

PALATIBILNE ZDRAVILNE OBLIKE ZA ZDRAVLJENJE PSOV IN MAČK

PALATABLE DRUG FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DOGS AND CATS

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Katja Kristan, mag. farm.

*Lek d.d., Razvojni center Slovenija, Verovškova 57,
1526 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: katja.kristan@sandoz.com

1 UVOD

Hišne živali, predvsem mačke in psi, so naši zvesti spremljevalci. Po podatkih European Pet Food Industry Federation (FEDIAF) za leto 2012 imamo prebivalci Evropske unije približno 205 milijonov hišnih živali, od tega 29,7 % psov

POVZETEK

Psi in mačke so naši spremljevalci in dajanje peroralnih zdravil bolnim živalim lahko predstavlja enega izmed večjih izzivov, še posebej če gre za terapijo kronične bolezni. Ravno zato je pomembno, da razvijemo palatabilna zdravila, ki jih živali prostovoljno vzamejo z roke lastnika ali iz posode s hrano. Da bi lažje načrtovali zdravila za pse in mačke, so v tem preglednem članku predstavljene glavne razlike med gastrointestinalnim traktom psov in mačk kot tudi razlike v zaznavanju vonja in različnih okusov. Prikazani so tudi izzivi pri testiranju palatabilnih zdravilnih pripravkov ter pri izbiri najbolj ustrezne formulacije.

KLJUČNE BESEDE:

zdravila za uporabo v veterinarski medicini, palatabilnost, psi, mačke

ABSTRACT

Dogs and cats are our companions and administration of oral medicines to sick animals represents one of the biggest challenges, especially for chronically administered medications. There is an increased need for palatable dosage forms, which are voluntarily accepted by the animal, either from the outstretched hand of the pet owner or from a feeding bowl. This review focuses on gastrointestinal physiology and describes taste and flavour preferences of dogs and cats in the context of applying these principles to the development of palatable drugs for companion animals. Challenges in palatability testing and selection of the appropriate pharmaceutical dosage form for dogs and cats are also presented.

KEY WORDS:

veterinary medicine, palatability, dogs, cats

in 32,4 % mačk (1), kar je skupaj približno 25 psov in mačk na 100 prebivalcev v Evropski uniji. Številke so malo nižje za Japonsko (2), medtem ko so za ZDA približno dvakrat višje (3) (preglednica 1).

Po podatkih Veterinarske uprave RS je bilo avgusta 2012 v Sloveniji registriranih 218.078 psov (4), podobno število so prikazali tudi pri FEDIAF za leto 2012 (245.000 psov)

(1). Uradnih podatkov o številu mačk v RS ni, po podatkih FEDIAF pa naj bi jih bilo okoli 410.000 (1). V RS imamo tako približno 11 psov in 20 mačk na 100 prebivalcev, dejanske številke (neregistrirani psi, potepuške živali) pa so morda še višje.

Preglednica 1: Število psov in mačk na 100 prebivalcev
Table 1: Number of dogs and cats per 100 residents

	Slovenija	EU	ZDA	Japonska
Podatki iz leta	2012	2012	2012	2011
Psi	10,9	12,0	26,2	9,0
Mačke	19,9	13,1	30,1	7,3
Psi in mačke	30,8	25,1	56,3	16,3

Do januarja 2014 je bilo v RS izdano dovoljenje za promet 561 zdravilom za uporabo v veterinarski medicini, od tega 270 za pse in/ali mačke (5). Med zdravili za peroralno dajanje za pse in mačke je največ tablet (tablete, filmsko obložene tablete, žvečljive tablete) (90,1 %), v manjši meri pa peroralne paste (2,7 %), peroralne suspenzije (2,7 %), peroralne raztopine (1,8 %), sirupi (0,9 %), praški za peroralno suspenzijo (0,9 %) in peroralni geli (0,9 %). Psi in mačke obolevajo za podobnimi boleznimi kot ljudje in med zdravili najdemo zdravila za zdravljenje infekcijskih bolezni, okužb s paraziti, metaboličnih motenj (sladkorna bolezen), epilepsije, post-operativne bolečine, bolečine povezane z osteoporozo, srčne bolezni, strahu, debelosti in raka (5, 7).

