

# Considérations sur l'efficacité thérapeutique de la pénicilline, de l'ampicilline et de la spiramycine après application parentérale chez le veau

Autor(en): **Schifferli, D. / Nicolet, J. / 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): **123 (1981)**

PDF erstellt am: **20.06.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-593187>

## **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.

Institut de bactériologie vétérinaire de l'Université de Berne<sup>1</sup>,  
Station fédérale de recherche sur la production animale, Grangeneuve, 1725 Posieux

## Considérations sur l'efficacité thérapeutique de la pénicilline, de l'ampicilline et de la spiramycine après application parentérale chez le veau

de D. Schifferli<sup>1</sup>, J. Nicolet<sup>1</sup> et M. Wanner

L'efficacité de la chimiothérapie s'évalue principalement par le succès clinique. Les bases d'un schéma thérapeutique reposent cependant sur des études expérimentales qui, si elles ont le désavantage d'être pratiquées sur des animaux sains, permettent:

- de déterminer la concentration efficace d'un antibiotique dans l'organisme,
- de rassembler l'information pharmacocinétique indispensable pour assurer cette concentration pendant une période suffisamment longue,
- de proposer une posologie qui conduit à l'élimination du germe infectieux et prévient ainsi une rechute.

Le bactériologiste a la possibilité de définir de façon quantitative la sensibilité d'un germe à différents antibiotiques par la mesure des concentrations minimales inhibitrices (CMI) ou des concentrations minimales bactéricides (CMB). Les CMI sont étudiées «in vitro» par une expérimentation standardisée et ne sont ainsi qu'indicatives des concentrations sériques minimales à obtenir. En effet, les conditions présentes lors d'infections «in vivo» ne correspondent pas à priori aux paramètres standardisés «in vitro». Dans le sérum, par exemple, seule la fraction libre est considérée active (Kunin, 1966). D'autres facteurs sériques, tel le complément (Lorian, 1980), peuvent contrebalancer la diminution d'activité due à la liaison protéinique; ainsi, différentes tétracyclines sont plus actives sur *E. coli* en présence de sérum (Daschner, 1977). Enfin, l'immunocompétence de l'hôte joue un rôle primordial au cours de toute antibiothérapie (Bakker-Woudenberg et al., 1979). Les derniers points évoquent la nécessité d'intégrer une certaine marge de sécurité à un schéma posologique. Pour chaque cas, l'analyse clinique et les propriétés de l'antibiotique conditionnent l'ampleur de cette marge de sécurité (Bauer et Seeger, 1979). Dans cette perspective, les CMI restent un instrument indispensable à l'interprétation de toute donnée pharmacocinétique.

Les informations pharmacocinétiques chez le bovin, et spécialement chez le veau, après administration parentérale d'antibiotiques pourtant fréquemment employés en médecine vétérinaire sont fragmentaires et n'englobent que rarement une évaluation des relations de dose à effet. La plupart des auteurs se contentent de déterminer des

<sup>1</sup> Adresse de corresp.: Case postale 2735, CH-3001 Berne

concentrations sériques après un temps donné tel *Edwards et Haskins* (1953), *Schipper et al.* (1971), *Mercer et al.* (1971) pour la pénicilline. *Ziv et al.* (1973) comparent les taux sériques de diverses pénicillines chez le bovin adulte à la lumière d'une étude bicompartimentale. *Dürr* (1974) propose des posologies en relation à des sensibilités bactériennes différentes et selon les intervalles de dosage après application intraveineuse ou pour une perfusion de pénicilline-G. *Black* (1975) et *Ziv et Nouws* (1979) analysent les concentrations sériques chez le veau, respectivement la vache et la brebis, après administrations d'une solution aqueuse d'ampicilline sodique et d'une suspension de trihydrate d'ampicilline, et trouvent pour ces préparations des taux plus élevés que *Schlatter* (1975) avec une suspension huileuse de trihydrate d'ampicilline chez le veau. Dans une analyse de divers dérivés d'ampicilline chez le veau, *Ziv et al.* (1977) comparent les taux sériques à des CMI hypothétiques pour évaluer une activité efficace en cas de bactériémie ou de septicémie. Les travaux de *Ziv* (1974) sur la spiramycine donnent un aperçu complet de la pharmacocinétique de cet antibiotique chez la vache et la brebis.

Notre intention est de déterminer les taux sériques de pénicilline, d'ampicilline et de spiramycine chez le veau, avec des préparations du commerce disponibles en Suisse et selon les posologies maximales recommandées. Une comparaison avec les CMI des pathogènes courants doit alors permettre une évaluation différenciée de la durée des concentrations thérapeutiques théoriques selon le germe infectieux incriminé.

#### Matériel et méthode

Les essais ont été effectués sur 6 veaux mâles croisés (Red Holstein/Simmental), âgés de 4 à 5 semaines (jusqu'à 9 semaines en fin d'expérience). Ces veaux ont été installés en stabulation libre (litière de paille) et nourris au lait en poudre exempt d'antibiotiques. Leur état de santé satisfaisant a rendu tout traitement spécial superflu. Le protocole détaillé des expériences est donné dans le *Tableau 1*.

