

Czynniki wpływające na farmakokinetykę weterynaryjnych leków przeciwbakteryjnych

Andrzej Posytniak

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Osłutek i bezpiecznej terapii zakażeń bakteryjnych decyduje nie tylko wiedza w zakresie mechanizmu, zakresu i siły przeciwbakteryjnego działania (farmakodynamika) wybranego leku, lecz również znajomość jego farmakokinetyki (oddziaływania organizmu żywego na lek), a w szczególności kinetyki rozmieszczenia i pozostawania w organizmie zwierzęcym (1).

Efektywność działania zastosowanego leku przeciwbakteryjnego (naturalnego lub półsyntetycznego antybiotyku bądź też syntetycznego chemioterapeutyku) w istotnym stopniu zależy od stężenia w tkankach i narządach, które są najczęstszym ogniskiem zakażenia. W wyniku badań farmakokinetycznych udało się ustalić, że istnieje stała zależność pomiędzy zawartością leku w tkankach i narządach a stężeniami występującymi we krwi. A zatem, kontrolując zawartość leku we krwi można z dużym prawdopodobieństwem przewidzieć i monitorować jego obecność w miejscu zakażenia, utrzymując ją na poziomie powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC), a poniżej maksymalnego stężenia tolerowanego. Postępowanie takie jest możliwe, gdyż kinetyka zmian zawartości leku we krwi podlega określonym prawom, które udało się opisać za pomocą odpowiednich wzorów matematycznych. W oparciu o pomiary stężenia we krwi i przeprowadzeniu analizy matematycznej możliwe jest dostarczenie praktycznych wskazówek odnośnie do racjonalnego dawkowania leków przeciwbakteryjnych (2).

W warunkach *in vivo* stężenie leku we krwi, a pośrednio w miejscu zakażenia, zmienia się w wyniku wchłaniania z miejsca podania do krążenia ogólnego, dystrybucji w płynach i tkankach oraz eliminacji na drodze metabolizmu lub wydalenia. W wyniku tych przemian stężenie leku we krwi wzrasta do pewnej wartości maksymalnej (C_{maks}), a następnie wskutek eliminacji maleje do wartości odpowiadających MIC i niższych (ryc. 1). Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsza jest znajomość dostępności biologicznej (F), czyli procent wchłoniętej dawki oraz objętości dystrybucji (Vd), czyli ilości rozprowadzonej po organizmie i stałej

eliminacji, z którą związany jest okres półtrwania – $t_{1/2}$ (3).

Ustalanie parametrów farmakokinetycznych znajduje coraz większe zastosowanie w nowoczesnej pojętej farmakoterapii weterynaryjnej. Parametry farmakokinetyczne, jako badania przedkliniczne, wyznaczane są na podstawie eksperymentów wykonywanych na zwierzętach docelowych, którym testowany lek podawany jest w określonych dawkach i z góry ustaloną drogą podania. W ustalonych przedziałach czasowych od zwierząt pobiera się próbki krwi i wykonuje oznaczenia zawartości podanego leku, a oznaczone stężenia służą do wyznaczenia parametrów farmakokinetycznych.

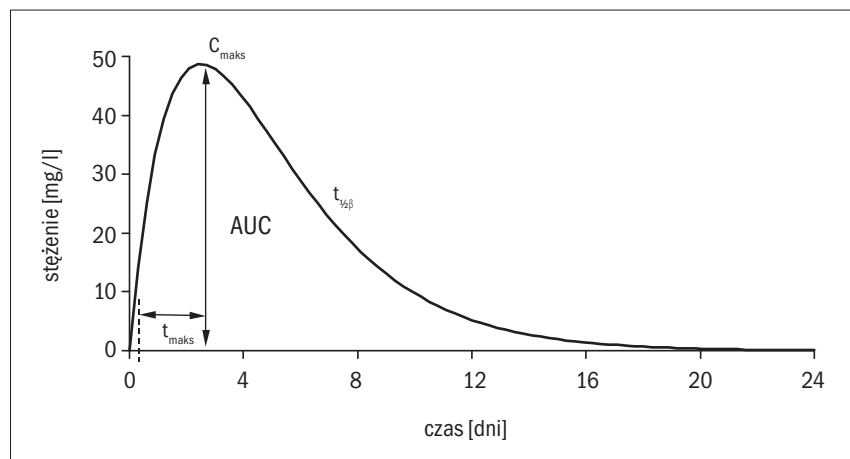
Zazwyczaj badania wykonywane są na zdrowych zwierzętach, odpowiednio dobranych pod względem masy, wieku i płci. Ponadto warunki przetrzymywania zwierząt w trakcie wykonywania tych eksperymentów muszą spełniać określone standardy środowiskowe, które są zgodne z wymaganiami dobrej praktyki laboratoryjnej (GLP). Prowadzenie badań farmakokinetycznych w takich warunkach daje możliwość uzyskiwania wiarygodnych, powtarzalnych wyników i dokonywanie porównań z wynikami uzyskiwanymi w innych ośrodkach badawczych. Jednak nie uwzględniają one realiów, w jakich mogą żyć zwierzęta. Ponadto w praktyce leki

