



Una molecola nuova e differente:

DOXICICLINA

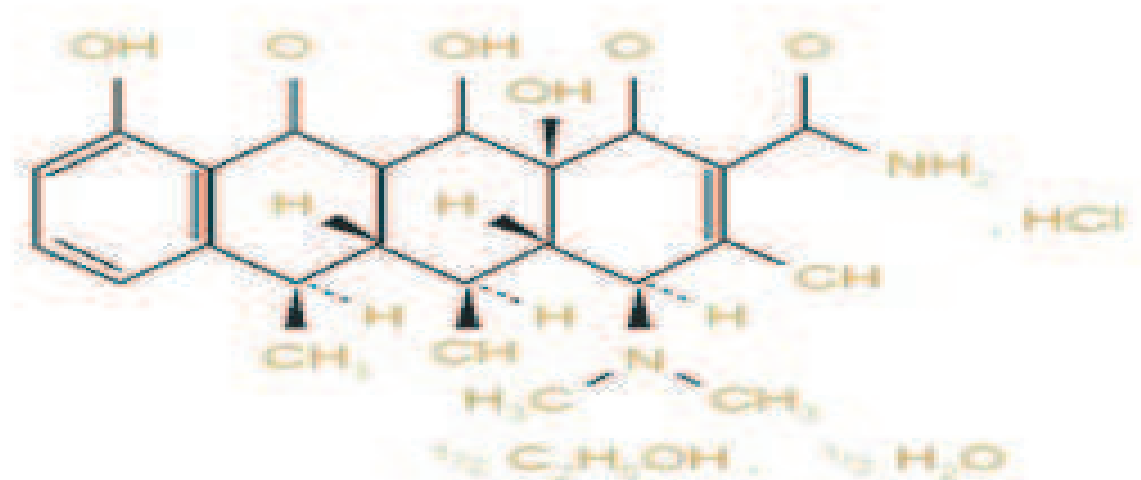
**ASPETTI FARMACOLOGICI DELLA
DOXICICLINA: Parallelo con le vecchie
tetracicine (Clortetraciclina e Ossitetraciclina)**

**DOXYPREX PREMIX
(doxiciclina 10 % base)
DOXYSOL
(doxiciclina iclato 20%)**

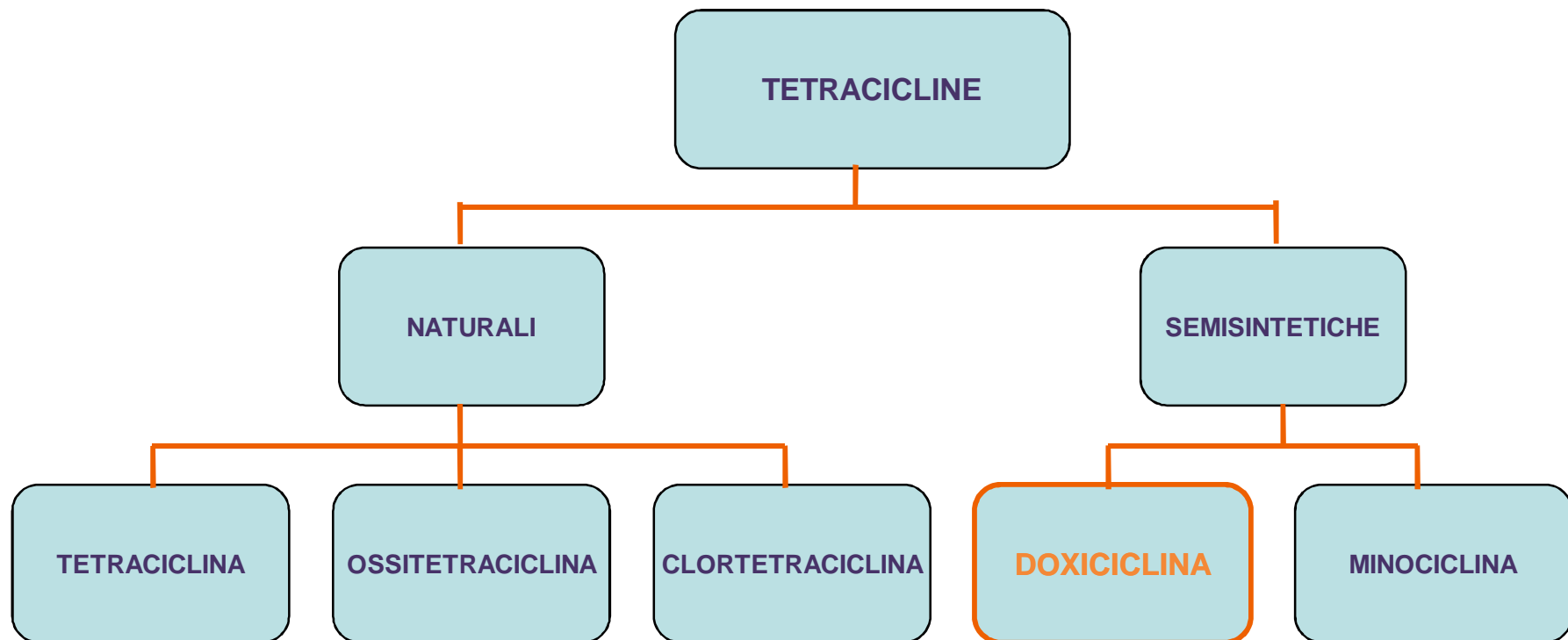
Di che cosa stiamo parlando ?:

DOXICICLINA

- Tetraciclina di 2° generazione
- Ha caratteristiche comuni a tutte le tetracicline sotto forma di polveri gialle cristalline più o meno scure, sensibili alla luce.



CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE:





CLASSIFICAZIONE delle TETRACICLINE

Secondo l'ordine di introduzione nella pratica terapeutica:

Ossitetraciclina

Clortetraciclina

Tetraciclina e i suoi derivati idrosolubili

Demeclociclina

Metaciclina o Metilenciclina

DOXICICLINA

Minociclina





TETRACICLINE PER DURATA DELL'EFFETTO ANTIBIOTICO

EFFETTO CORTO:

Tetraciclina, Oxitetraciclina, Clortetraciclina

EFFETTO INTERMEDIO:

Demeclociclina e Metaciclina

EFFETTO LUNGO:

Doxiciclina e Minociclina



PARAGONE: DOXICICLINA E OSSITETRA/CLORTETRA

A. CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE SPECIALI:

VITA PLASMATICA MEDIA DELLE TETRACICLINE

FARMACO	VITA MEDIA (h)
CLORTETRACICLINA	5.5
OSSITETRACICLINA	9.5
TETRACICLINA	8.5
METACICLINA	15
DEMECLOCICLINA	17
MINOCICLINA	17.5
DOXICICLINA	19.5



SPETTRO D'AZIONE

La **DOXICICLINA** ha uno spettro d'azione più ampio rispetto alle tetracicline di I° generazione. Presenta una maggiore attività nei confronti soprattutto di stafilococchi, streptococchi e germi anaerobi.(expertise in Francia 1996-1998 per valutare la sensibilità di alcuni ceppi alla doxiciclina).



SPETTRO D'AZIONE

Batteri Gram + e Gram –
(cocchi e bacilli), le
rickettsie, i micoplasmi, i
micobatteri e le spirochete,
la clamidia, gli
actinomiceti e il
plasmodio.





