

«Impiego della MIC nell'allevamento bovino  
per una terapia razionale ed efficace».

# Interazione tra farmaco e organismo animale

**IZS delle Venezie Legnaro**  
**26 ottobre 2016**

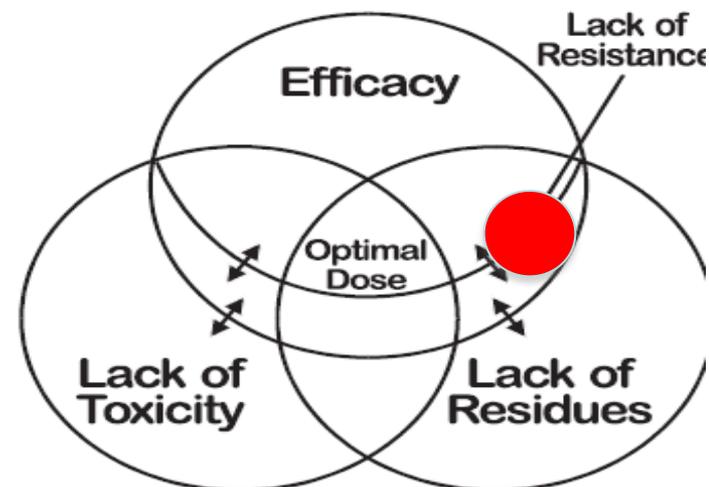
**Prof Clara Montesissa**  
senior scientist  
Università degli Studi di Padova

**L'UNIONE EUROPEA IMPONE IN MEDICINA UMANA E VETERINARIA L'USO PRUDENTE DEGLI ANTIBATTERICI E ATTUANDO UNA RESTRIZIONE D'USO DEGLI ANTIBATTERICI IN CAMPO ZOOTECNICO**

**OGNI SFORZO POSSIBILE PER CERCARE DI MIGLIORARE L'UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI E' ORMAI OBBLIGATORIO DAL PUNTO DI VISTA SANITARIO**

**MIGLIORARE L'EFFICACIA  
EVITARE REAZIONI AVVERSE  
CONTENERE LA RESISTENZA  
RIDURRE I COSTI  
MIGLIORARE LA SANITA' PUBBLICA**

48



**FIG. 3.1** The food animal veterinarian's dilemma in optimizing the dose of a therapeutic drug.

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

**Nel 2016 NON E' PIU ACCETTABILE L'UTILIZZO DELL'ANTIBIOTICO, IN ASSENZA DI ALTRE OPZIONI, BASATO**

**SULLA SPERANZA CHE L'IMPIEGO SE NON EFFICACE È COMUNQUE INNOCUO  
E LA SCELTA DELLA DOSE SU CRITERI DI CONVENIENZA INVECE CHE SUI CRITERI CINETICO-DINAMICA**

**TERAPIA PRECOCE**

**DIAGNOSI MICROBIOLOGICA**

**TEORIA**

**PREVIA IDENTIFICAZIONE DEL MICROORGANISMO**

**SCELTA ANTIBIOTICO SPETTRO MIRATO – STRETTO**

**-REALTA' IN CAMPO**

**-NECESSITA' D'INTERVENTO TEMPESTIVO**

**PRATICA**

**-PRATICABILITA' DELLA SOMMINISTRAZIONE**

**COSTI SOSTENIBILI**

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

**QUINDI si ACCETTARE TERAPIA EMPIRICA NEI SOGGETTI CRITICI**

**MA CONSIDERANDO**

**FARMACOCINETICA/DINAMICA NELLA SPECIE TARGET**

**- NON SOLO POSOLOGIA E DURATA DEL TRATTAMENTO**

**EFFETTUARE ISOLAMENTO ED ANTIBIOGRAMMA DI ROUTINE NEI  
SOGGETTI NON CRITICI**

**NO ANTIBIOTICO DI “COPERTURA” MA ATTENDERE ESITO DIAGNOSTICO  
E CONSIDERARE FARMACOCINETICA/DINAMICA NELLA SPECIE TARGET**

**-SENZA DIMENTICARE**

**-SCEGLIERE il più possibile tra i prodotti autorizzati per specie e patologia**

**-TEMPO DI SOSPENSIONE**

**-TUTELA ANIMALE BENESSERE E DEL CONSUMATORE**

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

**QUALE ANTIBATTERICO UTILIZZARE?**

**quali criteri per la scelta dell'antibatterico e del protocollo terapeutico?**

**CLINICI** (esperienza del vet, storia dell'allevamento e condizioni dell'animale)

**MICROBIOLOGICI** (isolamento MO, antibiogramma e MIC )

**Ma anche**

**FARMACOLOGICI = Farmacocinetici e farmacodinamici**

**caratteristiche specifiche del PA nella preparazione farmaceutica e del PA nell'animale e del PA nei confronti del MO)**

**QUALE GRADO DI CONOSCENZA DEL FARMACO Inteso come Principio attivo**

**QUALI VARIABILI POSSONO INTERVENIRE x decretare il successo?**

# CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

## DOBBIAMO COMBINARE

**MdA CON CUI IL FARMACO INIBISCE LA REPLICAZIONE BATTERICA  
(batteriostatico) O UCCIDE IL MICRORGANISMO (battericida)  
(nozioni di farmacodinamica)**

**CON**

**LA CAPACITA' DEL FARMACO DI RAGGIUNGERE E PENETRARE *IN VIVO* IL  
TESSUTO SEDE DELLA INFEZIONE E DEL PROCESSO INFIAMMATORIO  
(elementi di farmacocinetica)**

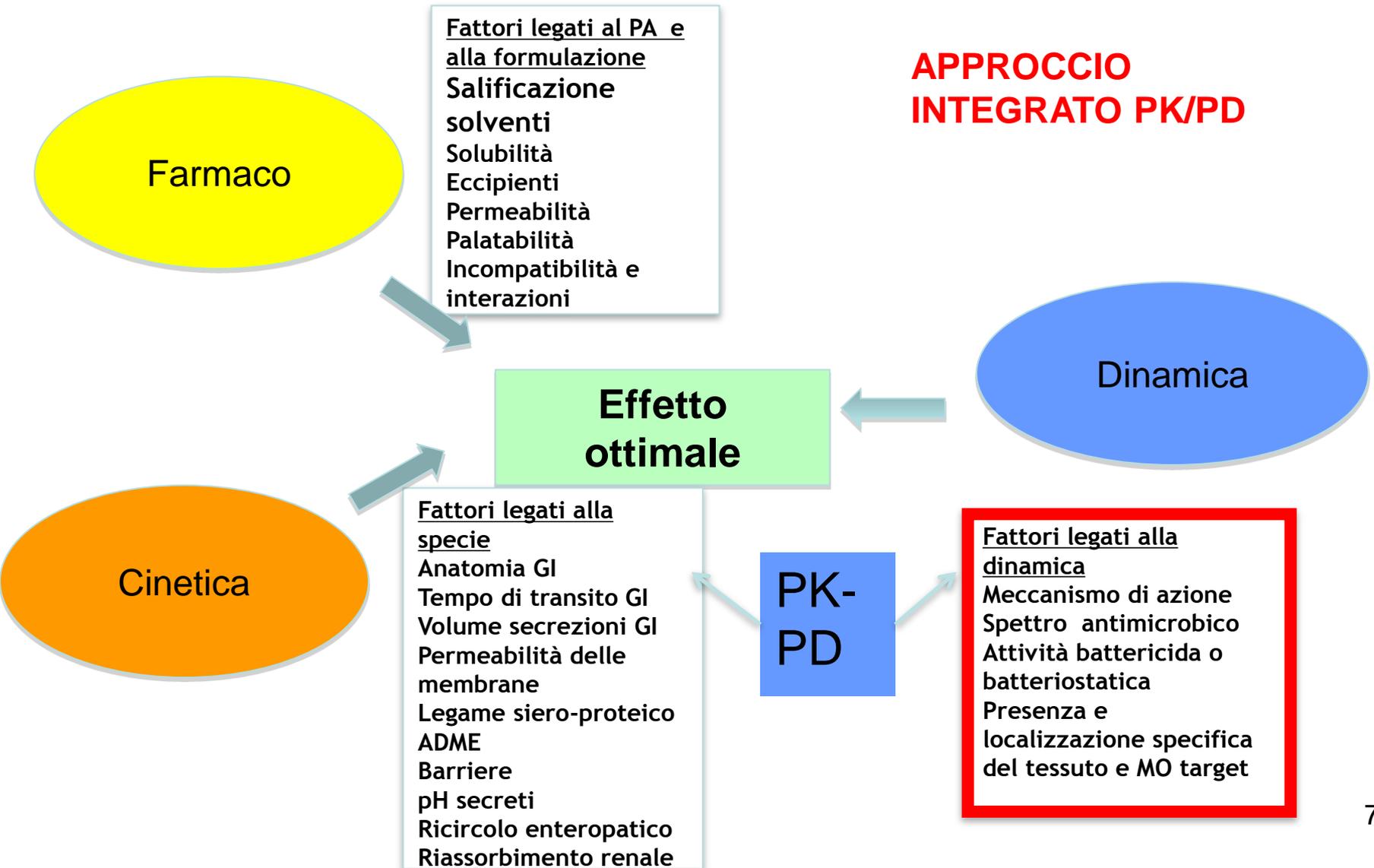
Per definire una dose adeguata e

**PER OTTENERE LA MASSIMA EFFICACIA**

**SERVONO CRITERI FARMACOLOGICI (cinetica e dinamica )**

**CHE CORRELANO L'AZIONE DEL FARMACO SUI BATTERI  
CON LA SUA CAPACITA' DI MUOVERSI NELL'ORGANISMO ANIMALE  
E RAGGIUNGERE CONCENTRAZIONI EFFICACI NEL SITO TARGET DEL<sub>6</sub>  
MicrOrganismo**

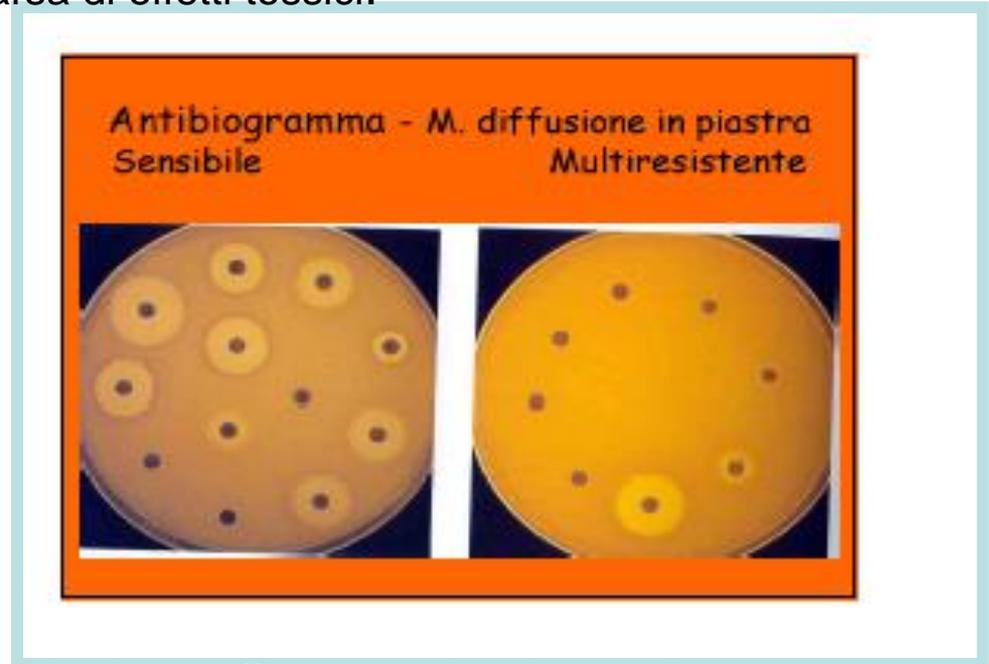
# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI



# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

## ANTIBIOGRAMMA

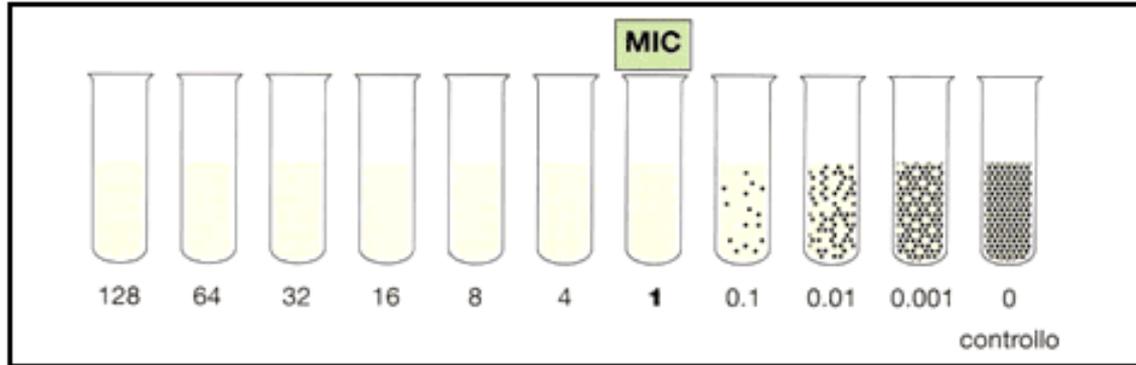
I valori di sensibilità variano per ciascun microrganismo sono basati sulla concentrazione del farmaco nel dischetto correlati alla concentrazione plasmatica di farmaco che può essere raggiunta in vivo senza la comparsa di effetti tossici.



**"sensibile"**, quando l'antibiotico risulta efficace ai dosaggi comunemente raccomandati,  
**"intermedio"**, quando la crescita batterica è inibita solo al dosaggio massimo raccomandato,  
**"resistente"**, quando l'antibiotico dovrebbe essere utilizzato a dosaggi che risulterebbero tossici nell'organismo.

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

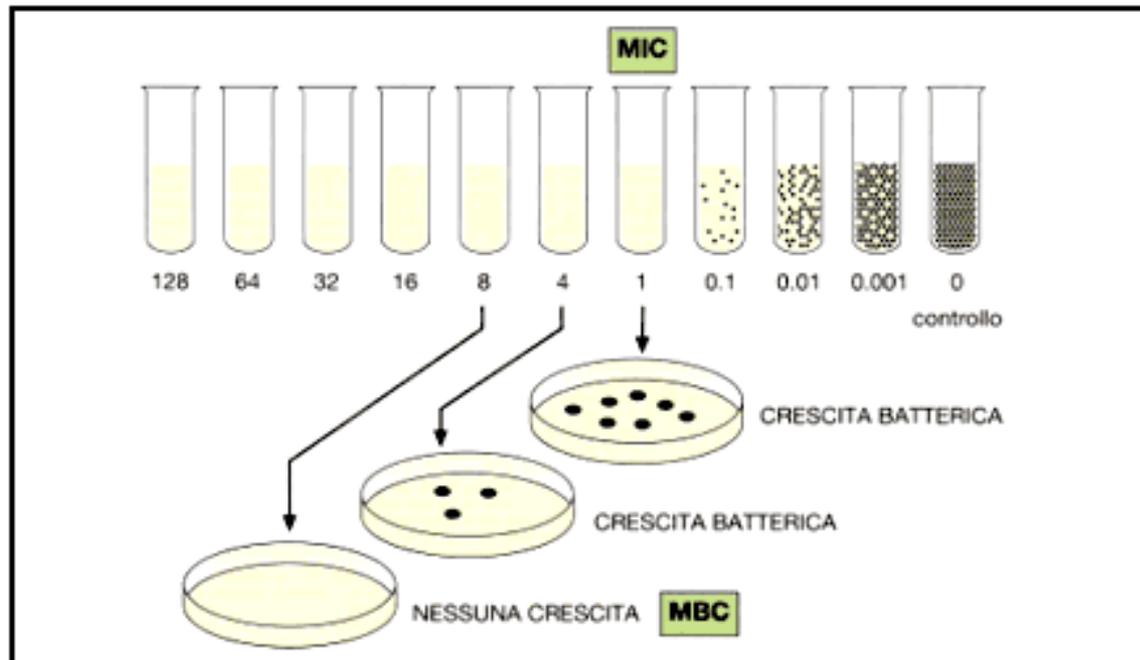
Valutazione della MIC: verifica dei controlli



## concentrazione inibente minima (MIC)

indica una inibizione della crescita e non che il batterio venga ucciso ma in pratica una lunga inibizione della crescita conduca alla eliminazione del batterio grazie alle difese immunitarie dell'ospite.

Valutazione della MBC



## Concentrazione battericida minima (MBC)

è in genere superiore (2-4 volte) la MIC.

## IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

### MIC MARBOFLOXACINA NEI CONFRONTI DI VARI CEPPI PATOGENI

Ceppi	Numero di ceppi testati	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) / MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		
		50%	90%	range
<i>Pasteurella multocida</i>	194	0,018	0,057	0,008-2
<i>Pasteurella haemolytica</i>	120	0,019	0,17	0,008-2
<i>Haemophilus somnus</i>	31	0,021	0,03	0,015-0,5
<i>Staphylococcus aureus</i>	12	0,2	0,5	0,25-1
<i>E. coli</i> (isolati da mastiti, app. respiratorio e app. digerente)	500	0,012	0,145	0,008-16
<i>Klebsiella</i> spp	4	0,04	0,05	0,03-0,06
<i>Salmonella</i> spp	9	nd	Nd	0,015-0,03
<i>Mycoplasma bovis</i>	56	0,35	0,48	0,25-1

<b>Meccanismi d'azione dei vari agenti antibatterici</b>	
<b>Sintesi della parete</b>	<b>penicilline, cefalosporine, bacitracina, <i>vancomicina</i>.</b>
<b>Sintesi proteica</b>	<b>tetracicline, aminoglicosidi, macrolidi, lincosamidi, pleuromutiline</b>
<b>Azione diretta sulla membrana</b>	<b>Polimixine, aminoglicosidi, <i>anfotericina</i></b>
<b>Azione diretta acidi nucleici</b>	<b><i>nitroimidazoli, nitrofurani</i>, chinoloni, fluorochinoloni, rifampicina</b>
<b>Intermedi del metabolismo cellulare</b>	<b>sulfamidici, trimethoprim</b>

La scelta tra battericida e batteriostatico dipende dallo stato di defedamento dell'animale e e dalla rapidità dell'intervento richiesto

# LE CLASSI DEGLI ANTIBATTERICI

Caratteristiche dinamiche	MdA	Spettro	Resistenza	Tossicità
<b>Aminoglycosides</b>	<b>Protein synthesis, Cell membrane leak</b>	<b>Gram (-), Gram (+), Not anaerobes</b>	<b>Inactivation, Exclusion, Reduced affinity</b>	<b>Nephrotoxic, NMJ block, Ototoxic, Vestibular</b>
<b>Cephalosporins</b>	<b>Cell Wall Synthesis</b>	<b>Gram (+), Gram (-)</b>	<b>Inactivation, Exclusion, Reduced Affinity</b>	<b>Hypersensitivity, Immune reactions, Drug Fevers</b>
<b>Fluoroquinolones</b>	<b>DNA Gyrase</b>	<b>Gram (+), Gram (-), Mycoplasma, Not anaerobes</b>	<b>Altered binding</b>	<b>Cartilage damage (juveniles)</b>
<b>Macrolides</b>	<b>Protein synthesis</b>	<b>Gram (+), Mycoplasma</b>	<b>Exclusion</b>	<b>GI intolerance, NMJ block, Myocardial depression</b>
<b>Penicillins</b>	<b>Cell Wall Synthesis</b>	<b>Gram (+), Gram (-)</b>	<b>Inactivation, Exclusion, Reduced Affinity</b>	<b>Hypersensitivity</b>
<b>Sulfonamides</b>	<b>Folic Acid Synthesis</b>	<b>Gram (+), Gram (-), Protozoa</b>	<b>Competition, Alternate Pathways, Reduced Affinity</b>	<b>Immune reactions polyarthrits, Nephrotoxic, Hemolytic anemia, depression</b>
<b>Tetracyclines</b>	<b>Protein synthesis</b>	<b>Gram (+), Gram (-), mycoplasma, Rickettsia, Chlamydia</b>	<b>Exclusion</b>	<b>Nephrotoxic, GI irritation, Hepatotoxic, Phototoxic, Dental/Bone (juveniles)</b>

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI

Se partiamo da antibiogramma consideriamo solo **PROPRIETA' FARMACODINAMICHE**

**MA LE PROPRIETA' FARMACOCINETICHE?**

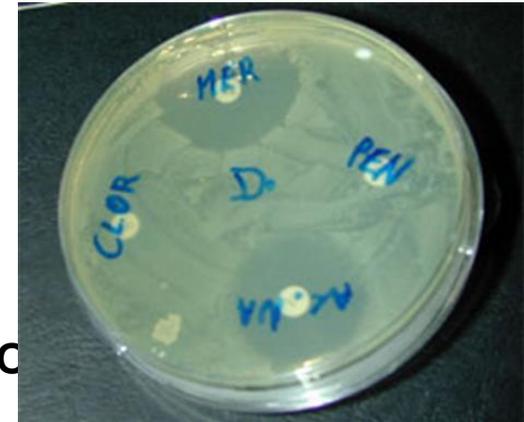
VANNO AD INTERFERIRE CON I CRITERI CLINICI E/O MICROBIOLOGICI FACENDO SI CHE SI OTTENGANO NELLA PRATICA UNA RISPOSTA MOLTO DIVERSA DA QUELLA ATTESA OLTRE AL FIASCO TERAPEUTICO (**SUBITO**)

POSSO INCORRERE IN PERICOLOSE PRESSIONI SUI MICRORGANISMI CON INDUZIONE/SELEZIONE DI FENOMENI DI RESISTENZA (**DOPO**)

Perché?

FARMACO ALTAMENTE EFFICACE *in vitro* CHE NON RIESCE A PENETRARE IL TESSUTO E RENDE TERAPIA INEFFICACE *in vivo*

FARMACO POCO EFFICACE *IN VITRO* MA CHE RAGGIUNGE E PENETRA FACILMENTE IL TESSUTO E LI SI CONCENTRA Raggiungendo concentrazioni efficaci *in vivo*



## *Apparato GE :*

***E. COLI* +++++**

### **Prima scelta**

**S** Doxiciclina

**S** Ossitetraciclina

### **Seconda scelta**

**S** Amoxicillina

**S** Ampicillina

**R** Lincomicina / spectinomicina

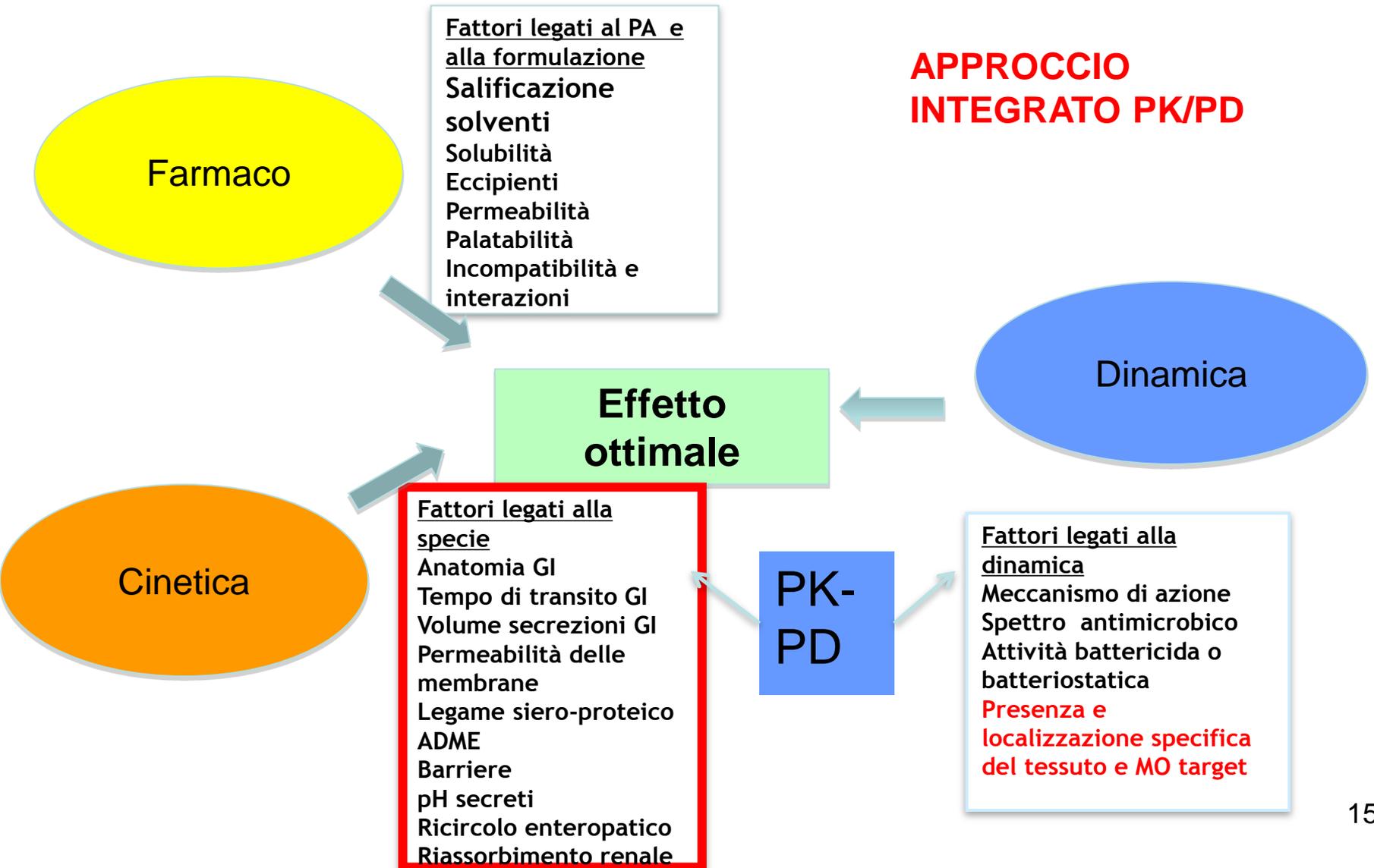
### **Terza scelta**

**S** Danofloxacin

**S** Enrofloxacin

**NB....** doxiciclina va preferita alla ossitetraciclina per la migliore biodisponibilità (capacità di diffusione nell'organismo)

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI



# IL CAMEL TROPHY DELL'ANTIBATTERICO

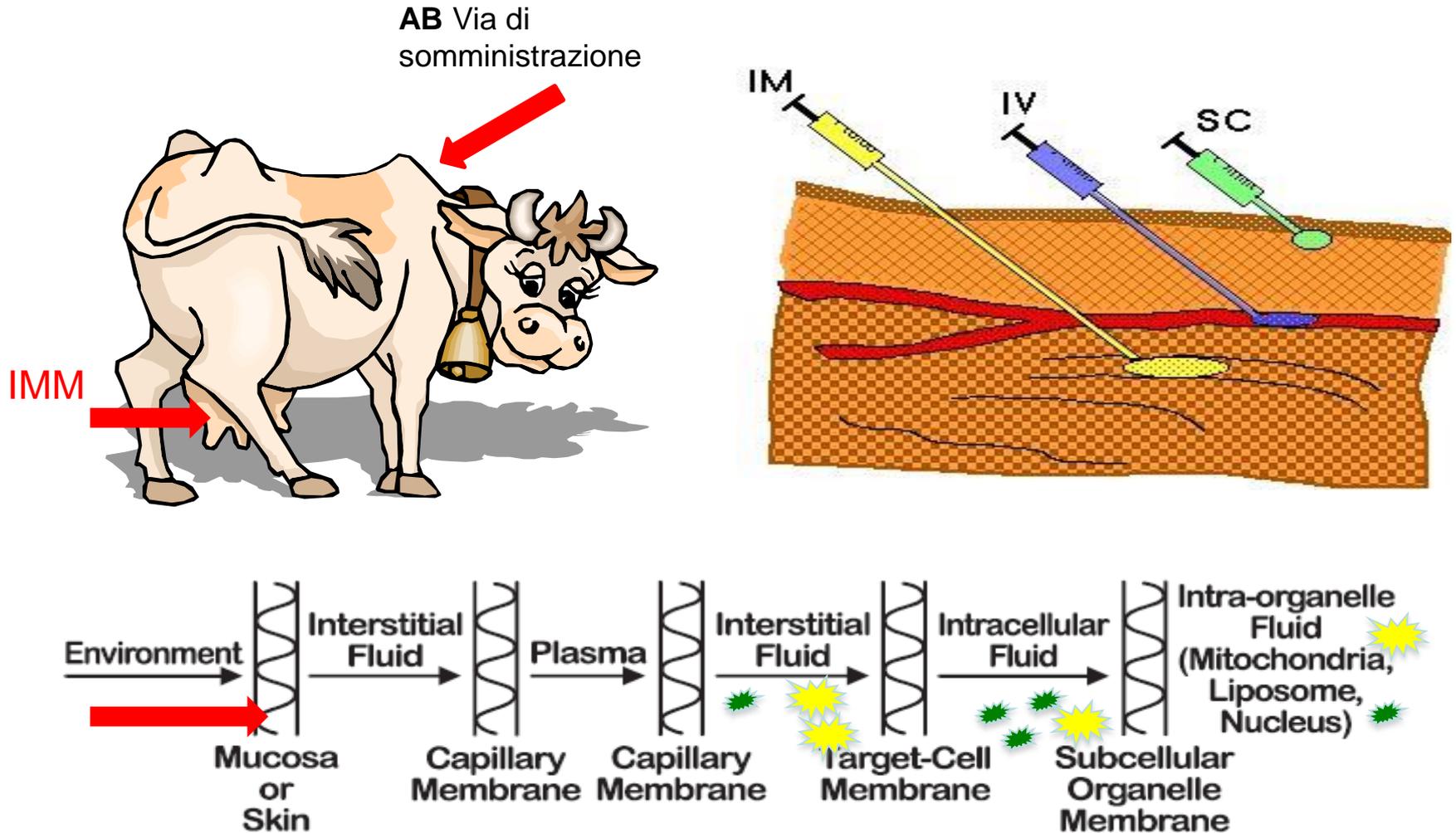
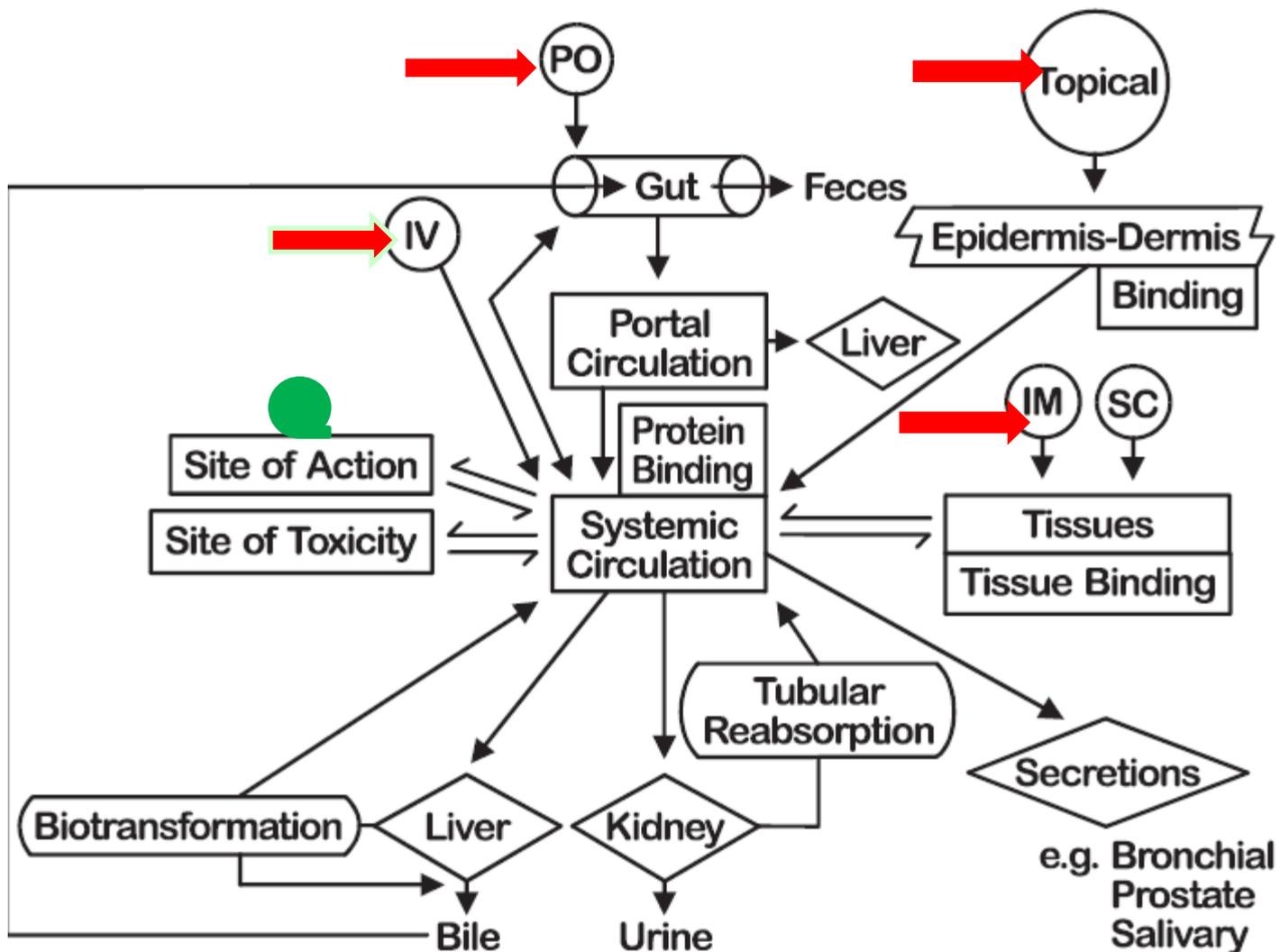


FIG. 2.2 Illustration of how absorption, distribution, and excretion is essentially a journey of drug through various lipoidal membrane barriers.