podawane są chorym zwierzętom, które często są w różnym wieku i w trakcie leczenia otrzymują karmę. Poniżej omówiono wpływ wieku zwierząt, zakażeń i skarmiania zwierząt na zmianę profilu farmakokinetycznego antybiotyków i innych leków przeciwbakteryjnych, wskazując przy tym na możliwość nieuzyskania zamierzonych efektów terapeutycznych. Ponadto przedstawiono wpływ postaci leku (formulacji) na profil farmakokinetyczny leków przeciwbakteryjnych.

Wpływ wieku zwierząt

Wiek zwierząt i związana z tym aktywność enzymów, rozwój systemów wchłaniania czy też zmiana sposobu odżywiania mogą w istotnym stopniu wpływać na profil farmakokinetyczny stosowanych leków przeciwbakteryjnych. U młodych koni biodostępność (F%), czyli wchłonięta drogą pokarmową dawka amoksycyliny, jest kilkakrotnie większa w porównaniu do F ustalonej dla dorosłych zwierząt (4). Te różnice są jeszcze bardziej widoczne dla cefadroksilu, którego biodostępność u piętnastodniowych źrebiąt ma wartość 99,6%, natomiast u pięciomiesięcznych zaledwie 14,5%. Istotne różnice występują również dla maksymalnych stężeń (C_{maks}) w osoczu, jak również dla pozostałych parametrów farmakokinetycznych (5). Przypuszcza się, że tak istotne różnice wynikają ze zwiększania się, wraz z wiekiem, powierzchni wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Innym istotnym czynnikiem prawdopodobnie jest zmiana sposobu żywienia, zwiększenie ilości paszy zawierającej włóknik oraz zmiana pH treści przewodu pokarmowego.

Natomiast nie zaobserwowano tak istotnych różnic w kinetyce rozmieszczenia cefpodoksymu (cefalosporyna trzeciej generacji) u 7–14-dniowych oraz 3- i 4-miesięcznych źrebiąt a parametrami



Ryc. 1. Zmiany stężenia antybiotyku we krwi po podaniu drogą pokarmową; C_{maks} – najwyższe stężenie leku, t_{maks} – czas, w którym wystąpiło najwyższe stężenie leku, AUC – pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (ilość wchłoniętego leku), $t_{1/2\beta}$ – okres półtrwania eliminacji leku

wyznaczonymi u dorosłych koni. Jedynie u dorosłych zwierząt stwierdzono wyższe wartości C_{maks} (po upływie 0,8 godziny od podania), podczas gdy u młodszych i starszych źrebiąt t_{maks} występowało po 1,7 i 2 godzinach, odpowiednio u młodszych i starszych źrebiąt (6).

Z kolei w badaniach porównawczych przeprowadzonych na cielętach ustalono, że objętość dystrybucji oraz klirens enrofloksacyny były znacząco mniejsze u noworodków w porównaniu do parametrów wyznaczonych dla siedmiodniowych cieląt. Natomiast okres półtrwania eliminacji leku był podobny w obu grupach. Enrofloksacyna była metabolizowana do ciprofloksacyny zarówno przez noworodki, jak i przez starsze zwierzęta, jednak najwyższe stężenie (C_{maks}) metabolitu w osoczu było niższe i wystąpiło znacznie później u nowo narodzonych cieląt. Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że wielkość dawki enrofloksacyny powinna być dostosowywana do wieku zwierząt (7).

