	2.8	12.0	4.0
4	7.8	2.8	11.5	3.4
4.5	8.2	2.7	11.6	3.2
5	8.9	2.5	11.4	3.0
5.5	9.1	2.1	11.0	2.7
6	9.0	2.4	11.6	3.2
8	8.3	2.3	9.7	2.6
10	7.1	2.0	8.2	2.1
12	6.9	1.9	7.9	2.6
16	5.3	1.8	5.6	2.0
24	2.4	1.0	2.5	1.1

nd: no detectado

V. RESULTADOS

En las Tablas 7 y 8 se muestran los resultados promedios de las concentraciones plasmáticas de Oxifenbutazona de los 19 caballos administrados con Suxibuzona y Fenilbutazona, respectivamente.

En la Fig. 1 se observan las curvas plasmáticas medias \pm desviación estándar de Fenilbutazona y Oxifenbutazona, separadas por el sexo, de los animales tratados con Suxibuzona a la dosis de 6.25 mg/kg vía oral y en la Fig. 2 las correspondientes a los animales tratados con Fenilbutazona a la dosis de 4.4 mg/kg. Tanto si se observa la Fig. 1 como la Fig. 2 se puede apreciar que no existen diferencias en los perfiles de Fenilbutazona y Oxifenbutazona entre los machos y las hembras.

En la Tabla 9 se engloban los resultados promedios de las concentraciones plasmáticas de Oxifenbutazona obtenidas por los animales tratados con Suxibuzona (A) a la dosis de 6.25 mg/kg en ayunas y por Fenilbutazona (B) a la dosis de 4.4 mg/kg. En ella se puede observar que dichos valores son inferiores (del orden de 5 veces) a los observados para la Fenilbutazona. Las concentraciones máximas se encuentran entorno a los 2 $\mu\text{g/mL}$ y mayoritariamente se alcanzaban a las 16 horas. Las concentraciones máximas del metabolito observadas en el grupo B, al igual que las de Fenilbutazona obtenidas, fueron también superiores a las del grupo A. A las 24h aún se detectaban niveles cuantificables en ambos grupos (1.4 $\mu\text{g/mL}$ en el grupo A y 1.6 en el grupo B).

También para el metabolito se puede observar que los perfiles cinéticos son similares tras ambos tratamientos.

En la Fig. 3 se representan las curvas medias \pm desviación estándar de Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras cada uno de los tratamientos.

Al observar la Fig. 3 se puede apreciar como las C_{max} para la Fenilbutazona se obtienen en las primeras 2 horas tras ambos tratamientos y para la Oxifenbutazona entorno a las 6 horas. Tras los dos tratamientos y para ambos productos las curvas son superponibles.

Tabla 7. Concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona (A) a caballos en ayunas (N=9 hembras y 10 machos).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Oxifenbutazona (µg/mL)			
	HEMBRAS		MACHOS	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	0.2	0.1	0.2	0.1
1	0.3	0.1	0.3	0.1
1.5	0.4	0.2	0.5	0.2
2	0.6	0.2	0.6	0.3
2.5	0.7	0.3	0.7	0.3
3	0.8	0.3	0.8	0.4
3.5	0.9	0.3	0.9	0.3
4	1.0	0.4	0.9	0.3
4.5	1.1	0.3	1.0	0.4
5	1.2	0.3	1.1	0.3
5.5	1.3	0.4	1.2	0.3
6	1.3	0.3	1.3	0.4
8	1.6	0.3	1.4	0.3
10	1.6	0.3	1.4	0.2
12	1.9	0.3	1.7	0.3
16	2.0	0.5	2.1	0.4
24	1.2	0.4	1.6	0.5

nd: no detectado

V. RESULTADOS

Tabla 8. Concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (B) a caballos en ayunas (N=9 hembras y 10 machos).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Oxifenbutazona ($\mu\text{g/mL}$)			
	HEMBRAS		MACHOS	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	0.2	0.1	0.2	0.1
1	0.4	0.2	0.4	0.2
1.5	0.6	0.3	0.6	0.2
2	0.8	0.4	0.9	0.3
2.5	0.9	0.5	1.1	0.3
3	1.1	0.5	1.1	0.3
3.5	1.2	0.5	1.3	0.4
4	1.4	0.6	1.4	0.4
4.5	1.5	0.6	1.5	0.4
5	1.5	0.6	1.6	0.5
5.5	1.5	0.6	1.7	0.5
6	1.7	0.5	1.8	0.5
8	1.9	0.5	1.9	0.5
10	1.8	0.5	1.9	0.5
12	2.0	0.6	2.4	0.5
16	2.3	0.8	2.5	0.5
24	1.3	0.6	1.8	0.4

nd: no detectado

Tabla 9. Concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona (A) o 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (B) a caballos en ayunas (N=19 caballos).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Oxifenbutazona ($\mu\text{g/mL}$)			
	Suxibuzona (A)		Fenilbutazona (B)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	0.2	0.1	0.2	0.1
1	0.3	0.1	0.4	0.2
1.5	0.4	0.2	0.6	0.2
2	0.6	0.2	0.8	0.3
2.5	0.7	0.3	1.0	0.4
3	0.8	0.3	1.1	0.4
3.5	0.9	0.3	1.3	0.4
4	0.9	0.3	1.4	0.5
4.5	1.0	0.4	1.5	0.5
5	1.2	0.3	1.5	0.5
5.5	1.2	0.3	1.6	0.5
6	1.3	0.4	1.7	0.5
8	1.5	0.3	1.9	0.5
10	1.5	0.3	1.8	0.4
12	1.8	0.3	2.2	0.5
16	2.0	0.4	2.4	0.6
24	1.4	0.5	1.6	0.6

nd: no detectado

V. RESULTADOS

Fig. 1: Concentraciones plasmática medias \pm D.S. de **Fenilbutazona** y **Oxifenbutazona** tras la administración de Suxibuzona (A) a la dosis de 6.25 mg/kg a caballos machos y hembras en ayunas.

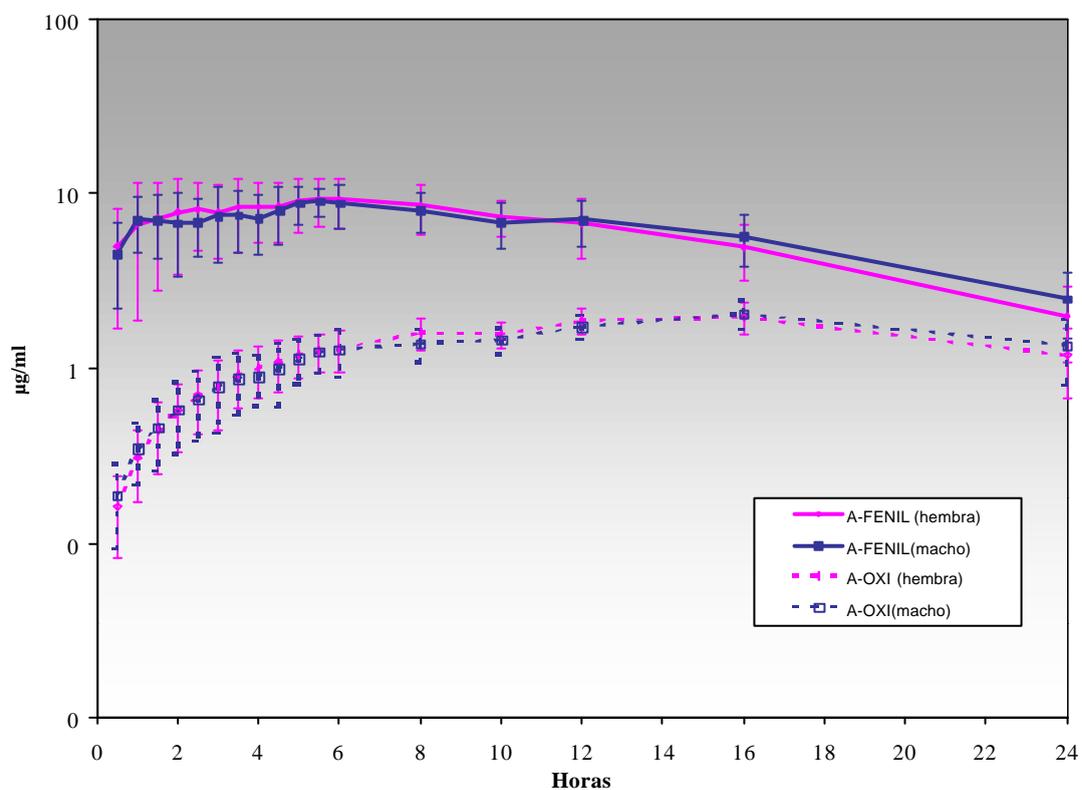
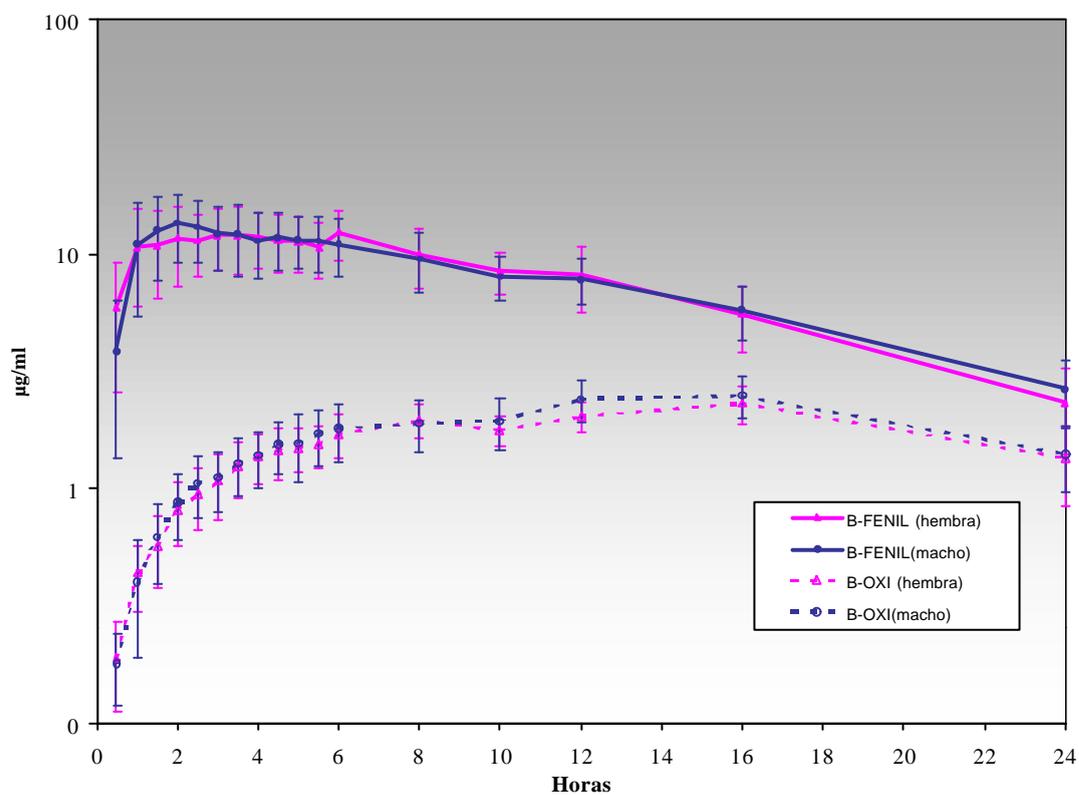
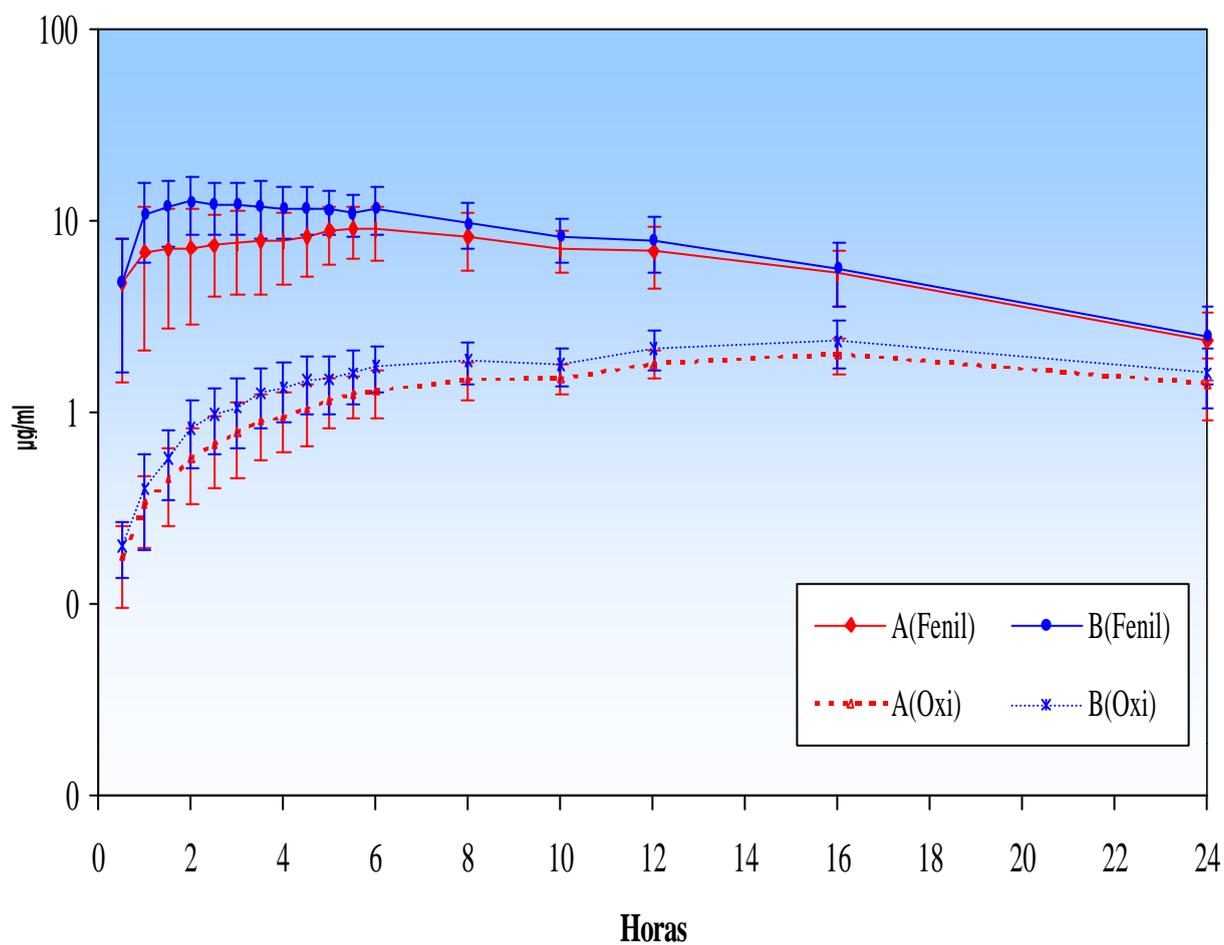


