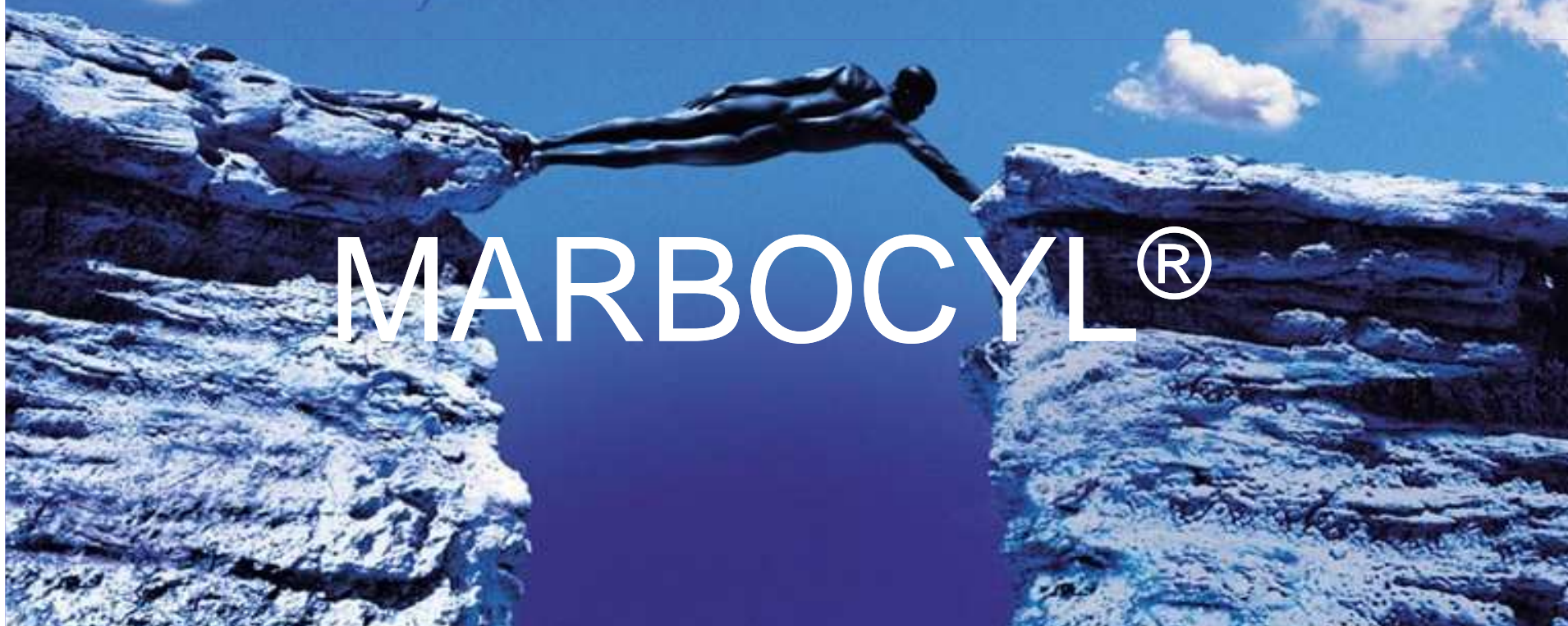


Pushing back the boundaries

MARBOCYL®



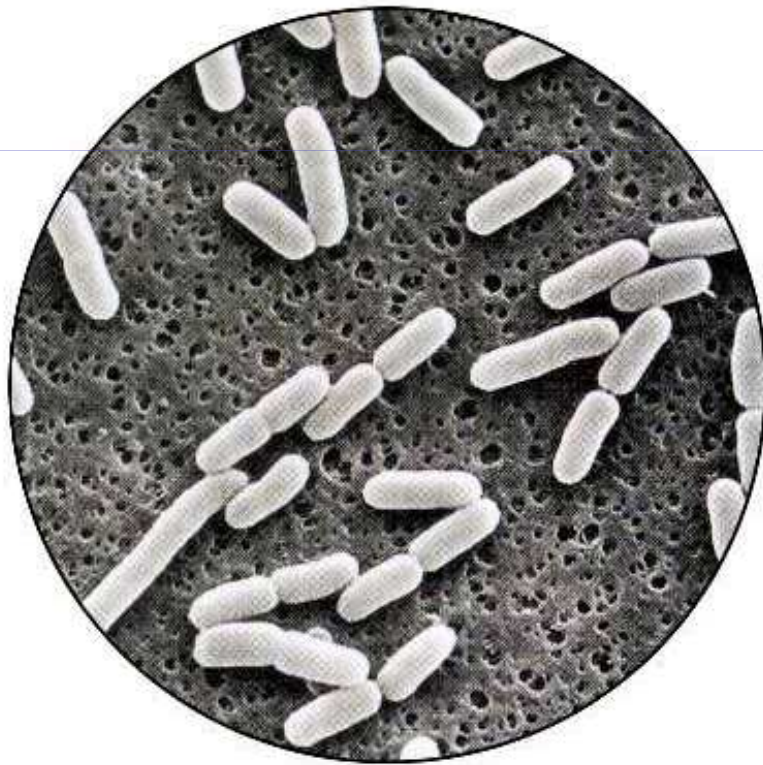
MARBOCYL

- Uvod
- Marbocyl i mastitis
- Marbocyl respiratorne bolesti goveda
- Marbocyl i MMA
- Marbocyl i APP

