

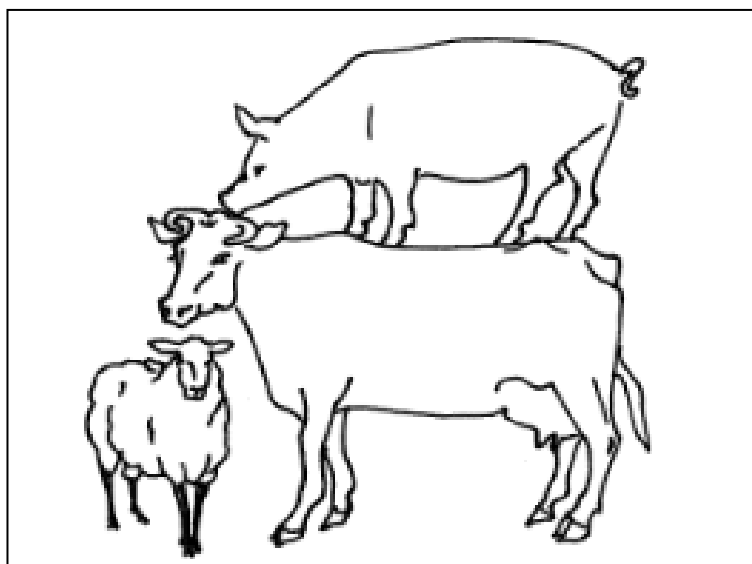


Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Skillnader i upptag, metabolism, distribution och utsöndring av makrocycliska laktoner hos olika djurslag

Matilda Strandberg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013: 57

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap Uppsala 2013



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Skillnader i upptag, metabolism, distribution och utsöndring av makrocycliska laktoner hos olika djurslag

Differences in uptake, metabolism, distribution and excretion of macrocyclic lactones in different animal species

Matilda Strandberg

Handledare:

Eva Tydèn, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Johan Höglund, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Eva Tydèn, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2013

Omslagsbild: Matilda Strandberg

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2013:57
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Makrocycliska laktoner, ivermektin, djurslagsskillnader, upptag, metabolism, distribution, utsöndring.

Key words: Macrocyclic lactones, ivermectin, species differences, absorption, metabolism, distribution, excretion.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Makrocycliska laktoner	3
Absorption, distribution metabolism och utsöndring av ML	4
Administrationssätt och användning på olika djurslag	5
Skillnader beroende på administreringsätt	6
Skillnader i beredning	6
Metaboliska skillnader mellan djurslag i Cmax, halveringstid, AUC och distributionsvolym	6
DISKUSSION	8
REFERENSER	10

SAMMANFATTNING

Makrocycliska laktoner har varit flitigt använda avmaskningsmedel hos olika djurslag sedan mitten av 1980-talet och används fortfarande. För att avmaskningsmedel ska vara så effektiva som möjligt är det viktigt att veta hur de tas upp och omsätts i kroppen hos olika djurarter. Detta för att kunna anpassa doseringen till olika djurslag. Några farmakokinetiska parametrar har undersökts för att se om det förekommer skillnader i upptag, distribution, metabolism och utsöndring mellan nötkreatur, får och gris. Genom att jämföra olika studier fann jag skillnader i halveringstid, AUC, Cmax och tmax mellan gris, nötkreatur och får. Distributionsvolymen skiljer mellan nötkreatur och får och metaboliska skillnader finns mellan gris och idisslare. ML kan administreras på olika sätt och olika beredningsformer förekommer. Administreringsättet och beredningsformen förefaller även ha betydelse för farmakokinetiken.

SUMMARY

Macrocyclic lactones has been widely used anthelmintics of different species since the mid-1980s and is still used. In order to anthelmintics should be as efficient as possible, it is important to know how they are taken up and put into your body in different animal species. This is to adjust the dosage for different species. Some pharmacokinetic parameters were examined to see if there are differences in absorption, distribution, metabolism and excretion from cattle, sheep and pigs. By comparing different studies, I found the differences in half-life, AUC, Cmax and tmax between pig, cattle and sheep. The volume of distribution differs between cattle and sheep and metabolic differences between pigs and ruminants. ML can be administered in various ways and various preparation forms exist. Method of administration and dosage form also appears to have an effect on pharmacokinetics.