Fig. 2: Concentraciones plasmática medias \pm D.S. de **Fenilbutazona** y **Oxifenbutazona** tras la administración de Fenilbutazona (B) a la dosis de 4.4 mg/kg a caballos machos y hembras en ayunas.



V. RESULTADOS

Fig. 3: Concentraciones plasmática medias \pm D.S. de **Fenilbutazona** y **Oxifenbutazona** tras la administración de Suxibuzona (A) a la dosis de 6.25 mg/kg y Fenilbutazona (B) a la dosis de 4.4 mg/kg a caballos en ayunas. (N=19 caballos)



V.2.2. Parámetros farmacocinéticos

En la Tabla 10 se recogen los parámetros farmacocinéticos promedio de los obtenidos para cada uno de los caballos tratados con Suxibuzona a la dosis única de 6.25 mg/kg y con Fenilbutazona a la dosis de 4.4 mg/kg. En la Tabla 11 se engloban los obtenidos por el metabolito la Oxifenbutazona.

Tabla 10. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de **Suxibuzona (A)** y 4.4 mg/kg de **Fenilbutazona (B)** a caballos en ayunas (N=19 caballos).

Parámetro		Grupo A	Grupo B
T_{max} (h)	Media	4.9*	3.2
	D.S.	3.1	2.7
	CV (%)	62.7	84.6
C_{max} (µg/mL)	Media	10.2^a	15.5
	D.S.	2.2	3.6
	CV (%)	21.7	23.7
MRT_{0→t} (h)	Media	10.0*	9.2
	D.S.	1.1	1.3
	CV (%)	10.8	13.6
T_{1/2} (h)	Media	7.5^{N.S.}	7.2
	D.S.	1.8	1.5
	CV (%)	23.4	20.6
AUC_{0→t} (µg.h/mL)	Media	145.1^a	179.1
	D.S.	35.0	36.4
	CV (%)	24.2	20.3
AUC_{0→∞} (µg.h/mL)	Media	172.6^a	206.2
	D.S.	44.7	45.5
	CV (%)	25.9	22.0
% extrapol.	Media	15.2	12.8
	D.S.	7.2	5.8
	CV (%)	47.5	45.5
F AUC_{0→t} (A) /AUC_{0→t}(B)	Media	0.82	-
	D.S.	0.16	-
	CV (%)	19.6	-

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo A y B:

* Diferencias significativas $p < 0.05$

^a Diferencias sinificativas $p < 0.05$ de los valores logotransformados

N.S. : No existen diferencias significativas

V. RESULTADOS

Como se puede observar de los resultados englobados en la Tabla 10, la $T_{1/2}$ de eliminación de la Fenilbutazona en caballos estaría sobre las 7 horas, no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos, mientras que el $MRT_{0 \rightarrow t}$ y la T_{max} son ligeramente superiores en el grupo A.

Las concentraciones plasmáticas obtenidas en el grupo B, tal como se aprecia en los valores de C_{max} , $AUC_{0 \rightarrow t}$ y $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, son superiores a las del A, siendo estadísticamente significativas las diferencias de los valores logotransformados.

Se observa una gran variabilidad en los valores de T_{max} . La biodisponibilidad relativa (F) frente a la dosis equimolecular de Fenilbutazona fue del 82%.

Se realizó un test de t de Student para valorar posibles diferencias de la $T_{1/2}$ y el MRT en función del sexo de los animales tratados y en ambos tratamientos, no observándose diferencias significativas para ningún caso. También se correlacionó la $T_{1/2}$ con la edad de los animales y no se observó que existiera correlación alguna entre este parámetro y la edad de los animales del estudio, que en todos los casos se correspondía a caballos adultos.

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de **Suxibuzona (A)** y 4.4 mg/kg de **Fenilbutazona (B)** a caballos en ayunas (N=19 caballos).

Parámetro		Grupo A	Grupo B
T_{max} (h)	Media	15.3^{N.S.}	13.8
	D.S.	2.8	4.8
	CV (%)	18.4	35.0
C_{max} (µg/mL)	Media	2.1^a	2.5
	D.S.	0.4	0.6
	CV (%)	18.9	23.6
MRT_{0→t} (h)	Media	13.5^{N.S.}	13.1
	D.S.	0.9	1.0
	CV (%)	6.9	7.3
AUC_{0→t} (µg.h/mL)	Media	34.9^a	42.9
	D.S.	6.4	9.2
	CV (%)	18.3	21.4
F AUC_{0→t} (A) /AUC_{0→t}(B)	Media	0.85	-
	D.S.	0.26	-
	CV (%)	29.9	-

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo A y B:

* Diferencias significativas p<0.05

^a Diferencias sinificativas p<0.05 de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

Si se observan los valores obtenidos para la Oxifenbutazona se puede apreciar una similitud con lo ya descrito para la Fenilbutazona. La C_{max} y el $AUC_{0→t}$ obtenidas en el grupo B son superiores a las de los animales del grupo A, siendo estadísticamente significativas las diferencias de los valores logotransformados. No existen diferencias entre ambos grupos para el T_{max} y el $MRT_{0→t}$. La biodisponibilidad relativa para las concentraciones de Oxifenbutazona ha sido del 85%.

V. RESULTADOS

V.2.3. Simulación de la pauta posológica

A partir de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona obtenidas en los 19 caballos objeto del estudio tras recibir cada uno de ellos los dos tratamientos se realizó una simulación con el programa farmacocinético WinNonlin™ con el objetivo de analizar cual sería el comportamiento cinético de la Fenilbutazona tras una dosis múltiple siguiendo la pauta posológica habitual utilizada en clínica y que se describe a continuación:

Pauta y dosis posológica habitual (equimoleculares):

Fenilbutazona :	2 días de dosis de ataque 4.4 mg/kg cada 12h
	3 días de dosis de ataque 2.2 mg/kg cada 12h
Suxibuzona :	2 días de dosis de ataque 6.25 mg/kg cada 12h
	3 días de dosis de ataque 3.12 mg/kg cada 12h

La simulación se realizó utilizando los parámetros farmacocinéticos obtenidos individualmente para cada caballo y tras la administración de una dosis única de Fenilbutazona o Suxibuzona.

El resultado promedio de las simulaciones de los 19 caballos tratados con Suxibuzona se muestra en la figura 4, junto con la C_{ss} max, min y media obtenidas. También se puede observar el caballo que alcanzó las concentraciones plasmáticas más bajas y que puede considerarse el caso que más se aleja de la población ensayada.

En la Figura 5 se pueden observar las gráficas comparativas y relativas a cada una de las dos simulaciones correspondientes a los dos distintos tratamientos propuestos:

Fig. 4: Concentraciones plasmáticas predecibles de Fenilbutazona al administrar Suxibuzona (N=19 caballos)

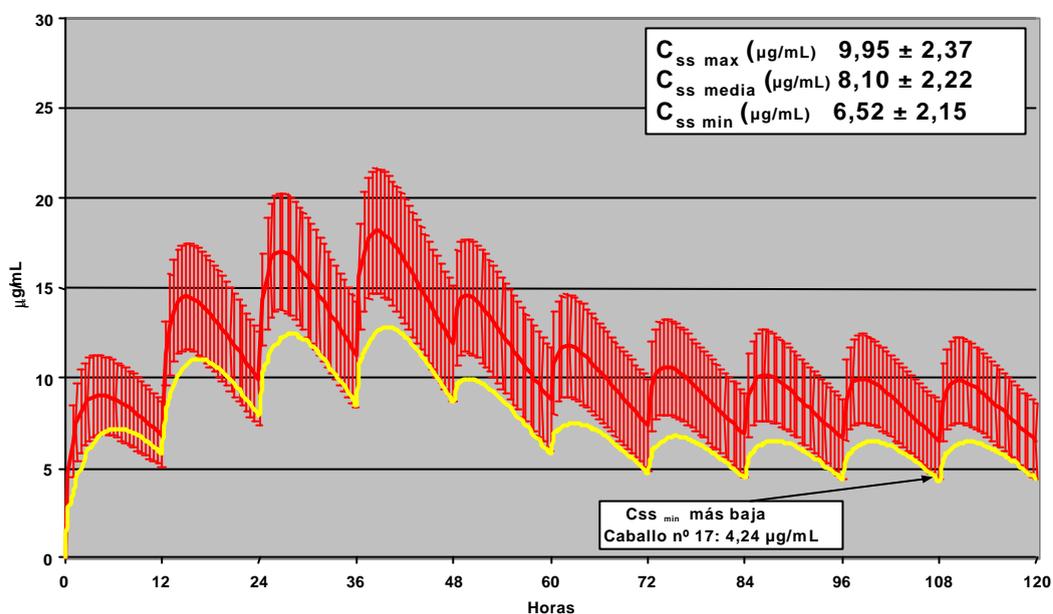
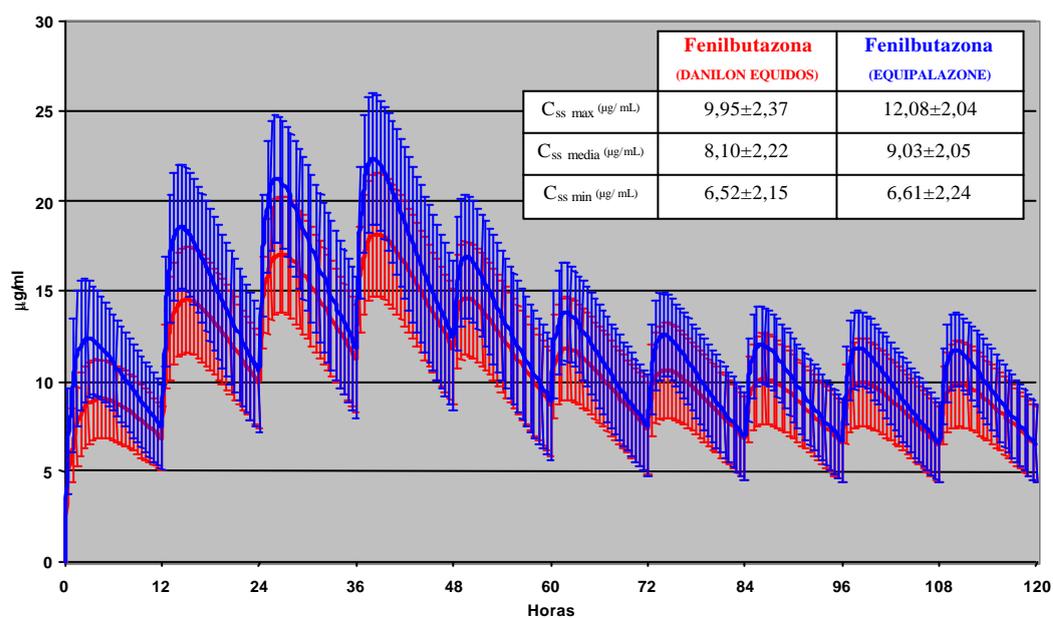


Fig. 5: Concentraciones plasmáticas predecibles de Fenilbutazona al administrar Suxibuzona y Fenilbutazona (N=19 caballos)



V. RESULTADOS

Como se puede observar en las figuras 4 y 5, la administración de Fenilbutazona en su pauta y dosis terapéutica permite alcanzar unas concentraciones plasmáticas más elevadas de Fenilbutazona que la administración de Suxibuzona en la misma pauta a dosis equimolecular, esta diferencia en el estado de equilibrio estacionario sería de una $C_{ss_{max}}$ de $12.1 \pm 2.0 \mu\text{g/mL}$ para la Fenilbutazona frente a $10.0 \pm 2.4 \mu\text{g/mL}$ para la Suxibuzona.

