

## Vergleich der Gewebegängigkeit von Erythromycin

**Zusammenfassung:** Obgleich Erythromycin seit mehr als 25 Jahren in der Therapie benutzt wird, fehlt bisher eine zusammenfassende Darstellung seiner Gewebegängigkeit. In der vorliegenden Übersicht werden neben den bei verschiedenen Derivaten in Dosis- und Zeitabhängigkeit nach oraler Gabe erreichbaren Serumspiegelspitzen die Erythromycin-Gewebespiegel ausführlich dokumentiert. Die Höhe der Spiegel im Gewebe übertrifft häufig die entsprechenden MHK-Werte Erythromycin-empfindlicher Erreger um ein Mehrfaches. Das Zentralnervensystem wird jedoch von Erythromycin nicht, bzw. nur in sehr geringem und nicht vorhersehbarem Ausmaß erreicht. Ähnliches gilt für die Plazenta-Passage des Erythromycins. Die Gewebespiegel bestätigen in Hinblick auf die MHK-Werte des Erregerspektrums die klinischen Erfahrungen für eine Therapie mit Erythromycin bei Infektionen des HNO-Bereiches und der Atemwege, sowie – mit gewissen Einschränkungen – bei Chlamydien-Urethritis.

**Summary:** *Tissue Penetration of Erythromycin. A Comparative Review.* Although erythromycin has been used in therapy for more than 25 years, until now there has been no paper summarizing the data on tissue penetration. The present review documents in detail dose- and time-related peak serum levels of erythromycin derivatives after oral administration, in addition to the erythromycin tissue levels. The erythromycin tissue levels often manifoldly exceed the corresponding MIC values of pathogens sensitive to erythromycin. However, erythromycin does not penetrate the central nervous system, or only penetrates in small, incalculable amounts. The same applies for the placental passage of erythromycin. The tissue levels confirm, with respect to the MIC values of the pathogen spectrum, clinical experience with erythromycin in the treatment of ear, nose and throat infections, respiratory tract infections and, with some limitations *Chlamydia urethritis*.

Erythromycin wurde vor rund 25 Jahren erstmals in die Therapie eingeführt. Der freien Erythromycin-Base folgten bald Ester und Salze, die Vorteile hinsichtlich der Stabilität und der Applikation bieten. Erörterungen über das Problem der Staphylokokken-Resistenz, das kürzlich kritisch zusammenfassend dargelegt wurde (1, 2), sowie u. a. die früher häufig unsicheren Resorptionsraten führten jedoch zu einer Charakterisierung des Erythromycins als „Second-line-Antibiotikum“. Diese einschränkende Einstufung vernachlässigt in Anbetracht der heute zur Verfügung stehenden Zubereitungen zwei für die Therapie wesentliche Vorteile, die Sicherheit vor unerwünschten Nebenwirkungen – mit Ausnahme des Erythromycin-Estolats (3, 4) – und eine Gewebegängigkeit, die in Abhängigkeit vom Serumspiegel eine, gemessen am Wert der minimalen Hemmkonzentration (MHK) des Erythromycin-empfindlichen Erregers hinreichende Konzentration am Ort der Infektion gewährleistet.

Die Werte der Erythromycin-Gipfel im Serum sind bei der in der Praxis üblichen oralen Therapie für Dosis-Äquivalente, bezogen auf die Base, bei allen Derivaten, Erythromycin-Estolat ausgenommen, annähernd gleich und werden in der Regel innerhalb einer bis spätestens vier Stunden nach der ersten Einnahme erreicht (Tabelle 1). Die

Streuung der Absolutwerte ist z. T. historisch bedingt durch unterschiedliche galenische Zubereitungen und Einnahme vor, mit bzw. nach der Mahlzeit. Die Bedeutung der erhöhten Spiegel nach Gabe des Erythromycin-Estolats wurde an anderer Stelle kritisch besprochen (4).

Eine gute Gewebegängigkeit ist nach der Berechnung des Verteilungsvolumens (35, 36) anzunehmen. Diese Globalverteilung berücksichtigt jedoch nicht die auf Grund unterschiedlicher Diffusionschranken zu erwartenden, organspezifischen Erythromycin-Verteilungsmuster. Die extravasalen Räume, die interstitiellen und intrazellulären Kompartimente, werden von Pharmaka in der Regel durch passive Diffusion in den betreffenden Kapillargebieten erreicht. Die beteiligten Faktoren zur Verteilung hängen u. a. von Eigenschaften der zu verteilenden Substanz (Molekülgröße, Konformation, Bindungsfähigkeit, Löslichkeit, pK-Wert, Ionisierung) und des Gewebes ab (Organdurchblutung, Kapillaroberfläche, Membrandurchlässigkeit, pH-Wert). Von den die Verteilung mitbestimmenden Eigenschaften des Erythromycins seien die Hydrophilie und der pK-Wert von 8,8 erwähnt. Da der Ionisierungsgrad als schwache Base durch die Henderson-Hasselbachsche Gleichung beschrieben werden kann, ist eine Anreicherung u. a. über die Verteilung der ionisierten Form in Abhängigkeit von einem pH-Gradienten zwischen zwei Verteilungsräumen möglich; ein saurer pH-Wert des Milieus begünstigt, ein alkalischer vermindert die Konzentrierung. Dieser Effekt mag bei entzündungsbedingten pH-Verschiebungen im Gewebe von Bedeutung sein. Angaben zu gemessenen Erythromycin-Konzentrationen in Organen sind in der Literatur verstreut und, was die Angaben für den Menschen anbetrifft, z. T. spärlich, so daß die Lücken durch Werte aus dem Tierreich vergleichend geschlossen werden müssen. Außerdem vermitteln die älteren Daten, bezogen auf die applizierte Dosis, bei peroraler Gabe häufig eine geringere Bioverfügbarkeit als heute mit geänderter Galenik erzielbar ist.

Die Leber (Tabelle 2) erreicht bei allen Derivaten nach peroraler Applikation innerhalb zwei Stunden hohe Erythromycin-Gewebespiegel mit Gewebe-Serum-Verteilungsquotienten größer als 1. Auch sieben Stunden nach der Einzeldosis liegen die Werte noch über 1,0 µg/g Gewebe. Erythromycin wird gegen einen Konzentrationsgradienten in die Galle ausgeschieden (Tabelle 3), wobei Propionyl-veresterte Derivate eine geringere Konzentrierung und Ausscheidungsrate erreichen. Die Elimination ist bei Cholelithiasis und Ikterus vermindert (44).

Prof. H. Knothe zum 60. Geburtstag.

Dr. G. A. Dette, Zentrum der Hygiene, Abteilung für Medizinische Mikrobiologie der Johann-Wolfgang-von-Goethe-Universität, Paul-Ehrlich-Str. 40, D-6000 Frankfurt 70.

Die insgesamt hohen Werte in der Galle kontrastieren mit denjenigen der Gallenblasenwand (Tabelle 4). Hohe Werte mit hohen Gewebe-Serum-Erythromycin-Quotienten werden in der Milz (Tabelle 5) und in der Magenwand (Tabelle 6) erreicht. Die Werte in der Dickdarmwand des Menschen (Tabelle 7) streuen u. a. aufgrund großer Zeitunterschiede erheblich. Die Werte in der Aszitesflüssigkeit (Tabelle 8) zeigen einen niedrigen Verteilungsquotienten. Erythromycin nimmt am sog. Galle-Darm-Blut-Zyklus teil, d. h. es kann nach Entleerung in den Darm reabsorbiert werden (42) und wird neben den Fäzes auch in den Urin ausgeschieden. Die Erythromycin-Spiegel in der Niere (Tabelle 9) sind denen in der Leber vergleichbar. Hohe Werte wurden wiederum besonders nach intravenöser Applikation nachgewiesen. Neben der Leber erfolgt, in geringerem Ausmaß, die Ausscheidung über die Niere, wie aus den Konzentrationen im Urin ersichtlich ist (Tabelle 10). Die Ausscheidung des gut wasserlöslichen Erythromycins über die Niere erfolgt offenbar mit einmaliger Filtration; jedenfalls ist ein spezialisiertes Transportsystem nicht bekannt, und eine wesentliche Reabsorption der nicht-ionisierten Form durch die Tubulusepithelien erscheint fraglich. Bei appliziertem Propionyl-verestertem Erythromycin wurden 80% des im Urin ausgeschiedenen Erythromycins in der biologisch inaktiven Ester-Form vorgefunden (5). Ähnlich den Verhältnissen in der Gallenblase sind die Erythromycinwerte in der Harnblasenwand niedrig (Tabelle 11), d. h. die entsprechenden begrenzenden Epithelien stellen eine wirksame Penetrationssperre dar. Die wenigen Angaben zu Erythromycin-Spiegeln in Hoden- und Prostatagewebe (Tabellen 12 und 13) sind wohl u. a. infolge zu großer zeitlicher Streuung bei kleiner Fallzahl sehr unterschiedlich. Im Prostatasekret wurden nach intravenöser Gabe beim Hund bereits kurze Zeit nach Applikationsbeginn hohe Konzentrationswerte im Sekret mit Sekret-Serum-Erythromycin-Quotienten größer als 1,0 gefunden (Tabelle 14). Bei einer experimentellen Entzündung im Prostatitis-Modell stieg der Quotient auf 2,5 an (49). Es ist anzunehmen, daß nach dem oben Gesagten die pH-Wert-Differenz zwischen Prostatasekret (etwa pH 6,45 [50]) und dem Plasma maßgeblich an der Erythromycin-Ausscheidung im Sekret beteiligt ist. Gemessen an den Konzentrationen im Prostatasekret erscheinen die Werte im Ejakulat des Menschen niedrig, obgleich mit Erythromycin-Stearat bei entsprechender Dosierung Konzentrationswerte über 1,0 µg/ml erreicht wurden (Tabelle 15).

