

Zeitschrift: Schweizer Archiv für Tierheilkunde SAT : die Fachzeitschrift für Tierärztinnen und Tierärzte = Archives Suisses de Médecine Vétérinaire ASMV : la revue professionnelle des vétérinaires

Band: 132 (1990)

Heft: 4

Artikel: Futterzubereitung und Pharmakokinetik von Chlortetrazyklin beim Ferkel

Autor: Sutter, H.-M. / Wanner, M.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-590881>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 06.10.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

FUTTERZUBEREITUNG UND PHARMAKOKINETIK VON CHLORTETRAZYKLIN BEIM FERKEL*

H.-M. SUTTER und M. WANNER

ZUSAMMENFASSUNG

Chlortetrazyklin wurde in einer Dosierung von 40 mg/kg Lebendmasse an 18 Ferkel verabreicht, welche in drei verschiedene Fütterungsgruppen (gewürfeltes, feuchtkrümeliges und suppigiges Futter) aufgeteilt wurden. Die Antibiotikumkonzentration im Futter betrug 2500 mg Chlortetrazyklin/kg luftgetrocknetes Futter. Nach einmaliger peroraler Gabe wurde bei suppigem Futter signifikant mehr Chlortetrazyklin absorbiert als bei feuchtkrümeligem oder gewürfeltem Medizinalfutter. Die Serumspiegel waren nicht nur höher, das Maximum wurde auch schneller erreicht. Modellkurven, die mit den Versuchsdaten berechnet wurden, zeigen den Verlauf der Serumkonzentrationen bei repetitiver Dosierung. Aus den durchgeführten pharmakokinetischen Studien ergeben sich folgende Dosierungsempfehlungen für die Anwendung von Chlortetrazyklin bei Schweinen: bei suppigem Futter 20–30 mg CTC/kg Lebendgewicht/12 h und bei gewürfeltem oder feuchtkrümeligem Futter 30–40 mg CTC/kg Lebendgewicht/12 h.

SCHLÜSSELWÖRTER: Antibiotika — Chlortetrazyklin — Pharmakokinetik — Bioverfügbarkeit — Futterzubereitung — Schwein

FEED PREPARATION AND PHARMACOKINETICS OF CHLORTETRACYCLINE IN PIGLETS

18 piglets were fed either a dry, humid or soup diet and each animal was dosed with 40 mg chlortetracycline/kg bodyweight. The chlortetracycline-concentration in the diet was 2500 mg/kg air-dried feed. After a single oral dosage the absorption of chlortetracycline occurred significantly faster from the soup diet, resulting in higher serum levels as well as prolonged elevated serum concentrations of CTC compared with the other two diets. Using a mathematical model, serum concentrations over a 5-day period with repeated dosage of CTC were calculated. Based on this data we recommend the following dosage regime for chlortetracycline: 20–30 mg CTC/kg bodyweight/12 h for soup feeding and 30–40 mg CTC/kg bodyweight/12 h for dry or humid feeding.

KEY WORDS: antibiotics — chlortetracycline — pharmacokinetics — bioavailability — mode of feeding — pig

EINLEITUNG

Jedes Jahr werden in der Schweiz zwischen 20 000 (Ouwkerk, 1987) und 35 000 (Ackermann, 1988) Tonnen Medizinalfutter an Schweine verabreicht. Teilt man diese Menge durch die Anzahl der im Jahre 1988 geschlachteten Schweine, ergibt sich ein durchschnittlicher Verzehr von 6–11 kg Medizinalfutter für jedes Masttier. Um diese Menge Medizinalfutter möglichst effizient einzusetzen, sollte sich der Tierarzt neben der richtigen Wahl des Antibioti-

kums auch Gedanken zur Pharmakokinetik (Absorption, Wirkstoffkonzentration in Blut und Gewebe, Elimination) desselben machen. Die Zusammensetzung der Nahrung und die Futterzubereitung können die Absorption von Medikamenten nicht nur bei den Wiederkäuern, sondern auch bei Monogastriern stark beeinflussen. Bei den Tetrazyklinen ist die absorptionshemmende Wirkung von zwei- und dreiwertigen Kationen schon lange bekannt (Neuvonen, 1976). Dieser negative Effekt kann mit Citronensäure abgeschwächt werden (Walker, 1989; Nietlispach, 1988). Aus humanmedizinischen Untersuchungen ist auch bekannt, dass die Flüssigkeitsmenge, die zusammen mit dem Medikament aufgenommen wird, eine wichtige Rolle spielt (Welling und Huang, 1977).