Po podaniu oksytetracykliny trzytygodniowym cielętom objętość dystrybucji oraz klirens antybiotyku były odpowiednio dwu- i trzykrotnie większe niż po podaniu dorosłym zwierzętom. Natomiast u nieco starszych (dwunasto- i czternastotygodniowych) cieląt wartości tych parametrów mieściły się w przedziale pomiędzy wartościami wyznaczonymi dla młodszych cieląt i dorosłych krów. Na tej podstawie przyjęto, że dla młodych zwierząt dawki oksytetracykliny powinny być przynajmniej 2 razy większe niż dla dorosłych (8).

W badaniach profilu farmakokinetycznego gentamycyny, które przeprowadzono na jagniętach, cielętach i źrebiętach, wykazano występowanie istotnych różnic w wartościach objętości dystrybucji i klirensu. Również znaczące różnice występowały w wiązaniu gentamycyny *in vitro* przez białka osocza otrzymanego z krwi pobranej od poszczególnych gatunków zwierząt. Uzyskane wyniki sugerują, że nie jest możliwe przenoszenie dawkowania z jednego gatunku na drugi bez wcześniejszych badań (9).

Również badania porównawcze aditoprimu, jednego z analogów trimetoprimu, które przeprowadzono na 3- i 6-miesięcznych prosiętach wskazują na istotne różnice występujące w parametrach farmakokinetycznych u obu grup wiekowych (10).

Wpływ zakażenia

Najprostszą i najtańszą drogą stosowania leków u zwierząt w wielkostadnych fermach przemysłowych jest podawanie ich z wodą lub z paszami. Jednak przy takiej aplikacji leków należy wziąć pod uwagę, że zwierzęta chore dość niechętnie piją wodę lub spożywają pasze, co w konsekwencji

może spowodować, że działanie terapeutyczne może być opóźnione, ograniczone lub, co gorsza, mało skuteczne. U świń, zakażonych *A. pleuropneumoniae* spożycie paszy zawierającej oksytetracyklinę tak gwałtownie spadło, że najwyższe stężenie (C_{maks}) antybiotyku w osoczu było dwukrotnie mniejsze i wystąpiło o 5 godzin później w porównaniu do grupy zdrowych zwierząt, które otrzymywały taką samą paszę (11). Natomiast po zastosowaniu florfenikolu u świń zakażonych *A. pleuropneumoniae* obserwowano szybką i całkowitą absorpcję antybiotyku, szeroką dystrybucję po organizmie i zwolnioną eliminację. Jednak nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w profilu farmakokinetycznym, który wyznaczono dla tego antybiotyku po zastosowaniu u zdrowych, jak i u chorych zwierząt (12).

Problem ograniczonego przyjmowania pasz zaobserwowano również u chorych ryb. W badaniach przeprowadzonych na pstrągach stwierdzono, że zawartości kwasu oksolinowego i oksytetracykliny w osoczu zdrowych ryb były podobne, bez względu na to, czy znajdowały w akwariach (w warunkach laboratoryjnych), czy też w stawach. Natomiast u chorych lub śniętych pstrągów oznaczono zaledwie śladowe zawartości badanych leków (nieco powyżej wykrywalności stosowanych metod oznaczania). Na tej podstawie wysnuto przypuszczenie, że w warunkach hodowlanych przyjmowanie przez chore ryby leków z paszą jest mocno ograniczone (13).

U świń badano wpływ inokulacji *Salmonella* Typhimurium na parametry farmakokinetyczne amoksycyliny. Ustalono, że u zakażonych zwierząt nastąpiło skrócenie czasu wchłaniania antybiotyku, przy jednoczesnym zwiększeniu C_{maks} i zwiększeniu ilości antybiotyku wchłoniętego do krwiobiegu w porównaniu wartości uzyskanych dla grupy zdrowych zwierząt. Ponadto u zakażonych świń występował większy rozrzut wartości poszczególnych parametrów niż u zwierząt zdrowych (14).

Różnice w parametrach farmakokinetycznych enrofloksacyny wystąpiły u kurczaków zdrowych i eksperymentalnie zakażonych *E. coli*. U zakażonych ptaków najwyższe stężenie leku w osoczu wystąpiło później i było niższe w porównaniu do grupy zwierząt zdrowych. Natomiast biodostępność była podobna (15). Podobne różnice zaobserwowano również u kurcząt, którym podawano kwas nalidyksowy (16). Z kolei u kóz, którym podawano cefradynę (cefalosporynę pierwszej generacji) zaobserwowano, że u zakażonych *E. coli* zwierząt, oprócz zmian w czasie występowania i wartości najwyższego stężenia w osoczu, następowała szybsza absorpcja i szybsza eliminacja leku (17). Natomiast

nie zaobserwowano tak wyraźnego wpływu zakażenia *E. coli* na farmakokinetykę florfenikolu u zdrowych i chorych kurcząt (18).