INLEDNING

Makrocycliska laktoner (ML) är anthelmintika som lanserades i mitten av 1980-talet och har sedan dess använts för att kontrollera vissa parasiter hos flera djurslag. Många studier visar att effekten av de ML är kopplad till läkemedlets farmakokinetik, dvs. dess varaktighet samt koncentrationen i plasman och omgivande målvävnader. Det huvudsakliga syftet med den här litteraturstudien är att ta reda på om det förekommer djurslagsskillnader i upptag, distribution, metabolism och utsöndring av ML. För att studera skillnader mellan olika djurslag har jag valt ut följande farmakokinetiska parametrar; 1) halveringstid ($t_{1/2}$), 2) maximal koncentration (C_{max}), 3) arean under koncentration - tids kurvan (AUC), 4) distributionsvolym och 5) tiden från behandling fram till maximal koncentration t_{max} . Fokus ligger på att jämföra MLs kinetik hos får, nöt och gris även om studier med andra djurslag i viss mån också tagits med. Frågor som jag framför allt har tittat närmare på är varför det är skillnader mellan ovan nämnda parametrar.

Under arbetets gång blev det tydligt att även administreringsätt och avmaskningsmedlets beredningsform har stor betydelse för dess farmakokinetik. Därför har jag också tittat närmare på detta och jag har valt att koncentrera mig på att jämföra (SC) administrering hos de olika djurslagen.

MATERIAL OCH METODER

För att söka information och artiklar har jag använt mig av databaserna Google scholar, Pubmed, Primo, Web of knowledge. Sökord jag använt mig av har varit: Makrocycliska laktoner, ivermectin, moxidectin, doramectin, eprinomectin, pharmacokinetic, animal species, comparative, differences, sheep, cattle, cow, heifer, calf, swine, pig, sow, dog, canine,. För att läsa in mig på ämnet har jag använt mig av böckerna Veterinary Pharmacology and Therapeutics 9:ed och Ivermectin and Abamectin samt FASS.VET 2013.

LITTERATURÖVERSIKT

Makrocycliska laktoner

ML har använts länge och framför allt inom veterinärmedicin. ML är så kallade endektocider vilket innebär att de är verksamma mot både endo- och vissa ektoparasiter. De egenskaper som givit ML sin popularitet är ett brett verkningspektrum och god säkerhetsmarginal hos värdjuret (Alvinerie et al., 2008). ML verkar genom att binda till glutamatreglerade kloridjonkanaler (GluCl) och GABA - receptorer. När ML binder till receptorn strömmar kloridjoner in i neuronerna hos både nematoder och artropoder, vilket ger spastisk paralytisk och förlamar svalgmuskulaturen. ML saknar dock effekt mot cestoder och trematoder (Riviere et al., 2009).

Det finns flera olika ML men med vissa likheter i kemisk struktur. De indelas i 1) avermektiner (abamectin, ivermectin, doramectin, eprinomectin, selamectin) och 2) milbemyciner (moxidectin och milbemycin). Gemensamt för alla ML är att de har en

makrolidring bestående av 16 kolatomer. Avermektiner har till skillnad mot milbemyciner en sidokedja av disackarider i C₁₃. Disackaridkedjan ser olika ut hos olika avermektiner (Riviere et al., 2009). Detta bidrar till farmakokinetiska skillnader mellan olika makrocycliska laktoner. Flera studier på olika djurslag visar också på stora farmakokinetiska skillnader mellan olika preparat hos samma djurslag, t.ex. jämförde Barber et al., (2003) skillnader i dispositionskinetiken mellan ivermektin (IVM), doramektin (DRM) och moxidektin (MOX). De fann signifikanta skillnader i C_{max}, t_{max} och AUC hos dessa preparat i serum hos merinofår. MXD och DRM hade större AUC än IVM. MXD hade betydligt högre C_{max} och IVM hade lägst. Även en annan studie utförd på hund visade på skillnader i kinetik mellan DRM och IVM. IVM absorberades långsammare med högre C_{max} och större AUC än DRM (Gokbulut et al., 2005). Vidare jämförde Toutain et al., (1997) DRM och IVM hos nötkreatur. I detta fall hade DRM högre AUC än IVM. Däremot var C_{max} lika för båda preparaten men absorptionstiden var längre för DRM.