* Herrn Prof. Dr. E. Scholl, Giessen, zum 60. Geburtstag gewidmet

Das Schwein als Omnivore ist prädestiniert für die Verwertung der unterschiedlichsten Futtermittel. Darum verwundert es nicht, dass die Zusammensetzung des Futters und die Futterzubereitung eine Variabilität aufweisen, wie sie kaum bei einer anderen Tierart möglich wäre. Nach Angaben von Jost (1988) werden in der Schweizer Schweinemast circa 50% der Tiere mit trockenem Alleinfutter, 30% mit suppigem und 20% mit feuchtkrümeligem Futter gefüttert. In der vorliegenden Untersuchung wurde geprüft, ob die unterschiedliche Futterzubereitung einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von peroral verabreichtem Chlortetrazyklin hat.

TIERE, MATERIAL UND METHODEN

Es wurden drei verschiedene Versuchsfutter aus einem handelsüblichen Ferkelfutter (13,8 MJ verdauliche Energie, 16,0% verdauliches Rohprotein) hergestellt. Für die Gruppe «Würfel» wurden Würfel (Pellets, Ø 4 mm), für die Gruppe «Feucht» Schrot und für die Gruppe «Suppe» Mehl angefertigt. Die Ferkel wurden zwei Mal täglich gefüttert. Die Tagesration betrug das 3,2fache des Erhaltungsbedarfes (Halter, 1984). Dabei wurde das Futter für die Behandlung «Feucht» im Verhältnis 1:1 (44% TS = Trockensubstanz) und für die Gruppe «Suppe» im Verhältnis 1:2,5 (25% TS) mit Wasser versetzt.

Jede Versuchsgruppe bestand aus 6 Kreuzungstieren VLS x ES (11–15 kg Lebendmasse bei Versuchsbeginn). Die Ferkel wurden eine Woche nach dem Absetzen aus einem SPF-Betrieb zugekauft und in Einzelboxen gehalten.

Nach einer elftägigen Adaptationszeit wurde ein Dauerkatheter in die V. jugularis externa implantiert. Sieben Tage später erhielten die Tiere unmittelbar vor der eigentlichen Fütterung ein Medizinalfutter mit 2500 mg Chlortetrazyklin/kg lufttrockenes Futter. Die Menge wurde so gewählt, dass jedes Ferkel pro kg Lebendmasse 40 mg Chlortetrazyklin aufnahm. Zur Herstellung des Medizinalfutters wurde ein Premix mit 20% Chlortetrazyklin-HCl und Dextrose als Trägerstoff dem gewürfelten bzw. schrotförmigen Futter zugesetzt. Bei der Behandlung «Suppe» wurde der Premix erst unmittelbar vor der Fütterung beigemischt.

Um die Bioverfügbarkeit berechnen zu können, wurden am 23. Tag 8 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse (20% CTC-HCl-Lösung) in eine Ohrvene injiziert. Diese im Vergleich zur peroralen Applikation deutlich niedrigere Dosierung wurde gewählt, um Nebenwirkungen durch die rasch erfolgende Injektion zu vermeiden. Dieses Vorgehen hat auf die zu berechnenden Daten keinen Einfluss, da die Pharmakokinetik in den hier vorliegenden Konzentrationen linear verläuft.

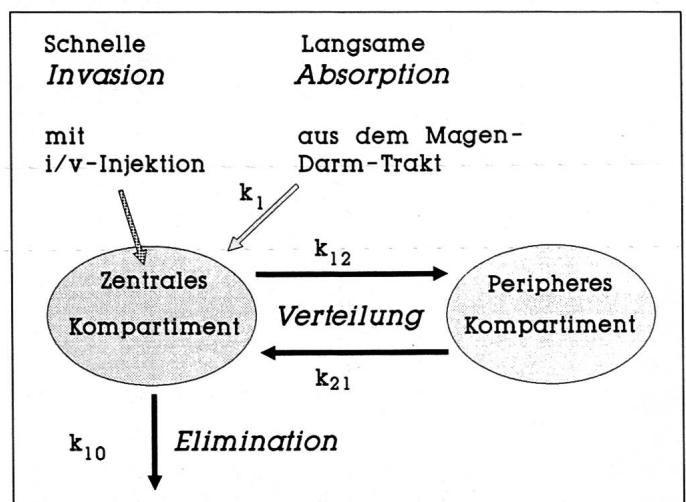
Nach jeder Antibiotikumapplikation erfolgten zu vorgegebenen Zeiten Blutentnahmen zur Bestimmung der Wirkstoffkonzentrationen. Die Analysen der Serumproben wurden mit einem standardisierten Agardiffusionstest mit *Bacillus cereus* var. *mycoides* durchgeführt (Kavanagh, 1963; Schifferli, 1979; Details bei Reichert, 1988).

PHARMAKOKINETIK

Die Nomenklatur der pharmakokinetischen Parameter richtet sich nach den allgemein anerkannten Richtlinien, welche von Allen et al. (1982) veröffentlicht wurden.