SPETTRO D'AZIONE:

SENSIBILIDAD BUENA CIM ≤ 4 µg/ml		SENSIBILIDAD VARIABLE CIM ≤ 16 µg/ml	RESISTENCIA CIM ≥ 16 µg/ml
AEROBIOS GRAM + <i>Bacillus spp.</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>E. Rhusiopathiae</i> <i>L. Monocytogenes</i> <i>Streptococos*</i>	AEROBIOS GRAM - <i>Actinobacillus sp*</i> <i>Bordetella sp*</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus sp*</i> <i>Lawsonia intracellularis</i> <i>Pasteurella multocida*</i> <i>Yersinia sp.</i> <i>Campylobacter</i> <i>Borrelia sp</i> <i>Leptospira</i>	AEROBIOS <i>Estafilococos</i> <i>Enterococos</i> <i>E.coli.</i> <i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> <i>Salmonella spp</i>	<i>Mycobacterium sp.</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas aeruginosa.</i> <i>Serratia</i> <i>Algunos Mycoplasmas: bovis, hyosinoviae.</i>
ANAEROBIOS <i>Actinomyces sp</i> <i>Fusobacterium sp</i> <i>Mycoplasma sp*</i> <i>Clamidia sp.</i> <i>Coxiella-Erlichia</i> PROTOZOOS: <i>Anaplasma, Theileria, Eperythrozoon</i>		ANAEROBIOS <i>Bacteroides</i> <i>Clostridium spp</i>	


SPETTRO D'AZIONE:

SUSCEPTIBILIDAD DE LOS MICROORGANISMOS A LA DOXICICLINA (datos extraídos de la literatura humana)			
Clase de microorganismos	Excelente susceptibilidad (CMI ₉₀ < 4 µg/ml)	Moderada susceptibilidad (CMI ₉₀ < 16 µg/ml)	Resistencia intrínseca (CMI ₉₀ > 16 µg/ml)
Bacterias Gram negativas aerobias	Haemophilus <i>Neisseria</i> <i>Brucella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Moraxella</i> <i>Yersinia</i> Pasteurella <i>Vibrio</i>	<i>Klebsiella</i> <i>Escherichia</i> <i>Salmonella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Shigella</i> <i>Bordetella</i>	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i>
Bacterias Gram positivas aerobias	<i>Staphylococcus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Bacillus</i> <i>Listeria</i>	<i>Streptococcus</i>	
Bacterias anaerobias	<i>Fusobacterium</i> <i>Actinomyces</i> <i>Propionibacterium</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> <i>Lactobacillus</i>	
Otros microorganismos	<i>Spirochetes</i> Mycoplasma <i>Rickettsia</i> <i>Chlamydia</i> <i>Ureaplasma</i> <i>Erlichia</i> <i>Anaplasma</i>		



SPETTRO D'AZIONE:

Altri patogeni:



Comas i Masferrer, 31. Apartat de Correus 40. 08450 Llinars del Vallès
Telf. 93.841.11.11 - Fax 93.841.23.35 -
E-mail ovislab@ovislab.com - www.ovislab.com

Antibiograma /s
Registro Laboratorio:07.0230022.0838

Nº	Bacteria
1	<i>Streptococcus suis cepa 2017</i>
2	<i>Streptococcus suis cepa 2018</i>
3	<i>Streptococcus suis cepa 2019</i>
4	
5	
6	

Tetraciclina	R	R	R			
Doxiciclina	S	S	S			

Cetoroni	S	S	S			
Cefquinoma	S	S	S			
Cefalexina	S	S	S			
Tetraciclina	R	R	R			
Doxiciclina	S	S	S			
Tiamulina	R	R	R			
Tilosina	R	R	R			
Eritromicina	I	I	I			
Espramicina	R	R	R			
Apramicina	S	S	S			
Lincomicina	R	R	R			
Lincomicina + Espectinomicina	S	S	S			
Estreptomicina	S	S	S			
Gentamicina	S	S	S			
Kanamicina	S	S	S			
Neomicina	S	S	S			
Colistina	R	R	R			
Ácido Nalidíxico	R	R	R			
Ácido Oxonílico	R	R	R			
Flumequina	R	R	R			
Enrofloxazina	S	S	S			
Marbofloxacina	S	S	S			
Sulfamidas	R	R	R			
Sulfas + Trimetoprim	R	R	R			

S = Sensible R = Resistente I = Intermedio (cepas resistentes y/o achile halo y/o alímetro justo al límite) * = No ensayado
 En la elección de los quimioterápicos a ensayar en un antibiograma intervienen diversos factores: bacteria estudiada, especie animal, naturaleza del proceso, indicaciones, vía de administración, farmacodinamia, periodo de supresión, toxicidad, coste, etc.
 Por razones de estandarización y de cubrir el máximo de posibilidades se ensayan siempre todos los antibióticos disponibles.
 La selección de los más adecuados entre los sensibles, corresponde al veterinario responsable del caso.



SPETTRO D'AZIONE

combinazione perfetta con molti antibiotici

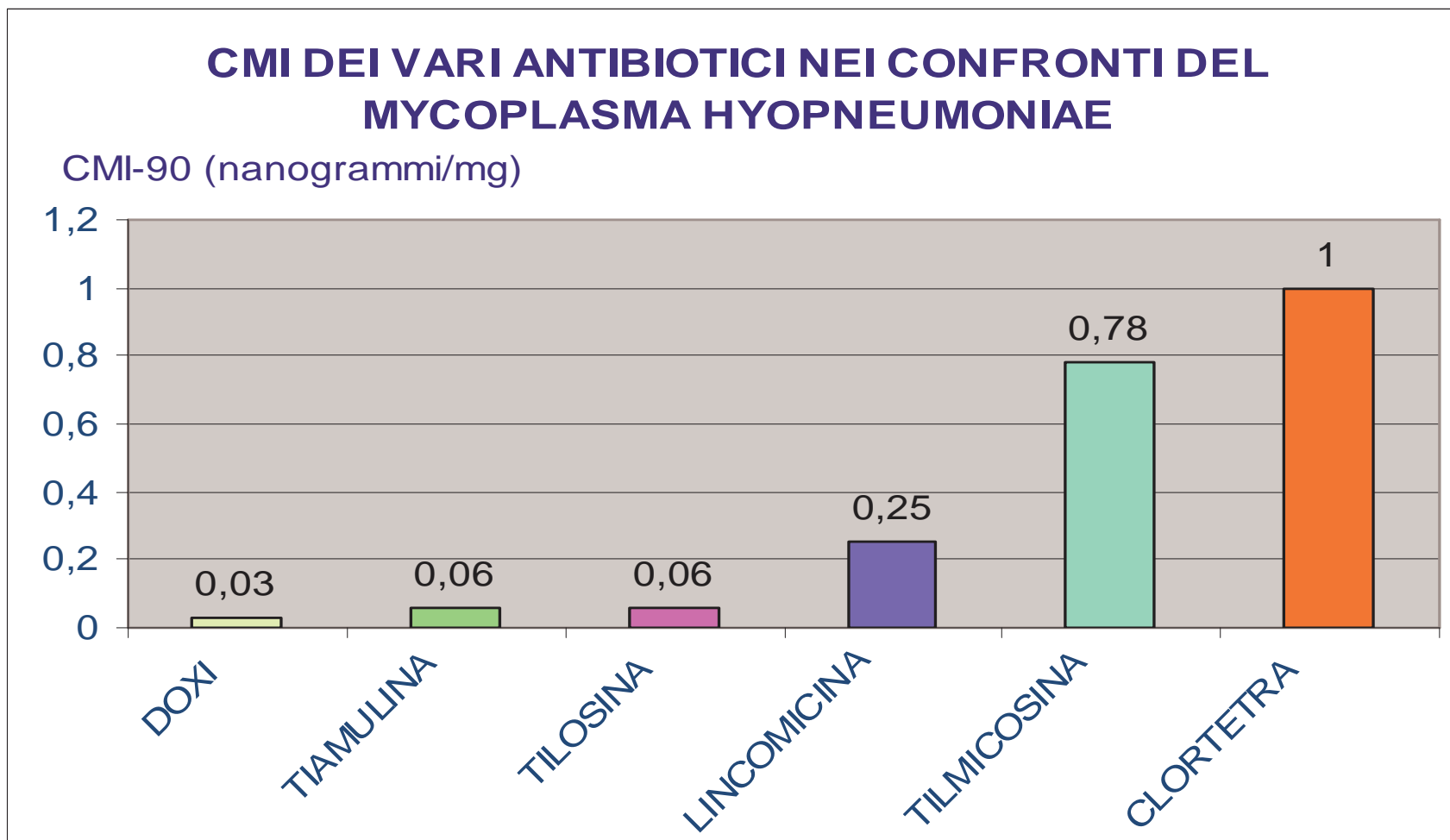
	MACROLIDI	PENICILINE e DERIVATI	PLEUROMU- TILINA	TRIMETRO- PRIM-SULFA	Doxiciclina
<i>MYCOPLASMA HYOPNEUMONIAE</i>	✓	--	✓	--	✓
<i>PASTEURELLA MULTOCIDA</i>	--	✓	--	--	✓
<i>BORDETELLA BRONCHISEPTICA</i>	--	--	--	✓	✓
<i>ACTINOBACILLUS PLEUROPNEUM</i>	✓	✓	✓	✓	✓
<i>HAEMOPHILUS PARASUIS</i>	--	✓	✓	✓	✓
<i>STREPTOCOCCUS SUIS</i>	--	✓	--	✓	✓