IVM är den mest använda substansen bland all ML (Gonzales et al., 2009) och det är också den första endectociden som lanserades (Gokbulut et al., 2010). Enligt mina artikelsök är IVM också den mest välstuderade substansen bland all ML. Därför kommer jämförelserna mellan olika djurslag till största delen beröra IVM.

Absorption, distribution metabolism och utsöndring av ML

Generellt är ML lipofila varför absorption och utsöndringen normalt sett sker långsamt (Alvinerie et al., 2003; Alveinerie et al., 1987). Karaktäristiskt för ML är att de har hög duration till följd av en hög distribution i fettvävnad (Craven et al., 2002). Studier med tritiummärkt IVM (Chiu et al., 1990) visar att utsöndringen huvudsakligen sker via träcken och endast en liten del 0,5 – 2 % utsöndras via urinen. IVM har ett enterohepatiskt kretslopp via gallan, det metaboliseras i låg grad och utsöndras till största delen i oförändrad form. Enligt en studie av Chiu et al., (1990) fanns de högsta nivåerna av IVM i hjärta och lungor under de första timmarna efter injektion, varefter nivåerna i fett och levervävnad succesivt steg. Efter 12 timmar och framåt noterades de högsta nivåerna i fett och levervävnad. Studien visade även att koncentrationen i både plasma och målvävnader ökade proportionellt med dosen (Chiu et al., 1990). Enligt Alvinerie et al., (2008) är koncentrationen och durationen av IVM i värdjurets plasma viktig för den anthelmintiska effekten. IVM distribueras snabbt ut i vävnader med blodet och har därmed stor distributionsvolym (Lo et al., 1985). Förhållandet mellan plasma och vävnadskoncentrationer av ML har undersökts i flera studier. Lifschitz et al. (1999a) har undersökt MXD distributionen efter SC injektion hos nötkreatur. De visade att koncentrationerna var högre i den gastrointestinala mukosan än i blodet, men man fann en tydlig korrelation mellan de nivåer som uppmättes i plasman och ute i vävnaderna. (Lifschitz et al. 1999a). En annan studie av Lifschitz et al. (1999c) där IVM och DRM injicerats SC hos nöt visar också att koncentrationen i vävnader är högre jämfört med koncentrationen i plasma (Lifschitz et al. 1999c).

IVM och DRM utsöndras också med mjölken hos lakterande djur och det är visat att mjölkkoncentrationen och plasmakoncentrationen av IVM följs åt över tid. IVM har

uppmätta i mjölk från kor upp till tre veckor efter SC injektion (Cervenik et al., 2002; Alvinerie et al., 1987).

Administrationssätt och användning på olika djurslag

Administrationssätten och beredningsformerna av ML skiljer sig mellan olika djurarter och preparat.

Tabell 1. Exempel på administreringsvägar och indikation av två makrocycliska laktoner hos nöt, får och gris. Källa: FASS vet 2013