Der Konzentrations-Zeit-Verlauf eines Arzneistoffes im Körper wird von folgenden Prozessen bestimmt: *Absorption*, *Verteilung* und *Elimination*. Um diese Verteilung im Organismus mathematisch zu beschreiben, wird der Körper am einfachsten in ein offenes zentrales und in ein offenes peripheres Kompartiment unterteilt (Abb. 1). Die Kompartimente werden als offen bezeichnet, weil die Arzneimittel frei in die Kompartimente hinein und wieder hinaus diffundieren können. Sie werden folgendermassen definiert: *zentrales Kompartiment* = intravasaler Raum und alle Körperflüssigkeiten und Gewebe, in welchen nach kurzer Zeit die gleiche Pharmakonkonzentration zu finden ist wie im zentralen Kompartiment. *Peripheres Kompartiment* = alle anderen Gewebe und Körperflüssigkeiten, in die der Arzneistoff verzögert eingeht

Abb. 1: Schematische Darstellung eines Zwei-Kompartiment-Modells



k₁₂: Geschwindigkeitskonstante vom zentralen ins periphere Kompartiment

k₂₁: Geschwindigkeitskonstante vom peripheren ins zentrale Kompartiment

k₁₀: Eliminationskonstante aus dem zentralen Kompartiment

und normalerweise eine andere Konzentration als im zentralen Kompartiment hat (Ritschel, 1984). In der vorliegenden Untersuchung entsprach die Kinetik der i/v-Versuche einem offenen Zwei-Kompartiment-Modell mit Absorption und Elimination erster Ordnung.

Bei peroraler Aufnahme eines Medikamentes wird die rasche Verteilung aus dem Konzentrationsverlauf nicht ersichtlich, da sie durch die viel langsamer verlaufende Absorption überlagert wird. Deshalb wird die p/o-Applikation mit einem offenen Ein-Kompartiment-Modell beschrieben. So kann der Konzentrations-Verlauf im Serum nach peroraler Medikation mathematisch wie folgt dargestellt werden:

$$C_{(t)} = C_z \cdot e^{-\lambda_z \cdot t} - C_1 \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

C_1 und C_z sind die Achsenabschnitte auf der Ordinate zur Zeit $t = 0$ der Absorptions- bzw. Eliminationsphase in einer semi-logarithmischen Darstellung des Konzentrations-Zeit-Verlaufes eines Arzneistoffes. λ_z und k_a (bzw. λ_1) sind aus den Mikrokonstanten (k_{10} , k_{12} und k_{21}) zusammengesetzte Geschwindigkeitskonstanten.

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2 \lambda_z}$), die totale Körperclearance (Cl) und das Verteilungsvolumen (V_z) berechnen sich mit den folgenden Formeln:

$$t_{1/2 \lambda_z} = \ln 2 / \lambda_z$$

Als *Halbwertszeit* wird die Zeitspanne bezeichnet, die verstreicht, bis die Wirkstoffkonzentration im Körper auf die Hälfte abgefallen ist ($t_{1/2 \lambda_z}$; Angabe in h).

$$V_z = (f \cdot D \cdot k_a) / (C_z \cdot k_a + C_1 \cdot \lambda_z)$$

Tab. 1: Pharmakokinetische Parameter von Chlortetrazyklin nach intravenöser Injektion von 8 mg/kg Lebendmasse beim Ferkel (Mittelwerte von 18 Tieren)

C_0 ¹⁾	µg/ml	16,33
C_1	µg/ml	12,61
λ_1	h ⁻¹	5,56
$t_{1/2 \lambda_1}$	h	0,19
C_z	µg/ml	4,46
λ_z	h ⁻¹	0,25
$t_{1/2 \lambda_z}$	h	2,96
AUC	h · µg/ml	20,40
k_{12}	h ⁻¹	3,81
k_{21}	h ⁻¹	1,64
k_{10}	h ⁻¹	0,83
V_z	l/kg LM	1,77

¹⁾ extrapolierte Arzneimittelkonzentration zur Zeit $t = 0$. Die anderen Parameter sind im Text erläutert.

Das *Verteilungsvolumen* (V_z ; Angabe in l/kg Lebendmasse) ist ein Proportionalitätsfaktor, welcher eine Beziehung zwischen der Dosis (D; Angabe in mg/kg Lebendmasse) und der Serumkonzentration schafft.

$$Cl = (\lambda_z \cdot V_z) / 60$$

Die Clearance (Cl; Angabe in ml/min/kg Lebendmasse) entspricht dem Anteil des Verteilungsvolumens, welcher pro Zeiteinheit vom Arzneistoff gereinigt wird.

