

# **Einfluss von Trächtigkeit und Laktation der Sau auf die Pharmakokinetik des Gyrasehemmers Marbofloxacin**

Autor(en): **Petracca, Katharina / Wanner, M.**

Objektyp: **Article**

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

Band (Jahr): **135 (1993)**

Heft 10

PDF erstellt am: **21.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-592575>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

# Einfluss von Trächtigkeit und Laktation der Sau auf die Pharmakokinetik des Gyrasehemmers Marbofloxacin

Katharina Petracca und M. Wanner

## Zusammenfassung

Sechs Sauen wurden niedertragend, hochträchtig und in Laktation behandelt, vier unträchtige Sauen dienten als Kontrolle. Der Gyrasehemmer Marbofloxacin wurde intravenös und oral appliziert (2 mg/kg LM). Die Analyse der Wirkstoffkonzentrationen im Plasma erfolgte mittels HPLC (high performance liquid chromatography) und mikrobiologisch. Die pharmakokinetischen Parameter wurden modellunabhängig mit statistischen Momenten berechnet. Bei den laktierenden Sauen wurde die Wirkstoffkonzentration auch in der Milch mittels HPLC bestimmt. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach oraler Medikation war bei den laktierenden Tieren (5.74 h) signifikant kürzer als bei den niedertragenden Sauen (10.09 h). Die Clearance-Rate der laktierenden Sauen war am höchsten (3,27 ml/min·kg LM). Das Verteilungsvolumen war in allen physiologischen Stadien gross und widerspiegelt eine gute Gewebepenetration. Die orale Bioverfügbarkeit war hoch, sie liegt bei den trächtigen und laktierenden Sauen bei rund 80%. Die Milch übernimmt einen wichtigen Anteil an der Elimination von Marbofloxacin. Aufgrund der Resultate kann ein eindeutiger Einfluss der Laktation bei der Muttersau auf die Pharmakokinetik von Marbofloxacin festgestellt werden. Die Dosis sollte entsprechend während der Laktation erhöht werden.

**Schlüsselwörter:** Sau – Laktation – Trächtigkeit – Pharmakokinetik – Antibiotikum

## Influence of pregnancy and lactation in sows on pharmacokinetics of the gyrase inhibitor Marbofloxacin

Six pregnant sows were treated in early pregnancy, late pregnancy and during lactation. Four empty sows served as control. Marbofloxacin was administered (2 mg/kg body weight) intravenously and orally. The active drug concentration in the plasma was quantitated by use of high performance liquid chromatography (HPLC) and microbiological assay. Pharmacokinetic parameters were calculated by use of a noncompartment model. In lactating animals, the concentrations in milk were also determined by HPLC. Mean elimination half-life of the drug after oral administration was significantly shorter in lactating sows (5.74 h) than that of the early pregnancy group (10.09 h). Total body clearance was highest in the lactating sows (3,27 ml/minute·kg body weight). The volume of distribution was large in all physiological states studied indicating good tissue penetration. Bioavailability was about 80% in pregnant and lactating sows. Antimicrobial secretion in milk contributed greatly to marbofloxacin elimination. These results indicate an important influence of lactation on marbofloxacin pharmacokinetics in sows. Therefore, in such cases, the antibiotic dose should be increased during lactation.

**Key words:** sow – lactation – pregnancy – pharmacokinetics – antibiotic

## Einleitung

Bei der Behandlung von Muttersauen wird das Medikament meistens dosiert, ohne zu berücksichtigen, ob die Sau gravide oder laktierend ist. Auch Literatur über den Einfluss von Trächtigkeit und Laktation auf die Pharmakokinetik bei Sauen ist nicht verfügbar. Diese Studie hatte darum das Ziel, die Pharmakokinetik des Antibiotikums Marbofloxacin während Trächtigkeit und Laktation bei der Sau zu bestimmen.

Marbofloxacin ist ein neues Fluoroquinolon-Carboxylsäure-Derivat, das zur Zeit in der Phase der präklinischen Forschung ist. Die Fluoroquinolone gehören zu der neuen Generation von Gyrasehemmern. Der Wirkungsmechanismus der Quinolone basiert auf der Hemmung der DNA-Gyrase (bakterielle Topoisomerase II) (Chu und Fernandes, 1991). Gyrasehemmer wirken bakterizid und sind für die Behandlung verschiedener bakterieller Infektionen geeignet (Wolfson und Hooper, 1989). Enrofloxacin (Baytril®) war das erste Fluoroquinolon, das der Veterinärmedizin zur Verfügung stand. Enrofloxacin ist ein Breitspektrumantibiotikum, hat ein grosses Verteilungsvolumen und ist schon bei sehr tiefen Konzentrationen wirksam (Vancutsem et al., 1990). Baytril® wird zur Behandlung von Infektionskrankheiten bei Kälbern, Schweinen, Sauen, Hunden und Katzen eingesetzt (Weber und Wachowitz, 1990).

