



Støttet af:



Se 'European Agricultural Fund for Rural Development' (EAFRD)

TEST AF AMOXICILLIN- OG DOXYCYKLIN- PRODUKTER TIL VANDMEDICINERING

ERFARING NR. 1503

Koldt og håndlunkent vand gav samme koncentration i stamopløsningen af en række vandopløselige antibiotika. En stamopløsning skal bruges inden for 12-24 timer afhængigt af produkt, da koncentrationen kan falde ved henstand.

INSTITUTION: VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION, DEN RULLENDE AFPRØVNING

FORFATTER: ELISABETH OKHOLM NIELSEN

CHRISTIAN FRIIS, INSTITUT FOR VETERINÆR SYGDOMS BIOLOGI, KU

UDGIVET: 19. MARTS 2015

Dyregruppe: Grise i vækst

Fagområde: Veterinær

Sammendrag

I alt 14 antibiotikaprodukter til dosering via vand blev undersøgt: 6 bredspektrede penicilliner (amoxicilliner) og 8 tetracyclinprodukter (doxycykliner). Koncentration og stabilitet af stamopløsninger var tilfredsstillende for alle doxycykliner. For amoxicillinerne kunne 85-97 % af den tilstræbte koncentration af aktivt stof påvises efter opløsning. I brugsvejledning eller på produktets etiket angives hvor ofte en stamopløsning skal skiftes. De fleste amoxicillinopløsninger skal skiftes efter 12 timer, mens stamopløsninger med doxycyclinprodukter skal skiftes efter 24 timer. I denne test er der målt på koncentration i stamopløsninger i fire dage, for at undersøge om det har negative konsekvenser at undlade skift af stamopløsning. Testen viste, at de bredspektrede penicilliner, for en del produkters

vedkommende, falder væsentligt i koncentration allerede efter 6 timers henstand. Derimod holdt koncentrationen af tetracyclinprodukter sig over testperioden. Resultatet af denne undersøgelse understreger, at det er vigtigt at følge brugsvejledningerne. Et andet vigtigt resultat var, at der blev opnået den samme koncentration i antibiotika-stamopløsningen uanset om der blev anvendt koldt eller håndvarmt vand til opløsning. Vandet var henholdsvis 16 °C og 35 °C varmt.

Den praktiserende dyrlæge vælger et antibiotikum til behandling ud fra kendskab til dets virkningsmekanisme, erfaring fra tidligere behandlinger og kendskab til risiko for resistensudvikling.

Men der bør også tages højde for den tekniske side ved en medicinering via vand. Det skal sikres, at den ønskede koncentration af aktivt stof i drikkevandet er til stede i hele behandlingsperioden. Derfor valgte Videncenter for Svineproduktion at få undersøgt om, der er forskelle mellem en række vandopløselige antibiotika, der bruges til vandmedicinering af grise. På Københavns Universitet blev koncentration og stabilitet af stamopløsninger af en række vandopløselige antibiotika undersøgt under standardiserede betingelser. Resultaterne er her præsenteret.

Baggrund

I svineproduktionen anvendes vandmedicinering ofte. Vandmedicinering foregår praktisk ved, at antibiotika opløses i en stamopløsning, og denne stamopløsning tilsættes kontinuerligt drikkevandet via en medicinblander. Der findes mange forskellige vandopløselige produkter, som indeholder det samme aktive stof, men hvor mængden af aktivt stof og indholdet af bærestoffer varierer. Det er afgørende, at man opnår den ønskede koncentration i drikkevandet, så grisene modtager den tilstræbte dosis. En lavere koncentration i stamopløsning og dermed lavere koncentration i det medicinerede drikkevand end tilsigtet vil medføre underdosering og utilstrækkelig behandling af grisene. Den typiske behandling vil være ved kontinuerlig tilsætning af antibiotika til drikkevandet i en given periode. For enkelte produkter angives, at der kan anvendes en bolusdosering, hvor en dagsdosis tildeles via drikkevandet i et begrænset tidsrum på 2-3 timer. I brugsvejledning eller på produktets etiket angives hvor ofte en stamopløsning skal skiftes. De fleste amoxicillinopløsninger skal skiftes efter 12 timer, mens stamopløsninger med doxycyclinprodukter skal skiftes efter 24 timer. I denne test er der målt på koncentration i stamopløsninger i fire dage, for at undersøge om det har negative konsekvenser at lade en stamopløsning stå i længere tid end anbefalet af producenten.

Formålet med denne undersøgelse var at bestemme koncentrationen og stabiliteten af vandopløselige amoxicillin- og doxycyclin-produkter, som anvendes i den danske svineproduktion. Produkterne blev opløst i en stamopløsning. Koncentration i stamopløsningerne blev undersøgt ved to temperaturer: "koldt vandhanevand" (16 °C) og "håndlunkent vand" (35 °C), og stabiliteten af stamopløsningerne blev undersøgt ved 7 og 25 °C over 4 dage.

Materiale og metode

Der blev udvalgt 6 bredspektrede penicilliner (amoxicilliner) og 8 tetracyclinprodukter (doxycykliner).

De undersøgte antibiotikapræparater og deres brugsvejledning med hensyn til anbefaling af skift af stamopløsning er angivet i Tabel 1. Stamopløsning af amoxicillinprodukterne anbefales skiftet efter 12 timer med undtagelse af Stabox Vet., hvor det anbefales at skifte stamopløsning efter 24 timer.

