

Determinarea perioadei de tratament cu tiamulin a porcilor stabilită prin studii farmacocinetice

Therapy period determination in swine treated with tiamulin established by pharmacokinetic studies

Trifan V., Aura Rotaru, Oancea A¹
¹Crida Pharm București

Rezumat

Tiamulinul este un antibiotic care aparține grupei pleuromutilinelor, cu activitate dovedită foarte buna contra genurilor bacteriene *Mycoplasma*, *Brachyspira* și *Haemophyllus*.

Prezentul studiu pentru determinarea reziduurilor de tiamulin în carnea de porc a fost efectuat pentru a se stabili timpul de așteptare pentru produsul Crida Pharm București: Tiagen 80% tiamulin fumarat pulbere. Se propune stabilirea timpului în care reziduurile de tiamulin din carnea de porc ating valori mai mici decât MRL-urile stabilite de către Comunitatea Europeană

Studiul depleției tiamulinului s-a realizat pe 12 porci clinic sănătoși cu greutatea medie de 90 kg la care s-a administrat Tiagen 80% în doza de 8-12 mg/kgc./zi timp de 5 zile consecutiv.

Studiul a relevat că după șapte zile concentrația tiamulinului în carne a fost mai mică decât MRL-ul admis (100g/kgc.) iar valoarea maximă a concentrației reziduale a fost de 2,20 mg/kgc.

Cuvinte cheie: tiamulin, farmacocinetica, reziduuri, determinare, porc

Tiamulin is a Pleuromutiline antibiotic with proven very good activity against *Mycoplasma*, *Brachyspira* and *Haemophyllus* bacterial species.

The aim of present study, for the determination of tiamulin residues in pork meat, was to ascertain the interdiction time for the new product, Tiagen 80% tiamulin fumarate soluble powder made by Crida Pharm Bucharest. It is proposed the temporal follow of tiamulin's residues decreasing tendency in pork meat to values under EC admitted MRL's values.

The tiamulin's depletion study was accomplished in 12 healthy pigs of 90 kg each, to whom Tiagen 80 soluble powder was administrated in doses of 8 – 12 /kg x b.w.⁻¹ for five consecutive days.

Survey revealed that after seven days from treatments the tiamulin concentration in pig meat was lower than the admitted limit (100g x kg.b.w.⁻¹) and the highest residual concentration was of 2.20 mg x kg. b.w.⁻¹.

Key words: tiamulin, pharmacokinetic, residues determination, pork

Tiamulinul (C₂₈H₄₇NO₄S·C₄H₄O₄)

Este un antibiotic bacteriostatic, (carboxipenicilin), semisintetic, care aparține grupei pleuromutilinelor (fig. 1).

Acesta are o foarte buna acțiune contra *Mycoplasma*, *Brachyspira* și *Hemophilus*.

Sub forma de fumarat este solubil și poate fi administrat în apa de baut.

Trebuie sublinat faptul că tiamulinul este probabil cel mai bun agent antimicrobian contra lui *Brachyspira hyodysenteriae* (microorganismul care determină dizenteria suină).

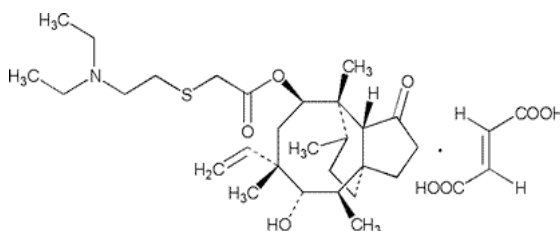


Fig. 1 Structura spațială a tiamulinului

Farmacocinetica

Tiamulinul este bine absorbit (85% la porc și > 90% pentru speciile păsări, șobolani și câini).

După administrarea orală este rapid distribuit în țesuturi fiind regăsit la o concentrație mare în plămâni.

Peak-ul plasmatic este atins după 2-4 ore de la administrare.