Istotne różnice obserwowano w profilu farmakokinetycznym tylnikozyny, którą podano naturalnie zakażonym i zdrowym owcom. W porównaniu do grupy zdrowych zwierząt u chorych owiec, wszystkie inne parametry, poza czasem (t_{maks}) wykazały istotne statystycznie różnice. Szczególnie wysoka była wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC), co wskazuje na znacznie większą ilość leku wchłanianą przez organizm chorych zwierząt. Taka właściwość jest szczególnie istotna z terapeutycznego punktu widzenia (19). Jednak może to sugerować, że lek pozostaje znacznie dłużej w organizmie zwierzęcym niż dopuszczalne czasy karencji.

Wpływ paszy

Najbardziej skomplikowanym sposobem podawania leków jest droga *per os*, gdyż substancja lecznicza musi we właściwym momencie uwolnić się z formacji i przeniknąć w odpowiedniej ilości do krwiobiegu. Na tym, jak i też na dalszych etapach przemian, jakim ulegają leki w organizmie zwierzęcym, może dochodzić do interakcji z różnymi składnikami paszy, które w znacznym stopniu mogą modyfikować wchłanianie leków (20). Uważa się, że penicyliny, cefalosporyny, tetracykliny i fluorchinolony dla osiągnięcia lepszej biodostępności powinny być zastosowane przed podaniem pasz lub też po upływie jakiegoś czasu od podania pokarmu.

W przypadku podania kurczętom z paszą doksykyliny następuje zmniejszenie jej przyswajalności do 61%, obniżenie całkowitego wchłaniania do krwiobiegu (AUC = 44 µg/ml/h), obniżenie C_{maks} z 4,5 do 3,1 µg/ml, przy wydłużonym t_{maks} do 3,3 godz. (21). Podobnie jest z wchłanianiem enrofloksacyny u świń, kiedy w obecności paszy następuje zmniejszenie przyswajalności do 83%, obniżenie AUC do 24 µg/ml/h i C_{maks} do 1,4 µg/ml, przy wydłużonym t_{maks} do 4,8 godz. (22).

Z kolei obecność paszy w przewodzie pokarmowym świń nie wpływa na biodostępność sulfadiazyny i trimetoprimu, wydłuża jedynie czas ich wchłaniania. Biodostępności obu chemioterapeutyków, sięgające 90%, oraz stężenia C_{maks} w osoczu wskazują, że droga pokarmowa jest właściwym sposobem podawania tych leków u świń (23). Również w przypadku podawania z paszą penicyliny V występujące różnice w wartościach AUC, C_{maks} i t_{maks} nie były istotne statystycznie (24).

Obecność paszy nie wpływała na biodostępność (F) oksytetracykliny, która sięgała zaledwie 3% zarówno u karmionych,

jak i niekarmionych świń. Dla tetracykliny u niekarmionych zwierząt $F = 18\%$, podczas gdy u niekarmionych biodostępność zmniejszyła się do 5% , zaś w przypadku chlorotetracykliny obecność karmy w przewodzie pokarmowym zwierząt nie miała istotnego wpływu na jej biodostępność. Natomiast obecność paszy powodowała wydłużenie czasu wchłaniania tetracyklin. Biodostępność oraz stężenia C_{maks} występujące we krwi wskazują, że po zastosowaniu drogą pokarmową tetracyklin w dawce 40 mg/kg paszy nie jest możliwe uzyskanie stężeń terapeutycznych (25). Również wchłanianie spiramycyny i linkomycyny w znaczącym stopniu zależy od wypełnienia paszą przewodu pokarmowego świń. W obecności paszy biodostępność spiramycyny zmniejszyła się z 60 do 24% , natomiast linkomycyny z 73 do 41% . Również stężenie C_{maks} spiramycyny zmniejszyło się z 5 do $1 \mu\text{g/ml}$, a linkomycyny z 8 do $5 \mu\text{g/ml}$. Na tej podstawie sugeruje się, że zastosowane dawki spiramycyny (55 mg/kg paszy) i linkomycyny (33 mg/kg paszy) nie osiągną terapeutycznych stężeń skierowanych przeciwko szczepom *Mycoplasma*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* i *Pasteurella multocida* (26).