Diese Verminderung beruht offenbar auf einem Verdünnungseffekt, da die Erythromycin-Mengen hauptsächlich aus der Prostata stammen sollen (33), die Prostata jedoch nur 13 bis 33% zum Ejakulatvolumen beisteuert (50). Die Konzentrationen im Lungengewebe (Tabelle 16) sind mit denjenigen der Leber und Niere vergleichbar und liegen weitgehend im bakteriziden Bereich typischer Erythromycin-empfindlicher Erreger. In Pleura und Pleuraflüssigkeit dagegen wurden z. T. erheblich niedrigere Spiegel bei niedrigem Verteilungsquotienten gemessen (Tabellen 17 und 18). Im Sputum (Tabelle 19) lagen bei einer Dosierung von

500 mg die Werte nur nach intravenöser Gabe über 1,0 µg/ml. Die Sputum-Serum-Erythromycin-Quotienten sind jedoch unabhängig von dem Applikationsweg gleich niedrig. Demgegenüber wurden in Bronchialaspiraten (Tabelle 20), insbesondere nach intravenöser Gabe, eine deutliche Anreicherung mit Erythromycin-Mengen gefunden, die die üblichen MHK-Werte der Hauptkeime z. T. erheblich übersteigen. Das gleiche gilt für Erythromycin-Spiegel in Rachenmandeln (Tabelle 21), Mittelohrsekret (Tabelle 22) und Sinus-maxillaris-Schleimhaut (Tabelle 23), während die Werte im Sinus-maxillaris-Sekret gegenüber der Schleimhaut vermindert waren (Tabelle 24). Die Erythromycin-Spiegel des Sinus-maxillaris-Sekretes zeigten neben der Abhängigkeit vom Serumspiegel auch eine Beziehung zur Zeit bis zum Erreichen dieses Wertes, da bei der Dosierung von zwei- bzw. dreimal 500 mg gleichen Serumwerten von je 2,0 µg/ml im Sekret 0,6 bzw. 1,3 µg/ml gegenüberstanden (60). In Übereinstimmung mit ähnlichen Befunden im Sputum bei verschiedenen Antibiotika (61) nehmen bei Erythromycin die Verläufe der Konzentrationen im Speichel eine Sonderstellung ein. Beim Hund wurde sowohl im Speichel gemischter mukös-seröser Speicheldrüsen, als auch im serösen Speichel der Gl. parotis (Tabellen 25 und 26) unter gleichmäßigem Speichelfluß eine auffallende Konstanz der Speichel-Serum-Erythromycin-Quotienten über verschiedene Zeiten nach Applikation gefunden, was beim Menschen (Tabelle 27) bestätigt werden konnte. Da sich, wie der gleichbleibende Quotient zeigt, offenbar die Konzentration im Speichel direkt proportional zu derjenigen im Serum verändert, wurde vorgeschlagen, den Erythromycin-Wert im Serum aus dem korrespondierenden Wert im Speichel zu berechnen, falls – wie im frühen Kindesalter häufig – ausreichende Blutproben nicht erhalten werden können (20). Im Gewebe der Speicheldrüsen (Tabelle 28) ist ein gleichsinniges Verhalten nach den bisher vorliegenden Befunden nicht erkennbar.

Gleich den Organen des Körperkerns wird auch die Körperschale, vertreten durch die Haut (Tabelle 29) und die periphere Muskulatur (Tabelle 30) von Erythromycin leicht erreicht. Die Penetration in die periphere Muskulatur verhält sich ähnlich wie diejenige bei der Herzmuskulatur (Tabelle 31). Im Knochen sind auf Grund von Tierexperimenten nur bei hoher Dosierung ausreichende Erythromycin-Spiegel zu erwarten (Tabelle 32). Die Penetration im Bereich des Zentralnervensystems ist erheblich begrenzt. Hier sind bei der Verteilung bekanntlich zwei Barrieren zu überwinden, die sog. Blut-Hirn-Schranke und die Schranke zwischen Blut und Zerebrospinalflüssigkeit. Die Membranen von Gliazellen, die im Gehirn das Kapillargefäßendothel umgeben, bilden die eigentliche Diffusionsbarriere, die neben sehr begrenzter Diffusion durch Membranporen („restricted diffusion“) nur durch Lösung in der Lipoidschicht der Membran überschritten werden kann. Ebenso müssen, da das Epithel des Chorioideplexus nicht gefenestert ist, beim Übertritt in die Zerebrospinalflüssigkeit Membranen passiert werden, was entsprechende

Lipoidlöslichkeiten (Lipoid/Wasser-Verteilungskoeffizienten) voraussetzt. Die Erythromycin-Spiegel in Gesamthirn und Zerebrospinalflüssigkeit (Tabelle 33 und 34) liegen – von einer Mitteilung (37) abgesehen – zwischen nicht meßbar und unter 0,5 µg/ml mit z. T. extrem niedrigen Gewebe-Serum-Erythromycin-Quotienten. Auch bei Meningitis ist mit Erythromycin, im Gegensatz zu Penicillin, keine höhere, therapiesichernde Penetrationsrate zu erzielen (66). Dem Gehirn ähnliche Penetrationsbarrieren bestehen am Auge. Bei lokaler Applikation stellt das Korneaepithel die penetrationslimitierende Struktur dar. Die Erythromycin-Werte im Augenkammerwasser (Tabelle 35) waren bei lokaler Anwendung mit Propionyl-esterter Form mutmaßlich auf Grund der höheren Lipophilie doppelt so hoch wie nach Verabfolgung der Erythromycin-Base, während umgekehrt bei systematischer Anwendung (i. v.) innerhalb der ersten Stunde der Spiegel nach Propionyl-Erythromycin nur 50% des Spiegels nach Applikation der Erythromycin-Base betrug und noch drei Stunden spä-

ter erniedrigt war. Auch für die Pharmakonpassage durch die Plazenta gilt das Modell der Lipoidschranke (69), d. h. alle anderen Faktoren, wie Konzentrationsgradienten, Molekülgröße usw. sind gegenüber der Lipoidlöslichkeit des Pharmakons von untergeordneter Bedeutung. Die Plazentapassage (Tabelle 36) gilt demzufolge als unsicher und in der Höhe der zu erwartenden Erythromycin-Spiegel im Serum des Kindes nicht abschätzbar. Die Konzentrationen im Kindsserum liegen zwischen 0 und unter 25% derjenigen im Serum der Mutter; Erythromycin-Estolat (3 × 500 mg, 10 Tage) war bei kongenitaler Syphilis wirkungslos (74). Trotz der niedrigen Spiegel wurden jedoch im Kinde ähnliche Gewebe-Serum-Erythromycin-Quotienten beobachtet wie im Erwachsenen (Tabelle 37). Abschließend sei die Konzentrierung des Erythromycins in der Muttermilch erwähnt, in der hohe Konzentrationen erreicht werden (Tabelle 38). Die Ausscheidung in der Milch überdauert nach dem Absetzen der Medikation in Anbetracht einer Halbwertszeit von etwa 2 Tagen (71) den Serumspiegel.

Tabelle 1: Erythromycin im Serum (Mensch).

| Derivat          | Dosis<br>p. o.<br>(mg) | Spitzen-<br>Konzentration |         | Autor |
|------------------|------------------------|---------------------------|---------|-------|
|                  |                        | nach d.<br>Zeit<br>(h)    | µg/ml   |       |
| E.-Base          | 250                    | 2,0                       | 0,34    | 5     |
|                  | 600                    | 2,0                       | 2,56    | 6     |
|                  | 500                    | 2,0–3,0                   | 2,2–2,3 | 7     |
|                  | 250                    | 2,0–4,0                   | 1,28    | 8     |
|                  | 250                    | 4,0                       | 0,37    | 9     |
|                  | 250                    | 4,0                       | 0,54    | 5     |
|                  | 250                    | 4,0                       | 0,54    | 10    |
|                  | 500                    | 4,0                       | 0,87    | 9     |
|                  | 250                    | 4,0                       | 1,00    | 8     |
|                  | 500                    | 4,0                       | 1,28    | 11    |
|                  | 500                    | 4,0                       | 1,28    | 6     |
|                  | 1000                   | 4,0                       | 1,34    | 9     |
|                  | 500                    | 4,0                       | 1,35    | 12    |
|                  | 300                    | 4,0                       | 1,58    | 13    |
|                  | 250                    | 4,0                       | 1,5–2,0 | 14    |
|                  | 500                    | 4,0                       | 2,5     | 15    |
|                  | 300–500                | 4,0                       | 3,0     | 16    |
| 200              | 6,0                    | 0,32                      | 6       |       |
| E.-Äthylsuccinat | 500                    | 1,0                       | 0,64    | 17    |
|                  | 11,8/kg                | 1,0                       | 1,31    | 18    |
|                  | 1000                   | 1,0                       | 3,36    | 19    |
|                  | 500                    | 1,5                       | 1,41    | 20    |
|                  | 13,3/kg                | 1,5                       | 2,60    | 18    |
| Propionyl-E.     | 500                    | 2,0                       | 1,30    | 21    |
|                  | 250                    | 2,0                       | 1,88    | 22    |
|                  | 250                    | 2,0                       | 1,92    | 10    |
|                  | 250                    | 2,0                       | 1,95    | 5     |
|                  | 500                    | 2,0                       | 2,10    | 23    |
|                  | 250                    | 2,0                       | 2,25    | 8     |
|                  | 250                    | 2,0                       | 2,56    | 24    |

Tabelle 1: Erythromycin im Serum (Mensch).

| Derivat    | Dosis<br>p. o.<br>(mg) | Spitzen-<br>Konzentration |           | Autor |
|------------|------------------------|---------------------------|-----------|-------|
|            |                        | nach d.<br>Zeit<br>(h)    | µg/ml     |       |
| E.-Estolat | 250                    | 1,0                       | 0,56      | 25    |
|            | 250                    | 2,0                       | 1,39      | 9     |
|            | 250                    | 2,0                       | 2,0–2,5   | 14    |
|            | 250                    | 4,0                       | 1,71      | 26    |
| E.-Stearat | 500                    | 1,0                       | 0,74      | 17    |
|            | 500                    | 1,0                       | 2,80      | 27    |
|            | 250                    | 2,0                       | 0,14      | 26    |
|            | 200                    | 2,0                       | 0,16      | 28    |
|            | 250                    | 2,0                       | 0,26      | 22    |
|            | 200                    | 2,0                       | 0,32      | 6     |
|            | 250                    | 2,0                       | 0,35–0,70 | 29    |
|            | 250                    | 2,0                       | 0,38      | 25    |
|            | 250                    | 2,0                       | 0,40      | 9     |
|            | 125                    | 2,0                       | 0,59      | 30    |
|            | 450                    | 2,0                       | 0,64      | 6     |
|            | 500                    | 2,0                       | 0,80      | 21    |
|            | 250                    | 2,0                       | 0,8–1,8   | 14    |
|            | 500                    | 2,0                       | 1,00      | 31    |
|            | 250                    | 2,0                       | 1,10      | 30    |
|            | 500                    | 2,0                       | 1,30      | 27    |
|            | 500                    | 2,0                       | 2,05      | 30    |
| 500        | 2,0                    | 2,56                      | 6         |       |
| 500        | 2,0                    | 3,30                      | 32        |       |
| 1000       | 3,0                    | 3,20                      | 31        |       |
| 1000       | 3,0–4,0                | 3,0                       | 33        |       |
| 225        | 4,0                    | 0,16                      | 6         |       |
| 400        | 4,0                    | 0,21                      | 34        |       |

Treibende Kraft der Konzentrierung ist, wie im Prostatasekret, der pH-Gradient zwischen dem Plasma und der Milch, deren mittlerer pH-Wert bei 7,0 liegt (78). Dementsprechend war während intravenöser Applikation der Verteilungsquotient unabhängig vom Plasmaspiegel und dem Milchfluß pro Zeiteinheit (75).

