

ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA

VOL. XXV, 11

SECTIO DD

1970

Z Katedry Farmakologii Wydziału Weterynaryjnego WSR w Lublinie

Kierownik: prof. dr habil. Grzegorz Staśkiewicz

Grzegorz STAŚKIEWICZ, Zbigniew ROLINSKI,
Halina FIDECKA

Stężenia sulfisoksazolu we krwi kur

Концентрация сульфисоксазола в крови кур

Sulfisoxazole Concentrations in the Blood of Hens

Sulfisoksazol (Amidoxal, Gantrisin, Gantrosan, Soxisol, Sulfazin, Sulfafurazol), zsyntetyzowany w r. 1947 przez Wuesta i Hoffer'a, jest białym lub żółtawym, bezwonny, krystalicznym proszkiem o słabo gorzkawym smaku. Jeden gram tego sulfonamidu rozpuszcza się w ok. 6700 ml wody lub w ok. 10 ml wrzącego alkoholu; sulfisoksazol rozpuszcza się łatwo w rozcieńczonym kwasie solnym. Punkt topnienia tego związku waha się w granicach 192—195°. DL_{50} sulfisoksazolu dla myszy *per os* wynosi 10 g/kg wagi.

Sulfisoksazol jest szybko resorbowany z przewodu pokarmowego. Jest on znacznie szybciej wydalany przez nerki niż sulfadiazyna, sulfamerazyna czy sulfametazyna (9). Z tego też powodu stężenia jego we krwi są nieco niższe aniżeli stężenia uzyskane po takich samych dawkach każdego z wymienionych preparatów.

Rozpuszczalność sulfisoksazolu w moczu wzrasta z 60 mg/100 ml przy pH 5,4 do 327 mg/100 ml przy pH 6,14 (13). Zacetylowana postać sulfisoksazolu jest słabiej rozpuszczalna niż postać wolna; 70% leku wydalone jest w postaci wolnej. Możliwość wykrystalizowania sulfisoksazolu jest znacznie mniejsza aniżeli innych sulfonamidów (13).

Sulfisoksazol posiada działanie antybakteryjne podobne do innych sulfonamidów, hamuje wzrost drobnoustrojów Gram-dodatnich, jak i niektórych Gram-ujemnych. Z powodu stosunkowo dobrej rozpuszczalności również w moczu kwaśnym i wysokiej aktywności przeciwbakteryjnej sulfisoksazol jest szczególnie wskazany w infekcjach dróg moczowych (3). Carroll i wsp. (4) uważają, że sulfisoksazol w zakażeniach dróg moczowych, wywołanych przez *Proteus*, jest sulfonamidem z wyboru. Stwierdzono, że lek jest skuteczny także przeciwko *E. coli* i *Alcaligenes* oraz średnio aktywny przeciwko *Aerobacter* i *Para-coli bacillus*. Nie jest skuteczny w infekcjach wywołanych przez *Pseudomonas* i *Streptococcus faecalis* (4). Steward (11) uzyskał dobre wyniki leczenia 100 pacjentów z infek-

cjami dróg moczowych (*cystitis*, *pyelonephritis*). Bigler i Thomas (2) stosowali sulfisoksazol z powodzeniem u 71 dzieci od 7 miesięcy do 11 lat przy *tonsillitis*, *lobar pneumonia* i *bronchopneumonia*, *otitis media* i infekcjach dróg moczowych.

Komplikacje nerkowe po sulfisoksazolu występują bardzo rzadko. Carroll i wsp. (4) stwierdzili, że przy przyjmowaniu tego sulfonamidu nie jest konieczne picie płynów albo alkalizowanie moczu, Thompson (14) doniósł o hematurii u 5 i leukopenii u 7 z 26 pacjentów leczonych sulfisoksazolem. Toksyczne działanie na skórę i układ hematopoetyczny są potencjalnie takie same jak przy innych sulfonamidach.