2 ZAČETKI RAZVOJA ZDRAVIL ZA UPORABO V VETERINARSKI MEDICINI

Prvi dokazi o razvoju zdravil za živali segajo že v čas Mezopotamije in starega Egipta, uporabljali so jih antični Grki in Rimljani. Prva šola veterinarske medicine je bila odprta v Franciji, v Lyonu, leta 1762, z glavnim poudarkom na zdravljenju vojaških konj. Do 30-ih let 20. stoletja so zdravila navadno pripravljali veterinarji sami, prelom pa je pomenila proizvodnja prontosila (sulfonamid) v 30-ih letih, ki so ga kmalu začeli uporabljati tudi za živali. Hkrati so razvili tudi prva cepiva za živali, predvsem za ovce (6).

V času tik po 2. svetovni vojni so se nekatera podjetja usmerila v proizvodnjo zdravil za živali, ki pa so bila namenjena predvsem za rejne živali, kamor sodijo kopitarji, parkljarji, perutnina, kuncí, kožuharji, ribe, čebele in druge

živali, ki jih vzrejamo ali redimo za proizvodnjo hrane, volne, kož, krzna ali za druge gospodarske namene (4).

Če je še v 80-ih letih prejšnjega stoletja bilo 70 % zdravil namenjenih za rejne živali, so te številke zdaj že bistveno drugačne. Nekateri podatki kažejo, da je kar 55 % zdravil za uporabo v veterinarski medicini namenjeno hišnim živalim, kamor sodijo psi, domače mačke, sobne ptice, mali glodalci, terarijske, akvarijske in druge živali, ki jih vzrejamo ali redimo za družbo, varstvo ali pomoč človeku. Za rejne živali izdelamo 42 % zdravil, 3 % pa za ostale živali (npr. lisice) (6).

Prva zdravila za uporabo v veterinarski medicini so bila precej podobna zdravilom za humano uporabo, najpogosteje so živalim predpisali prav humana zdravila. Sredi 70-ih let prejšnjega stoletja pa so naredili prvo žvečljivo tableto za pse s palatabilnostjo od 70 do 85 %, kar je predstavljalo za tisti čas velik napredek (7). Palatabilnost pomeni okusnost, všečnost oz. prijetnost in je osnovana na začetnem prebujanju vonja in okusa, ki mu sledi uspešno zaužitje pripravka. Prvi poskusi so vključevali vonj po mleku in siru, poskusili so tudi z rastlinskim vonjem in vonjem po sadju, kar pa se je izkazalo za nepalatabilno. Ker so ta zdravila vsebovala dodatke živalskega izvora, kot so goveja jetra ter ostali stranski produkti pri predelavi mesa in rib, ter s tem veliko maščob, so hitro postala žarka, kljub stabilizaciji z antioksidanti. Živalski in ribji dodatki so imeli tudi visoko vsebnost mikroorganizmov, bili so kontaminirani z *E. coli*, salmonelo, idr. ter so bili hitro odpoklicani s trga (7).

Zaradi povečanega števila hišnih živali se je začel razvoj sinteznih palatabilnih snovi, tj. izboljševalcev okusa in vonja. Na začetku 90-ih let so tako razvili drugo generacijo žvečljivih okusnih tablet, kjer so izboljšali palatabilnost, nove palatabilne snovi pa so bile stabilne, enostavno proizvedljive ter so vsebovale zelo nizko ali celo nezaznavno količino bakterij, plesni, kvasovk in gliv. Nove snovi so dosegle tudi nivo kakovosti hrane za ljudi in za farmacevtske izdelke. S stabilnostjo dodatkov se je povečala tudi stabilnost celotnega izdelka, s tem pa se je podaljšal rok trajanja tudi do 36 mesecev (7).