Stamopløsninger med doxycyklinprodukterne anbefales skiftet efter 24 timer. Produkterne blev opløst i en stamopløsning, svarende til, at den anbefalede dosering kunne tildeles vandforbruget via en medicinblander indstillet på 1 %. Det var således forudsat, at 10 kg gris drikker 1 liter vand pr. dag.

Tabel 1. Anbefalinger angående skift af stamopløsning fra brugsvejledning på etiket eller indlægsseddel¹

Produkt	Brugsvejledning	Anbefalet skift af stamopløsning
Amoxinsol Vet., SCANVET	Dosering: 2 gange dagligt i op til 5 dage. Amoxinsol Vet gives i drikkevandet, hvor det opløses umiddelbart før brug.	12 timer
Clamoxyll® Vet., Orion Pharma	Dosering: 2 gange dagligt i 3-5 dage. Kan doseres i drikkevand eller i foder.	12 timer
Lamox®, Novartis	Kontinuerlig behandling: Såfremt kontinuerlig behandling foretrækkes, skal det medicinerede vand udskiftes mindst to gange dagligt. Man skal sikre, at dyrene ikke har adgang til ikke-medicineret vand i den periode, det medicinerede vand gives. Overskydende medicin skal kasseres efter 12 timer.	12 timer
Octacillin Vet., Dechra Veterinary Products	Ved kontinuerlig behandling skal det medicinerede vand udskiftes to gange dagligt.	12 timer
Paracillin® Vet., MSD Animal Health	Ved kontinuerlig behandling skal det medicinerede vand udskiftes to gange dagligt.	12 timer
Stabox Vet. opløseligt pulver, Virbac	Fremstilling af stamopløsning: I en spand med rent varmt vand, hældes STABOX 50 % VET. Der røres grundigt til der er lavet en fuldstændig opløsning. Hæld stamopløsningen i beholderen ved medicinblanderen og tilsæt en passende mængde vand, således at opløsningen passer til et døgn forbrug for medicinblanderen.	24 timer
Doxycyclin "ScanVet" Vet., Scanvet	Den beregnede mængde blandes først med en lille mængde drikkevand indtil den er homogen. Derefter tilsættes blandingen til den mængde drikkevand, som totalt konsumeres inden for 12 til 24 timer.	12-24 timer

Doxylin Vet., Salfarm	Opbevaringstid efter rekonstituering i drikkevand: 24 timer.	24 timer
HydroDoxx®, Huvepharma	Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet således, at al medicin konsumeres i løbet af 24 timer. Der skal klargøres friskt, medicineret drikkevand en gang i døgnet.	24 timer
Karidox, Dechra Veterinary	Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet således, at al medicin konsumeres i løbet af 24 timer. Friskt, medicineret drikkevand bør klargøres en gang i døgnet.	24 timer
Ladoxyn®, Novartis	Den daglige mængde skal tilsættes drikkevandet, så al medicin bliver konsumeret på 24 timer.	24 timer
Piggidox® Vet., Boehringer Ingelheim	Anvendelse i medicinblander: Medicinblanderen indstilles på 1 %. Behandlingen fortsætter i 5 dage. Det anbefales at undersøge vandforbruget, før behandling iværksættes. Det vil sige, at medicinblanderen tilkobles, og der beregnes, hvor lang tid der går, før stamopløsningen brugt. Når behandlingen indledes, skal der være medicineret vand til rådighed i hele den ønskede behandlingsperiode. Holdbarhed efter opløsning: 24 timer.	24 timer
Presoldox® Vet., Virbac	Opbevaring efter tilberedning: 24 timer.	24 timer
Soludox Vet., Dechra Veterinary Products	Den daglige mængde skal tilsættes til drikkevandet på en sådan måde, at hele lægemiddelmængden indtages i løbet af 24 timer. Det medicinerede drikkevand skal fornyes eller udskiftes hver 24 timer.	24 timer

¹:<http://xnet.dkma.dk/indlaegsseddel/leaflets/leaflets.faces>

Fremstilling af stamopløsninger

Det blev fremstillet stamopløsninger i en koncentration, hvor 1 % skal tilsættes drikkevandet. Hvert produkt blev afvejet i 3 portioner, som angivet i Tabel 2 og Tabel 3 for fremstilling af 3 x 50 ml stamopløsning (A, B og C) (batchnumre fremgår af Tabel 1 og 2 i Appendiks). Der blev anvendt den anbefalede dosis for hvert produkt [1]. Der blev anvendt vandværksvand fra Frederiksberg Forsyning, der har en hårdhedsgrad på mellem 22 og 30 grader dH, hvilket betragtes som hårdt vand.

Stamopløsning A blev opløst i 50 ml koldt postevand (16 °C), stamopløsning B og C i 50 ml håndvarmt postevand (35 °C).

Undersøgelse af koncentration i stamopløsning

Alle stamopløsningsprøver blev omrørt i 30 sekunder med plastspatel. Efter 10 minutter blev der udtaget 3 gange 50,5 µL (1-2-3) fra hvert glas til analyse ved High Performance Liquid Chromatography (HPLC) (Se beskrivelse i Appendiks). Disse prøver blev betegnet 0 timer.

Undersøgelse for stabilitet af stamopløsninger

Stamopløsninger blev fremstillet som angivet ovenfor. Alle bægerglas med stamopløsninger blev dækket med stanniol. Opløsninger mærket "A" og "B" blev anbragt i kølerum ved 7 °C. Opløsninger mærket "C" blev anbragt i varmeskab ved 25 °C. Efter 6, 24, 48, 72 og 96 timer blev stamopløsningerne omrørt i 30 sekunder med glasspatel. Efter 10 minutter blev der udtaget 3 gange 50,5 µL (1-2-3) fra hvert glas til analyse ved HPLC. Resultaterne af disse prøver blev betegnet: 6, 24, 48, 72 og 96 timer.