Für den klinischen Einsatz in der Humanmedizin stehen einige Fluoroquinolone zur Verfügung, z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin, Ofloxacin und Pefloxacin (Neuman und Esanu, 1988). Beim Menschen werden diese Medikamente nach oraler Applikation rasch absorbiert und erreichen Serumkonzentrationen, welche die minimale Hemmkonzentration der meisten pathogenen Bakterien übersteigen. Die Plasmahalbwertszeit schwankt zwischen 3 bis 4 Stunden für Norfloxacin und Ciprofloxacin, 6 bis 7 Stunden für Enoxacin und Ofloxacin und 10 bis 11 Stunden für Pefloxacin, so dass eine zwei- oder sogar einmalige orale Applikation pro Tag für die meisten Substanzen reicht (Petzinger, 1991; Prescott und Baggot, 1988).

## Tiere, Material und Methoden

Sechs Sauen erhielten in der 7. und 8. Woche (niedertragend) und in der 14. und 15. Woche der Trächtigkeit (hochtragend) und während der Laktation (15–24 Tage post partum) in einer crossover Studie 2 mg Marbofloxacin/kg LM als Einzeldosis intravenös oder oral appliziert. Vier unträchtige Kontrolltiere wurden im gleichen Lebendmassebereich (120–130 kg) wie die niedertragenden Sauen behandelt. Die Schweine erhielten zwei verschiedene pelletierte handelsübliche Futter ohne antimikrobielle Zusätze, ein Alleinfutter für niedertragende Sauen (18,8 % Rohprotein, 12,4 MJ verdauliche Energie) und ein Alleinfutter für hochtragende und säugende Muttersauen (19,1% Rohprotein, 12,7 MJ verdauliche Energie).

Blutproben wurden 0, 5 (nur i. v.), 20, 40 Minuten und 1, 1,5 (nur p. o.), 2, 4, 6, 8, 12, 24, 26, 30, 32, 48 und 50 Stunden nach Medikamentenapplikation mit einer zentrifugierbaren Blutentnahmespritze (Monovette® mit Lithium-Heparin, Sarstedt, Nr. 02.265.001) aus dem Ohrvenenkatheter entnommen. Innerhalb von 60 Minuten nach Probenentnahme wurde das Blut während 10 Minuten bei 1600 g zentrifugiert und das Plasma in Glasröhrchen bei  $-18^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse tiefgefroren.

Die Plasmakonzentrationen des Marbofloxacins wurden mit reversed-phase High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) analysiert (Petracca et al., 1993). Dabei lag die untere Nachweisgrenze bei 5 ng/ml Plasma.

Die Bestimmung der Plasmakonzentrationen erfolgte auch mikrobiologisch im Agardiffusionstest (Zeiler et al., 1987). Als Testkeim wurde *Escherichia coli* 14 (ICB 4004, Bayer AG, Wuppertal) und als Testagar der ISO-Sensitest-Agar (Oxoid CM 471) verwendet. Zu grosse Hemmhöfe liegen nicht mehr im linearen Messbereich. Deshalb wurden die Proben wie folgt mit Schweineplasma verdünnt: Konzentrationen über 3 µg/ml im Verhältnis 1:10, Konzentrationen zwischen 0,75 und 3 µg/ml im Verhältnis 1:6, Konzentrationen zwischen 0,5 und 0,75 µg/ml im Verhältnis 1:2.

Die Plasmaproteinbindung wurde nach der zentrifugalen Ultrafiltration bestimmt.

Von den laktierenden Sauen wurden nach intravenöser Injektion von 1 ml Oxytocin (Pitophysin®, 0,25 mg/ml, Chassot & Cie AG, Belp, Schweiz) Milchproben gewonnen. Jede Milchprobe war eine Mischprobe aus mehreren Zitzen. Die Sauen wurden 8, 26 und 50 Stunden nach oraler Applikation von Marbofloxacin gemolken. Die Proben wurden bei  $-18^{\circ}\text{C}$  bis zur Analyse tiefgefroren. Die einzelnen Milchproben wurden während 30 Sekunden mit einem Stabmixer (Kinematica GmbH, Littau – Luzern, Schweiz) homogenisiert. Danach erfolgte die Bestimmung der Konzentrationen des Antibiotikums in der Milch mittels HPLC. Die Wiederfindungsrate von Marbofloxacin war 91%, und die untere Nachweisgrenze lag bei 5 ng/ml. Die «Intra-assay variation» ( $n = 10$ ) betrug 1,9%.