GERMI	Q.TA' GERMI	Ceppi sensibili Doxiciclina
P. Multolcida	715	99%
Acti.pleurop.	384	95%
Ac. parasuis	153	100%



La CMI della doxiciclina risulta inferiore alle altre tetracicline di I° generazione





LIPOSOLUBILITA'

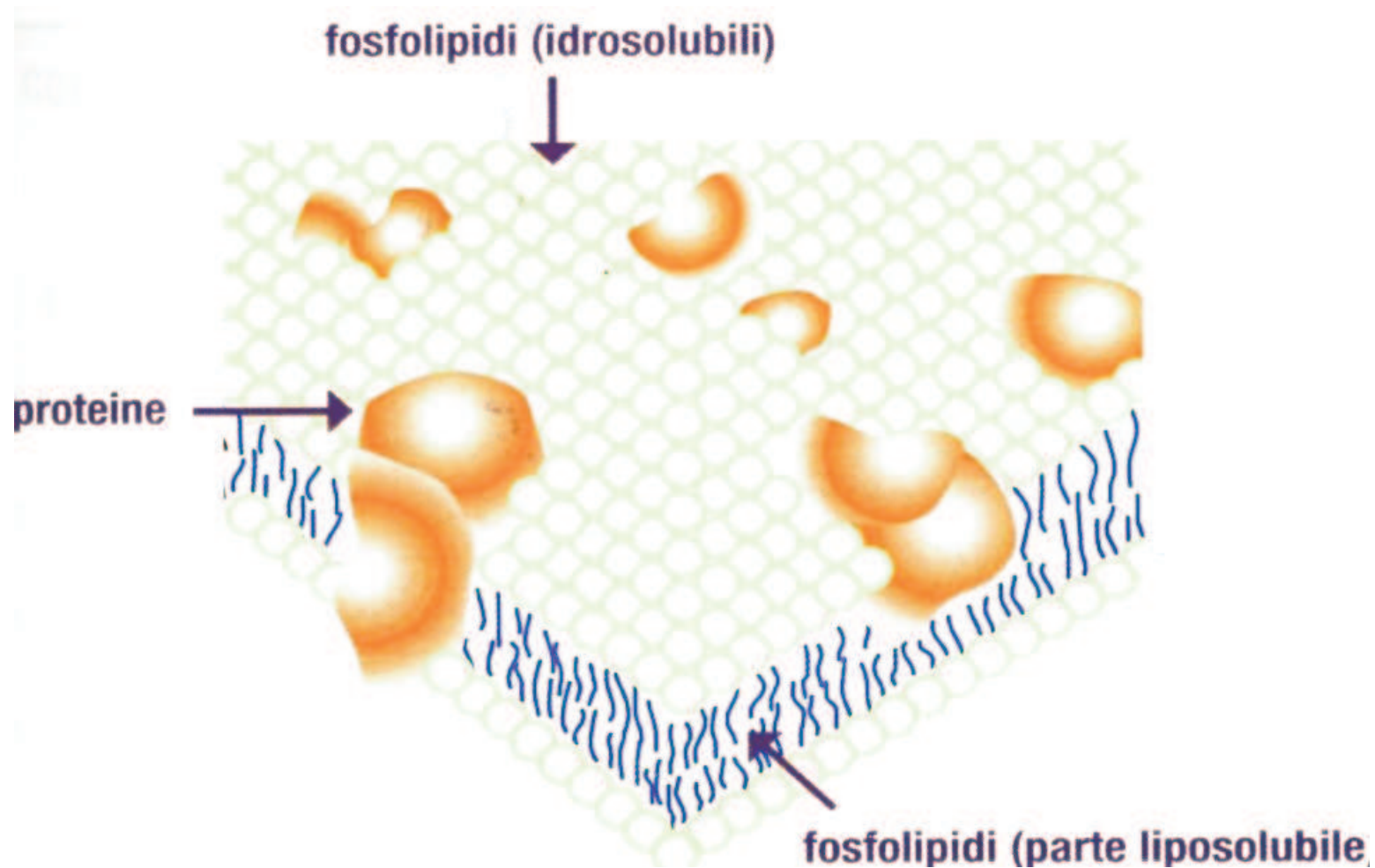
- **Attitudine eccellente nell'attraversare la porzione lipidica delle barriere fisiologiche, tratto gastrointestinale /polmoni /sistema urogenitale**
- **La differenza più evidente tra la DOXICICLINA e le altre Tetraciline tradizionali consiste nella maggior**

LIPOSOLUBILITA'

Tetraciclina di maggior liposolubilità con la minociclina

- **per cui si ottiene una SERIE DI VANTAGGI tra cui:**

METODO DI SINGER E NICOLSON



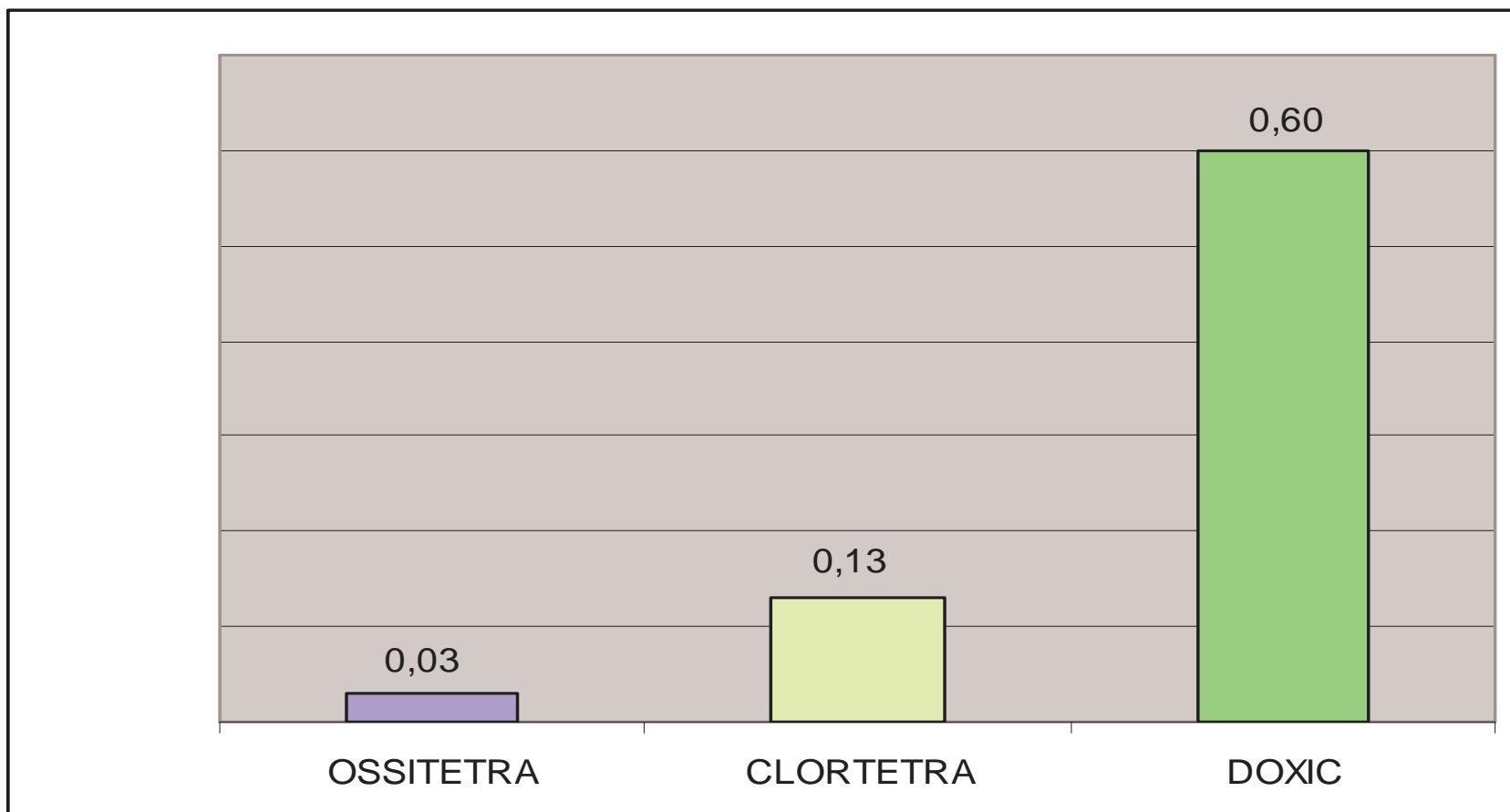


BIODISPONIBILITA'