W lecznictwie weterynaryjnym sulfisoksazol nie znalazł tak szerokiego zastosowania jak sulfametazyna. Zalecany jest głównie w zakażeniach dróg moczowych wywołanych przez *E. coli*, *Proteus vulgaris*, Gram-dodatnie ziarniaki (3). Według Eddsa i wsp. (6) sulfisoksazol wykazuje skuteczne działanie przy kokcydiozie, tyfusie, cholerze drobiu oraz przy zakaźnej zanokcicy, chorobie transportowej i zapaleniu płuc u bydła. Sulfisoksazol jest zalecany w chorobach infekcyjnych u zwierząt mięsożernych i cieląt (8).

Miklovich i Pellerdy (10) przebadali skuteczność 10 preparatów sulfonamidowych podawanych w postaci 20% zawiesiny wodnej podskórnie u 125 królików zakażonych oocystami *E. stiedae* i wykazali małą skuteczność sulfisoksazolu.

Dawkowanie sulfisoksazolu wynosi dla wszystkich gatunków zwierząt: dawka początkowa 0,2 g/kg, dawka podtrzymująca 0,1 g/kg co 12 godz. (3).

Celem przeprowadzonych badań było ustalenie stężeń leku we krwi kur po stosowaniu *per os* sulfisoksazolu.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono na 20 kurach rasy Leghorn o wadze 1,95–2,80 kg. Do badań użyto sulfisoksazolu produkcji krajowej (Amidoxal-Polfa, seria 10865). Kury otrzymywały sulfonamid *per os* w jednorazowych dawkach 0,15 g/kg i 0,25 g/kg. Sulfisoksazol podawano również z karmą w dwu stężeniach: 0,25% i 0,5% przez 3 kolejne dni. Stężenie wolnej postaci sulfisoksazolu oznaczono metodą Morrisa (fotometr Pulfricha, filtr S47). Oznaczenia wykonano po jednorazowej dawce 0,15 g/kg po upływie 1, 4, 6 godz., po jednorazowej dawce 0,25 g/kg po upływie 1, 3, 4, 8 i 10 godz. Po stosowaniu z karmą zawierającą 0,25% i 0,5% sulfisoksazolu oznaczano stężenia po 6, 12, 24, 36, 48 i 60 godz.

WYNIKI I DYSKUSJA

Stężenia wolnej postaci sulfisoksazolu, wyrażone w mg%, we krwi kur przedstawiono w tab. 1, 2 i 3.

Sulfisoksazol u drobiu po podaniu doustnym szybko się wchłania i po 1 godz. od podania zapewnia stosunkowo wysokie stężenie bakteriostatyczne we krwi. Jednorazowa doustna dawka 0,15 g/kg zapewnia utrzymywanie się stężenia bakteriostatycznego powyżej 3 mg% przez 6 godz., a jednorazowa dawka — 0,25 g/kg przez 10 godz. Sulfisoksazol

Tab. 1. Stężenie sulfisoksazolu we krwi kur po podaniu doustnym dawki 0,15 g/kg, wyrażone w mg%

Sulfisoxazole concentration (in mg%) in the blood of hens after its per os administration in the dose of 0.15 g/kg

Nr kury	Godziny po podaniu		
	1	4	6
1	4,07	0,96	1,94
2	9,96	3,89	2,73
3	8,99	2,85	1,76
4	18,36	7,39	2,54
5	13,65	5,71	3,68
6	15,12	16,41	13,46
7	8,30	0,80	0,53
8	6,91	1,65	0,70
Średnio	10,67	4,95	3,41

Tab. 2. Stężenie sulfisoksazolu we krwi kur po podaniu doustnym dawki 0,25 g/kg, wyrażone w mg%

Sulfisoxazole concentration (in mg%) in the blood of hens after its per os administration in the dose of 0.25 g/kg

Nr kury	Godziny po podaniu			
	1	4	8	10
1	9,91	7,62	7,75	7,47
2	21,82	7,25	7,56	7,56
3	33,54	7,25	3,45	3,60
4	30,07	7,25	2,18	2,36
5	18,25	—	4,28	—
6	1,02	—	4,46	—
7	8,77	—	2,04	—
8	41,85	16,74	2,66	2,66
9	1,67	6,69	2,66	5,70
10	5,64	5,20	2,41	2,79
Średnio	17,254	8,28	3,945	4,59

stosowany z karmą w stężeniu 0,25% przez 3 kolejne dni nie zapewnia ciągłości poziomu bakteriostatycznego powyżej 3 mg%, uzyskano natomiast taki poziom po podawaniu karmy zawierającej 0,5% sulfonamidu.