Die *Bioverfügbarkeit* (f; Angabe in %) ist ein Mass für den Anteil des Arzneimittels, der vom Ort der Applikation ins zentrale Kompartiment gelangt. Bei peroraler Verabreichung gibt sie den Anteil Chlortetrazyklin an, welcher aus dem Magen-Darm-Trakt absorbiert wird. Die Berechnung wird mit folgender Formel durchgeführt (Dost, 1968; Baggot, 1977).

$$f = \frac{AUC_{p/o}}{AUC_{i/v}} \times \frac{Dosis_{i/v}}{Dosis_{p/o}} \times 100 \text{ (in \%)}$$

RESULTATE

Intravenöse Injektion

Zwischen den drei Versuchsgruppen waren nach intravenöser Injektion (8 mg CTC/kg Lebendmasse) keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Somit können die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt werden. Die Mittelwerte (18 Ferkel) der anhand der Serumkonzentrations-Verlaufskurven berechneten pharmakokinetischen Konstanten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Übereinstimmung mit den Daten, welche Walker (1989) nach intravenöser Injektion von 7,5 µg/ml Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse beim Ferkel gefunden hat, ist recht gut. Mit den berechneten Konstanten lassen sich die Konzentrations-Verlaufskurven der zwei Kompartimenten getrennt abschätzen (Baggot, 1977; Abb. 2). Der steile Abfall des Antibiotikumspiegels im zentralen Kompartiment gibt die rasche Verteilung im Körper wieder. Diese Umverteilungsprozesse dauern nur kurze Zeit, und der langsamere Abfall der Konzentration nach 1–2 Stunden wird durch die Metabolisierung und Elimination des Medikamentes verursacht. Der Verlauf im peripheren Kompartiment entspricht vereinfachend gesagt dem Gewebespiegel. Die Konzentration erreicht ihr Maximum in weniger als einer Stunde und sinkt danach rasch ab. In dieser Abbildung ist auch der eliminierte Anteil der Dosis als Funktion der Zeit in Prozent aufgetragen.

Perorale Verabreichung

Die pharmakokinetischen Parameter, welche anhand der einzelnen Serumkonzentrations-Kurven berechnet werden

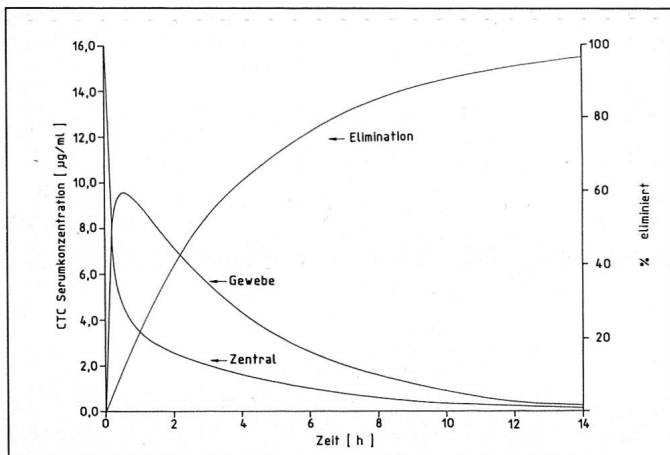
Tab. 2: Pharmakokinetische Parameter nach peroraler Applikation von 40 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse beim Ferkel (je 6 Tiere pro Behandlung)

Behandlung		«Würfel»	«Feucht»	«Suppe»
t_{lag}	h	$0,25 \pm 0,18$	$0,24 \pm 0,16$	$0,23 \pm 0,06$
C_1	$\mu\text{g/ml}$	$4,72 \pm 2,63$	$4,31 \pm 0,44$	$8,68 \pm 5,16$
k_a	h^{-1}	$1,30 \pm 0,50^a$ ¹⁾	$1,14 \pm 0,28^{ab}$	$2,76 \pm 1,34^b$
$t_{1/2_{ka}}$	h	$0,59 \pm 0,18^a$	$0,64 \pm 0,15^{ab}$	$0,29 \pm 0,11^b$
C_z	$\mu\text{g/ml}$	$3,12 \pm 0,85^a$	$3,37 \pm 0,47^{ab}$	$4,22 \pm 0,63^b$
λ_z	h^{-1}	$0,15 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$
$t_{1/2_{\lambda z}}$	h	$4,69 \pm 0,56$	$4,99 \pm 0,46$	$4,87 \pm 0,70$
C_{max}	$\mu\text{g/ml}$	$1,95 \pm 0,53^a$	$2,11 \pm 0,36^{ab}$	$3,32 \pm 0,58^b$
t_{max}	h	$2,24 \pm 0,34^a$	$2,39 \pm 0,28^{ab}$	$1,46 \pm 0,34^b$
V_z	l/kg LM	$2,03 \pm 0,66$	$2,17 \pm 0,54$	$2,46 \pm 0,36$
Cl	ml/min/kg LM	$4,91 \pm 0,98$	$4,96 \pm 0,90$	$5,82 \pm 0,44$
AUC	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	$18,4 \pm 4,2^a$	$21,1 \pm 4,6^a$	$27,6 \pm 4,3^b$
	relativ	100,0	114,7	150,0
f	(%)	$17,6 \pm 4,0^a$	$21,3 \pm 5,9^a$	$28,2 \pm 2,4^b$
	relativ	100,0	121,0	160,2

¹⁾ $p \leq 0,05$; Werte mit ungleichen Buchstaben in einer Zeile unterscheiden sich signifikant.