Środowisko soku żołądkowego i niskie pH są czynnikami powodującymi, że niektóre leki, jak np. penicylina G czy erytromycyna, ulegają rozkładowi. Natomiast ampicylina czy amoksycylina nie są już tak wrażliwe na działanie kwasu solnego, podobnie zachowują estry erytromycyny i nowsze generacje makrolidów. Również niektóre leki mogą ulegać wiązaniu przez błonnik w środowisku soku żołądkowego lub soku jelitowego, a to sprawa, że ich wchłanianie z przewodu pokarmowego do krwiobiegu jest ograniczone. Między innymi ampicylina, przy pH 7, wiązana jest przez błonnik w 42% , natomiast w przypadku penicyliny G zarówno w środowisku kwaśnym, jak i zasadowym wiązanie następuje w 90% . Ponadto jednoczesne podawanie środków alkalinizujących wraz z penicylinami czy też sulfonamidami będzie ograniczało ich wchłanianie; z kolei obecność leków zakwaszających środowisko przewodu pokarmowego będzie korzystnie wpływać na ich przyswajanie. Obecne w paszach jony metali, trwale wiążąc się z tetracyklinami bądź fluorochinolonomi, tworzą trudno wchłaniające się kompleksy, a powinowactwo jonów do obu grup leków układu się w następującej kolejności: $\text{Fe}^{3+} > \text{Al}^{3+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Fe}^{2+} > \text{Zn}^{2+}$. Również w obecności jonów wapnia następuje zmniejszenie wartości istotnych z terapeutycznego punktu widzenia parametrów farmakokinetycznych – C_{maks} i AUC oraz wydłużenie okresu eliminacji (27). Obecność magnezu i wapnia w wodzie podawanej kurczętom wraz z enrofloksacyną

powoduje znaczne zmniejszenie wartości C_{maks} i AUC oraz wydłużenie okresu jej eliminacji (28).

Wpływ postaci leku

Na zachowanie się leku w organizmie zwierzęcym istotny wpływ ma również postać leku, a więc substancje wchodzące w skład podłoża (*vehiculum*), jak również przygotowanie i wielkość cząsteczek substancji czynnej. Porównując dwie formułacje przygotowane z cefaleksyną jako substancją czynną, wykazano istotne różnice w parametrach farmakokinetycznych po zastosowaniu u psów (29). Natomiast badania przeprowadzone z jedną z nowych formułacji amoksycyliny wykazały zbieżność uzyskiwanych parametrów z wynikami uzyskiwanymi przez innych autorów (30). Z kolei przygotowanie mikrokryształicznych cząsteczek amoksycyliny znacznie poprawiło jej wskaźniki farmakokinetyczne w porównaniu do klasycznej postaci substancji czynnej, między innymi biodostępność (F) wzrosła do 154% (31).

Trzy podstawowe parametry C_{maks} , t_{maks} i AUC służą do ustalania biorównoważności weterynaryjnych leków odtwórczych (generycznych), które mogą być stosowane w wymiennie z lekiem oryginalnym. Ocena parametrów farmakokinetycznych wykonuje się metodą analizy wariancji po logarytmowaniu danych. Za biorównoważne uważa się te leki, dla których stosunek wyznaczonych parametrów leku odtwórczego i leku referencyjnego mieści się w zakresie $80\text{--}120\%$, przy poziomie ufności 90% (32). Po domięśniowym podaniu owcom dwóch produktów leczniczych zawierających tetracyklinę o przedłużonym działaniu uzyskano statystycznie zgodne wartości C_{maks} i AUC, co wskazywało na równoważność farmakokinetyczną leków, referencyjnego i odtwórczego (33). Podobne wyniki uzyskano również po domięśniowym podaniu świniom oksytetracykliny w formułacji o przedłużonym działaniu (34). W badaniach 4 produktów leczniczych przystosowanych do podawania enrofloksacyny z wodą u drobiu wykazano ich równoważność z produktem referencyjnym (35). Natomiast dla tej samej substancji czynnej wykazano brak równoważności z produktem referencyjnym po zastosowaniu u krów (36).