Z uwagi na stosunkowo szybkie wydalanie tego preparatu z moczem dawkowanie tego sulfonamidu w innych przypadkach niż zakażenie dróg moczowych powinno być wyższe aniżeli 0,15 g/kg, a przy podaniu z karmą stężenie powinno wynosić 0,5%.

D a l e i U r e n (5) oznaczali stężenia sulfisoksazolu we krwi bydła po dożylnym podaniu dawki 0,8 g na funt wagi ciała, stwierdzając stosunkowo krótkie utrzymywanie się tego sulfonamidu w surowicy na poziomie efektywnego poziomu leczniczego. Autorzy ci stwierdzili również stosunkowo małe różnice we krwi pomiędzy stężeniem wolnego a całkowitego sulfisoksazolu. Podobne obserwacje poczynił u bydła również S t o w e (12). Według A n t o n a (1) stopień wiązania sulfisoksazolu przez albuminy krwi jest różny u różnych gatunków zwierząt, przy czym jest on wysoki u bydła — 76%, psów — 65%, szczurów — 84%, a niski u ptactwa — 5%.

K a g e n i s i w s p. (8) badając wchłanianie i wydalanie sulfisoksazolu u bydła stwierdzili niską koncentrację we krwi tego sulfonamidu po podaniu doustnym i polecają przy leczeniu zakażeń układowych wysokie dawkowanie, powtarzane co 8—12 godz.

Tab. 3. Stężenie sulfisoksazolu we krwi kur (wyrażone w mg%) po stosowaniu przez 3 kolejne dni z karmą w stężeniu 0,25% i 0,5%
Sulfisoxazole concentration (in mg%) in the blood of hens following its administration with food at the concentration of 0.25% and 0.5% during 3 successive days

Kury Nr	6 h	12 h	24 h	30 h	36 h	48 h	60 h
Dodatek 0,25% do karmy							
11	1,55	4,09	7,25	6,01	8,12	1,05	3,47
12	1,98	1,80	1,80	2,64	2,23	2,72	1,67
13	1,05	1,80	1,30	2,64	2,85	0,56	1,30
14	1,05	1,80	1,67	1,48	2,10	0,56	1,67
15	2,17	3,47	2,64	1,80	2,97	2,10	1,67
Średnio	1,56	2,59	3,03	2,91	3,65	1,40	1,95
Dodatek 0,5% do karmy							
1	3,34	4,32	1,76	—	2,21	0,18	7,06
2	3,34	5,11	1,47	—	8,41	3,85	—
16	5,64	6,94	9,85	4,46	3,72	5,70	2,97
17	3,28	2,97	5,14	2,54	1,55	2,72	1,17
18	4,21	5,14	3,28	5,20	3,10	3,47	5,58
19	2,23	3,47	3,90	1,86	0,80	1,48	5,27
20	5,14	4,46	3,65	4,27	2,66	3,47	6,20
Średnio	3,88	4,63	4,15	3,66	3,20	2,98	4,70

WNIOSKI

Dawka sulfisoksazolu powodująca we krwi kur poziom leczniczy przy indywidualnym podawaniu *per os* wynosi 0,15—0,25 g/kg. Przy podawaniu leku w postaci dodatku do karmy dla zapewnienia efektywnego poziomu leczniczego stężenie sulfisoksazolu powinno wynosić 0,5%.