Zur Berechnung der pharmakokinetischen Parameter wurde das INDEPEND-Programm Version 1.1. (Option2: model independent analysis plus moment analysis) benutzt (Independ user's manual, 1987). Es ist dies ein Programm, das auf der Basis der Trapezregel (Fläche unter der Kurve) rechnet. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven wurden mit statistischen Momenten dargestellt (Yamaoka et al., 1978; Gibaldi und Perrier, 1982; Perrier und Mayersohn, 1982; Gouyette, 1983). Die Bioverfügbarkeit (F) beschreibt den Anteil eines nicht intravenös verabreichten Medikamentes, der im Blut erscheint. Sie wurde nach der Methode von Dost (1968) berechnet. Die statistischen Analysen wurden mit einer Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben, dem Friedman-Test mit Folgetest nach Wilcoxon-Wilcox, durchgeführt (Sachs, 1984; Essl, 1987). Für den paarweisen Vergleich mit der Kontrollgruppe wurde der U-Test von Mann-Whitney angewendet (Essl, 1987).

Parameter	Einheit	Kontrolle	niedertragend	hochtragend	laktierend
		n = 4	n = 5	n = 6	n = 5
$\lambda_z$	$h^{-1}$	$0.09 \pm 0.01^2$	$0.08 \pm 0.01^1$	$0.08 \pm 0.01$	$0.12 \pm 0.02^{1/2}$
$t_{1/2\lambda_z}$	h	$7.51 \pm 0.42^2$	$8.22 \pm 1.15^1$	$8.27 \pm 0.76$	$5.92 \pm 1.14^{1/2}$
AUC	$h \cdot \mu g/ml$	$14.66 \pm 2.77$	$14.83 \pm 1.87$	$17.05 \pm 1.05^3$	$11.16 \pm 3.38^3$
$Cl_s$	$ml/min \cdot kg LM$	$2.33 \pm 0.41$	$2.28 \pm 0.29$	$1.96 \pm 0.12^3$	$3.27 \pm 1.24^3$
$V_{ss}$	$l/kg LM$	$1.25 \pm 0.27$	$1.30 \pm 0.23$	$1.13 \pm 0.04$	$1.27 \pm 0.20$

*Tabelle 1: Pharmakokinetische Parameter von Marbofloxacin nach intravenöser Applikation von 2 mg/kg LM*

$\lambda_z$  = Eliminationsgeschwindigkeitskonstante;  $t_{1/2\lambda_z}$  = Eliminationshalbwertszeit; AUC = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (area under the curve);  $Cl_s$  = Clearance-Rate im steady state;  $V_{ss}$  = Verteilungsvolumen im steady state

<sup>1</sup> signifikant (Friedmann-Test und Wilcoxon/Wilcoxon) zwischen niedertragend und laktierend

<sup>2</sup> signifikant (U-Test) zwischen Kontrollgruppe und laktierend

<sup>3</sup> signifikant (Friedmann-Test und Wilcoxon/Wilcoxon) zwischen hochtragend und laktierend

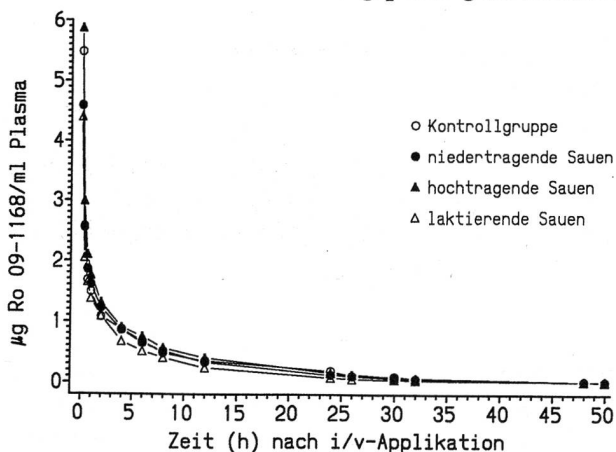
Das Signifikanzniveau war für alle Prüfverfahren mit  $p \geq 0.05$  festgelegt.

## Resultate

Nach intravenöser und oraler Verabreichung von Marbofloxacin in der Dosierung von 2 mg/kg LM waren weder lokal noch systemisch Anzeichen von Unverträglichkeit zu registrieren.