# IL CAMEL TROPHY DELL'ANTIBATTERICO

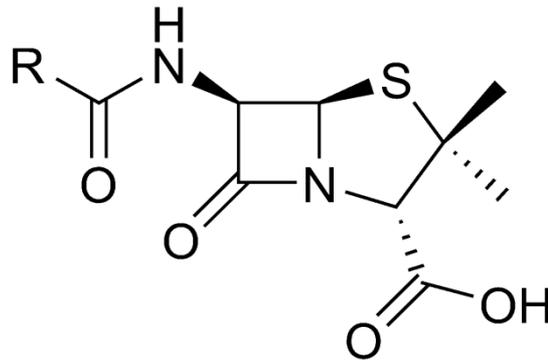


# CONOSCERE ANTIBATTERICO

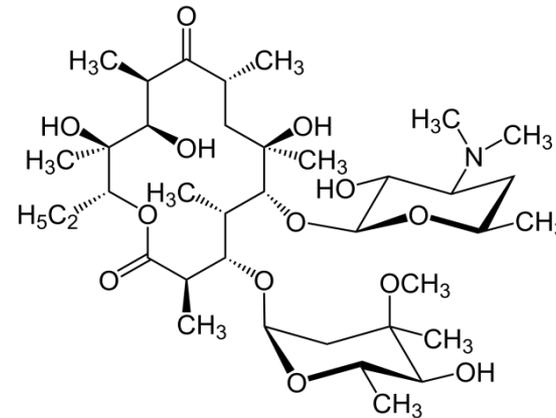
## STRUTTURE CHIMICHE

I farmaci sono tutti basi deboli o acidi deboli

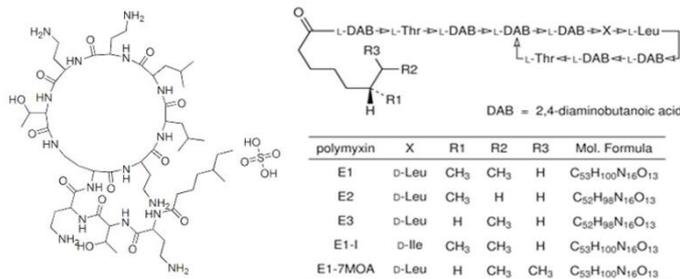
### Penicillina



### Macrolide



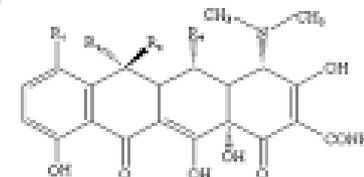
### Struttura chimica di una polimixina



Le polimixine sono molecole costituite da un peptide ciclico, legato a un polipeptide lineare che termina con una molecola di acido grasso. La presenza nella molecola di una porzione idrofila e una idrofoba consente a questi antibiotici di inserirsi tra lo strato proteico e quello lipidico alterando la permeabilità della membrana.

### Tetraciclina

Le tetraciclina sono un gruppo di antibiotici prodotti da Streptomiceti e caratterizzati da una struttura molecolare tetraciclica



Le tetraciclina sono dotate di azione batteriostatica nei confronti di batteri sia Gram-positivi, sia Gram-negativi anaerobi e differenti microrganismi (la dizione "antibiotici ad ampio spettro" è stata usata per la prima volta nei loro riguardi).

LA RELAZIONE PK/PD CHE STA ALLA BASE DELL'EFFICACIA?

**DISTRIBUZIONE DEL FARMACO (dopo assorbimento)**

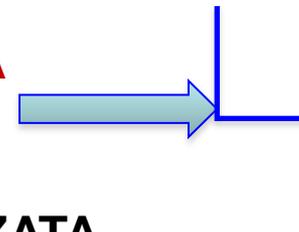
ANTIBATTERICI E ANTIINFIAMMATORI **ACIDI O BASI DEBOLI**

MOLECOLE POLARI PRESENTI NELL'ORGANISMO IN QUANTITA VARIABILI PER OGNI P.A. E IN FUNZIONE pH

**IN FORMA IONIZZATA**



**NON IONIZZATA**

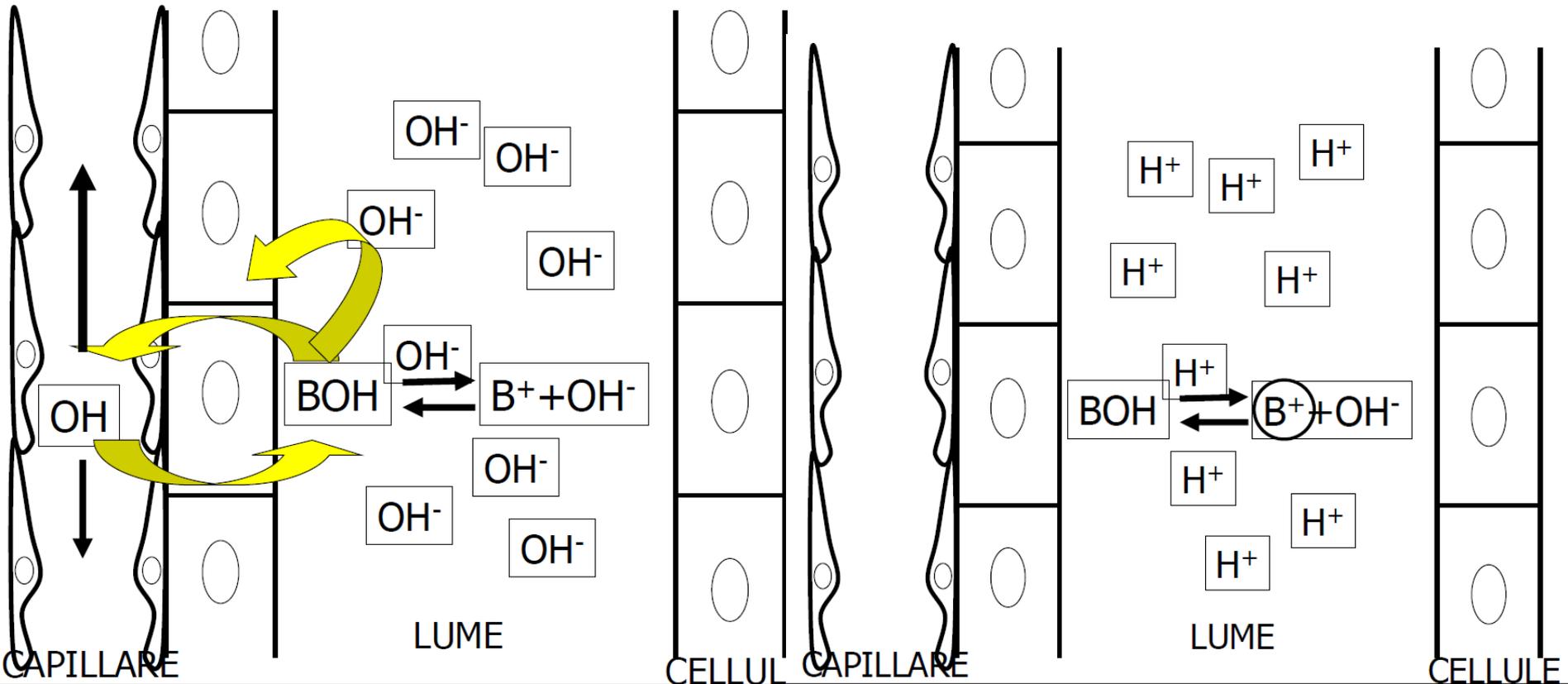


IONIZZATA sempre in equilibrio con NON IONIZZATA

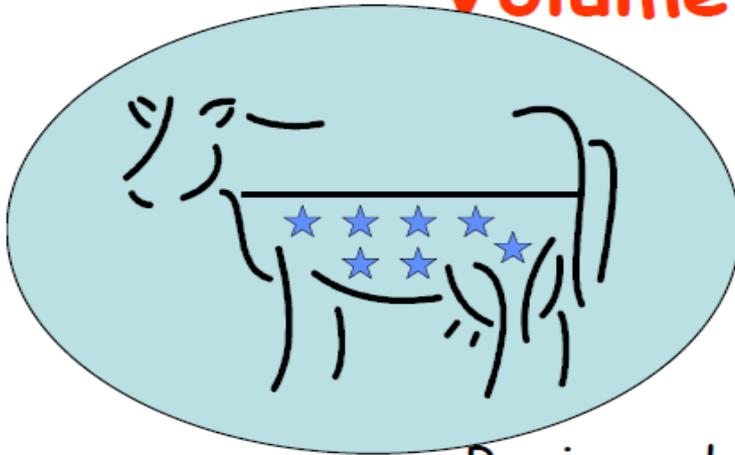
IONIZZATA IMMOBILE SERBATOIO IN ESAURIMENTO

NON IONIZZATA PASSA MEMBRANE DISTRIBUISCE NELL'ORGANISMO

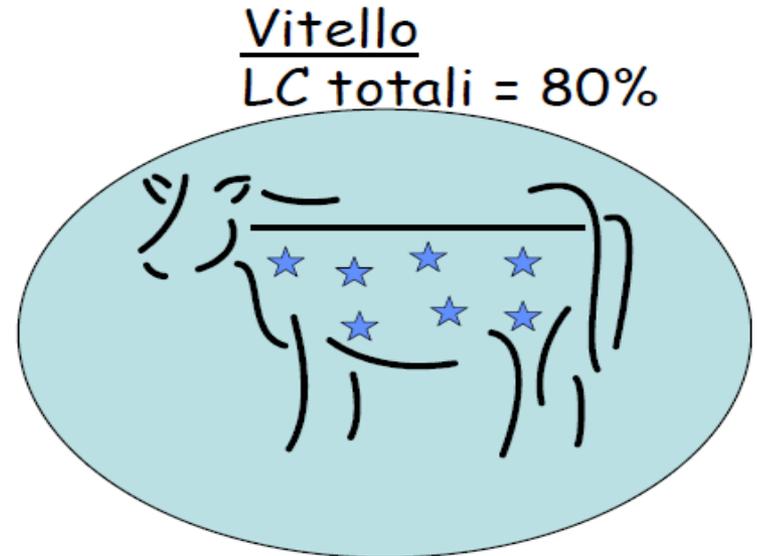
## IONIZZAZIONE E PASSAGGIO DI MEMBRANA FARMACI BASICI (Aminoglicosidi- macrolidi)



## Volume di distribuzione



Bovina adulta  
LC totali = 60%



$C_p \gg \gg \gg \gg V_d \ll$

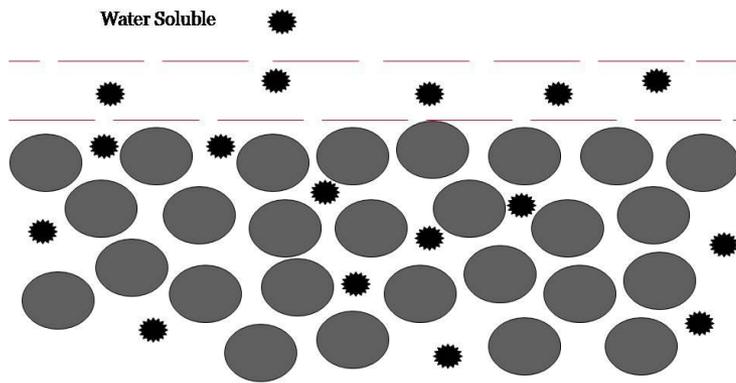
farmaco idrofilo confinato liquidi (plasma o interstiziali)

$C_p \ll \ll \ll V_d \gg \gg$

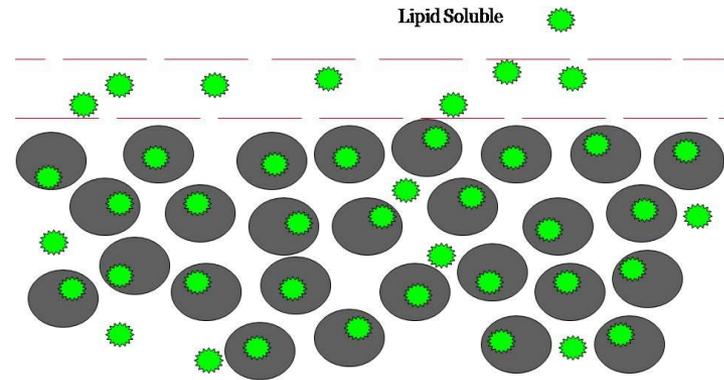
farmaco liberamente distribuito ai tessuti e intracellularmente

Se il farmaco ha un piccolo  $V_d$ ?

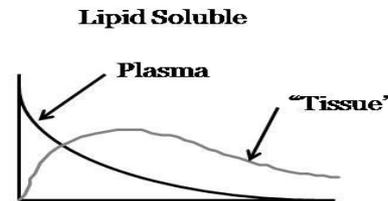
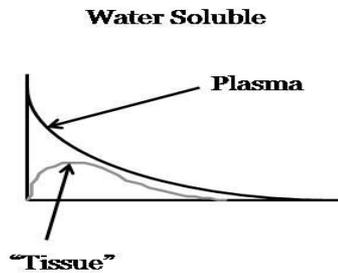
### Plasma vs. Tissue



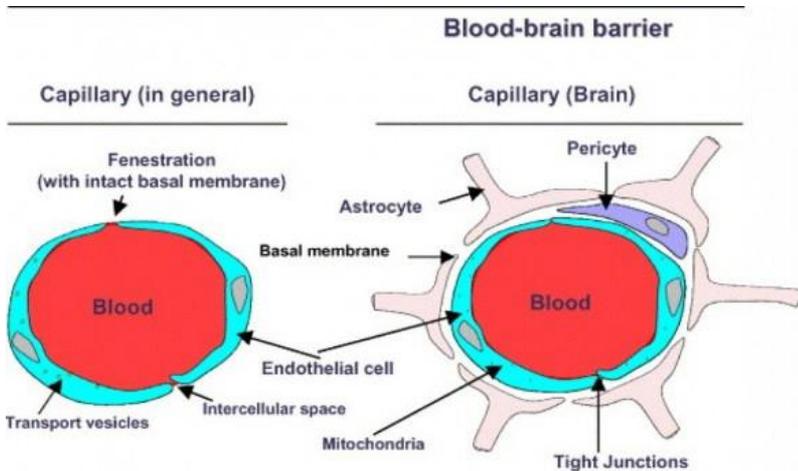
### Plasma vs. Tissue



### Water vs. Lipid Soluble

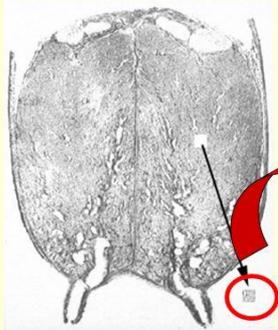


## Filtri e barriere

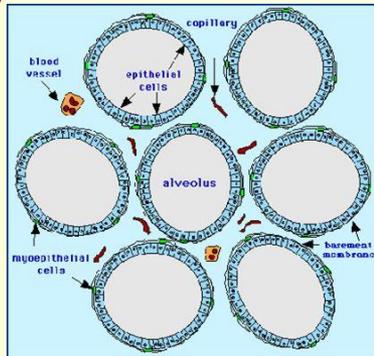


Facile trasferimento di molecole sinusoidi epatici, milza, midollo osseo  
Assenza di membrana basale

Membrana basale Muscoli lisci e striati, glomeruli renali



Alveolo (acino): la struttura di base nella secrezione del latte; è un sacco a fondo cieco che consiste di un unico strato di cellule secernenti (epitelio ghiandolare) disposte intorno al lume.



Le cellule secernenti sono circondate da una rete di cellule (mioepiteliali) contrattili, responsabili dell'eiezione latte.