Tableau 1 Antibiotiques, posologies et veaux d'expérience

Expérience	Antibiotique	Posologie	Poids et âge des 6 veaux
1	pénicilline-G sodique, cristalline (Hoechst)	40 000 UI/kg i.v.	86–96 kg 7–8 semaines
2	procaine-pénicilline-G (Ilcocilline-P, 300 000 UI/ml, Ciba-Geigy)	40 000 UI/kg i.m.	84–100 kg 8–9 semaines
3	ampicilline, trihydrate, suspension en oléate d'éthyle (Penbritine 15%, Beecham)	7 mg/kg i.m.	73–83 kg 5–6 semaines
4	spiramycine, adipate (Suanovil 20%, Spécia)	50 mg/kg i.m.	75–88 kg 6–7 semaines

Les prises de sang ont été effectuées à l'aide de Vacu-tainer (Becton-Dickinson) et selon le schéma suivant:

0 (avant injection), puis 0,25; 0,5; 1; 1,5; 2; 4; 6; 8; 12 et 24 heures après les administrations d'antibiotiques. Après formation du caillot sanguin, le sérum a été obtenu par centrifugation puis congelé à  $-20^{\circ}\text{C}$  jusqu'à l'analyse. L'ampicilline a été testée dans les 24 heures.

### Détermination des taux sériques

Les concentrations sériques d'antibiotique ont été déterminées par une méthode biologique de diffusion en gélose, la technique des cylindres sur gélose selon les directives de la U.S. Food and Drug Administration (Kavanagh, 1972; Arret et al., 1971), modifiée selon Videau (1976). La souche test *Sarcina lutea* ATCC 9341 a été choisie en vertu de sa sensibilité envers les pénicillines et la spiramycine. La densité d'une culture de 18 h (37 °C) dans un bouillon BHI (Bacto-Brain-Heart Infusion, Difco) a été ajustée à une extinction de 0,25 (spectrophotomètre, 520 nm), correspondant à  $2,7-4,0 \times 10^7$  germes/ml. Cet inoculum standardisé a été dilué dix fois pour les analyses des pénicillines. Les milieux gélosés employés, soit le «Bacto-Antibiotic Medium 1» (Difco) ou un milieu analogue décrit par Videau (1976), ont été adaptés à un pH de 6,6 pour les pénicillines et de 8,0 pour la spiramycine. 60 ml de gélose, préchauffée à 50 °C, ont été coulés dans des boîtes carrées stériles en polystyrène de 235 mm de côté (NUNC BIO assay plate no 1015), sur une table horizontale à niveau réglable, après adjonction de 2% d'inoculum standardisé. Après durcissement de la gélose, 36 cylindres métalliques (12 mm de haut, 8 mm de diamètre extérieur et 6 mm de diamètre intérieur), préchauffés à 50 °C (meilleure adhérence), ont été disposés sur la surface de chaque gélose. Le sérum a été analysé après dilution au 1/2 dans des tampons phosphatés 0,1 M de pH 6,0 pour les pénicillines et 8,0 pour la spiramycine. Pour la détermination de concentrations élevées, des dilutions ont été pratiquées dans du sérum-témoin (exempt d'antibiotique), tamponné au 1/2 de façon analogue aux échantillons sériques. Des gammes étalons de six dilutions doubles ont été préparées à partir des substances actives de référence d'ampicilline (0,4–0,0125 µg/ml), de pénicilline (0,8–0,025 µg/ml) et de spiramycine (4–0,125 µg/ml). Les dilutions dans du sérum témoin et dans les tampons respectifs ont été pratiquées dans les mêmes proportions que les échantillons sériques. Ces derniers, ainsi que les dilutions de la gamme étalon correspondante ont alors été distribués sur les géloses, à raison de 100 µl par cylindre. Chaque échantillon et standard ont été analysés au minimum deux fois sur la même boîte. Après prédiffusion (30 minutes à température ambiante), les boîtes ont été incubées à 30 °C, 20 h. Les zones d'inhibition ont été directement mesurées sur la surface des géloses à l'aide d'un pied à coulisse (vernier au dixième de mm) prolongé de deux aiguilles. Pour chaque boîte, une droite de régression a été déterminée à partir de la gamme étalon (logarithme des concentrations sur la moyenne arithmétique des diamètres d'inhibition) à l'aide d'une calculatrice Hewlett-Packard 33 E. Seules des droites d'au moins 0,99 de coefficient de corrélation ont été employées. Les échantillons sériques ont été dilués afin de se situer entre les valeurs extrêmes de la droite de calibration (des extrapolations évaluées à moins d'une dilution d'écart ont été tolérées).

L'évaluation des demi-vies biologiques dans la discussion s'est basée sur la phase terminale d'un modèle à deux compartiments (phase  $\beta$ ). La biodisponibilité de la procaine-pénicilline-G après injection i. m. a été calculée par la méthode des trapèzes pour l'aire sous la courbe des valeurs expérimentales, puis par extrapolation logarithmique de la phase terminale. (Dost, 1968; Gibaldi et Perrier, 1975).