Djurslag	ML	Exempel på indikation	Administration
Nöt	ivermektin (Ivomec)	Gastrointestinala nematoder : <i>Ostertagia ostertagi</i> , <i>Haemonchus placei</i> , <i>Trichostrongylus spp.</i> , <i>Cooperia spp.</i> , <i>Oesophagostomum spp.</i> Lungmask: <i>Dictyocaulus spp.</i> Löss: <i>Lignonathus vituli</i> , <i>Haematopinus</i> , <i>Damalinia bovis</i> . Skabb: <i>Sarcoptes scabiei var. bovis</i> , <i>Psoroptes</i> , Styngflugelarver: <i>Hypoderma bovis</i> ,	Topikalt, SC
	doramektin (Dectomax)	Gastrointestinala nematoder: <i>Bunostomum phlebotomum</i> , <i>Ostertagia ostertagi</i> , <i>Haemonchus placei</i> , <i>Trichostrongylus spp.</i> , <i>Cooperia spp.</i> , <i>Oesophagostomum spp.</i> , <i>Trichuris spp.</i> Lungmask: <i>Dictyocaulus viviparus</i> Ögonmask: <i>Thelazia spp.</i> Löss: <i>Haematopinus eurysternus</i> , <i>Solenopotes capillstus</i> , <i>Linognathus vituli</i> . Skabb: <i>Psoroptes bovis</i> , <i>Choroptes bovis</i> ,	Topikalt, SC
Får	ivermektin (Ivomec)	Gastrointestinala nematoder: <i>Chabertia ovina</i> , <i>Haemonchus spp.</i> , <i>Trichostrongylus spp.</i> , <i>Oesophagostomum spp.</i> , <i>Ostertagia spp.</i> , <i>Nematodirus spp.</i> , <i>Cooperia spp.</i> , Lungmask: <i>Dictyocaulus filaria</i> Nosstygn: <i>Oestrus ovis</i>	Oral
	doramektin (Dectomax)	Gastrointestinala nematoder: <i>Bunostomum trigonocephalum</i> , <i>Chabertia ovina</i> , <i>Haemonchus spp.</i> , <i>Trichostrongylus spp.</i> , Lungmask: <i>Cystocaulus ocreatus</i> Artropoder: <i>Psoroptes ovis</i> , <i>oestrus ovis</i>	IM
Gris	ivermektin (Ivomec)	Gastrointestinala nematoder: <i>Ascaris suum</i> , <i>Oesophagostomum spp.</i> , <i>Hyostrogylus rubidus</i> , <i>Strongyloides ransomi</i> . Lungmask: <i>Metastrongylus spp.</i> Skabb: <i>Sarcoptes scabiei</i> . Löss: <i>Haematopinus suis</i>	SC, IV, topikalt, oralt
	doramektin (Dectomax suis)	Gastrointestinala nematoder: <i>Ascaris suum</i> , <i>Oesophagostomum spp.</i> , <i>Hyostrogylus rubidus</i> , <i>Strongyloides ransomi</i> . Lungmask: <i>Metastrongylus spp.</i> Njurmask: <i>Stephanurus dentatus</i> Löss: <i>Haematopinus suis</i> Skabb: <i>Sarcoptes</i>	IM

Skillnader beroende på administreringsätt

Vid SC injektion på nötkreatur och får har IVM längre duration i blodet och större AUC jämfört med oral administration, och detta kan förklaras med ett långsamt utsläpp av IVM från injektionsstället (Steel, 1993). Om IVM binder till födopartiklar och vid oral administrering blir biotillgängligheten lägre och det utsöndras snabbare via feaces (Steel, 1993). Gonzales et al., (2009) jämförde intramuskulär (IM), subkutan (SC), intraruminal (IR), oral och topikal administrering. Det visade sig att biotillgängligheten av IVM var störst vid SC och lägst vid topikal administrering. Däremot när IVM gavs oralt var absorptionen lägre, vilket kan ha att göra med transportproteiner (Pg-p) i tarmarna som transporterar tillbaka läkemedlet till tarmlumen (Gonzalez et al., 2009). Vidare gav IM injektion med en oljebaserad beredning av IVM på nötkreatur en snabbare absorption än SC injektion eftersom musklerna har ett högt blodflöde (Gonzalez et al., 2009). I en studie på nötkreatur och får (Chiu et al., 1990) gavs IVM IR och SC. AUC var 3,8 gånger större vid SC administration, vilket visar på en högre absorption (Chiu et al., 1990)

Enligt Lo et al., (1985) var halveringstiden av IVM hos gris 12 timmar vid oral administrering medan halveringstiden vid SC administrering i en studie utförd av Scott & McKellar (1992) var 35,2 timmar. I båda studierna hade grisarna fått en lika hög dos 300 µg/kg, men det går det inte att utläsa om de använde samma beredningsform.

En studie på nötkreatur av Bousquet- Melou et al., (2010) visade att den anthelmintiska effekten vid topikal administrering påverkas av om djur kunde slicka varandra på ryggen eller inte. I denna studie uppmättes IVM i varierande nivåer både i blod och i träck hos obehandlade djur som vistats med topikalt IVM behandlade djur. Plasmakoncentrationen av IVM varierade stort hos samtliga obehandlade djur men den varierade även hos de behandlade (Bousquet- Melou et al., 2010).