**lamina basale e scarse fenestrature**

Mammario, testicolare, prostatico, retina placenta

**Unica vera barriera BEE**

ma

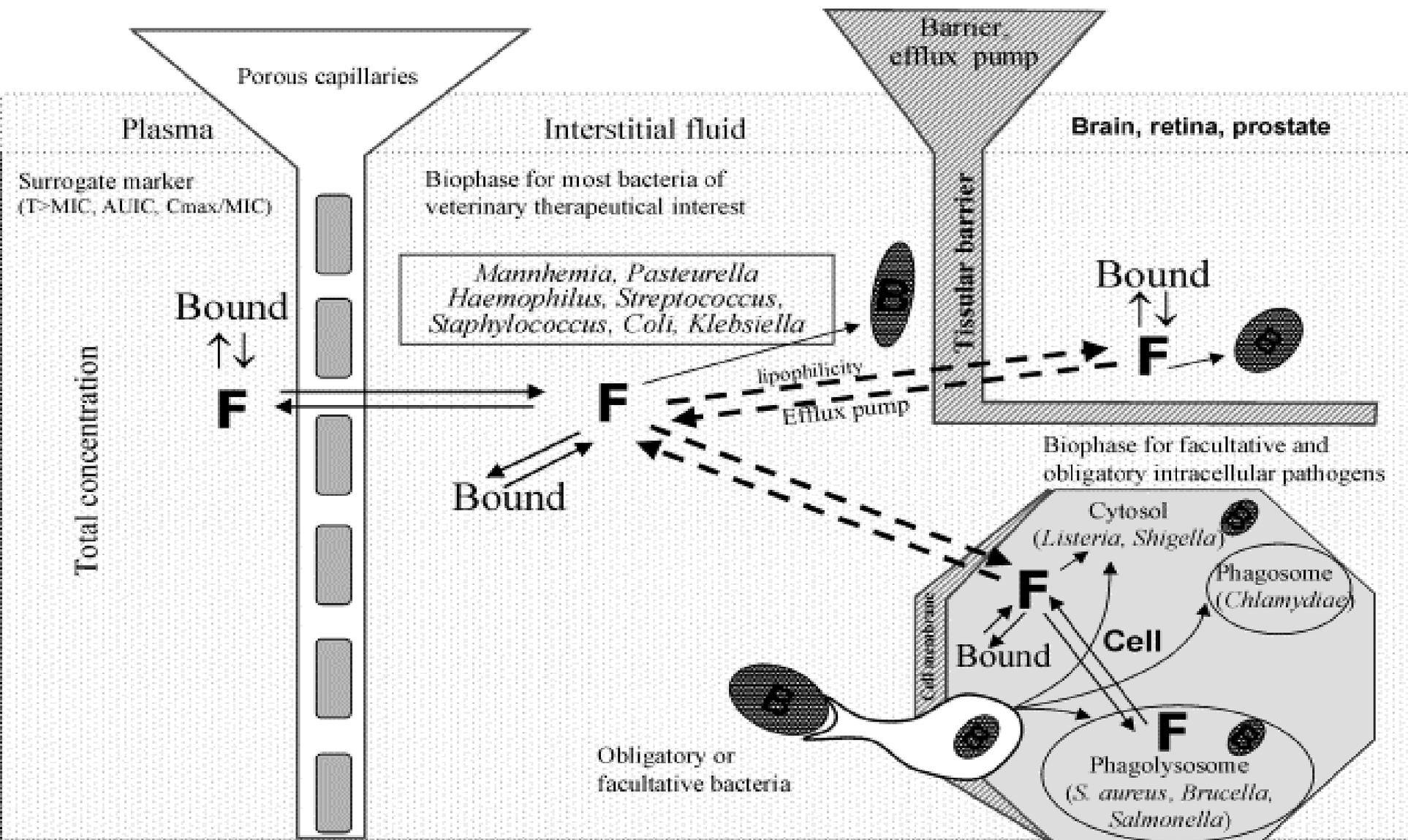
Farmaci lipofili di basso peso molecolare passano comunque e altri incrementano il passaggio in presenza di infiammazione

# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

<b>Liposolubilità di farmaci antibatterici e loro distribuzione</b> Farmaco	Effetti sulla distribuzione nei tessuti
<p><b>Molecole ad alta lipofilicità</b></p> <p>Fluorochinoloni, tetracicline lipofile (minociclina, doxiciclina), nitroimidazoli, rifamicine, fenicoli</p>	<p>Attraversano le membrane cellulari. Penetrano in tutti i fluidi trans cellulari e intracellulari: fluido prostatico secrezioni bronchiali, fluido cerebro-spinale no tetraciclina e rifampicina)</p>
<p><b><u>Molecole polari poco lipofile</u></b></p> <p><u>Acidi</u></p> <p>Betalattami (penicilline, cefalosporine), inibitori delle betalattamasi (clavulanati)</p> <p><u>Basi</u></p> <p>Aminoglicosidi, aminociclitoli, polimixine</p>	<p>Non permeano velocemente le membrane cellulari. Concentrazioni efficaci possono essere ottenute nel liquido sinoviale, pleurico e peritoneale meno facilmente nei fluidi intracellulari, liquido cerebro-spinale, latte</p>
<p><b>Molecole da moderata a alta lipofilicità</b></p> <p>Acidi deboli: sulfamidici</p> <p>Basi deboli :</p> <p>macrolidi, lincosamidi, pleuromutiline, chetolidi, diaminopirimidine</p> <p>Anfoteri ossitetraciclina, clorotetraciclina</p>	<p>SI fluidi trans cellulari e intracellulari. liquidi cerebro-spinale e oculare <b>DIPENDE</b> proteine plasmatiche e dalla lipofilia. Sulfamidici e diaminopirimidine macrolidi e pleuromutiline, basi deboli, sono intrappolate nei fluidi più acidi del plasma (fluido epitelio bronchiale, macrofagi polmonari, urina bovina).</p>

# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

## E IL MO



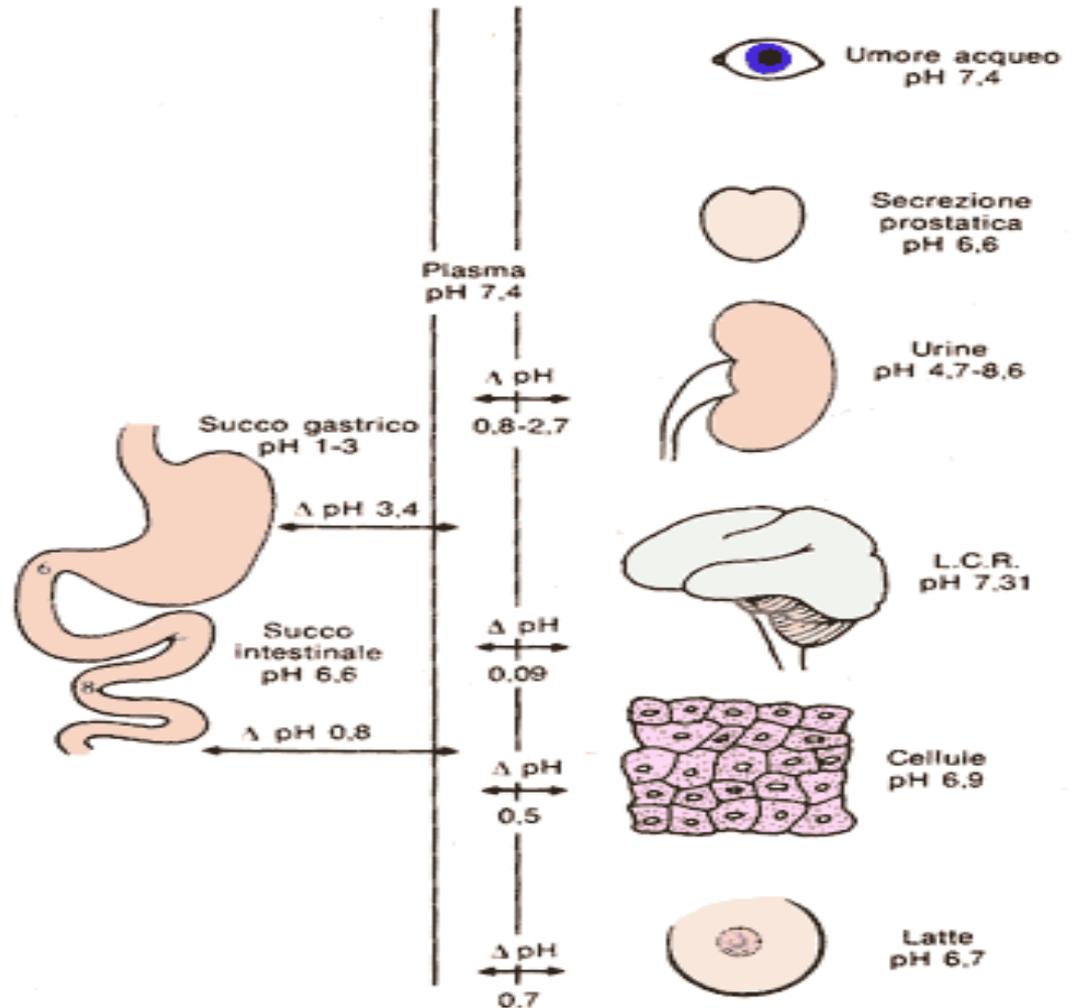
# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

## Distribuzione pH e pK

Tabella XXX: liposolubilità e pKa di alcuni antibiotici

Liposolubilità e pKa di alcuni antibiotici		
Antibatterico	pKa	Liposolubilità
Macrolidi e simili	7.1-8.9	Elevata
Doxiciclina	9.5 (anfotero)	Elevata
Trimetoprim	6.6	Elevata
Flumechina	5.9	Elevata
Amoxicillina	2.7	Media
Tetraciline	9.1-9.5 (anfoteri)	Media
Sulfamidici	6.1-7.4	Media
Enrofloxacin	6 (anfotero)	Elevata
Aminoglicosidi	7.2-8.7	Bassa
Ampicillina	2.7	Bassa
Colistina	10.4	Bassa

Rapporto di concentrazione intra/extracellulare		
<1	da 1 a 10	> 10
Aminoglicosidi	Trimetoprim	Lincosamidi
	Sulfamidici	Macrolidi
	Fluorochinoloni	
	Tetraciline	



### VD Dose/Co

Piccolo Vd  
( $<0.3$  L/kg)

Medio Vd  
( $0.3 - 1$  L/kg)

Grande Vd  
( $> 1$  L/kg)

Penicilline  
Cefalosporine  
Aminoglicosidi  
Aminociclitoli  
FANS  
Polimixine

Florfenicolo  
Trimetoprim  
Sulfamidici  
Macrolidi

Fluorochinoloni  
Tetracicine  
Doxiclina e minociclina  
Metronidazolo  
Rifampicina

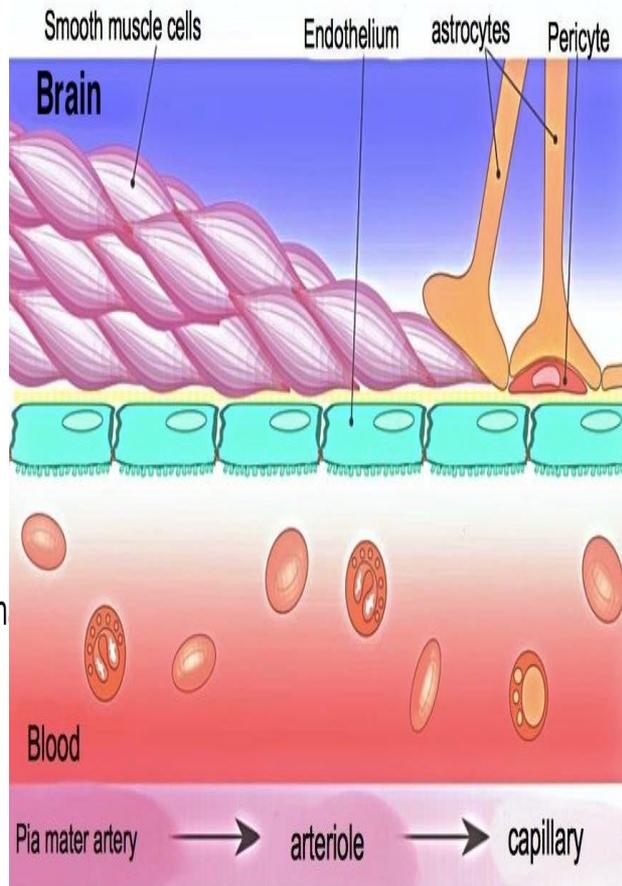
# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

Informazioni di farmacocinetica			
	Absorption	Distribution	Elimination
Aminoglicosidi	None oral; Good IM, SC	Extracellular fluid only (ECF); Not CNS	Renal (filtration)
Cefalosporine	Fair oral; Good IM, SC	ECF; Some get CNS	Renal (acid pump); Renal (filtration)
Fluoroquinoloni	Good oral	TBW	Renal (filtration)
Macrolidi	Variable oral; Fair to Good IM	TBW; Good intracellular	Hepatic (secretion); Hepatic (metabolism)
Penicilline	Variable oral; Variable IM, SC	ECF; Variable with drug	Renal (acid pump); Renal (filtration)
Sulfamidici	Good oral; Good IM	ECF, TBW	Renal (filtration); Hepatic (metabolism); Hepatic (secretion)
Tetracicline	Variable oral	TBW	Renal (filtration); GI (doxycycline)

# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

## Passaggio di membrana BEE

Ceftriaxone  
 Cefotaxime  
 Ceftazidime  
 Ampicillina  
 Penicillinag  
 Ticarcillinall  
 Piperacillina  
 Naficillina e oxacillina  
 Vancomicinall  
 Gentamicina e tobramicin  
 Amikacinall,  
 Rifampicina  
 Cloramfenicolo



Farmaco	Meningi intatte	Meningi infiammate
<b>Aminoglicosidi</b>	---	+
<b>Penicilline</b>	+	+++
<b>Cefalosporine 1</b>	+	+
<b>Cefalosporine 2</b>	+	++
<b>Cefalosporine 3</b>	+	+++
<b>Florfenicolo</b>	++	+++
<b>Fluorochinoloni</b>	+	++
<b>Fosfomicina</b>	++	++++
<b>Lincosamidi</b>	--	+
<b>Macrolidi</b>	--	+
<b>Rifampicina</b>	+	+++
<b>Tetracicline</b>	+	++
<b>Sulfamidici+ T</b>	+++	+++

# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

## E la diffusione

### Distribuzione nel tessuto polmonare §

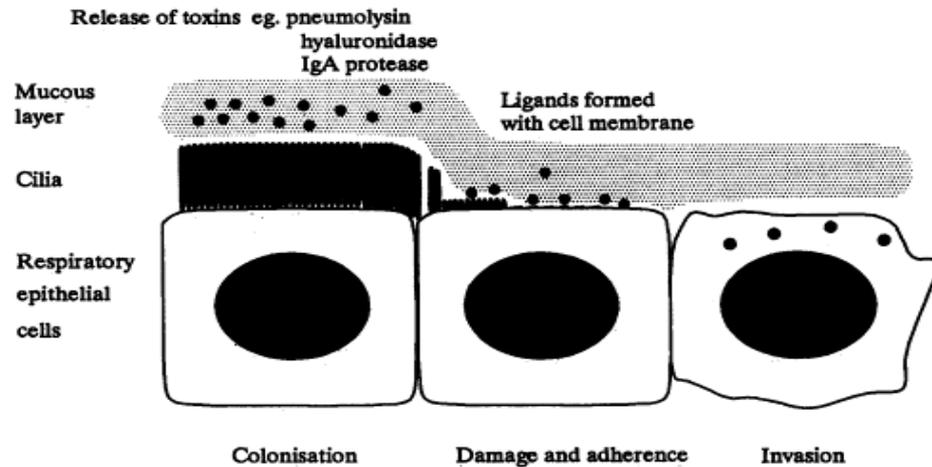
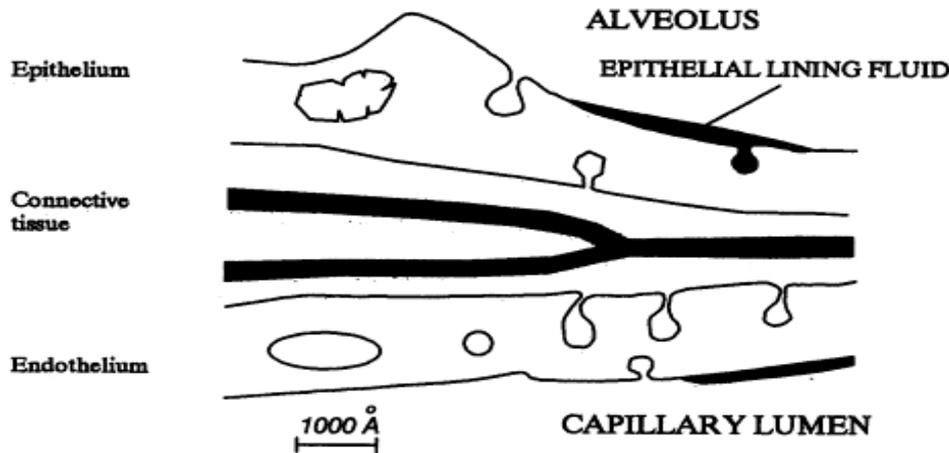


FIG. 1. Proposed stages of infection of the bronchial mucosa. IgA, immunoglobulin A.



Famaco	Plasma	fluidi interstiz	Fluido epitelio
Macrolidi	1	0,5	10
Fchinoloni	1	1	1-2
Penicilline	1	1	-
Fenicoli	1	1	1.5 - 3
Ceftiofur metabolita	1	0.05	0.5

§ valori indicativi riportati come valori medi dalla letteratura disponibile  
Papich et al 2016

# CONOSCERE L'ANTIBATTERICO

## e la diffusione

### Mestorino e Errecalde Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Considerations for Bovine Mastitis Treatment

FARMACO IMM	LATTE	Mammella Proteine tessut	PLASMA
polimixine	+	++	-
Neomicina	+	++	-
Spiramicina	+	++	-
Tetracicline	+	++	-
Cequinome	+	+-	-
Tiamfenicol	+	++	+
Amoxi-clav	+	++	+

There are cephalosporins that, when administered systemically penetrates in significantly low levels to the mammary gland of the producing cow. Is the case of ceftiofur. Ceftiofur is an interesting tool because it can be used in cows that are producing milk to treat infections that are located out of the mammary gland (metritis, foot infections), without discarding milk.