50 – 60 %

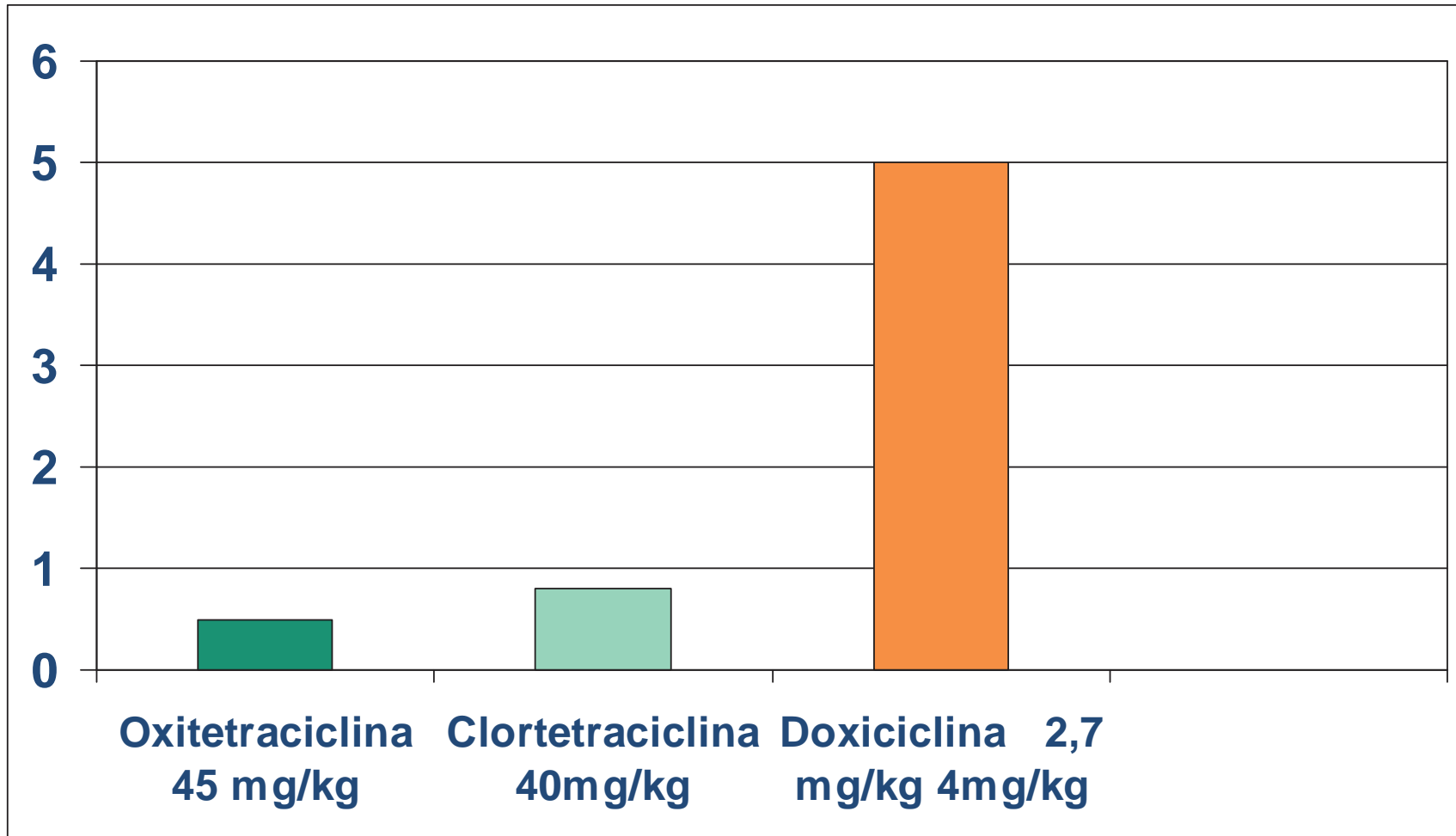
**rispetto al 3%-8% delle altre tetraciline
(Ossitetra, Clortetra)**

COEFFICIENTE DI BIODISPONIBILITA' DELLE TETRACICLINE (pH =7,5)





BIODISPONIBILITA' GASTRICA





PARAGONE: DOXICICLINA E OSSITETRA/CLORTETRA

ASSORBIMENTO GASTRO-ENTERICO

Le tetraciclina sono stabili in ambiente gastrico acido e in ambiente alcalino intestinale, così come a contatto degli enzimi digestivi: pertanto la normale via di somministrazione è la via orale.

Attenzione: le vecchie Tetraciclina sono inattivate in ambiente intestinale per il legame con gli ioni metallici Ca^{++} , Mg^{++} in quanto esse sono efficienti chelanti di metalli.



La presenza di alimenti impedisce l'assorbimento gastrointestinale delle tetracicline (essendo le tetracicline chelate dagli ioni Ca^{++} , Mg^{++} , Fe^{++} ,) ad eccezione della **DOXICICLINA**



ASSORBIMENTO della DOXICICLINA

La notevole presenza di alimenti pregiudica l'assorbimento assai meno rispetto alle tetracicline di vecchia generazione.

NON alterato dalla presenza di cibo

Alterato dalla presenza di cibo

DOXICICLINA

Cefalessina
Sulfamidici
Eritromicina

Penicilline
Tetraciclina
Macrolidi



CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE SPECIALI:

- **Si riscontrano elevate concentrazioni nel polmone e nelle mucose dell'apparato respiratorio e riproduttivo per la sua maggior capacità di penetrazione cellulare**
- **Minor interferenza con la flora digestiva rispetto alle altre tetracicine.**
- **Per alcuni autori la doxiciclina e la minociclina hanno un certo effetto antinfiammatorio.**



PARAGONE: DOXICICLINA E OSSITETRA/CLORTETRA

ASSORBIMENTO

DOXICICLINA 93 %

Ossitetraciclina 35 %

Clortetraciclina 40 %

Assorbimento gastro-enterico elevato.

Eliminazione lenta quindi “effetto a lunga azione”.



Concentrazione plasmatica

**Superiore rispetto alle altre tetraciline a
posologia 4-8 volte inferiore.**



Diffusione respiratoria

E' stata accertata una penetrabilità ottimale nel parenchima polmonare.

La distribuzione è molto rapida, garantendo una concentrazione elevata sia a livello dei polmoni che dei primi tratti delle vie respiratorie (mucosa nasale).