### Intravenöse Applikation

Die mittleren Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven von Marbofloxacin nach intravenöser Injektion sind in Abbildung 1 dargestellt. Der steile Abfall der Konzentrationen während den ersten zwei Stunden weist auf eine schnelle Verteilung des Antibiotikums in verschiedene Gewebe hin. Diese rasche Verteilungsphase geht nach zwei

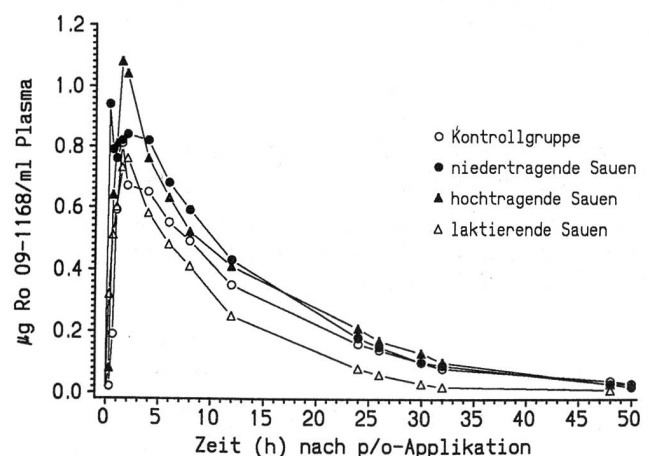


*Abbildung 1: Verlaufskurven der Plasmakonzentrationen von Marbofloxacin. Mittelwerte nach intravenöser Applikation von 2mg/kg LM*

Stunden in die langsamere Eliminationsphase über. In Tabelle 1 sind die pharmakokinetischen Parameter von Marbofloxacin aufgeführt. Die Eliminationshalbwertszeit betrug bei den Kontrolltieren  $7.51 \pm 0.42$  Stunden, bei den niedertragenden Sauen  $8.22 \pm 1.15$  Stunden und bei den hochträchtigen Sauen  $8.27 \pm 0.76$  Stunden. Die laktierenden Sauen haben eine signifikant kürzere Eliminationshalbwertszeit ( $5.92 \pm 1.14$  Stunden) und entsprechend eine signifikant höhere Clearance-Rate.

### Orale Applikation

In Abbildung 2 sind die mittleren Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach oraler Applikation von 2 mg Marbofloxacin/kg LM dargestellt. Die berechneten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 2 aufgelistet. Der Wirkstoff war im Plasma 20 bis 60 Minuten nach oraler Applikation messbar. Die Konzentrationen stiegen rasch an. Für die Kontrolltiere wurde eine mittlere maximale



*Abbildung 2: Verlaufskurven (Mittelwerte) der Plasmakonzentrationen von Marbofloxacin nach oraler Applikation von 2mg/kg LM*

Parameter	Einheit	Kontrolle n = 4	niedertragend n = 6	hochtragend n = 5	laktierend n = 5
$\lambda_z$	h <sup>-1</sup>	0.08 ± 0.01 <sup>2</sup>	0.07 ± 0.01 <sup>1</sup>	0.09 ± 0.02	0.12 ± 0.03 <sup>1/2</sup>
$t_{1/2\lambda_z}$	h	9.12 ± 1.62 <sup>2</sup>	10.09 ± 1.34 <sup>1</sup>	7.71 ± 2.31	5.74 ± 1.60 <sup>1/2</sup>
AUC	h·µg/ml	14.05 ± 1.58 <sup>2</sup>	11.43 ± 6.28	13.12 ± 2.38	8.31 ± 2.02 <sup>2</sup>
$t_{max}$	h	1.75 ± 1.66	2.75 ± 1.89	2.00 ± 1.17	1.57 ± 0.72
$C_{max}$	µg/ml	1.55 ± 0.76	0.83 ± 0.49	1.21 ± 0.48	0.89 ± 0.38

*Tabelle 2: Pharmakokinetische Parameter von Marbofloxacin nach oraler Applikation von 2 mg/kg LM*

$t_{max}$  = Zeit bis maximale Plasmakonzentration erreicht ist;  $C_{max}$  = maximale Plasmakonzentration; andere Parameter siehe Tabelle 1

<sup>1</sup> signifikant (Friedmann-Test und Wilcox/Wilcoxon) zwischen niedertragend und laktierend