Skillnader i beredning

Avmaskningsmedlets beredningsform tycks i hög grad påverka dess kinetik. Exempelvis en oljebaserad beredning av IVM vid SC giva på nötkreatur gav både förlängd absorption och halveringstid medan C_{max} var fördröjd jämfört med hos kontrollgruppen (Lifschitz et. al 1999b). Likaså visar Lo et al.,(1985) att en icke vattenlöslig beredning förlängde halveringstiden vilket speglas i en längre absorptionsprocess. I denna studie jämfördes tre olika beredningsformer, 1) en vattenbaserad micellprodukt, 2) en modifierad produkt av den första vattenbaserade men innehållande 50 % (v/v) glycerol och 3) en propylene glycol-glycerol formlering 60:40 (v/v). Den vattenbaserade micellprodukten gav betydligt större C_{max} och biotillgänglighet. Halveringstiden hos den vattenlösliga micellprodukten var 2.0±0.3 dagar medan halveringstiden hos den icke vattenlösliga var 8,3 dagar. Biotillgängligheten och halveringstiden påverkas i hög grad av olika beredningsformer.

Metaboliska skillnader mellan djurslag i C_{max}, halveringstid, AUC och distributionsvolym

Det är också visat att halveringstiden hos IVM skiljer sig mellan olika djurslag. Till exempel visade en studie att utsöndringen av IVM vid oral giva hos grisar var snabbare än hos hund,

får och nötkreatur. Hos gris var halveringstiden 0,5 dagar jämfört med hundar där den var 1,8 dagar, får och nötkreatur 2,7 dagar respektive 2,8 dagar. Skillnaden i halveringstid hos får och nöt är marginell enligt denna studie. Däremot sågs skillnader i distributionsvolym som är betydligt större hos får (4.6 l/kg) än hos nöt (1.9 l/kg) (Lo et al., 1985). I en artikel där ML:s farmakokinetik och metabolism hos idisslare studerats skriver Steel (1993) att halveringstiden är lika hos får och nöt, men eftersom distributionsvolymen är större hos får än hos nötkreatur så är plasmaclearance snabbare hos får. Även distributionshastigheten är snabbare hos får (Steel, 1993).

I en jämförande studie mellan nötkreatur, får och råtta av Chiu et al., (1990) studerades absorptionen, vävnadsdistributionen och utsöndringen av IVM med hjälp av tritium inmärkt IVM. Hos nöt där IVM administrerats SC var halveringstiden 4-5 dagar. Däremot hade får och råtta en liknande halveringstid på 1-2 dagar med samma administrering. Distributionsmönstret och utsöndringen var även liknande hos får, nöt och råtta och den högsta koncentration sågs i levern och fettvävnad. Studien visade även att plasma och vävnadskoncentrationerna ökade proportionellt med dosen. Vid olika administrerings sätt (IP, SC, IV, oral och IR), varierade plasmanivåerna till en början vilket tyder på att absorptionen skiljer sig beroende på administrerings sättet (Chiu et al., 1990). IVM metaboliseras i låg grad men vissa metaboliter bildas. Hos gris fann Chiu et al., (1990) metaboliska skillnader jämfört med nötkreatur, får och råtta. Hos nötkreatur, får och råtta är den huvudsakliga levermetaboliten 24-hydroxymetyl-H₂B_{1a}. Denna konjugeras till fettsyror och estrar och lagras därefter i fettvävnad. Gris har samma metaboliter i både fett och levervävnad (3-0-desmetyl-H₂B_{1b} och 3-0-desmetyl-H₂B_{1a}). Förmodligen saknar gris en funktionell hydroxylgrupp vilket innebär att levermetaboliter i grisens fettvävnad inte kan esterkonjugeras (Chiu et al., 1990; Campbell et al. 1989). I samma studie uppmättes också hur länge IVM fanns kvar i olika vävnader. Det visade sig att halveringstiderna för IVM och dess metaboliter var lika långa i både lever och fettvävnad hos gris, men hos nötkreatur, får och råtta var den längre i fettvävnad än i lever till följd av bildning av opolära konjugat (Chiu et al., 1990).