Die therapeutische Bedeutung der erreichten Gewebespiegel ist aus den MHK-Werten des Spektrums Erythromycinempfindlicher Keime ersichtlich (Tabelle 39). Meningokokken, Listerien, Clostridien, *Treponema pallidum* und *Actinomyces*, die ebenfalls in das Spektrum des Erythromycins fallen, sind in der Tabelle nicht berücksichtigt. Eine gute Empfindlichkeit zeigen Pneumokokken, *Streptococcus pyogenes*, Staphylokokken, Gonokokken, Corynebakterien, *Bordetella pertussis* und *Mycoplasma pneumoniae*,

gefolgt von einer Erregergruppe mittlerer Empfindlichkeit mit *Streptococcus viridans*, Enterokokken, *Haemophilus influenzae* und *Bacteroides*-Spezies. Zu beachten sind aber mögliche Resistenzen bei Staphylokokken, Enterokokken und insbesondere bei *Haemophilus*-Stämmen. Zur Erythromycin-Empfindlichkeit bei *Bacteroides*-Spezies und grampositiven Anaerobiern (Peptokokken, Peptostreptokokken u. a.) wurde ausführlich berichtet (105), u. a. in Therapiever suchen anaerober Urogenitaltrakt-Infektionen (106). Entsprechend dem Vorkommen der empfindlichen Erreger ergeben sich vorwiegend nachfolgende Indikationen für die Therapie mit Erythromycin: Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereiches und der Atemwege (Otitis media, Sinusitis, Diphtherie, Pertussis, Mykoplasmen-Pneumonie etc.) sowie bei Chlamydien-Urethritis.

Tabelle 2: Erythromycin in der Leber.

| Derivat        | Spezies   | Dosierung           | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|----------------|-----------|---------------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|                |           |                     | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base        | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 2,0              | 12,4                  | 32,7 | 37    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 7,0              | 151,0                 | 6,0  | 37    |
|                | Kaninchen | 250 mg, i.v.        | 1,0              | 0,8                   | ?    | 38    |
|                | Maus      | 500 mg/kg, p.o.     | 6,0              | 2,3                   | 37,0 | 39    |
|                | Maus      | 500 mg/kg, p.o.     | 24,0             | < 0,1                 | <0,5 | 39    |
| Propionyl-E.   | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 2,0              | 7,1                   | 4,4  | 40    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 7,0              | 6,1                   | 1,8  | 40    |
| E.-Estolat     | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 2,0              | 6,5                   | 4,4  | 40    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 7,0              | 7,0                   | 2,8  | 40    |
| E.-Gluceptat   | Maus      | 1,5 mg, i.v.        | 1,0              | 3,2                   | 20,7 | 41    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.        | 3,0              | 7,9                   | 8,2  | 41    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.     | 2,0              | 13,5                  | 10,5 | 42    |
| E.-Lactobionat | Hund      | 10 mg/kg, i.v. inf. | 1,0              | 17,0                  | 91,6 | 43    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.        | 1,0              | 2,7                   | 26,7 | 41    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.        | 3,0              | 4,3                   | 6,6  | 41    |

Tabelle 3: Erythromycin in der Galle.

| Derivat        | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                      |              | Autor |
|----------------|---------|----------------------|------------------|----------------------|--------------|-------|
|                |         |                      | nach d. Zeit (h) | Galle/Serum-Quotient | µg/ml        |       |
| E.-Base        | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. |                  | 0,2–64,0             | 0,5–256,0    | 16    |
|                | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. | 3,0–24,0         | 5,9–105,0            | 21,0–390,0   | 44    |
|                | Ratte   | ?                    | 2,0              | 1437,0               | 992,0        | 5     |
|                | Ratte   | 100 mg/kg            | 2,0              | 204,8–638,0          | 891,0–1265,0 | 42    |
| Propionyl-E.   | Ratte   | ?                    | 2,0              | 64,0                 | 57,0         | 5     |
| E.-Estolat     | Ratte   | 100 mg/kg, p.o.      | 2,0              | 93,2                 | 6,8          | 40    |
| E.-Stearat     | Ratte   | 100 mg/kg, p.o.      | 2,0              | 1267,6               | 431,0        | 45    |
| E.-Lactobionat | Hund    | 10 mg/kg, i.v. inf.  | 1,0              | 93,0                 | 511,0        | 43    |

Tabelle 4: Erythromycin in der Gallenblasenwand.

| Derivat    | Spezies | Dosierung    | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|---------|--------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |         |              | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Estolat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 2,6                   | 2,0  | 30    |
|            | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 0,9                   | 0,7  | 30    |
| E.-Stearat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 3,0                   | >5,0 | 30    |
|            | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 0,6                   | 0,5  | 30    |

Tabelle 5: Erythromycin in der Milz.

| Derivat        | Spezies   | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|----------------|-----------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|                |           |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base        | Kaninchen | 250 mg, i.v.    | 1,0              | 1,2                   | ?    | 38    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 6,4                   | 15,4 | 37    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 59,0                  | 2,4  | 37    |
|                | Maus      | 100 mg/kg, p.o. | 6,0              | ?                     | 0,8  | 39    |
|                | Maus      | 250 mg/kg, p.o. | 6,0              | 0,9                   | 7,0  | 39    |
|                | Maus      | 500 mg/kg, p.o. | 6,0              | 5,0                   | 80,0 | 39    |
|                | Maus      | 500 mg/kg, p.o. | 24,0             | 1,2                   | 6,0  | 39    |
| Propionyl-E.   | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 7,7                   | 4,7  | 40    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 9,2                   | 2,7  | 40    |
| E.-Estolat     | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 6,3                   | 4,3  | 40    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 8,0                   | 3,2  | 40    |
| E.-Glucptat    | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 4,1                   | 3,2  | 42    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.    | 1,0              | 1,2                   | 7,8  | 41    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.    | 3,0              | 2,2                   | 2,3  | 41    |
| E.-Lactobionat | Maus      | 1,5 mg, i.v.    | 1,0              | 1,4                   | 14,2 | 41    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.    | 3,0              | 1,6                   | 2,4  | 41    |

Tabelle 6: Erythromycin in der Magenwand.

| Derivat | Spezies | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|---------|---------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|         |         |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 6,4                   | 12,4 | 37    |
|         | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 34,0                  | 1,3  | 37    |

Tabelle 7: Erythromycin in der Dickdarmwand.

| Derivat    | Spezies | Dosierung    | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|---------|--------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |         |              | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Estolat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 0,3                   | 0,7  | 30    |
|            | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 0,3                   | 0,2  | 30    |
| E.-Stearat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 3,4                   | 1,2  | 30    |
|            | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 0,5                   | 0,2  | 30    |

Tabelle 8: Erythromycin in der Ascites-Flüssigkeit.

| Derivat | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                        |       | Autor |
|---------|---------|----------------------|------------------|------------------------|-------|-------|
|         |         |                      | nach d. Zeit (h) | Ascites/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Base | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. |                  | 0,3–1,0                | 1,0   | 16    |
|         | Mensch  | 400 mg, mehrf., p.o. |                  | 0,2                    | 0,3   | 12    |

Tabelle 9: Erythromycin in der Niere.

| Derivat        | Spezies   | Dosierung            | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|----------------|-----------|----------------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|                |           |                      | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base        | Kaninchen | 250 mg, i.v.         | 1,0              | 1,3                   | ?    | 38    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 2,0              | 5,2                   | 12,5 | 37    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 7,0              | 100,0                 | 4,0  | 37    |
|                | Maus      | 100 mg/kg, p.o.      | 6,0              | ?                     | <0,5 | 39    |
|                | Maus      | 250 mg/kg, p.o.      | 6,0              | 0,7                   | 5,0  | 39    |
|                | Maus      | 500 mg/kg, p.o.      | 6,0              | 3,2                   | 51,0 | 39    |
|                | Maus      | 500 mg/kg, p.o.      | 24,0             | <0,1                  | <0,5 | 39    |
|                | Maus      | 5,0 mg, mehrf., p.o. | 2,0              | 1,6                   | 2,2  | 46    |
| Propionyl-E.   | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 2,0              | 5,8                   | 3,5  | 40    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 7,0              | 3,7                   | 1,1  | 40    |
| E.-Estolat     | Mensch    | 250 mg, p.o.         | 2,5–6,0          | 1,1                   | 1,2  | 30    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 2,0              | 4,5                   | 3,0  | 40    |
|                | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 7,0              | 4,6                   | 1,9  | 40    |
| E.-Gluceptat   | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.      | 2,0              | 3,5                   | 2,7  | 42    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.         | 1,0              | 3,3                   | 21,6 | 41    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.         | 3,0              | 2,6                   | 2,7  | 41    |
| E.-Lactobionat | Hund      | 10 mg/kg, i.v. inf.  | 1,0              | 4,8                   | 31,5 | 43    |
|                | Meerschw. | 40 mg/kg, i.v.       | 0,25             | 4,0                   | 58,5 | 4     |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.         | 1,0              | 3,5                   | 34,1 | 41    |
|                | Maus      | 1,5 mg, i.v.         | 3,0              | 1,2                   | 1,9  | 41    |