<sup>2</sup> signifikant (U-Test) zwischen Kontrollgruppe und laktierend

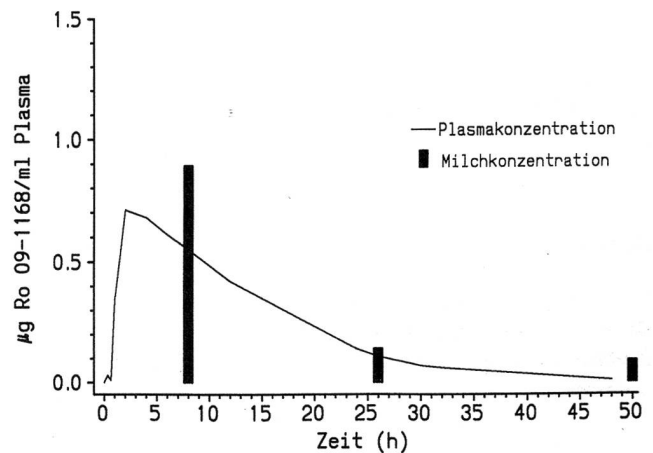
Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von 1,55 ± 0,76 µg/ml nach 1.75 ± 1.66 Stunden ( $t_{max}$ ) berechnet. Die maximale Konzentration war bei den anderen Sauen niedriger. Während der Gravidität wurde  $C_{max}$  später, während der Laktation aber früher erreicht. Die Unterschiede für  $C_{max}$  und  $t_{max}$  waren jedoch statisch nicht signifikant. 50 Stunden nach oraler Applikation lagen die Konzentrationen bei den Kontrolltieren und den trächtigen Sauen immer noch über der Nachweisgrenze (5 ng/ml). Dagegen war zu dieser Zeit bei vier der fünf laktierenden Sauen kein Wirkstoff mehr nachweisbar. Die Bioverfügbarkeit betrug bei den Kontrolltieren 97,59 ± 14,77%, den niedertragenden 82,41 ± 43,32% und den hochtragenden Sauen 78,15 ± 14,64% und während der Laktation 77,95 ± 20,65%.

### Proteinbindung

Die Plasmaproteinbindung von Marbofloxacin war niedrig. Der gebundene Anteil betrug 18,4%. Dies bedeutet, dass der freie, aktive Anteil (> 80%) sehr hoch ist. Die totale Proteinkonzentration im Plasma war 75,7 g/l.

### Konzentrationen in der Milch

Die Konzentrationen von Marbofloxacin in der Milch sind in der Tabelle 3 zusammengefasst. Mit durchschnittlich 0,61 µg/ml lagen die Milchkonzentrationen 8 Stunden nach oraler Medikamentenapplikation deutlich über den Plasmawerten zur gleichen Zeit. Als Beispiel ist



*Abbildung 3: Konzentration von Marbofloxacin in der Milch nach oraler Applikation von 2mg/kg LM bei Sau Nr. 1814*

in Abbildung 3 die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve und die Konzentration von Marbofloxacin in der Milch nach oraler Applikation bei einer der Sauen dargestellt.

### HPLC- und mikrobiologische Analysen

Die Resultate beider Analysen wiesen eine gute Übereinstimmung auf. In der Abbildung 4 sind Plasmakonzentrationen der HPLC-Analyse gegen die mikrobiologischen Werte nach oraler Applikation aufgezeichnet. Die Korrelation zwischen den HPLC- und mikrobiologischen Daten ist hoch signifikant.

Zeit (h)	Sau 1814	Sau 1805	Sau 176	Sau 142	Ø ± s
8	0.89	0.79	0.38	0.37	0.61 ± 0.27
26	0.14	0.09	0.15	0.06	0.11 ± 0.04
50	0.09	<0.005	0.005	-	0.03 ± 0.05

*Tabelle 3: Konzentration (µg/ml) von Marbofloxacin in der Milch nach oraler Applikation*

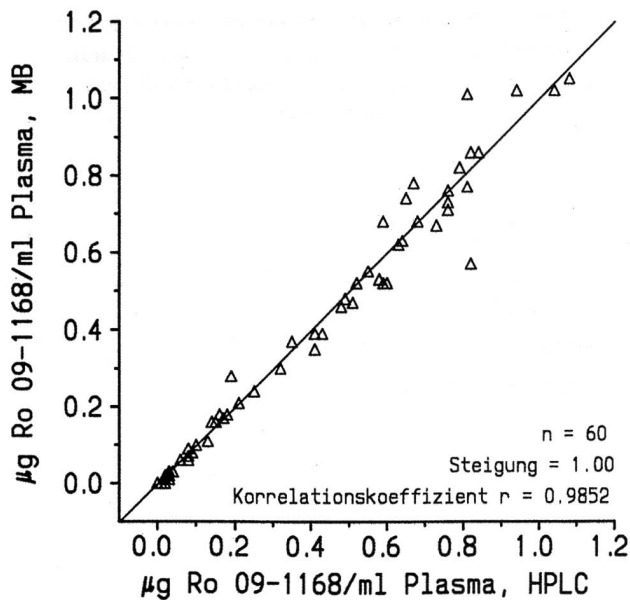


Abbildung 4: Korrelation der HPLC-Werte mit den mikrobiologischen bestimmten Daten nach oraler Applikation von Marbofloxacin

## Diskussion

In dieser Studie diente die intravenöse Injektion für die Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter und insbesondere für die Berechnung der oralen Bioverfügbarkeit. Die Plasmakonzentrationen von Marbofloxacin waren bei den laktierenden Sauen tiefer als bei den trächtigen und leeren. Folglich waren bei den laktierenden Tieren die Clearance-Rate am höchsten und die Eliminationshalbwertszeit am kürzesten. Marbofloxacin ist eine sehr lipophile Substanz, die sich bekanntlich in der Milch anreichern (Mitani et al., 1987). Die hohe Clearance-Rate ist auf die Elimination des lipophilen Medikamentes mit der Milch zurückzuführen.