La diferencia observada para las $C_{ss_{max}}$ también se presenta en las $C_{ss_{media}}$ pero en menor grado ($C_{ss_{media}}$ de $9.0 \pm 2.1 \mu\text{g/mL}$ tras la administración de Fenilbutazona frente a $8.1 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ tras la administración de Suxibuzona); mientras que las $C_{ss_{min}}$ son prácticamente iguales en los dos tratamientos ($C_{ss_{min}}$ de $6.6 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ para Fenilbutazona frente a $6.5 \pm 2.2 \mu\text{g/mL}$ para Suxibuzona).

V.3. Estudio de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos con Suxibuzona o con Fenilbutazona con su dieta habitual

V.3.1. Concentraciones plasmáticas

A continuación se describen los resultados de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona y Oxifenbutazona obtenidos a los distintos tiempos de extracción y para todos los animales estudiados que han recibido una dosis única con el alimento de 6.25 mg/kg Suxibuzona y de 4.4 mg/kg Fenilbutazona.

Al igual que en los animales que recibieron Suxibuzona en ayunas, tampoco se detectó la misma en ninguna de las muestras ensayadas.

En la Tabla 12, se muestran los resultados de las medias de las concentraciones plasmáticas de la Fenilbutazona obtenidas en los animales a los que se les administró Suxibuzona en ayunas (A) o en el alimento (C), se puede observar que existe bastante variabilidad entre animales en las concentraciones encontradas en el grupo A. Se obtuvieron concentraciones más elevadas en los animales que recibieron el producto en ayunas que con el alimento; no obstante se detectaron niveles de Fenilbutazona, entorno a 0.9 µg/mL a las 28 h postadministración del producto.

En la Tabla 13, se muestran los resultados de las medias de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona obtenidas en los animales a los que se les administró Fenilbutazona en ayunas (B) o con el alimento (D). Se puede observar que las concentraciones del fármaco en el grupo D son más bajas y variables que en el grupo B. Se detectaron niveles de Fenilbutazona entorno a 0.6 µg/mL a las 28h postadministración del producto.

V. RESULTADOS

Tabla 12. Concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona en ayunas (A) y en el alimento (C) a caballos (N=5).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Fenilbutazona ($\mu\text{g/mL}$)			
	Suxibuzona (A)		Suxibuzona (C)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	4.3	2.2	-	-
1	5.7	2.6	2.8	1.4
1.5	6.2	3.0	-	-
2	6.0	2.4	3.8	1.9
2.5	6.1	2.0	-	-
3	6.7	1.5	4.1	2.2
3.5	7.2	1.9	-	-
4	7.2	1.6	5.8	4.8
4.5	7.2	1.2	-	-
5	7.6	0.8	5.8	4.6
5.5	7.4	1.1	-	-
6	7.5	0.5	5.7	4.1
7	-	-	5.3	3.8
8	6.5	0.4	4.1	2.2
9	-	-	3.7	1.8
10	5.9	0.6	4.2	2.9
11	-	-	3.4	1.5
12	5.1	0.4	2.8	1.0
14	-	-	2.5	0.8
16	4.2	1.4	2.6	0.8
18	-	-	3.8	2.4
20	-	-	2.8	1.6
22	-	-	2.6	1.5
24	2.0	1.2	1.9	0.8
28	-	-	0.9	0.4

nd: no detectado

Tabla 13. Concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona en ayunas (B) y en el alimento (D) a caballos (N=5).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Fenilbutazona (µg/mL)			
	Fenilbutazona (B)		Fenilbutazona (D)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	2.6	3.8	-	-
1	7.3	3.9	7.1	3.9
1.5	11.0	5.6	-	-
2	12.3	6.8	7.1	2.3
2.5	11.0	4.6	-	-
3	10.2	4.3	7.1	1.9
3.5	10.5	5.3	-	-
4	9.5	3.3	6.9	1.6
4.5	9.2	3.8	-	-
5	8.2	2.1	6.8	1.4
5.5	9.0	2.6	-	-
6	10.1	2.8	6.1	1.2
7	-	-	6.5	1.4
8	8.4	1.9	5.2	0.4
9	-	-	5.3	1.5
10	7.1	1.8	4.3	0.6
11	-	-	4.4	0.7
12	7.4	3.0	4.0	1.1
14	-	-	3.6	1.8
16	5.2	2.5	3.0	2.0
18	-	-	2.4	1.3
20	-	-	2.8	3.3
22	-	-	1.4	1.1
24	2.5	1.2	1.0	0.7
28	-	-	0.6	0.4

nd: no detectado

En la figura 6 se pueden observar las concentraciones promedios comparativas de Fenilbutazona tras la administración de Suxibuzona en ayunas o con el alimento; mientras que en la figura 7 las concentraciones promedios comparativas tras la administración de Fenilbutazona en ayunas o con el alimento.

En ambos casos los perfiles cinéticos son similares aunque las concentraciones plasmáticas sean algo inferiores en el caso de los animales que tomaban el medicamento junto con el alimento.

V. RESULTADOS

Fig. 6: Curvas de concentraciones plasmáticas promedio de **Fenilbutazona** tras la administración de **Suxibuzona** (A) a la dosis de 6.25 mg/kg en ayunas y en el alimento.

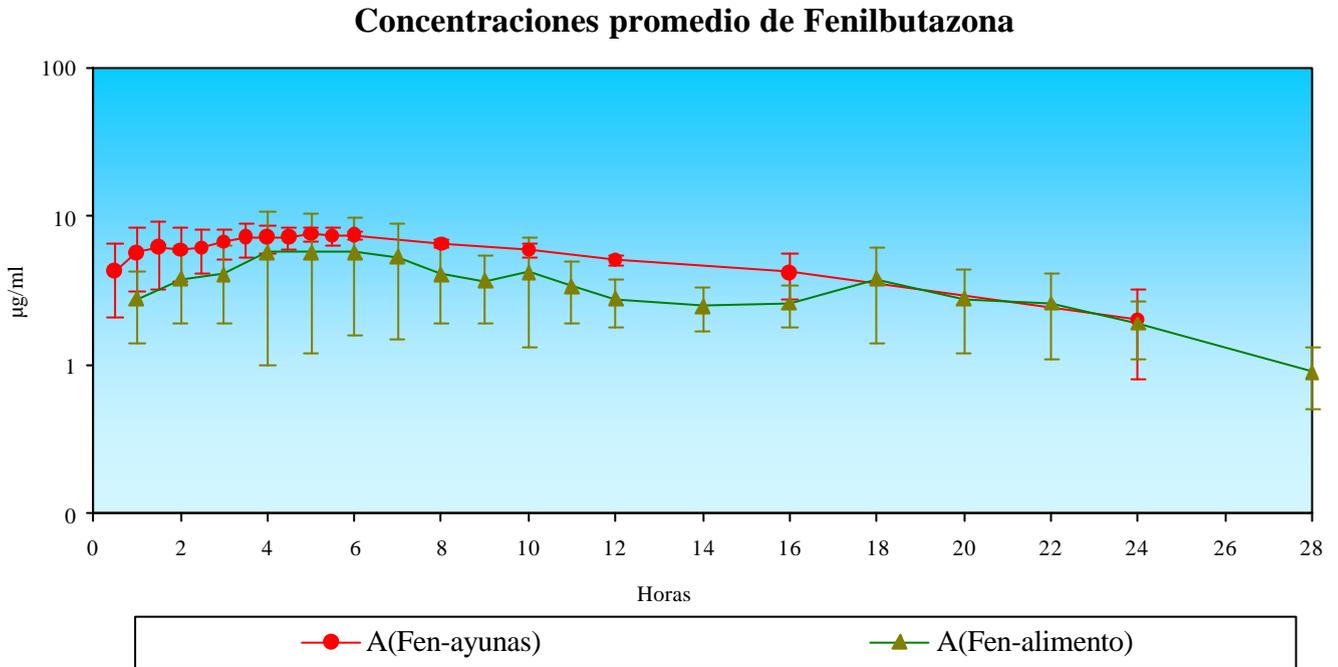
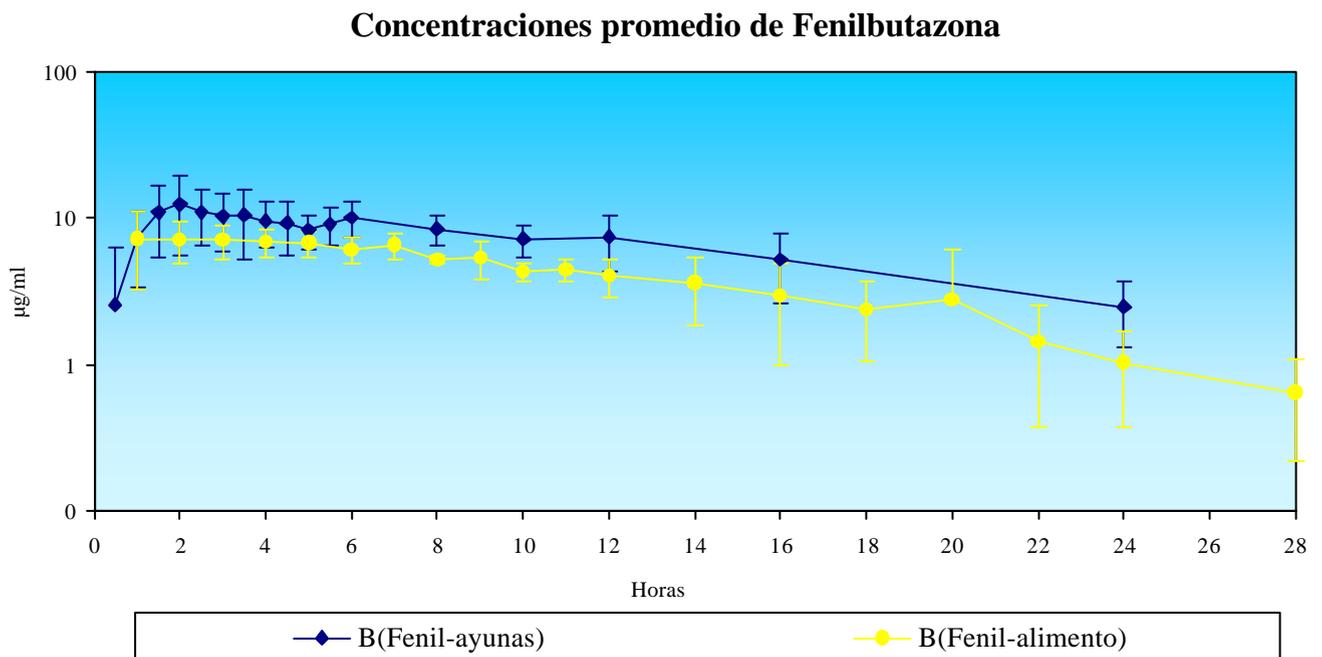


Fig. 7: Curvas de concentraciones plasmáticas promedio de **Fenilbutazona** tras la administración de **Fenilbutazona** (B) a la dosis de 4.4 mg/kg en ayunas y en el alimento.



V.3.2. Parámetros farmacocinéticos

En la Tabla 14 se engloban los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona versus tiempo observadas en los animales que recibieron Suxibuzona en ayunas (A) y con el alimento (C), donde se puede observar que existe un retraso en alcanzar las concentraciones máximas cuando están presentes los alimentos, a la vez que éstas son inferiores (hecho que viene reflejado en el área bajo la curva). El tiempo medio de residencia es ligeramente superior para los animales que recibieron el producto en el alimento; sin embargo, estas diferencias no fueron significativas.

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de **Suxibuzona** a caballos en ayunas (A) y en el alimento (C) (N=5).

Parámetro		Grupo A	Grupo C
T_{max} (h)	Media	4.2 ^{N.S.}	9.8
	D.S.	1.7	8.5
	CV (%)	40.9	86.7
C_{max} (µg/mL)	Media	8.8 ^{N.S.}	7.9
	D.S.	1.2	3.4
	CV (%)	13.0	43.1
MRT_{0→24} (h)	Media	9.8 ^{N.S.}	12.1
	D.S.	1.4	3.6
	CV (%)	14.6	30.1
AUC_{0→24} (µg.h/mL)	Media	117.9 ^a	83.3
	D.S.	12.9	24.4
	CV (%)	11.0	29.3
F AUC_{0→24} (C) / AUC_{0→24} (A)	Media	0.76	-
	D.S.	0.18	-
	CV (%)	23.3	-

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo A y C:

^a Diferencias significativas $p < 0.05$ de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

V. RESULTADOS

En la Tabla 15 se engloban los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de las curvas de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona versus tiempo observadas en los animales que recibieron: Fenilbutazona en ayunas (B) y con el alimento (D), donde se puede observar que al igual que al administrar Suxibuzona existe un retraso en la aparición de las concentraciones máximas, a la vez que son inferiores. El área bajo la curva, tras administrar el producto con el alimento es considerablemente inferior a la obtenida en los animales en ayunas. El tiempo medio de residencia no presentó diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única de 4.4 mg/kg de **Fenilbutazona** a caballos en ayunas (B) y en el alimento (D) (N=5).