Fordampning af stamopløsninger

Bægerglas med afvejet stof, vand og plastspatel blev vejet før første afpipettering (0 timer) og igen efter sidste (96 timer), for at vurdere fordampning fra prøverne.

Tabel 2. De undersøgte amoxicilliner: valgt dosis, gram antibiotikapulver* afvejet til 50 ml stamopløsning, gram antibiotikapulver til 1 liter stamopløsning og koncentration i stamopløsning

Amoxicillin handelsnavn	Dosis mg amoxicillin/kg gris	Gram antibiotikapulver * afvejet til 50 ml stamopløsning	Stamopløsning, gram antibiotikapulver* /liter vand	Koncentration i stamopløsning g gram amoxicillin/liter vand
Amoxinsol Vet.	10**	1,15	23,0	10
Clamoxyl® Vet.	20	1,96	39,2	20
Lamox®	10	0,72	14,4	10
Octacillin Vet.	14	1,00	20,0	14
Paracillin® Vet.	14	1,00	20,0	14
Stabox Vet.	20	2,30	45,9	20

* Gram antibiotikapulver blev beregnet ud fra oplysningerne i Veterinærmedicinsk Produktkatalog

** Anbefalet dosis har været 14 mg/kg siden 2008. I denne undersøgelse blev der anvendt en dosis på 10 mg pr. kg gris.

Table 3. De undersøgte doxycykliner: valgt dosis, gram antibiotikapulver* afvejet til 50 ml stamopløsning, gram antibiotikapulver til 1 liter stamopløsning og koncentration i stamopløsning.

Doxycyclin handelsnavn	Dosis mg doxycyclin/kg gris	Gram antibiotikapulver* afvejet til 50 ml stamopløsning	Stamopløsning, gram antibiotikapulver* /liter vand	Koncentration i stamopløsning, gram doxycyclin/liter vand
Doxycycline "Scanvet"	10,5	0,70	14,00	10,5
Doxylin Vet.	10	1,12	22,47	10
Hydrodoxx®	10	1,00	20,00	10
Karidox**	10**	5,00	100,00	10
Ladoxyn®	20	2,00	40,00	20
Piggidox® Vet.	13	1,83	36,50	13
Presoldox® Vet.	10	1,12	22,47	10
Soludox Vet.	10***	1,12	22,47	10

* Gram antibiotikapulver blev beregnet ud fra oplysningerne i Veterinærmedicinsk Produktkatalog

** Oral opløsning, ml afpipetteret

*** Anbefalet dosis er 12,5/kg. I denne undersøgelse blev der anvendt en dosis på 10 mg pr. kg gris

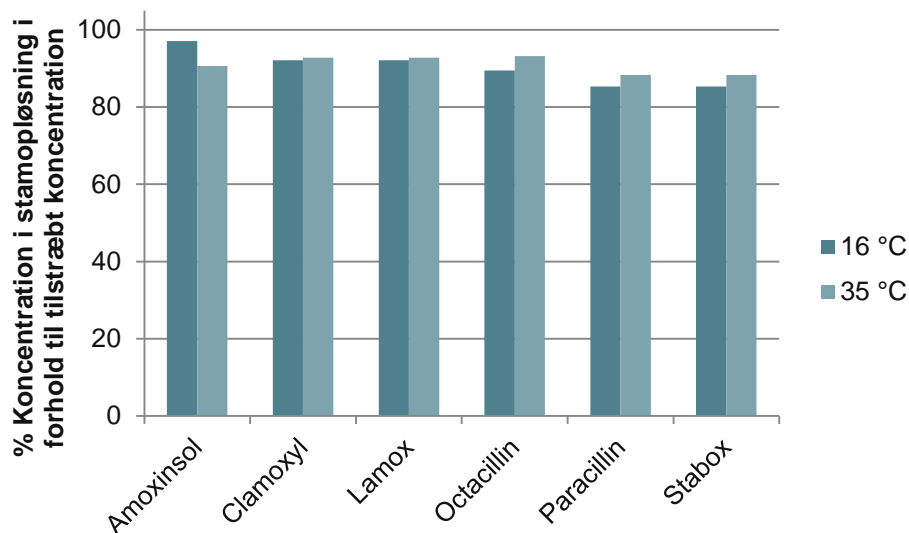
Resultater og diskussion

Resultater af undersøgelsen

Koncentration af amoxicillin-produkter i stamopløsning (0 timer)

Alle amoxicillin-produkter kunne let opløses i både koldt og varmt vand. Clamoxyl® Vet. gav en klar væske. De øvrige produkter gav en mælkehvid opslemning, der bundfældedes ved henstand.