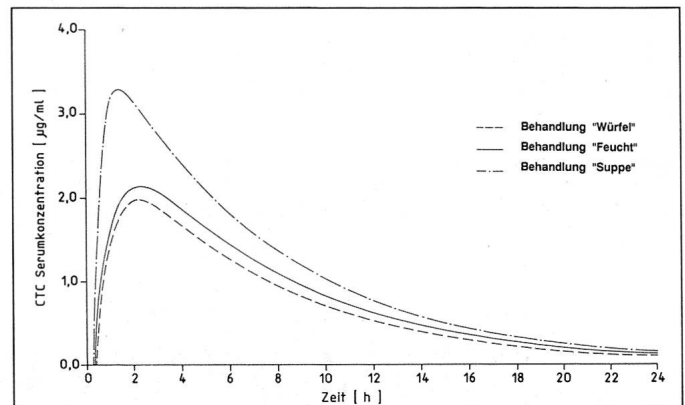
konnten, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Signifikante Unterschiede zwischen den Futterzubereitungen sind bei der Absorptionshalbwertszeit ($t_{1/2_{ka}}$), bei C_z , dem Maximalblutspiegel (C_{max}) und der entsprechenden Zeit (t_{max}) zu erkennen. Für den Praktiker relevant ist aber vor allem die um 60% bessere Bioverfügbarkeit (f) bei der Gruppe «Suppe» im Vergleich zur Gruppe «Würfel».

Abb. 2: Simulierte Konzentrationen im zentralen – und peripheren – («Gewebe») Kompartiment nach intravenöser Injektion von 8 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse und Verlauf der Elimination



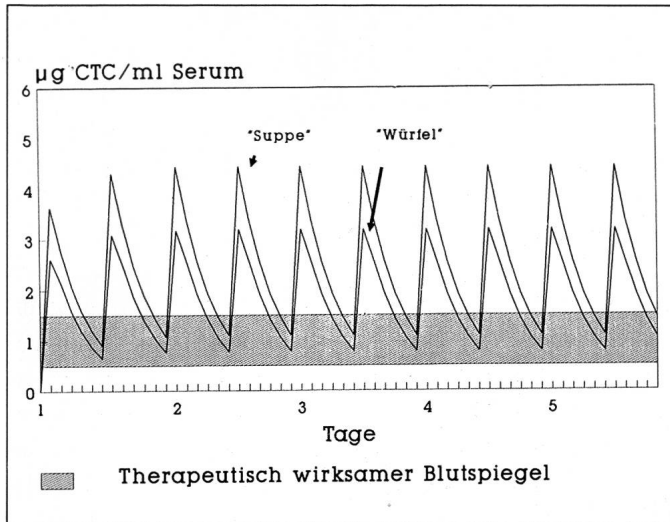
Wenn diese berechneten pharmakokinetischen Parameter in die Gleichung für das Ein-Kompartiment-Modell nach peroraler Medikation eingesetzt werden, ergeben sich für jede Gruppe idealisierte Serumkonzentrations-Kurven (Abb. 3). Es ist deutlich zu erkennen, dass die Behandlung «Suppe» im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen signifikant höhere Blutspiegel hat.

Abb. 3: Idealkurven nach peroraler Gabe von 40 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse beim Ferkel bei unterschiedlicher Futterzubereitung



FUTTERZUBEREITUNG UND PHARMAKOKINETIK VON CHLORTETRAZYLIN

Abb. 4: Berechnete Serumverlaufskurven nach repetitiver Dosierung von 40 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse beim Ferkel (Dosierungsintervall = 12 h)



spiegel und der dazugehörenden t_{max} zu erkennen. Die Tiere mit suppigem Futter absorbieren das Medizinalfutter früher (kürzere t_{lag}) und besser (kleinere $t_{1/2_{ka}}$). Diese Ferkel weisen auch einen höheren Maximalblutspiegel (C_{max}) auf und erreichen diesen signifikant früher (t_{max}) als die Tiere mit gewürfeltem bzw. feuchtkrümeligem Futter. Eine Folge der verbesserten Absorption ist die grössere AUC (Area under the Curve) und die erheblich verbesserte Bioverfügbarkeit (Tab. 2). Eine Ursache für eine bessere Absorption und die höhere Bioverfügbarkeit bei höherem Wassergehalt der Diät kann eine schnellere Magenentleerung sein (Welling und Huang, 1977). Die Magenentleerung ist vor allem durch eine Erhöhung des Mageninnendruckes relativ zum Duodenaldruck gesteuert (Kelly, 1981). Dies gilt insbesondere für Flüssigkeiten (Hunt und Spurnell, 1951). Die Magenentleerungsrate (ml/min) steigt bei zunehmendem Flüssigkeitsvolumen an. Bei festen Nahrungsbestandteilen hingegen variiert sie auch bei steigender Menge nur unwesentlich.