Tabelle 10: Erythromycin im Urin.

| Derivat        | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                     |             | Autor |
|----------------|---------|----------------------|------------------|---------------------|-------------|-------|
|                |         |                      | nach d. Zeit (h) | Urin/Serum-Quotient | µg/ml       |       |
| E.-Base        | Mensch  | 200 mg, mehrf., p.o. |                  | 127,0               | 319,4       | 12    |
|                | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. |                  | 16,0–2048,0         | 16,0–2048,0 | 16    |
| E.-Gluceptat   | Mensch  | 300 mg, i.v.         | 1,0              | ?                   | 497,0       | 47    |
|                |         |                      | 2,0              | ?                   | 117,0       | 47    |
|                |         |                      | 6,0              | ?                   | 1,8         | 47    |
| E.-Lactobionat | Hund    | 10 mg, i.v. inf.     |                  | 93,0                |             | 43    |
|                | Hund    | 100 mg, i.v.         | 0,08             | 60,0                | 300,0       | 48    |
|                | Hund    | 500 mg, i.v.         | 0,08             | 16,3                | 220,0       | 48    |
|                | Hund    | 1000 mg, i.v.        | 0,08             | 33,8                | 675,0       | 48    |

Tabelle 11: Erythromycin in der Harnblasenwand.

| Derivat    | Spezies | Dosierung    | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|---------|--------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |         |              | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Estolat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 0,3                   | 0,6  | 30    |

Tabelle 12: Erythromycin im Hoden.

| Derivat    | Spezies | Dosierung    | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|---------|--------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |         |              | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Stearat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 8,8                   | >5,0 | 30    |
|            | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 1,3                   | 0,6  | 30    |

Tabelle 13: Erythromycin in der Prostata.

| Derivat    | Spezies | Dosierung    | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|---------|--------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |         |              | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Estolat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 1,1                   | <0,2 | 30    |
| E.-Stearat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 2,5-6,0          | 125,0                 | >5,0 | 30    |

Tabelle 14: Erythromycin im Prostata-Sekret.

| Derivat        | Spezies | Dosierung                    | Gehalt           |                       |       | Autor |
|----------------|---------|------------------------------|------------------|-----------------------|-------|-------|
|                |         |                              | nach d. Zeit (h) | Sekret/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Lactobionat | Hund    | 100 mg, i.v.                 | 0,08             | 1,6                   | 8,0   | 48    |
|                | Hund    | 500 mg, i.v.                 | 0,08             | 1,9                   | 25,0  | 48    |
|                | Hund    | 1000 mg, i.v.                | 0,08             | 1,3                   | 26,0  | 48    |
|                | Hund    | 3,5 mg/kg + 8,0 mg/kg/h i.v. |                  | 1,5                   | 8,9   | 49    |

Tabelle 15: Erythromycin im Ejakulat.

| Derivat    | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                         |       | Autor |
|------------|---------|----------------------|------------------|-------------------------|-------|-------|
|            |         |                      | nach d. Zeit (h) | Ejakulat/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Base    | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. | 24,0             | 0,1                     | 0,7   | 51    |
|            | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. | 48,0             | 0,1                     | 0,4   | 51    |
|            | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. | 72,0             | 0,2                     | 1,0   | 51    |
| E.-Stearat | Mensch  | 1000 mg, p.o.        | 4,0-6,0          | 0,5                     | 1,4   | 33    |
|            | Mensch  | 1000 mg, p. o.       | 24,0             |                         | 0,4   | 33    |

Tabelle 16: Erythromycin in der Lunge.

| Derivat          | Spezies   | Dosierung             | Gewebsgehalt           |                               |      | Autor |
|------------------|-----------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|------|-------|
|                  |           |                       | nach d.<br>Zeit<br>(h) | Gewebe/<br>Serum-<br>Quotient | µg/g |       |
| E.-Base          | Kaninchen | 250 mg, i.v.          | 1,0                    | 3,0                           | ?    | 38    |
|                  | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 2,0                    | 5,3                           | 11,4 | 37    |
|                  | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 7,0                    | 44,0                          | 1,8  | 37    |
|                  | Maus      | 500 mg/kg, p.o.       | 6,0                    | 2,7                           | 43,0 | 39    |
|                  | Maus      | 500 mg/kg, p.o.       | 24,0                   | <0,1                          | <0,5 | 39    |
| E.-Äthylsuccinat | Mensch    | 1000 mg, mehrf., p.o. |                        | 1,1                           | 4,4  | 52    |
| Propionyl-E.     | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 2,0                    | 12,0                          | 7,5  | 40    |
|                  | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 7,0                    | 11,8                          | 3,5  | 40    |
| E.-Estolat       | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 2,0                    | 8,5                           | 5,7  | 40    |
|                  | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 7,0                    | 13,4                          | 5,9  | 40    |
| E.-Gluceptat     | Ratte     | 100 mg/kg, p.o.       | 2,0                    | 1,7                           | 1,3  | 42    |
|                  | Maus      | 1,5 mg, i.v.          | 1,0                    | 1,4                           | 9,2  | 41    |
|                  | Maus      | 1,5 mg, i.v.          | 3,0                    | 2,0                           | 2,1  | 41    |
| E.-Lactobionat   | Meerschw. | 40 mg/kg, i.v.        | 0,25                   | 4,1                           | 59,6 | 4     |
|                  | Maus      | 1,5 mg, i.v.          | 1,0                    | 1,1                           | 11,5 | 41    |
|                  | Maus      | 1,5 mg, i.v.          | 3,0                    | 1,3                           | 2,0  | 41    |

Tabelle 17: Erythromycin in der Pleura.

| Derivat | Spezies | Dosierung            | Gewebsgehalt           |                               |      | Autor |
|---------|---------|----------------------|------------------------|-------------------------------|------|-------|
|         |         |                      | nach d.<br>Zeit<br>(h) | Gewebe/<br>Serum-<br>Quotient | µg/g |       |
| E.-Base | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. |                        | 0,13                          | 2,0  | 16    |

Tabelle 18: Erythromycin in der Pleura-Flüssigkeit.

| Derivat        | Spezies | Dosierung            | Gehalt                 |                               |             | Autor |
|----------------|---------|----------------------|------------------------|-------------------------------|-------------|-------|
|                |         |                      | nach d.<br>Zeit<br>(h) | Pl.Fl./<br>Serum-<br>Quotient | µg/ml       |       |
| E.-Base        | Mensch  | 300 mg, mehrf., p.o. |                        | 0,5                           | 0,6         | 15    |
|                | Mensch  | 400 mg, mehrf., p.o. |                        |                               | 4,9–<br>9,9 | 12    |
| E.-Stearat     | Mensch  | 400 mg, mehrf., p.o. | 4,0                    | 0,6                           | 0,2         | 34    |
|                | Mensch  | 400 mg, mehrf., p.o. | 24,0                   | 1,3                           | 0,1         | 34    |
| E.-Lactobionat | Mensch  | 250 mg, i.v.         | 1,0                    | 0,06                          | 0,3         | 34    |
|                | Mensch  | 250 mg, i.v.         | 5,0                    | 0,6                           | 0,6         | 34    |
|                | Mensch  | 250 mg, i.v.         | 24,0                   | 2,8                           | 0,2         | 34    |
|                | Mensch  | 400 mg, i.v.         | 1,0                    | 0,06                          | 0,7         | 34    |
|                | Mensch  | 400 mg, i.v.         | 5,0                    | 0,4                           | 0,9         | 34    |
|                | Mensch  | 400 mg, i.v.         | 24,0                   | 2,5                           | 0,4         | 34    |



Tabelle 19: Erythromycin im Sputum.

| Derivat        | Spezies | Dosierung                  | Gehalt           |                       |       | Autor |
|----------------|---------|----------------------------|------------------|-----------------------|-------|-------|
|                |         |                            | nach d. Zeit (h) | Sputum/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Base        | Mensch  | 4000 mg, mehrf., p.o.      |                  |                       | 1,0   | 53    |
| E.-Stearat     | Mensch  | 500 mg, p.o.               | 4,0              | 0,4                   | 0,9   | 32    |
|                | Mensch  | 500 mg, p.o.               | 18,0             | 0,9                   | 0,1   | 32    |
|                | Mensch  | 500 mg, p.o.               | 2,0              | 0,2                   | 0,2   | 20    |
|                | Mensch  | 500 mg, p.o.               | 3,0              | 0,5                   | 0,6   | 20    |
|                | Mensch  | 500 mg, p.o.               | 6,0              | 0,3                   | 0,6   | 20    |
| E.-Lactobionat | Mensch  | 1000 mg/12 h, mehrf., i.v. |                  | 0,7                   | 2,6   | 54    |
|                | Mensch  | 500 mg, i.v.               | 2,0              | 0,2                   | 1,7   | 20    |
|                | Mensch  | 500 mg, i.v.               | 3,0              | 0,2                   | 1,3   | 20    |
|                | Mensch  | 500 mg, i.v.               | 6,0              | 0,3                   | 1,0   | 20    |

Tabelle 20: Erythromycin im Bronchial-Aspirat.