Concentrația de tiamulin în plaman de 8 micrograme/g a fost constantă între 2 și 8 ore de la administrare. La 32 de ore de la administrare valoarea concentrației este de aproape 4 micrograme/g.

Biotransformare și Excreție

Tipic pentru tiamulin este faptul că 90% din doza administrată este eliminată.

Tiamulinul este metabolizat în mai mult de 20 de metaboliti, unii dintre ei având activitate antibacteriană. Aproape 30% din acești metaboliti sunt eliminați prin urină, iar restul prin fecale.

Obiective

Studiul pentru determinarea reziduurilor de tiamulin în carnea de porc a fost efectuat pentru a stabili timpul de așteptare pentru produsul Crida Pham: **Tiagen 80%** -pulbere hidrosolubilă (care conține tiamulin fumarat 80%).

Studiul propune determinarea timpului în care reziduurile de tiamulin din carnea de porc au ajuns mai mici decât MRL-urile stabilite de Comunitatea Europeană¹. Lucrarea se înscrie în preocupările colectivului și europene pe această temă (1, 2, 3, 4, 5).

Materiale și metode

Metoda:

Solutia etalon:

100 mg tiamulin hidrogen fumarat a fost dizolvat în 50 ml de acid tartric. 5 ml din această soluție a fost adusă cu același solvent în alt balon de 50 ml. Concentrația = 200 μg/ml.

Condiții de lucru:

- Coloana NUCLEOSIL C18: 5 μm (150 x 4,6 mm);

Faza mobilă:

- 50ml Methanol HPLC grade: 32ml
Acetonitril : 18ml Na₂CO₃ 1‰;
- Debit: 0,75 ml/min;
- Lungime de undă: 242nm
TR: 6,0 minute.

Proba:

125 mg proba s-a dizolvat în 50 ml de acid tartric. 5 ml din această soluție a fost adusă cu același solvent într-un balon de 50 ml.

Animalele:

Experimentul s-a desfășurat la Agro Sud Oltenita. Înaintea experimentului animalele au fost acomodate timp de 15 zile.

Studiul depleției tiamulinului s-a realizat pe 12 porci clinic sănătoși cu greutatea medie de 90 kg. Aceștia au fost hrăniți cu furaj concentrat medicamentat și primit apă la discreție.

Dozaj: Tiagen 80%, 8-12 mg/kg/zi timp de 5 zile consecutiv.

Prelevarea probelor:

Cate doi porci au fost sacrificați în zilele: 1- 2- 3 - 5- 6 și respectiv 7.

Depleția reziduurilor în țesuturi:

- țesutul țintă: mușchi;
- marker metabolic: tiamulin. UM = mg/kgc

Țesut / zi mg / kgc	1	2	3	4	5	6	7
	1.14	-	0,59	-	0,23	0,104	0,067

Rezultate și discuții

Cea mai bună reprezentare a rezultatelor obținute este o ecuație exponențială.

Ecuația folosită în acest caz a fost:

$$y = 2,2014e^{-0,4771x}$$

Ziua sacrificării	Tiamulin	Valori din ecuație
1	1,1445	1,365
2		0,847
3	0,596	0,527
4		0,330
5	0,226	0,204
6	0,104	0,212
7	0,067	0,078

Cantitatea și fracția eliminată

Ziua sacrificării	Timp (ore)	Cantitatea de reziduuri în corp	Cantitate eliminată	Fracție eliminată
1	24	1,365	0	-
2	48	0,847	0,518	0,38
3	72	0,527	0,320	0,38
4	96	0,330	0,197	0,38
5	120	0,204	0,126	0,38
6	144	0,121	0,083	0,40
7	168	0,078	0,034	0,39

Determinarea cantității de tiamulin în carne cu o zi înainte de sacrificare:

Raport	Valori
2/1	0,62
3/2	0,62
4/3	0,62
5/4	0,62
6/5	0,60
7/6	0,64
	M=0,62

Dacă utilizăm valoarea medie a concentrației de reziduuri din prima zi;