### Résultats

Les profils pharmacocinétiques, c'est-à-dire les concentrations sériques des trois antibiotiques étudiés dans le temps sont représentés dans les Figures 1, 2 et 3. Ces graphiques donnent à chaque fois la moyenne des six sujets d'expérience, tout en indiquant l'écart standard de la moyenne. Afin d'étayer nos résultats nous indiquons à titre comparatif l'ordre de grandeur de sensibilité (CMI) de différents germes. Les CMI mentionnées proviennent de résultats d'analyse obtenus dans notre laboratoire, ainsi que de diverses sources de littérature (Penseyres, 1980; Atkinson, 1980; Barry et Thornsberry, 1980; Vrantchev et al., 1978; Trolldenier, 1977; Garrod et al., 1973; Nicolet et de Meuron, 1970; Chabbert, 1955). Seules sont indiquées les CMI des souches sensibles d'un choix de germes pathogènes du veau, situés dans le spectre d'action de l'antibiotique étudié.

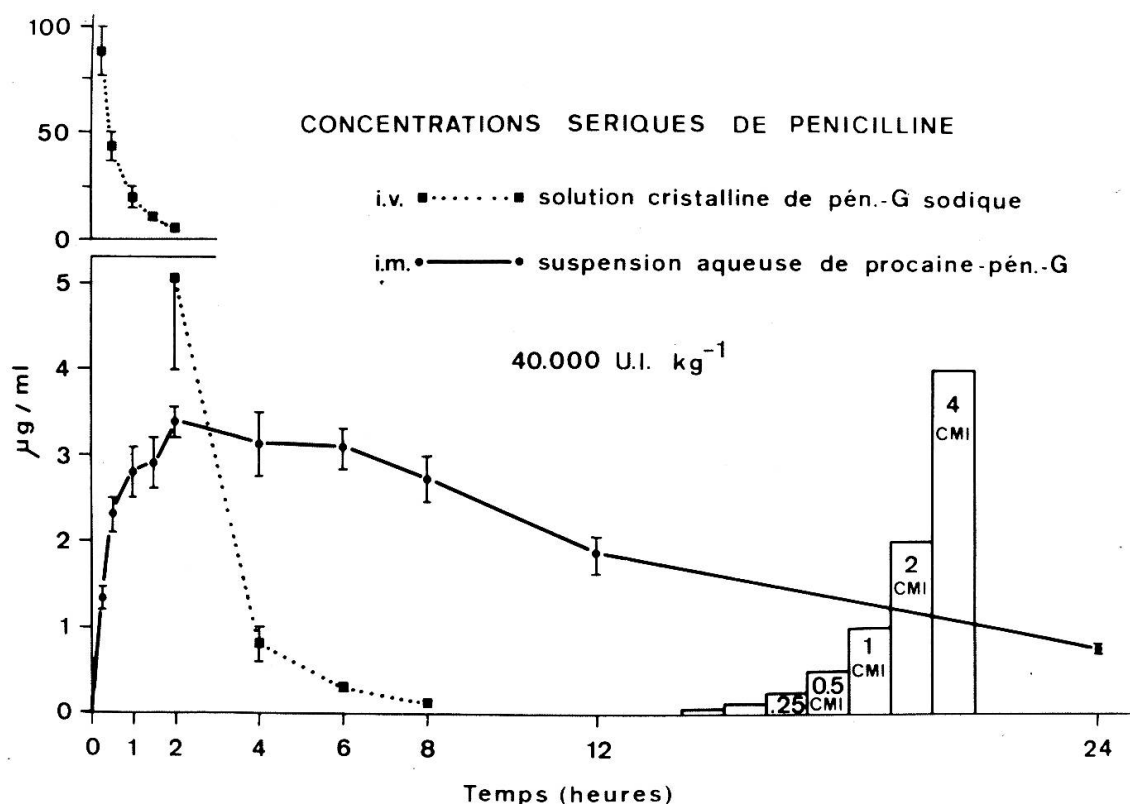


Fig. 1 Concentrations sériques de pénicilline-G chez 6 veaux après application intramusculaire (i.m., trait plein) de 40000 U.I./kg, d'une suspension aqueuse de procaine-pénicilline-G et après application intraveineuse (i.v., trait pointillé) d'une solution cristalline de sel sodique. CMI (concentration minimale inhibitrice) en µg/ml, de 0.01 pour *Bacillus anthracis*; de 0.03 pour *Corynebacterium pyogenes*; de 0.06 pour *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* et *pneumoniae*; de 0.25 pour *Listeria monocytogenes* et *Clostridium perfringens*; de 0.5 pour *Pasteurella sp.* et *Fusobacterium sp.*; de 1 pour *Haemophilus sp.* et *Bacteroides sp.*; de 2 pour les entérocoques.