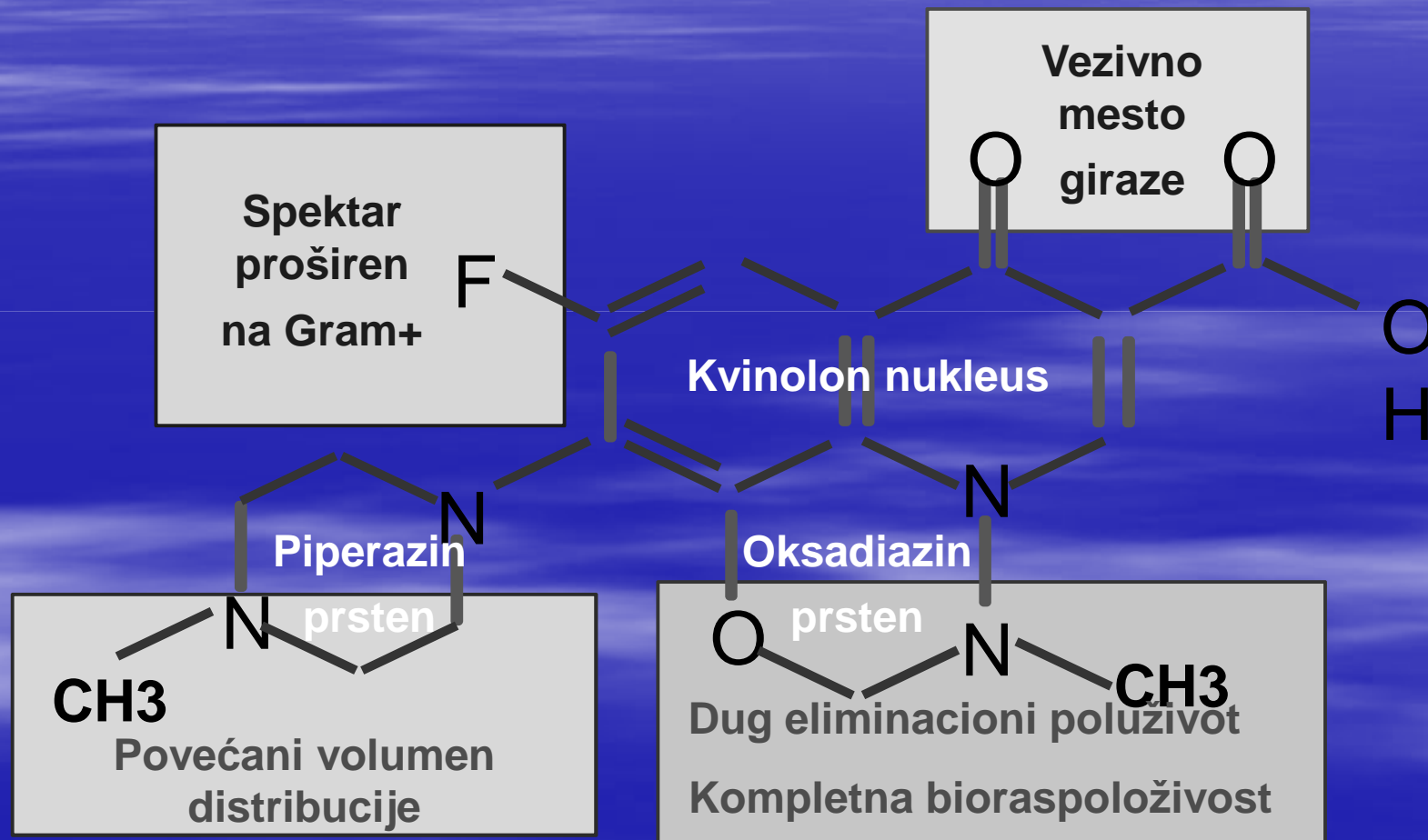
MARBOFLOKSACIN

- Novi fluorokvinolon
- Širok spektar (Gram+, Gram-, Mycoplasma, Chlamydia)
- Baktericidno deluje i na aktivne i na neaktivne bakterije
- Svakoj ubijenoj bakteriji bakterijski zid ostaje netaknut i time se ograničava bilo kakvo širenje endotoksina u telu

Filamentacija Marbocyl-a



STRUKTURNA FORMULA



PAKOVANJE



- Telad i prasad: respiratorne infekcije



- Goveda: respiratorne infekcije, mastitis (coli)
- Svinje: respiratorne infekcije, MMA-sindrom

**Marbocyl® 10%
Mastitis**



Mastitis

**Mastitis je glavna bolest koja pogađa
mlečne farme:**

- Pojavljivanje: 20 to 50%

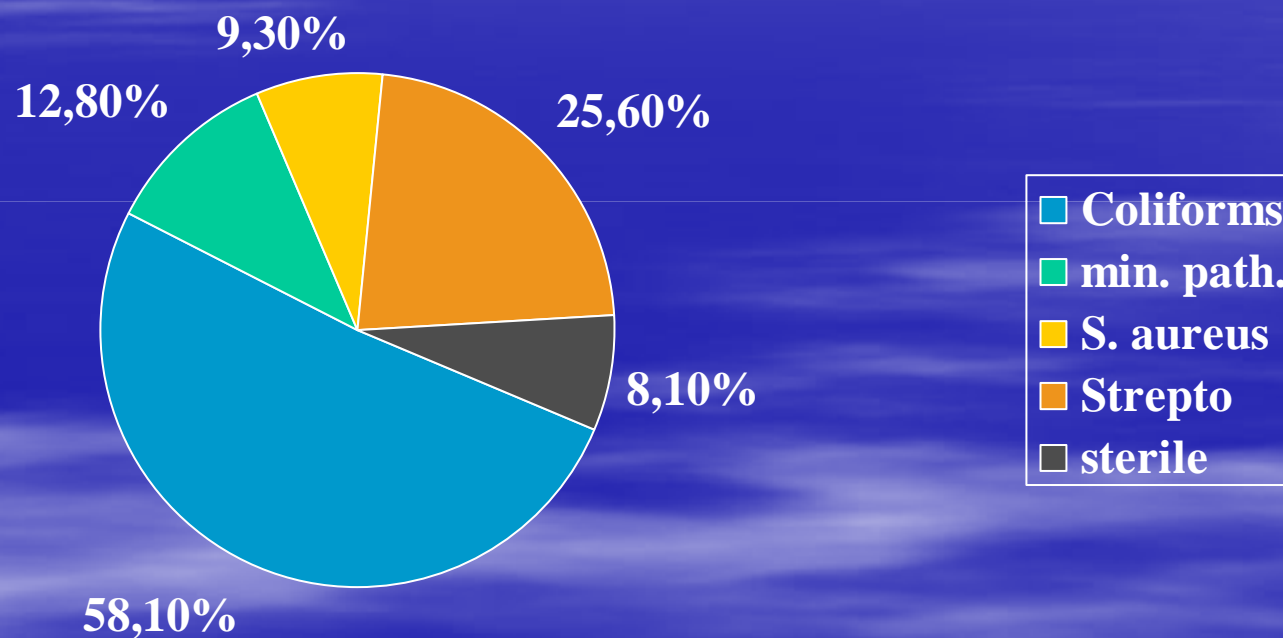
Značajni gubici u mlečnoj industriji:

smanjena količina (→20% usled *E. Coli*
mastitisa) i kvalitet mleka

- Prosečna cena lečenja mastitisa u UK = £175
(Bradley, 2002)
- Gubici od mastitisa u SAD = \$50/kravi/godišnje
(Erskine et al, 2003)
- U Francuskoj mastitis je uzročnik 33%
finansijskih gubitaka na mlečnim farmama
(Fourichon 2001)

Klinički mastitis – etiologija

(Tolfine klinička ispitivanja)



Akutni *E. coli* mastitis

- Mastitis prouzrokovan okolinom
- Epidemiologija
 - Prisutnost je veća u krdima sa mlaim brojem somatskih ćelija
 - Prisutnost je veća kod starijih krava koje se tele tokom letnjih meseci
 - 8-10% perakutni mastitis, 85% akutni mastitis (Lam et al, 1997)

Akutni *E. coli* mastitis

Ozbiljnost *E. coli* mastitisa zavisi od proizvodnje endotoksina:

- Bakteremija se javlja u 48% krava (Wentz et al, 2001)
- Toksični šok i septikemija prouzrokovana *E. coli* mastitisom je najčešći uzrok smrti kod odraslih mlečnih krava: 0.6% mlačnih krava u UK (Bradley, 2002)

Sistemska antibioterapija kod akutnog mastitisa?

U većini slučajeva :

- Nema etološke dijagnoze kod akutnog mastitisa:
E. coli, Strep., Staph., Kleb.
- Veterinar mora brzo da reaguje

Mešanje u vimenu

- Kod kliničkog mastitisa kanali predstavljaju usko grlo koje može biti začepljeno gruševinom ili priotisnuto otocima ili krvnim podlivom. Sve ovo utiče na mešanje masti vimena i smanjuje efikasnost tretmana.

Bakteriemija (coli mastitis)

Rešenje : kombinacija lokalne terapije sa aktivnošću protiv gram+ sa injekciom aktivnom protiv gram- i delimičnom aktivnošću protiv gram+

Sistemska antibioterapija kod akutnog mastitisa?

Ekonomsko rezonovanje

- Kod većine krava inficirano je više od jedne četvrtine.
- Prosek je 2 inficirane četvrtine kod krava sa sub kliničkim mastitisom.
- 50% sa kliničkim mastitsom takođe boluju i od sub kliničkog mastitisa u 1 ili više četvrtina vimena.

Sistemska antibioterapija kod akutnog mastitisa - zaključak

Preporučuje se kod:

- Blagi mastitis kada je kod drugih četvrtina prisutna sub klinička infekcija (CMT)
nb.: 50% slučajeva (publikacije)
- Teških mastitisa (sa krvnim podlivima)
- Kolibaciloze

Može se primeniti kod:

- Sub kliničkih mastitisa ako je inficirano nekoliko četvrtina vimena

Zašto je bolje IV davanje

Kolimastitis – endotoksični šok – otežana
periferna perfuzija u tkivima



IV aplikacija je efikasan način da se izbegne
prepreka u resorpciji

Fluorokvinoloza kod akutnog *E. coli* mastitisa?