Parámetro		Grupo B	Grupo D
T_{max} (h)	Media	4.6^{N.S.}	6.2
	D.S.	4.5	8.1
	CV (%)	98.8	130.7
C_{max} (µg/mL)	Media	14.6^a	9.5
	D.S.	4.6	1.3
	CV (%)	31.8	13.7
MRT_{0→24} (h)	Media	9.5^{N.S.}	9.0
	D.S.	1.8	1.9
	CV (%)	19.2	21.7
AUC_{0→24} (µg.h/mL)	Media	157.8^a	100.2
	D.S.	27.3	20.2
	CV (%)	17.3	20.2
F AUC_{0→24} (B) / AUC_{0→24} (D)	Media	0.65	-
	D.S.	0.16	-
	CV (%)	25.2	-

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo C y D:

^a Diferencias significativas p<0.05 de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

En la Tabla 16 se pueden comparar los resultados de los parámetros farmacocinéticos de la Fenilbutazona obtenidos tras la administración de Suxibuzona (C) y Fenilbutazona (D) en el alimento.

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Fenilbutazona** tras la administración única a caballos en el alimento de 6.25 mg/kg de **Suxibuzona** (C) y de 4.4 mg/kg de **Fenilbutazona** (D) (N=5).

Parámetro		Grupo C	Grupo D
T_{max} (h)	Media	9.8 ^{N.S.}	6.2
	D.S.	8.5	8.1
	CV (%)	86.7	130.7
C_{max} (µg/mL)	Media	7.9 ^{N.S.}	9.5
	D.S.	3.4	1.3
	CV (%)	43.1	13.7
MRT_{0→24} (h)	Media	12.1 ^{N.S.}	9.0
	D.S.	3.6	1.9
	CV (%)	30.1	21.7
AUC_{0→24} (µg.h/mL)	Media	83.3 ^{N.S.}	100.2
	D.S.	24.4	20.2
	CV (%)	29.3	20.2

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo C y D:

^a Diferencias significativas $p < 0.05$ de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

Las concentraciones plasmáticas medias respecto al tiempo de Oxifenbutazona obtenidas en los caballos tratados con Suxibuzona administrada con el alimento (C) comparadas con la administración en ayunas (A) se detallan en la Tabla 17 y los resultados de los animales tratados que recibieron Fenilbutazona a la dosis equimolecular en ayunas (B) y con el alimento (D) en la Tabla 18.

Tanto en la Tabla 17 como en la 18 se puede observar que las concentraciones plasmáticas de Oxifenbutazona se ven menos alteradas por la presencia de alimento. A las 28h postadministración aún se detectan concentraciones de 0.3-0.5 µg/mL.

V. RESULTADOS

En la figura 8 se pueden observar las concentraciones promedios comparativas de Oxifenbutazona tras la administración de Suxibuzona en ayunas o con el alimento; mientras que en la figura 9 las concentraciones promedios comparativas tras la administración de Fenilbutazona en ayunas o con el alimento.

En ambos casos y al igual que se observó para la Fenilbutazona, los perfiles cinéticos son similares aunque las concentraciones plasmáticas sean algo inferiores en el caso de los animales que tomaban el medicamento junto con el alimento.

Tabla 17. Concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona en ayunas (A) y en el alimento (C) a caballos (N=5).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Oxifenbutazona (µg/mL)			
	Suxibuzona (A)		Suxibuzona (C)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	0.2	0.0	-	-
1	0.3	0.1	0.2	0.1
1.5	0.4	0.3	-	-
2	0.5	0.3	0.4	0.1
2.5	0.6	0.4	-	-
3	0.7	0.4	0.5	0.2
3.5	0.8	0.4	-	-
4	0.9	0.4	0.8	0.5
4.5	1.0	0.4	-	-
5	1.0	0.3	1.0	0.6
5.5	1.1	0.3	-	-
6	1.2	0.3	1.2	0.7
7	-	-	1.2	0.6
8	1.3	0.2	1.1	0.6
9	-	-	1.1	0.6
10	1.4	0.2	1.2	0.8
11	-	-	1.1	0.6
12	1.6	0.3	1.0	0.4
14	-	-	1.1	0.7
16	1.6	0.3	0.8	0.2
18	-	-	0.9	0.2
20	-	-	1.0	0.6
22	-	-	0.9	0.6
24	1.1	0.6	0.8	0.6
28	-	-	0.5	0.4

nd: no detectado

Tabla 18. Concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona en ayunas (B) y en el alimento (D) a caballos (N=5).

Grupo: Tiempo (h)	Concentración de Oxifenbutazona (µg/mL)			
	Fenilbutazona (B)		Fenilbutazona (D)	
	Media	D.S.	Media	D.S.
0	nd	nd	nd	nd
0.5	0.2	0.0	-	-
1	0.2	0.1	0.4	0.2
1.5	0.4	0.1	-	-
2	0.6	0.3	0.7	0.2
2.5	0.7	0.3	-	-
3	0.8	0.3	0.9	0.2
3.5	0.9	0.4	-	-
4	1.0	0.4	1.0	0.2
4.5	1.1	0.5	-	-
5	0.9	0.3	1.2	0.3
5.5	1.2	0.5	-	-
6	1.4	0.5	1.2	0.2
7	-	-	1.4	0.2
8	1.4	0.2	1.3	0.3
9	-	-	1.4	0.2
10	1.4	0.2	1.4	0.4
11	-	-	1.5	0.4
12	1.8	0.4	1.3	0.3
14	-	-	1.3	0.4
16	1.9	0.8	1.0	0.5
18	-	-	0.9	0.5
20	-	-	0.8	0.4
22	-	-	0.7	0.5
24	1.3	0.5	0.6	0.4
28	-	-	0.4	0.3

nd: no detectado

V. RESULTADOS

Fig. 8: Curvas de concentraciones plasmáticas promedio de **Oxifenbutazona** tras la administración de **Suxibuzona** (A) a la dosis de 6.25 mg/kg en ayunas y en el alimento.

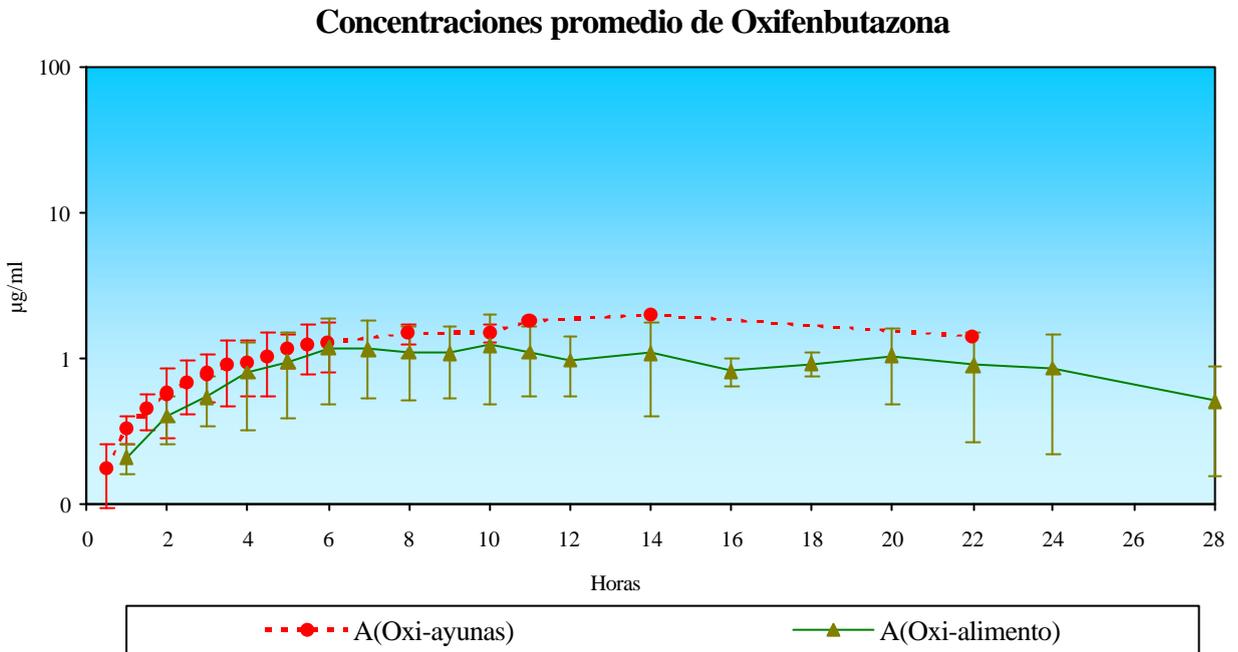
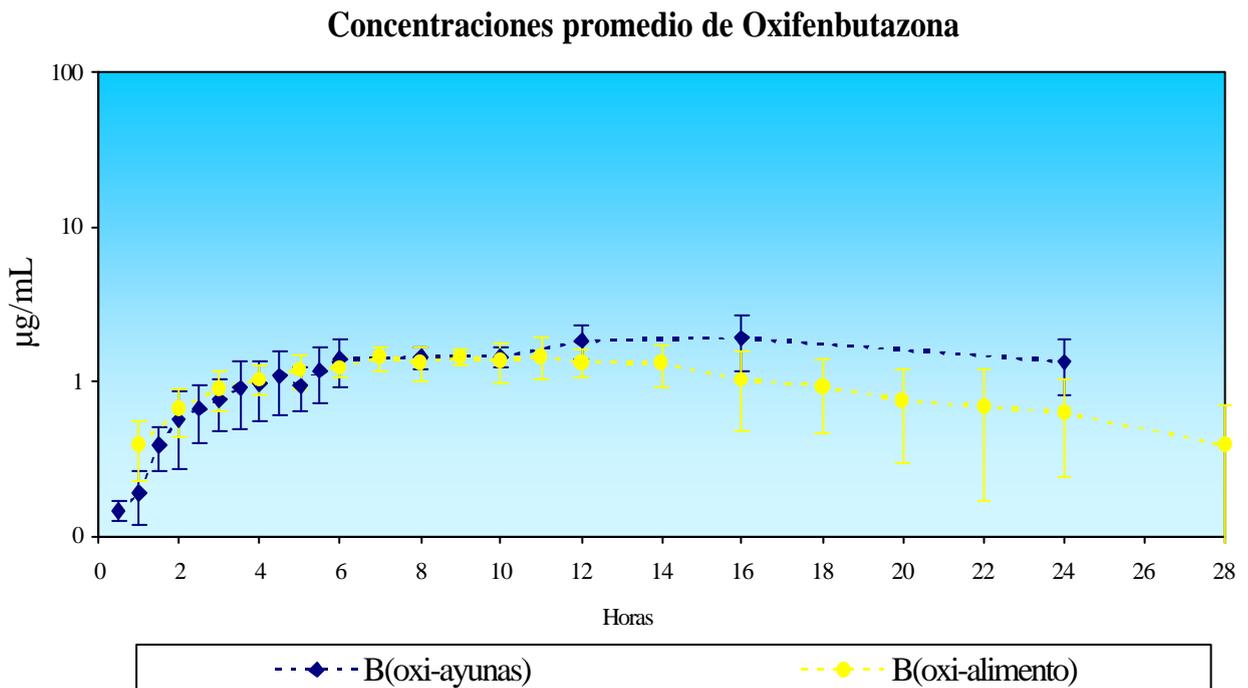


Fig. 9: Curvas de concentraciones plasmáticas promedio de **Oxifenbutazona** tras la administración de **Fenilbutazona** (B) a la dosis de 4.4 mg/kg en ayunas y en el alimento



En la Tabla 19 se engloban los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de las curvas de las concentraciones plasmáticas de Oxifenbutazona versus tiempo observadas en los animales que recibieron (A) Suxibuzona en ayunas y (C) con el alimento. No se observan diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambos tratamientos en lo que respecta a las concentraciones plasmáticas máximas de este metabolito, T_{max} y $MRT_{0 \rightarrow 24h}$; mientras que sí se observaron diferencias en los valores logotransformados de $AUC_{0 \rightarrow 24h}$ que han demostrado ser más elevados para los animales que recibieron el producto en ayunas. Este hecho se ha evidenciado en la disponibilidad relativa entre C y A que ha sido de 0.74.

Tabla 19. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de **Suxibuzona** a caballos en ayunas (A) y en el alimento (C) (N=5).

Parámetro		Grupo A	Grupo C
T_{max} (h)	Media	13.6 ^{N.S.}	13.6
	D.S.	2.2	7.9
	CV (%)	16.1	58.3
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	Media	1.8 ^{N.S.}	1.7
	D.S.	0.3	0.5
	CV (%)	17.5	30.8
$MRT_{0 \rightarrow 24h}$ (h)	Media	13.4 ^{N.S.}	13.1
	D.S.	1.1	2.5
	CV (%)	8.6	19.0
$AUC_{0 \rightarrow 24h}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	Media	43.8 ^a	21.6
	D.S.	10.4	5.1
	CV (%)	23.7	23.6
F $AUC_{0 \rightarrow 24h}(C) / AUC_{0 \rightarrow 24h}(A)$	Media	0.74	-
	D.S.	0.20	-
	CV (%)	26.63	-

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo A y C:

^a Diferencias significativas $p < 0.05$ de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

V. RESULTADOS

En la Tabla 20 se engloban los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de las curvas de las concentraciones plasmáticas de Oxifenbutazona versus tiempo observadas en los animales que recibieron (B) Fenilbutazona en ayunas y (D) con el alimento. No se observan diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos obtenidos en ambos tratamientos en lo que respecta a C_{max} de este metabolito, T_{max} , $MRT_{0 \rightarrow 24h}$ y $AUC_{0 \rightarrow 24h}$; si bien la disponibilidad relativa de este metabolito activo entre la administración de la Fenilbutazona con el alimento o en ayunas es de 0.75.