DISKUSSION

In der Tabelle 2 sind die pharmakokinetischen Parameter nach Verfütterung des 2500 ppm Chlortetrazyklin enthaltenden Futters in einer Dosierung von 40 mg CTC/kg Lebendmasse an Ferkel aufgeführt. Deutliche Unterschiede durch die Futterzubereitung sind in der Lagtime (= Zeitspanne, die von der Applikation eines Medikamentes bis zu dessen «Erscheinen» im Blut verstreicht), der Absorption, der Höhe der Serum-

Repetitive Dosierung

Antibiotika werden in der Therapie und Prophylaxe von bakteriellen Infektionen immer über eine längere Zeit eingesetzt. In der Prophylaxe gilt als Richtzeit 5–10 Tage. Diese Dauer kann beim therapeutischen Einsatz eventuell noch länger sein. Das Dosierungsintervall (τ) ist in der Praxis meist 12 Stunden (Fütterungszeiten!). Dies entspricht nicht der pharmakokinetischen Faustregel, wonach τ etwa der Elimina-

Abb. 5: Berechnete Serumverlaufskurven nach repetitiver Dosierung von 20 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse beim Ferkel (Dosierungsintervall = 12h)

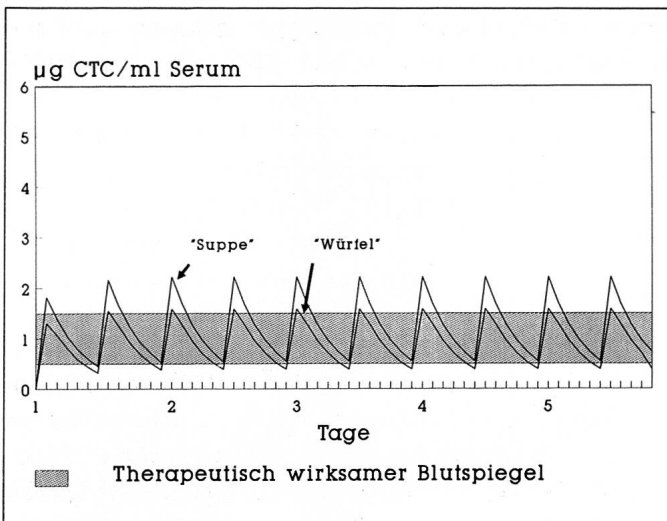
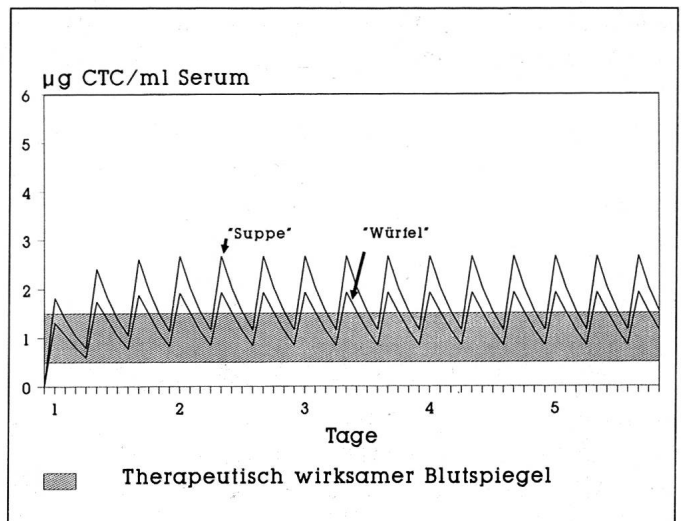


Abb. 6: Berechnete Serumverlaufskurven nach repetitiver Dosierung von 20 mg Chlortetrazyklin/kg Lebendmasse beim Ferkel (Dosierungsintervall = 8)



tionshalbwertszeit entsprechen sollte, um mehr oder weniger konstante Blutspiegel zu erreichen. Bei bakteriostatischen Antibiotika werden möglichst geringe Schwankungen des Blutspiegels angestrebt, wobei dieser stets über den MHK (minimale Hemmkonzentration) der Erreger liegen sollte. In praxi kann das Dosierungsintervall aber meist nicht verkürzt werden. So muss die Dosis erhöht werden, um auf einem wirksamen Blutspiegel zu bleiben.