| Derivat        | Spezies | Dosierung          | Gehalt           |                        |       | Autor |
|----------------|---------|--------------------|------------------|------------------------|-------|-------|
|                |         |                    | nach d. Zeit (h) | Aspirat/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Stearat     | Mensch  | 500 mg, p.o.       | 2,0              | 1,6                    | 1,6   | 31    |
|                | Mensch  | 500 mg, p.o.       | 3,0              | 1,3                    | 1,2   | 31    |
|                | Mensch  | 500 mg, p.o.       | 4,0              | 1,3                    | 1,1   | 31    |
|                | Mensch  | 1000 mg, p.o.      | 3,0              | 0,8                    | 2,4   | 31    |
|                | Mensch  | 1000 mg, p.o.      | 4,0              | 1,4                    | 1,8   | 31    |
| E.-Lactobionat | Mensch  | 250 mg, i.v.       | 0,5              | 0,3                    | 3,0   | 31    |
|                | Mensch  | 250 mg, i.v.       | 0,75             | 1,8                    | 9,1   | 31    |
|                | Mensch  | 250 mg, i.v.       | 4,0              | 4,5                    | 9,4   | 31    |
|                | Mensch  | 250 mg, i.v.       | 8,0              | 3,0                    | 1,3   | 31    |
|                | Mensch  | 1000 mg, i.v. inf. | 1,0              | 1,8                    | 3,7   | 31    |
|                | Mensch  | 1000 mg, i.v. inf. | 4,0              | 2,3                    | 4,4   | 31    |
|                | Mensch  | 1000 mg, i.v. inf. | 12,0             | 4,2                    | 7,1   | 31    |
|                | Mensch  | 3000 mg, i.v. inf. | 2,0              | 1,1                    | 7,4   | 31    |
|                | Mensch  | 3000 mg, i.v. inf. | 8,0              | 2,0                    | 14,2  | 31    |

Tabelle 21: Erythromycin in den Rachenmandeln.

| Derivat          | Spezies | Dosierung            | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------------|---------|----------------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|                  |         |                      | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Äthylsuccinat | Mensch  | 200 mg, mehrf., p.o. | 6,0              | 2,8                   | 2,2  | 55    |
|                  | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. | 6,0              | 2,7                   | 3,2  | 55    |
| E.-Stearat       | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. | 2,6              | 1,9                   | 4,5  | 56    |

Tabelle 22: Erythromycin im Mittelohr-Sekret.

| Derivat          | Spezies | Dosierung                | Gehalt           |                       |       | Autor |
|------------------|---------|--------------------------|------------------|-----------------------|-------|-------|
|                  |         |                          | nach d. Zeit (h) | Sekret/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Äthylsuccinat | Mensch  | 200 mg, mehrf., p.o.     | 24,0             | 1,2                   | 2,1   | 57    |
|                  | Mensch  | 12,5 mg/kg, mehrf., p.o. | 26,0             | 0,6                   | 0,8   | 58    |
| E.-Estolat       | Mensch  | 12,5 mg/kg, mehrf., p.o. | 26,0             | 0,6                   | 4,2   | 58    |

Tabelle 23: Erythromycin in der Sinus-maxillaris-Schleimhaut.

| Derivat    | Spezies | Dosierung    | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|---------|--------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |         |              | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Stearat | Mensch  | 250 mg, p.o. | 1,5              | 2,2                   | 2,0  | 59    |
|            | Mensch  | 500 mg, p.o. | 1,5              | 2,2                   | 2,5  | 59    |

Tabelle 24: Erythromycin im Sinus-maxillaris-Sekret.

| Derivat    | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                       |       | Autor |
|------------|---------|----------------------|------------------|-----------------------|-------|-------|
|            |         |                      | nach d. Zeit (h) | Sekret/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Stearat | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. | 3,5-5,5          | 0,3                   | 0,6   | 60    |
|            | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. | 2,5-8,5          | 0,7                   | 1,3   | 60    |

Tabelle 25: Erythromycin im Speichel aus der Gl. submandibularis.

| Derivat        | Spezies | Dosierung      | nach d. Zeit (h) | Gehalt                  | µg/ml | Autor |
|----------------|---------|----------------|------------------|-------------------------|-------|-------|
|                |         |                |                  | Speichel/Serum-Quotient |       |       |
| E.-Lactobionat | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 1,0              | 0,3                     | 1,2   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 2,0              | 0,3                     | 1,2   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 4,0              | 0,2                     | 0,7   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 8,0              | 0,2                     | 0,3   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 12,0             | 0,1                     | 0,2   | 62    |

Tabelle 26: Erythromycin im Speichel aus der Gl. parotis.

| Derivat        | Spezies | Dosierung      | nach d. Zeit (h) | Gehalt                  | µg/ml | Autor |
|----------------|---------|----------------|------------------|-------------------------|-------|-------|
|                |         |                |                  | Speichel/Serum-Quotient |       |       |
| E.-Lactobionat | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 1,0              | 0,5                     | 2,1   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 2,0              | 0,6                     | 2,7   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 3,0              | 0,5                     | 1,9   | 62    |
|                | Hund    | 30 mg/kg, i.m. | 7,0              | 0,5                     | 0,8   | 62    |

Tabelle 27: Erythromycin im Speichel.

| Derivat          | Spezies | Dosierung         | Gehalt           |                         |       | Autor |
|------------------|---------|-------------------|------------------|-------------------------|-------|-------|
|                  |         |                   | nach d. Zeit (h) | Speichel/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Estolat       | Mensch  | 2000 mg, p.o.     | 3,0-4,0          | ?                       | 4,0   | 63    |
| E.-Äthylsuccinat | Mensch  | 500 mg, p.o.      | 0,5              | 0,7                     | 0,4   | 20    |
|                  | Mensch  | 500 mg, p.o.      | 2,0              | 0,6                     | 0,8   | 20    |
|                  | Mensch  | 500 mg, p.o.      | 4,0              | 0,7                     | 0,3   | 20    |
|                  | Mensch  | 500 mg, p.o.      | 6,0              | 0,7                     | 0,1   | 20    |
| E.-Lactobionat   | Mensch  | 500 mg, i.v. inf. | 0,5              | 0,5                     | 4,7   | 20    |
|                  | Mensch  | 500 mg, i.v. inf. | 2,0              | 0,5                     | 2,2   | 20    |
|                  | Mensch  | 500 mg, i.v. inf. | 4,0              | 0,6                     | 1,2   | 20    |
|                  | Mensch  | 500 mg, i.v. inf. | 6,0              | 0,6                     | 0,7   | 20    |

Tabelle 28: Erythromycin in Speicheldrüsen.

| Derivat      | Spezies | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|--------------|---------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|              |         |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base      | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 6,8                   | 13,9 | 37    |
|              | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 44,0                  | 1,9  | 37    |
| E.-Estolat   | Mensch  | 250 mg, p.o.    | 2,5-6,0          | 10,3                  | 1,7  | 30    |
| E.-Stearat   | Mensch  | 250 mg, p.o.    | 2,5-6,0          | 3,8                   | 2,4  | 30    |
| E.-Glucaptat | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 2,9                   | 2,3  | 42    |

Tabelle 29: Erythromycin in der Haut

| Derivat | Spezies | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|---------|---------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|         |         |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 2,4                   | 4,6  | 37    |
|         | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 18,0                  | 0,7  | 37    |

Tabelle 30: Erythromycin in der peripheren Muskulatur.

| Derivat    | Spezies   | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|-----------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |           |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base    | Kaninchen | 250 mg, i.v.    | 1,0              | 1,1                   | ?    | 38    |
|            | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 2,3                   | 4,3  | 37    |
|            | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 13,0                  | 0,5  | 37    |
| E.-Estolat | Mensch    | 250 mg, p.o.    | 2,5-6,0          | 0,1-1,1               | <0,1 | 30    |
| E.-Stearat | Mensch    | 250 mg, p.o.    | 2,5-6,0          | 0,5                   | 0,4  | 30    |

Tabelle 31: Erythromycin im Herzmuskel.

| Derivat        | Spezies | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|----------------|---------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|                |         |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base        | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 1,8                   | 4,1  | 37    |
|                | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 8,0                   | 0,3  | 37    |
|                | Maus    | 500 mg/kg, p.o. | 6,0              | 0,15                  | 2,5  | 39    |
|                | Maus    | 500 mg/kg, p.o. | 24,0             | 0,4                   | 2,0  | 39    |
| Propionyl-E.   | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 3,8                   | 2,4  | 40    |
|                | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 2,5                   | 0,7  | 40    |
| E.-Estolat     | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 4,9                   | 3,3  | 40    |
|                | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 3,8                   | 1,6  | 40    |
| E.-Gluceptat   | Maus    | 1,5 mg, i.v.    | 1,0              | 0,8                   | 5,5  | 41    |
|                | Maus    | 1,5 mg, i.v.    | 3,0              | 0,8                   | 0,8  | 41    |
| E.-Lactobionat | Maus    | 1,5 mg, i.v.    | 1,0              | 1,0                   | 10,1 | 41    |
|                | Maus    | 1,5 mg, i.v.    | 3,0              | 0,7                   | 1,1  | 41    |

Tabelle 32: Erythromycin im Knochen.

| Derivat | Spezies | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|---------|---------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|         |         |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 0,75             | 3,1                   | 0,5  | 64    |
|         | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 2,5              | 2,1                   | 2,0  | 64    |
|         | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 4,5              | 2,5                   | 1,2  | 64    |
|         | Ratte   | 100 mg/kg, p.o. | 8,0              | 3,0                   | 0,3  | 64    |
|         | Ratte   | 200 mg/kg, p.o. | 0,75             | 7,2                   | 3,6  | 64    |
|         | Ratte   | 200 mg/kg, p.o. | 2,5              | 1,9                   | 4,0  | 64    |
|         | Ratte   | 200 mg/kg, p.o. | 4,5              | 3,1                   | 4,4  | 64    |
|         | Ratte   | 200 mg/kg, p.o. | 8,0              | 4,7                   | 1,4  | 64    |

Tabelle 33: Erythromycin im Gehirn.

| Derivat    | Spezies   | Dosierung       | Gewebsgehalt     |                       |      | Autor |
|------------|-----------|-----------------|------------------|-----------------------|------|-------|
|            |           |                 | nach d. Zeit (h) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/g |       |
| E.-Base    | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 39,0                  | 1,6  | 37    |
|            | Kaninchen | 250 mg, i.v.    | 1,0              | 0,02                  | ?    | 38    |
| E.-Estolat | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 2,0              | 0,3                   | 0,2  | 40    |
|            | Ratte     | 100 mg/kg, p.o. | 7,0              | 0,4                   | 0,1  | 40    |