- Da bi se lečio akutni *E. coli* mastitis molekul mora da :
 - Da brzo uđe i da se brzo rastvori u mamarnom tkivu
 - Da postigne visoku koncentraciju na mestu infekcije
 - Da ostane dovoljno dugo
 - Da ima nizak MIC na patogene

Fluorokvinoloza kod akutnog *E. coli* mastitisa?

- Makrolidi
 - Visoka prolaznost kroz membranu vimena
 - Bakteriostatički
 - Gram+ i mikoplazma
 - Spora akcija
 - Loša tolerancija
 - Dug WDT
- B-lactamini (cefalosporini)
 - Loša koncentracija u mleku
 - Baktericidan ali oslobađa endotoksine
 - Širok spektar ali rezistentan
- Tetraciklini
 - Visoka prolaznost kroz membranu vimena
 - Bakteriostatički
 - Širok spektar ali i visoka rezistencija

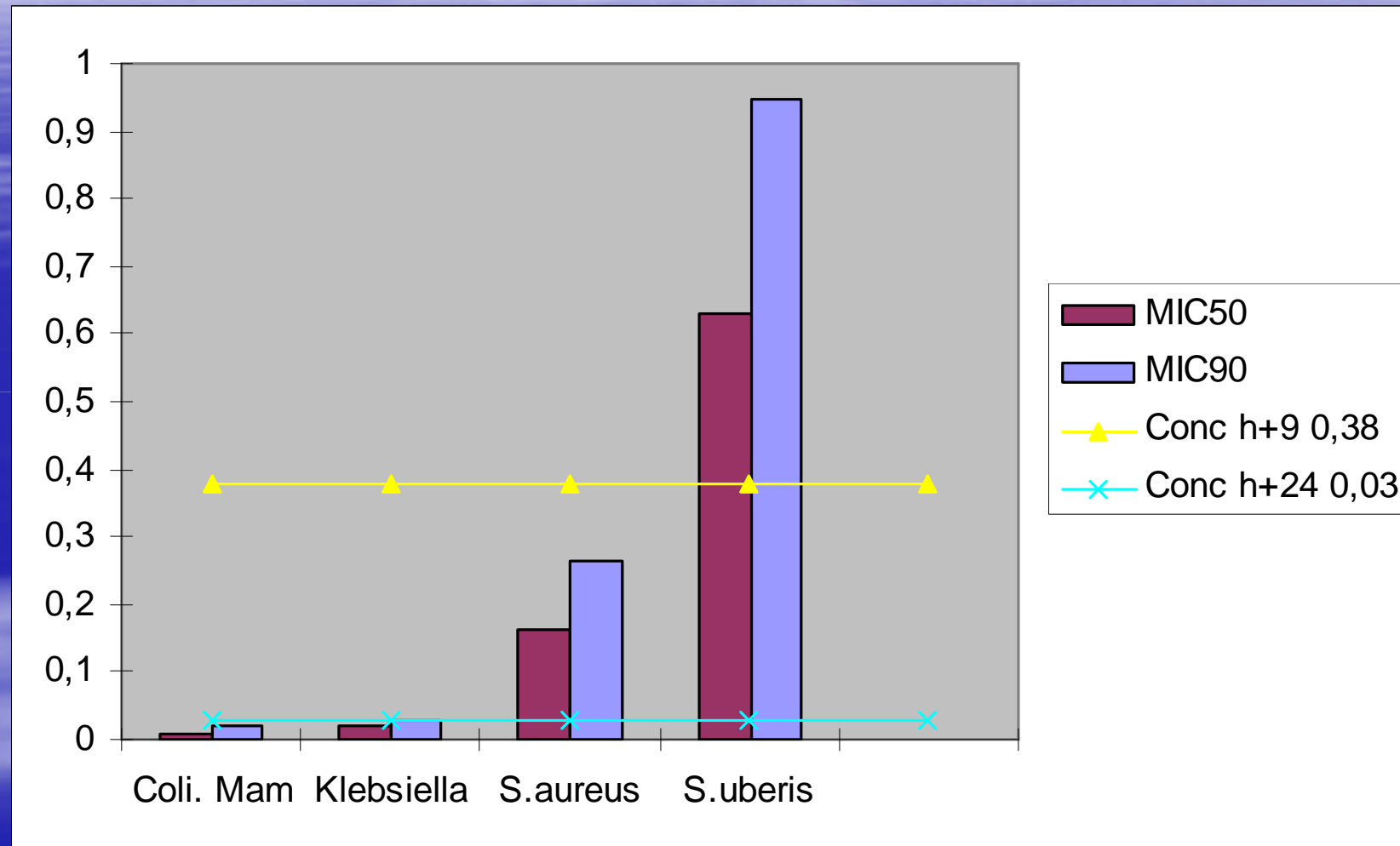
Fluorokvinoloza kod akutnog *E. coli* mastitisa?

- Fluorokvinolon je baktericidan i na aktivne i na neaktivne bakterije
- Fluorokvinolon ograničava disperziju endotoksina: Svaka bakterija se uništava tako da bakterijski zid ostaje netaknut
- Fluorokvinolon ima širok spektar delovanja na:
 - Gram negativne bakterije
 - Gram pozitivne bakterije
 - Mikoplazma

Marbocyl® 10% u slučajevima akutnog *E. Coli* mastitisa?

- ***E. coli* izolovan iz govedeg mastitisa je veoma osetljiv na marbofloksacin** (Schneider et al, 2004)
 - MIC₉₀ = 0.016 µg/ml
 - MIC₅₀ = 0.011 µg/ml
- **Farmakokinetika**
 - Veoma visoka bioraspodivnost bez obzira na način aplikovanja (100%)
 - Marbofloksacin se širi iz plazme u vime
 - T_{max}_{plasma} = 45 min
 - T_{max}_{milk} = 2h50
 - C_{max}_{plasma} = 1.67 µg/ml
 - C_{max}_{milk} = 1.024 µg/ml
 - Dug polu-život u mleku = 13h

Marbocyl PK/PD u mleku



Indikator efikasnosti za *E. coli*

(Schneider et al., 2004)

- $C_{max}/MIC = 67 (> 10)$
- $AUC/MIC = 407 \text{ h} (> 125 \text{ h})$

Odstranjivanje bakterija se postiže za *E. coli* > 250 h

Marbocyl® 10% kod akutnog mastitisa?