I en annan studie på gris där IVM administrerades SC (Scott & Mc Kellar, 1992) fann man en förhållandevis hög koncentration av IVM i öron, öronvax och hud. Detta ansågs bero på den höga fettlösligheten hos IVM. Höga koncentrationer i öron, öronvax och hud är en fördel vid behandling av de flesta ektoparasiter. IVM fanns också i hela magtarmkanalen. IVM utsöndras via gallan och koncentrationerna är därför höga i både träck och i olika vävnader i tarmarna. Plasmakoncentrationerna varierade stort mellan olika individer. Scott & McKellar, (1992) uppmätte även koncentrationer av IVM i kontrollgrisen som var obehandlad och detta berodde förmodligen på koprofagi av träcken från behandlade djur. IVM uppmättes i blodet 6-10 dagar efter injektionen. Övriga värden presenteras i tabell 2 (Scott & Mc Kellar, 1992).

Eftersom ML är fettlösligt och distribueras i fettvävnad kan man tänka sig att det förekommer farmakokinetiska skillnader mellan olika individer till följd av olikheter i kroppssammansättningen. I en studie på gris (Craven et al., 2002) uppmättes koncentrationer av IVM och MXD i plasma och ryggefett hos tunna respektive feta djur vid SC injektion. I tabell 2 presenteras värden avseende IVM hos feta respektive magra grisar. Utöver

tabellvärdena bör det tilläggas att de magra grisarna även hade lägre koncentration av IVM i ryggefett när de slaktades tre veckor efter injektionen.

Tabell 2. Tabellen visar några farmakokinetiska parametrar vid subkutan administrering hos får, nötkreatur och gris.

Djurslag	SC dos µg/kg	Artikel	t _{1/2} (dagar)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng× dag / ml)	T max (dagar)	MRT (dagar)
Får	200	Banna et al. 2007	2,04	19,35±0,66	83,01±4,11	1,49±0,13	
Får	200	Pe`res et al., 2007		14,3±3,9	88,4±28,5	2,6±0,5	5,3±1,9
Nöt (kalv)	200	Banna et al., 2007	4,95	19,1±0,49	165,4±4,11	1,12±0,1	
Nöt	200	Toutain et al., 1997	4,32	31,7±2,45	361±17	3,98±0,28	9,0±0,48
Gris *	300	Craven et al. 2002		8,55±1,5	98,43±14,93	2,18±0,39	
Gris fet	300	Craven et al. 2002		7,41±1,68	111,45±19,1	2,99	
Gris mager	300	Craven et al. 2002		9,69±1,32	85,45±10,75	1,38	
Gris	300	Scott & Mckellar 1992	1,46	28,4±0,43	71,4±28,2	1,1±0,165	

*Uträknat medelvärde för tjocka och tunna grisar tillsammans.

DISKUSSION

Att jämföra skillnader avseende på metabolism och upptag av ML mellan olika djurslag visade sig vara en betydligt svårare uppgift än vad jag först trodde eftersom så många olika faktorer spelar in. De studier som jag har jämfört har utförts på olika sätt och delvis under olika förhållanden, vilket kan ha påverkat resultaten och naturligtvis försvarar jämförelserna. De flesta försök som jag granskat har dock använt sig av den rekommenderade dosen på 200 µg/kg levande vikt hos nötkreatur och får och 300µg/kg hos gris. Skillnaden i dos mellan gris och idisslare skulle kunna förklaras av de metabola skillnader som förekommer i fettvävnad mellan gris och idisslare eller olikheter i kroppscomposition. Feta grisar (se tabell 2., Craven et al., 2002) hade större AUC än magra och även längre tid fram till maximal koncentration, vilket tyder på att farmakokinetiken påverkas av djurens fettansättning.