### Discussion

La liaison protéinique des antibiotiques aux albumines sériques intervient négativement sur leur activité «in vitro», et seule leur fraction libre semble être disponible pour les récepteurs bactériens (Kunin, 1966). Après équilibre de distribution tissulaire «in vivo», la concentration d'antibiotique plasmatique libre est identique à la concentration libre extracellulaire (Dost, 1968) ou à celle de la phase aqueuse intracellulaire. Les exceptions ne peuvent être expliquées que par la présence d'un transport actif (par exemple la pénicilline hors du liquide céphalo-rachidien), ou par un gradient de pH entre ces compartiments (Baggot, 1977). Krüger-Thiemer (1965) propose des régimes posologiques multiples qui ne tiennent compte que des concentrations libres de l'agent bactériostatique. Il postule alors qu'un site infectieux (ou la biophase des récepteurs bactériens) est assimilable à une phase aqueuse («l'eau plasmatique» ou «l'eau tissulaire»). L'activité thérapeutique sérique des préparations étudiées dans ce

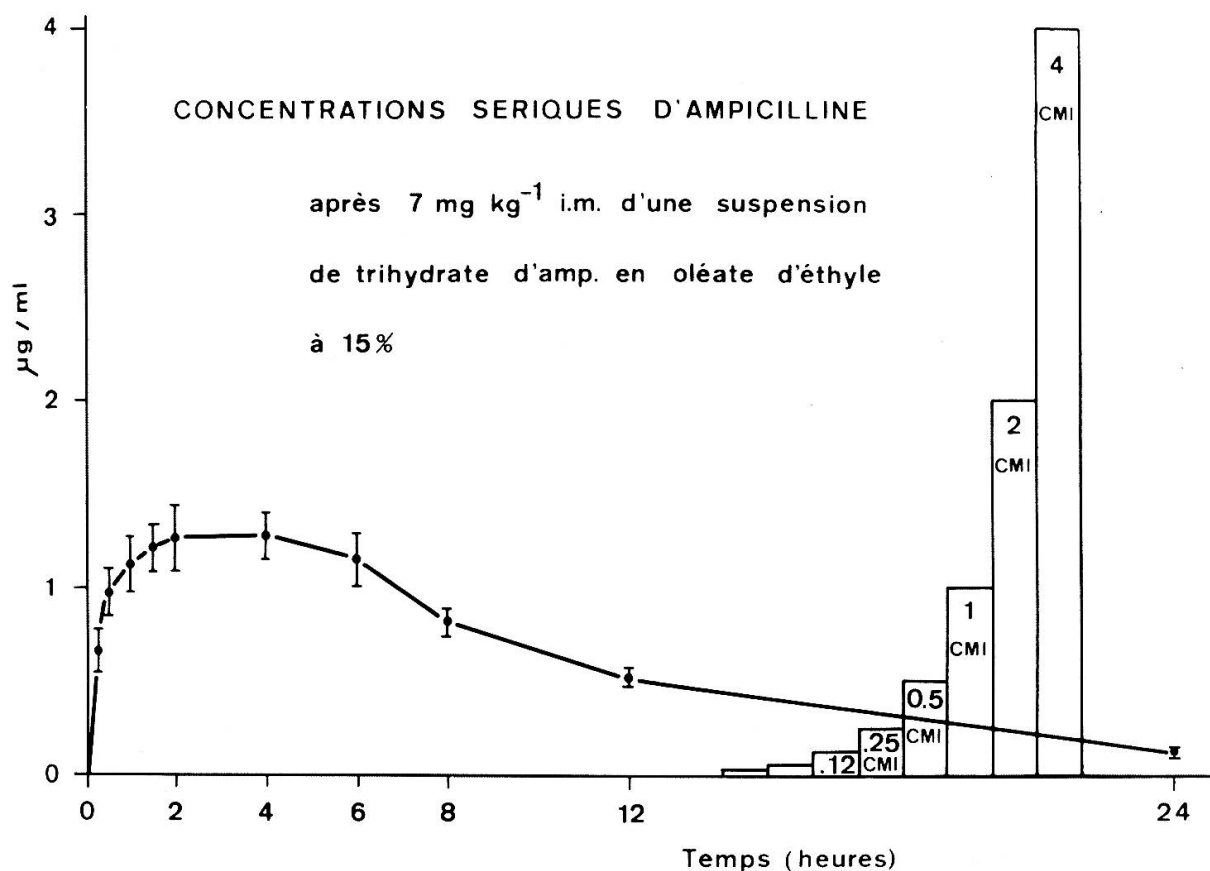


Fig. 2 Concentrations sériques d'ampicilline chez 6 veaux après application i.m. de  $7 \text{ mg/kg}$  d'une suspension huileuse de trihydrate d'ampicilline à 15%.

CMI en  $\mu\text{g/ml}$ , de 0.06 pour *B. anthracis*, *Str. viridans* et *pneumoniae*; de 0.12 pour *S. aureus*; de 0.25 pour *C. perfringens*; de 0.5 pour *L. monocytogenes*, *Bacteroides sp.* et *Pasteurella sp.*; de 1 pour *Fusobacterium sp.* et *Salmonella sp.*; de 2 pour *Haemophilus sp.* et les entérocoques; de 4 pour *E. coli*.

travail a été évaluée par calcul des durées de concentrations sériques d'antibiotique libre (Tableau 2) en tenant compte de la liaison protéinique.

Ces calculs font intervenir les pourcentages d'antibiotique non liés aux protéines sériques dans l'intervalle des concentrations thérapeutiques, c'est-à-dire 67,8% pour la pénicilline-G (Dürr, 1974), 63% pour l'ampicilline (Schlatter, 1975) et 62,4% pour la spiramycine (Ziv et Sulman, 1972).