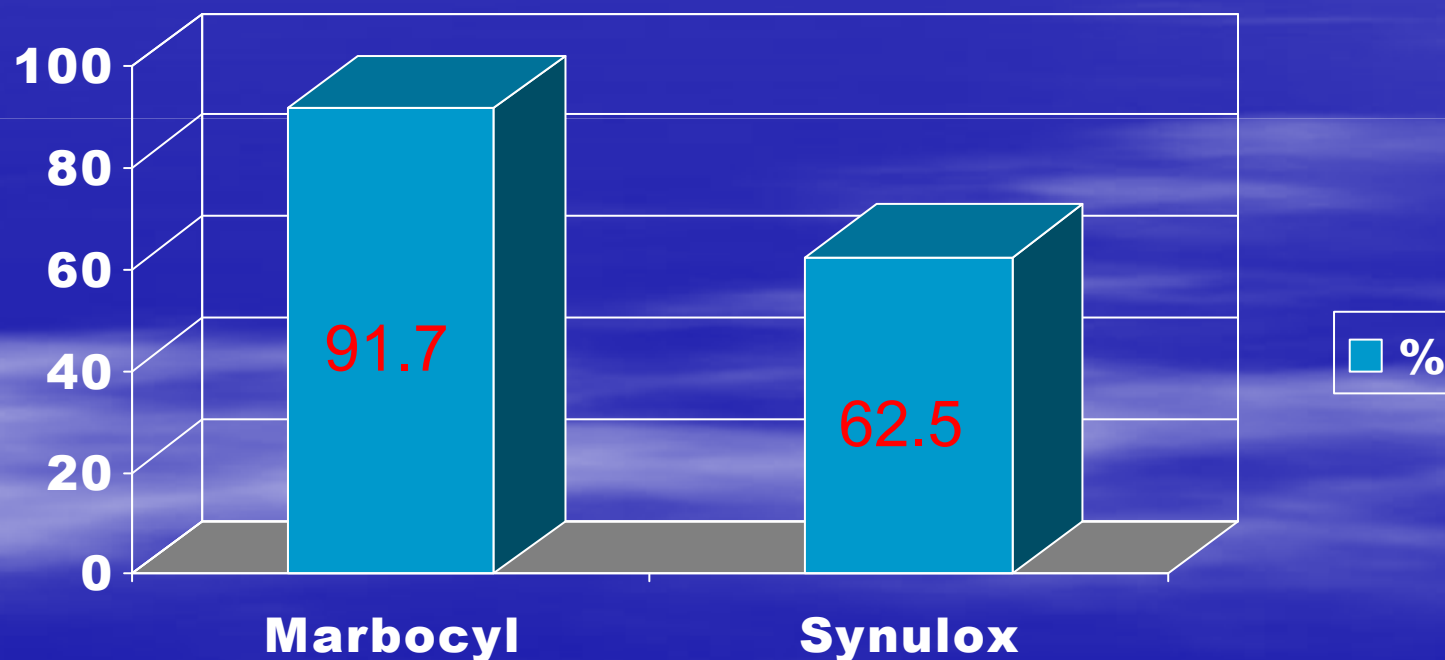
Efikasnost : Marbocyl® 10% *protiv* Synulox®

- **Međunarodno ispitivanje u više centara**
(Grandemange et al, 2002)
- **118 mlečnih krava sa simptomima akutnog mastitisa**
- **Francuska, Italija, UK i Nemačka**
- **Nasumičnim izborom je davano:**
 - Jedna IM injekcija Synulox (1 ml /20 kg /d) tokom 3 dana
ili
 - Jedan IM injekcija Marbocyl®10% (1 ml/50kg/d) tokom 3 dana
- **Obavezni prateći tretman:**
 - Hipertonični glukozni rastvor IV
 - Intra mamarni tretman kloksacilinom.

Marbocyl® 10% u slučajevima akutnog *E. coli* mastitisa?

Efikasnost: Marbocyl® 10% protiv Synulox®

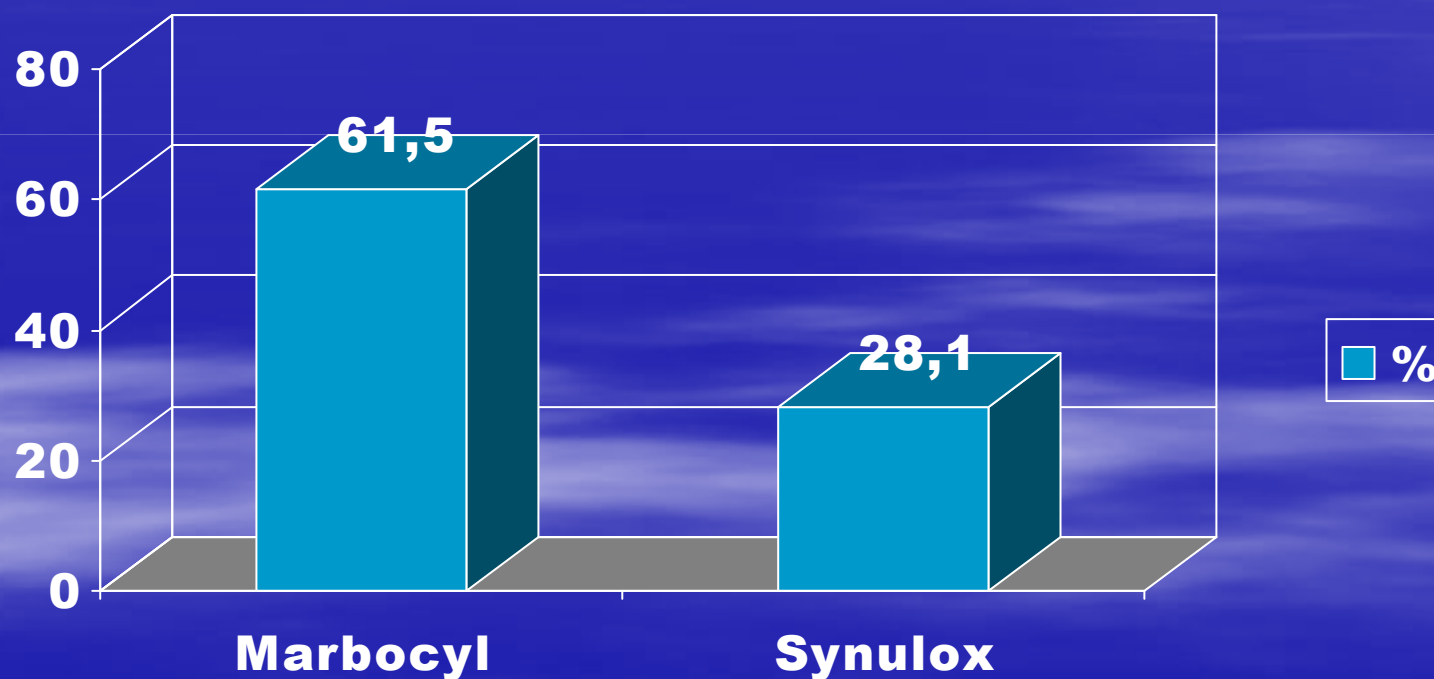
- **Bakteriološka brzina izlečivosti (D7)**



Marbocyl[®] 10% u slučajevima akutnog *E. coli* mastitisa?

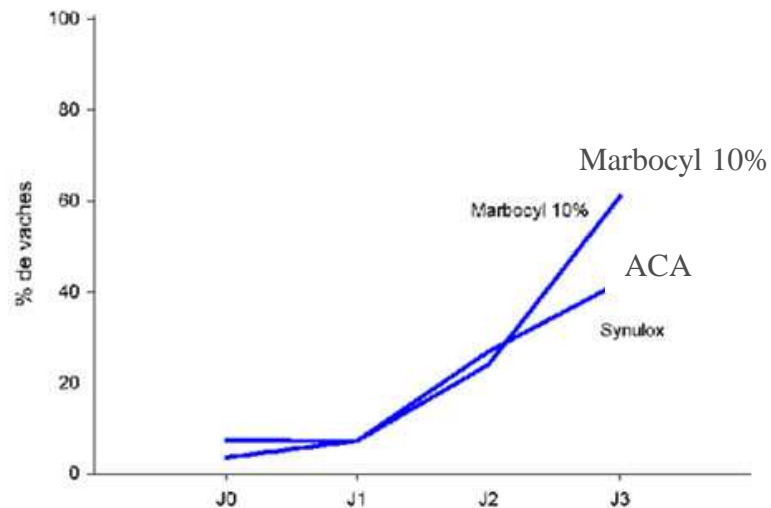
Efikasnost: Marbocyl[®] 10% protiv Synulox[®]

- **Klinička brzina izlečivosti (D7)**



Marbocyl protiv Amoksicillin + Klavulonska kiselina

Production (%)



Marbocyl protiv Amoksicilin + Klavulonska kiselina

- Zaključak:
 - Marbocyl je znatno efikasniji u kombinaciji sa lokalnom aplikacijom kloksacilina kod tretmana akutnog mastitisa.