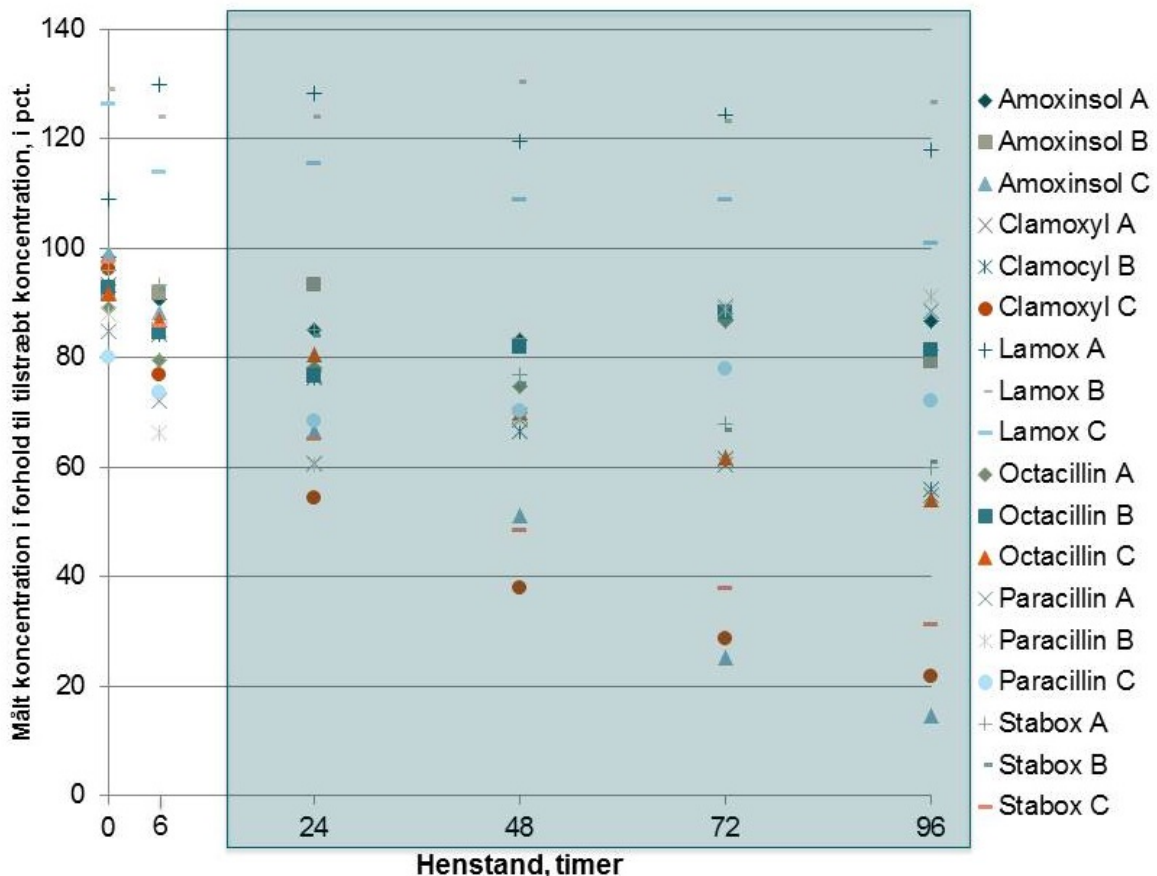
Undersøgelse af koncentration i stamopløsningerne viste, at der var fra 85 % til 97 % af den tilstræbte koncentration til tiden 0 timer (Figur 1). Der var ikke væsentlig forskel i koncentrationen af amoxicillin-stamopløsningerne om produkterne blev opløst i koldt vand fra hanen (16 °C) eller i håndlunkent vand (35 °C).



Figur 1. Stamopløsninger af seks amoxycillin produkter blev sammenlignet. Koncentration i stamopløsning i forhold til tilstræbt koncentration i 16 °C og 35 °C grader varmt vand er vist.

Stabilitet af amoxycillin-stamopløsninger 0-12 timer

Koncentrationen af de 6 amoxicillin-produkter i stamopløsning efter 6 timers henstand ved henholdsvis 7 °C og 25 °C. Produkterne blev undersøgt ved tre forskellige betingelser. Koncentrationerne er illustreret i figur 2. Der ses en stor variation i de målte koncentrationer, udtrykt som procent af de tilstræbte koncentrationer. Fem af amoxycillin produkter er godkendt til 12 timers anvendelse af en stamopløsning, derfor er længere henstand skygget i Figur 2. Et af de seks amoxycillin produkter, Stabox vet., oplyses at have 24 timers holdbarhed i stamopløsning. Data er vist i Tabel 3 i Appendix.



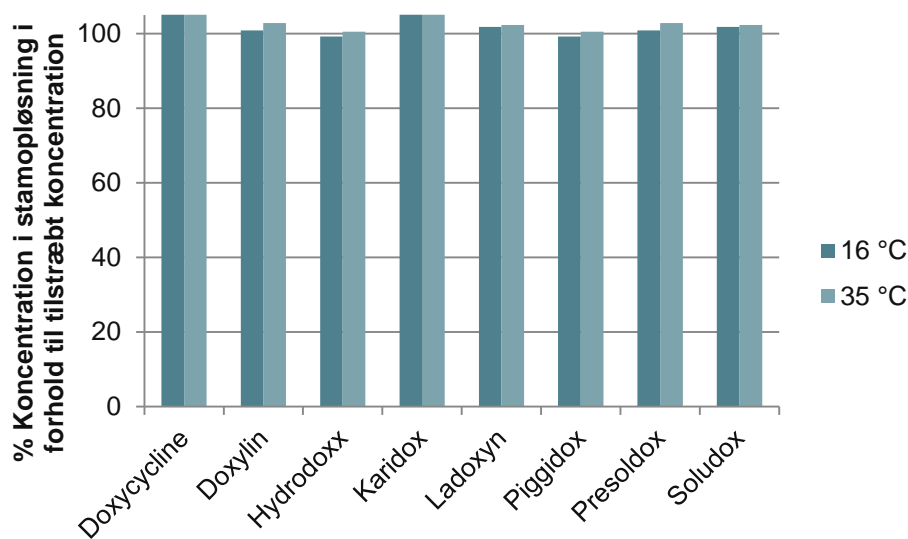
Figur 2. Seks amoxicillin-produkter er undersøgt, % af tilstræbt koncentration i stamopløsning ved henstand er vist. Produkter mærket A er opløst ved 16 °C og er henstået ved 7 °C. Produkter mærket B er opløst ved 35 °C og er henstået ved 7 °C. Produkter mærket C er opløst ved 35 °C og er henstået ved 25 °C. Resultater ved henstand i længere tid end angivet i brugsvejledning er skygget.