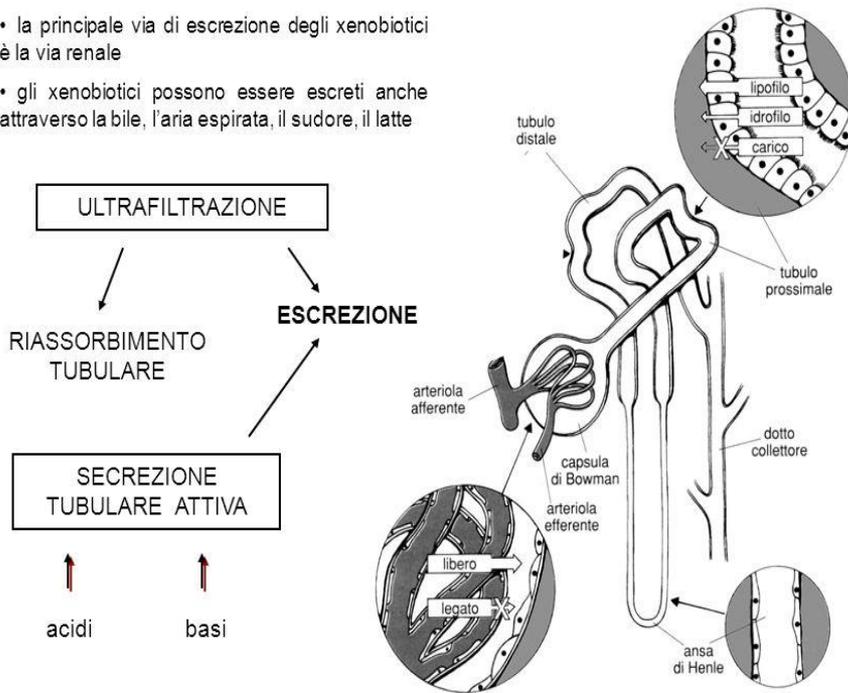
Mestorino e Errecalde Pharmacokinetic – Pharmacodynamic Considerations for Bovine Mastitis Treatment

FARMACO IV o IM	PLASMA	TESSUTI	LATTE
cefquinome	+	+	+
marbofloxa	+	+	+
tiamfenicol	+	+	+
Amoxi -clav	+	+	+

Micro - Organismo	dotto	mammella	sistemico
Str agalataiae e Staf Coag-neg	+++ +++	---	----
Staf. aureus	+	+++	----
E.coli	+	----	+++
Arcanob pyog	---	+	+++

### ELIMINAZIONE RENALE

- la principale via di escrezione degli xenobiotici è la via renale
- gli xenobiotici possono essere escreti anche attraverso la bile, l'aria espirata, il sudore, il latte



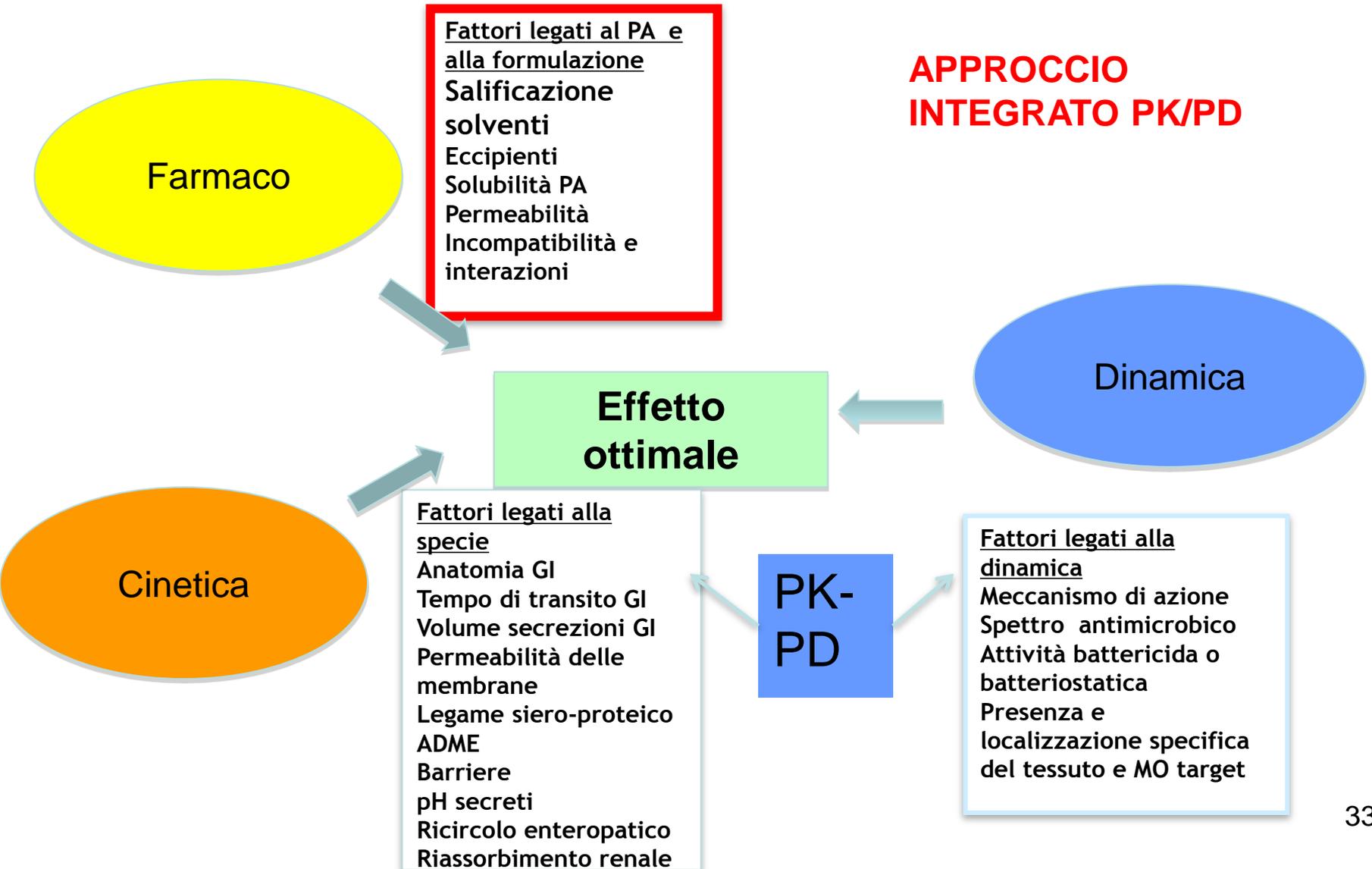
farmaco/ tossicocinetica: parte descrittiva

26

### Antibatterici eliminati per via renale

Farmaco	forma	Secr	Interf
Aminoglicosidi	attiva	X	Accum +Tox
F-chinoloni	Attiva	X	Accum
Penicilline	Attiva	X	Compt proben
Cefalosporine	Attiva	X	
Sulfamidici	Attiva +met	X	Metab acetil ↓
Tetracicline	20 %	x	
Fenicoli	60%	X	

# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI



# Quale preparazione scegliere ?

## AMOXICILLINA

103

AMOXYSOL LA	IM
ZOOBIOTIC	IM
ZOOBIOTIC 5% PREMIX GLOBULIT	ORALE
ZOOBIOTIC GLOBULIT 150 MG/G	ORALE
AMOSSICILINA TRIDRATO 25%	ORALE
FILOZOO	
AMOSSICILINA TRIDRATO 75%	ORALE
INTERVET PRODUCTIONS	
AMOXICILLINA 22,5%+FLUMECHINA 15% ASCOR CHIMICI	ORALE
AMOXICILLINA TRIIDRATO 75%	ORALE
UNIONE COMMERCIALE LOMBARDA	
AMOXIICILLINA TRIDRATO 80%	ORALE
ASCOR CHIMICI	
AMOSSICILINA TRIDRATO 80%	ORALE
CHEMIFARMA	
AMOXID	ORALE
AMOXILIN	ORALE
AMOXINDOX 50	ORALE
BETAMOX LA	INIETTABILE
CLAMOXYL LONG ACTING	IM
CLAMOXYL RTU	IM
GAMMAMIX	ORALE
LONGAMOX	INIETTABILE
MAYMOXI 10 PREMIX	ORALE
MICROAMOX	PREMISCELA MEDICATA
NEO VET CILLIN LA	IM
PERLIUM AMOXIVAL	ORALE
RHEMOX PREMIX	ORALE
SOLMOX LA	INIETTABILE
SOMACILL	ORALE
STABOX 50% P.O.S.SUINI	ORALE
STABOX 5% PREMIX	PREMISCELA MEDICATA
SUPRAMOX S.P	ORALE
VET-CILLIN 80	ORALE
VETRIMOXIN 50 MG/G	ORALE
SYNULOX SOLUZIONE INETTABILE PER SUINI	INIETTABILE
BACOLAM POLVERE ORALE	ORALE
BACOLAM SOSPENSIONE INIETTABILE	INIETTABILE
BACOLAM SOSPENSIONE ORALE	ORALE

## [amikacina solfato di iniezione](#)

# ALI BABA. COM

1. zoohance: **amikacina** solfato di **iniezione** 2. per uso veterinario 3. 30 anni di esperienza in materia di salute degli animali con gmp [...di più](#)

Ordine minimo: 1000 Scatola/scatole

Prezzo FOB: US \$ 5-100 / Scatola

Tags: [Amikacina solfato di iniezione](#) | [iniezione veterinario](#) | [amikacina iniezione](#)



[Wuxi Hexia Chemical Company](#)

[Società commerciale]

[Dettagli Contatti](#)

[La Cina \(continente\)](#)

[Contattare il fornitore](#)

## [500mg/2ml& 250mg/2 mlamikacin solfato di iniezione/bp2008](#)

1. 500mg/2ml 250mg/2ml 2. specifica: bp2008 usp32 usp33 3. pacchetto: fiale 4. 100mg/2ml [...di più](#)

Ordine minimo: 1 Scatola/scatole

Tags: [Amikacina](#) | [solfato](#)



[Shijiazhuang ZDHF Stock-Raising Co., Ltd.](#)

[Produttore, Società commerciale]

[Dettagli Contatti](#)

[La Cina \(continente\)](#)

# Quale formulazione scegliere?

US \$ 120-200 / Scatola 1 Scatola/scatole

- Marca Green Spring
- Numero del Modello LSY-10007

[di più](#)

[Shenzhen Lvshiyuan Biotechnology Co, Ltd](#)

La Cina (continente)

[Contattare il fornitore](#)



[capsula cloramfenicolo](#)

200000 Unità/unità

- Punto d'origine La Cina (continente)
- Specification manufacture according to
- Form Raw material,tablet,capsu

[Cloramfenicolo test rapido \( acquatico \)](#)

100 Scatola/scatole

- Marca QUICKING
- Numero del Modello W81031-3

[di più](#)

[Quicking Biotech Co, Ltd](#)

La Cina (continente)

[Contattare il fornitore](#)



[residui di antibiotici diagnostica elisa kit cloramfenicolo](#)

US \$ 120-200 / Scatola 1 Scatola/scatole

- Marca Green Spring
- Numero del Modello LSY-10007

**ALI BABA. COM**

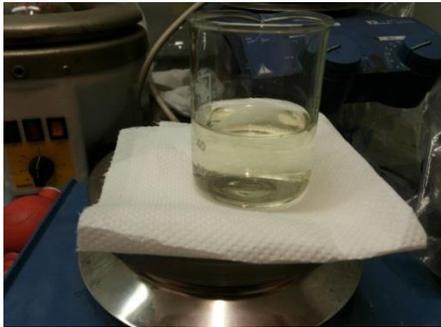
## Requisiti PhEu per principi attivi (PA) e formulazioni

- Processo di produzione di PA con brodi di fermentazione
- Presenza di IMPUREZZE
- strutture correlate non sempre attive
- Ma anche sostanze aggiunte per il processo fermentativo di sintesi
  
- **Purezza del PA nella formulazione (efficacia e sicurezza)**
- Importante assenza di impurezze strutturalmente correlate
- competono con processi di assorbimento e distribuzione, quindi efficacia e possono essere non attive o tossiche
- **Purezza degli eccipienti**
- No impurezze negli eccipienti della formulazione
- (si combinano con PA, rallentano dissoluzione, lo complessano, ne riducono stabilità, ecc.)



# Quale preparazione scegliere?

## Stabilità di doxiciclina in soluzione acquosa T = 0-30 h



## Differente solubilizzazione di diverse formulazioni di Tiamulina



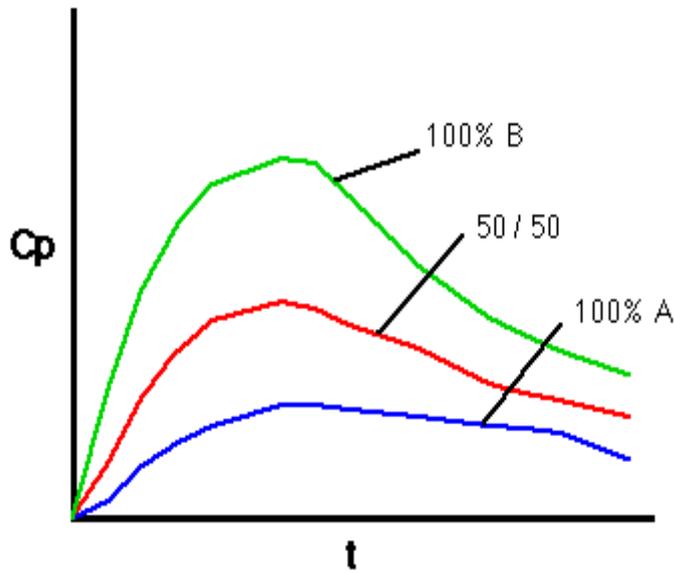
Soluzione molto torbida

Soluzione torbida  
e giallognola

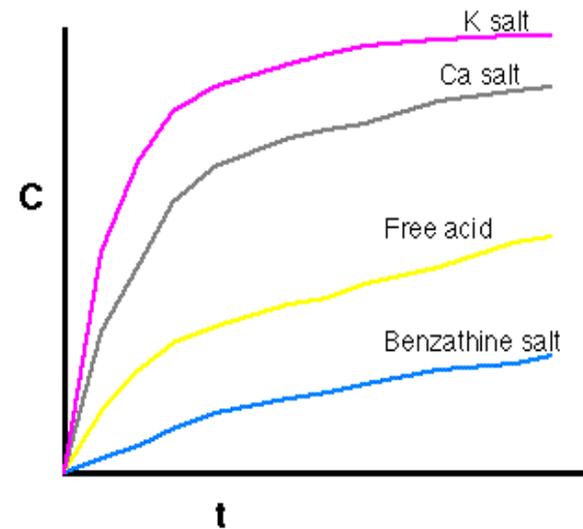
Soluzione torbida

Soluzione perfettamente  
limpida e trasparente

**Nelle formulazioni la salificazione e la granulazione influenzano la velocità di dissoluzione e il rilascio del PA dalla forma farmaceutica**