Podsumowanie

W świetle przeprowadzonych rozważań można stwierdzić, że we współczesnej antybiotykoterapii przy wyborze antybiotyku powinno się uwzględniać nie tylko aktywność oraz szerokie spektrum działania przeciwbakteryjnego, a także parametry farmakokinetyczne wskazujące na

wchłanianie z miejsca podania, zapewniające adekwatne ilości leku, docierające do krążenia ogólnego oraz przenikanie do płynów i tkanek organizmu, warunkujące terapeutyczne stężenie antybiotyku w miejscu działania.

Przedstawione tu czynniki (wiek zwierząt, zakażenia, obecność paszy czy postać farmaceutyczna produktu leczniczego) modyfikują profil farmakokinetyczny, a przez to mogą wpływać na brak efektywnego leczenia lub wystąpienie niepożądanych działań.

Piśmiennictwo

1. Szymura-Oleksiak J.: Czynniki farmakokinetyczne i farmakodynamiczne w optymalizacji antybiotykoterapii. *Farmacja Polska* 1997, **53**, 147-152.
2. Danysz A., Jeljaszewicz J., Meszaros J.: *Podstawy chemioterapii*. PZWL, Warszawa 1983.
3. Lees P., Alibadi F.S.: Rational dosing of antibacterial drugs: animals versus humans. *Internat. J. Antimicrob. Agents* 2002, **19**, 269-284.
4. Sarasola P., Mc Kellar Q.A.: Ampicillin and its congener prodrugs in the horse. *Br. Vet. J.* 1994, **150**, 173-187.
5. Duffee N.E., Stang B.E., Schaeffer D.J.: The pharmacokinetics of cefadroxil over a range of oral doses and animal ages in the foal. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 1997, **20**, 427-433.
6. Carrillo N.A., Giger S., Gronwall R.R., Brown M.P., Merritt K., O'Kelley J.J.: Disposition of orally administered cefopodoxim proxetil in foals and adult horses and minimum inhibitory concentration of the drug against common bacterial pathogens of horses. *Amer. J. Vet. Res.* 2005, **66**, 30-35.
7. Kaartinen L., Pyorala S., Moilanen M., Raisanen S.: Pharmacokinetics of enrofloxacin in newborn and one-week-old calves. *J. vet. Pharmacol., Therap.* 1997, **20**, 479-482.
8. Nouws J.F., van Ginneken C.A., Ziv G.: Age-dependent pharmacokinetics of oxytetracycline in ruminants. *J. vet. Pharmacol., Therap.* 1983, **6**, 59-66.
9. Abo El Sooud K.: Comparative disposition kinetics and plasma protein binding of gentamicin sulphate in three juvenile animal species. *J. Vet. Med. A, Physiol. Pathol. Clin. Med.* 2003, **50**, 196-200.
10. Riond J.-L., Riond P., Muller P., Wanner M.: The influence of age the pharmacokinetics of aditoprim in pigs after intravenous and oral administration. *Vet. Res. Comm.* 1992, **16**, 355-364.
11. Pijpers A., Schoevers E.J., van Gogh H., van Leengoed L.A.M.G., Visser I.J.R., van Miert A.S.J.P.A.M., Verheijden J.H.M.: The influence of disease on feed and water consumption and on pharmacokinetics of orally administered oxytetracycline in pigs. *J. Amin. Sci.* 1991, **69**, 2947-2954.
12. Lui J., Fung K.-E., Chen Z., Zeng Z., Zhang J.: Pharmacokinetics of florfenicol in healthy pigs and in pigs experimentally infected with *Actinobacillus pleuropneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemotherap.* 2003, **47**, 820-823.
13. Hustveld S.O., Storebakken T., Salte R.: Does oral administration of oxolinic acid or oxytetracycline affect intake of rainbow trout? *Aquaculture* 1991, **92**, 109-113.
14. Agerso H., Friis Ch., Nielsen J.P.: Pharmacokinetics and tissue distribution of amoxicillin in healthy and *Salmonella* Typhimurium-inoculated pigs. *Am. J. Vet. Res.* 2000, **61**, 992-996.
15. Soliman G.A.: Tissue distribution and disposition kinetics of enrofloxacin in healthy and *E. coli* infected broilers. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.* 2000, **107**, 23-27.
16. Atef M., Youssef, S.A.H., Amer A.M.M., El-Banna H.A.-H.: Influence of *E. coli* infection on the disposition kinetics of nalidixic acid in broiler chickens. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.* 1992, **99**, 140-143.
17. El-Sayed M.G.A., Atef M., El-Komy A.A.A.: Disposition kinetics of cephradine in normal and *Escherichia coli* infected goats. *Dtsch. Tierarztl. Wschr.* 1994, **101**, 56-60.
18. Shen J., Wu X., Hu D., Jiang H.: Pharmacokinetics of florfenicol in healthy and *Escherichia coli*-infected broiler chickens. *Res. Vet. Sci.* 2002, **73**, 137-140.
19. Naccari F., Giofre E., Pellegrino M., Calo M., Licata P., Carli S.: Effectiveness and kinetic behaviour of tilmosin in the treatment of respiratory infections in sheep. *Vet. Rec.* 2001, **148**, 773-776.

