A Suramox premix a legjobb választás a streptococcus fertőzöttség kezelésére

Három amoxicillint tartalmazó premix hatásmechanizmusa sertésekben

Dr. Csomán Ákos

Bakteriális eredetű megbetegedések állományszintű kezelésére a gyógyszeres takarmány-, vagy ivóvíz medikáció a leghatékonyabb, és a leginkább költségtakarékos választás. Az amoxicillint széles körben használják takarmányba keverve sertések bakteriális eredetű, elsősorban Streptococcus suis okozta fertőzéseinek kezelésére.

A standard amoxicillinek takarmányba keverve nem stabilak, elbomlanak, veszítenek hatékonyságukból. Ennek következménye a hatóanyag alacsony koncentrációban való adagolása, ami a kezelés hatástalanságához, hosszú távon rezisztencia kialakulásához vezet.

A standard amoxicillin instabilitása miatt, elengedhetetlen az amoxicillin molekula védelme a gyártási technológiában, mind a rezisztencia kialakulásának veszélye, mind a klinikai hatékonyság szempontjából. Ugyanakkor a védelem során jelentősen változhat az amoxicillin hatásmechanizmusa. A hidrofób burok viasz-szerűen bevonja a hatóanyagot, ami a szervezetbe jutva csak részben tud kiszabadulni és értékesülni.

Egyedülálló hidrofil módszer

Kérdés tehát, hogy a gyártási technológia, amivel megvédik az amoxicillint, mennyire befolyásolja a védetté tett amoxicillin molekula farmakokinetikai tulajdonságait, és végső biológiai hasznosulását. Úgy kell megvédeni a molekulát, hogy az a védőburokból kiszabadulva értékesülni tudjon. Egyébként – ha nem bomlana el –, a biológiai értékesülés szempontjából a standard amoxicillin a legjobban értékesülő forma.

A Virbac által kifejlesztett *egyedülállóan különleges hidrofil módszer, a Stavibac eljárás* megvédi a hatóanyagot a takarmánygyártás és tárolás során fellépő változatos hő-, és nedvesség-hatások miatt végbemenő lebomlástól.

Jelen vizsgálatok célja az volt, hogy a takarmányba kevert Stavibac eljárással védett Suramox hatásmechanizmusát összehasonlítsa két másik, amoxicillint tartalmazó premixével, amelyekben a hatóanyagot hidrofób mátrix védi. Az összehasonlításra egy in vivo és egy in vitro kísérletet végeztek.

In vivo kísérlet

24 sertést véletlenszerűen három, 8 egyedből álló csoportra osztottak. Minden csoport a 3 különböző, 20% amoxicillint tartalmazó premix egyikét kapta. (Suramox® hidrofil eljárással védett amoxicillin, „A" termék hidrofób eljárással védett amoxicillin, „B" termék hidrofób eljárással védett amoxicillin). Minden termékből a pontosan kimért adagot (20 mg/ttkg amoxicillin) zselatinnal keverték a takarmányhoz, és szondán át juttatták a sertések gyomrába. A sertésekből a kezelést megelőzően, illetve az azt követő 1., 3., 6., 9., 12. és 24. órában vettek vért a vena jugullaris-ból. Centrifugálást követően a vérsavót –80°C-on tárolták.

A vérsavó amoxicillin-tartalmát agargél diffúziós módszerrel vizsgálták. A kimutathatóság határa 0,1 ug/ml volt. Az elérhető maximális vérszintet (Cmax), és az ehhez szükséges időt (Tmax) képlet segítségével számították ki. A diszpozíciós görbe alatti területet (AUC), amely a hatóanyag valódi biológiai értékesülését fejezi ki, trapezoid módszerrel határozták meg.

Eredmények

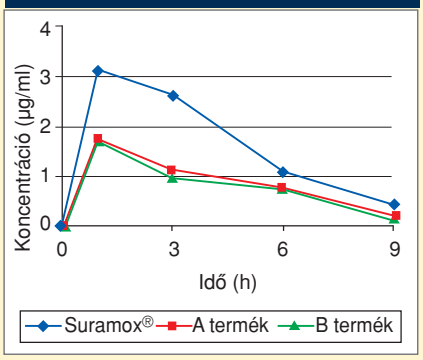
A gyomorszondán át való adagolást követően, a bolusban mindhárom termék esetében – a beadást követő 1. és 2. óra között – beállt a maximálisan elérhető amoxicillin vér-szint.