Parametrarna skiljer sig mellan olika studier inom samma djurart och värdena i tabellen är spretiga vilket gör det svårt att dra säkra slutsatser utifrån tabelldata men enligt tabell 2., tycks nötkreatur ha högre C_{max} än får och gris. Nötkreatur har även högst AUC, sedan gris och sist får. Tiden fram till högsta koncentration var längst hos nötkreatur och likaså varaktigheten i kroppen (MRT) och halveringstiden. Halveringstiden hos gris är snabbare än hos nötkreatur och får både vid oral administrering och SC. Utsöndringen av IVM sker också snabbare hos gris. I de artiklar som jag har läst såg distributionsmönstret av IVM ut att vara liknande hos alla djurslag som undersökts. Däremot visade sig distributionsvolymen vara större hos får än

hos nötkreatur. Kanske kan det ha att göra med att får proportionellt sett har mer fett än nöt i förhållande till vikten. Eftersom ML är fettlösliga blir distributionsvolymen större hos djur som har mer fett.

Inte bara de olika djurens fysiologiska tillstånd och biologiska skillnader utan även olikheter i magtarmkanalens utformning hos idisslare respektive enkelmagade är avgörande för ML:s farmakokinetik. Även läkemedlets beredningsform och administrationsättet förefaller ha betydelse. Inte minst vid topikal administrering sågs stora individuella skillnader i plasmanivå hos nötkreatur eftersom nötkreaturen slickar varandra på ryggen varvid dessa individer får i sig läkemedlet via oralt intag. SC injektion ger en långsam utsöndring från injektionsstället, vilket leder till längre duration i plasman och långsammare utsöndring i feaces jämfört med övriga administreringsätt. Oral administrering ger sämre biotillgänglighet vilket exempelvis kan bero på att IVM binder till födoämnen men även olika transportproteiner och enzymer. Transportproteiner och enzymer kan även skilja mellan djurslag.

Utifrån dessa observationer drar jag slutsatsen att administreringsättet och beredningsformen har betydelse för farmakokinetiken, samt att farmakokinetiska skillnader mellan olika djurslag förekommer. Utifrån mina undersökningar är det svårt att säga exakt vad som kan ha orsakat djurslagsskillnaderna. En mängd tänkbara anledningar till variation av resultaten förekommer. För att med säkerhet kunna säga något om vad som exakt ligger bakom skillnaderna mellan djurslag bör en betydligt mer omfattande undersökning göras.