Marbocyl protiv enrofloksacina

- Registracija
- PK/PD odnos < 250 → ne rešava se E.coli
- Doza 2,5 mg/kg (1 ml/40 kg), u veoma teškim slučajevima 1/20 kg
- Isključivo subkutana aplikacija
- Maksimalna količina enrofloksacina na jedno ubodno mesto: 5 ml (goveda), 2,5 ml (svinje)
- Bezbednost kod graviditeta—demonstrirana kod Marbocyl-a u kliničkim ispitivanjima
- Karenca za mleko:
 - Marbocyl 24 h
 - Enrocil 7 dana

Marbocyl® 10% u slučajevima akutnog *E. coli* mastitisa?

Tolerancija

- Tolerancija tokom kliničkih ispitivanja:

(Grandemange et al, 2002)

- Odlična tolerancija na ubodnom mestu
 - Bol: U 92% slučajeva ili nema bola ili je blag bol.
 - Otok: U 93% slučajeva nema otoka
- Nema sistemskih poremećaja vezanih za preparat

Zaključak

- **Marbocyl u tretmanu akutnog (coli) mastitisa:**
 - Pokazuje odlične kliničke rezultate
 - Ekonomski je opravdan

Marbocyl®
Respiratorne
infekcije kod
goveda



Respiratorni poremećaji

Etiologija

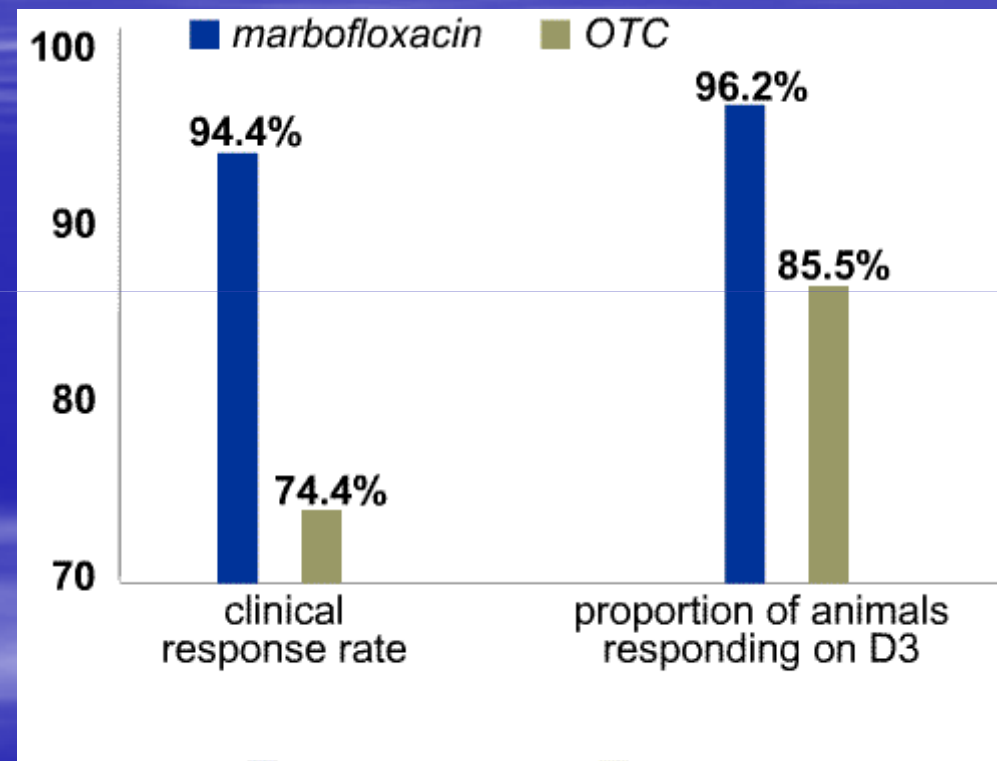
- Virusi: (RSV, BVD, PI3, IBR, AD3)
- Većina bakterijskih infekcija su sekundarne:
Pasteurella, Haemophilus, Mycoplasma

Marbocyl kod respiratornih infekcija

- Visoka koncentracija u plućima dostiže se za manje od 1 časa
- Niska vrednost MIC patogena
- Brza baktericidna akcija
- Širok spektar

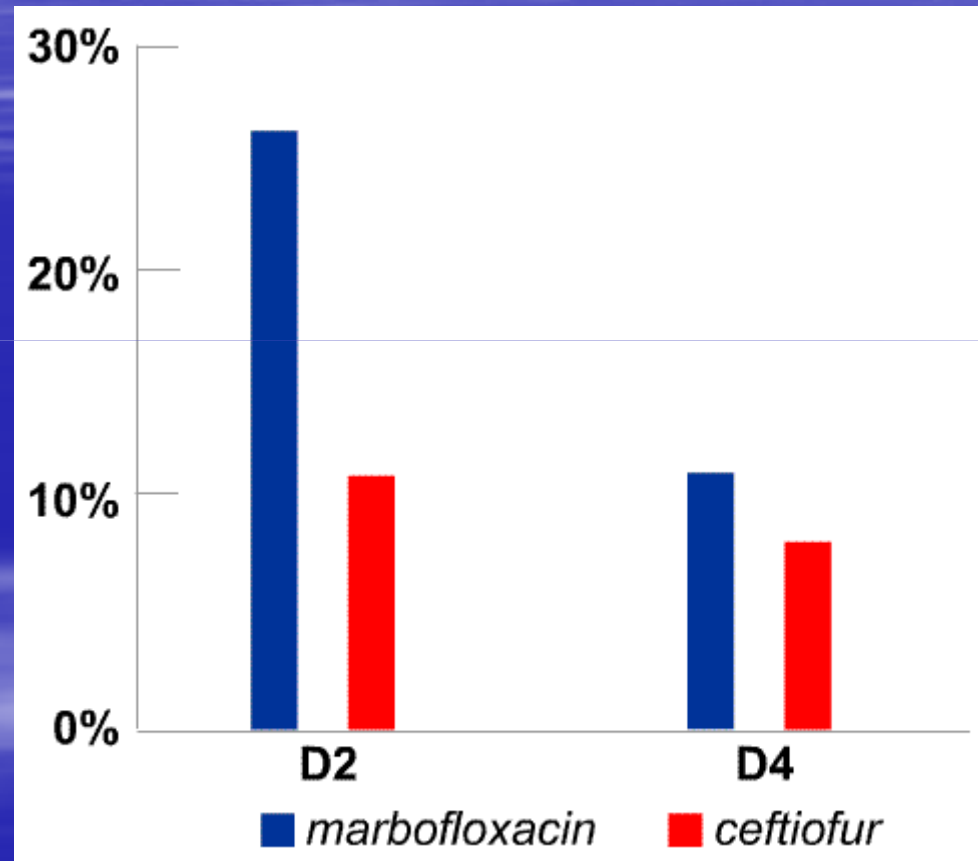
Marbocyl protiv Oxytetracycline

(goveda koja preživaju)