Tabla 20. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única de 4.4 mg/kg de **Fenilbutazona** a caballos en ayunas (B) y en el alimento (D) (N=5).

Parámetro		Grupo B	Grupo D
T_{max} (h)	Media	12.8^{N.S.}	9.8
	D.S.	4.6	4.0
	CV (%)	36.0	40.4
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	Media	2.0^{N.S.}	1.6
	D.S.	0.6	0.3
	CV (%)	29.0	21.6
$MRT_{0 \rightarrow 24h}$	Media	13.5^{N.S.}	11.5
	D.S.	1.2	1.5
	CV (%)	8.5	12.6
$AUC_{0 \rightarrow 24h}$ ($\mu\text{g.h/mL}$)	Media	33.5^{N.S.}	24.3
	D.S.	8.4	6.6
	CV (%)	25.2	27.0
F $AUC_{0 \rightarrow 24h}(D)/AUC_{0 \rightarrow 24h}(B)$	Media	0.75	-
	D.S.	0.17	-
	CV (%)	23.27	-

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo B y D:

^a Diferencias significativas $p < 0.05$ de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

En la Tabla 21 se pueden comparar los resultados de los parámetros farmacocinéticos de la Oxifenbutazona obtenidos tras la administración de Suxibuzona (C) y Fenilbutazona (D) en el alimento.

Tabla 21. Parámetros farmacocinéticos de las concentraciones plasmáticas de **Oxifenbutazona** tras la administración única a caballos en el alimento de 6.25 mg/kg de **Suxibuzona** (C) y de 4.4 mg/kg de **Fenilbutazona** (D) (N=5).

Parámetro		Grupo C	Grupo D
T_{max} (h)	Media	13.6^{N.S.}	9.8
	D.S.	7.9	4.0
	CV (%)	58.3	40.4
C_{max} (µg/mL)	Media	1.7^{N.S.}	1.6
	D.S.	0.5	0.3
	CV (%)	30.8	21.6
MRT_{0→24} (h)	Media	13.1^{N.S.}	11.5
	D.S.	2.5	1.5
	CV (%)	19.0	12.6
AUC_{0→24} (µg.h/mL)	Media	21.6^{N.S.}	24.3
	D.S.	5.1	6.6
	CV (%)	23.6	27.0

Superíndices que indican los resultados de estadística entre el grupo C y D:

^a Diferencias significativas $p < 0.05$ de los valores logotransformados

N.S. No existen diferencias significativas

V. RESULTADOS

V.4. Estudio de la distribución de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el líquido sinovial en caballos en ayunas tratados con Suxibuzona

En la Tabla 22 se encuentran las concentraciones de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona encontradas en los 6 animales a los que se les extrajeron muestras a 6, 12 y 24 horas de líquido sinovial, tras la administración de una dosis única de Suxibuzona de 6.25 mg/kg en ayunas y en la Tabla 23 se pueden observar los ratios de las concentraciones plasmáticas frente a las encontradas en el líquido sinovial para Fenilbutazona y Oxifenbutazona, estos fueron del orden de 2.5-4 veces superiores en el plasma en relación con el líquido sinovial. Siendo superiores en los primeros tiempos de muestreo y reduciéndose la diferencia en la medida que pasaba el tiempo postadministración.

Como se puede observar en la Tabla 22 las concentraciones de Fenilbutazona fueron más elevadas que las de Oxifenbutazona. No se detectó Suxibuzona en ninguna de las muestras ensayadas.

A las 24 h aún se detectaron concentraciones de Fenilbutazona y de Oxifenbutazona de 1.0 y 0.7 µg/mL respectivamente.

Tabla 22. Concentraciones de **Fenilbutazona y Oxifenbutazona** en líquido sinovial y plasma tras la administración única 6.25 mg/kg de **Suxibuzona** a caballos en ayunas (N=6).

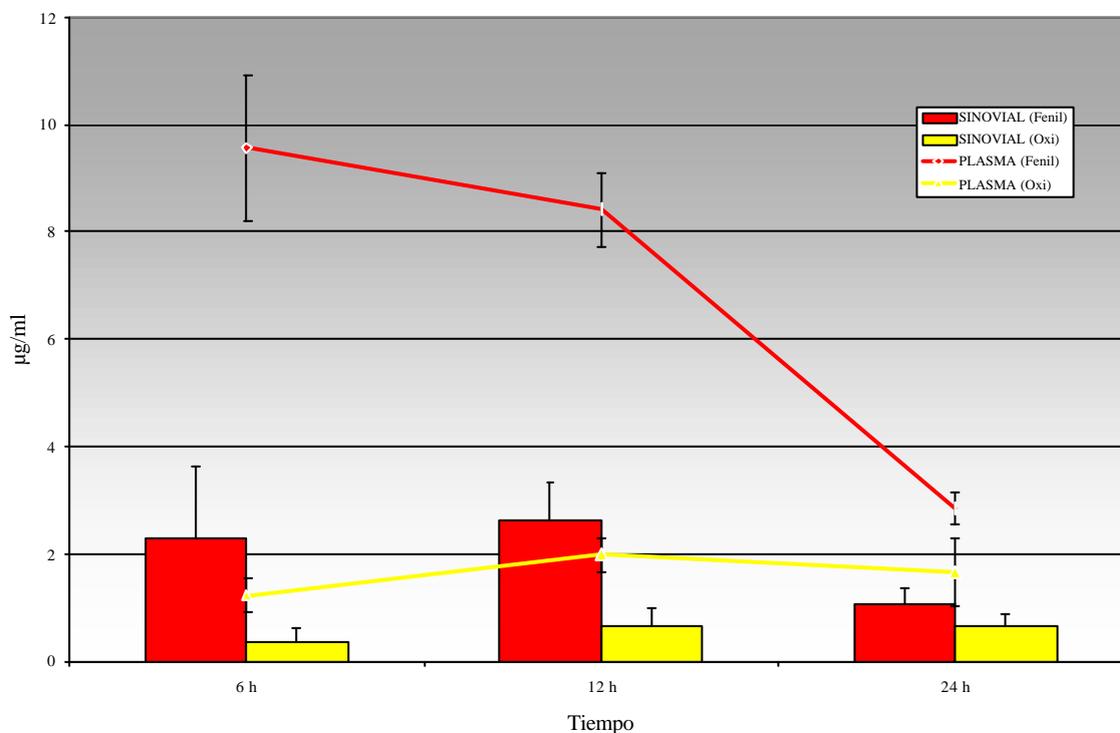
Tiempo (h)	FENILBUTAZONA (µg/mL)				OXIFENBUTAZONA (µg/mL)			
	Plasma		Líquido sinovial		Plasma		Líquido sinovial	
	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.
6	9.6	1.6	2.3	1.4	1.2	0.3	0.4	0.2
12	8.4	0.9	2.6	0.7	2.0	0.3	0.7	0.3
24	2.8	0.8	1.0	0.3	1.7	0.6	0.7	0.2

Tabla 23. Ratio de concentraciones entre líquido sinovial frente a plasma de Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras la administración de 6.25 mg/kg de Suxibuzona vía oral (n=6)

Tiempo (h)	Ratio para FENILBUTAZONA	Ratio para OXIFENBUTAZONA
6	0.24	0.33
12	0.31	0.35
24	0.36	0.41

En la figura 10 se pueden observar las concentraciones promedio obtenidas en el líquido sinovial a los distintos tiempos (6, 12 y 24h), comparándolas con las concentraciones plasmáticas en los mismos animales y a los mismos tiempos de extracción, tanto para la Fenilbutazona como para la Oxifenbutazona.

Fig. 10: Concentraciones plasmáticas y de líquido sinovial de **Fenilbutazona** y **Oxifenbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona a caballos en ayunas.



VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

VI. 1. Características de la población ensayada

Para la realización del diseño experimental del estudio se emplearon un total de 20 caballos sanos. Los animales permanecieron en el mismo centro de procedencia durante todo el ensayo por lo que no sufrieron cambio en sus condiciones habituales de vida. Este factor se consideró importante puesto que está demostrado que los cambios pueden provocar situaciones de estrés y, por tanto, alteraciones de los parámetros y de la actividad metabólica (Andrews *et al.* 1999, Friend 2000).

En el grupo de animales objeto de estudio se presentaban algunas características diferenciales que podían tener influencia en los resultados obtenidos en el estudio:

Sexo

Como no existe mucha bibliografía sobre el comportamiento farmacocinético de Fenilbutazona en los distintos sexos, cabe tener en cuenta los mismos a fin de poder valorar su efecto. La bibliografía ya existente (Piperno *et al.* 1968, Jaraiz *et al.* 1999a y 1999b) indica que no se observan diferencias entre los caballos machos y hembras adultos; si bien, en los distintos diseños experimentales llevados a cabo se intentó balancear esta variable y poder comentar posteriormente las posibles diferencias observadas. En el análisis comparativo de los resultados se pudo constatar que no existían diferencias significativas entre sexos.

Edad

La población ensayada abarcaba un amplio margen de edades, desde 3.5 años hasta 18 años, con un promedio de 6 años y un amplio coeficiente de variación (87%); si bien, sí se tuvo en cuenta que todos ellos estuvieran en la edad adulta, puesto que donde cabe esperar diferencias es en animales que aún no han desarrollado su total funcionalidad hepática y renal (jóvenes) o ya la tuvieran disminuidas (ancianos) (Baggot *et al.* 1994).

VI. DISCUSIÓN

En trabajos realizados con la Fenilbutazona en ponies de dos edades distintas (Lees *et al.* 1985) se observó que los animales jóvenes (menores de 3 años) presentaban un aclaramiento plasmático superior a los adultos, observándose que los animales adultos (8 a 10 años) presentaban concentraciones plasmáticas superiores al administrarse el fármaco por vía intravenosa; si bien, la biodisponibilidad de la formulación oral era igual en adultos que en jóvenes. En el presente trabajo, los animales objeto de este estudio no presentaron diferencias significativas relacionadas con la edad.

Peso

El rango de pesos del grupo de animales tratados se halló entre 359 y 526 kg, con un promedio de 440 ± 40 kg, es decir un coeficiente de variación sobre el 10%, margen del todo aceptable considerando que existe una variabilidad intrínseca a este parámetro propias del estado en que se encontraron los animales (ingesta de agua, sudación, estado de llenado de la vejiga,...). Este parámetro quedó ajustado al administrar la dosis de fármaco en función del peso corporal de cada caballo, pesándolos el día previo a cada administración.

Parámetros sanguíneos

Para realizar una prospección del estado de los animales para su inclusión en la prueba se utilizó un perfil de análisis sanguíneo habitual para la evaluación de su estado general y su funcionalidad en los principales órganos que intervienen en la farmacocinética de los fármacos: hígado y riñón.

Los resultados obtenidos por todos los animales se describen en la Tabla 2 para las hembras y 3 para los machos, del Capítulo de Resultados.

Los parámetros analíticos y clínicos valorados fueron tratados de manera individual sin aplicar procedimientos estadísticos, puesto que eran indicadores del estado de salud de cada uno de los caballos.

Desde el punto de vista hematológico se observó que tanto los machos como las hembras presentaban unos resultados que se hallaban dentro de los márgenes de referencia por lo que se consideraron normales.

De los parámetros bioquímicos analizados se evaluó la función hepática para: Bilirrubina total, A.S.T., G.G.T., G.L.D.H., observándose que todos los caballos tenían valores dentro de los márgenes de referencia a excepción del n° 11 (hembra) que presentaba el A.S.T. algo elevado, pero se aceptó al presentar todos los otros parámetros dentro de los márgenes de normalidad.

La función renal fue valorada mediante la creatinina, la urea y las proteínas totales. Todos los caballos presentaban valores normales. Hay que tener en cuenta que si hubiera niveles altos de bilirrubina y urea asociados a insuficiencia renal podría incrementarse la fracción libre del fármaco que como bien es conocido se encuentra altamente unido a proteínas, pudiendo alterar su farmacocinética (Perucca *et al.* 1985).

Dada la alta tasa de unión de la Fenilbutazona a las proteínas, las proteínas totales y la concentración de albúmina son parámetros especialmente importantes puesto que una disminución en las mismas podría influir directamente en su farmacocinética (Levi *et al.* 1968) incrementándose los niveles de la fracción libre, y facilitando su distribución hacia los espacios extravasculares y hacia los órganos responsables del metabolismo y de la excreción (Boudinot *et al.* 1990).