3 POMEN FIZIOLOGIJE PREBAVNEGA TRAKTA

Pred razvojem zdravila za veterinarsko uporabo moramo upoštevati raznolikost v anatomiji prebavnega trakta, ki pa



je povezana s prehrano. Še posebej pazljivi moramo biti pri razvoju pripravka za zdravljenje različnih vrst živali, saj moramo upoštevati številne dejavnike, kot so: K_a učinkovine, pH v prebavnem traktu, čas prehoda hrane skozi prebavila, vpliv hrane na praznjenje želodca, encimi v prebavnem traktu ipd. Zanimiv primer so formulacije s prilagojenim sproščanjem, ki vsebujejo celulozo in zato niso primerne za vse vrste, saj ovce, krave in koze razgradijo celulozo z bakterijami v vampu (7).

3.1 POVRŠINA IN VELIKOST POR V ČREVESJU

Mesojede živali, kot so psi in mačke, jedo hrano, ki vsebuje nizko količino vlaknin in veliko proteinov ter maščob. Zato je njihovo tanko črevo precej krajše kot pri ljudeh, še posebej pri mačkah, imajo pa dolge črevesne resice in s tem veliko površino (8). Tudi debelo črevo pri obeh vrstah je precej krajše (8). Večina peroralnih zdravil se absorbira s pasivno transcelularno difuzijo, nekatere učinkovine pa se absorbirajo pasivno s paracelularno difuzijo. Kako se učinkovina absorbira, je odvisno od fizikalno-kemijskih lastnosti spojine in fizioloških dejavnikov (permeabilnost in površina membrane, ipd). Pri ljudeh zavzema površina malega črevesja za paracelularno absorpcijo približno 0,01 % celotne površine. Zaradi tega ima paracelularni transport pri ljudeh manjšo vlogo, razen za učinkovine, ki so manjše od 200 Da. Bistveno večja površina in večji premer por v črevesju mačk in psov omogočata, da se veliko več učinkovin absorbira s paracelularno absorpcijo. Ker velikost paracelularnega prostora vpliva na absorpcijo hidrofilnih spojin iz črevesja, je tudi biološka razpoložljivost manjših hidrofilnih spojin večja pri vrstah, kot so psi (7).

3.2 pH V ŽELODCU

Mačke imajo majhen želodec za sprejem več manjših obrokov tekom dneva, medtem ko je pasji želodec precej večji od mačjega in namenjen, da prejme večji obrok hrane, a manj pogosto (8). Psi imajo nižjo osnovno izločanje želodčne kisline na tešče, kar pomeni, da je njihov želodčni pH takrat višji v primerjavi s človeškim, prav tako pa je zelo variabilen. Psi imajo na tešče pH od 1 do celo 6, višja pH vrednost v želodcu pa omogoči boljšo absorpcijo spojin, ki so šibke baze, saj pri teh pogojih niso protonirane. Po drugi strani pa se izločanje želodčne kisline močno poveča takoj po obroku in se počasi povrne na osnovno vrednost. V času, ko je želodec poln, je pH v njem dosti nižji kot pri ljudeh s polnim želodcem (pH 2 ali nižje) (7). Prav tako nizek pH je v mačjem polnem želodcu (pH 2,5 ali nižje), kar je

idealno za prebavljanje proteinske hrane (9).

3.3 KONTRAKCIJA ŽELODCA

Pasji prebavni trakt je prilagojen za hrano, ki je slabo prežvečena. Izmerili so, da znašajo sile, katerim so izpostavljene tablete v pasjem želodcu, v povprečju 3,2 N, medtem ko so sile v človeškem želodcu v povprečju 1,5 N pri praznem in 1,9 N pri polnem želodcu (10, 11). To pomeni, da se farmacevtske oblike, ki se ne zdrobijo v želodcu pri ljudeh, lahko zdrobijo v pasjem želodcu. To je še posebej pomemben podatek v primeru razvitja formulacije, ki se zadrži v želodcu.