Stabilitet af amoxicillin-stamopløsninger efter 24 timer

I brugsvejledningen for de fleste amoxicillin-produkter anbefales det, at en stamopløsning skal forbruges på 12-24 timer. Denne undersøgelse omfattede desuden stabilitet af stamopløsninger opbevaret i op til 4 dage. Resultater er vist i Figur 2. Koncentrationen i stamopløsninger af amoxicillin, der havde været opbevaret ved 25 °C faldt for de fleste produkter, dog med undtagelse af Paracillin® Vet. og Lamox®. Data for Figur 2 findes i Tabel 3 i Appendiks.

Koncentration af doxycyklin-produkter i stamopløsning (0 timer)

Produkterne blev opløst i en stamopløsning, som beskrevet for amoxicillin-produkterne. Alle doxycyklin-produkter kunne let opløses i både koldt og varmt vand og gav en klar gul væske. Alle produkter gav en koncentration, der lå mellem 99-110 % af det tilsigtede indhold (Figur 3). Der var ingen forskel i koncentrationerne om produkterne opløses i koldt vand fra hanen (16 °C) og i håndlunkent vand (35 °C) (Figur 3).



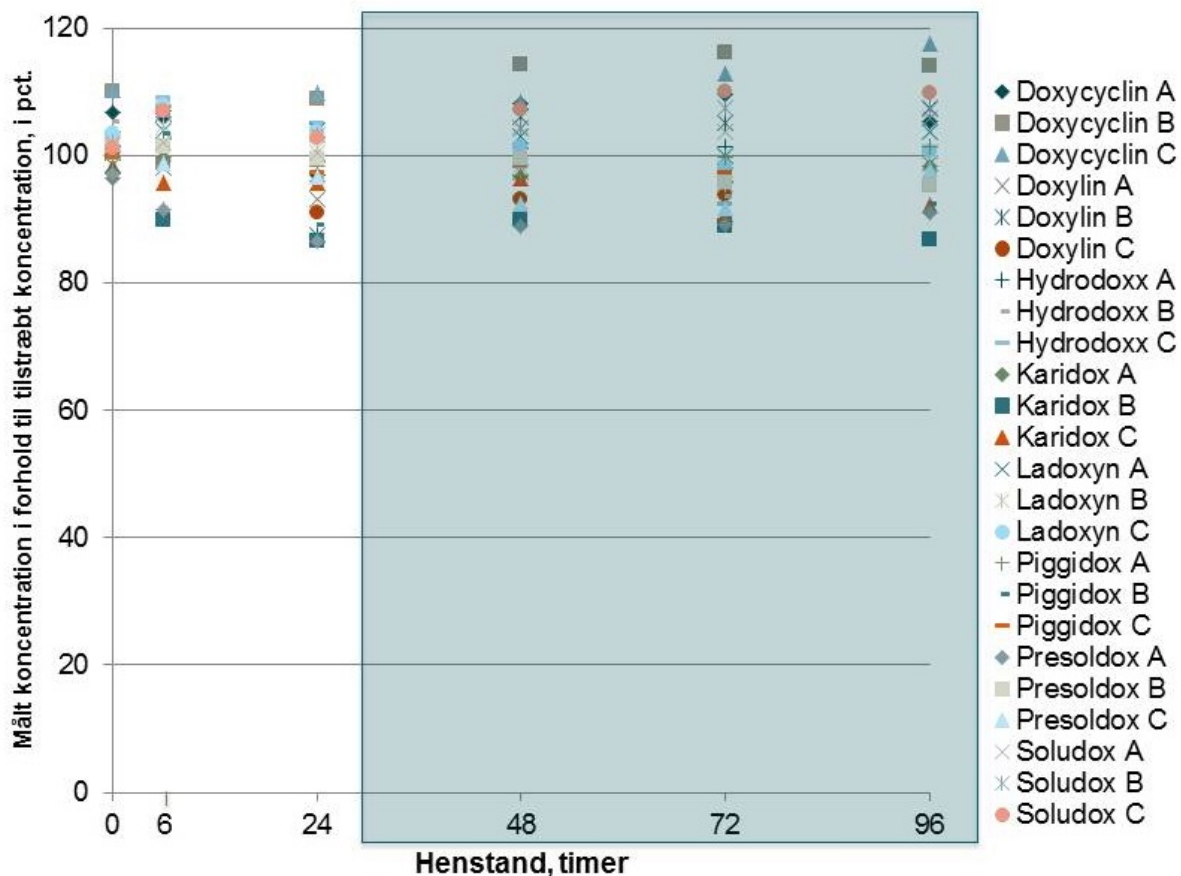
Figur 3. Stamopløsninger af otte doxycklin-produkter blev sammenlignet. Koncentration i stamopløsning i forhold til tilstræbt koncentration i 16 °C grader vand og 35 °C grader vand er vist.