VI. 2. Condiciones controladas en el diseño experimental

Dada la importancia de ciertos factores en la cinética de los fármacos, a continuación se comentarán aquellas condiciones que se han podido controlar a fin de disminuir al máximo las interferencias y que pueden repercutir en la variabilidad de los resultados:

Condiciones de manejo

Los animales permanecieron estabulados en sus propios boxes durante la duración de la fase de extracción de sangre. El día de realización del ensayo se les interrumpía su programa de entrenamiento o trabajo, puesto que se consideró muy difícil establecer una homogeneidad en lo que respecta a este parámetro.

VI. DISCUSIÓN

Ayuno

Esta variable se consideró premisa imprescindible en el primer estudio realizado. El estado de ayuno de los animales permitió observar las diferencias intrínsecas a la administración de los fármacos Suxibuzona y Fenilbutazona sin introducir más variables que afectarán la absorción. Se estableció en el protocolo experimental que los animales deberían estar desprovistos de comida con libre acceso al agua de bebida al menos 12h antes de administrar los productos y no se les administraría de nuevo su alimentación habitual hasta pasadas las 10 h de la administración. El amplio tiempo escogido permitió garantizar la ausencia de alimento en el estómago e intestinos durante toda la fase de absorción de los fármacos.

Agua

Los animales tuvieron libre acceso al agua de bebida, esto fue considerado un factor importante puesto que está demostrado que la restricción de la misma en los caballos altera parámetros fisiológicos de los animales a la vez que disminuye el consumo de alimento considerablemente (Haupt *et al.* 2000).

Alimentación

Desde el punto de vista de la absorción de los fármacos vía oral es del todo conocido que hay que estudiar el efecto de la alimentación habitual de los animales en la absorción de los fármacos. En el caso de los fármacos objeto del estudio, tal como se ha comentado en la revisión bibliográfica, se conoce la influencia de la fibra en la absorción de la Fenilbutazona (Rose *et al.* 1982). Estos autores observan que existe una disminución en el área bajo la curva cuando los animales reciben alimento durante el tratamiento. En este estudio se respetaron las proporciones del pienso concentrado y de la alfalfa, correspondientes a una dieta habitual para caballos (National Research Council 1998). Esta dieta tenía un alto contenido en fibra (el pienso presentaba un 8% de fibra bruta y la alfalfa 25%).

La administración de los fármacos se hacía al mismo tiempo que se administraban 2 kg de pienso y 2 kg de alfalfa; es decir, justo cuando el animal hacía la ingesta más importante del día.

Administración de otros fármacos

Con objeto de que no existieran interacciones farmacológicas en el análisis se vigiló especialmente que los caballos no recibieran medicación alguna en el transcurso del ensayo ni con anterioridad, al menos durante las últimas semanas. Hecho que quedó claramente demostrado al disponer de plasmas blancos en todas las muestras de 0h de todos los animales ensayados.

Tiempos de muestreo

En la farmacocinética de caballos en ayunas se extrajeron un total de 18 puntos de muestreo, realizándose extracciones cada media hora hasta las 6 horas tras la administración, espaciándose después hasta las 24 horas. Este muestreo permitió caracterizar la fase de absorción y/o de formación de la Fenilbutazona. Dadas las concentraciones plasmáticas encontradas a las 24 horas de Oxifenbutazona hubiera sido más correcto alargar el tiempo de extracción hasta su total desaparición, puesto que este período de muestreo ha sido insuficiente para caracterizar la eliminación de la Oxifenbutazona.

Como el objetivo central de este estudio era comparar el comportamiento cinético de la Fenilbutazona tras la administración de Suxibuzona o de Fenilbutazona en el caballo, se puede considerar que este muestreo dio suficiente información para valorar su perfil cinético.

En la administración de los fármacos con el alimento se extrajeron un total de 20 puntos de muestreo por animal y se espaciaron hasta las 28h postadministración, muestreo que permitió definir con precisión todas las fases que caracterizan el perfil de la Fenilbutazona y de la Oxifenbutazona.

Incidencias

Todo el diseño experimental se realizó sin ninguna incidencia excepto que hubo que eliminar del ensayo el caballo nº 13 puesto que enfermó por causas ajenas al estudio y hubo que administrarle medicación, hecho que exigió su eliminación

VI. DISCUSIÓN

del ensayo por ser necesaria una población homogénea y sin interferencias de medicación o enfermedad alguna que pudiera distorsionar los resultados.

VI.3. Análisis comparativo de la farmacocinética de Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas con Suxibuzona o con Fenilbutazona

Tras el análisis de todas las muestras obtenidas a partir de los animales tratados con Suxibuzona se observó que no había presencia plasmática de este fármaco en ningún punto de muestreo de los distintos 19 caballos tratados.

Este hecho viene a corroborar los resultados en caballos obtenidos por Delbeke *et al.* (1993) y Jaraiz *et al.* (1999a) en los que tampoco detectaron concentraciones plasmáticas de Suxibuzona tras la administración oral de la misma. Estos resultados sugieren que la Suxibuzona, tras su administración oral, sufre un fuerte efecto de primer paso transformándose a nivel hepático en Fenilbutazona, elemento que viene confirmado por las altas concentraciones de esta molécula observadas ya en los primeros tiempos postadministración. Estas concentraciones son, a su vez, similares a las detectadas tras la administración de dosis equimoleculares de Fenilbutazona a los mismos caballos.

Tal como comenta Baggot (1992), el caballo es una especie que presenta para muchos fármacos un efecto de primer paso elevado tras la administración oral y éste es el resultado de un elevado metabolismo a nivel de la mucosa intestinal y/o a nivel del hígado. Esto sugiere que la Suxibuzona se comportaría como una prodroga de la Fenilbutazona, siendo esta última, junto con su metabolito la Oxifenbutazona las únicas responsables de los efectos farmacológicos que se observarían cuando es administrada la Suxibuzona.

Tras la administración de Suxibuzona la presencia de Fenilbutazona en plasma osciló entre 4.7 µg/mL a las 0.5h y 2.4 µg/mL a las 24h. Se observaron concentraciones algo superiores cuando se administró Fenilbutazona, si bien esta diferencia no fue significativa. Esta diferencia podría ser consecuencia de la utilización de diferentes formas farmacéuticas. La Suxibuzona se administró

como un granulado, mientras que Fenilbutazona era un polvo fino, con riqueza distinta frente a los excipientes que acompañaban ambos preparados, 15% Suxibuzona y 62.5% Fenilbutazona. No obstante, el factor más destacable es que la Suxibuzona es transformada en Fenilbutazona gracias al metabolismo hepático y/o gastrointestinal y, por tanto, es de esperar que los niveles de Fenilbutazona, en particular en los primeros momentos, sean inferiores a los obtenidos tras la administración directa de Fenilbutazona. Asimismo, se observaría un retraso en la aparición de sus C_{max} . Tras la administración de Suxibuzona, la C_{max} de la Fenilbutazona se obtuvo entorno a las 5 horas postadministración y tras la administración de Fenilbutazona, entorno a las 2h. Estos datos están en concordancia con las relaciones que cabría esperar entre un fármaco y su profármaco, cuando éstos son administrados por vía oral y es el hígado el responsable de transformar el profármaco, la Suxibuzona, en Fenilbutazona.

Si tras la administración de ambas sustancias se comparan las curvas de concentraciones plasmáticas frente al tiempo de la Fenilbutazona se puede observar que éstas tienen un perfil muy similar.

Hay que destacar que el perfil cinético de la Fenilbutazona después de la administración de Suxibuzona, es similar al observado por Delbeke *et al.* (1993) y Jaraiz *et al.* (1999 a). Estos autores administran dosis diferentes a las del presente estudio y en formulaciones farmacéuticas de distinto tipo (granulado, pasta y suspensión). Estas formulaciones junto con la dosis administrada comportaron diferencias significativas en las C_{max} , pero en todos los casos se observó una primera fase rápida de absorción, con unos niveles plasmáticos que se mantuvieron constantes y similares a la C_{max} durante las 10 horas posteriores a la administración y posteriormente se observó una disminución progresiva de las concentraciones plasmáticas. Estos datos sugieren que estos niveles sostenidos de concentraciones estarían relacionados con una absorción lenta y constante, seguida de un metabolismo hepático que iría liberando la Fenilbutazona. Por tanto, la velocidad de absorción condicionará la disponibilidad y la eliminación del fármaco en el organismo.

Asimismo el perfil cinético de la Fenilbutazona, tras su administración es también similar al observado por otros autores (Maitheo *et al.* 1986, Gerring *et al.*

VI. DISCUSIÓN

1981b) que administraron también a caballos dosis de 4.4 mg/kg. Estos autores observan C_{\max} y T_{\max} similares a las obtenidas en el presente estudio.

A la media hora tras la administración de ambos fármacos ya se detectaron pequeñas trazas de Oxifenbutazona en la mayoría de los animales, estas concentraciones crecían lentamente alcanzándose la C_{\max} entorno a las 16 horas, tanto al administrar Suxibuzona como Fenilbutazona. No se obtuvieron suficientes datos en la fase terminal para poder calcular los parámetros cinéticos de este metabolito, ya que hubiera sido necesario alargar el tiempo de muestreo para caracterizar correctamente su fase de eliminación.

Hay que destacar que la Oxifenbutazona es un metabolito oxidado de la Fenilbutazona, y en la mayoría de las especies estudiadas, sus concentraciones plasmáticas son del orden de 5 veces inferiores a las de ésta (Jaraiz *et al.* 1999a, Gerring *et al.* 1981b).

Asimismo, Delbeke *et al.* (1993) y Jaraiz *et al.* (1999 a y b) observaron tras la administración intravenosa y oral perfiles similares a los obtenidos en el presente trabajo para la Oxifenbutazona. En ellos también muestran como, ya en los primeros minutos postadministración, aparece la Oxifenbutazona en el plasma y sus niveles crecen progresivamente durante las 12-14 primeras horas y después se mantienen con un ligero descenso por más de 24 horas. Esto estaría de acuerdo con una alta tasa de extracción metabólica en la que la Fenilbutazona se oxida en los microsomas hepáticos a Oxifenbutazona (Shindo *et al.* 1979, Taira *et al.* 1980, Reed *et al.* 1985).

Al observar los parámetros farmacocinéticos de la Fenilbutazona obtenidos del análisis matemático de las curvas de niveles plasmáticos se puede destacar que no aparecen diferencias significativas entre la $T_{1/2}$ de eliminación de la Fenilbutazona entre ambos tratamientos. Esto sugiere que las formulaciones utilizadas, y más en concreto la utilización de un profármaco como la Suxibuzona no repercute sobre la cinética de eliminación de la Fenilbutazona. Esta semivida es similar a la obtenida por otros autores (Gandal *et al.* 1969, Lees *et al.* 1986a, Toutain *et al.* 1994, Jaraiz *et al.* 1999 a).

El $MRT_{0 \rightarrow t}$ sí que presentó diferencias estadísticamente significativas, ello indica que existe una tendencia para la Fenilbutazona a permanecer más tiempo en el organismo cuando es administrada la Suxibuzona indicando que el proceso de absorción y posterior metabolización de la Suxibuzona a Fenilbutazona condiciona de forma significativa la disposición de la Fenilbutazona en el organismo y su eliminación (metabolización de Fenilbutazona a Oxifenbutazona y excreción renal).

Toutain *et al.* (1994) y Jaraiz *et al.* (1999 b) administraron por vía intravenosa la Fenilbutazona a caballos y obtuvieron MRT algo más cortos, elemento que confirma el efecto de la absorción sobre el tiempo medio de residencia del fármaco en el organismo.

Como ya se ha señalado anteriormente, si examinamos los valores obtenidos de C_{max} y T_{max} se observan diferencias significativas entre la administración de las dos sustancias, alcanzándose concentraciones ligeramente más elevadas y en un tiempo más corto en el tratamiento con Fenilbutazona. Las diferencias con el tratamiento con Suxibuzona tienden a disminuir una vez finaliza el proceso de absorción de la Fenilbutazona, observando que la Suxibuzona una vez se ha metabolizado en Fenilbutazona llega a proporcionar niveles de esta última del mismo orden que si se hubiera administrado Fenilbutazona directamente. Este fenómeno se ha podido observar en los 19 caballos objeto de este estudio y esto mismo se ha corroborado con los valores obtenidos de AUC.

Hay que destacar que los niveles plasmáticos de Fenilbutazona tras ambos tratamientos son significativamente más altos que los obtenidos por Gerring *et al.* (1981b), que administraron por vía oral una dosis de Fenilbutazona idéntica a la utilizada en este estudio. Estos autores obtuvieron unas C_{max} de 4.5 $\mu\text{g/mL}$. Maitho *et al.* (1986) tras una administración oral de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona a caballos en ayunas, obtienen C_{max} similares a las del presente trabajo. Jaraiz *et al.* (1999 a) obtuvieron C_{max} entorno a los 34 $\mu\text{g/mL}$ y AUC de 650 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ tras la administración de 19 mg/kg de Suxibuzona vía oral. Si estos valores, de los parámetros farmacocinéticos, se corrigen por las dosis respectivas administradas, se puede afirmar que son similares a los obtenidos en este estudio. Hay que destacar que estos autores utilizaron dos formulaciones de Suxibuzona diferentes

VI. DISCUSIÓN

(granulado y pasta) y no observaron diferencias significativas para la C_{max} y AUC, entre ambas formas farmacéuticas.