A Suramoxra vonatkozó átlagos Cmax (elérhető maximális vérszint) *és AUC érték,* ami a hatóanyag valódi biológiai értékesülését fejezi ki, *jóval magasabb volt „A" és „B" terméknél* ($p<0.05$) *(1. táblázat, 1. ábra).*

Figyelembe véve a beadott adagból eredő különbségeket, ebben a kísérletben a *Suramox Cmax és AUC értékei megegyeznek az éheztetett sertéseknek gyomorszondán át beadott legjobb biológiai értékesülésű, vízoldékony por Cmax és AUC értékeivel*.

A Suramox és az „A" illetve „B" termékek Cmax és AUC értékei közötti eltérés oka az, hogy a bevonó hidrofób mátrix gátolja az amoxicillin szabaddá válását és biológiai elérhetőségét.

1. ábra Átlagos szérum amoxicillin-koncentrációk, három különböző takarmányhoz kevert premix esetében

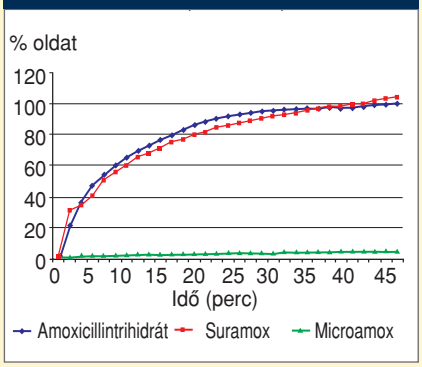


1. táblázat Amoxicillin farmakokinetikai paraméterek 3 különböző, takarmányhoz kevert premix esetében

Premix	Suramox®	„A"	„B"
Cmax (µg/ml)	3,07 ± 0,06	1,53 ± 0,12*	1,67 ± 0,24*
Tmax (h)	1,66 ± 0,02	1,85 ± 0,16	1,25 ± 0,53
AUC (µgh/ml)	14,4 ± 0,16	7,73 ± 0,37*	7,21 ± 0,24*

* szignifikánsan különbözik a Suramoxra vonatkozó értéktől ($p<0,05$)

2. ábra „Oldhatósági teszt” Amoxicillintrihidrát, Suramox, Microamox



In vitro kísérlet

Az Európai Gyógyszerkönyv (IV. kiadás, 2. 9. 3) ajánlásai alapján elvégzett in vitro „oldékonysági” vizsgálat (dissolution test) célja az volt, hogy megismerjük a gyártás során kialakított védelem hatását, az amoxicillin molekula oldhatóságára. Az in vitro oldhatóság és az in vivo biológiai hasznosulás között közvetlen összefüggés van.

A vizsgálatban egy hidrofil eljárással védetté tett molekulát (Suramox premix A.U.V.) hasonlítottunk össze, hidrofób eljárással védetté tett molekulával (hidrofób amoxicillin) és egy az in vitro legjobban oldódó, in vivo biológiailag legjobban hasznosuló molekulával, az amoxicillin-trihidráttal.

Eredmények

A 2. ábráról leolvasható, hogy a hidrofób eljárással kialakított védelem szignifikánsan csökkenti az amoxicillin molekula oldhatóságát in vitro körülmények között, értékesülését in vivo körülmények között. Ezzel szemben a hidrofil eljárással védett amoxicillin (Suramox premix) biológiai elérhetősége gyakorlatilag megegyezik az amoxicillin-trihidrát molekuláéval.

A Suramox és a másik molekula oldhatósága közötti eltérés oka az, hogy a bevonó hidrofób mátrix gátolja az amoxicillin szabaddá válását. Megállapítható, hogy *az amoxicillin molekula védelme szignifikánsan befolyásolja a molekula biológiai elérhetőségét,* ami lényegesen csökken a hidrofób mátrix által védett termékek esetében.

Következtetések

- Az a gyártástechnológia, amivel az amoxicillint megvédik, szignifikánsan befolyásolja a molekula biológiai elérhetőségét.
- A hidrofil technológiai eljárásnak nincs negatív hatása az amoxicillin biológiai értékesülésére (Suramox).
- A hidrofób technológiai eljárás szignifikánsan csökkenti az amoxicillin biológiai elérhetőségét.

H. Sumano1, L. Ocampo1, R. Vargas2, E. Bousquet3, Á. Csomán4
1 Universidad Nacional Autonoma, Mexico,
2 Virbac, Guadalajara, Mexico,
3 Virbac, Carros, France
4 Virbac, Magyarország