3.4 ČAS PRAZNJENJA IZ PREBAVNEGA TRAKTA

Praznjenje želodca je odvisno od velikosti delcev hrane. Te kočine in manjši delci hrane se zadržijo v črevesju psa podobno dolgo kot pri ljudeh (2–5 ur), vendar se večji delci hrane zadržijo v želodcu dlje, tudi do 6 ali 8 ur (9, 12). Podatek je pomemben za razvoj tablet, ki ne razpadajo v želodcu. Podobno drži tudi za mačke, kjer je čas praznjenja želodca na tešče 22 do 25 min, hrana pa se lahko zadrži v želodcu tudi do 7,5 ur (9). Čas prehoda hrane skozi tanko črevo pri mačkah je med 135 in 183 min, pri psih pa malo daljši, med 189 do 239 min (9).

4 RAZVOJ OKUSNIH TABLET IN NJIHOVO TESTIRANJE ZA PSE IN MAČKE

Odmerjanje zdravil živalim ima številne izzive. Trdne zdravilne oblike, kot so tablete, lažje sprejmejo psi kot mačke. Tableto lahko pojedó prostovoljno, ali pa jo damo na koren jezika ter žival prisilimo, da jo pogoltne (angl. *pillng*), kar pa je navadno zelo težko. V prosti prodaji so na voljo tudi različni pripomočki, kot npr. posebne pincete, za lažje odmerjanje tablet in kapsul živalim. Ravno zaradi tega veterinarji priporočajo zavijanje ali drobljenje tablete v hrano. Odmerjanje s hrano pa vselej ni primerno zaradi nižje biološke razpoložljivosti zdravil. Včasih so lahko bolne živali anoreksične in hrano odklanjajo.

Mačke so na splošno bolj previdne, ko gre za okus in konsistenco zdravila. Mačke se bodo slinile in se upirale dajanju zdravila, ali pa odklanjale hrano, v katero smo zdrobili ali skrili tableto (7). Morda so za mačke še najbolj primerne

peroralne raztopine in suspenzije, pa tudi t. i. okusne (palatabilne) tablete.

Da so tablete palatabilne, tako za ljudi kot za živali, morajo biti prijetnega okusa, vonja in sestave, ki daje prijeten občutek v ustih. Za palatabilnost uporabljamo dva testa: test sprejema in test izbire. Pri testu sprejema odgovorimo na vprašanje, ali bo žival pojedla ponujeno tableto. Pri testu izbire pa živali ponudimo dve različni tableti, kontrolno in ciljno. Ker se žival lahko odloča, je drugi test bolj občutljiv (13). Ves čas tudi spremljamo, kaj žival naredi s tableto: jo zavrne že v začetku, jo poskusi, jo poje ali izvrže. Vendar pa se moramo zavedati, da so tako živali kot ljudje posamezniki, ki se različno odzovejo, zato moramo biti pri izbiri testnih živali izredno pazljivi. Prav tako ne moremo primerjati laboratorijskih živali s hišnimi, kjer je potrebno upoštevati še dodatne dejavnike kot npr. lastnika in način ponujanja priboljškov (13). Dodaten dejavnik je tudi neofobija. Psi in mačke niso preveč naklonjeni novim stvarim, je pa znano, da bodo neznanu zaužili, če jo ponujamo nekaj dni. Lahko pa se tudi zgodi, da v začetku dobro sprejmejo tableto, kasneje pa jo zavračajo (14).

4.1 OKUS IN VONJ

Vonj in okus sta pomembni spremenljivki pri razvoju okusne tablete. Nekatere snovi dajejo prijeten okus, vendar so brez vonja. Po drugi strani pa nekatere arome dajejo prijeten vonj, hkrati pa so brez okusa. Zato je potrebna pravilna kombinacija različnih sestavin.