REFERENSER

- Alvinerie, M., Dupuy, J., Kiki-Mvouaka, S., Sutra, J.-F. & Lespine, A. 2008. Ketoconazole increases the plasma levels of ivermectin in sheep. *Veterinary Parasitology*, 157, 117-122.
- Alvinerie, M., Sutra, J. F., Galtier, P. & Toutain, P. L. 1987. Determination Of Ivermectin In Milk By High-Performance Liquid-Chromatography. *Annales De Recherches Veterinaires*, 18, 269-274.
- Barber, S., Bowles, V., Lespine, A. & Alvinerie, M. 2003. The comparative serum disposition kinetics of subcutaneous administration of doramectin, ivermectin and moxidectin in the Australian Merino sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 26, 343-348.
- Bousquet-Melou, A., Jacquiet, P., Hoste, H., Clement, J., Bergeaud, J.-P., Alvinerie, M. & Toutain, P.-L. 2011. Licking behaviour induces partial anthelmintic efficacy of ivermectin pour-on formulation in untreated cattle. *International Journal for Parasitology*, 41, 563-569.
- Campbell, W.C. 1989. Ivermectin and Abamectin. I.; S.H.L. Chiu, A.Y.H. Lu. eds. Metabolism and tissue residues. New York, U.S.A. Springer – Verlag New York inc.
- Cerkvenik, V., Grabnar, I., Skubic, V., Doganoc, D. Z., Beek, W. M. J., Keukens, H. J., Kosorok, M. D. & Pogacnik, M. 2002. Ivermectin pharmacokinetics in lactating sheep. *Veterinary Parasitology*, 104, 175-185.
- Chiu, S. H. L., Green, M. L., Baylis, F. P., Eline, D., Rosegay, A., Meriwether, H. & Jacob, T. A. 1990a. Absorption, Tissue Distribution, And Excretion Of Tritium-Labeled Ivermectin In Cattle, Sheep, And Rat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38, 2072-2078.
- Chiu, S. H. L., Sestokas, E., Taub, R., Green, M. L., Baylis, F. P., Jacob, T. A. & Lu, A. Y. H. 1990b. Metabolic Disposition Of Ivermectin In Swine. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 38, 2079-2085.
- Craven, J., Bjorn, H., Hennessy, D. R. & Friis, C. 2002. The effects of body composition on the pharmacokinetics of subcutaneously injected ivermectin and moxidectin in pigs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25, 227-232.
- El-Banna, H. A., Goudah, A., El-Zorba, H. & Abd-El-Rahman, S. 2008. Comparative pharmacokinetics of ivermectin alone and a novel formulation of ivermectin and radoxanide in calves and sheep. *Parasitology Research*, 102, 1337-1342.
- Gokbulut, C., Cirak, V. Y., Senlik, B., Aksit, D. & Mckellar, Q. A. 2011. The effects of different ages and dosages on the plasma disposition and hair concentration profile of ivermectin following pour-on administration in goats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34, 70-75.
- Gokbulut, C., Karademir, U., Boyacioglu, M. & Mckellar, Q. A. 2006. Comparative plasma dispositions of ivermectin and doramectin following subcutaneous and oral administration in dogs. *Veterinary Parasitology*, 135, 347-354.
- Gonzalez Canga, A., Sahagun Prieto, A. M., Diez Liebana, M. J., Fernandez Martinez, N., Sierra Vega, M. & Garcia Vieitez, J. J. 2009. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *Veterinary Journal*, 179, 25-37.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Imperiale, F., Sutra, J. F., Galtier, P., Lanusse, C. & Alvinerie, M. 1999a. Moxidectin in cattle: correlation between plasma and target tissues disposition. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 22, 266-273.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Pis, A., Imperiale, F., Sanchez, S., Alvarez, L., Kujanek, R. & Lanusse, C. 1999b. Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle. *Veterinary Parasitology*, 86, 203-215.
- Lifschitz, A., Virkel, G., Sallovitz, J., Sutra, J. F., Galtier, P., Alvinerie, M. & Lanusse, C. 2000. Comparative distribution of ivermectin and doramectin to parasite location tissues in cattle. *Veterinary Parasitology*, 87, 327-338.
- Lo, P. K. A., Fink, D. W., Williams, J. B. & Blodinger, J. 1985. Pharmacokinetic studies of

ivermectin: effects of formulation. *Veterinary Research Communications*, 9, 251-268.

Läkemedelsindustriföreningens service AB. FASS om djurläkemedel. [online] (2013-03-28).

Tillgänglig:http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=19890428000083&DocTypeID=4&UserTypeID=1

Läkemedelsindustriföreningens service AB. FASS om djurläkemedel. [online] (2013-04-01).

Tillgänglig:http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=19921023000076&DocTypeID=4&UserTypeID=1

Läkemedelsindustriföreningens service AB. FASS om djurläkemedel. [online] (2013-04-01).

Tillgänglig:http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=20011116000321&DocTypeID=4&UserTypeID=1

Läkemedelsindustriföreningens service AB. FASS om djurläkemedel. [online] (2013-04-01).

Tillgänglig:
http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=19980828000124&DocTypeID=4&UserTypeID=1

Perez, R., Palma, C., Nunez, M. J., Cox, J. & Arboix, M. 2008. Pharmacokinetics of ivermectin in pregnant and nonpregnant sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31, 71-76.

Scott, E. W. & Mckellar, Q. A. 1992. The Distribution And Some Pharmacokinetic Parameters Of Ivermectin In Pigs. *Veterinary Research Communications*, 16, 139-146.

Riviere, J.E. & Papich, M.G. 2009. Veterinary pharmacology & therapeutics. I: C.E. Lanusse, A.L.Lifschitz, A.F. Imperale. eds. Macrocyclic lactones: endectocide compounds. Iowa, USA. Blackwell Publishing.

Steel, J. W. 1993. Pharmacokinetics And Metabolism Of Avermectins In Livestock. *Veterinary Parasitology*, 48, 45-57.

Toutain, P. L., Upton, D. W., Terhune, T. N. & Mckenzie, M. E. 1997. Comparative pharmacokinetics of doramectin and ivermectin in cattle. *Veterinary*