Marbofloxacin kann mit Enrofloxacin verglichen werden. Bei einmaliger Applikation von Enrofloxacin (2,5 mg/kg LM) wurde bei Ferkeln eine maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von  $0,60 \pm 0,19$  µg/ml nach  $2,30 \pm 1,00$  Stunden ( $t_{max}$ ) erreicht. Die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\lambda z}$ ) betrug  $6,80 \pm 2,90$  Stunden (Scheer, 1987). Die Ergebnisse der Kontrolltiere zeigen, dass Marbofloxacin eher eine längere Halbwertszeit hat und zu höheren Blutspiegeln führt. Scheer (1987) weist auch nach, dass die Enrofloxacin Spiegel in fast allen Organen bereits eine Stunde nach Applikation des Antibiotikums über dem Serumspiegel liegen. Aufgrund des grossen Verteilungsvolumens darf angenommen werden, dass Marbofloxacin ebenfalls eine gute Gewebepenetration aufweist.

Trächtigkeit und Laktation scheinen keinen wesentlichen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Marbofloxacin zu haben. Die orale Bioverfügbarkeit liegt zwischen 77,95% für die laktierenden Sauen und 97,59% bei der Kontrollgruppe, also sehr hoch. Fluoroquinolone haben

allgemein eine sehr hohe Bioverfügbarkeit (Vancutsem et al., 1990). Lode et al. (1987) haben für Ofloxacin, eine dem Marbofloxacin sehr nahe verwandte Substanz, eine Bioverfügbarkeit von 96% beim Menschen festgestellt. Für Ciprofloxacin variiert die Bioverfügbarkeit beim gesunden Menschen zwischen 46% und 84% je nach Studie (Drusano, 1989). Beim Schwein beträgt sie für Ciprofloxacin nach Nouws et al. (1988) 37,3%. Petzinger (1991) gibt beim Hund für Enrofloxacin eine Bioverfügbarkeit von 80% an.

Die Plasmaproteinbindung von Marbofloxacin beträgt 18,4%, und der freie Anteil ist daher gross. Nach Nouws et al. (1988) beträgt die Plasmaproteinbindung von Ciprofloxacin beim Schwein 23% und von Enrofloxacin beim Hund nach Petzinger (1991) 15-25%.

Aufgrund der Ergebnisse ist die Elimination von Marbofloxacin mit der Milch ganz erheblich. Alle pharmakokinetischen Parameter, ausser dem Verteilungsvolumen und der Bioverfügbarkeit, sind in der Laktation verändert. Die Eliminationshalbwertszeit war nach intravenöser und oraler Applikation deutlich kürzer und die Clearance-Rate signifikant höher.  $AUC_{i/v}$  und  $AUC_{p/o}$  waren kleiner und die maximale Plasmakonzentration wurde früher erreicht. Dabei deutete sich ein Zusammenhang zwischen der Ferkelzahl und damit der Milchleistung der Sauen und der Clearance-Rate an (Abb.5). Die Regression ist jedoch nicht signifikant; die Anzahl der untersuchten Tiere ( $n = 5$ ) war zu gering.

Beim Hund sind Knorpelwachstumsstörungen bei der Anwendung von Gyrasehemmern beschrieben (Petzinger, 1991). Auf Grund dieser Beobachtung sind diese Antibiotika in der Humanmedizin bei Juvenilen und bei schwangeren und stillenden Frauen kontraindiziert (Bendele et al., 1990; Wolfson und Hooper, 1989). Ob die während der Behandlung der Muttersau über die Milch ausgeschiedenen Mengen von Marbofloxacin arthropathische Effekte haben, wurde nicht untersucht. Bei Hundewelpen konnte jedoch gezeigt werden, dass die mit der Milch ausgeschiedenen Mengen nicht ausreichen, um Knorpeldegenerationen zu bewirken, denn diese sind dosisabhängig (Davis und McKenzie, 1989)