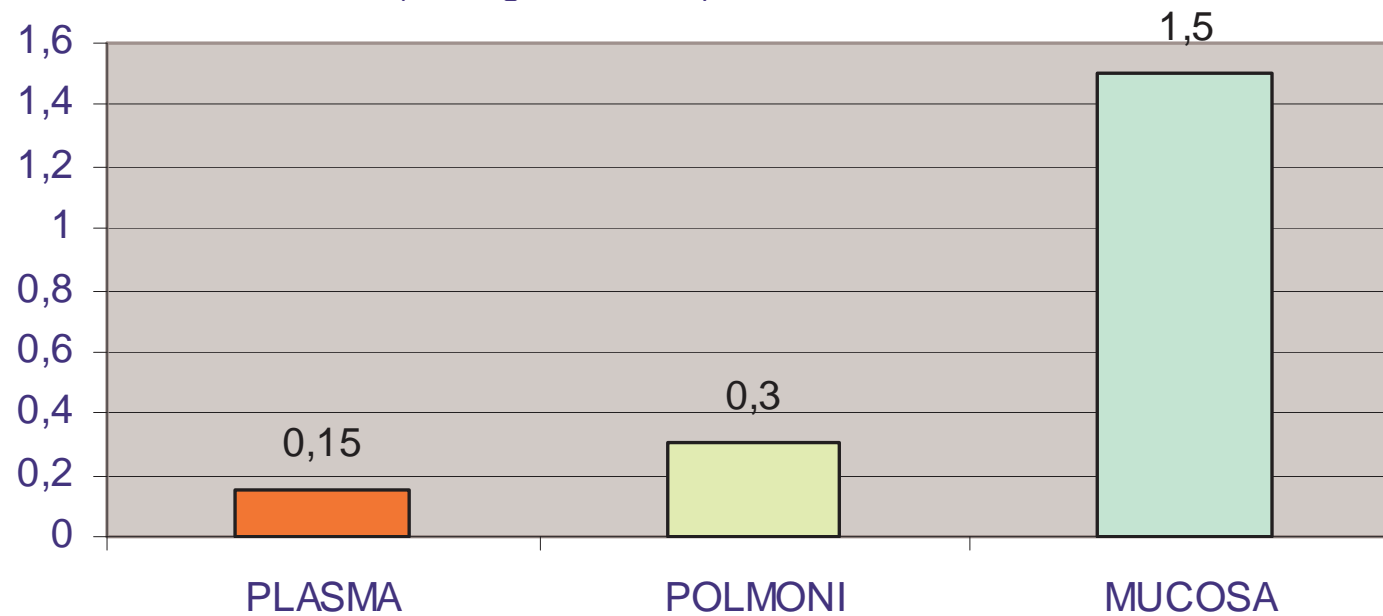


PARAGONE: DOXICICLINA E OSSITETRA/CLORTETRA

DIFFUSIONE TISSUTALE	µg/g Polmone	Dose mg/Kg
DOXICICLINA	4,1	10
OSSITETRACICLINA	1,5	50
CLORTETRACICLINA	1,0	50

CONCENTRAZIONE DI DOXI NELL'ORGANISMO

concentrazione (nanogrammi/ml)



DOSI: 10 mg/kg PER 8 GIORNI



PARAGONE: DOXICICLINA E OSSITETRA/CLORTETRA

Tassi ematici $\mu\text{g/ml}$

picco ematico

Doxiciclina

3,5 $\mu\text{g/ml}$

Ossitetraciclina

0,5 $\mu\text{g/ml}$

Clortetraciclina

1,0 $\mu\text{g/ml}$



ELIMINAZIONE

Le Tetracicline vengono eliminate in forma attiva attraverso il rene e in minima parte attraverso la bile.

La **DOXICICLINA** viene eliminata dall'organismo prevalentemente per via biliare e fecale e molto meno per via urinaria, inoltre la **Doxiciclina** viene riassorbita a livello renale ed un ciclo entero-epatico ne allunga l'emivita plasmatica.



CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE SPECIALI:

EFFETTO POSTANTIBIOTICO.

Riassorbimento enteroepatico che gli permette di mantenere livelli ematici molto alti e prolungati nel tempo.

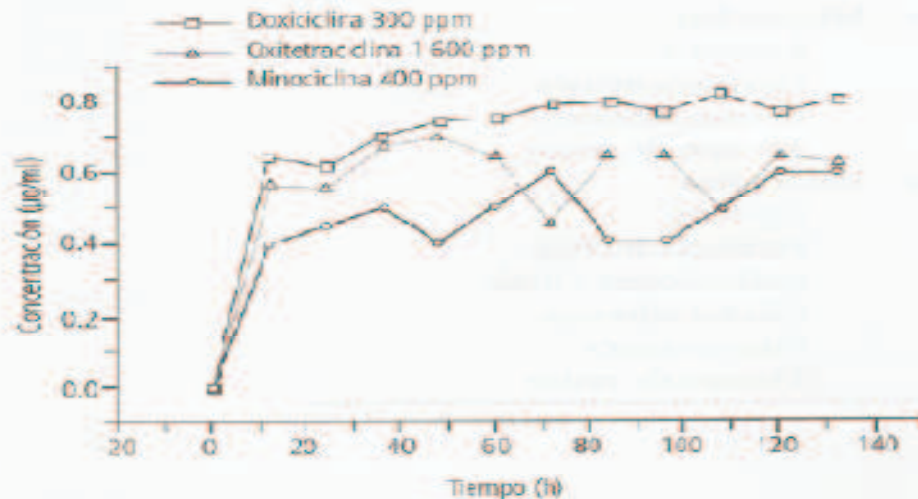


Fig. 13-1. Concentrazioni plasmatiche di diverse tetracicline aggiunte al alimento.

EFFETTO L.A.

Farmacología veterinaria 3ª EDICION.
Shumano-Ocampo



CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE SPECIALI:

SINERGIA DOCUMENTATA:

- ✓ **Compatibile farmacodinamicamente con Sulfamidici, Tilosina, Tiamulina.**
- ✓ **A livello pratico si usa in combinazione con:**
 - **Colistina.**
 - **Neomicina.**
 - **ZnO.**
 - **Trimetoprim sulfa.**
 - **Lincomicina.**
 - **Valnemulina.**
 - **Tiamulina...**



INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Si accetta in genere che la **doxiciclina** si usi nei processi respiratori:

- *M. hyopneumoniae.*
- *P. multocida.*
- *B. bronchis ptica.*
- *A. pleuropneumoniae.*

DOSAGGI : 200 – 300 ppm per 1 – 3 settimane

Oggi cominciano ad apparire studi sull'uso della doxiciclina nei processi digestivi:

- *Streptococcus suis.*
- *Lawsonia intracelularis.*

DOSAGGI : 150 – 300 ppm per 1 – 4 settimane

Si usa anche nei processi riproduttivi batterici come:


- *Chlamidia spp.*
- *Brucella spp.*
- *Leptospira spp.*

DOSAGGI : 150 – 300 ppm per 1 – 4 settimane.



PERCHE' LA DOXICILCINA?

SPETTRO D'AZIONE: Patogeni digestivi. IPVS Gran Bretagna(1998)

 Proceedings of the 15th IPVS Congress, Birmingham, England, 5-9 July 1998 111

AN EVALUATION OF CHLOROTETRACYCLINE FEED ADDITIVE FOR CONTROL OF PORCINE PROLIFERATIVE ENTEROPATHY (ILEITIS)

S. McCrist, J. Morgan¹
¹Veterinary Pathology Services, 33 Flemington St, Glenelg, South Australia; ²Institute of Animal Health, Compton, England

Proceedings of the 15th IPVS Congress, Birmingham, England, 5-9 July 1998 111

AN EVALUATION OF CHLOROTETRACYCLINE FEED ADDITIVE FOR CONTROL OF PORCINE PROLIFERATIVE ENTEROPATHY (ILEITIS)

S. McCrist¹, J. Morgan²
¹Veterinary Pathology Services, 33 Flemington St, Glenelg, South Australia; ²Institute of Animal Health, Compton, England

Introduction

Proliferative enteropathy (PE) in pigs was first recognized as a specific disease in 1931, with characteristic lesions of marked submucosal hyperplasia of the intestinal mucosa in the ileum and colon. The causative agent has been determined to be the intracellular bacterium *Lawsonia intracellularis*. PE is particularly noticeable in herds of high health status, affecting pigs in acute and chronic disease forms. In affected pigs 6 to 16 weeks old the chronic form of the disease is evident as reduction of growth rate and failure to thrive. In older pigs, affected pigs may show bloody scours and sudden death. Chlorotetracycline (CTC) is a commonly used feed-grade antibiotic in swine. CTC is known to be well absorbed when given orally, and has been shown to be effective against other intracellular organisms in livestock (e.g. *Anaplasma marginale* in cattle). Sensitivity testing in cell culture systems has been used to determine the *in vitro* efficacy of chlorotetracycline against *L. intracellularis*. The MIC of chlorotetracycline against *L. intracellularis* in these systems was considered favorable at < 1 ppm (3). Human challenge models have also shown CTC to be an effective therapeutic in prevention or treatment of ileitis in hamsters challenged with *L. intracellularis* (2). Reports of on-farm efficacy of chlorotetracycline in controlling PE are not uncommon (5). McCrist et al. performed a cell culture system for *Lawsonia intracellularis*, and were able to successfully reproduce proliferative enteropathy in pigs with pure cultures of the organism (4). The primary objective of the current study was to evaluate the *in vivo* effectiveness of a granular formulation of CTC in controlling ileitis in swine challenged with a pure culture of *L. intracellularis* organisms.