Les CMI cités dans le Tableau 2 représentent des valeurs obtenues «in vitro», dans des conditions physico-chimiques déterminées. Pour obtenir un bon résultat clinique on admet cependant que le taux sanguin doit atteindre un multiple de cette CMI. Ce multiple compense des phénomènes peu prévisibles et en partie propres aux processus infectieux, telles les difficultés de diffusion de l'antibiotique au lieu d'infection (vascularisation), l'action inhibitrice de déchets cellulaires (pus, nécrose, variations de pH) et l'écart type lors de la détermination de la CMI ( $\pm 1$  dilution). Ces multiples ou facteurs de sécurité ont été évalués expérimentalement (corrélations entre le taux sérique et l'effet clinique) et varient entre 1 et 5 selon les antibiotiques et les

Tableau 2 Durée (heures) des taux sériques d'antibiotiques théoriquement efficaces en fonction de la CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) des pathogènes du veau

CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )	Pénicilline-G 40000 U.I./kg	sol. crist. sodique i.v. (heures)	sol. aqueuse procaine i.m. (heures)	Espèce bactérienne	Ampicilline trihydrate 7 mg/kg	sol. (15%) huileuse, i.m. (heures)	Espèce bactérienne	Spiramycine adipate 50 mg/kg	sol. (20%) aqueuse, i.m. (heures)	Espèce bactérienne
0,015	12	68	68	B. anthracis	38	—	—	—	—	—
0,03	10	59	59	C. pyogenes	32	—	—	—	—	—
0,06	8,5	50	50	S. aureus Str. viridans Str. pneumoniae	26	26	B. anthracis Str. viridans Str. pneumoniae	120	120	—
0,13	7	42	42	—	20	20	S. aureus	63	63	—
0,25	5,5	33	33	L. monocytogenes C. perfringens	14	14	C. perfringens	48	48	Str. viridans Str. pneumoniae entérocoques
0,5	4	24	24	Pasteurella sp. Fusobacterium sp.	0,5-8	0,5-8	L. monocytogenes Pasteurella sp. Bacteroides sp.	34	34	—
1	3,5	0,25-15	0,25-15	Haemophilus sp. Bacteroides sp.	0	0	Salmonella sp. Fusobacterium sp.	19	19	C. perfringens Mycoplasma sp.
2	2,5	1,5-6,5	1,5-6,5	entérocoques	0	0	Haemophilus sp. entérocoques	0,25-8	0,25-8	S. aureus
4	2	0	0	—	0	0	E. coli	1,5-2,5	1,5-2,5	—