PIŚMIENNICTWO

1. Anton A. H.: The Relation between the Binding of Sulfonamides to Albumin and their Antibacterial Efficacy. J. Pharmacol., 129, 282—290, 1960.
2. Bigler J. A., Thomas O.: Clinical Observations on a New Sulfonamide (Gantrisin). Am. J. Dis. Child., 79, 785—790, 1950.
3. British Veterinary Codex 1965, The Pharmaceutical Press, London 1965.
4. Carrol G., Allen H. N., Flynn H.: Gantrisin in the Treatment of Urinary Infections. J.A.M.A., 142, 85—87, 1950.
5. Dale H. E., Uren A. W.: Blood Concentrations of Sulfisoxazole following Administration of the Standard Dose to Cattle. Vet. Med., 49, 19—20, 1954.
6. Edds G. T., Hancock B. B., King S. J.: New Therapy for Greater Production in the Cattle Industry. JAVMA, 121, 446—452, 1952.
7. Jones L. M.: Farmakologia i farmakoterapia weterynaryjna. PWRL, Warszawa 1964.
8. Kagenis L. A., Kelley R. G., Cunningham W. R.: Observations on the Absorption and Excretion of Sulfisoxazole, Sulfadimetine and Sulfamethazine in Cattle. Proc. 57th. Ann. Meet. U.S. live Stk. sanit. Ass. p., 69—81, 1953.
9. Lehr D.: Comparative Merits of 3,4-dimethyl-5-sulfanilamido-isoxazole (Gantrisin) and Sulfapyrimidine Triple Mixture (Evaluation of Properties Important at Bedside). Antibiotics and Chemother., 3, 71—93, 1953.
10. Miklovich N., Pellerdy L.: Comparative Investigations into the Coccidiostatic Effect of Various Sulphonamides. Acta Vet. Hung., 10, 383—387, 1960.
11. Stewart B., Lash J. J.: The Clinical Use of NU-445 (Sulfisoxazole) in the Treatment of Urinary Tract Infections. A Report of 100 Cases. J. Urol., 64, 801, 1950.
12. Stowe C. M.: Sulfisoxazole—some Aspects of its Pharmacology in Dairy Cattle. JAVMA, 122, 315—318, 1953.
13. Svec F. A., Rhoads P. S., Rohr J. H.: A New Sulfonamide, Gantrisin, Studies on Solubility, Absorption and Excretion. Arch. Int. Med., 85, 83—90, 1950.
14. Thompson H. T.: Clinical Evaluation of Gantrisin. J. Urol., 62, 892—899, 1949.

РЕЗЮМЕ

Исследования проводили на 20 курах расы Leghorn клинически здоровых. Сульфисоксазол (Amidoxal-Polfa) применяли в одной группе однократно *per os* в дозе 0,15 и 0,25 г/кг веса тела, в другой группе давали три дня подряд с кормом в 0,25% концентрации (2,5 г/кг кор-

ма) и 0,5% (5 г/кг корма). Концентрацию сульфисоксазола в крови определяли методом Морриса (фотометр Пульфриха, фильтр S 47). После однократной дозы 0,15 г/кг сульфисоксазола бактериостатические концентрации сохранялись в течение 6 часов, после дозы 0,25 г/кг сохранялись в течение 8—10 часов. Кормление кур кормом с 0,5% содержанием сульфисоксазола вызывало сохранение лечебной концентрации в крови, а с 0,25% содержанием лекарства не обеспечивало сохранения лечебной концентрации.

SUMMARY

The investigations were carried out on 20 clinically healthy hens of Leghorn breed. Sulfisoxazole (Amidoxal-Polfa) was per os administered in the single doses of 0.15 and 0.25 g/kg of body weight. During three successive days the preparation was also administered with food at the concentration of 0.25% (2.5 g/kg food) and 0.5% (5 g/kg food). Concentrations of sulfisoxazole in blood were determined by the method of Morris (Pulfrich's photometer, S 47 filter). After the treatment with sulfisoxazole in the single dose of 0.15 g/kg, bacteriostatic concentration kept up for 6 hours and in 0.25 dose — from 8 to 10 hours. The administration of 0.5% of sulfisoxazole with food caused the maintenance of therapeutic concentration in blood while the feeding of hens with food containing 0.25% of drug did not guarantee the maintenance of therapeutic concentration.