Stabilitet af doxycyklin-stamopløsninger 6-24 timer

Koncentration af doxycyklin i stamopløsningerne efter 6-24 timers henstand ved henholdsvis 7 °C og 25 °C er vist i Figur 4. Der ses mindre forskelle i koncentrationen i stamopløsningerne i flere doxycyklin-produkter i de første 24 timer. Produkterne blev undersøgt ved tre forskellige betingelser, koncentrationerne er illustreret i Figur 4.

Stabilitet af doxycyklin-stamopløsninger efter 24 timer

I brugsvejledningen for de fleste doxycyklin-produkter anbefales det, at en stamopløsning skal forbruges på 24 timer. Denne undersøgelse omfattede stabilitet af stamopløsninger opbevaret i op til 4 dage. Koncentrationen af doxycyklin stamopløsning var forholdsvis stabil fra dag 1 til dag 4, hvor stamopløsningerne var opbevaret ved 7 °C eller ved 25 °C. Produkterne blev undersøgt ved tre forskellige betingelser, data er vist i tabel 4 i Appendiks.



Figur 4. Otte doxycyclin-produkter er undersøgt, % af tilstræbt koncentration i stamopløsning ved henstand er vist. Produkter mærket A er opløst ved 16 °C og er henstået ved 7 °C. Produkter mærket B er opløst ved 35 °C og er henstået ved 7 °C. Produkter mærket C er opløst ved 35 °C og er henstået ved 25 °C. Resultater ved henstand i længere tid end angivet i brugsvejledning er skygget.

Fordampning

For alle stamopløsninger der henstod ved 7 °C var der mindre end 1 % inddampning, mens opløsninger ved 25 °C svandt mindre end 2 %. Fordampning fra stamopløsninger havde således en marginal betydning for koncentrationen af antibiotika i opløsningen.

Diskussion af resultater

Valg af forsøgsbetingelser i undersøgelsen

Undersøgelsen blev foretaget under standardiserede forhold, hvor der blev anvendt anbefalet dosering i en stamopløsning til 1 % 's tilblanding og forskellige opbevaringstemperaturer. Hermed var det hensigten, at resultaterne skulle afspejle forholdene ved en vandmedicinering i en svineproduktion.

Ved en beklagelig fejl blev dosis for Amoxinsol Vet. sat til 10 mg, fremfor 14 mg og dosis for Soludox Vet. blev sat til 10 mg, fremfor 12,5 mg, som det fremgik af Veterinærmedicinsk Produktkatalog på undersøgelsestidspunktet. I praksis kan dyrlæger ordinere såvel højere som lavere dosis. I denne

sammenhæng er de anbefalede doser anvendt for at have et ensartet grundlag. Det blev valgt at bruge en tilblandingsprocent på 1 %. For tre af amoxicillin-produkterne (Amoxinsol Vet., Octacillin Vet. og Paracillin® Vet.) anbefaler firmaerne en bolusdosering via drikkevandet, således at en dagsdosis gives i højere koncentration i drikkevandet i inden for 2-3 timer. Dette er ikke undersøgt.

Det blev valgt at opløse produkterne i hhv. 16 °C og 35 °C varmt vand, for at repræsentere koldt vand og håndvarmt vand. Tilsvarende blev stamopløsningerne opbevaret ved hhv. 7 °C og 25 °C, for at repræsentere koldt eller varmt staldmiljø.

Højere eller lavere koncentration end tilstræbt ved start

Koncentrationen af antibiotika i stamopløsningerne til tiden 0 var over 100 % af den tilstræbte dosis for flere doxycykliner (110 % i det højeste tilfælde). Det må antages, at der har været et højere indhold end deklareret i de undersøgte produktbatches. Omvendt var koncentrationen af antibiotika i stamopløsninger til tiden 0 under 100 % af den tilstræbte dosis for alle amoxycilliner (85 % - 97 %). En lavere koncentration kan skyldes, at produktet bundfælder, hvilket blev observeret visuelt for flere produkter. En anden mulighed er, at der har været et lavere indhold end deklareret i de undersøgte produktbatches. En sidste årsag kan være, at produktet nedbrydes ved henstand. Bestemmelserne af koncentration er foretaget tredobbelte. Resultaterne for de tredobbelte bestemmelser havde en god overensstemmelse (Data er ikke vist).

Langtidsstabilitet af stamopløsninger

Stabiliteten af stamopløsninger blev undersøgt over 4 dage. Dette er meget længere tid end det er anbefalet for produkterne. Særligt for amoxycillinerne er det tydeligt, at man får en lavere koncentration i stamopløsning, når den er nogle dage gammel. Koncentrationen af doxycyklinerne var langt mere stabil, men det kan dog ikke anbefales at bruge en stamopløsning over flere dage. Udskiftning af stamopløsning dagligt giver desuden mulighed for en bedre kontrol af, hvor meget antibiotika, der er uddoseret.

Stabilitet af stamopløsning inden for 12-24 timer

I praksis er det kun opløsningernes stabilitet inden for de første 12-24 timer, der er relevante. De fleste amoxicilliner skal anvendes inden for 12 timer. Alle doxycilliner skal anvendes inden for 24 timer. For amoxicillinerne er det i forsøget således koncentration efter 6 timers henstand, der er relevant.

Prøveudtagningen blev foretaget 10 minutter efter omrøring i 30 sek. Der er et fald i koncentration for næsten alle produkter efter 6 timer henstand. For doxycyklinerne ses et mindre fald i koncentration ved henstand i 24 timer. Der ses en mindre stigning i koncentrationen af Piggidox efter 6 timers henstand i forhold til udgangspunktet. Årsagen til dette kendes ikke.