Marbocyl protiv. ceftiofur

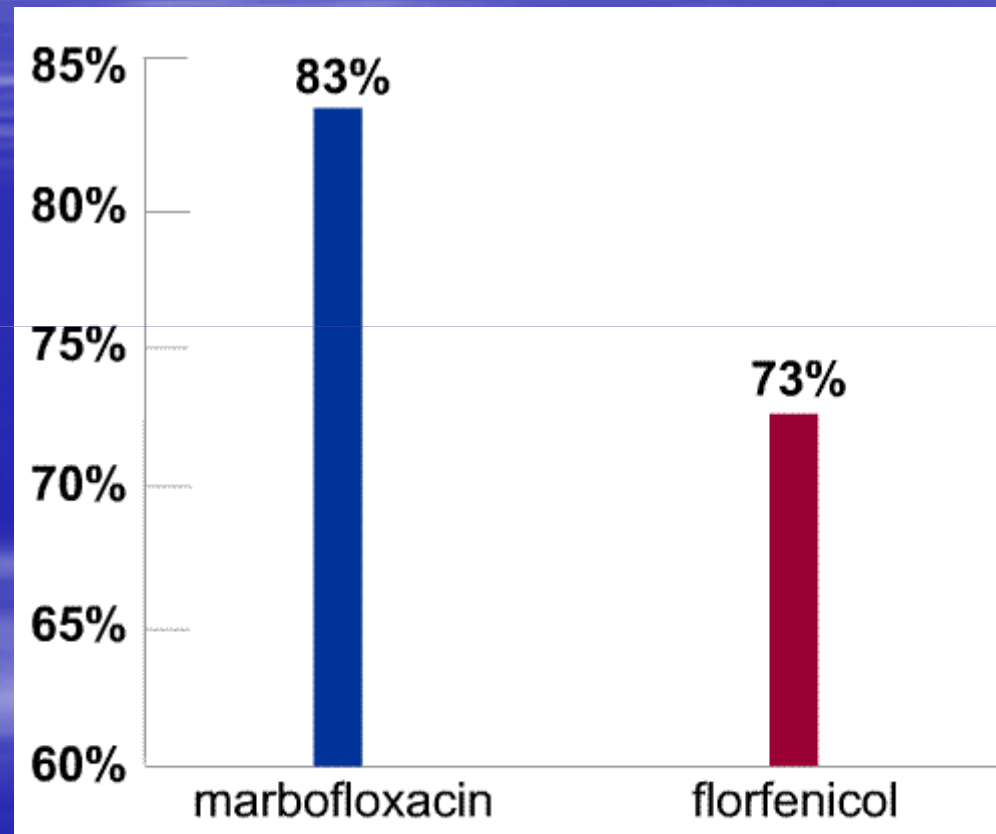
(telad starosti od 1 nedelje do 16 meseci)



Procenat životinja sa normalnom temperaturom

Marbocyl protiv florfenikola

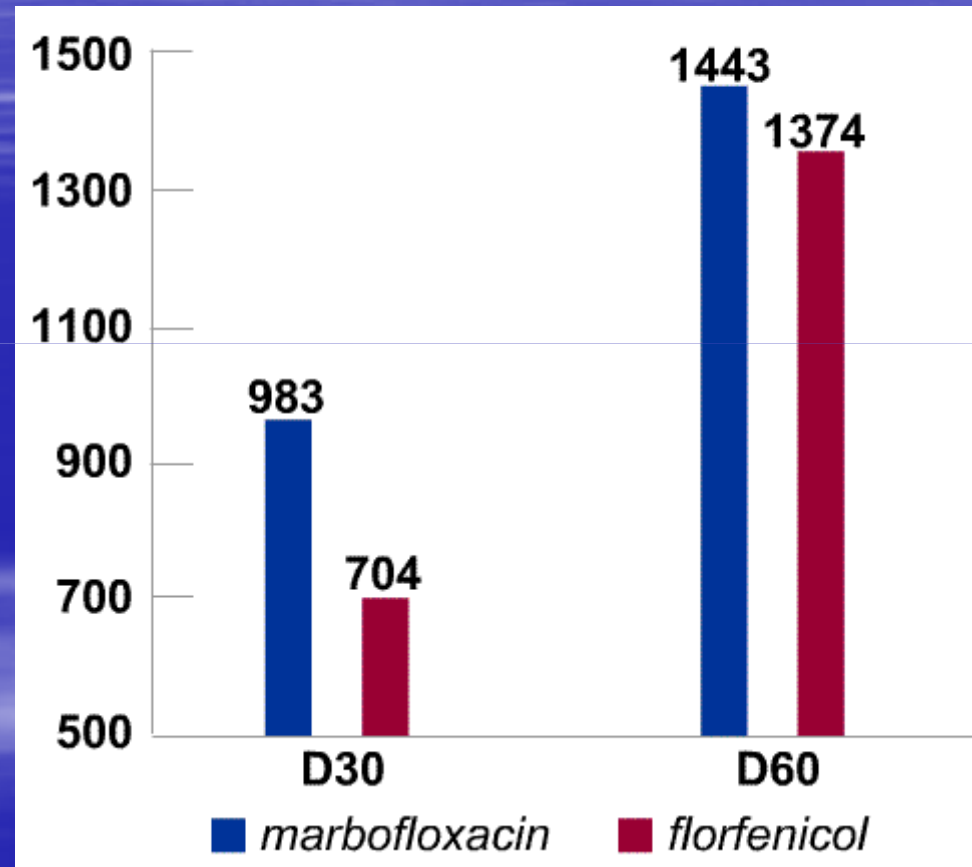
(mladi bikovi)



Nivo izlečenja

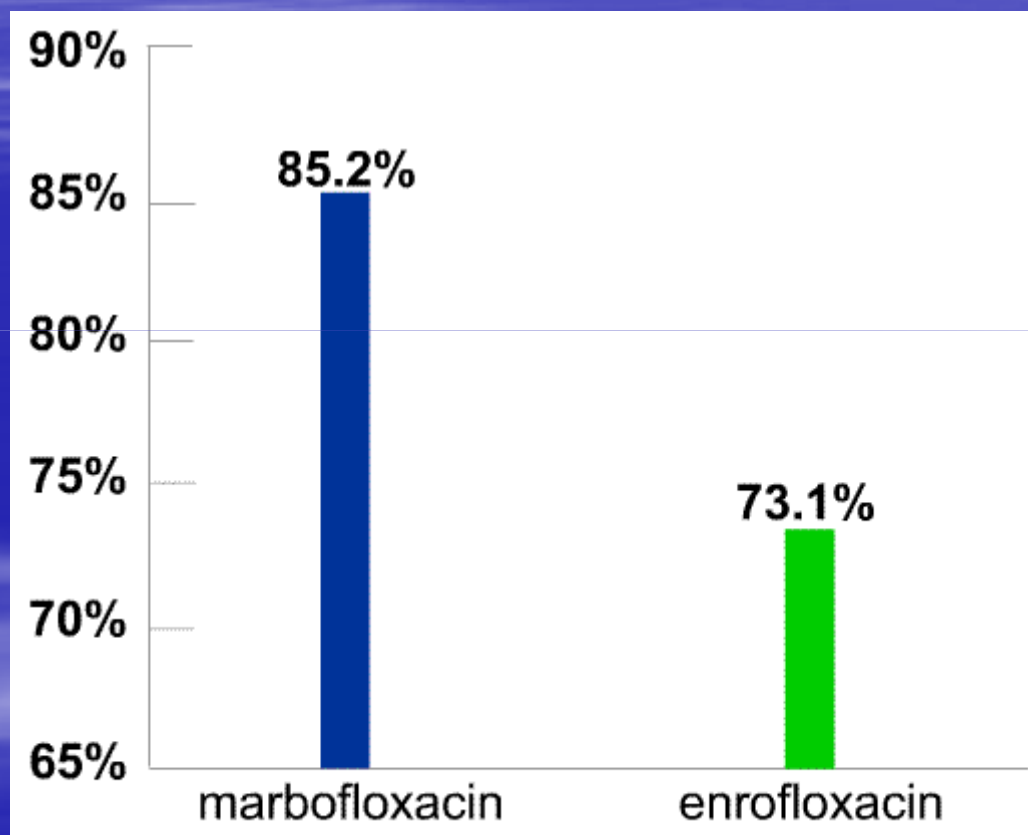
Marbocyl protiv florfenikola

(mladi bikovi)



Povećanje u DWG

Marbocyl protiv enrofloksacina (mladi bikovi)