Tabelle 34: Erythromycin in der Zerebrospinalflüssigkeit.

| Derivat      | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                        |          | Autor |
|--------------|---------|----------------------|------------------|------------------------|----------|-------|
|              |         |                      | nach d. Zeit (h) | ZS.-Fl. Serum-Quotient | µg/ml    |       |
| E.-Base      | Mensch  | 300 mg, p.o.         |                  | 0,01                   | 0,3      | 15    |
|              | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. |                  | 0,01–0,1               | 0,1      | 16    |
|              | Mensch  | 100–400 mg, p.o.     |                  | < 0,13                 | 0,0–0,08 | 12    |
|              | Hund    | 50 mg/kg, p.o.       | 1,0              | 0,06                   | 0,2      | 65    |
| E.-Gluceptat | Mensch  | 300 mg, i.v.         | 2,0              | 0,02                   | 0,04     | 47    |
|              | Mensch  | 300 mg, i.v.         | 6,0              | 0,13                   | 0,04     | 47    |
|              | Mensch  | 10 mg/kg, i.m.       | 0,5              | 0,001                  | 0,01     | 66    |
|              | Mensch  | 10 mg/kg, i.m.       | 1,0              |                        | 0,1      | 66    |
|              | Mensch  | 10 mg/kg, i.m.       | 3,0              | 0,26                   | 0,47     | 66    |
|              | Mensch  | 10 mg/kg, i.m.       | 6,0              |                        | 0,24     | 66    |

Tabelle 35: Erythromycin im Augenkammerwasser.

| Derivat      | Spezies   | Dosierung               | Gehalt           |                           |       | Autor |
|--------------|-----------|-------------------------|------------------|---------------------------|-------|-------|
|              |           |                         | nach d. Zeit (h) | AK.-Wass./ Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Base      | Kaninchen | 4 × 5 mg, lokal         | 0,25             |                           | 1,1   | 67    |
|              | Kaninchen | 10 mg/kg, i.v.          | 1,0              | 0,6                       | 0,4   | 67    |
|              | Kaninchen | 10 mg/kg, i.v.          | 4,0              | 0,5                       | 0,1   | 67    |
|              | Kaninchen | 6,6 mg/kg, mehrf., i.v. | 2,5              | 0,3                       | 0,1   | 68    |
| Propionyl-E. | Kaninchen | 4 × 5 mg, lokal         | 0,25             |                           | 2,2   | 67    |
|              | Kaninchen | 10 mg/kg, i.v.          | 1,0              | 0,3                       | 0,2   | 67    |
|              | Kaninchen | 10 mg/kg, i.v.          | 4,0              | 0,4                       | 0,06  | 67    |

Tabelle 36: Plazenta-Passage von Erythromycin.

| Derivat    | Spezies | Dosierung            | Gehalt i. Kinderserum |                       |         | Autor |
|------------|---------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------|-------|
|            |         |                      | nach d. Zeit (h)      | Serum/ Serum-Quotient | µg/ml   |       |
| E.-Base    | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. |                       | 0,06–0,13             | 0,3     | 16    |
|            | Mensch  | 200 mg, p.o.         | 2,0                   |                       | 0,0     | 70    |
|            | Mensch  | 400 mg, p.o.         | 2,0                   |                       | 0,0     | 70    |
|            | Mensch  | 800 mg, p.o.         | 2,0                   | < 0,06                | 0,0–0,2 | 70    |
|            | Mensch  | 800 mg, mehrf., p.o. |                       | < 2,0                 | 0,0–0,6 | 70    |
| E.-Estolat | Mensch  | 250 mg p.o.          | 4,7                   | 0,1                   | 0,1     | 71    |
|            | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. |                       | 0,1                   | 0,2     | 71    |
|            | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. |                       | 0,08                  | 0,2     | 72    |
|            | Mensch  | 500 mg, mehrf., p.o. | 4,3                   | 0,02                  | 0,1     | 73    |

Tabelle 37: Plazenta-Passage Erythromycin (Mensch, 15. bis 16. Schwangerschaftswoche).

| Derivat                | Dosierung            | Gehalt           |                      |               |                       |       | Autor |
|------------------------|----------------------|------------------|----------------------|---------------|-----------------------|-------|-------|
|                        |                      | nach d. Zeit (h) | Mutter Serum (µg/ml) | Kind          |                       |       |       |
|                        |                      |                  |                      | Serum (µg/ml) | Gewebe/Serum-Quotient | µg/ml |       |
| E.-Base und E.-Estolat | 500 mg, p.o.         | 4,3              | 1,4                  | 0,02          |                       |       | 73    |
|                        |                      |                  |                      | Amnion-Fl.    | 0,5                   | 0,01  |       |
|                        |                      |                  |                      | Leber         | 20,0                  | 0,40  |       |
|                        |                      |                  |                      | Niere         |                       | 0,0   |       |
|                        |                      |                  |                      | Milz          |                       | 0,0   |       |
|                        |                      |                  |                      | Lunge         |                       | 0,0   |       |
|                        |                      |                  |                      | Muskel        |                       | 0,0   |       |
|                        |                      |                  |                      | Knochen       |                       | 0,0   |       |
|                        |                      |                  |                      | Gehirn        |                       | 0,0   |       |
| E.-Estolat             | 500 mg, mehrf., p.o. | 4,3              | 3,5                  | 0,06          |                       |       | 73    |
|                        |                      |                  |                      | Amnion-Fl.    | 3,8                   | 0,23  |       |
|                        |                      |                  |                      | Leber         | 5,8                   | 0,35  |       |
|                        |                      |                  |                      | Niere         | 2,8                   | 0,17  |       |
|                        |                      |                  |                      | Milz          | 2,8                   | 0,17  |       |
|                        |                      |                  |                      | Lunge         | 2,7                   | 0,16  |       |
|                        |                      |                  |                      | Muskel        | 3,7                   | 0,22  |       |
|                        |                      |                  |                      | Knochen       | 2,2                   | 0,13  |       |
|                        |                      |                  |                      | Gehirn        | 1,3                   | 0,08  |       |

Tabelle 38: Erythromycin in der Milch.

| Derivat      | Spezies | Dosierung            | Gehalt           |                      |         | Autor |
|--------------|---------|----------------------|------------------|----------------------|---------|-------|
|              |         |                      | nach d. Zeit (h) | Milch/Serum-Quotient | µg/ml   |       |
| E.-Base      | Kuh     | ?, i.v.              | 1,0-1,5          | 5,4                  | 3,6     | 75    |
|              |         |                      | 1,0-1,5          | 4,1                  | 6,2     | 75    |
| Propionyl-E. | Mensch  | ?                    |                  | 0,5                  | 0,5-1,0 | 76    |
| E.-Estolat   | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. |                  |                      | 4,8     | 71    |
|              | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. |                  |                      | 11,2    | 71    |
|              | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. |                  | 2,8                  | 4,2     | 77    |
|              | Mensch  | 250 mg, mehrf., p.o. |                  | 2,9                  | 12,0    | 77    |

Tabelle 39: Minimale Hemmkonzentration (MHK) von Erythromycin.

| Erreger                            | MIC<br>µg/ml      | Autor |
|------------------------------------|-------------------|-------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>    | 0,001–0,04        | 79    |
|                                    | 0,002–0,02        | 80    |
|                                    | 0,004–0,03        | 81    |
|                                    | <0,01 –0,019      | 82    |
|                                    | 0,01 –0,20        | 83    |
|                                    | 0,03              | 84    |
|                                    | 0,08              | 85    |
|                                    | 0,30              | 86    |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>      | 0,008–0,25        | 81    |
|                                    | 0,02 –0,2         | 83    |
|                                    | 0,03 –0,12        | 82    |
|                                    | 0,04              | 84    |
|                                    | 0,10 –0,80        | 87    |
| <i>Staphylococcus aureus</i>       | 0,01 –1,6         | 83    |
|                                    | 0,05 –1,6 (92,5%) | 88    |
|                                    | <0,10 –0,4 (83%)  | 81    |
|                                    | <0,10 –0,39 (95%) | 89    |
|                                    | 0,12 –0,25 (98%)  | 90    |
|                                    | 0,20 –6,4         | 91    |
|                                    | 0,40              | 84    |
|                                    | 1,0               | 86    |
|                                    | 3,0 (77%)         | 92    |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>       | 0,04 –0,4         | 83    |
|                                    | 0,04 –0,4         | 93    |
|                                    | 1,0               | 84    |
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | 0,04              | 94    |
|                                    | 0,20 –3,10        | 93    |
|                                    | 0,20 –3,10        | 83    |
|                                    | 1,60              | 84    |
| <i>Bordetella pertussis</i>        | 0,03 –0,07        | 95    |
|                                    | 0,10 –6,2         | 84    |
|                                    | 0,20              | 83    |
|                                    | 0,20 –1,56        | 96    |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>       | 0,001             | 97    |
| <i>Streptococcus viridans</i>      | 0,04 –0,4         | 93    |
|                                    | 0,20 –3,1         | 83    |
| <i>Streptococcus faecalis</i>      | 0,04 –0,8         | 93    |
|                                    | <0,1 –0,4 (57%)   | 81    |
|                                    | 0,6 –3,1          | 83    |
| <i>Haemophilus influenzae</i>      | 0,06 –0,5         | 98    |
|                                    | 0,19 –3,12 (98%)  | 99    |
|                                    | 0,39 –3,12        | 82    |
|                                    | 0,39 –6,25        | 100   |
|                                    | 0,40 –3,1         | 93    |
|                                    | 0,49              | 101   |
|                                    | 0,5 –25,0         | 102   |
|                                    | 0,625–5,0         | 103   |
|                                    | 1,60 –6,30        | 80    |
| <i>Chlamydia</i>                   | 0,20 → 5,0        | 104   |
| <i>Bacteroides-Spezies</i>         | 0,04 –3,12 (98%)  | 105   |
|                                    | 0,5 → 8,0         | 106   |