Betydning af temperatur

Til fremstilling af stamopløsning blev det valgt at sammenligne håndvarmt vand (35 °C) og vand fra hanen (16 °C). Her var der ingen væsentlig forskel. Det kan være en udfordring at have adgang til håndvarmt vand i alle produktionsanlæg, så det er nyttig viden, at vandtemperaturen til fremstilling af stamopløsning ikke har betydning. Stamopløsningerne blev opbevaret ved hhv. 7 °C og 25 °C, for at beskrive en vinter- og en sommersituation.

Betydning af vandkvalitet

I undersøgelsen blev der anvendt vandværksvand fra Frederiksberg, da undersøgelsen er gennemført på Københavns Universitet, hvor vandet er relativt hårdt. Vandets kvalitet og særligt hårdhed kan have betydning for, hvor godt et antibiotikaprodukt opløses. Praktiske erfaringer viser, at det er vanskeligere at opløse nogle produkter fuldstændigt i hårdt vand. Nogle firmaer tilbyder et tilsætningsstof, der hjælper på opløseligheden. Det gælder Octacillin Vet. og Paracillin® Vet. Dette er ikke inddraget i denne undersøgelse, da det ikke er en fast del af produktet. Hvis man observerer et tydeligt bundfald ved fremstilling af stamopløsning, så skal man tage det op med den praktiserende dyrlæge for at finde en løsning, eller skifte til en alternativ behandling.

Konklusion

I alt 14 antibiotikaprodukter til dosering via vand blev undersøgt under laboratorieforhold, 6 produkter var bredspektrede penicilliner (amoxicilliner) og 8 produkter tetracykliner (doxycykliner). Der blev opnået den samme koncentration i 1 % stamopløsning med standarddosis, uanset om der blev anvendt koldt eller håndvarmt vand til fremstilling af stamopløsning.

Koncentration i stamopløsninger var tilfredsstillende for alle doxycykliner. For amoxicillinerne kunne 85-97 % af den tilstræbte koncentration af aktivt stof påvises. Alle amoxicillin-produkter blev opløst let. Clamoxyl® Vet. gav en klar væske, de øvrige produkter gav en mælkehvid opslemning, der bundfældedes ved henstand. De fleste amoxicilliner skal ifølge producenternes anvisning anvendes inden for 12 timer. Alle doxycykliner skal anvendes inden for 24 timer. Hvis stamopløsninger af amoxicillin henstod længere tid, var der fald i koncentrationen af antibiotika.

Resultatet af denne undersøgelse understreger, hvor vigtigt det er at følge brugsvejledningerne. Hvis man observerer et tydeligt bundfald ved fremstilling af stamopløsning, så skal man tage det op med den praktiserende dyrlæge for at finde en løsning, eller skifte til en alternativ behandling.

Referencer

[1] Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

<http://xnet.dkma.dk/indlaegsseddel/leaflets/leaflets.faces> tilgået den 19. januar 2015

Aktivitetsnr.:079-370020

Journalnr.: 3663-D-10-00459

//PB//

Appendiks

Tabel 1 og 2 viser test-produkterne og deres deklarerede indhold af aktivstof

Tabel 1. Amoxicillin-produkter

	mg amoxicillin/g	Batch	Udløbsdato	Testdato
Amoxinsol Vet.	435,6	OB3494A	06-2014	12-2011
Clamoxyl® Vet.	510	06989600	02-2013	12-2011
Lamox®	697	435050	05-2012	03-2012
Octacillin Vet.	697	CN59	09-2012	12-2011
Paracillin® Vet.	697	PAL0061/01	03-2013	12-2011
Stabox Vet.	435,6	BN3330	08-2012	03-2012

Tabel 2. Doxycyklin-produkter

	mg doxycyklin/g	Batch	Udløbsdato	Testdato
Doxycycline "Scanvet"	750	16360.10	02-2015	12-2011
Doxylin Vet.	445	11E11-021	05-2014	12-2011
Hydrodoxx®	500	11051134031	11-2012	03-2012
Karidox	100*	201116	08-2012	03-2012
Ladoxyn®	500	386051	05-2013	03-2012
Piggidox® Vet.	356	466051	05-2013	12-2011
Presoldox® Vet	445	3C6S	04-2014	03-2012
Soludox Vet.	445	CP61	07-2014	12-2011

* Oral opløsning, mg/ml

Analyse:

Amoxicillin:

Kolonne: Waters X-bridge C18 5u 4,6*150 mm Part No: 186003116.

Eluent: 88 % 0.01 M K₂HPO₄- KH₂PO₄-buffer pH=7,0 og 12 % acetonitril.

Flow: 1,0 ml/min; Temperatur: 30 gr C; UV-detektor: 210 nm; Retentionstid: ca. 2,5 min.

Runtime: 4 min; Injektions volumen: 5µL.

Der blev injiceret 5 µL af hver 1:100-fortynding samt 5 µL af hver vandig standard på HPLC systemet

Alle prøver blev målt umiddelbart efter udtagning.

Standarder:

Stamopløsning: Amoxicillin 1000ug/ml i vand. (1,15 mg amoxicillin.3 H₂O svarer til 1 mg amoxicillin).(opløst i Ultralyd). Herudfra laves ved fortynding med vand standarder: (0)-50-100-150 200-300 ug amoxicillin/ml.

Prøvernes koncentration af amoxicillin blev beregnet i forhold til standardkurve (areal).

Doxycyklin

Kolonne: Nova Pak C18 4um 3,9*150mm Part No: WAT037520.(Nr. 51)

Eluent: 74 % 0.05 M KH₂PO₄-H₃PO₄-buffer pH=2,2 og 26 % acetonitril.