Evolucijsko gledano se predniki psov niso zanašali zgolj na živalski plen, ampak so uživali tudi hrano rastlinskega izvora, ko živalske hrane ni bilo na voljo. Zaradi tega psi zaužijejo tudi hrano rastlinskega izvora oz. z vonjem in okusom po rastlinski hrani. Po drugi strani pa so mačke vedno uživale hrano živalskega izvora in minimalno hrano rastlinskega izvora (14).

Psi imajo raje vonj in okus po govedini, svinjini in jagnjetini kot po perutnini, jetrih in konjskem mesu. Nasprotno pa imajo mačke najraje vonj in okus po ribah in jetrih, pa tudi po kvasu in kvasnem ekstraktu in mlečnih izdelkih. Za obe vrsti pa sta zelo nepalatabilna vonj in okus po rastlinskih proteinih, vlakninah, rastlinskem olju, vitaminih in mineralih (13). Med tabletami z dovoljenjem za promet v RS najdemo največkrat umetno aromo po govejem in piščančjem mesu ter po prašičjih in piščančjih jetrih ter dodatek kvasa.

Osnovni okusi so sladko, kislo, slano, grenko ter »umami« ali mesni okus (*umami* (jap.) = dober okus), ki ga vse več znanstvenikov priznava kot peti okus. Mesni okus nastane ob zaznavi karboksilnega aniona glutaminske kisline, ki je pogosto v mesu, siru, morski hrani in jedeh, bogatih z beljakovinami, nukleotidi pa ta okus še dodatno ojačajo. Zato glutamate velikokrat uporabljamo kot ojačevalce okusa (15).

4.1.1 Aminokislina in nukleotidi

Psi in mačke se najbolje odzovejo na aminokislina ter nukleotid trifosfate, kar ni presenetljivo, saj se nahajajo v surovem mesu. To je verjetno pomembno tudi za to, da lahko razlikujejo različno kvalitetno meso (16). Nukleotid monofosfati postopoma nastajajo v usmrčenem plenu, na njih pa se mačke odzivajo negativno, kar ni presenetljivo, saj mačke niso mrhovinarji.

Tako psi kot mačke imajo najraje tiste aminokislina, ki so za ljudi sladkobnega okusa: L-prolin, L-cistein, L-ornitin, L-lizin, L-histidin in L-alanin (testirano kot vodne raztopine). Mačke zavračajo aminokislina, ki so tudi za ljudi grenkega okusa (L-triptofan, L-izolevcin, L-levcin, L-arginin in L-fenilalanin). Te aminokislina psi navadno zaznajo kot nevtralnega okusa ali celo stimulatивно, z izjemo L-triptofana, ki ga tudi psi zavračajo (14, 16).

4.1.2 Sladko in slano

Mačke nimajo receptorja za sladko okušanje (17) ter ne zaznajo razlike med vodo in vodno raztopino saharoze (16). Izguba okusa za sladko za živali, ki se ne prehranjujejo s sadjem, nima vpliva na njihovo prehrano. Lahko pa zato bolje razlikujejo hrano z različno aminokislinsko sestavo, brez da bi morebitni sladkor zakril njen pravi okus (14).

Psi se dobro odzovejo na različne mono- in disaharide, najbolj na fruktozo in saharozo, vendar precej slabše kot na najbolj odzivne aminokislina (16). Ne odzivajo se na maltozo, prav tako ne na nekatera umetna sladila, kot je natrijev saharinat (17).

Pri izbiri pomožnih snovi moramo biti zelo previdni, saj je ksilitol, sladkorni nadomestek, ki ga uporabljamo v dietetični hrani kot tudi humanih zdravilih (tablete, geli, žvečilni gumiji za pomoč pri zdravljenju odvisnosti od kajenja), za pse lahko usoden. Pri psih povzroča nenaden padec glukoze v krvi ter odpoved jeter (18). Uporaba sladkornih alkoholov v pripravkih za pse torej ni primerna.