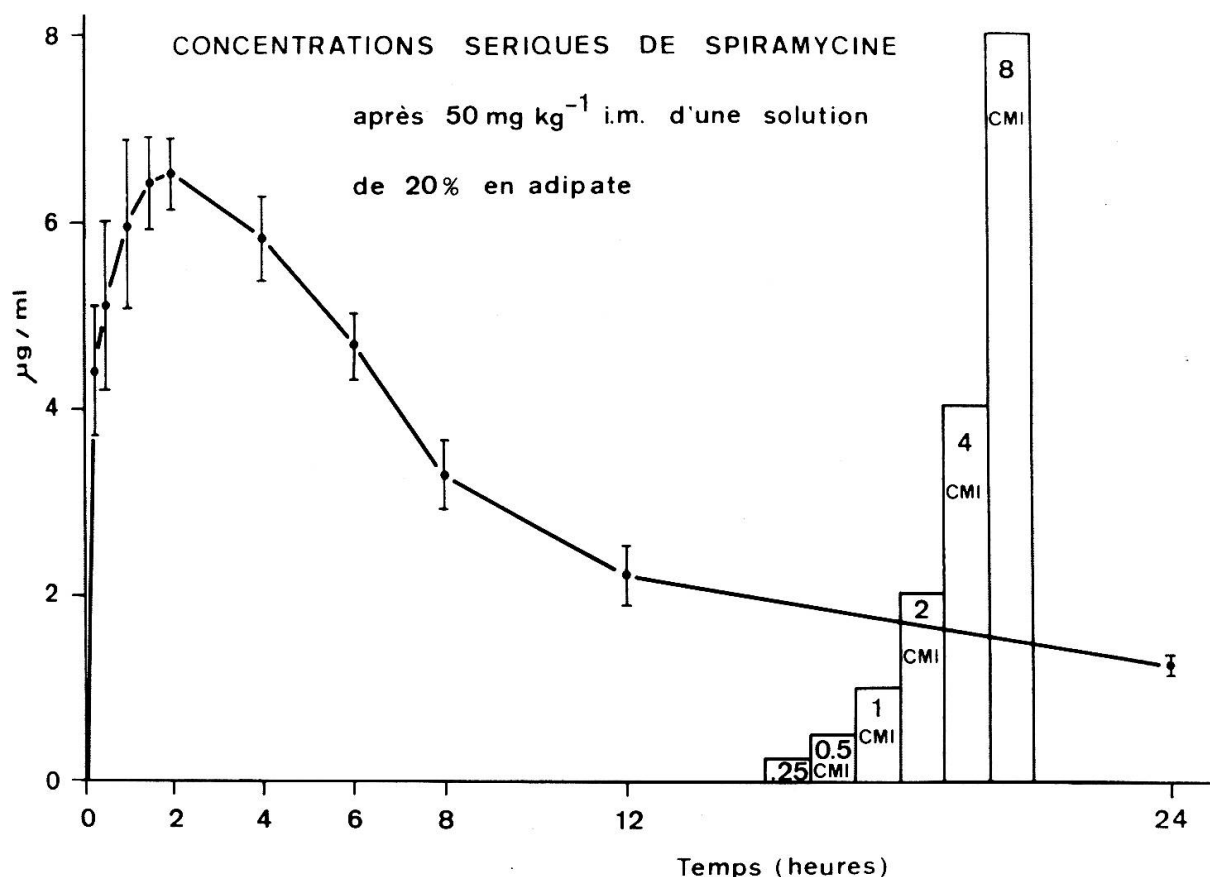


Fig. 3 Concentrations sériques de spiramycine chez 6 veaux après application i.m. de 50 mg/kg d'une solution d'adipate de spiramycine à 20%. CMI en µg/ml, de 0.25 pour *Str. viridans* et *pneumoniae*, les entérocoques; de 1 pour *C. perfringens* et *Mycoplasma sp.*; de 2 pour *S. aureus*.

auteurs (Bauer et Seeger, 1979; Ziv, 1980). Il est alors possible d'estimer une activité thérapeutique théorique des résultats du Tableau 2 en doublant (ou quadruplant) la CMI d'un germe défini. Par exemple la durée thérapeutique pour *S. aureus* après administration i.v. de pénicilline-G (40000 UI/kg) passerait ainsi de 8,5 h à 7 h. (ou 5,5 h).

Une analyse bicompartimentale (Gibaldi, 1975) des résultats de l'administration i.v. de pénicilline-G chez six veaux (Figure 1) donne une demi-vie d'élimination biologique (phase  $\beta$ ) de 1 h 30. Les valeurs de la littérature varient entre 40 minutes (Ziv, 1973; Frerking, 1974) et 1 h (Dürr, 1974) pour des bovins adultes, et atteignent 2 h 20 pour des veaux nouveau-nés (Frerking, 1974). Il est connu que la pharmacocinétique des antibiotiques est très différente entre un nouveau-né et un adulte (Garrod et al., 1973), ainsi l'élimination plus lente observée au cours de notre expérience peut être expliquée par les variables physiologiques à cet âge. Une comparaison des deux préparations de pénicilline-G du Tableau 2 permet de situer l'avantage indéniable d'une formulation à longue durée d'action (dépôt). Ainsi pour la procaine-pénicilline G, l'activité sérique inhibitrice est par exemple de 24 heures pour les pasteurelles, alors



qu'elle n'est que de 4 h avec une solution cristalline en application intra-veineuse à même posologie (40000 UI/kg). Il faut cependant relever que pour certaines infections à germes très sensibles, le dosage employé par voie i.v. offre tout de même encore une activité sérique durant 8 à 12 h tout en présentant lors de septicémie surtout l'avantage de concentrations initiales bactéricides. Les pénicillines ne nécessitent pas forcément tout au long du traitement des concentrations dépassant la CMI du germe impliqué. En effet, si le pic sérique se situe nettement au dessus de la CMI (effet bactéricide) la réponse clinique est immédiate et persistante, malgré une élimination rapide de cet antibiotique (*Hewitt et al.*, 1978). Si l'effet bactéricide ne se manifeste que durant la phase de multiplication bactérienne (pénicilline), une posologie multiple en «dent de scie» donne la possibilité d'intervenir efficacement sur le déroulement d'une infection (*Garret*, 1978; *Hinderling*, 1978). Outre le problème pratique et économique des dosages multiples en pratique rurale, l'emploi optimal de l'effet bactéricide reste en général mal défini. Nous avons en effet peu d'informations sur le taux sérique optimal et la durée des CMB (concentrations minimales bactéricides) que l'on doit atteindre in vivo.

La biodisponibilité de la préparation de procaine pénicilline-G employée, c'est-à-dire le pourcentage absorbé de la quantité appliquée (aire sous la courbe après administration i.m. divisée par celle après application i.v., *Dost*, 1968), donne une moyenne de 67,8%. *Nouws*, (1978) trouve chez la vache une resorption de 94,8%, 27,5 heures après application i.m. Ces différences peuvent être expliquées par les deux préparations de pénicilline utilisées.

L'essai avec le trihydrate d'ampicilline en oléate d'éthyle (*Figure 2*) démontre à nouveau une résorption insuffisante ou trop lente de cette formulation (*Schlatter*, 1975). Après application de 7 mg/kg les taux sériques (pic à 1,28 µg/ml) n'atteignent pas les CMI nécessaires (2 à 4 µg/ml). La posologie proposée est donc théoriquement insuffisante. *Black* (1976) n'obtient chez le veau, avec des préparations aqueuses d'ampicilline (5 ou 12 mg/kg), des taux sériques supérieurs à 4 µg/ml que durant 1 à 3 heures. *Ziv et Nouws* (1979) indiquent pour des préparations identiques chez l'animal adulte des concentrations sériques encore moins élevées et conseillent des posologies minimales de 20 à 25 mg/kg. La comparaison des concentrations sériques et des CMI de l'ampicilline laisse ainsi entrevoir les limites de son emploi chez le veau. Seule une administration parentérale ainsi qu'un dosage élevé et répété donnent à l'ampicilline les propriétés thérapeutiques d'un antibiotique à large spectre d'action. La posologie utilisée dans ce travail (7 mg/kg) peut être justifiée pour une infection des voies urinaires. Enfin, l'application orale est envisageable si l'on désire une action localisée au niveau du tractus digestif (*Larkin*, 1972; *Ziv et al.*, 1977).