Flow: 1,0 ml/min; Temperatur: 30 °C; UV-detektor: 357 nm; Ret time: ca. 4,5 min.

Runtime: 6 min; Injektions volumen: 5µL.

Der blev injiceret 5 µL af hver 1:100-fortynding samt 5 µL af hver vandig standard på HPLC systemet.

Alle prøver blev målt umiddelbart efter udtagning.

Standarder:

Stamopløsning: Doxycyklin 1000 ug/ml i vand (1,08 mg Doxycyklin HCl svarer til 1 mg Doxycyklin).

Herudfra blev der lavet fortynding med vand standarder: (0)-50-100-150 200-300 ug doxycyklin/ml.

Prøvernes koncentration af doxycyklin blev beregnet i forhold til standardkurve (Tophøjde).

Tablet 3. Amoxicillin produkter, % af tilstræbt koncentration i stamopløsning- A er opløsning ved 16 °C og henstand ved 7 °C. B er opløsning ved 35 °C og henstand ved 7 °C. C er opløsning ved 35 °C og henstand ved 25 °C.

Timer	0 timer	6 timer	24 timer	48 timer	72 timer	96 timer
Amoxinsol A	98,2	90,7	85,1	83,2	87,0	86,6
Amoxinsol B	91,5	91,6	93,2	82,2	87,7	79,2
Amoxinsol C	99,1	88,3	66,5	51,1	25,1	14,6
Clamoxyl A	92,1	85,0	76,8	68,6	60,4	54,8
Clamoxyl B	93,2	84,3	76,2	66,5	61,5	55,8
Clamoxyl C	96,3	76,9	54,3	37,9	28,7	21,7
Lamox A	108,8	129,8	128,3	119,5	124,2	118,0
Lamox B	129,0	124,0	124,0	130,3	123,1	126,7
Lamox C	126,4	114,0	115,4	109,0	108,9	101,0
Octacillin A	89,1	79,4	78,1	74,8	86,6	81,4
Octacillin B	92,8	84,6	76,7	82,0	88,4	81,4
Octacillin C	91,7	87,0	80,6	70,0	61,7	54,0
Paracillin A	84,9	72,2	60,8	69,5	89,4	88,6
Paracillin B	87,9	66,2	60,4	68,9	88,7	91,1
Paracillin C	80,1	73,6	68,5	70,3	77,8	72,0
Stabox A	96,1	93,2	85,0	76,8	67,9	59,9
Stabox B	97,4	92,6	84,1	75,2	66,7	61,0
Stabox C	97,6	86,0	65,3	48,6	37,9	31,4

Table 4. Doxycyclin produkter, % af tilstræbt koncentration i stamopløsning- A er opløsning ved 16 °C og henstand ved 7 °C. B er opløsning ved 35 °C og henstand ved 7 °C. C er opløsning ved 35 °C og henstand ved 25 °C.

Tid	0 timer	6 timer	24 timer	48 timer	72 timer	96 timer
Doxycyclin A	106,7	106,0	96,9	108,1	109,5	105,2
Doxycyclin B	110,0	98,9	108,9	114,2	116,2	114,0
Doxycyclin C	110,2	107,2	109,7	108,3	113,0	117,6
Doxylin A	100,5	98,0	93,2	97,3	96,8	98,8
Doxylin B	102,5	106,6	87,6	106,0	105,0	107,5
Doxylin C	100,4	107,8	91,0	93,2	93,9	95,8
Hydrodoxx A	100,7	107,0	99,0	101,1	101,4	101,4
Hydrodoxx B	105,3	108,9	96,6	98,2	93,6	97,3
Hydrodoxx C	100,5	109,2	105,0	98,2	92,5	95,7
Karidox A	96,5	99,8	95,9	96,7	95,9	98,3
Karidox B	100,3	89,8	86,6	89,8	89,0	86,8
Karidox C	98,2	95,8	95,7	96,4	90,9	92,3
Ladoxyn A	98,6	104,0	103,9	102,9	100,0	103,6
Ladoxyn B	101,7	104,6	101,0	98,4	95,4	100,7
Ladoxyn C	103,6	108,0	103,7	101,4	98,4	100,7
Piggidox A	99,5	102,5	98,3	96,8	99,7	101,4
Piggidox B	100,8	103,5	89,1	91,5	90,2	92,5
Piggidox C	99,9	106,8	97,4	98,5	97,5	94,6
Presoldox A	97,1	91,4	86,6	88,8	89,2	90,9
Presoldox B	101,7	101,2	99,5	99,5	95,6	95,2
Presoldox C	101,9	98,8	96,7	92,4	91,6	97,8
Soludox A	101,5	102,1	100,3	104,2	103,6	105,7
Soludox B	102,0	106,8	103,2	104,5	107,4	107,3
Soludox C	101,2	106,9	102,8	107,3	110,1	109,9

VIDENCENTER FOR SVINEPRODUKTION

Tlf.: 33 39 45 00

Fax: 33 11 25 45

vsp-info@seges.dk



Ophavsretten tilhører Videncenter for Svineproduktion. Informationerne fra denne hjemmeside må anvendes i anden sammenhæng med kildeangivelse.

Ansvar: Informationerne på denne side er af generel karakter og søger ikke at løse individuelle eller konkrete rådgivningsbehov.

Videncenter for Svineproduktion er således i intet tilfælde ansvarlig for tab, direkte såvel som indirekte, som brugere måtte lide ved at anvende de indlagte informationer