Reagovanje na tretman

Zaključak

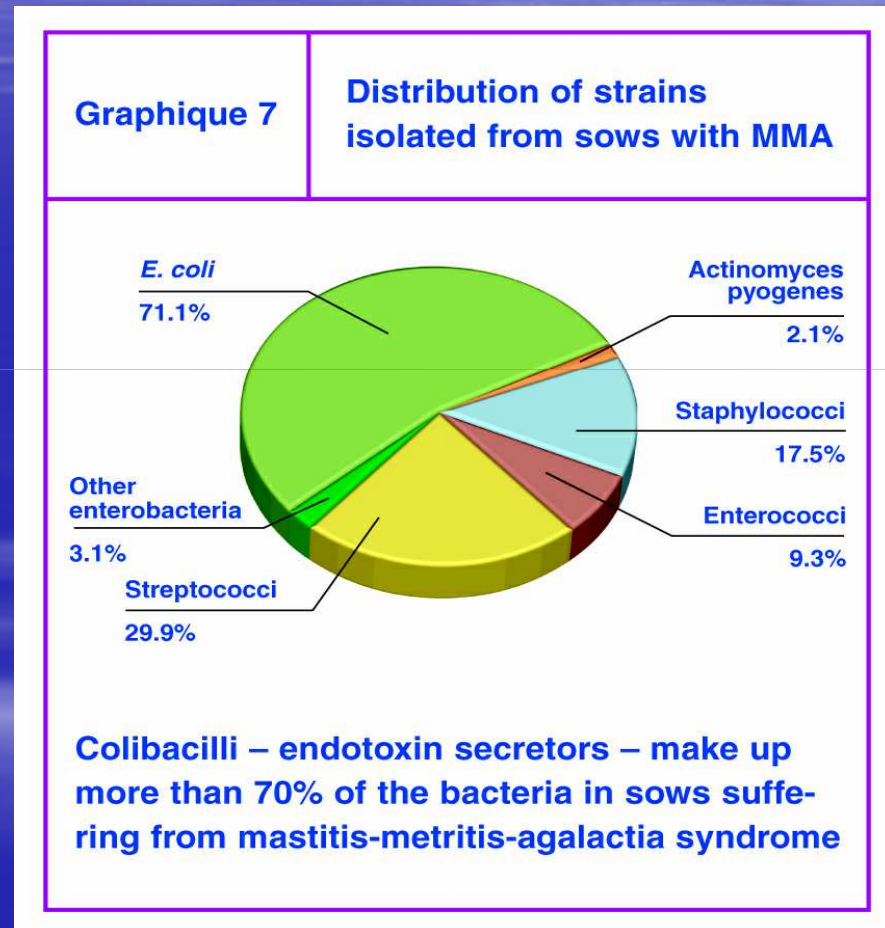
Marboflokscin u dozi od 2 mg/kg/dnevno pokazao je da je brži i efikasniji u delovanju od uobičajnih antimikrobana koji se primenjuju kod respiratornih bolesti goveda

Marbocyl® 10% MMA



MMA - etiologija

- Procenat izolovanihi sojeva kod krmača sa MMA sindromom



MMA – činjenice

- Procenat MMA celokupnoj populaciji kreće se od 4 do 10%, ali u određenim zapaćima može da se kreće od 0-100%
(Backstrom L -J.Am.Vet.Med..Assoc)-USA
- Smrtnost kod krmaća je uobićajeno < 2%
- Smrtnost kod prasadi može da dostigne 80%
(Chagnon, M-Can.J.vet. Res)

MMA: Marbocyl 10%

- Brzo baktericidno dejstvo na i na bakterija koje se razmnožavaju i na bakterije koje se ne razmnožavaju
- Širok spektar: G-, G+, *Mycoplasma*
- Uništava bakterije bez oslobađanja endotoksina
- Visoka koncentracija u tkivima i niske MIC vrednosti

MMA: Marbocyl 10%

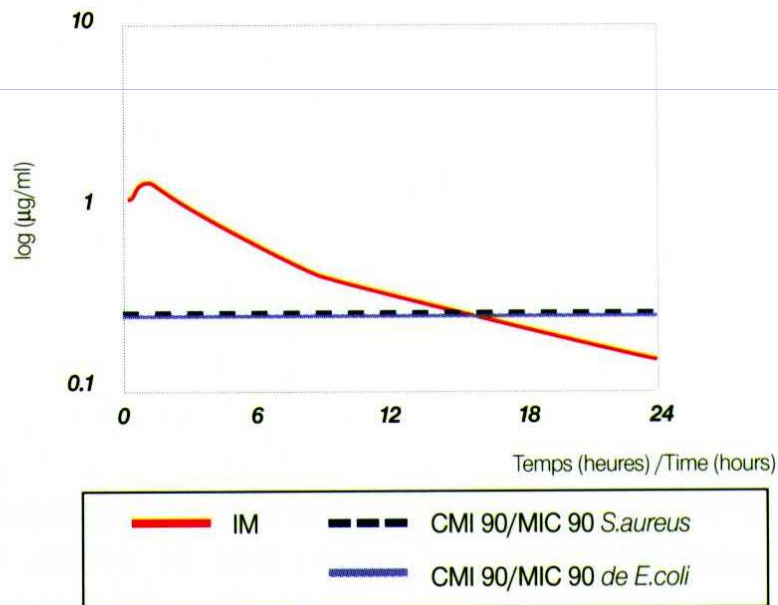
MICs of main pathogens in pigs

Strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	50	90
<i>Pasteurella multocida</i>	0.013	0.029
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0.236	0.794
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae</i>	0.019	0.027
<i>Streptococcus suis</i>	0.420	0.826
<i>Escherichia coli</i> (mammary and uterine)	0.017	0.21
<i>Erysipelothrix rhusopathiae</i>	0.06 - 0.12	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.146	0.217
<i>Mycoplasma hyopneumoniae</i>	0.03	0.06

MMA: Marbocyl 10%

Graphique 11 :
Comparaison de la concentration
plasmatique de marbofloxacin
(2 mg/kg) aux CMI 90
de bactéries chez le porc

Graph 11:
Comparaison between plasma
concentration of marbofloxacin
(2 mg/kg) and MIC 90
of bacteria in pigs



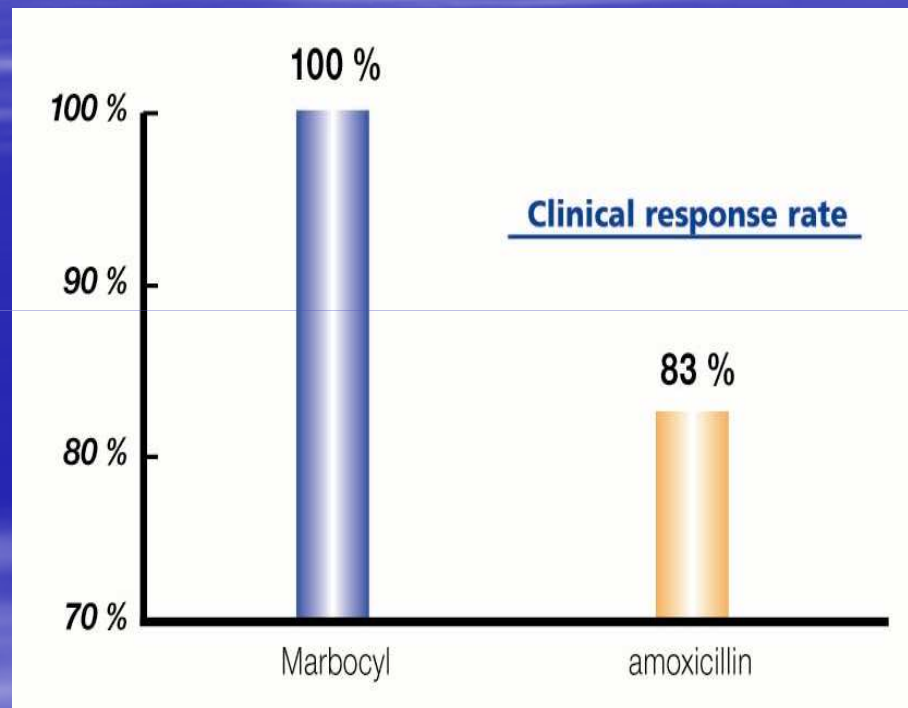
- U dozi od 2 mg/kg koncentracije dostignute u plazmi i mleku su veće nego MIC za *E. coli* i stafilokoke