Das Wirkungsspektrum ist für alle Tetrazykline annähernd gleich und umfasst grampositive und gramnegative Bakterien. Die schweinepathogenen Erreger *M. hyopneumoniae* (Enzootische Pneumonie), *P. multocida* und *B. bronchiseptica* (Rhinitis atrophicans) sowie *A. pleuropneumoniae* (Biovar 1; Haemophilus Pleuropneumonie) weisen eine gute Empfindlichkeit gegenüber Tetrazyklinen auf (minimale Hemmkonzentrationen von 0,15–0,8 µg Tetrazyklin/ml Blut). Nach Meinung von *Neuvonen* (1976) stellt 0,5–1,5 µg/ml Blut die minimale Konzentration dar, welche bei einer Therapie mit Tetrazyklinen erreicht werden muss. Andere Autoren geben allgemein an, dass die minimalen Hemmkonzentrationen der zu bekämpfenden Erreger im Blut um den Faktor 2–4 überschritten werden müssen, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. In den Abbildungen 4–6 ist der Konzentrationsbereich von 0,5–1,5 µg/ml schraffiert eingezeichnet. Dieser Bereich deckt sich mit demjenigen von *Neuvonen* (1976) und stellt einen therapeutisch wirksamen Spiegel gegen die häufigsten schweinepathogenen Mikroorganismen bei einem Sicherheitsfaktor von 2–4 dar.

In den Konzentrationsbereichen, in welchen wir Chlortetrazyklin verabreicht haben, verläuft die Kinetik linear. Deshalb können mit den entsprechenden Formeln (*Gibaldi* und *Perrier*, 1975) die Konzentrationsverläufe nach repetitiver Dosierung mit unseren Parametern simuliert werden. In Abbildung 4 ist der erwartete Serumspiegel nach Medikation über suppigee und gewürfeltes Futter bei einer Dosierung von 40 mg CTC/kg Lebendmasse zwei Mal am Tag aufgezeichnet. Wichtig sind die minimalen Blutspiegel (C_{min}), die während der Therapiedauer nicht unter die wirksame Konzentration absinken sollten. Dieses Ziel wird mit der gewählten Dosierung erreicht. In der Abbildung 5 wurde die Dosis auf 20 mg CTC/kg Lebendmasse reduziert. Diese Dosis wird in der Praxis oft angewendet. Eine Zusammenstellung aller bei der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) anfangs 1989 registrierten Medizinalkonzentrate mit Chlortetrazyklin ergab, dass die Dosierungsempfehlungen auf den Packungszetteln zwischen 8(!) und 30 mg CTC/kg Lebendmasse schwanken. Abbildung 5 zeigt, dass der Blutspiegel gegen Ende des

Dosierungsintervalls bei solchen Dosierungen unter die angestrebte Konzentration absinkt, so dass für einige Bakterien kein therapeutischer Effekt mehr zustande kommt. Es müsste häufiger nachdosiert werden. Abbildung 6 zeigt den Effekt einer dreimaligen Medikation pro Tag mit der gleichen Dosierung wie in Abbildung 5. Eine dreimalige Verabreichung pro Tag ist nur bei computerisierter Fütterung denkbar. Mit diesem Dosierungsregime werden in bezug auf C_{min} vergleichbare Blutspiegel erreicht wie bei zweimaliger Verabreichung von 40 mg CTC/kg Lebendmasse.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Futterzubereitung einen grossen Einfluss auf die Pharmakokinetik von peroral verabreichtem Chlortetrazyklin hat. Dies sollte in der Praxis berücksichtigt werden. Auf Grund unserer Untersuchungen ergeben sich die folgenden Dosierungsempfehlungen, um therapeutisch wirksame Blutspiegel von 0,5–1,5 µg CTC/ml Blut zu erreichen: bei suppigem Futter: 20–30 mg CTC/kg Lebendmasse/12 h; bei gewürfeltem und feuchtkrümeligem Futter: 30–40 mg CTC/kg Lebendmasse/12 h.

LITERATUR

- Ackermann H.* (1988): Persönliche Mitteilung. — *Allen L., Kimura K., MacKichan J., Ritschel W. A.* (1982): Manual of symbols, equations and definitions in pharmacokinetics. American College of Clinical Pharmacology Philadelphia, Pennsylvania. — *Baggot J. D.* (1977): Principles of drug disposition in domestic animals. W. B. Saunders Company, Philadelphia. — *Dost F. H.* (1968): Grundlagen der Pharmakokinetik. Verlag Georg Thieme, Stuttgart. — *Gibaldi M., Perrier D.* (1979): Pharmacokinetics. Marcel Dekker Inc., N. Y. — *Halter H. M.* (1984): Der Einfluss verschieden hoher Energie- und Proteinzufuhr auf den Energie- und Stoffumsatz bei Ferkeln. Diss. ETH Zürich, Nr. 7669. — *Hunt J. N., Spurnell W. R.* (1951): The pattern of emptying of the stomach. *J. Physiol. (Lond.)*, 113, 157–168. — *Jost M.* (1988): Persönliche Mitteilung. — *Kavanagh F.* (ed.), (1963): Analytical Microbiology. Academic Press, N. Y. — *Kelly A. K.* (1981): Motility of the stomach and gastroduodenal junction. In *Johnson L. R.*, (ed.) (1981): Physiology of the gastrointestinal tract. (Vol 1, Raven Press, N. Y.). — *Neuvonen P. J.* (1976): Interaction with the absorption of tetracyclines. *Drugs* 11, 45–54. — *Nietlispach G.* (1988): Der Einfluss von Calcium und Citronensäure auf die Bioverfügbarkeit peroral verabreichten Oxytetrazyklins beim Ferkel. Vet. Med. Diss. Universität Zürich. — *Ouwerkerk M.* (1987): Die Beeinflussung von Tiamulin durch den nutritiven Futterzusatz Carbadox beim Ferkel. Vet. Med. Diss. Universität Zürich. — *Reichert J.* (1988): Blutspiegel von Chlor- und Oxytetrazyklin beim