Tako psi kot mačke se ne odzivajo močno na NaCl, verjetno zato, ker je visoka koncentracija natrija že v njihovi hrani. Študija na beaglih je pokazala, da jih slano zelo slabo privlači (14), po drugi strani pa dodatek soli k sladkorjem že v nizki koncentraciji močno poveča odzivnost na sladkor pri psih (19).

4.1.3 Grenko in kislo

Grenke in pekoče jedi (hren, čili, paprika) odbijajo pse in mačke. Imajo pa mačke rade rahlo kisle jedi. Za optimalno izločanje slin pri mačkah je najprimernejši pH hrane ali peroralnega zdravila med 4,5 in 5,5 (13)

4.2 OBLIKA IN TRDNOST TABLET

Pri razvoju tablet za mačke in pse moramo poleg sestave paziti tudi na maso, trdnost in obliko tablete. Čeljust pri mačkah se pomika gor-dol in ne levo-desno, zato mačke hrano trgajo in pregriznejo na kose, ki jih lahko hitro pogoltnejo. Ravno zato je trdnost tablet zelo pomembna (13). Idealna trdnost tablet za mačke je med 30 in 40 N, največ pa 60 N. Če presežemo trdnost 60 N, palatibilnost močno pade (7). Upoštevati moramo tudi velikost tablet, saj bo mačka zelo težko pojedla tableto z maso nad 500 mg. Testirali so tudi nekatere oblike in ugotovili, da imajo mačke veliko raje obliko obročka in obliko zvezde, kot pa obliko ribe. Nasprotno od mačk psi tablete, ki jih vzamejo prostovoljno, dlje časa žvečijo in nekajkrat pregriznejo. V nekaterih primerih so tablete razgrizli celo do prahu, preden so jo pogoltnili (13).

5 TRENDI IN PRIHODNOST

Vedno več proizvajalcev zdravil za pse in mačke se zaveda, da mora biti zdravilo takšno, da ga žival prostovoljno poje, tako iz posode s hrano kot z roke lastnika. Med trdnimi peroralnimi farmacevtskimi oblikami za pse in mačke z dovoljenjem za promet v RS najdemo tablete (67 %), filmsko obložene tablete (17 %) ter žvečljive tablete (16 %). S filmsko oblogo lahko tableti prekrijemo neprijeten vonj in/ali okus, vendar kot farmacevtska oblika za zdravila za pse in mačke v zadnjem času naraščajo t. i. okusne tablete. Med tabletami in žvečljivimi tabletami, ki so na voljo v RS, je že 35 % takih, ki imajo dodano aromo (5). Med zdravili v RS je tudi okusna peroralna suspenzija.

Veliko prednosti imajo tablete s podaljšanim sproščanjem, saj se s tem zmanjša število odmerkov, kar je veliko lažje tako za skrbnika kot za živali. Izboljša se tudi toleranca in učinkovitost (npr. zdravila proti parazitom). Ker pa je prehod hrane skozi pasje in mačje tanko črevo v povprečju trikrat hitrejši kot pri ljudeh, poleg tega pa močno variira (odvisen je od teže in pasme), je težko razviti tablete, ki bi počasi sproščale učinkovino skozi pasje črevo ne glede na pasmo (13). Na trgu je sicer že nekaj tablet s podaljšanim delovanjem, npr. tablete s karbimazolom za zdravljenje hipertiroidizma pri mačkah (20) in tablete s teofilinom za zdravljenje srčnega popuščanja, astme in bronhitisa pri psih in mačkah (21). Vendar pa je velika pomanjkljivost pripravka v tem, da žival tablet ne sme razgristi, saj s tem ni več zagotovljenega kontroliranega sproščanja učinkovine, kar pomeni, da moramo žival prisiliti, da tableto pogoltne. Zaradi relativno kratkega časa prehoda skozi tanko črevo je morda bolj smiselno narediti tablete s podaljšanim zadrževanjem v želodcu, kjer pa ne smemo pozabiti, da je moč kontrakcije pasjega želodca vsaj dvakrat večja od človeškega. Da bi zadrževanje v želodcu dosegli, so naredili številne poskuse. Eden takšnih so plavajoče matriks tablete, ki so se v želodcu psov beaglov zadržale v povprečju 4 ure, v tem času pa se niso adherirale na sluznico (22).