Materials and Methods

Thirty-five healthy newly weaned 24 to 27 day old pigs of Large White/Landrace genetics, averaging about 6.1 kg bodyweight, were randomly assigned to 5 treatment groups, with 7 pigs per group. Treatment groups included (1) nonchallenged, nonmedicated (negative) controls, (2) challenged, nonmedicated (positive) controls, (3) challenged, tylosin 100 ppm, (4) challenged, CTC 300 ppm providing 17.4 mg/kg (8 mg/kg bodyweight), and (5) challenged, CTC 600 ppm providing 34.8 mg/kg (18 mg/kg) bodyweight. The feed medications were initiated 4 days prechallenge and continued for the duration of the trial (21 days). Pigs were only dosed via stomach tube with 10 ml pure culture inoculum containing 6.4 X 10¹⁰ *L. intracellularis* organisms. Parameters measured included individual pig weights, daily feed intake, mortality, gross lesion scores, and histologic lesion results.

Results

Colony counts were conducted on the day 4 of 7 (57%) of the challenged, nonmedicated pigs developed mild to severe watery diarrhea 2 to 3 weeks after challenge. All pigs in the other treatment groups remained clinically healthy. Both CTC medicated groups had statistically significant improvements in ADG and Total Gain compared to Group 2 (challenged, nonmedicated positive controls). ADFI and F/G were not statistically different but there were numerical improvements in favor of the CTC medicated groups (Tables 1 and 2). There were no gross or histologic lesions of PE noted in Group 1 (nonchallenged, nonmedicated negative controls), 3, 4 or 5. All Group 2 (challenged, nonmedicated positive controls) developed grossly visible lesions, with moderate to severe thickening of the mucosa of the ileum and large intestine. Six of 7 (86%) of the Group 2 pigs had moderate to severe histological lesions in the ileum and large intestine.

Table 1. ADG, total gain, ADFI and F/G summary

Group	ADG, kg	Total Gain, kg	ADFI, kg	F/G
Neg Controls	0.29a	6.0a	0.44	1.52
Pos Controls	0.24a	5.1a	0.44	1.83
Tylosin 100 ppm	0.28a	5.8a	0.42	1.50
CTC 300 ppm	0.44b	9.4b	0.61	1.39
CTC 600 ppm	0.45b	9.3b	0.66	1.47

ab P=0.001

Table 2. Percent improvement in performance of medicated pigs vs. challenged, nonmedicated positive controls

Group	ADG	Total Gain	ADFI	F/G
Tylosin 100 ppm	1.7	13	-5	1.8
CTC 300 ppm	83	82	38	24
CTC 600 ppm	87	81	49	20

Discussion

Both tylosin and the granular formulation of CTC were shown to prevent lesions of proliferative enteropathy in challenged pigs, indicative of their ability to control the disease. CTC at both 300 ppm and 600 ppm prevented clinical signs of PE from occurring and provided statistically significant improvements in average daily gain and total gain compared to challenged, nonmedicated pigs. Pigs receiving CTC outweighed the challenged, nonmedicated controls by an average of 85%. Additional research is needed to definitively determine the CTC level needed to control PE.

References

- McCrist, S., Gebhart, C.J. (1995). *In vitro* testing of antimicrobial agents for proliferative enteropathy (ileitis). *Swine Health and Production* 3:146-149.
- Gebhart, C.J., McCrist, S. (1995). A hamster challenge model for evaluating effectiveness of chlorotetracycline in prevention/control of porcine proliferative enteropathy. *Proceedings of the 26th Annual Meeting of the American Association of Swine Practitioners*, 95-99.
- Froese, W.R. (1991). *Veterinarian on call. National Hog Farmer*, January 15 issue, 94.
- McCrist, S. et al. (1995). Reproduction of porcine proliferative enteropathy with pure cultures of fetal symbiont *Lawsonia intracellularis*. *Infectious Immunology*, 61: 4216-4220.



PERCHE' LA DOXICICLINA?

SPETTRO D'AZIONE:
Patogeni digestivi.
Virbac. IPVS GERMANIA.(2004)

**CONTROLLO DELL'ILEITE
NEI SUINETTI CON
DOXICICLINA.**

FIELD EVALUATION ON THE EFFECT OF DOXYCYCLINE FOR THE CONTROL OF ILEITIS IN WEANED PIGLETS

SC Kyriaki¹, F Bourtzi-Hatzopoulou¹, C Alexopoulos¹, SK Kritas², Z Polyzopoulos¹, I Gardas³
¹School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki, 540 06 Thessaloniki, Macedonia, Greece;
²School of Veterinary Medicine, University of Thessaly, 431 00 Karditsa, Greece;
³Univac S.A., RD 27 - 06511 Carno Cadore, France

Introduction and Objectives

Doxycycline is a semisynthetic tetracycline derivative with a greater antimicrobial activity versus gram-positive and gram-negative bacteria, a better absorption when administered orally and a more wide distribution in tissues than the older tetracyclines. Chlorotetracycline has been shown to be effective for the control of ileitis in pigs due to *Lawsonia intracellularis* (1). The objective of this field study was to evaluate the efficacy of in-feed doxycycline for the control of ileitis in weaners.

Materials and Methods

The trial was carried out in Greece in a farrow-to-finish pig farm with previous history of proliferative enteritis (PE) outbreaks. Ten piglets were randomly selected at weaning for sacrifice. Intestine mucosa smears were subjected both to Warthin-Starry silver and modified Ziehl-Neelsen staining techniques to confirm the presence of *L. intracellularis*. Furthermore, 20 weaner pigs were sampled in order to confirm the presence of PE using the PCR method. A total of 288 piglets (144 male and 144 female) were included in the study on the day of weaning (25 ± 2 days), considered as Day 1 of trial. On Day 1 piglets were individually weighed, and randomly allocated to four treatment groups (72 piglets per group). Within each group, 3 replicates (pens) of 24 piglets (12 male and 12 female) were used. From Day 1 up to Day 14, doxycycline was added to the feed at different inclusion levels. Pigs in Group UC were untreated controls. Pigs in Groups DOX-50, DOX-125 and DOX-250 received medicated feed at 50, 125 and 250 mg doxycycline/kg of feed, respectively. The test product was Pulmadox[®]50, Drexime (Virbac S.A., France), containing 50 g doxycycline per kg. Piglets were monitored daily for disease signs from Day 1 up to Day 42 and a diarrhoea score was calculated. Individual weighing of piglets was performed on Days 1, 3, 7, 10, 14, 28 and 42. Feed consumption per pen was recorded on weekly basis. Average daily gain (ADG), average daily feed intake (ADFI) and feed conversion ratio (FCR) were calculated. On Days 1 and 14, rectal swabs for PCR test were obtained from 4 piglets per pen (2 males and 2 females). More, on Day 14, 12 piglets per group (2 males and 2 females per pen) were randomly slaughtered and histopathological examinations of intestines were performed. Data were subjected to a one-way analysis of variance using the GLM procedure of SAS (version 8.1 for Windows, 2000). Duncan's multiple range test was used to compare means and Fisher's chi-square analysis to compare percentages.

Results and Discussion

Results are presented in Tables 1 to 5. No significant differences were noticed among the groups relative to piglet mortality, nor to ADFI. The benefit from in-feed doxycycline for the control of ileitis in weaners was clearly shown. As a result of the reduction of morbidity due to PE (diarrhoea score), the zootechnical parameters were significantly improved, best results being obtained at 250 ppm doxycycline. Infected pigs are the normal source of infection as they shed the organism in faeces. By lowering the intestinal prevalence of *L. intracellularis*, the use of in-feed doxycycline limits its shedding, and may contribute in the reduction of the risks of PE outbreaks.