Ferkel nach Futter- oder Wassermedikation bei unterschiedlicher Fütterungstechnik. Vet. Med. Diss. Universität Zürich. — *Ritschel W. A.* (1984): Graphic approach to clinical pharmacokinetics. J. R. Prous Publishers, Barcelona. — *Schifferli D.* (1979): Concentrations sériques et tissulaires après application d'agents chimiothérapeutiques chez le veau et le chien. Vet. Med. Diss. Universität Bern. — *Walker W.* (1989): Der Einfluss von Calcium und von Citronensäure auf die Bioverfügbarkeit peroral verabreichten Chlortetrazyklins beim Ferkel. Vet. Med. Diss. Universität Zürich. — *Welling P. G., Huang H.* (1977): Bioavailability of erythromycin stearate: influence of food and fluid volume. J. Pharm. Sci. 67, 764–766.

La préparation de l'aliment et la pharmacocinétique de la chlortétracycline chez le porcelet

La chlortétracycline a été appliquée dans une posologie de 40 mg/kg de poids vif à 18 porcelets. Les porcelets ont été repartis dans trois groupes différents d'alimentation (aliment granulé, humide friable et aliment en forme de soupe). La concentration de l'antibiotique dans l'aliment était de 2500 mg de chlortétracycline/kg d'aliment séché à l'air. Après une seule application par voie orale l'absorption était significativement plus haute chez l'aliment en forme de soupe que chez l'aliment médical humide friable ou granulé. Les concentrations dans le sérum n'étaient pas seulement plus hautes, mais aussi le maximum était atteint plus vite. Les graphiques qui ont été faites avec les résultats montrent le cours des concentrations dans le sérum avec une posologie répétitive. Grâce à ces études pharmacocinétiques les recommandations suivantes peuvent être données en ce qui concerne l'usage de la chlortétracycline chez le porc: aliment en forme de soupe 20–30 mg de CTC/kg de poids vif/12 h et aliment granulé ou humide friable 30–40 mg de CTC/kg de poids vif/12 h.

Preparazione del foraggio e farmacocinetica della clortetraciclina nei maialini

18 maialini vennero suddivisi in 3 differenti gruppi di alimentazione (foraggio a forma di cubetti, di granelli umidi e rispettivamente di zuppa). La dose di 40 mg di clortetraciclina (CTC) per kg di peso corporeo fu loro somministrata in una concentrazione di 2500 mg per kg di foraggio secco. In seguito ad un'unica somministrazione orale, l'assorbimento di CTC nel foraggio medicinale sotto forma di zuppa risultò essere migliore di quello sotto forma di cubetti o di granelli

umidi. Le concentrazioni serologiche risultarono più alte e i valori massimi furono raggiunti prima.

Curve modello, calcolate in base ai dati sperimentali, misero in evidenza l'andamento della concentrazione serologica in seguito a somministrazioni ripetute delle stesse dosi.

Per concludere, in base agli esperimenti farmacocinetici svolti possono essere consigliati i seguenti dosaggi per quanto concerne l'utilizzazione della clortetraciclina nel maiale: per foraggio sotto forma di zuppa da 20 a 30 mg CTC/kg peso corporeo/12 h e per foraggio sotto forma di cubetti o granelli umidi da 30 a 40 mg CTC/kg peso corporeo.

Adresse: Dr. H.-M. Sutter
Abteilung für Tierernährung
Winterthurerstrasse 260
CH-8057 Zürich

Manuskripteingang: 6. Oktober 1989

La Faculté de Médecine Vétérinaire de l'Université de Berne met au concours le poste de

Professeur extraordinaire d'anatomie vétérinaire.

Une importance particulière est attribuée à la perception de l'anatomie topographique et appliquée aussi bien dans l'enseignement que dans la recherche. Nous attendons toutefois du candidat/de la candidate la disposition à collaborer dans tous les domaines de l'anatomie vétérinaire.

Le/la candidat/e doit faire état d'une habilitation (H.D.R.) ou de qualifications équivalentes. L'université souhaite accroître la proportion des femmes parmi les cadres. Les femmes qualifiées sont donc encouragées à soumettre leur candidature.

Des connaissances de la langue allemande sont souhaitées.

Les candidatures accompagnées des dossiers usuels seront remises jusqu'au 30 juin 1990 à la

direction de l'instruction publique du canton de Berne, Office de l'Université, Sulgeneckstrasse 70 (1000.26/90), CH-3005 Berne.