Après application i.m. de 20 mg/kg d'adipate de spiramycine 20% chez la brebis et la vache laitière, *Ziv* (1974) obtient des taux sériques supérieurs à 2 µg/ml durant 6 à 8 heures. Une posologie de 50 mg/kg nous a permis de doubler ces concentrations ou de prolonger des taux identiques durant plus de 12 heures. L'application i.m. offre en outre des concentrations sériques trois fois plus élevées qu'après administration orale de spiramycine-base à posologie pourtant double (*Schifferli*, 1979). En tenant compte de la liaison protéinique (*Tableau 2*), l'activité sérique de la spiramycine après

application i.m. (50 mg/kg) varie entre 8 et 48 heures, selon l'espèce bactérienne (*S. aureus*, respectivement streptocoques). Le spectre d'activité de cet antibiotique reste limité aux germes gram-positifs, aux mycoplasmes ainsi qu'à divers anaérobies. De plus une activité sérique durable pour des bactéries à CMI située entre 2 et 4 µg/ml (*S. aureus*) implique des dosages multiples peu réalisables. Il faut toutefois relever que pour les macrolides et spécialement la spiramycine, les concentrations tissulaires sont beaucoup plus élevées que dans le sérum, ainsi les taux sériques ne sont pas forcément représentatifs de l'activité de l'antibiotique dans l'organisme (Videau, 1978).

### Résumé

Ce travail expose les résultats d'études pharmacocinétiques de préparations d'antibiotiques du commerce chez le veau. Nous nous sommes intéressés aux voies d'application parentérale et aux posologies maximales. Les données de nos expériences sont analysées en fonction d'une activité efficace supposée «in vivo» (concentrations sériques d'antibiotique libre) et de la sensibilité quantitative d'un choix de germes (concentrations minimales inhibitrices). Une application i.m. de 40000 UI/kg de procaine pénicilline-G offre chez le veau des taux sériques actifs correspondant à la CMI de la plupart des gram-positifs et des brucellacées pendant un à trois jours. L'absorption du lieu d'injection intra-musculaire est évaluée à 67,8%. Tout en ouvrant les possibilités à une chimiothérapie à effet bactéricide, l'administration i.v. d'une même posologie de pénicilline-G cristalline ne permet de maintenir une activité inhibitrice que durant 4 à 12 heures selon les germes précités. Le trihydrate d'ampicilline en suspension huileuse à raison de 7 mg/kg i.m. n'atteint pas les taux sériques théoriquement efficaces. Après injection i.m. de 50 mg/kg d'adipate de spiramycine, l'activité évaluée «in vivo» reste limitée à certains gram-positifs et aux mycoplasmes.

### Zusammenfassung

Diese Arbeit zeigt die Resultate pharmakokinetischer Untersuchungen beim Kalb von Antibiotikapräparaten aus dem Handel. Es wurden parenterale Applikationen und maximale Dosierungen getestet. Die Daten unserer Versuche sind unter der Berücksichtigung einer «in vivo» annehmbaren wirksamen Aktivität (im Serum ungebundene Antibiotikakonzentrationen) und der quantitativen Empfindlichkeit einer Keimauswahl (Minimalhemmkonzentrationen) dargestellt.

Eine i.m. Applikation von 40000 IE/kg Procainpenicillin-G gibt während 1 bis 3 Tagen wirksame Serum-Konzentrationen, die den MHK der meisten gram positiven Keimen und Brucellaceen entsprechen. Die Berechnung der Absorption aus dem i.m. Applikationsort gibt einen Wert von 67,8%. Wenn auch eine Chemotherapie mit bakterizider Wirkung ermöglicht wird, bringt eine i.v. Applikation einer kristallinen Lösung von Penicillin-G, die selbe Dosierung vorausgesetzt, nur eine während 4 bis 12 Stunden hemmende Wirkung für die oben erwähnten Keime. Die Konzentrationen nach einer i.m. Verabreichung von 7 mg/kg Ampicillintrihydrat in öliger Suspension erreichen nicht die theoretisch wirksamen Werte. Nach i.m. Injektion von 50 mg/kg Spiramycinadipat bleibt die «in vivo» berechnete Aktivität auf gewisse gram positive Keime und auf die Mykoplasmen beschränkt.

### Riassunto

Questo lavoro riferisce i risultati di indagini farmacocinetiche nel vitello con specialità commerciali a base di antibiotici. Sono state sottoposte a controllo l'applicazione parenterale e il dosaggio massimo. I dati delle nostre ricerche sono illustrati in considerazione di una presumibile attività efficace «in vivo» (concentrazioni antibiotiche sieriche non legate) e della sensibilità quantitativa di una scelta di germi (concentrazioni minime inibitrici).