## Literatur

- Lacey, R. W.: A new look at erythromycin. Postgrad. Med. J. 53 (1977) 195–200.
- Knothe, H.: A review of the medical considerations of the use of tylosin and other macrolide antibiotics as additives in animal feeds. Infection 5 (1977) 183–187.
- Sherlock, S.: Hepatic reactions to therapeutic agents. Ann. Rev. Pharmacol. 5 (1965) 429–446.
- Dette, G. A.: Taux de concentration sérique et tissulaire de l'Erythromycine. Gaz. Méd. (1979) im Druck.
- Griffith, R. S., Stephens, V. C., Wolfe, R. N., Boniece, W. S., Lee, C. C.: Preliminary studies on propionyl erythromycin. Antibiot. Med. Clin. Ther. 5 (1958) 609–613.
- Josselyn, L. E., Endicott, C., Sylvester, J. C.: Absorption of erythromycin. III. Various pharmaceutical forms. Antibiot. Ann. 1954–1955 (1955) 279–282.
- Gavrilina, T. N., Lagert, I. K.: ЭРИТРОМИЦИН В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ПНЕВМОНИЙ. Ter. Arkh. 36 (1964) 40–44.
- Perry, D. M., Hall, G. A., Kirby, W. M. M.: Triacetyloleandomycin and erythromycin: a comparison of in vitro activity and of blood levels obtained after oral administration. Antibiot. Med. Clin. Ther. 6 (1959) 347–352.
- Griffith, R. S., Black, H. R.: A comparison of blood levels after oral administration of erythromycin and erythromycin estolate. Antibiot. Chemother. 12 (1962) 398–403.
- Griffith, R. S.: Laboratory and clinical studies with erythromycin propionate. Antibiot. Ann. 1958–1959 (1959) 364–374.
- Josselyn, L. E., Sylvester, J. C.: Absorption of erythromycin. Antibiot. Chemother. 3 (1953) 63–66.
- Grigsby, M. E., Johnson, J. B., Simmons, G. W.: Some laboratory and clinical experiences with erythromycin. Antibiot. Chemother. 3 (1953) 1029–1034.
- Kirby, W. M. M., Maple, F. M., O'Leary, B.: Erythromycin serum concentrations following administration in acid-resistant tablets. Antibiot. Chemother. 3 (1953) 473–477.
- Männistö, P., Tuomisto, J., Räsänen, R.: Absorption of erythromycin. A cross-over study in healthy volunteers. Arzneim. Forsch. 25 (1975) 1828–1831.
- Smith, J. W., Dyke, R. W., Griffith, R. S.: Absorption following oral administration of erythromycin. J. Am. Med. Ass. 151 (1953) 808–810.
- Heilman, F. R., Herrell, W. E., Wellman, W. E., Geraci, J. E.: Some laboratory and clinical observations on a new antibiotic, erythromycin (Ilotycin). Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 27 (1952) 285–304.
- Parsons, R. L., Paddock, M., Hossack, A.: Particular aspects of the pharmacokinetics of erythromycin. Infection 5 Suppl. 1 (1977) 23–28.
- Coyne, T. C., Shum, S., Chun, A. H. C., Jeansonne, L., Shirkey, H. C.: Bioavailability of erythromycin ethylsuccinate in pediatric patients. J. Clin. Pharmacol. (1978) 194–202.
- Vanhoof, R., Clumeck, N., Demol, P., Vanderlinden, M. P., Butzler, J. P., Yourassowsky, E.: Clinical and pharmacological evaluation of erythromycin ethylsuccinate in patients with chronic bronchitis. Curr. Med. Res. Opinion 5 Suppl. 2 (1978) 34–37.
- Simon, C., Clasen, I.: Sputum levels of erythromycin after single and repeated oral administration in adult patients with bronchitis. Curr. Med. Res. Opinion 5 Suppl. 2 (1978) 19–22.
- Hirsch, H. A., Finland, M.: Effect of food on the absorption of erythromycin propionate, erythromycin stearate, and triacetyloleandomycin. Am. J. Med. Sci. 237 (1959) 693–709.
- Hall, G. A., Roberts, C. E., Perry, D. M., Kirby, W. M. M.: Erythromycin stearate and propionyl erythromycin: a comparison of blood levels obtained after oral administration. Antibiot. Med. Clin. Ther. 7 (1960) 231–234.
- Hirsch, H. A., Kunin, C. M., Finland, M.: Antibacterial activity of serum of normal men after oral doses of erythromycin propionate and triacetyloleandomycin. N. Engl. J. Med. 260 (1959) 408–412.

24. Perry, D. M., Hall, G. A., Kirby, W. M. M.: Clinical and laboratory studies of erythromycin propionate. *Antibiot. Ann.* 1958–1959 (1959) 375–381.
25. Griffith, R. S., Black, H. R.: Comparison of the blood levels obtained after single and multiple doses of erythromycin estolate and erythromycin stearate. *Am. J. Med. Sci.* 247 (1964) 69–74.
26. Bell, S. M.: A comparison of absorption after oral administration of erythromycin estolate and erythromycin stearate. *Med. J. Austr.* (1971) 1280–1283.
27. Malmborg, A. S.: Absorption of erythromycin stearate after oral administration. *Curr. Med. Res. Opinion* 5 Suppl. 2 (1978) 15–18.
28. Sylvester, J. C., Josselyn, L. E.: Absorption of erythromycin. II. Erythromycin stearate. *Antibiot. Chemother.* 3 (1953) 930–932.
29. Triggs, E. J., Ashley, J. J.: Oral administration of erythromycin stearate: effect of dosage form on plasma levels. *Med. J. Austr.* (1978) 121–123.
30. Wiegand, R. G., Chun, A. H. C.: Serum protein binding of erythromycin and erythromycin 2'-propionate ester. *J. Pharm. Sci.* 61 (1972) 425–428.
31. Lopez-Belio, M., Takimura, Y., Fornatto, E. J., Holinger, P. H.: Erythromycin in the bronchial tree after oral, intravenous, and aerosol administration. *Antibiot. Ann.* 1956–1957 (1957) 152–158.
32. Frascini, F., Copponi, V., Dubini, F., Scarpazza, G.: Concentration of erythromycin and ampicillin in bronchial secretions of patients with chronic respiratory infections. *Curr. Med. Res. Opinion* 5 Suppl. 2 (1978) 23–27.
33. Eliasson, R., Malmborg, A. S., Dornbusch, K., Kvist, U.: Secretion of erythromycin into human semen: methodological, experimental and clinical aspects. *Curr. Med. Res. Opinion* 5 Suppl. 2 (1978) 31–33.
34. Lopez-Belio, M., Takimura, Y.: Intrapleural, intravenous, and oral administration of erythromycin. *Antibiot. Ann.* 1954–1955 (1955) 295–311.
35. Spitz, K. H., Hitzengerger, G.: The distribution volume of some antibiotics. *Antibiot. Ann.* 1957–1958 (1958) 996–1003.
36. Welling, P. G., Craig, W. A.: Pharmacokinetics of intravenous erythromycin. *J. Pharmaceut. Sci.* 67 (1978) 1057–1059.
37. Lee, C. C., Anderson, R. C., Chen, K. K.: Tissue distribution of erythromycin in rats. *Antibiot. Chemother.* 3 (1953) 920–924.
38. Akashi, T., Kaneko, T., Sasa, T., Matsui, H.: Chemical determination and clinical application of antibiotics of the erythromycin and leucomycin group. *Abstr. Jap. Med.* 1 (1960) 36.
39. Benazet, F., Dubost, M.: Apparent paradox of antimicrobial activity of spiramycin. *Antibiot. Ann.* 1958–1959 (1959) 211–220.
40. Anderson, R. C., Lee, C. C., Worth, H. M., Harris, P. N.: Pharmacology and toxicology of propionyl erythromycin ester lauryl sulfate. *J. Am. Pharm. Ass.* 48 (1959) 623–628.
41. Koroleva, V. G., Vasilev, V. K.: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВСАСЫВАНИЯ И РАСПРЕДЕЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЭРИТРОМИЦИНА ПРИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ. *Antibiotiki* 13 (1968) 431–434.
42. Lee, C. C., Anderson, R. C., Bird, H. L., Chen, K. K.: Reabsorption of erythromycin and a microbiologically active metabolite in the bile of dogs and rats. *Antibiot. Ann.* 1953–1954 (1954) 493–495.
43. Brusck, J. L., Barza, M., Brown, R. B., Bergeron, M. G., Weinstein, L.: Comparative pharmacokinetics of thirteen antibiotics in dogs. With especial reference to concentrations in liver, kidney, bile and urine. *Infection* 4 Suppl. 2 (1976) 82–90.
44. Uberti, E.: Ricerche sulla eliminazione della eritromicina nelle vie biliari patologiche dell'uomo. *Giornale Ital. Chemother.* 3 (1956) 36–41.
45. Lee, C. C., Anderson, R. C., Chen, K. K.: Site of absorption of erythromycin in rats. *Antibiot. Chemother.* 4 (1954) 926–930.
46. Chabbert, Y., Boyer, F., Saviard, M., Boulingre, H., Hervé, J.: Determination de l'action bactéricide in vivo des antibiotiques dans la staphylococcie rénale de la souris. *Ann. Inst. Pasteur* 92 (1957) 760–777.
47. Griffith, R. S., Johnstone, D. M., Smith, J. W.: The distribution and excretion of erythromycin following intravenous injection. *Antibiot. Ann.* 1953–1954 (1954) 496–499.
48. Wunningham, D. G., Nemoj, N. J., Stamey, T. A.: Diffusion of antibiotics from plasma into prostatic fluid. *Nature (London)* 219 (1968) 139–143.
49. Madsen, P. O., Baumüller, A., Hoyme, U.: Experimental models for determination of antimicrobials in prostatic tissue, interstitial fluid and secretion. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 14 (1978) 145–150.
50. Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabellen. J. R. Geigy, Basel, 1968, p. 678.
51. Armstrong, J. R., Cook, F. E., Robison, J. R.: Concentration of antibiotic and chemotherapeutic agents in the ejaculum. *J. Urol.* 100 (1968) 72–76.
52. Dette, G. A., Knothe, H., Schäfer, V., Maassen, W., Wadoud, E.: The effect of bromhexine on erythromycin concentrations in serum and lung tissue. *Curr. Med. Res. Opinion* 5 Suppl. 2 (1978) 38–41.
53. Zinnemann, K.: Haemophilus influenzae and its pathogenicity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 33 (1960) 307–368.
54. Neaverson, M. A.: Intravenous administration of erythromycin: serum, sputum and urine levels. *Curr. Med. Res. Opinion* 4 (1976) 359–364.
55. Gould, J. C.: The action of erythromycin and penicillin on the bacterial flora in tonsil tissue. *Chemotherapy* 1 (1976) 319–325.
56. Georgiew, S., Gröger, H., Flood, M. K.: Comparative serum and tissular tissue concentration of two macrolides. *J. Antimicrob. Chemother.* 4 (1978) 472–473.
57. Sundberg, L., Eden, T., Ernstson, S.: Penetration of erythromycin into middle ear secretions: a preliminary report. *Curr. Med. Res. Opinion* 5 Suppl. 2 (1978) 28–30.
58. Bass, J. W., Steele, R. W., Wiebe, R. A., Dierdorff, E. P.: Erythromycin concentrations in middle ear exudates. *Pediatrics* 48 (1971) 417–422.
59. Kaminszczick, J., Galan, H.: Interés del estudio de los niveles tisulares de antibióticos en sinusopatías. *Sem. Med. (Buenos Aires)* (1971) 1280–1285.
60. Kalm, O., Kamme, C., Bergström, B., Löfkvist, T., Norman, O.: Erythromycin stearate in acute maxillary sinusitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 7 (1975) 209–217.
61. Lamberg, H. P.: Clinical significance of tissue penetration of antibiotics in the respiratory tract. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 14 (1978) 262–266.
62. Gross, A., Uotinen, K. G.: Elimination of antibiotics in submaxillary and parotid saliva of unanesthetized dogs. *Pharmacol. Therapeut. Dentistry* 1 (1970) 46–55.
63. LoRusso, D., Tomasetti, L.: Ricerche sull'eliminazione di eritromicina da parte delle diverse ghiandole salivari. *Boll. Mal. Orecch.* 83 (1965) 606–617.
64. Grady, J. E., Stern, K. F.: Penetration of lincomycin into bone. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1965) 201–205.
65. Anderson, R. C., Harris, P. N., Chen, K. K.: The toxicity and distribution of "Plotycin". *J. Am. Pharm. Ass.* 41 (1952) 555–559.
66. Mosijchuk, N. M.: ПРОНИЦАЕМОСТЬ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ДЛЯ АНТИБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ ГНОЙНЫМ МЕНИНГИТОМ. *Zh. Nevropat. Psikhat.* 68 (1961) 338–342.
67. Lee, C. C., Froman, R.: Passage of erythromycin into the aqueous humor. *Antibiot. Chemother.* 11 (1961) 107–109.
68. Furgiuele, F. P.: New antibiotics: their intraocular penetration. *Part II. Amer. J. Ophthalm.* 58 (1964) 443–447.
69. Moya, F.: Mechanisms of drug transfer across the placenta with particular reference to chemotherapeutic agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* (1965) 1051–1057.
70. Kiefer, L., Rubin, A., McCoy, J. B., Foltz, E. L.: The placental transfer of erythromycin. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 69 (1955) 174–177.