Table 1. Results from laboratory examinations during the trial

Examination	Number of positive samples / total samples examined (%)			
	UC	DOX-50	DOX-125	DOX-250
PCR in rectal swab				
Day 1	6/12 (50.0%)	7/12 (58.3%)	6/12 (50.0%)	7/12 (58.3%)
Day 14	8/12 (66.7%)	6/12 (50.0%)	4/12 (33.3%)	2/12 (16.7%)*
Histopathology				
Warthin-Starry silver	7/12 (58.3%)	6/12 (50.0%)	5/12 (41.7%)	2/12 (16.7%)*
Modified Ziehl-Neelsen	8/12 (66.7%)	6/12 (50.0%)	5/12 (41.7%)	2/12 (16.7%)*

* Treatment (DOX 07) for a lower percentage in (DOX-250) group

Table 2. Mean diarrhoea score (± SD) at each period

Period	Experimental group			
	UC	DOX-50	DOX-125	DOX-250
Days 1-14	1.00 ^a ± 0.07	0.88 ^a ± 0.04	0.77 ^a ± 0.06	0.57 ^b ± 0.07
Days 15-28	0.40 ^a ± 0.04	0.40 ^a ± 0.04	0.19 ^a ± 0.06	0.17 ^a ± 0.04
Days 29-42	0.37 ^a ± 0.07	0.17 ^b ± 0.04	0.07 ^b ± 0.05	0.07 ^b ± 0.04

*** Means in a row with different superscripts differ significantly (P<0.05)

Table 3. Mean (± SD) piglet body weight (kg) at the end of each period

Day	Experimental group			
	UC	DOX-50	DOX-125	DOX-250
Day 1	7.28 ^a ± 0.65	7.24 ^a ± 0.63	7.27 ^a ± 0.65	7.38 ^a ± 0.64
Day 14	10.67 ^a ± 1.08	10.81 ^a ± 1.39	11.16 ^a ± 1.12	11.66 ^b ± 1.32
Day 42	21.67 ^a ± 2.01	20.37 ^a ± 2.26	20.33 ^a ± 2.04	26.68 ^b ± 1.89

*** Means in a row with different superscripts differ significantly (P<0.05)

Table 4. Mean (± SD) piglet average body weight gain (kg) at each period

Period	Experimental group			
	UC	DOX-50	DOX-125	DOX-250
Days 1-14	0.24 ^a ± 0.06	0.27 ^a ± 0.07	0.28 ^a ± 0.08	0.29 ^a ± 0.07
Days 15-28	0.17 ^a ± 0.06	0.40 ^b ± 0.05	0.17 ^a ± 0.08	0.14 ^a ± 0.05
Days 1-42	0.19 ^a ± 0.08	0.17 ^a ± 0.05	0.17 ^a ± 0.08	0.46 ^b ± 0.04

*** Means in a row with different superscripts differ significantly (P<0.05)

Table 5. Mean (± SD) feed conversion ratio at each period

Period	Experimental group			
	UC	DOX-50	DOX-125	DOX-250
Days 1-14	1.50 ^a ± 0.08	1.49 ^a ± 0.07	1.60 ^a ± 0.11	1.51 ^a ± 0.06
Days 15-28	2.13 ^a ± 0.15	2.04 ^a ± 0.09	1.98 ^a ± 0.08	1.83 ^a ± 0.05
Days 1-42	2.05 ^a ± 0.12	1.97 ^a ± 0.10	1.87 ^a ± 0.10	1.71 ^a ± 0.03

*** Means in a row with different superscripts differ significantly (P<0.05)

References

1. Winkler JN. 1996. Doxycycline: of the Barba. Animal Nutrition Health. Veterinary Education Seminar, University of Minnesota, USA, p. 50-52.

PERCHE' LA DOXICILCINA?

SPETTRO D'AZIONE:

Patogeni digestivi(The Pig journal Maggio 2006)





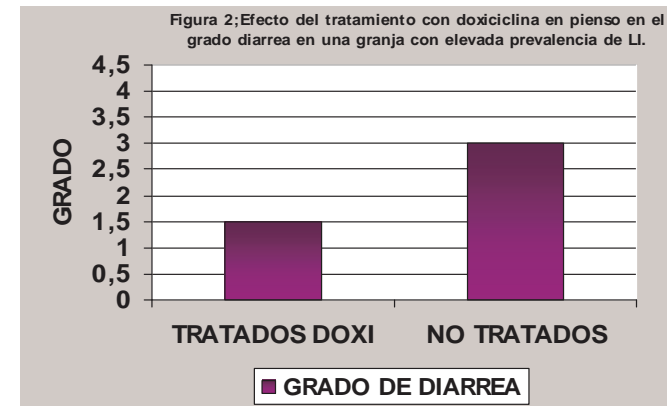
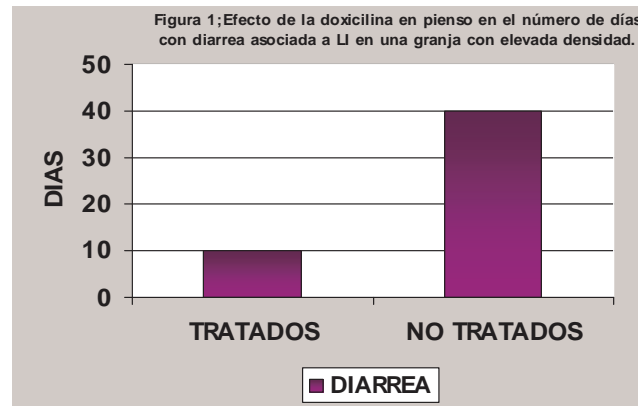
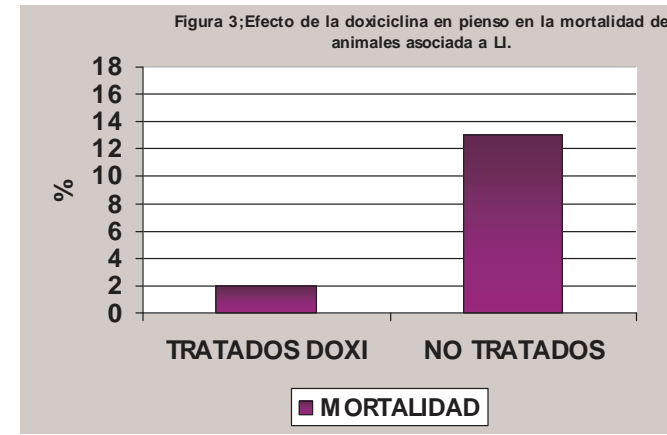
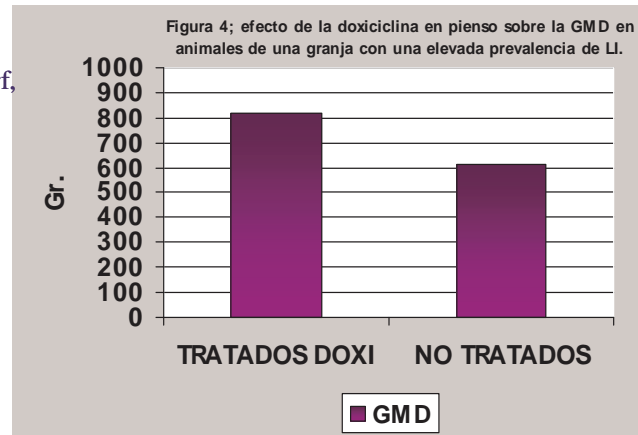
PERCHE' LA DOXICILCINA?

SPETTRO D'AZIONE:

Patogeni digestivi (The Pig journal Maggio 2006)

Effetto della doxiciclina nell'alimento, nella salute e nei risultati produttivi di un allevamento con una elevata prevalenza di Enteropatia Proliferativa Suina (PPE)

(BILKEI CONSULTING)
Bahnhofstrase 42, 8600 Dübendorf,
Switzerland.
The Pigjournal-Refereed sesion.
(2006) 57, 122-130.