6 DODATNI IZZIVI PRI IZDELAVI ZDRAVIL ZA ŽIVALI

Poleg izziva, kako narediti pripravek okusen, se pri razvoju zdravil za živali srečamo še z dodatnimi izzivi. Eden izmed njih je preračunavanje odmerkov za posamezne živali. Navadno odmerek preračunamo v mg učinkovine na kg mase živali. Volumnov tekočin, ki so v stiku z zdravilom (želodčni sok ali količina zaužite tekočine), pa ne moremo predvideti. Razlika je očitna, če primerjamo psa in mačko z isto težo: mačka ima veliko manjši želodec kot pes z isto telesno maso. Izziv predstavljajo tudi kriteriji za dobro topne spojine, saj je prehod skozi gastrointestinalni trakt pri živalih bistveno hitrejši, pa tudi praznjenje iz želodca poteka v več stopnjah (7). Pred leti je bila na pobudo USP Veterinary Drug Expert Committee ustanovljena tudi posebna komisija z namenom proučevanja, ali je mogoče s konvencionalnimi kriteriji za dobro topne in dobro permeabilne učinkovine ekstrapolirati omenjeno na živali (veterinarska biofarmacevtska klasifikacija učinkovin) (7). Ugotovljeno je bilo, da ekstrapolacija ni enostavna, posebej za manjše hi-

drofilne učinkovine. Takšna primera sta aciklovir in nadolol s slabo biološko razpoložljivostjo pri ljudeh (25 % in 28 %) in dobro (100 %) pri psih. Razlike so tudi med drugimi živalskimi vrstami (7). Pri razvoju pa je prav tako pomembno, da upoštevamo tudi uporabo pomožnih snovi, saj molekule, večje od 600 Da, ki se pri ljudeh ne absorbirajo (npr. polietilenglikol 400), prehajajo skozi pasje črevo (7, 23).

7 SKLEP

V Sloveniji ima vsako tretje gospodinjstvo vsaj enega psa ali mačko. Naši zvesti spremljevalci nam poleg svoje pozornosti in igre nudijo tudi prijateljstvo, prijaznost in družbo, mi pa se obvežemo, da jim bomo omogočili dolgo ter zdravo življenje. V primerih, ko žival zbolí, lahko dajanje peroralnih zdravil predstavlja velike težave. Zato je pomembno, da tudi pri razvoju zdravil upoštevamo dejstva, ki zagotavljajo učinkovito in varno uporabo zdravil z upoštevanjem prehrabnih navad živali, fiziologijo prebavnega trakta ter tudi njihovega načina življenja in obnašanja. Razvoj palatabilnih zdravil za peroralno dajanje pa seveda ni omejen samo na hišne živali, temveč je pomembno, da okusna zdravila razvijemo tudi za rejne živali kot je npr. okusna peroralna pasta za konje (24), pa tudi za laboratorijske živali (npr. okusni žele za laboratorijske miši (25)). Tako zmanjšamo stres pri dajanju zdravila in zagotovimo uspešnost zdravljenja in s tem manjšo uporabo zdravil.