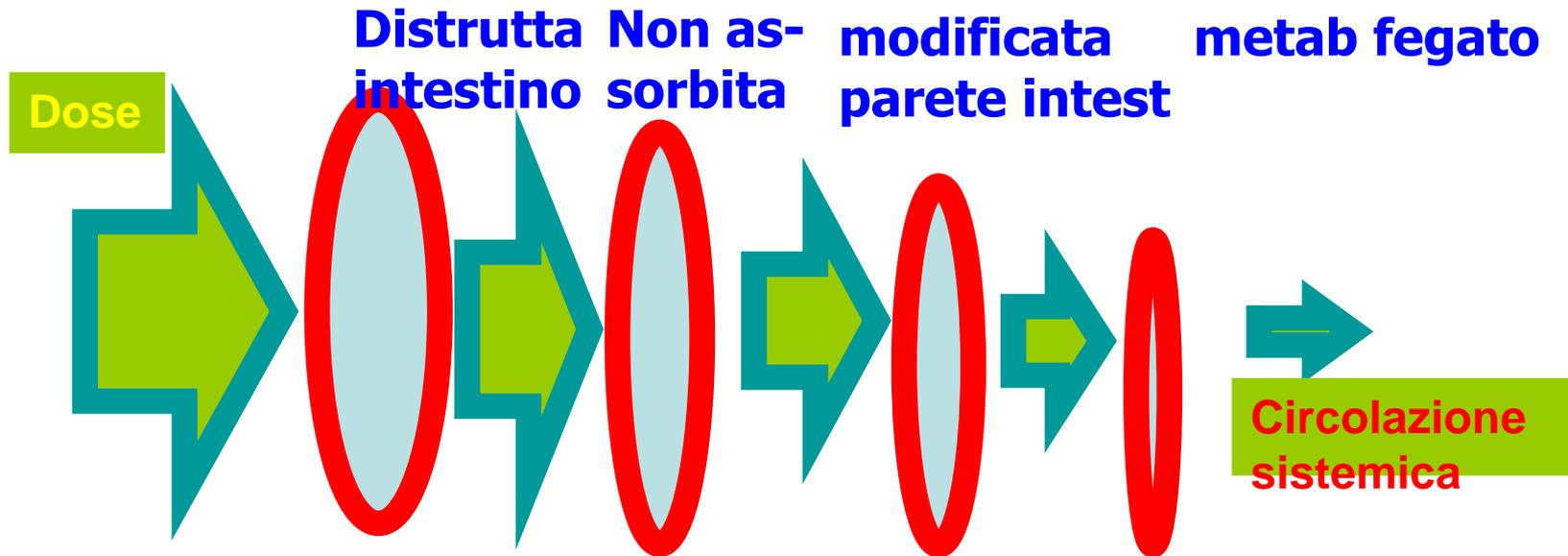


**dimensione**

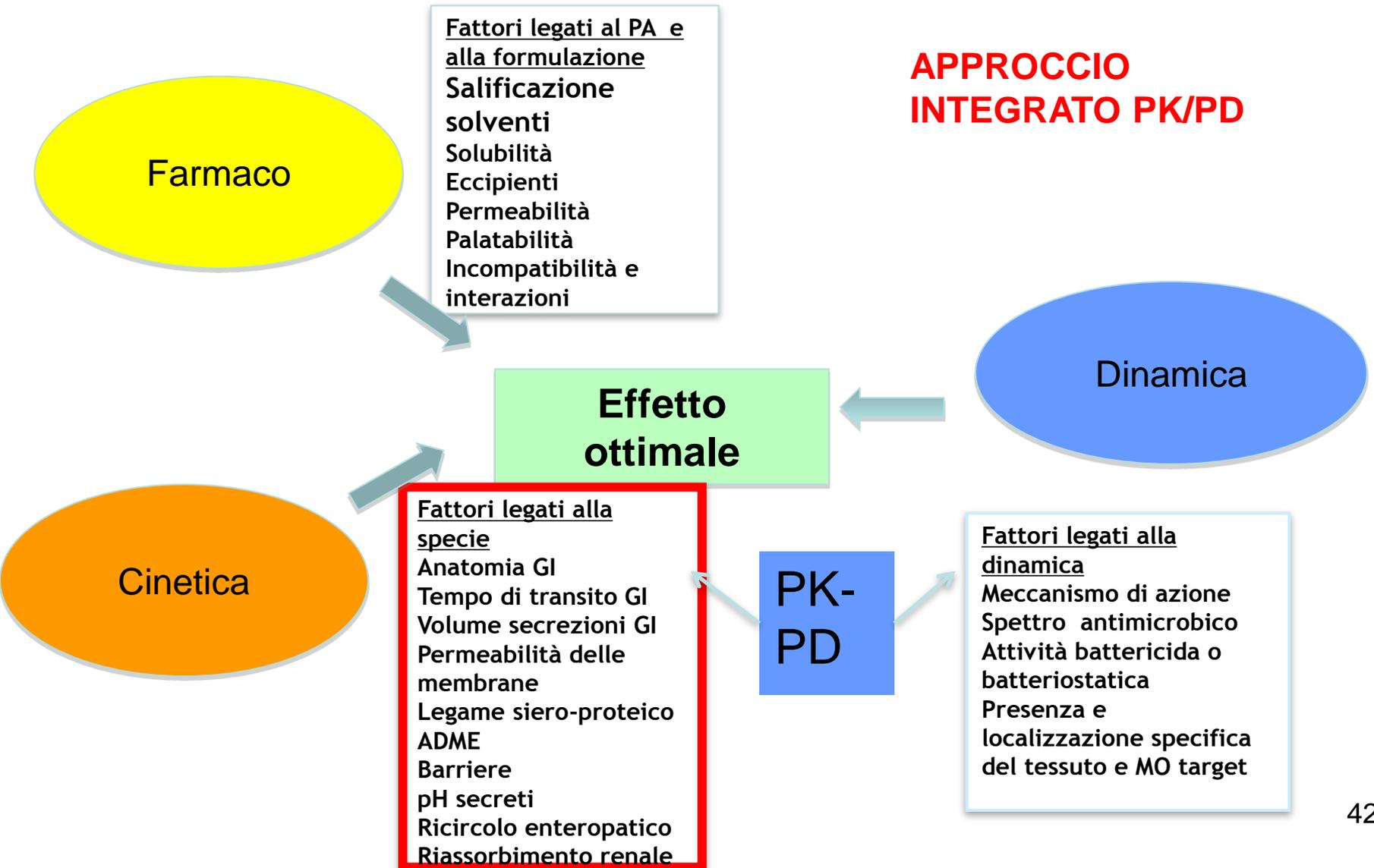


**salificazione**

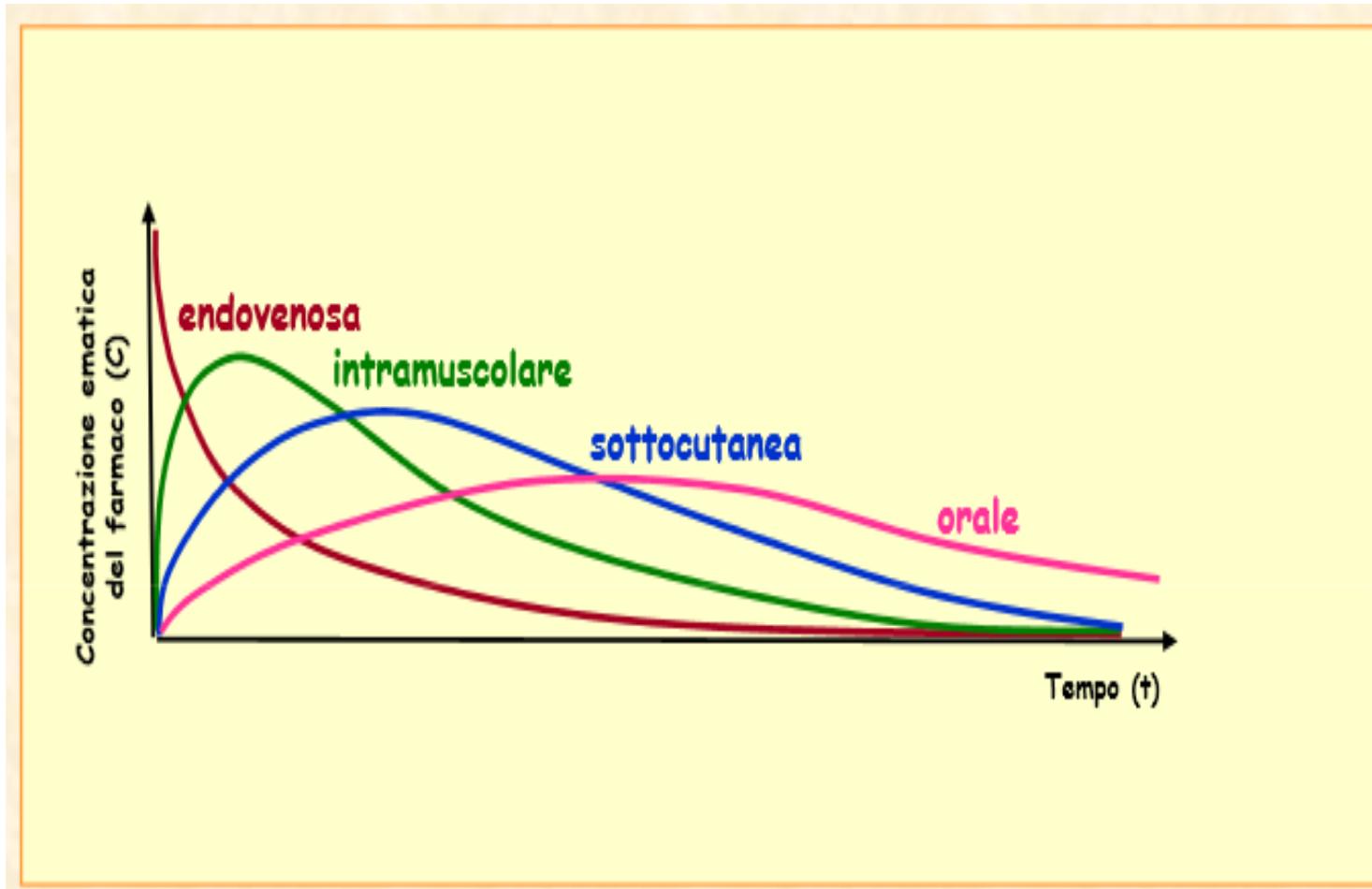
## Biodisponibilità dopo somministrazione orale



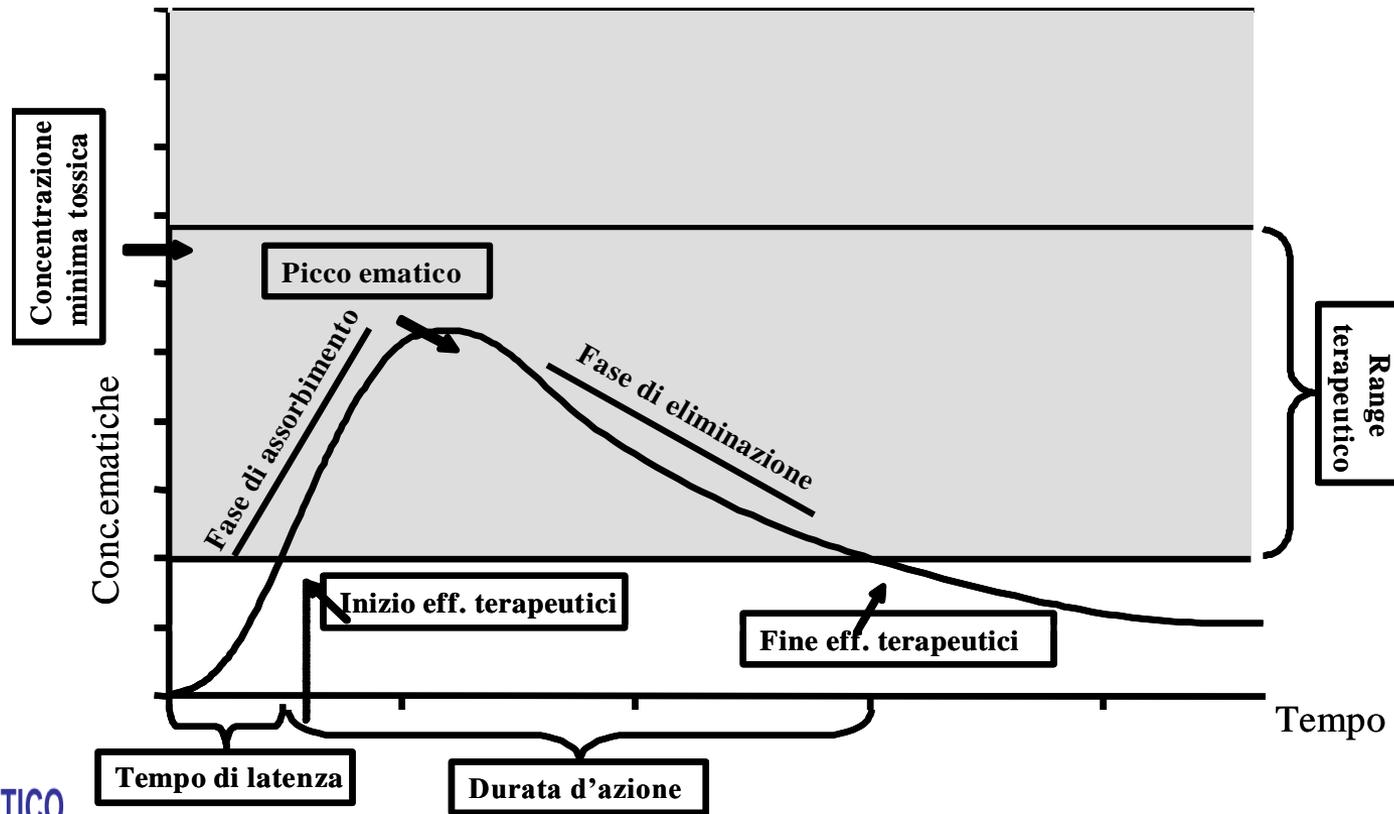
# IL CORRETTO UTILIZZO DEGLI ANTIBATTERICI



**Concentrazioni ematiche di un farmaco somministrato alla stessa dose per le diverse vie EV, IM, SC e *per os***



***Tempo di raggiungimento del PICCO e intensità sono diversi***



## RANGE TERAPEUTICO

L'intervallo di concentrazioni ematiche di un farmaco entro il quale si manifestano normalmente gli effetti terapeutici senza effetti tossici dose-dipendenti

## CONCENTRAZIONE MINIMA TOSSICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sopra della quale compaiono gli effetti tossici dose-dipendenti. Corrisponde al limite superiore del range terapeutico

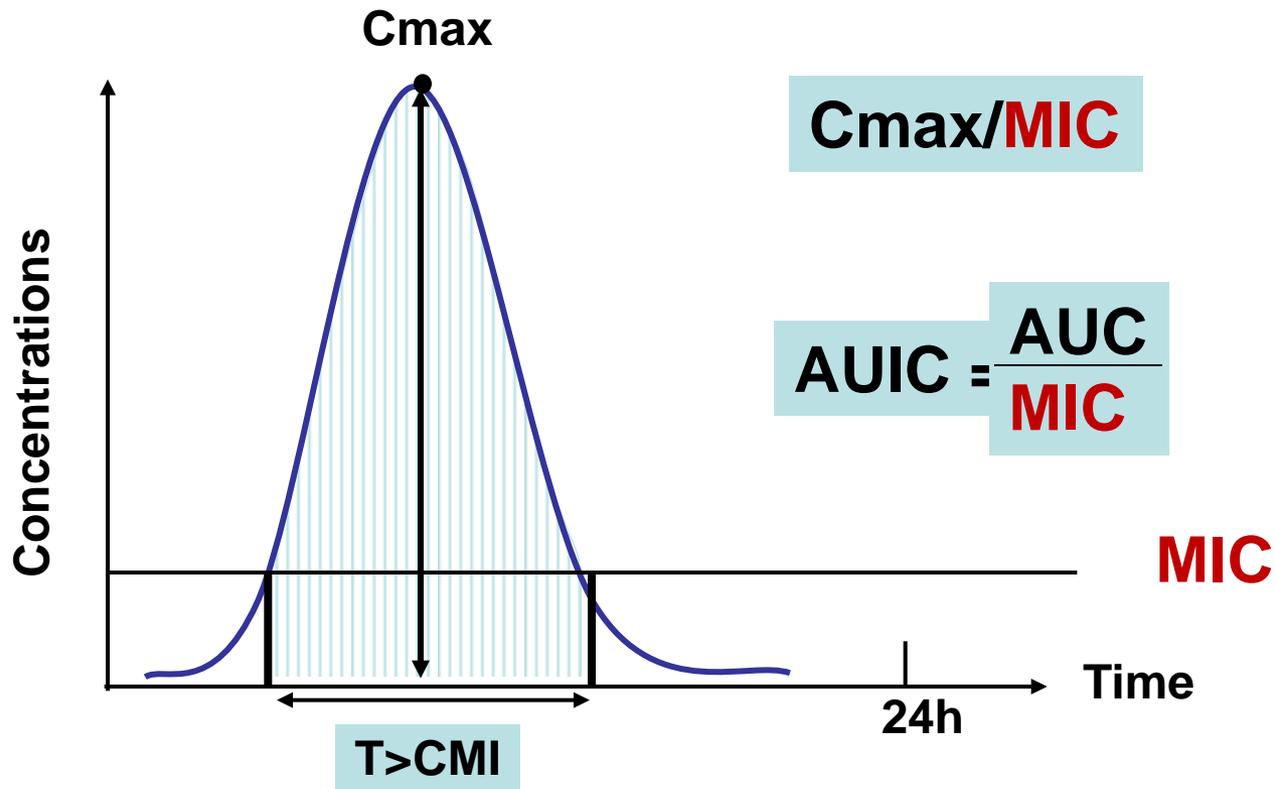
## CONCENTRAZIONE MINIMA TERAPEUTICA

La concentrazione ematica di un farmaco al di sotto della quale non si hanno effetti terapeutici. Corrisponde al limite inferiore del range terapeutico.

**C<sub>max</sub>/MIC:** aminoglicosidi

**AUC/MIC:** fluorochinoloni , tetracicline, sulfamidici, azitromicina,

**T>MIC :** penicilline, cefalosporine, macrolidi,



# I parametri PK PD

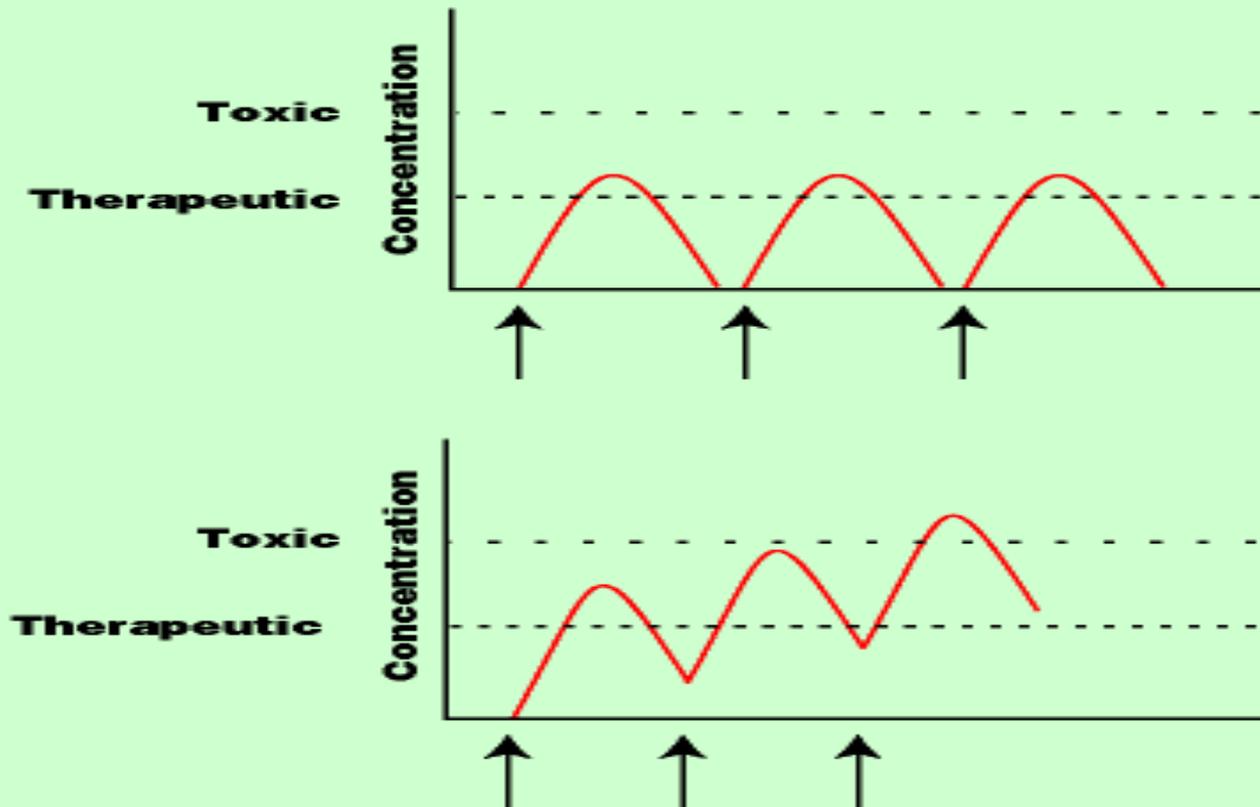
<b>Azione vs batteri</b>	<b>Antibiotico</b>	<b>Gol terapeutico</b>	<b>PK/PD indice</b>
<b>Tipo I</b> Concentrazione dipendenti e con effetto persistente PAE	<b>Aminoglicosidi</b> <b>Fluorochinoloni</b>	<b>Ottimizzare al massimo concentrazioni picco</b>	<b>C<sub>max</sub>/MIC</b> <b>24h-AUC/MIC</b>
<b>Tipo II</b> Tempo dipendente ma non effetto persistente	<b>Penicilline</b> <b>Cefalosporine</b>	<b>Ottimizzare la durata di esposizione</b>	<b>T&gt;MIC</b>
<b>Tipo III</b> Tempo e dose dipendente con effetto persistente	<b>Macrolidi</b> <b>Tetracicline</b> <b>Fenicoli</b> <b>Sulfamidici</b>	<b>Ottimizzare la quantità complessiva dose e durata</b>	<b>24h-AUC/MIC</b>

## NUOVE VALUTAZIONI PK/PD.

Valori di efficacia disponibili in letteratura per le diverse classi di antimicrobici, le classi non riportate sono mancanti di valori di efficacia

Antimicrobico	Valore di efficacia
Aminoglicosidi	<b><math>C_{max}/MIC &gt; 8</math></b>
Fluorochinoloni	<b>AUC/MIC 100 per Gram negativi e 40 per Gram positivi</b> <b><math>C_{max}/MIC &gt; 8</math></b>
Beta-lattamine	<b>T &gt; MIC con concentrazioni 4 volte &gt; MIC per 40-60 % intervallo somministrazione</b>
Eritromicina	T > MIC per 70 % intervallo somministrazioni
Macrolidi	AUC/MIC > 25
Tetracicline	<b>AUC/MIC &gt; 30-40 (studi da approfondire)</b>
Fenicolati	AUC/MIC
Colistina	AUC/MIC
Lincosamidi	AUC/MIC
<b>N.B.: in grassetto sono riportati i valori derivanti da studi in medicina veterinaria. Per fenicolati, lincosamidi e colistina non sono disponibili dati</b>	

## Drug Accumulation with Repeated Drug Administration



### BETA LATTAMINE

**Penicilline** (benzil-penicillina, amoxicillina, ampicillina), **cefalosporine**, **carbapenemi e monobattami** son betalattamine con azione battericida

**Assorbimento** buono e veloce Preparazioni iniettabili EV e IM come sale sodico estemporanee poco stabili

Ampicillina triidrato o amoxicillina tridrato concentrazioni elevate come sospensioni long-acting e somministrazione ogni 48 ore, per via IM

**Distribuzione** limitata ai fluidi extracellulari ma passano meningi infiammate

**Eliminazione** per via renale in forma attiva

Sono tempo dipendenti, NON sono necessarie concentrazioni ematiche elevate superiori ai valori di MIC e costanti nel tempo rispettando degli intervalli di somministrazione.

Ampicillina e amoxicillina ampio spettro vs Gram negativi *E. coli*, *P. mirabilis* e *Salmonella* ma sensibili a beta-lattamasi da *S. aureus*.

### CEFALOSPORINE

I generazione (cefalessina, cefradina e cefaglicina) indicate nel trattamento delle mastiti da cocchi per via endomammaria.

II generazione per uso parenterale (cefaclor, cefoxitina, cefuroxima e cefomandolo) **non autorizzate animali da reddito in Europa.**

IIIa generazione (cefoperazone, ceftiofur)

**Assorbimento** buono dopo IM e SC, con picchi di concentrazione entro 1h. Nel bovino ceftiofur = indicato per il trattamento di polmoniti e per la necrobacillosi interdigitale, alla dose di 1.1-2.2 mg/kg ogni 24 ore per 3-5 gg.

IV gen Cefquinome è autorizzato per il trattamento delle forme respiratorie e delle mastiti sostenute da patogeni sensibili

**Distribuzione** buona ai soli fluidi extracellulari, ma passano BEE a meningi infiammate farmaci di elezione per il trattamento delle meningiti sostenute da Enterobatteriacee.

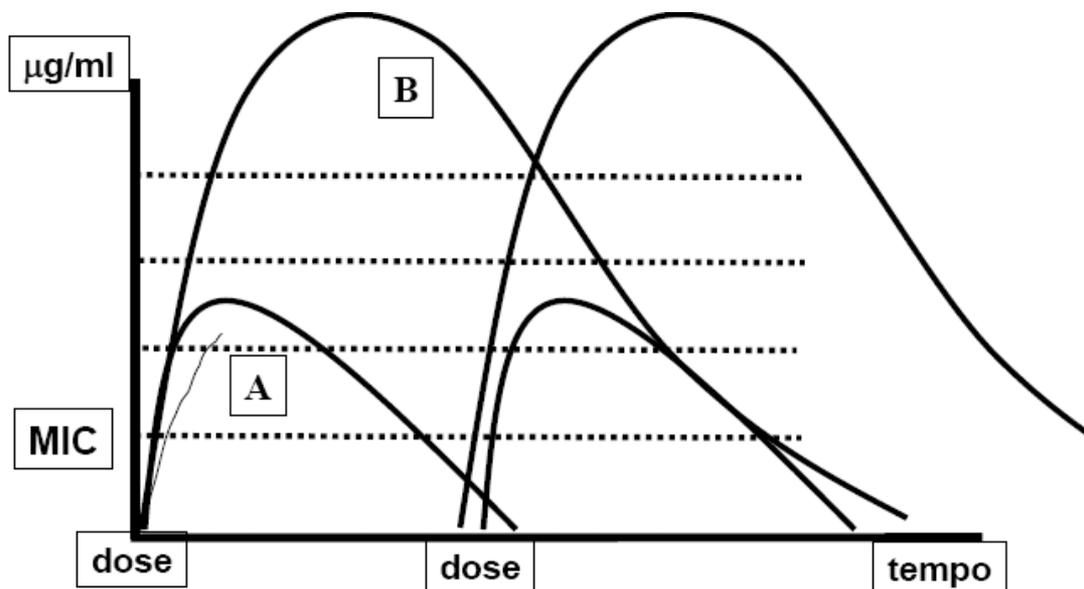
**Eliminazione** prevalente per via renale in forma attiva

**Spettro** Efficaci vs streptococchi e meno vs *S. aureus*, *Enterobacter* e *Citrobacter spp.* Tra i Gram negativi sensibili *Pasteurella spp.*, *Actinobacillus spp.* e *Haemophilus spp.*, *Clostridium spp.* e *Fusobatteri spp.*

Resistenti Bacteroides, *S. aureus* MRSA e *S. intermedius* MRSP.

# Beta-lattamine

## BATTERICIDA TEMPO DIPENDENTE



**T conc > MIC**

Penicilline **40-50%**  
Cefalosporine **70 %**  
vs Enterobacteriacee  
e Streptococchi  
**50%** Stafilococco  
aureus

**LE CONCENTRAZIONI SUPERIORI a 2-4 X MIC**

**INTERVALLO DI SOMMINISTRAZIONE ATTENTAMENTE RISPETTATO**

### AMINOGLICOSIDI

**ASSORBIMENTO** Scarso o nullo assorbimento *per os* Rapido per via parenterale (SC, IM); nel giro di 30-60 minuti si raggiungono livelli terapeutici ottimali

**LEGAME FARMACO-PROTEICO** Scarso (<10%)

**DISTRIBUZIONE** Diffondono solo in sede extracellulare (non passano le membrane), idrosolubili con valori di pKa tra 8 e 11 (in forma dissociata a tutti i pH fisiologici) Vd basso (0.3 l/kg)

BUONA (Spazi extracellulari); muscoli, bile, liquido peritoneale (meno in liquido pleurico, sinoviale, pericardico e latte).

NON passano barriera emato-liquorale, pochissimo a meningi infiammate;

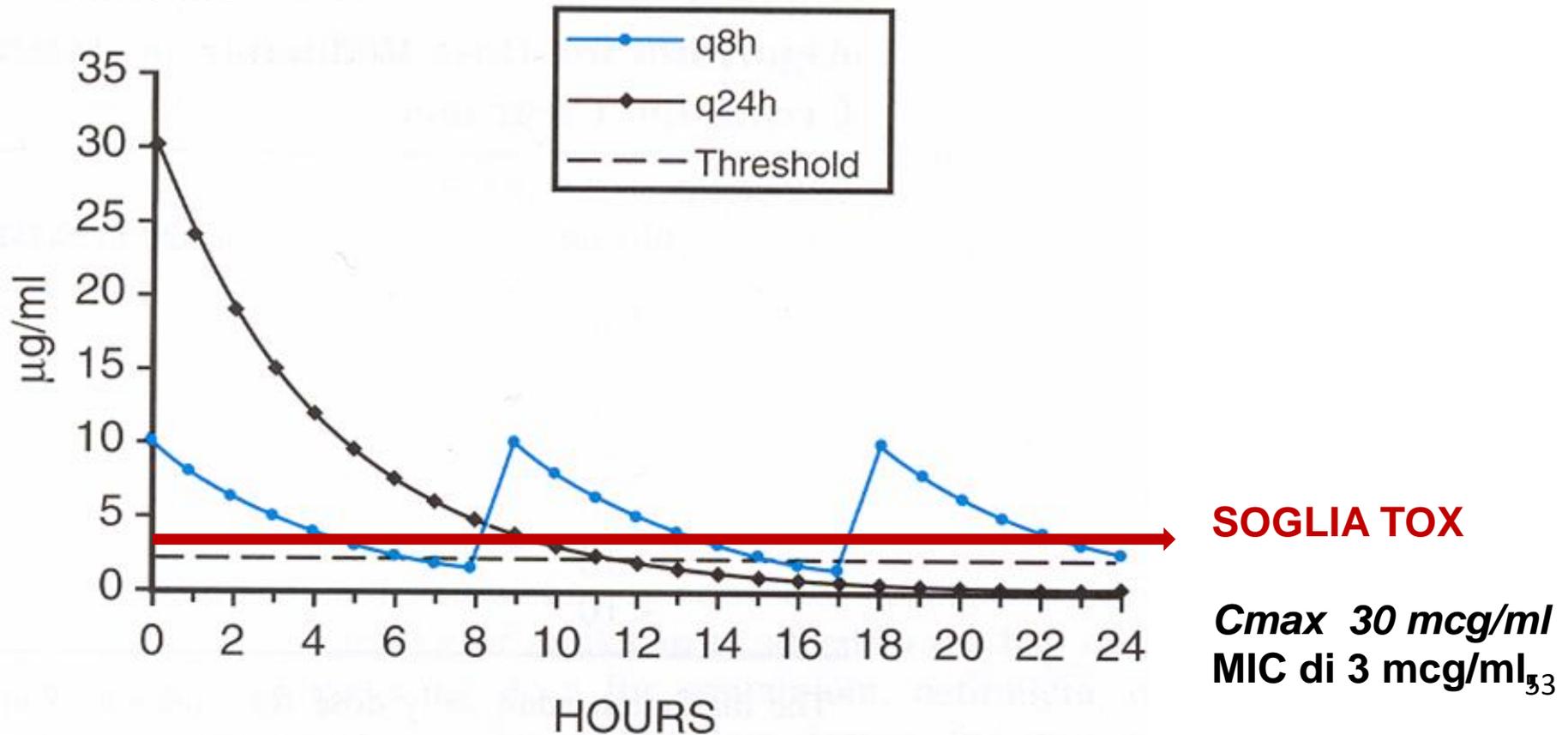
PASSANO LA BARRIERA PLACENTARE

ELIMINAZIONE per via renale IN FORMA ATTIVA con ACCUMULO IN CORTECCIA RENALE

**AMINOGLICOSI INIETTABILI**

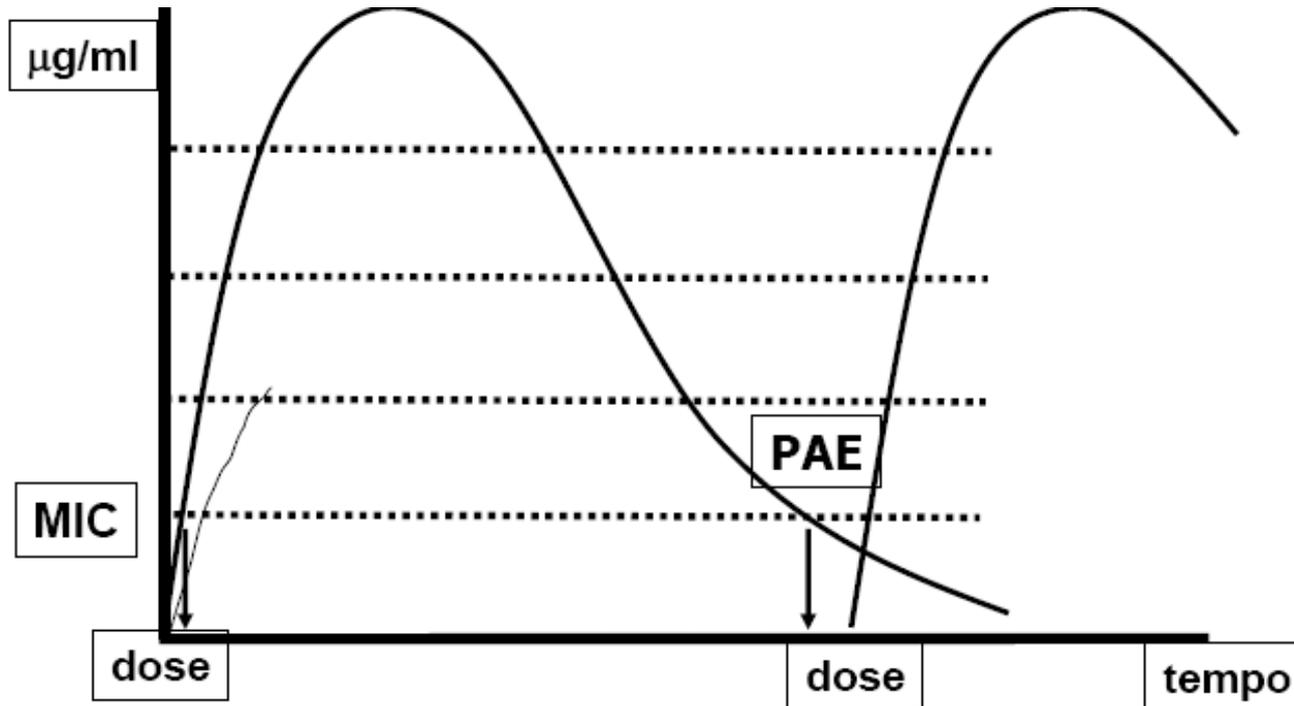
**Frequenza di somministrazione**

Ideale una sola volta al giorno alla dose massima consentita  
 Perché battericida concentrazione dipendente ma con tossicità  
 $C_{max}/MIC = 8-10$



**SOGLIA TOX**

**$C_{max}$  30 mcg/ml**  
**MIC di 3 mcg/ml<sub>33</sub>**



**BATTERICIDA CONCENTRAZIONE DIPENDENTE CON TOSSICITA**

**LA CONCENTRAZIONE EFFICACE DEVE ESSERE SUPERIORE ALLA MIC PER BUONA PARTE DELL'INTERVALLO MA L'INTERVALLO DI SOMMINISTRAZIONE PUO ESSERE ANCHE PIU LUNGO GRAZIE ALLA COPERTURA EFFETTO PAE**

# FLUROCHINOLONI NUOVE VALUTAZIONI PK/PD.

## Fluorochinoloni

Enrofloxacin, flumechina e marbofloxacin, danofloxacin, battericidi dose dipendenti arrestano la sintesi del DNA batterico.