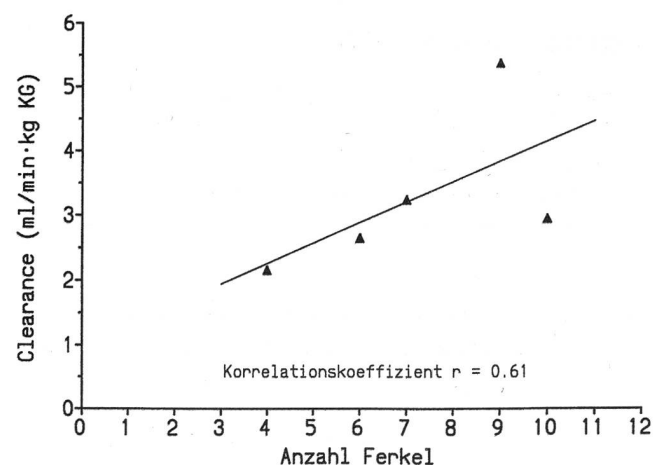


Abbildung 5: Zusammenhang zwischen Clearance-Rate und Ferkelzahl

Die Dosis von 2 mg Marbofloxacin/kg LM ergab nach einmaliger oraler Applikation ein Blutspiegelmaximum von 1,55 µg/ml bei leeren Sauen und von 0,89 µg/ml bei laktierenden. Um während der Laktation ähnliche Blutspiegelwerte wie bei den unträchtigen Schweinen zu erhalten, müsste die Dosis bei parenteraler Applikation verdoppelt werden.

## Literatur

*Bendele A.M., Hulman J.F., Harvey A.K., Hrubey P.S., Chandrasekhar S.* (1990): Passive role of articular chondrocytes in quinolone-induced arthropathy in guinea pig. *Toxicol. Pathol.*, 80, 304-312

*Chu D.T.W., Fernandes P.B.* (1991): Recent developments in the field of quinolone antibacterial agents. *Ad. Drug Res.* 21, 39-144

*Davis G.J., McKenzie B.E.* (1989): Toxicologic evaluation of ofloxacin. *Amer. J. Med.*, 87 (suppl 6C), 43-46

*Dost F.H.* (1968): Grundlagen der Pharmakokinetik. Verlag Georg Thieme, Stuttgart

*Drusano G.L.* (1989): Pharmacokinetics of the quinolone antimicrobial agents. In: Quinolone antimicrobial agents. Eds. *J.S. Wolfson, D.C. Hooper.* American Society for Microbiology, Washington, D.C. 71-105

*Essl A.* (1987): Statistische Methoden in der Tierproduktion. Österreichischer Agrarverlag, Wien

*Gibaldi M., Perrier D.* (1982): Pharmacokinetics. 2. Edition. Marcel Dekker Inc., New York and Basel

*Gouyette A.* (1983): Pharmacokinetics: Statistical moment calculations. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 33 (5), 173-176

*Independ user's manual* (1987): Version 1.1., F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd., Basel, Switzerland

*Lode H., Hoffken G., Olschewski P., Sievers B., Kirch A., Borner K., Koeppe P.* (1987): Pharmacokinetics of ofloxacin after parenteral and oral administration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31, 1338-1342

*Mitani G.M., Steinberg I., Lien E.J., Harrison E.C., Elkayam U.* (1987): The pharmacokinetics of antiarrhythmic agents in pregnancy and lactation. *Clin. Pharmacokinet.* 12, 253-291

*Neuman M., Esanu A.* (1988): Gaps and perspectives of new fluoroquinolones. *Drugs exptl. clin. res.* XIV(6), 385-391

*Nouws J.F.M., Mevius D.J., Vree T.B., Baars A.M., Laurensen J.* (1988): Pharmacokinetics, renal clearance and metabolism of ciprofloxacin following intravenous and oral administration to calves and pigs. *Vet. Quart.* 10, 156-163

*Perrier D., Mayersohn M.* (1982): Noncompartmental determination of the steady-state volume of distribution for any mode of administration. *J. Pharm. Sci.* 71, 372-373

### L'influence de la gestation et de la lactation sur la pharmacocinétique de l'inhibiteur de l'enzyme gyrase Marbofloxacin

Six truies portantes ont été traitées dans les premières semaines de la gestation, pendant les dernières semaines avant la mise-bas et en lactation. Quatre truies qui ne portaient pas, servaient de contrôle. La posologie de l'application intraveineuse et par voie orale était de 2 mg Marbofloxacin par kg de poids vif. La concentration de l'antibiotique a été déterminée dans le plasma avec la méthode de la HPLC (high performance liquid chromatography) et celle de l'analyse microbiologique. La concentration de l'antibiotique a également été déterminée dans le lait par HPLC.

La demi-vie d'élimination est significativement plus courte chez les truies allaitantes (5.74 h) que chez les truies dans les premières semaines de la gestation (10.09 h). Ainsi les truies qui allaitent, ont une clearance nettement plus haute (3,27 ml/min·kg pv). Le volume de distribution est grand pendant les divers stades physiologiques et reflète une bonne pénétration dans les tissus. La biodisponibilité est haute et atteint à peu près 80% chez les truies gravides et allaitantes.