Una applicazione i.m. di 40000 UI/kg di procainopenicillina-G da, per un periodo di 1 a 3 giorni, concentrazioni sieriche efficaci, che corrispondono alla CMI della maggior parte dei germi gram positivi e delle Brucellacee. Il calcolo dell'assorbimento dal luogo di applicazione i.m. ci da

un valore di 67,8%. Anche se viene resa possibile una chemioterapia con effetto battericida, una applicazione i.v. di una soluzione cristallina di penicillina G, allo stesso dosaggio, produce un effetto inibente per i succitati germi solo per 4–12 ore. Dopo somministrazione i.m. di 7 mg/kg di ampicillina triidrato in sospensione oleosa, le concentrazioni non raggiungono i valori efficaci teorici. Dopo iniezione i.m. di 50 mg/kg di adipato di spiramicina, la attività calcolata «in vivo» resta limitata ad alcuni germi gram positivi ed ai micoplasmi.

### Summary

This paper gives the results of pharmacokinetic examinations on calves which had been treated with trade antibiotic preparations. Parenteral applications and maximum dosages were tested. The data of the experiments are presented, taking into consideration an activity which may be assumed effective «in vivo» (concentrations of antibiotics not bound to serum) and the quantitative sensitivity of a selection of microbes (minimum inhibitory concentrations). An i.m. application of 40 000 IU per kg procaine penicillin-G provides antibiotic concentrations in the serum which will remain effective for 1–3 days, thus corresponding to the minimum inhibitory concentrations of most gram-positive microbes and brucellaceae. Calculation of the absorption at the place of i.m. application gives a result of 67.8%. Even if a chemotherapy with bactericidal effect is made possible, an i.v. application of a crystalline solution of penicillin-G of the same dosage will provide only 4–12 hours of inhibitory effect on the microbes referred to above. The concentrations after an i.m. administration of 7 mg/kg ampicillin-trihydrate in oil suspension do not attain the theoretically effective values. After an i.m. injection of 50 mg/kg of adipate of spiramycin the activity calculated «in vivo» is confined to certain gram-positive microbes and the mycoplasmas.

### Bibliographie

Arret B., Johnson D.P. and Kirshbaum A.: Outline of details for microbiological essays of antibiotics: second revision. *J. Pharm. Sci.*, 60, 1689–1694 (1971). – Atkinson B.A.: Species incidence, trends of susceptibility to antibiotics in the United States, and minimum inhibitory concentration. In: *Antibiotics in Laboratory medicine*, Lorian V. (ed.) Williams and Wilkins, Baltimore/London (1980). – Baggot J.D.: Principles of drug disposition in domestic animals. The basis of veterinary clinical pharmacology. W.B. Saunders, Philadelphia/London/Toronto (1977). – Bakker-Woudenberg I.A., de Jong Hoenderop J.Y.T. and Michel M.F.: Efficacy of antimicrobial therapy in experimental rat pneumonia: effects of impaired Phagocytosis. *Infect. Immun.* 25, 366–375 (1979). – Barry A.L. and Thornsberry C.: Approximative minimal inhibitory concentrations of more susceptible strains among common bacterial pathogens. In: *Manual of Clinical Microbiology*, 3rd Ed., (1980) Lennette E.H., Balows A., Hausler W.J. jun. and Truant J.P. (ed.) Amer. Soc. Microbiol., Washington, D.C. (1980). – Bauer F. and Seeger K.: Chemotherapie bakterieller Infektionen der Haustiere. In: *Handbuch der bakteriellen Infektionen der Tiere*. Bd. 1. Blobel H. und Schliesser Th. (Hrsg.) G. Fischer, Stuttgart/New York (1979). – Black W.D.: Serum ampicillin levels in the calf: influence of dosage, route of administration and dosage form. *Cand. J. Comp. Med.*, 40, 341–345 (1976). – Chabbert Y.: Etudes in vitro sur la spiramicine. Activité, résistance, antibiogramme, concentrations humorales. *Ann. Inst. Pasteur*, 89, 434–446 (1955). – Daschner F.: Tetracycline: bakterizid oder bakteriostatisch? In vitro-Untersuchungen mit Rolitetracyclin, Minocyclin und Doxycyclin. *Zbl. Bakt., I. Abt., Orig., A* 239, 527–534 (1977). – Dost F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, 2. Aufl., G. Thieme, Stuttgart (1968). – Dürr A.: Elimination und Serumproteinbindung von Antibiotika beim Nutztier. Penicillin-G beim Rind. Vergleich von Ampicillin und Penicillin-G beim Pferd. *Diss. med. vet.*, Bern (1974). – Edwards S.J. and Haskins M.D.: The determination of antibiotic levels in blood and milk following parenteral and intramammary injection. *J. Comp. Path.* 63, 53–67 (1953). – Frerking H.: Diaplazentare Prophylaxe beim Kalb. Untersuchungen über diaplazentaren Übertritt und Ausscheidung verschiedener Sulfonamide und Antibiotika beim Rind. *Habil.-Schrift med. vet.*, Hannover. M. u. H. Schaper, Hannover (1974). – Garret E.R.: Kinetics of antimicrobial action. *Scand. J. Infect. Dis., Suppl. 14*, 54–85 (1978). – Garrod L.P., Lambert H.P., O'Grady F. and Waterworth P.M.: *Antibiotic and chemotherapy*. 4th Ed. Churchill