

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob nach oraler oder subkutaner Applikation von Enrofloxacin eine ausreichend hohe Konzentration dieses Wirkstoffes sowie seines Hauptmetaboliten Ciprofloxacin im Knochen von Hunden nachzuweisen ist. Zum Vergleich wurden von den untersuchten Hunden auch die Plasmakonzentrationen gemessen. Um die Wirksamkeit des Antibiotikums in Abhängigkeit von der Zeit und dem Gesundheitszustand des Patienten zu differenzieren, wurden vier verschiedene Gruppen gebildet. Gruppe I wurde 4 Stunden vor Entnahme der Knochen- bzw. Plasmaproben einmalig mit 10 mg/kg Enrofloxacin behandelt. Gruppe II wurde einmal täglich über drei Tage mit 10 mg/kg Enrofloxacin behandelt. Gruppe III wurde in drei Untergruppen unterteilt, in denen die Hunde jeweils 6, 12 oder 24 Stunden vor Probennahme einmalig mit 10 mg/kg Enrofloxacin behandelt wurden. Die Tiere der Gruppe IV wurden ebenso wie die Tiere der Gruppe I einmalig 4 Stunden vor Probennahme mit 10 mg/kg Enrofloxacin behandelt. Der Unterschied zur Gruppe I bestand darin, daß die Tiere der Gruppe IV an einer Osteomyelitis litten. Mit Ausnahme der Gruppe IV waren die anderen Gruppen aus klinisch gesunden Hunden zusammengesetzt, die aufgrund frischer Frakturen oder Gelenkerkrankungen operiert werden mußten.

Die Konzentrationen von Enrofloxacin, der Muttersubstanz, und Ciprofloxacin, dem aktiven Hauptmetaboliten wurden mit Hilfe der HPLC gemessen.

Die gemessenen Enrofloxacingehalte lagen bei den Gruppen I, II und IV im Mittel über der für die typischen Osteomyelitiserreger (*Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae* sp.) ermittelten minimalen Hemmstoffkonzentration von 0,5 µg/g bzw. µg/ml. Die gemessenen Wirkstoffgehalte in den Untergruppen der Gruppe III waren nur im Fall der Untergruppen mit 6 Stunden und 12 Stunden, hierbei allerdings nur nach Addition der beiden Konzentrationen, zurückliegender Enrofloxacinbehandlung ausreichend hoch. Die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen von Enrofloxacin und Ciprofloxacin 24 Stunden nach Applikation reichen auch nach Addition der beiden Wirkstoffgehalte nicht mehr für eine effektive Bekämpfung der typischen Knocheninfektionserreger aus. Hieraus wird deutlich, daß in einem Zeitraum von 12 bis 24 Stunden nach einmaliger Behandlung mit Enrofloxacin die Metabolisierung des Enrofloxacins sowie die Ausscheidung der abgebauten Substanzen zu einer deutlichen Reduzierung der Konzentration der aktiven Wirkstoffe führt.

Neben der *In-vivo*-Untersuchung wurde geprüft, inwieweit an isolierten Organteilen repräsentative Ergebnisse gewonnen werden konnten. Hierzu wurden Perfusionsstudien an isolierten Hundextremitäten durchgeführt. In diesen Untersuchungen wurden die Hinterextremitäten von Hunden isoliert und perfundiert. Die Perfusion wurde mit einer die Substanzen Enro- und Ciprofloxacin enthaltenden Tyrodelösung durchgeführt, die eine systemische intravenöse Behandlung mit Enrofloxacin simulieren sollte. Anschließend wurden Knochenproben an ausgewählten Stellen des Oberschenkelknochens nach 2, 4 und 6 Stunden entnommen. Die nach 2stündiger Perfusion gemessenen Konzentrationen entsprachen den Maximalgehalten der bekannten Kinetik. Mit zunehmendem Verlauf der Perfusion nahmen auch die gemessenen Konzentrationen an den Probestellen für 4 bzw. 6 Stunden ab. Auffallend war jedoch eine höhere Ciprofloxacin-Konzentration im Vergleich zum Enrofloxacingehalt in einigen Knochenproben, was auf eine verbesserte Penetration des Ciprofloxacins in das Knochengewebe schließen läßt.

7. Summary

Matthias Vick

Pharmacokinetic studies on enrofloxacin and ciprofloxacin with consideration of their concentration in the canine bone

The aim of the present study was to examine if an adequate concentration of orally or subcutaneously applied enrofloxacin or its main metabolite ciprofloxacin can be obtained in the canine bone. For comparison, the serum concentrations of both drugs were determined in all dogs. To differentiate the efficacy of the antibiotic depending on the time of application and the state of health of the treated dogs, four different patient groups were formed.

Group I was treated once with a dosage of 10 mg/kg enrofloxacin 4 hours before taking the bone and serum samples. Group II was treated once a day over a period of 3 days with 10 mg/kg enrofloxacin. Group III was further divided into three subgroups in which the dogs were treated 6, 12, and 24 hours before taking the samples. The dogs of group IV were treated like the ones in group I, with the only difference that they were suffering from an infectious disease of the bone (osteomyelitis). With the exception of group IV all other groups consisted of healthy dogs that were surgically treated because of either acute (e.g. fractures) or less acute (e.g. fractures of the cruciate ligament) illness.

The concentrations of enrofloxacin and ciprofloxacin were determined with high pressure liquid chromatography (hplc).

The measured average concentrations of enrofloxacin in groups I, II and IV were higher than the minimal inhibitory concentration for enrofloxacin of the most common osteomyelitis causing bacteria (*Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*) from up to 0.5 µg/g or 0.5 µg/ml.

The determined concentrations in group III were only in the subgroup treated 6 hours and 12 hours -after addition of the two antibiotic concentrations- before surgery higher than the minimal inhibitory concentration. Concentration rates in subgroup 24 hours after treatment with enrofloxacin could not reach the appropriate minimal inhibitory concentration of 0.5 µg/g or 0.5 µg/ml. It becomes clear that in these two subgroups with a time period between 12

and 24 hours after application of the drug the metabolization and excretion of enrofloxacin predominated, which led to a significant decrease in the drug concentration.

Furthermore, informing perfusion trials were performed on isolated hindlimbs of dogs. The perfusion was done with a Tyrode solution that contained enrofloxacin and ciprofloxacin to simulate systemic intravenous treatment. The drug concentrations were changed every hour over a time period of 6 hours to simulate the normal decrease in drug concentration. After 2, 4, and 6 hours during the running perfusion bone samples were taken and the concentrations of the two drugs were determined with high pressure liquid chromatography. The measured drug concentrations after 2 hours corresponded with already published data as well as the data from the own *in-vitro* trials. Four and six hours after beginning of perfusion the measured data decreased as expected at the following two sample sites.

Of notice however was the higher concentration of ciprofloxacin, which is the main metabolite, compared with enrofloxacin in some bone samples. This observation might be a hint to a better penetration of ciprofloxacin into the osseous tissue.