Le lait joue un rôle important pour l'élimination du Marbofloxacin. La posologie devrait être augmentée pendant la lactation.

### L'influsso della gestazione e della lattazione sulla farmacocinetica dell'inibitore dell'enzima gyrase Marbofloxacin

Sei scrofe gravide sono state trattate durante le prime settimane della loro gestazione, durante le ultime settimane prima del parto e durante la lattazione. Come gruppo di prova servirono quattro scrofe non gravide. La posologia del trattamento intravenoso e orale è stata effettuata in 2 mg Marbofloxacin per kg del peso vivo. La concentrazione dell'antibiotico è stata determinata nel plasma tramite HPLC (high performance liquid chromatography) e l'analisi microbiologica. La concentrazione del Marbofloxacin nella latte è esaminata con il metodo HPLC.

La mezza-vita d'eliminazione delle scrofe allattanti (5.74 h) è significativamente più corta di quella delle scrofe durante le prime settimane della gestazione (10.09 h). Le scrofe allattanti hanno la clearance evidentemente più alta (3,27 ml/min·kg pv). Il volume della distribuzione è grande in tutti gli stadi fisiologici e rispecchia una buona penetrabilità nel tessuto. La biodisponibilità è alta e raggiunge nelle scrofe gravide e allattanti 80%.

Il latte assume una parte importante nell'eliminazione del Marbofloxacin. Il dosaggio nello stadio di lattazione dovrebbe essere aumentato.

*Petracca K., Riond J.L., Wanner M.* (1993): Pharmacokinetics of the gyrase inhibitor Marbofloxacin: Influence of pregnancy and lactation in sows. *J. Vet. Med. A* 40, 73-79

*Petzinger E.* (1991): Gyrasehemstoffe, eine neue Klasse von Chemotherapeutika. *Tierärztl. Prax.* 19, 14-20

*Prescott J.F., Baggot J.D.* (1988): Antimicrobial therapy in veterinary medicine. Blackwell Scientific Publications, Inc., London

*Sachs L.* (1984): Angewandte Statistik. 6. Auflage. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo

*Scheer M.*, (1987): Wirkstoffkonzentrationen von Baytril im Serum und in Geweben nach oraler und parenteraler Applikation. *Vet. Med. Nachrichten (Bayer)* 2, 104-118

*Vancutsem P.M., Babish J.G., Schwark W.S.* (1990): The Fluoroquinolone antimicrobials: structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals und toxicity. *Cornell Vet.* 80, 173-186

*Weber A., Wachowitz R.* (1990): Zur Wirksamkeit von Enrofloxacin (Baytril®) im Agardiffusionstest. *VET* 9, 22-25

*Wolfson J.S., Hooper D.C.* (1989): Quinolone antimicrobial agents. American Society for Microbiology, Washington, D.C.

*Yamaoka K., Nakagawa T., Uno T.* (1978): Statistical moments in pharmacokinetics. *J. Pharmacok. Biopharm.* 6, 547-558

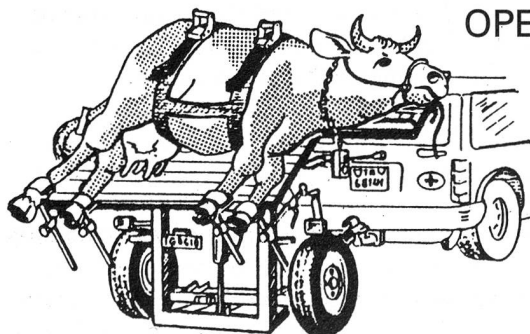
*Zeiler H.J., Petersen U., Gau W., Ploschke H.J.* (1987): Antibacterial activity of the metabolites of ciprofloxacin and its significance in the bioassay. *Drug Res.* 37 (D), 131-134

## Dank

Wir danken den Herren M.I. Holck, Ph.D., und Th.A. Graser, Ph.D., der Firma F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, für die Bereitstellung des Antibiotikums Marbofloxacin und die Unterstützung des Versuches.

*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. M. Wanner, Institut für Veterinärphysiologie, Abteilung für Tierernährung, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich*

Manuskripteingang: 1. Juni 1992



## OPERATIONSTISCH

# ELEU

- Mobile Ausführung
- Stationäre Ausführung
- Stationäre Ausführung mit Anhängervorrichtung für 3-Punkt-Hydraulik

Ideal für sämtliche Tierbehandlungen durch angenehme, einstellbare Arbeitshöhe

- Keine Verschmutzung für das Tier
- Tierfreundlich und tiergerecht
- Ab Fr. 3950.- / sofort betriebsbereit

Ed. Leutenegger – Maschinenbau – 8362 Ifwil/TG – ☎ 073 43 11 44