A partir de las AUC de la Fenilbutazona se calculó la disponibilidad relativa entre ambos tratamientos (Suxibuzona (A) frente a Fenilbutazona (B)) observando que ésta ($F_{A/B}$) se encontraba entorno al 82%; lo cual sugiere la existencia de equivalencia clínica entre ambas formulaciones y ambos fármacos.

Al calcular los parámetros cinéticos de la Oxifenbutazona a partir de las curvas de las concentraciones plasmáticas se observó que la T_{max} alcanzada tras la administración de Suxibuzona era algo más alta que cuando se administraba Fenilbutazona (15.3h (A) frente a 13.8h (B)), pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La C_{max} de Oxifenbutazona obtenida tras la administración de Fenilbutazona fue estadísticamente superior a la obtenida tras administrar Suxibuzona (2.5µg/mL (B) frente a 2.1µg/mL (A)), estos niveles al igual que los valores de $AUC_{0 \rightarrow t}$, están directamente relacionados con los perfiles observados para la Fenilbutazona, fenómeno que justifica el hecho de que la Oxifenbutazona es el metabolito mayoritario de la Fenilbutazona. Al calcular la disponibilidad relativa ésta coincide con la obtenida para la Fenilbutazona (85%), confirmando la dependencia cinética de la Oxifenbutazona respecto a la Fenilbutazona. La relación entre niveles plasmáticos de Fenilbutazona y Oxifenbutazona es de 4.5-6.5 veces superior para la Fenilbutazona. Estas proporciones son similares a las obtenidas por otros autores (Lees *et al.* 1986 a, b y c; Jaraiz *et al.* 1999 a y b).

La Suxibuzona se absorbe y metaboliza a Fenilbutazona y ésta posteriormente se transforma en Oxifenbutazona, o bien, la Fenilbutazona, se absorbe y se metaboliza a Oxifenbutazona, y estos procesos de absorción son lentos y bastantes sostenidos, por tanto, es de esperar que el proceso de formación de la Oxifenbutazona se alargue durante varias horas. Ese proceso se ha podido observar durante las primeras 24h postadministración de ambas sustancias (período durante el que se realizó el muestreo) y se ha puesto en evidencia que la Oxifenbutazona durante este periodo mantiene niveles plasmáticos semejantes, lo cual ha dificultado el análisis correcto de la fase de eliminación de esta sustancia.

Al calcular el $MRT_{0 \rightarrow t}$ tras ambas administraciones se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, siendo este valor de más de 13h, lo cual confirmaría que el proceso de transformación de Suxibuzona a Fenilbutazona no repercute significativamente en la disposición de la Fenilbutazona y la Oxifenbutazona en el organismo de los caballos tratados.

No existen muchos estudios específicos utilizando modelos de PK/PD (farmacocinética/farmacodinamia) que relacionen las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona con su efecto farmacodinámico. Toutain *et al.* (1994), Higgins *et al.* (1984b) y Lees *et al.* (1986c) han establecido unos modelos, tras el tratamiento con Fenilbutazona, que permiten establecer una valoración de la eficacia antiinflamatoria de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona obtenidas tras administrar Suxibuzona o Fenilbutazona.

Tal como comentaron Meibohm *et al.* (1997) es posible establecer una relación entre las concentraciones obtenidas en el estado de equilibrio estacionario y la eficacia de un determinado fármaco, a fin de poder conocer si dichas concentraciones resultan ser o no eficaces.

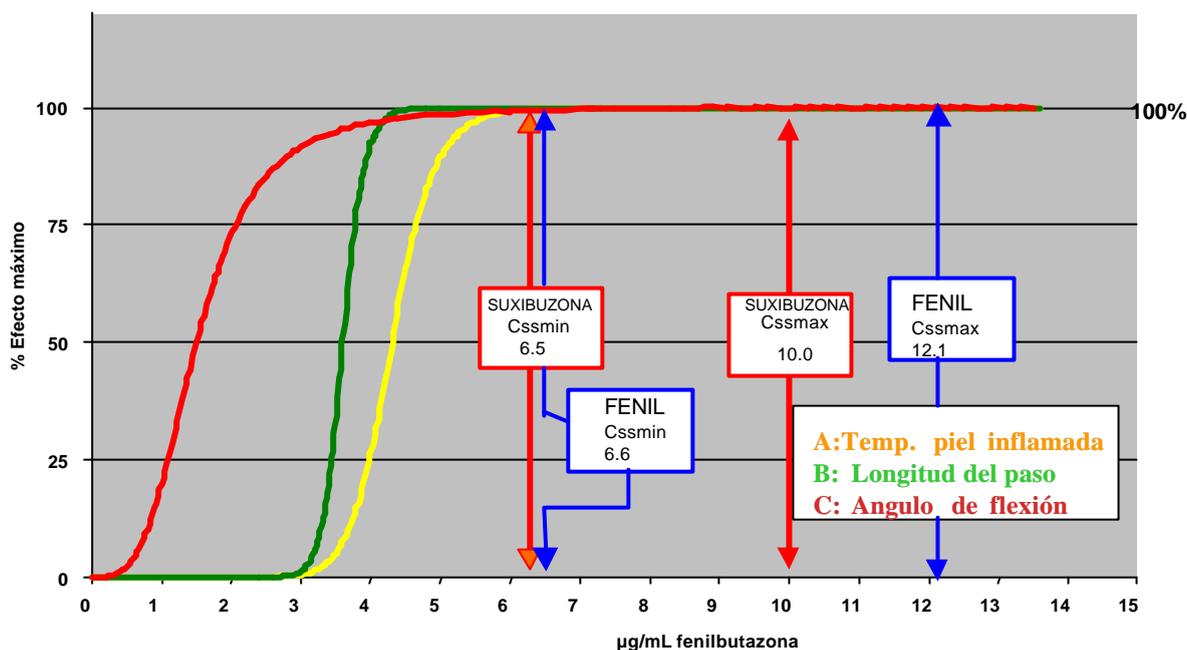
Utilizando la ecuación descrita por Toutain *et al.* (1994), obtenida a partir de los datos experimentales procedentes de 5 caballos a los que se les indujo una artritis y en los que se valoró la eficacia de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona se realizó la curva dosis/efecto (Fig. 11). En ella se representó dicha curva para los siguientes parámetros clínicos: temperatura local de la piel, longitud del paso (stride length), ángulo de flexión de la pierna lesionada y circunferencia del área inflamada, superponiendo en ella las $C_{ss,max}$ y $C_{ss,min}$ obtenidas a partir de la simulación de la curva de acumulación de la Fenilbutazona, para lo cual se fijó una pauta posológica habitual en la práctica clínica.

Como se puede observar, el intervalo que cubre la $C_{ss,max}$ y $C_{ss,min}$, tanto en el tratamiento con Suxibuzona como en el realizado con Fenilbutazona, está dentro del margen descrito por Toutain *et al.* (1994) como eficaz para los parámetros clínicos de temperatura local de la piel, amplitud de la longitud del paso del

VI. DISCUSIÓN

caballo afectado por artritis y en la agudeza del ángulo de flexión. Esto sugiere que la dosis y la pauta propuesta de administración sería eficaz en caballos con este trastorno inflamatorio.

Fig. 11: Valoración de eficacia de las C_{ss} max y min de Fenilbutazona tras administrar Suxibuzona o Fenilbutazona según el método de Toutain *et al.* (1994)



Higgins *et al.* (1984b) y Lees *et al.* (1986c) observaron que la Fenilbutazona era capaz de inhibir diferentes tromboxanos y eicosanoides en concentraciones plasmáticas que oscilaban entre 0.5 y 10 µg/mL (Fig. 12 y Fig. 13). Las concentraciones plasmáticas observadas en el presente estudio, tras ambos tratamientos, están dentro de los márgenes en que estos autores observaron la eficacia terapéutica inhibiendo factores desencadenantes del proceso inflamatorio (PGF_{1α}, TXB₂ y PGE₂), poniendo de relieve que en el estadio de equilibrio estacionario, los caballos estarían cubiertos frente a la inflamación.

Fig. 12: Valoración de eficacia de las C_{ss} max y min de Fenilbutazona tras administrar Suxibuzona o Fenilbutazona al compararlas con las obtenidas por Higgins *et al.* (1984b) en la inhibición de eicosanoides

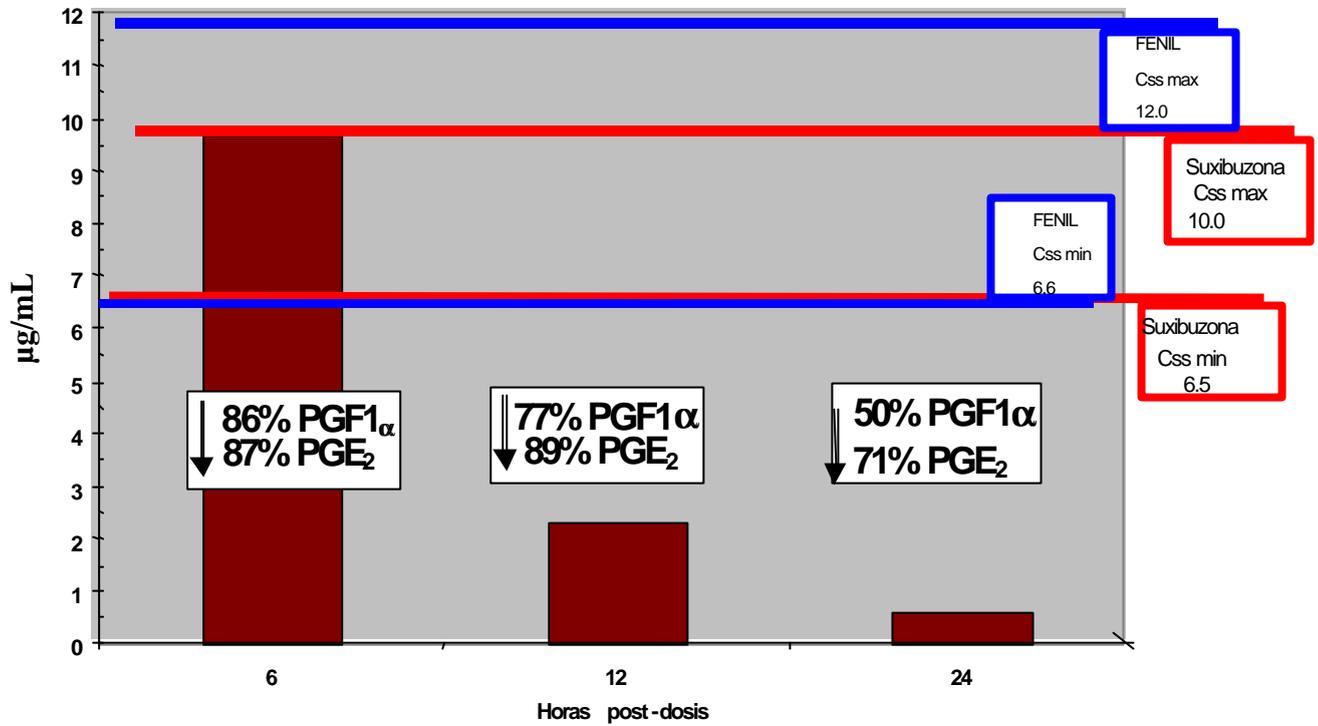
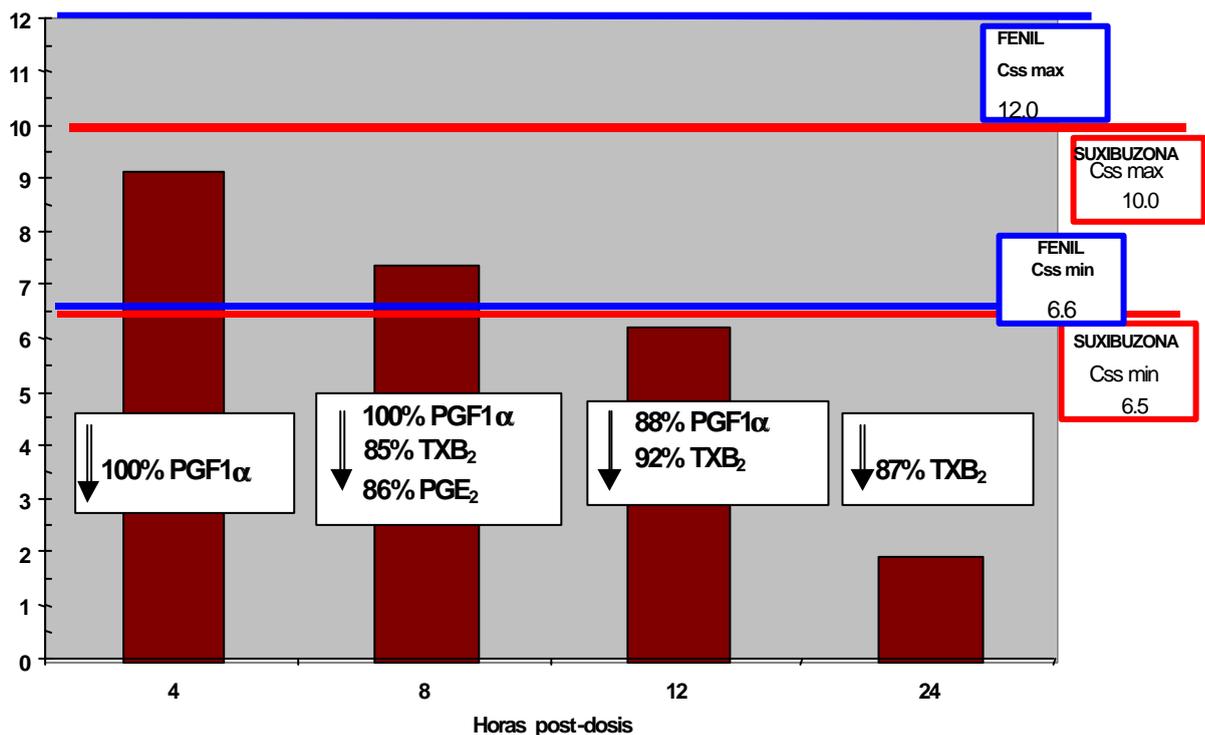


Fig. 13: Valoración de eficacia de las C_{ss} max y min de Fenilbutazona tras administrar Suxibuzona o Fenilbutazona al compararlas con las obtenidas por Lees *et al.* (1986c) en la inhibición de eicosanoides



Con este tipo de simulación, comparando los resultados obtenidos en el presente estudio con los de Higgins *et al.* (1984b) y Lees *et al.* (1986a), se puede sugerir que las concentraciones plasmáticas obtenidas tras la administración de la dosis de 6.25 mg/kg de Suxibuzona cada 12 horas durante 2 días, seguida de 3 días a la dosis de 3.12 mg/kg cada 12h y las equimoleculares de Fenilbutazona serían suficientes para garantizar la eficacia terapéutica de ambos tratamientos.