20. Gertig H.: Interakcje leków ze składnikami żywności. *Bromat. Chem. Toksykol.* 1997, **30**, 1-7.
21. Laczay P., Semjen G., Lehel J., Nagy G.: Pharmacokinetics and bioavailability of doxycycline in fasted and non-fasted broiler chicken. *Acta Vet. Hung.* 2001, **49**, 31-37.
22. Nielsen P., Gyrd-Hausen N.: Bioavailability of enrofloxacin after oral administration to fed and fasted pigs. *Pharmacol. Toxicol.* 1997, **80**, 246-250.
23. Nielsen P., Gyrd-Hausen N.: Oral bioavailability of sulphadiazine and trimetoprim in fed and fasted pigs. *Res. Vet. Sci.* 1994, **56**, 148-152.
24. Nielsen P., Gyrd-Hausen N.: Bioavailability of penicillin V after oral administration to fed and fasted pigs. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 1994, **17**, 160-162.
25. Nielsen P., Gyrd-Hansen N.: Bioavailability of oxytetracycline, tetracycline and chlortetracycline after oral administration to fed and fasted pigs. *J. Vet. Pharmacol, Therap.* 1996, **19**, 305-311.
26. Nielsen P., Gyrd-Hansen N.: Bioavailability of spiramycin and lincomycin after oral administration to feed and fasted pigs. *J. Vet. Pharmacol, Therap.* 1998, **21**, 251-256.
27. Aquilera R., Gutierrez O.L., Sumano L.H.: Enhancement of enrofloxacin serum antibacterial activity by calcium primed broilers. *Res. Vet. Sci.* 2007, **82**, 80-84.
28. Sumano L.H., Gutierrez O.L., Aquilera R., Rosiles M.R., Bernard B.M., Gracia M.J.: Influence of hard water on the bioavailability of enrofloxacin in broilers. *Poultry Sci.* 2004, **83**, 726-731.
29. M. Rebuelto, Montoya L., Kreil V., Ambros L., Waxman S., Albarellos G., Hallu R.: Pharmacokinetics of two once-daily parenteral cephalexin formulations in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2005, **28**, 419-423.
30. Hernandez E., Rey R., Puig M., Garcia M.A., Solans C., Bregante M.A.: Pharmacokinetics and residues of a new oral amoxicillin formulation in piglets. A preliminary study. *Vet. J.* 2005, **170**, 237-242.
31. Anfonssi P., Zaghini A., Grassigli G., Menotta S., Fedrizzi G.: relative oral bioavailability of microgranulated amoxicillin in pigs. *J. Vet. Pharmacol, Therap.* 2002, **25**, 329-334.
32. Posyniak A., Żmudzki J., Niedzielska J., Biernacki B.: Bioequivalence study of two formulations of enrofloxacin following oral administration in chickens. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.* 2001, **45**, 353-358.
33. Ozdemir N., Yildirim M.: Bioequivalence study of two long-acting oxytetracycline formulations in sheep. *Vet. Res. Comm.*, 30, **8**, 929-934, 2006.
34. El Korci G., Prats c., Arboix M., Perez B.: Disposition of oxytetracycline in pigs after i.m. administration of long-acting formulations. *J. vet. Pharmacol, Therap.* 2001, **24**, 247-250.
35. Sumano L.H., Gutierrez O.L., Zamora M.A.: Bioequivalence of four preparations of enrofloxacin in poultry. *J. Vet. Pharmacol. Therap.* 2001, **24**, 309-313.
36. Sumano L.H., Ocampo C.L., Gutierrez O.L.: Non-bioequivalence of various trademarks of enrofloxacin and Baytril in cows. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* 2001, **7**, 311-4.

Prof. dr hab. Andrzej Posyniak, Państwowy Instytut Weterynaryjny, Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy