

AIVLOSIN

NOVI MAKROLID za svinje



Uvod u Molekul





Predloženo INN ime:
Valomycin



Ključne stavke

- Novopatentirani makrolidni antibiotik
- Striktno veterinaski lek bez primene u humanoj medicini
- Aktivan protiv organizama otporne na druge anti-mikrobne preparate
- Demonstrira baktericidnu/mikoplazmatsku akciju
- Lek se primenjuje u bolestima kao što su dizenterija kod svinja, enzotička pneumonija i ileitis umešanu hranu u dozi od 50ppm (2.5 mg/kg)
- Rezistentnost se sporo razvija
- Jaka stimulacija makrofaga
- Poboljšana konverzija hrane
- Finansijski efikasan tretman makrolida
- Dostupan kao premiks i kao vodotopivi prašak

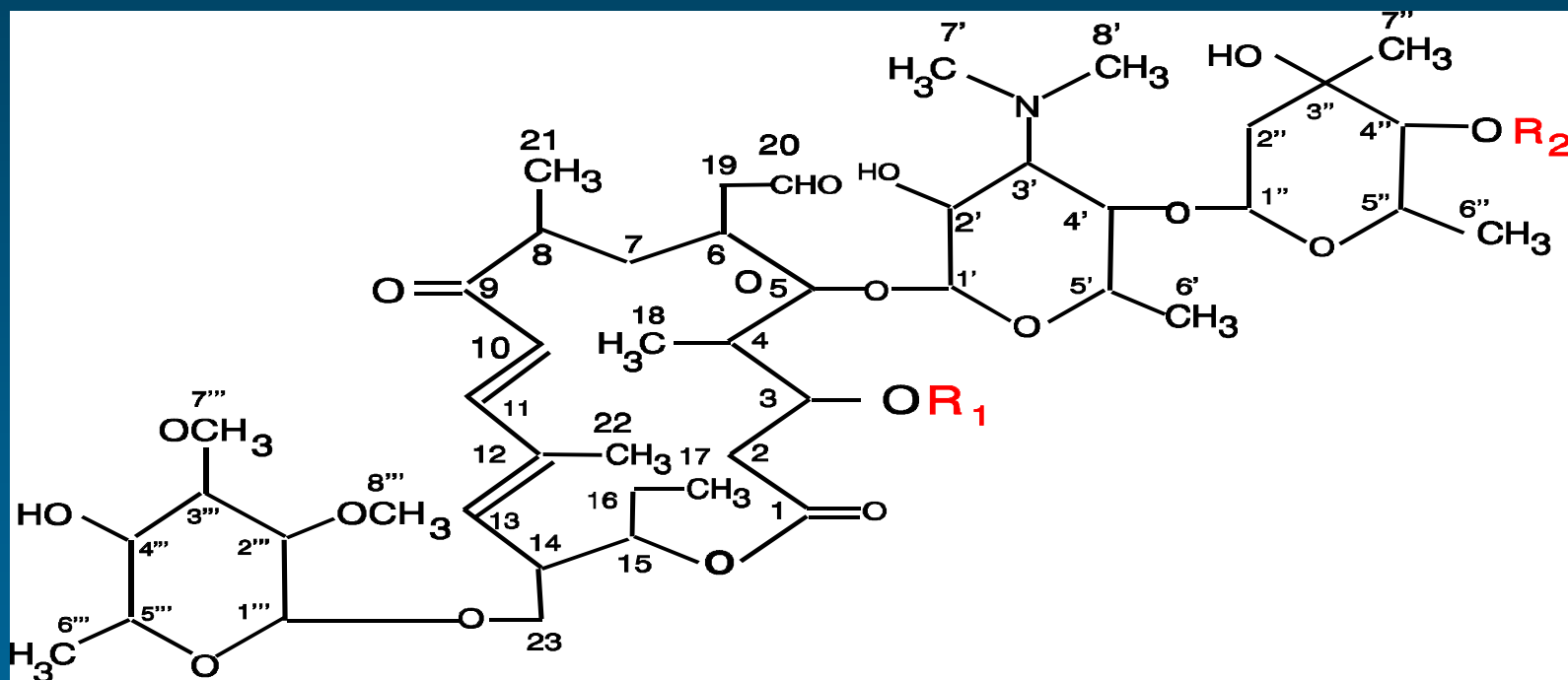


Farmakokinetika

- Acetilacija na dve lokacija molekula tilozina je poboljšala absorpciju, distribuciju i anti-mikrobnu aktivnost originalnog molekula
- Prvi metabolit, 3-acetil tilozin (3-AT) takođe ima anti-mikrobno dejstvo
- Relativno visoka koncentracija se brzo dostiže u ciljanim tkivima, plućima i GIT (gastro-intestinalni trakt) zbog poboljšanje absorpcije i distribucije
- Aivlosin je bezbedan po pitanju rezidua u tkivima (nema rezidua nakon 24 časa) kao i na okolinu pošto se njegovi metaboliti brzo raspadaju i izlučuju

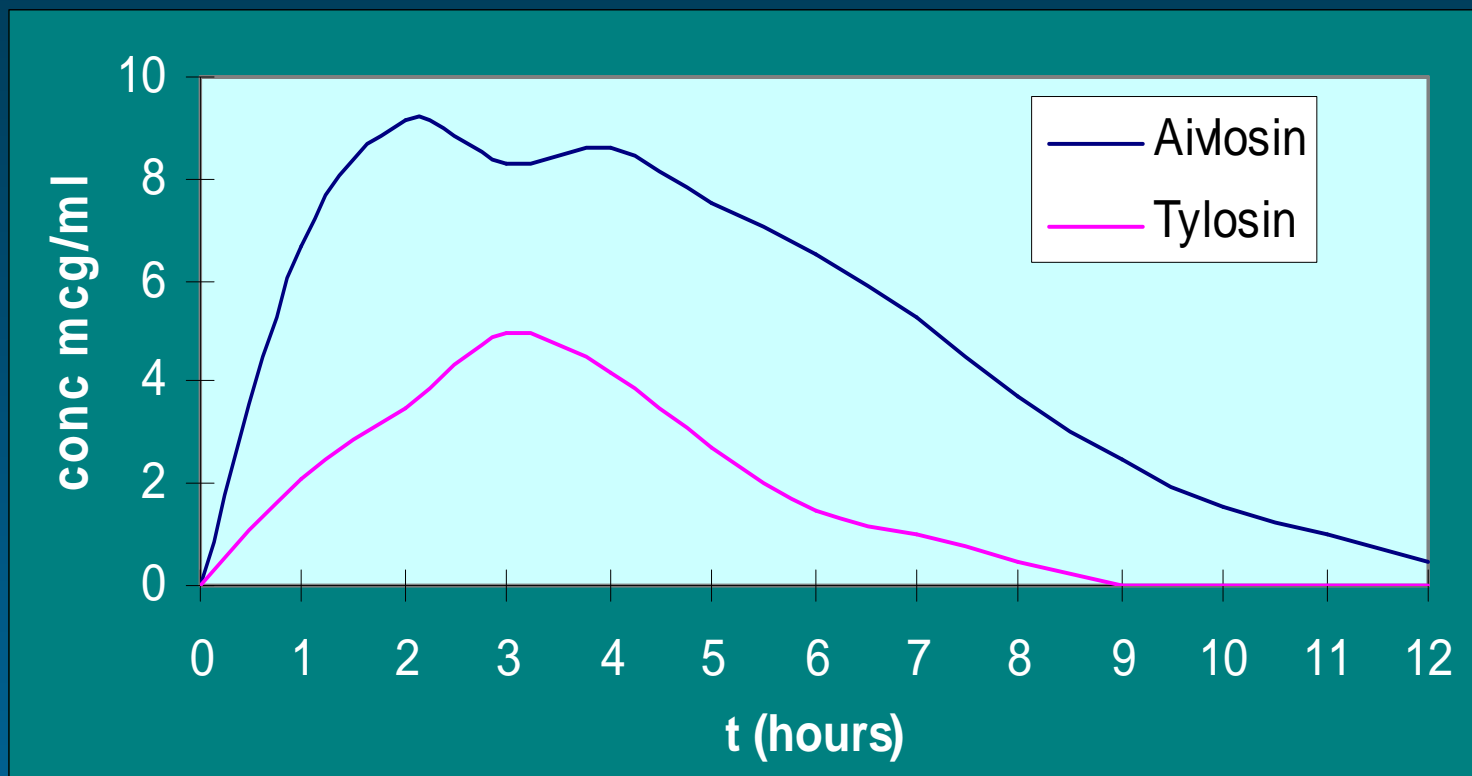


Hemijska struktura Aivlosina koja pokazuje acitilaciju na 2 lokacije



Uporedni nivoi u krvnoj plazmi

Aivlosin vs. Tilosin kod svinja, 50 mg/kg doza



Aivlosin AUC 3 puta veći nego kod tilozina



Relativna aktivnost tilozin faktora

Faktor	Supstanca	Relativna aktivnost (%)
A	Tylosin	100
B	Desmycosin	Zanemarljiva
C	Macrosin	Zanemarljiva
D	Relomycin	Zanemarljiva

- komercijalni tilozin sadrži minimum 80% faktora A ali varirajuće količine neaktivnih faktora B, C, i D
- Aivlosin se dobija iz Tilosin faktor A fermentacijom koristeći *Streptomyces thermotolerans* deljnem poboljšanu aktivnost i farmakokinetiku
- Tilmicosin (Pulmotil) se nasuprot tome dobija iz faktora B tilozina (desmycosin) koji deli biološku aktivnost.



Aivlosin – spektar dejstva

Aivlosin je makrolidni antibiotik sa specifičnim dejstvom na:

- *Mycoplasma hyopneumoniae* (enzotička pneumonija)
- *Brachyspira hyodysenteriae* (dizenterija kod svinja)
- *Lawsonia intracellularis* (ileitis/PPE)



Analiza otpornosti

Mycoplasma je otporna na tilozin :

- Japanski podaci pokazuju da od 35 sojeva, samo 46% su osetljivi na tilozin
- Izveštaji o smanjenoj efikasnosti tilozina na *M.Hyo*, e.g. 100ppm tokom 8 nedelja: nema efekta na plućne lezije



Razvoj otpornosti

- veoma rigorozna studija o razvoju otpornosti dizajnirana da izazove otpornost je sprovedena u UK (ECO podaci u fajlu)
- dva soja *M. hyopneumoniae* bila su izložena povećanoj koncentraciji Aivlosina i Tilosina. Jedan soj, NC 10110, bio je referentni soj a drugi, MEVT G23, nisko pasirani soj virusa.



Razvoj otpornosti

Studija o razvoju otpornosti:

Passage level	Approximate MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	Aivlosin		Tylosin	
	NC10110	MEVT G23	NC 10110	MEVT G23
1	0.01	0.01	0.05	0.025
2	0.02	0.02	0.2	0.2
3	0.02	0.02	0.25	0.25

nakon treće pasaže oba soja su ostala osetljiva na Aivlosin ali se razvila otpornost na tilozin.

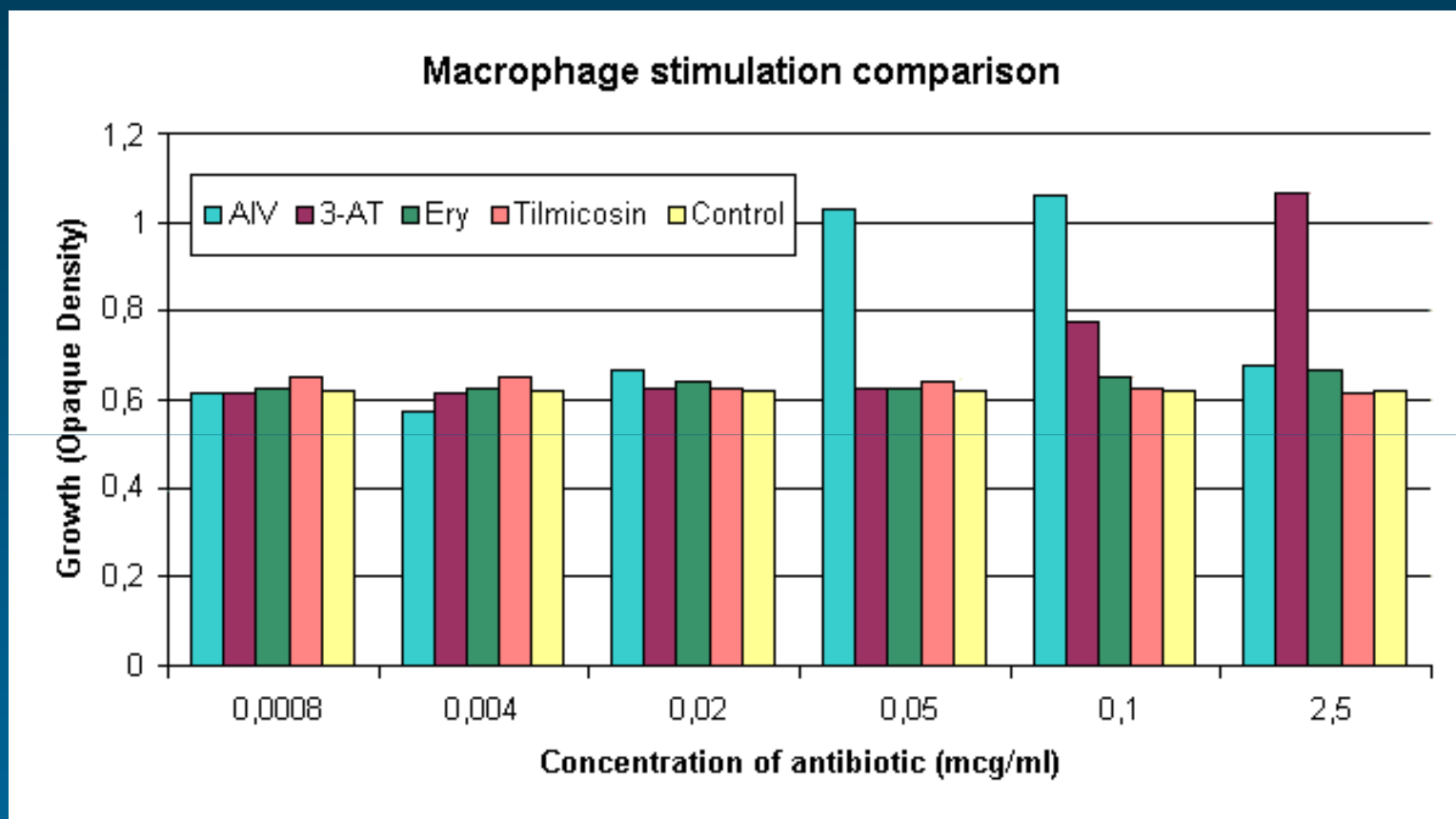


Stimulacija makrofaga

- Makrolidni antibiotici imaju različite akcije pored antimikrobnih npr. imuno-modulatorske
- Aivlosin kao i 3-AT su testirani za moguću stimulaciju makrofaga, koristeći standardnu metodu i poređene sa kativnošću eritromicina i tilmikozina
- Rezultat studije pokazuje da AIV u koncentraciji od 0.05 i 0.1 mcg/ml daje jasan pozitivan efekat u rastu makrofaga, do 80% preko kontrole
- 3-AT pri 2.5 mcg/ml pokazuje slično povećanje AIV
- Aivlosin je mnogo bolji stimulator imunološkog sistema u poređenju sa drugim makrolidima



Rezultati ispitivanja stimulacije makrofaga



Aivlosin – MRL (maksimalni bezbedni nivo rezidua)

Aivlosin MRL za svinje je uveden u Julu 2001. MRL za živinu biće u 2004.

Prihvatljiv dnevni unos = 1.02 µg/kg tm. Nakon 1 dana nije bilo primetnog Aivlosin-a u tkivima.

...izvod iz CVMP zaključnog izveštaja

Aktivna supstanca	Marker rezidua	Vrste	MRLs µg /kg	Ciljano tkivo
Valomycin	Zbir acetyl- isovaleryltylosin i 3-O-acetyltylosin	Svinje	50	Mišići
			50	Koža+masno tkivo
			50	Jetra
			50	Bubrezi



Aivlosin – Karenca

Ispitivanje rezidua: 5 mg/kg tokom 10 dana (najviši nivo terapije)

- Rezidue ispod MRL nakon 24 časa
- Podaci podržavaju karencu od 1 dana



Aivlosin – Bezbednost

1. Studija na ciljanim vrstama životinja: 25 mg/kg tokom 14 dana

- Klinički, biohemijski, hematološki testovi
- **Nikakve abnormalnosti nisu uočene**

2. Toksičnost po okolinu

- Čitav niz ispitivanja: mikroflora tla, transformacija ugljenika, Koc, Kow, degradacija, toksičnost na kišne gljive, fitotoksičnost, Daphnia akutna toksičnost, Dissociation constant, UV-vidljiva absorpcija, tačka topljenja, rastvorljivost, hidroliza.
- **Nema zabrinjavajućih studija**



Enzotična pneumonija



Mikoplazmacidna Akcija

- Dve odvojene studije koristeći u prvoj holandski a u drugoj UK izolovani M. Hyo su pokazale da je Aivlosin mikoplazmacidan u koncentracijama istim ili sličnim kao u MIC
- Aivlosin u poređenju sa konkurentnim makrolidima je jedinstven u toj meri što drugi molekuli nekoliko puta veću MIC koncentraciju pre nego što započnu svoju baktericidnu aktivnost



Mikoplazmacidna Akcija

Dutch isolates 2000			
Isolate	MIC Aivlosin (µg/ml)	MMC Aivlosin (µg/ml)	MMC/MIC Ratio
LoC11POO	0.06	0.06	1
LoSpA 12POO	0.125	0.125	1
LoB 13POO	0.06	0.06	1

UK isolates 2003			
Isolate	MIC Aivlosin (µg/ml)	MMC Aivlosin (µg/ml)	MMC/MIC Ratio
NCTC10110	0.01	0.025	2.5
Agar	0.01	0.025	2.5
MEVT AU69	0.01	0.01	1
Agar	0.01	0.025	2.5



EU ispitivanja – Enzotična pneumonija

Šest GCP ispitivanja: Obavljenih u Irskoj i UK

- *Pokazuje da Aivlosin ima vankonkurentno dejstvo na E.P. u prevenciji i tretmanu u dozi od 2.5 mg/kg (50ppm) tokom 7 dana*
- *Aivlosin se pokazao lekom izbora sa samo 1/6 ukupne doze tilozina i 1/4 ukupne doze valnemulina*



Enzotična pneumonija: Ispitivanje na terenu Yorkshire, UK 2003 : plan ispitivanja

Tretmani

- Valnemulin 10 mg/kg tokom 7 dana (ekvivalentno 200ppm)
- Aivlosin 2.5 mg/kg tokom 7 dana (ekvivalentno 50ppm)

50 pigs po tretmannu, početne težine 59 kg i 43 dana ispitivanja



Enzotična pneumonija: ispitivanja na terenu Yorkshire, UK 2003 : rezultati

- Aivlosin je nadmašio valnemulin u svim kriterijumima i značajno je povećao FCR
- Nije bilo promena kod Aivlosinovog MIC za *M.hyopneumoniae* tokom tretmana



Enzotična pneumonija: ispitivanja na terenu Yorkshire, UK 2003 : troškovi

	Feed Intake	LWG	FCR	Feed Cost	LWG Value	Marginal Value	Treatment Cost
Product	kgs	kgs		US\$ per pig	US\$ per pig	US\$ per pig	US\$ per pig
Valnemulin	96,96	40,40	2,40	34,42	50,90	16,48	2,73
Aivlosin	97,24	44,20	2,20	34,52	55,69	21,17	1,05
Difference	0,28	3,80	-0,20	0,10	4,79	4,69	-1,68

Live Weight Price \$/kg	1.26	LWG - liveweight gain
Feed Price \$/kg	0.355	FCR - feed conversion ratio
Price of Aiv FG50 \$/kg	40	LWG/Feed Intake/FCR days 0 - 43d
Price of Val \$/kg	52	Marginal Value =LWG value - Feed Cost

Zaključak: Aivlosin daje dodatnih US\$ 4.69 po svinji za cenu tretmana od US\$ 1.05



Ileitis (PPE)



EU ispitivanja – Ileitis

6 GCP kliničkih ispitivanja: USA, Irska i
Danska

- Aivlosin u količini od 50ppm tokom 10 dana u hrani je veoma efikasan tretman ileitisa
- Aivlosin je superiorniji i ekonomski isplativiji od tilozina (jedini dodatak u hranu sa PPE indikacijama u Evropi)



(1) Ileitis Challenge Study USA 2003: plan ispitivanja

Tretmani

- challenge control
- Tilozin 100 ppm tokom 21 dana
- Aivlosin 50 ppm tokom 10 dana

36 svinja po tretmanu, 10,8 kg početna težina i 27 dana period ispitivanja

Tretman započet 5 dana, kada je 24% svinja imalo dijareju



(1) Ileitis Challenge Study USA 2003: rezultati

	Mortality	Av Daily Intake	Av Daily Gain	FCR
	%	kg	kg	
Control	5.6	0.64	0.27	2.35
Tylosin 100	2.8	0.70	0.35	2.00
Aivlosin 50	0	0.71	0.36	1.96

Aivlosin je superioran u odnosu na tilozin u svim parametrima



(2) Iletis ispitivanja na terenu, Irska 2003: plan ispitivanja

Tretmani

- Negativna kontrola
- Tilozin 100 ppm tokom 21 dana
- Aivlosin 50 ppm tokom 10 dana

120 svinja po tretmanu, 25 kg početna težina i 28 dana period ispitivanja



(2) Ileitisi ispitivanja na terenu, Irska 2003: rezultati

	FCR	Av Daily Intake	Av Daily Gain	FC*
		kg	kg	% change
Neg Control	2.36	1.25	0.53	+57.5
Tylosin 100	2.05	1.37	0.67	+33.1
Aivlosin 50	1.95	1.40	0.72	-5.2

* Konstantnost fecesa je bila + % promena= više dijareje

Aivlosin je bio superioran u odnosu na tilozin u svim parametrima



(2) Iteitis ispitivanja na terenu, Irska 2003: troškovi

	Feed Intake	LWG	FCR	Feed Cost	LWG Value	Marginal Value	Treat Cost
Product	kgs	kgs		US\$ per pig	US\$ per pig	US\$ per pig	US\$ per pig
Neg Control	35	14.95	2.36	12.43	18.84	6.41	-
Tylosin	38.36	18.64	1.95	13.62	23.49	9.87	0.29
Aivosin	39.20	20.24	2.05	13.92	25.50	11.59	0.40
Diff vs Control	4.20	5.29	-0.31	1.49	6.67	5.17	-
Diff vs Tylosin	0.84	1.60	0.10	0.30	2.02	1.72	0.11

Live Weight Price \$/kg	1.26	LWG - liveweight gain
Feed Price \$/kg	0.355	FCR - feed conversion ratio
Price of Aiv FG50 \$/kg	40	LWG/Feed Intake/FCR days 0 - 28d
Price of Tyl 5% \$/kg	6.8	Marginal Value =LWG value - Feed Cost

Zaključak: Aivosin daje dodatnih US\$ 5.17 p svinji naspram negativne kontrole i \$1.72 više prema tilozinu



Dizenterija svinja



EU ispitivanja – dizenterija svinja

10 GCP kliničkih ispitivanja: Irska, UK i Španija

- Aivlosin u dozi od 50 & 100 ppm tokom 10 dana u hrani je veoma efikasan kontrolni tretman dizenterije svinja
- Aivlosin je ili isti ili u nekim slučajevima bolji od valnemulina i tiamulina



Ispitivanje prevencije dizenterije svinja u UK 2002: plan ispitivanja

Tretmani

- Tiamulin 40 ppm tokom 10 dana
- Aivlosin 50 ppm tokom 10 dana
- kontrola

10 svinja po tretmanu, 10.4 kg početna težina i 21 dan ispitivanja



Ispitivanje prevencije dizenterije svinja u UK 2002: rezultati

Group	Mortality	Clinical score	B. hyo isolated	Lesions at PM	ADG kgs	FCR
	%	days 0 -21	%	%	days 0 - 21	days 0-21
Aivlosin 50ppm	0	2.8	10	0	0.63	1.12
Tiamulin 40ppm	22	9.7	33	33	0.52	1.25
Challenge contro	100	27.3	90	100	N/A	N/A

- Aivlosin pokazuje bolje rezultate nego tiamulin u svim parametrima prevencije i kontrole dizenterije svinja
- Aivlosin je pokazao i povećani dnevni prirast u odnosu na kontrolnu grupu



Ispitivanje prevencije dizenterije svinja u UK 2002: troškovi

	Feed Intake	LWG	FCR	Feed Cost	LWG Value	Marginal Value	Treat Cost
Product	kgs	kgs		US\$ per pig	US\$ per pig	US\$ per pig	US\$ per pig
Tiamulin	13.65	10.92	1.25	4.85	13.76	8.91	0.15
Aivlosin	14.80	13.25	1.12	5.25	16.70	11.44	0.32
Difference	1.15	2.33	-0.13	0.41	2.94	2.53	0.17

Live Weight Price \$/kg	1.26	LWG - liveweight gain
Feed Price \$/kg	0.355	FCR - feed conversion ratio
Price of Aiv FG50 \$/kg	40	LWG/Feed Intake/FCR days 0 - 21d
Price of Val 10% \$/kg	52	Marginal Value =LWG value - Feed Cost

Zaključak: Aivlosin daje dodatnih US\$ 2.53 po svinji naspram Tiamulina tokom svega 21 dan



Sinergija CTC i Aivlosin protiv *B. hyodysenteriae*

- *B. hyodysenteriae* sojevi, 1 soj otporan na CTC, Tiamulin, Tylosin
- Chequerboard design undertaken at VLA Winchester

Soj	MIC CTC (µg/ml)	MIC za kombinaciju CTC + AIV (µg/ml)		Mišljenje
		CTC	AIV	
P265-9-97	16*	4.0	6.25	Sinergija
Compton AF6	0.5	0.125	0.75	Sinergija

* = Otporan



Aivlosin – Zaključak



Aivlosin doziranje u hrani

DISEASE	Medication period	Aiv FG Dosage	
		mg/kg	ppm
Mycoplasma	7 days	2.5	50
Swine Dysentery Prevention	10 days	2.5	50
Swine Dysentery Treatment	10days	5	100
Ileitis	10 days	2.5	50



Uporedne cene tretmana

Costs based on European pricing expressed in US\$

	Treatment Cost			
	per gm	EP	Ileitis	Dysentery
	active	25 kg piglet	45 kg piglet	45 kg piglet
Aivlosin	0.92	0.39	0.89	1.78
Tylosin	0.16	0.40	0.76	0.76
Lincomycin	0.29	1.59	1.29	1.29
Tiamulin	0.34	1.41	1.08	1.08
Tilmicosin	0.27	2.38	-	-
Valnemulin	0.40	1.40	-	1.65



Aivlosin u poređenu sa konkurencijom u svinjarstvu

		Lack of Resistance	Clinical Efficacy	MICs	MBCs	Lowest cost per treatment	Withdrawal Period
Aivlosin	EP	+++++	+++++	+++++	+++++	+++++	1 day
	SD	++++	+++++	++++	?	+++	1 day
	Ileitis	+++++	+++++	++++	?	++++	1 day
Tiamutin	EP	++++	++	++++	?	+++	1-5 day
	SD	++++	+++++	+++++	?	+++++	1-5 day
	Ileitis	+++	+++	++++	?	+++	1-5 day
Lincomix	EP	+++	++++	++++	?	++	3 days
	SD	++	++	++	?	++++	1day
	Ileitis	+++	+++	+++	?	++++	?
Tylan	EP	+++	+++	+++	?	++++	Nil
	SD	+	+	+	?	+++++	Nil
	Ileitis	+++	++++	+++	?	+++++	Nil
Econor	EP	+++++	++	++++	?	+++	1 day
	SD	++++	+++++	+++++	?	+++	1 day
	Ileitis	?	?	?	?	?	1 day

Legenda:

EP - Enzotična pneumonija

SD - dizenterija svinja

? - podaci nedostupni

5+ - najviši nivo

1+ - najniži nivo



Aivlosin – Zaključak

- Odlična aktivnost protiv mikoplazme i ileitisa i u najmanju ruku ista kao i konkurentni kod dizenterije, u standardnoj dozi u hrani od 2.5mg/kg ili 50 ppm
- Jedini makrolid koji ima visoku efikasnost na sve tri bolesti i samim tim je pogodan za lečenje kombinovanih infekcija
- Efikasnost i povećane performanse kao što su prirast i FCR znači dodatni profit po svinji za proizvođača
- Upotrebljivost protiv sve tri bolesti u kombinaciji sa standardnom dozom izdvaja Aivlosin od ostalih konkurenata



Ključne tačke

- Novi makrolidni antibiotik
- Namenjen isključivo veterinarskoj medicini
- Aktivan protiv organizama otpornih na druge anti-mikrobne preparate
- poseduje baktericidno/mikoplazmatsko dejstvo
- Terapeutska primene kod bolesti kao što su cizenterija svinja, enzotična pneumonija i ileitis u standardnoj dozi u hrani od 50ppm (2.5 mg/kg)
- Otpornost se slabo razvija
- Jaka stimulacija makrofaga
- Poboljšane performanse npr. Konverzija hrane
- Ekonomski isplativ makrolidni tretman
- Dostupan kao premiks i vodotopivi prašak



AIVLOSIN

NOVI MAKROLID

za svinje