Composti anfoteri con ampio spettro, Gram positivi e negativi inclusi enterobatteriace, clamidie e micoplasmi; inefficaci vs anaerobi obbligati.

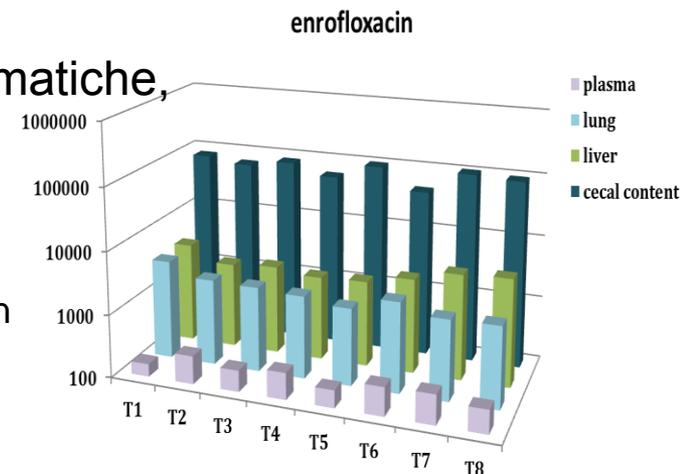
Preparazioni *per os* e iniettabili (danofloxacin) x EV, IM o SC, ma EV rapida causa neurotossicità di tipo eccitatorio e la somministrazione IM è irritante

**Assorbimento** buono, anche quello intestinale ma non con alimento non ricco di ioni (Mg, Al).

**Distribuzione** omogenea nei tessuti, simili nei fluidi interstiziali e intracellulari con prolungata emivita di eliminazione.

Nell'apparato respiratorio concentrazioni pari a quelle ematiche, sono indicati per il trattamento delle patologie respiratorie.

**Metabolizzazione** epatica parziale, con metaboliti attivi. ciprofloxacin, metabolita di enrofloxacin, o del sarafloxacin, del difloxacin escreti con bile possono dare concentrazioni elevate nel tratto intestinale e urine



# FLUOROCHINOLONI NUOVE VALUTAZIONI PK/PD.

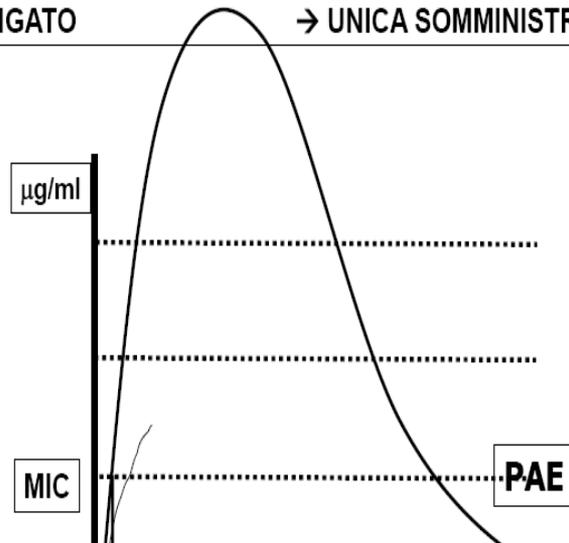
Sono concentrazione dipendenti e dotati di effetto post-antibiotico e i parametri più importanti sono **AUC/MIC** e **C<sub>max</sub>/MIC**

ottimizzare la quantità farmaco somministrata  $AUC/MIC > 100$  per i batteri Gram negativi e  $> 40$  per i Gram positivi,  $C_{max}/MIC$  se  $> 8$ .

Sicuri e maneggevoli, negli animali giovani, e per trattamenti prolungati, possono causare erosioni delle cartilagini d'accrescimento o di sostegno.

## BATTERICIDI CONCENTRAZIONE DIPENDENTI:

CONCENTRAZIONE RAGGIUNTA NEL TESSUTO MOLTO ELEVATA =  
L'AZIONE PERMETTE DI SUPERARE LA MIC<sub>90</sub> → UCCISIONE DI  
OLTRE IL 90% DEI M.O. → AZIONE COMPLETATA DAL PAE  
PROLUNGATO → UNICA SOMMINISTRAZIONE



Con i fluoroquinoloni un'unica posologia potrebbe non essere adeguata per il trattamento dei diversi patogeni

La massima efficacia battericida nelle infezioni gravi  $AUC/MIC > 125$   
e per infezioni meno gravi  
 $AUC/MIC > 25-50$

Marbofloxacin 6mg/kg una sola somministrazione



# MACROLIDI

## NUOVE VALUTAZIONI PK/PD.

### MACROLIDI

Eritromicina, spiramicina, tilmicosina, tilosina, tulatromicina, gamitromicina e anche lincosamidi (lincomicina) sono batteriostatici con uno spettro vs Gram positivi

Formulazioni per uso orale e long-acting per via SC x ovviare effetti tossici di IM permettono di raggiungere concentrazioni efficaci nel polmone per giorni

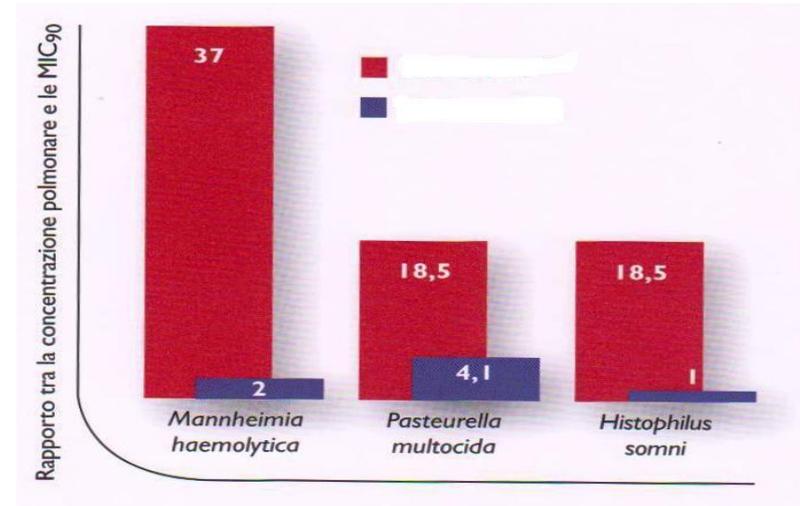
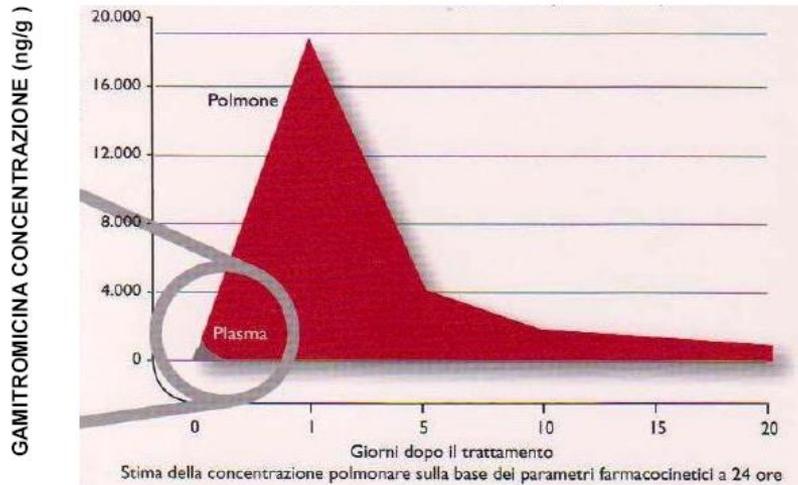
Utilizzati per le patologie polmonari sostenute da *Pasteurella spp.*, *Mannheimia hemolitica*, *Hystophylus hommni* e *Mycoplasma spp*, nella terapia della necrosi bacillare interdigitale e per la cherato-congiuntivite da *Moraxella bovis*

La cinetica dei macrolidi è caratterizzata da variabile assorbimento enterico, ottima distribuzione tessutale (con elevate concentrazioni), accumulo a livello intracellulare nei fagociti. I macrolidi (basi deboli **lipofile**) diffondono passivamente, e si concentrano nei tessuti con pH < pH ematico (intrappolamento ionico) e. Quali macromolecole non passano BEE neppure a meningi infiammate

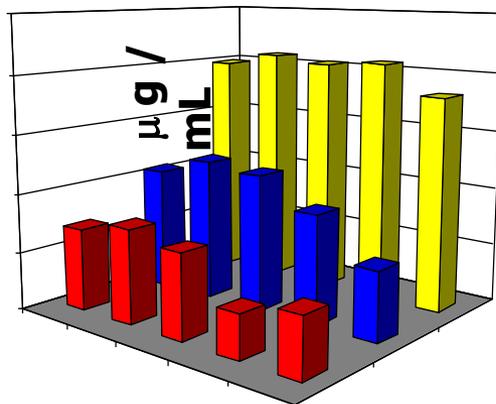
**Eliminazione**, dopo estesa biotrasformazione, sia per escrezione biliare che renale

### GAMITROMICINA

GAMITROMICINA CONCENTRAZIONE POLMONARE-PLASMATICA



### TILMICOSINA

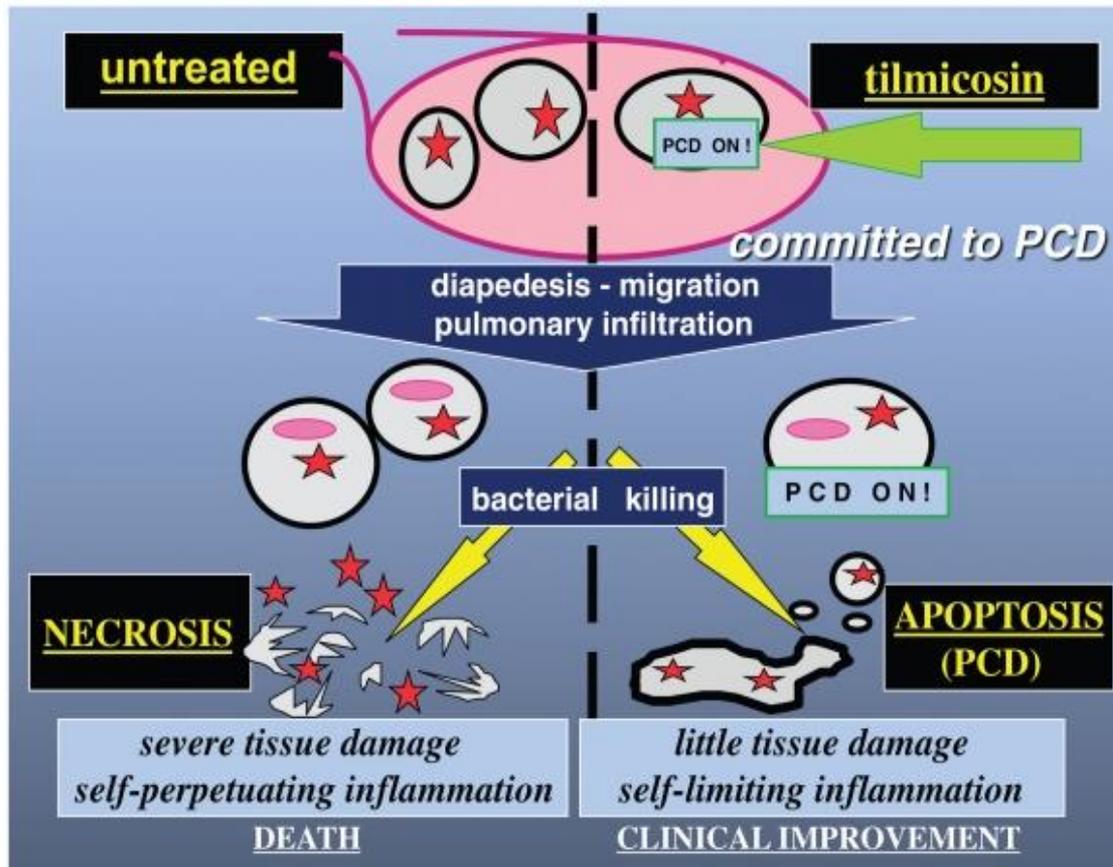


- ✓ Polmone 2 gg = 5 xplasma
- ✓ Polmone 5 gg = 8 xplasma
- ✓ PAM = > 300 x plasma

**PAM**  
lung  
plasm

I macrolidi possono conseguire concentrazioni intracellulari terapeuticamente efficaci anche in presenza di concentrazioni ematiche non compatibili con i valori di MIC. Le elevate concentrazioni tessutali sono spesso responsabili di errate o sottostimate definizioni dell'efficacia dei macrolidi

Studi *in vitro* con tulatromicina, tilmicosina, gamitromicina hanno confermato e interazione diretta con le cellule secretorie delle vie aeree e delle cellule epiteliali e capacità modulatoria nei confronti di cellule infiammatorie:



I macrolidi inibiscono la produzione di anioni superossido, attivano la fagocitosi battericida cellulare nelle cellule polimorfonucleate. Regolano l'apoptosi dei neutrofili, prevenendo la liberazione di citochine proinfiammatorie.

Per eritromicina  $T > MIC$ , per il 70% intervallo. Macrolidi e lincomicina (concentrazione dipendenti e persistente effetto post-antibiotico) **AUC/MIC** 25 - 100.

## TIAMULINA

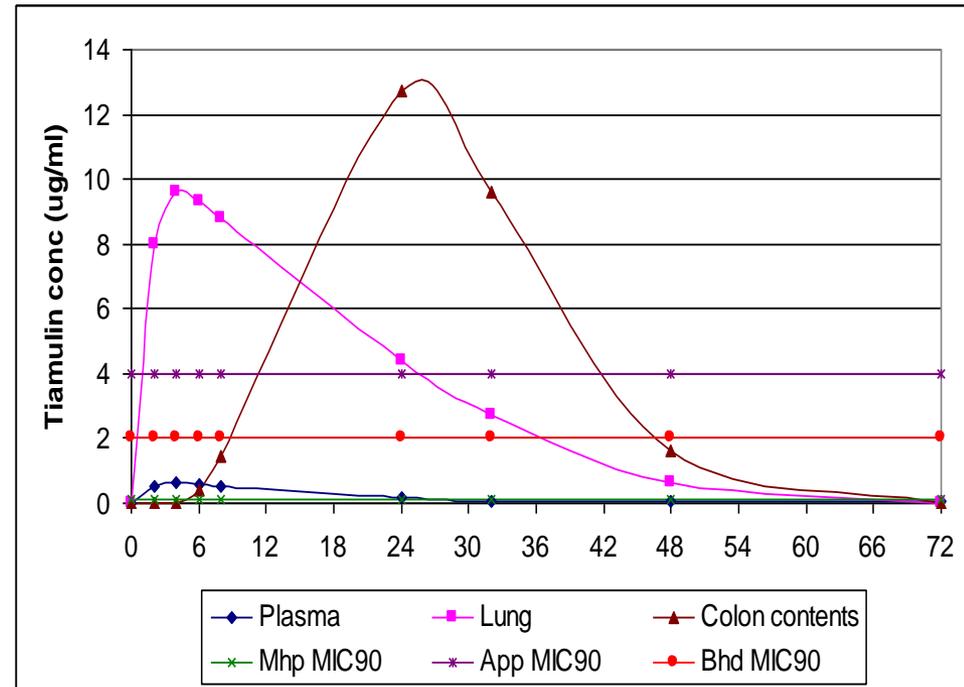
SPETTRO D'AZIONE BATTERI GRAM+,  
Clostridi, Micoplasmi, Haemophilus,  
Campylobacter spp,

Buona distribuzione soprattutto apparato  
respiratorio dove raggiunge concentrazioni  
intracellulari elevate

Elevata escrezione biliare anche con  
formulazione iniettabile

inibiscono la sintesi proteica  
alla subunità 50S del ribosoma batterico  
sono potenti inibitori della peptidil  
Transferasi impediscono il corretto  
posizionamento del tRNA necessario per la  
sintesi della catena polipeptidica

PER QUESTO MOTIVO L'ASSOCIAZIONE  
CON BATTERICIDI (es: B-lattamine)  
RISULTA SPESSO IN INDIFFERENZA O  
ANTAGONISMO



Come i macrolidi sono considerati  
batteriostatici tempo e  
concentrazione dipendenti

**TANTO PIU' MIRATO E PRECOCE E' L'INTERVENTO TANTO MAGGIORE E' L'EFFICACIA di ELIMINAZIONE DEI M.O.**

**Il dosaggio inadeguato degli antibiotici è probabilmente uno dei principali fattori di rischio per la resistenza. La possibilità di dare indicazioni adeguate sulla base della valutazione PK-PD è oggi una possibilità concreta**

**L'aumento della (in)formazione dei veterinari con le indicazioni di dosaggi specifici per le differenti infezioni, potrebbe essere un punto importante nella lotta all'antibiotico resistenza**

**Agli enti preposti e industria**

**MIC AGGIORNATE E DEFINIZIONE DEI BREAKPOINT**

**DATI EPIDEMIOLOGICI**

**VALUTAZIONI CINETICHE IN ANIMALI INFETTI**

**Ai veterinari obbligo di ANTIBIOGRAMMI e MIC**

**FARMACOVIGILANZA**

**LIMITARE E VIGILARE L'USO IN DEROGA**