$1,365/0,62 = 2,20$ mg tiamulin regăsit într-un kg de carne înainte de sacrificare; 2,20 mg tiamulin este cantitatea maximă de reziduuri în ultima zi de tratament;

$$C_{\max} = 2,20 \text{ mg/kg.}$$

Astfel tabelul devine:

Ziua sacrificării	Timp (ore)	Cantitatea de reziduuri din corp	Cantitatea eliminată	Fracția eliminată
0	0	2,20		
1	24	1,365	0,655	0,35
2	48	0,847	0,518	0,38
3	72	0,527	0,320	0,38
4	96	0,330	0,197	0,38
5	120	0,204	0,126	0,38
6	144	0,121	0,083	0,40
7	168	0,078	0,034	0,39

Timpul pentru a atinge starea de regim staționar este de la 4 la 5 perioade de $T_{1/2}$ (figura 1)

¹ MRL-urile aprobate de către EMEA sunt de **100 mcg/g** pentru mușchi și **500 mcg/g** pentru ficat

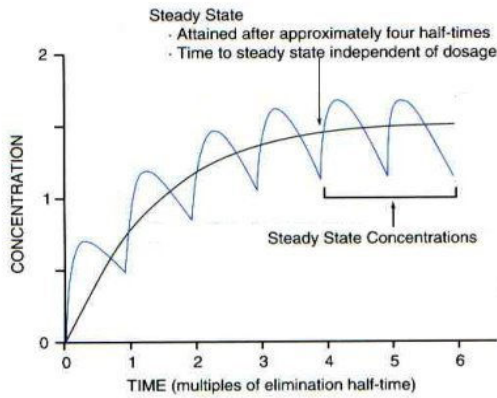


Fig. 1. Steady State pentru Tiagen 80%

Zile de tratament

Determinarea ($T_{1/2}$)

$$T_{1/2} = \ln 2 / K_{el}$$

$$T_{1/2} = 0,693 / 0,38 = 1,8 = 42 \text{ ore};$$

Starea de *steady state* (echilibru dinamic) este de obicei atinsă după 4-5 cicluri de $T_{1/2}$, în acest caz: $42 \text{ ore} \times 4 = 168 \text{ ore} / 24 \text{ ore} = 7 \text{ zile}$ de tratament.

Concluzii

1. După șapte zile concentrația tiamulinului în carne este mai mică decât $MRL = 100 \text{ g/kgc}$;
2. $C_{max} = 2.20 \text{ mg/kg}$;
3. Rata de eliminare a fracțiunilor a fost de $t = 0,38$

BIBLIOGRAFIE

1. Crivineanu, Maria, Trifan, V. Paraschiv, G. Crivineanu Delia (2008). Tiamulin residue depletion in poultry fat and skin; Bull USAMV. Veterinary Medicine 65(1) 301-304.
2. Glossop, C., Whitehead, A., Ripley, P., Burch, D.G.S. and Fisch, R. (2000) Evaluation of the efficacy of Econor (valnemulin hydrochloride) in the prevention of naturally-occurring porcine colonic spirochaetosis. *Proceedings 16th International Pig Veterinary Society Congress*, Melbourne, Australia, p 12
3. McKellar Q.A., Escala, J, Szancer, R.J. (2004) Plasma and tissue kinetic study of tiamulin (Tiamutin®) in pigs. *Proceedings. 18th IPVS Congress*, Hamburg, Germany. Vol. 2, p. 563.
4. Stipkovits L., Biro J., Szathmary S., Klein U. (2004). Sensitivity testing of Mycoplasma pathogens to antimicrobials. *Proc. 18th IPVS Congress*, Hamburg, Germany Vol.2 p.518
5. Taylor, D.J. (2004) Treatment of *Actinobacillus pleuropneumoniae* (APP) infection by water medication with tiamulin. *Proceedings. 18th IPVS Congress*, Hamburg, Germany. Vol. 2, p. 509.