8 LITERATURA

1. European Pet Food Industry Federation. <http://www.fediac.org/>. Dostop: 12-2-2014.
2. Minister of Agriculture and Agri-Food Canada. *Consumer Trends, Pet Food in Japan. Market indicator report. 2012: 1-14.* <http://www.ats-sea.agr.gc.ca/>. Dostop 13-2-2014.
3. The Humane Society of the United States. *U.S. pet-ownership estimates from the APPA for 2012.* <http://www.humanesociety.org/>. Dostop 13-2-2014.
4. Republika Slovenija. Ministrstvo za kmetijstvo in okolje. Veterinarska uprava Republike Slovenije. <http://www.vurs.gov.si/>. Dostop 13-2-2014.
5. Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. *Uradni list RS, št. 31/06 in 45/08 z dne 28.1.2014.* <http://www.jazmp.si/>. Dostop 13-2-2014.
6. History. In: Kayne SB, Jepson MH. *Veterinary Pharmacy, Pharmaceutical Press, 2004: 66-69.*
7. Fahmy R, Danielson D, Martinez M. *Formulation and Design of Veterinary Tablets.* In: Augsburger LL, Hoag SW. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Third Edition. Volume 2: Rational Design and Formulation.* Informa Healthcare USA, 2008. 383-431.
8. Sutton SC. *Companion animal physiology and dosage form performance.* *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56 (10): 1383-1398.
9. *Comparative Digestive Physiology of Dogs and Cats.* In: Subcommittee on Dog and Cat Nutrition, Committee on Animal Nutrition, Board on Agriculture and Natural Resources, Division on Earth and Life Studies, National Research Council. *Nutrient Requirements of Dogs and Cats.* National Academies Press, 2006: 5-21.
10. Kamba M, Seta Y, Kusai A, Ikeda M, Nishimura K. *A unique dosage form to evaluate the mechanical destructive force in the gastrointestinal tract.* *Int J Pharm* 2000; 208 (1-2): 61-70.
11. Kamba M, Seta Y, Kusai A, Nishimura K. *Evaluation of the mechanical destructive force in the stomach of dog.* *Int J Pharm* 200; 228 (1-2): 209-217.
12. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, Hoffman A. *Expandable gastroretentive dosage forms.* *J Control Release* 2003; 90 (2): 143-62.
13. Thombre AG. *Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations.* *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56 (10): 1399-1413.
14. Bradshaw JWS. *The Evolutionary Basis for the Feeding Behavior of Domestic Dogs (Canis familiaris) and Cats (Felis catus).* *Nutr* 2006; 136 (7): 1927S-1931S.
15. Wikipedia. <http://en.wikipedia.org/wiki/Umami/>. Dostop: 14-2-2014.
16. Bradshaw JWS. *Sensory and experimental factors in the design of foods for domestic dogs and cats.* *Proc Nutrition Soc* 1991; 50: 99-106.
17. Li X, Li W, Wang H et al. *Cats Lack a Sweet Taste Receptor.* *Nutr* 2006; 136 (7) 1932S-1934S.
18. Dunayer EK. *New findings on the effects of xylitol ingestion in dogs.* *Veterinary Medicine* 2006; 12: 791-797.
19. Kumazawa T, Kurihara K. *Large enhancement of canine taste responses to sugars by salts.* *J Gen Physiol.* 1990; 95 (5): 1007-1018.
20. MSD Animal Health. *Vidalta prolonged-release tablets.* <http://www.msd-animal-health.co.uk/>. Dostop 17-2-2014.
21. VetRxDirect. *Theophylline Extended-release tablets.* <http://www.vetrxdirect.com/>. Dostop 17-2-2014.
22. Baumgartner S, Kristl J, Vrečer F et al. *Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time.* *Int J Pharm* 2000; 195 (1-2): 125-135.
23. He YL, Murby S, Warhurst G et al. *Species differences in size discrimination in the paracellular pathway reflected by oral bioavailability of poly(ethylene glycol) and D-peptides.* *J Pharm Sci* 1998; 87 (5): 626-633.
24. Bimeda Equine. <http://www.equimaxhorse.com/> Dostop: 3-3-2014
25. Zhang L. *Voluntary oral administration of drugs in mice.* *Protocol Exchange* 2011; published online 11 May 2011.