Asimismo, se debe también considerar que la Oxifenbutazona también está presente en el organismo, tanto en sangre como en los tejidos irrigados y en los tejidos periféricos, por lo tanto esta molécula, que como es bien conocido, también tiene acción antiinflamatoria, tendrá un efecto sinérgico con la Fenilbutazona, lo cual comportará una respuesta antiinflamatoria mayor, resultado de la presencia concomitante en el organismo de ambas moléculas.

VI.4. Análisis comparativo de la farmacocinética de la Suxibuzona, la Fenilbutazona y la Oxifenbutazona tras el tratamiento a caballos en ayunas o con alimentación con Suxibuzona o con Fenilbutazona

Tras la administración de Suxibuzona a caballos no se detectó Suxibuzona en ninguna muestra plasmática de los cinco caballos tratados, ni cuando éstos estaban en ayunas, ni cuando se les administró el fármaco con la dieta habitual. Estos datos coinciden con los del estudio anterior en el que se utilizaron caballos en ayunas.

En ambos tratamientos las concentraciones de Fenilbutazona obtenidas tras administrar los fármacos con el alimento fueron un 30% inferiores a las observadas cuando los animales estaban en ayunas. Estas diferencias, sugieren que existe un efecto secuestrador del alimento, en particular de la fibra, sobre este tipo de moléculas que como algunos autores indican, sería responsabilidad, del contenido en fibra (Rose *et al.* 1982, Sullivan & Snow 1982, Maitho *et al.* 1986 y Lees *et al.* 1988).

Tras 6 horas postadministración, en el grupo tratado con Fenilbutazona (D) se alcanzaban las C_{max} para esta molécula; mientras, que en el grupo tratado con Suxibuzona (C) se alargaba ligeramente, alcanzando las C_{max} entorno a las 10h del inicio del ensayo. Los niveles plasmáticos observados en el grupo D fueron superiores a los del grupo C durante las primeras 18h de la administración, posteriormente los niveles de Fenilbutazona en el grupo tratado con Suxibuzona fueron más sostenidos. Estos datos refuerzan el planteamiento hecho anteriormente, el alimento retrasa la absorción de ambas moléculas, siendo posiblemente mayor el efecto secuestrador del alimento frente a la Suxibuzona, lo cual sería de interés, ya que mantendría los niveles eficaces de Fenilbutazona en el organismo durante un mayor período y de una forma más sostenida que cuando se administraba Fenilbutazona. Aunque hay que señalar que las diferencias en el perfil cinético de la Fenilbutazona entre ambos tratamientos no son muy marcadas.

Si se comparan los parámetros cinéticos para la Fenilbutazona en los dos tratamientos con y sin alimento se puede observar que no existen diferencias significativas en el T_{max} , pero al observar los promedios obtenidos se aprecia un retraso en la absorción en los animales cuando estos tomaban alimento, que no puede confirmarse con el test estadístico debido posiblemente al reducido número de animales utilizados y a la variabilidad encontrada. Se detectaron diferencias significativas en la C_{max} y el $AUC_{0 \rightarrow 24h}$ siendo estos parámetros más bajos en los animales que tomaban alimento, a excepción de la C_{max} del grupo tratado con Suxibuzona que no mostró diferencias significativas, no obstante hay que señalar que el valor tomado de C_{max} es el experimental y presenta una elevada variabilidad en particular en los animales que tomaban alimento (CV 43.1%), lo que confirma una vez más el efecto secuestrador del alimento sobre este tipo de fármacos.

La disponibilidad relativa (con una elevada variabilidad) entre tratamiento con y sin alimento fue de 0.76 ($F_{C/A}$) para el tratamiento con Suxibuzona y de 0.65 ($F_{D/B}$) para el de Fenilbutazona, por lo que pueden considerarse bastante similares.

VI. DISCUSIÓN

No se observaron diferencias en el $MRT_{0\rightarrow 24h}$ lo cual sugiere que el retraso en la absorción no condiciona significativamente la eliminación (metabolismo y excreción).

Cuando los animales fueron tratados con Fenilbutazona, no se observaron diferencias significativas a destacar en el $AUC_{0\rightarrow 24h}$ de la Oxifenbutazona, obteniéndose una disponibilidad relativa de 0.74. El T_{max} , C_{max} y el $MRT_{0\rightarrow 24h}$ en ambos tratamientos no se vieron influenciados por el alimento.

Estos datos relativos a la Fenilbutazona y a su metabolito la Oxifenbutazona sugieren que, aunque el fármaco (Fenilbutazona o Suxibuzona) sea administrado con el alimento, la actividad antiinflamatoria estará garantizada durante un intervalo de tiempo semejante a cuando los fármacos son administrados a caballos en ayunas. Diversos autores (Lees *et al.* 1985, Taylor *et al.* 1983, Jeffcott *et al.* 1977, Sabaté 1999) han estudiado la actividad antiinflamatoria de la Fenilbutazona y han podido demostrar que ésta era tan eficaz cuando se administraba a caballos en ayunas como cuando recibían el fármaco con el alimento.

VI.5. Estudio de la distribución de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el líquido sinovial en caballos en ayunas tratados con Suxibuzona

Como ya ha quedado claramente evidenciado en el análisis de las muestras plasmáticas de los caballos tratados con Suxibuzona, no se detectó presencia de esta molécula en el plasma y tampoco se detectó en el líquido sinovial. Por lo que, una vez más, se confirma que la Suxibuzona es una prodroga de la Fenilbutazona y su biotransformación es extremadamente rápida. Este hecho viene a corroborar los resultados previos relativos a la Suxibuzona en los estudios realizados en caballos por Jaraiz *et al.* (1999a), los cuales no detectaron Suxibuzona en ninguna de las muestras extraídas a 3, 6, 9 y 24h tras la administración de una dosis oral de Suxibuzona de 19 mg/kg.

Al igual que ocurre en el plasma, las concentraciones más elevadas observadas en el líquido sinovial fueron de Fenilbutazona, siendo también cuantificable en los tres puntos de muestreo la Oxifenbutazona.

Se observa una clara equivalencia entre las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona y Oxifenbutazona, y las encontradas en líquido sinovial. Esto sugiere que ambos fármacos difunden de forma similar a través de estas membranas. El perfil cinético observado sugiere que a las 6h postadministración todavía no se ha alcanzado el equilibrio entre el plasma y los espacios sinoviales, ya que los niveles son más altos en las muestras obtenidas a las 12h postadministración y también las relaciones entre concentraciones plasmáticas y sinoviales indican que los niveles de Fenilbutazona y más aún de Oxifenbutazona continúan creciendo en el líquido sinovial.

Estos fármacos se unen a las proteínas plasmáticas quedando en parte retenidos en el compartimento central, no obstante su alta liposolubilidad facilita que el fármaco libre difunda hasta los tejidos periféricos alcanzando el líquido sinovial, pero lógicamente necesitarían un mayor período de tiempo para equilibrarse que el que se observaría en un tejido bien irrigado. En este compartimento se puede observar como la Oxifenbutazona se elimina más lentamente que la Fenilbutazona, permaneciendo más tiempo en concentraciones significativas en el líquido sinovial, elemento que sugiere la existencia de un

VI. DISCUSIÓN

cierto efecto secuestrante por parte de los tejidos sinoviales, posiblemente debido a las proteínas y macromoléculas presentes en estos tejidos. Este efecto podría ser superior en presencia de una alteración que cursa con inflamación, ya que es bien conocido que las membranas cambian su permeabilidad facilitando el acceso de los fármacos al tejido inflamado y se produce un incremento del nivel de proteínas que podrían unirse al fármaco. La presencia de la patología podría comportar un alargamiento del efecto terapéutico, ya que se incrementarían de forma significativa las concentraciones de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el espacio articular.

Tras la administración de Suxibuzona, las relaciones de las concentraciones de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en líquido sinovial, frente a las concentraciones plasmáticas obtenidos a las 6, 12 y 24h aportaron valores entorno a 0.35 entre las 12 y 24h y para la Oxifenbutazona algo superiores. Estos datos están en concordancia con los observados por Day *et al.* (1999) para la mayoría de AINEs.

Estas sustancias son ácidos débiles con una alta unión a proteínas plasmáticas que se encontrarán disociadas al pH plasmático, lo que dificulta claramente su distribución hacia los tejidos periféricos como es el caso del líquido sinovial. No obstante, como se ha podido observar, de forma lenta la Fenilbutazona y su metabolito la Oxifenbutazona, gracias a su elevada liposolubilidad, acceden bien al líquido sinovial en animales sanos.

Las relaciones de niveles de estas sustancias presentes en el plasma y líquido sinovial sugieren que la Fenilbutazona y Oxifenbutazona se mantienen con niveles terapéuticos en el lugar de acción durante más de 24h. Esto es significativo en relación a AINEs con una semivida biológica intermedia como es el caso que nos ocupa, ya que permite garantizar su eficacia durante largos intervalos, disminuyendo de esta forma la necesidad de administrar frecuentemente el fármaco y consecuentemente su agresividad gastrointestinal.

Si comparamos los resultados obtenidos con los descritos por Jaraiz *et al.* (1999a), tras la administración de una dosis oral de 19 mg/kg vía oral, se observa que a igual concentración plasmática los distintos estudios aportan ratios

similares; sin embargo, cuando las concentraciones plasmáticas son muy elevadas (aprox. 37 µg/mL) no se observa la misma proporcionalidad entre concentración plasmática y en líquido sinovial, lo que podría sugerir que existe un proceso de saturación en el transporte hacia este compartimento. Se ha podido observar una mayor semejanza con los resultados obtenidos por Jaraiz *et al.* (1999b), cuando estos autores administraban a caballos una dosis de 7.5 mg/kg por vía intravenosa. En este caso las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona y Oxifenbutazona obtenidas y las relaciones plasma/líquido sinovial en los puntos de muestreo, fueron muy similares a las obtenidas en el presente estudio.

La presencia de concentraciones de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en líquido sinovial y su lenta eliminación desde este compartimento puede ser la causa de que no exista una correlación entre la pauta de dosificación y la semivida de eliminación plasmática, tal como se ha comentado en la revisión bibliográfica.

Al no haber realizado en el presente estudio un muestreo del líquido sinovial de los animales que recibieron Fenilbutazona, se ha realizado una aproximación comparativa con el trabajo de Lees *et al.* (1987), en el que estos autores administraban una dosis oral de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (equimolecular a la de 6.25 mg/kg de Suxibuzona), observándose una correlación con los resultados encontrados en este estudio; sin embargo, las concentraciones plasmáticas que obtuvieron fueron inferiores y a las 24h ya no detectaron ni Fenilbutazona ni Oxifenbutazona en el plasma de los caballos tratados.

Los resultados comparativos con el estudio de Lees *et al.* (1987) se muestran en la Fig. 14 y en ella se puede observar que no existen diferencias entre la difusión de la Fenilbutazona del plasma al líquido sinovial cuando se administra Fenilbutazona directamente por vía oral, o cuando se administra el profármaco la Suxibuzona también por vía oral, esta aproximación permite pensar que el tratamiento con Fenilbutazona o con Suxibuzona a dosis equimoleculares por vía oral tendrá un perfil clínico equivalente.

VI. DISCUSIÓN

Fig. 14: Concentraciones plasmáticas y de líquido sinovial de **Fenilbutazona** tras la administración única de 6.25 mg/kg de Suxibuzona y 4.4 mg/kg de Fenilbutazona (Lees *et al.* 1987) a caballos en ayunas.