71. v. Kobyletzki, D., Strauch, D.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der diaplazentaren Passage und der Ausscheidung mit der Muttermilch von Erythromycin-Estolat (PELS). Z. Geburtsh. Gynäk. 162 (1964) 36–45.
72. v. Kobyletzki, D.: Über die Beeinflussung des Neugeborenen durch die Verabfolgung von Medikamenten unter der Geburt. Geburtsh. Frauenheilk. 25 (1965) 351–356.
73. Philipson, A., Sabbath, L. D., Charles, D.: Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. N. Engl. J. Med. 288 (1973) 1219–1221.
74. South, M. A., Short, D. H., Knox, J. M.: Failure of erythromycin estolate therapy in utero syphilis. J. Am. Med. Ass. 190 (1964) 182–183.
75. Rasmussen, F.: Mammary excretion of benzylpenicillin, erythromycin, and penethamate hydroiodide. Acta Pharmacol. Toxicol. 16 (1959) 194–200.
76. Knowles, J. A.: Excretion of drugs in milk – a review. J. Pediatr. 66 (1965) 1068–1082.
77. v. Kobyletzki, D.: Eigene Untersuchungen über die Pharmakokinetik während der Peripartalzeit und Stillzeit. Med. Welt 19 (1968) 2010–2019.
78. Documenta Geigy. Wissenschaftliche Tabletten. J. R. Geigy, Basel, 1968, p. 684.
79. Kislak, J. W., Razavi, L. M. B., Daly, A. K., Finland, M.: Susceptibility of pneumococci to nine antibiotics. Am. J. Med. Sci. 250 (1965) 261–268.
80. Finland, M., Garner, C., Wilcox, C., Sabbath, L. D.: Susceptibility of pneumococci and Haemophilus influenzae to antibacterial agents. Antimicrob. Agents Chemother. (1976) 274–287.
81. Cleary, T. J., Villa, S., Sands, L., Hoffman, T. A.: Comparative in vitro activity of josamycin, erythromycin, clindamycin and penicillin. Curr. Ther. Res. 23 (1978) 351–357.
82. Marks, M. I.: In vitro activity of clindamycin and other antimicrobials against gram-positive bacteria and Haemophilus influenzae. CMA J. 112 (1975) 170–173.
83. Garrod, L. P., Lambert, H. P., O'Grady, F.: Antibiotic and Chemotherapy. E. & S. Livingstone, Edinburgh, 1973, p. 168.
84. Griffith, R. S., Black, H. R.: Erythromycin. Med. Clin. N. Amer. 54 (1970) 1199–1215.
85. Dixon, J. M. S., Lipinski, A. E., Graham, M. E. P.: Detection and prevalence of pneumococci with increased resistance to penicillin. CMA J. 117 (1977) 1159–1161.
86. Romansky, M. J., Nasou, J. P., Davis, D. S., Ritts, R. E.: Clinical spectrum of erythromycin as evaluated in 260 patients. J. Am. Ass. 164 (1957) 1197–1204.
87. Jones, W., Feldman, H., Finland, M.: Susceptibility of hemolytic streptococci, other than those of group D, to eleven antibiotics in vitro. Am. J. Clin. Path. 27 (1957) 159–169.
88. Yoshioka, H., Rudoy, R., Riley, H. D., Yoshida, K.: Antibiotic susceptibilities of 120 strains of Staphylococcus aureus isolated from patients at a children's hospital. Decline of hospital staphylococci as compared with staphylococci in outpatients. A reversal. Clin. Pediatrics 15 (1976) 428–431.
89. Kim, H. B., Okumoto, M., Smolin, G.: Quantitative antibiotic sensitivity determinations of Staphylococcus aureus isolated from eye cultures. Arch. Ophthalmol. 95 (1977) 1065–1067.
90. Hassam, Z., Shaw, E. J., Shooter, R. A., Caro, D. B.: Changes in antibiotic sensitivity in strains of Staphylococcus aureus, 1952–78. Br. Med. J. (1978) 536–537.
91. Wallmark, G., Finland, M.: Phage types and antibiotic susceptibility of pathogenic staphylococci. J. Am. Med. Ass. 175 (1961) 886–897.
92. Waisbren, B. A., Strelitzer, C. L.: A five year study of the antibiotic sensitivities and cross resistances of staphylococci in a general hospital. Antibiot. Ann. 1957–1958 (1958) 350–364.
93. Haight, T. H., Finland, M.: The antibacterial action of erythromycin. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 81 (1952) 175–183.
94. Castete, M., Mora, M.: Sensibilité aux antibiotiques de Corynebacterium diphtheriae. Presse Méd. (1974) 962.
95. Simon, C., Bontemps, M., Wiese, K., Schewior-Roland, R.: Zur Ampicillin-Therapie des Keuchhustens. Dtsch. Med. Wschr. 94 (1969) 2435–2437.
96. Bass, J. W., Crast, F. W., Kotheimer, J. B., Mitchell, J. A.: Susceptibility of Bordetella pertussis to nine antimicrobial agents. Amer. J. Dis. Child 117 (1969) 276–280.
97. Jao, R. L., Finland, M.: Susceptibility of Mycoplasma pneumoniae to 21 antibiotics in vitro. Amer. J. Med. Sci. 253 (1967) 639–650.
98. Williams, J. D., Andrews, J.: Sensitivity of Haemophilus influenzae to antibiotics. Brit. Med. J. (1974) 134–137.
99. Khan, W., Ross, S., Zaremba, E. A.: Comparative inhibition of Haemophilus influenzae by eight antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. (1966) 393–396.
100. Gordon, R. C., Thompson, T. R., Stevens, L. I., Carlson, W. H.: In vitro susceptibility of Haemophilus influenzae to eight antibiotics. Antimicrob. Agents Chemother. (1974) 114–115.
101. McBride, V. E., Dowling, H. F., Mellody, M.: Comparison of tube and plate methods for testing combinations of antibiotics against Haemophilus influenzae. Antimicrob. Agents Chemother. (1965) 267–272.
102. Gould, J. C.: Erythromycin in respiratory tract infection. Scot. Med. J. 22 (1977) 355–359.
103. McLinn, S. E., Nelson, J. D., Haltalin, K. C.: Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae. Pediatrics 45 (1970) 827–838.
104. Blenk, H., Blenk, B., Hofstetter, A., Schmiedt, W.: Activity of erythromycin against Chlamydiae in vitro and in vivo, and its use in genital Chlamydia infections. Curr. Med. Res. Opinion 5 Suppl. 2 (1978) 61–68.
105. Werner, H.: Zur In-vitro-Aktivität von Erythromycin und Clindamycin/Lincomycin gegenüber Anaerobiern. Infection 5 Suppl. 1 (1977) 58–65.
106. Werner, H., Lang, N., Krasemann, C., Tolkmitt, G., Feddern, R.: Epidemiology of anaerobic infections of the female genitourinary tract, and preliminary results of therapy with erythromycin. Curr. Med. Res. Opinion 5 Suppl. 2 (1978) 52–55.