MMA: Marbocyl protiv amoksicilina

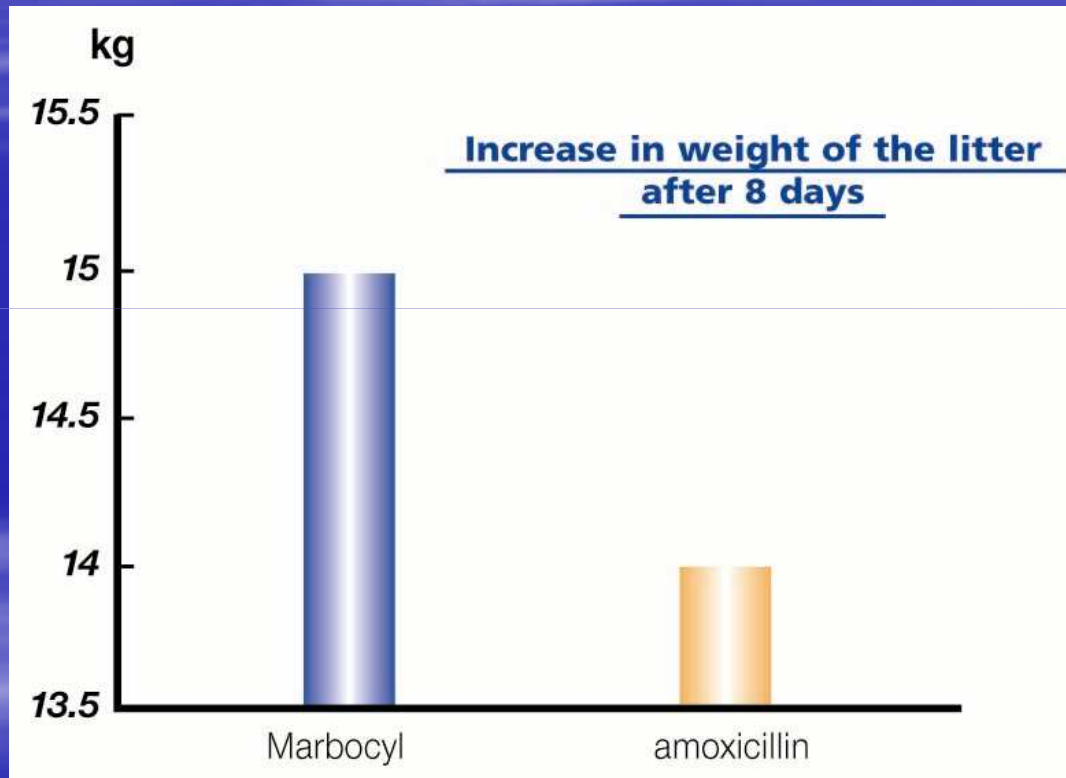
Klinička ispitivanja:

- 93 krmače sa MMA
- 2 grupe tretirane tokom 3 dana IM injekciom:
 - Marbocyl 2mg/kg tm/dnevno
 - Amoksicilin 7,5mg/kg tm/dnevno

MMA: Marbocyl protiv amoksicilina



MMA: Marbocyl protiv amoksicilina

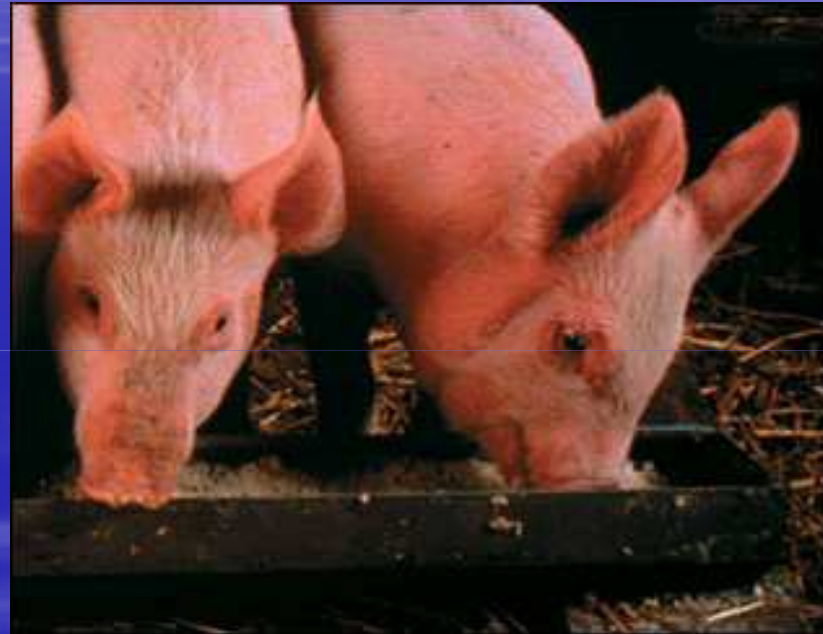


MMA: Marbocyl protiv amoksicilina

Zaključak

- **Marbocyl u dozi od 2 mg/kg dnevno tokom 3 uzastopna dana pokazao se znatno efikasniji nego amoksicilin u tretmanu MMA (i u brzini oporavka i u povećanju telesne mase)**

Marbocyl® 10% APP



APP- POKUŠAJ DA SE ISKORENI

- Primenjeni su različiti antibiotici: Tiamulin, Enrofloxacin, Amoxycyclin, Tilmococsin itd.
- Rezultati nisu dovoljni
 - Svi imaju odličnu prolaznost u tkivima
 - Slaba otpornost
 - Visoke doze

Na kraju povraćaj, zašto?

APP- POKUŠAJ DA SE ISKORENI

- *Actinobacillus pleuropneumoniae*
- Ima neverovatnu sposobnost da preživi u makrofagima u krajnicima
- Da bi se dobili pravi rezultati treba koristiti naš agent

APP- POKUŠAJ DA SE ISKORENI

- Zahvaljujući specifičnoj strukturi molekula marbofloksacin može da prođe kroz barijeru krajnika i da dođe do ćelija makrofaga

20 puta veća koncentracija nego u krvnoj plazmi

APP- POKUŠAJ DA SE ISKORENI

- Da bi se dobila potrebna koncentracija u makrofagima $c_{\max} > 1,5 \text{ mcg/ml}$
- To znači 40-50 više od $0,027 \text{ mcg/ml}$ (MIC za *Actinobacillus pleuropneumoniae*)

MARBOCYL 10%

Time (h)	0	0,17	0,33	0,66	1,00	2,00	4,00	6,00	8,00	12,00	24,00	32,00	48,00	54,00
8mg/kg	0	3,749	3,978	4,713	4,802	4,408	3,694	2,893	2,315	1,527	0,602	0,332	0,127	0,092
4mg/kg	0	2,108	2,795	2,620	2,598	2,398	2,044	1,424	1,078	0,720	0,289	0,150	0,047	0,036
2mg/kg	0	1,099	1,104	1,280	1,230	1,178	0,889	0,695	0,531	0,334	0,129	0,063	0,024	0,018

APP- POKUŠAJ DA SE ISKORENI

- Raspored

- D1 –Marbocyl 10% 4mg/kg
- D6 – Marbocyl 10% 4 mg/kg
- D1 to D6 – Tilmicosin 400ppm
- D7 to D14 – Tilmicosin 200ppm

Bez dodatnih antibiotika, bez imunomodulatora,
bez vitamina

APP- POKUSAJ DA SE ISKORENI REZULTATI

- Ni jedno uginuće, prouzrokovano infekcijom respiratornog trakta
- Nema propratnih efekata
- Nakon jedne nedelje kašalj nestaje
- 5 meseci kasnije zapat i dalje serološki i klinički negativan

Zaključak

MARBOCYL – NOVO
ORUŽIJE U VAŠIM
RUKAMA

HVALA NA
PÁŽNJI