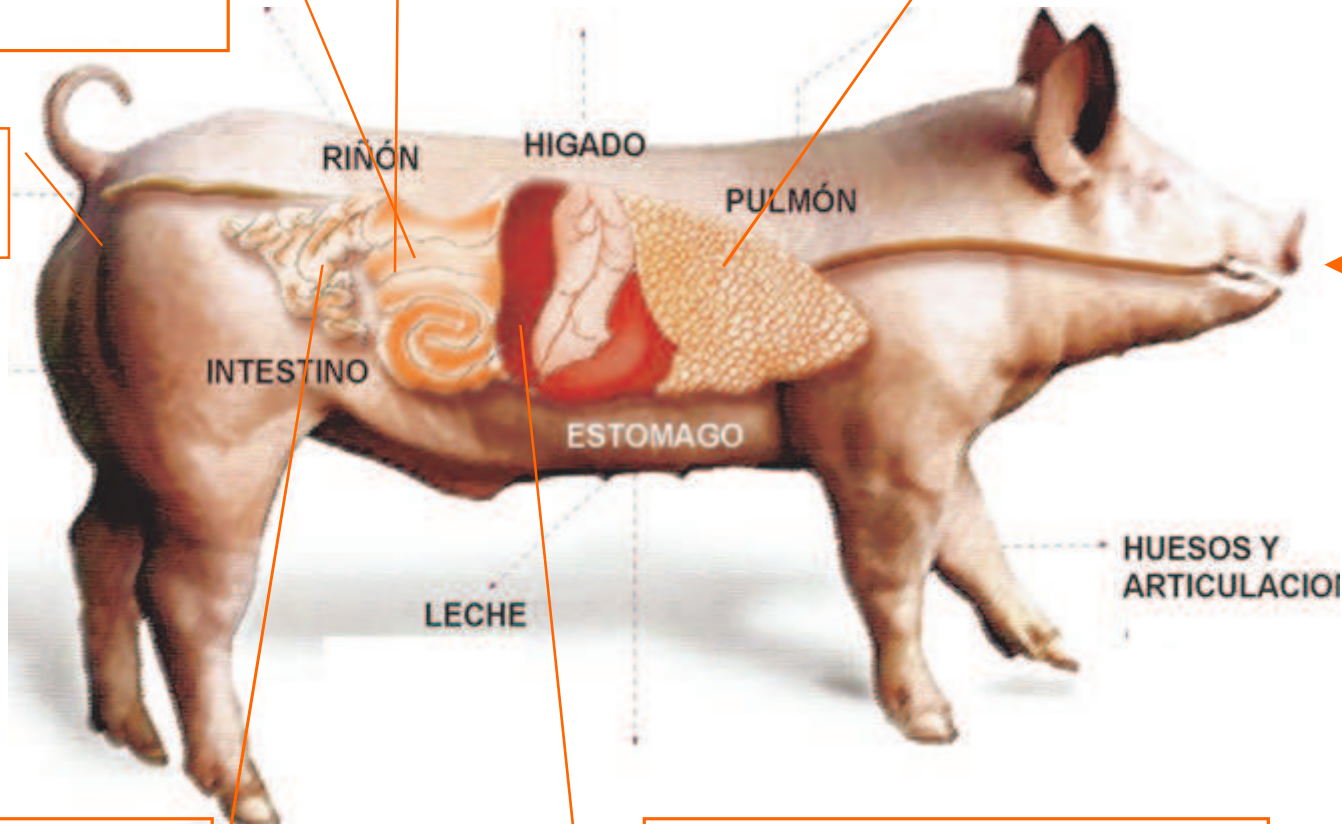
dox-a

EFETTO POST-ANTIBIOTICO:
una parte della doxiciclina si elimina senza biotransformazione ed è riassorbita nel rene e intestino.

CIRCOLAZIONE ENTERO-EPATICA:
la doxiciclina rientra nel tubo digestivo e si re-escreta per via biliare.

TROPISMO POLMONARE:
Pasteurella multocida.
Mycoplasma hyopneumoniae.
Actinobacillus pleuropneumoniae
Bordetella bronchiseptica.

ELIMINAZIONE:
per via fecale
inattivata.



TROPISMO RIPRODUTTIVO:
Brucella spp.
Chlamydia spp.
Leptospira spp.

ASSORBIMENTO:
E' molto rapida a livello dell' intestino tenue.
L'influenza dell'alimento nell' assorbimento della doxiciclina è insignificante paragonato con le altre tetracicline.



COMPARAZIONE ALTRI ABS

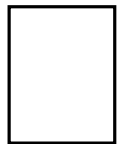
Doxiciclina verso Amoxicilina.

TIPO DI ANTIBIOTICO	<u>DOXICICLINA</u>	<u>AMOXICILINA</u>
ASPETTI FARMACOLOGICI DIFERENZIALI:	LIPOSOLUBILITA?, ELEVATA ASSORBIMENTO GASTROINTESTINALE. ASSORBIMENTO INDIPENDENTE DE LA INGESTA. TROPISMO PER TESSUTI RESPIRATORI E RIPRODUTTIVI. <u>EFETTO POSTANTIBIOTICO</u>	BUON ASSORBIMENTO DESDE EL TRATTO GASTROINTESTINALE ASSORBIMENTO INDIPENDENTE DE LA INGESTA.
POSSIBLI COMBINAZIONI CON ALTRI ANTIBIOTICI	TILOSINA,LINCOMICINA,SULFATRIMETOPRIM,VALNEMULINA,TILMICOSINA,OXIDO DE ZN-COLISTINA-NEOMICINA	OXIDO DE ZN-COLISTINA-NEOMICINA
SENSIBILITA' nei confronti di PATOGENI BATTERICI N EL SUINO:	<u>DOXICICLINA</u>	<u>AMOXICILINA</u>
<i>Mycoplasma hyopneumoniae.</i>	ALTA	BASSA
<i>Pasteurella multocida.</i>	ALTA	ALTA
<i>Bordetella bronchis�ptica.</i>	ALTA	BASSA
<i>Actinobacillus pleuropneumoniae.</i>	ALTA	ALTA
<i>Haemophilus parasuis.</i>	MEDIA	ALTA
<i>Streptococcus suis</i>	MEDIA-ALTA	ALTA
<i>Lawsonia intracelularis</i>	ALTA	BASSA
<i>Brachyspira spp</i>	MEDIA	BASSA
<i>Leptospiras spp,Clamidas spp,.Brucella spp</i>	ALTA	MEDIA
<i>Salmonella spp.</i>	MEDIA	MEDIA
ASPETTI COMMERCIALI		
TRATTAMENTO PREVENTIVO	150 PPM (+€/Tm.)	100 PPM (€/Tm.)
TRATTAMENTO CURATIVO	250 PPM (+€/Tm.)	300 PPM (€/Tm.)

<40-100%



DOXYPREX



Mantova 27 FEBBRAIO 2009



Doxyprex

Hiclato de doxiciclina(DCI)

Premezcla medicamentosa
Via oral en el pienso
Para uso veterinario

1. COMPOSIZIONE:

- Doxiciclina hiclato 10%.

2. INDICAZIONI

- Trattamento e prevenzione dei processi respiratori dei suini.

3. POSOLOGIA:

- Livello di incorporazione 2,5 kg/Tm.

4. PERIODO DE SOSPENSIONE.

- 7 giorni.



La **doxamiclina** è un antibiotico tendente alla instabilità e ha molti fattori che possono degradarla...



La **doxiciclina** è un antibiotico tendente all'instabilità sia come materia prima pura che in soluzione acquosa o mescolato nell'alimento, essa si degrada facilmente a causa di molti fattori:

- a) Cattive condizioni di stoccaggio
- b) Azione diretta di :
 - Luce e temperatura elevata
 - Ioni in soluzione . Na, Ca, Mg (durezza), Cl (clorazione eccessiva)
 - PH elevato dell'acqua (alcalinità)
 - Presenza di materia organica
 - Contatto con l'aria

Nella fabbricazione di qualsiasi specialità (idrosolubili, soluzione orali o premiscele medicamentose), il cui componente base è la **DOXICICLINA**, è imprescindibile garantire la stabilità del principio attivo.

**DOX-AL UTILIZZA UNA TECNOLOGIA BREVETTATA PER
PROTEGGERE LA DOXICICLINA DALLA SUA DEGRADAZIONE**



Aspetto fisico del prodotto:



Sacco di alluminio con tripla cappa di protezione e valvola di sicurezza.



DOXYPREX E' UNA PREMISCELA A
BASE DI **DOXICICLINA** CHE HA UN
SISTEMA DI PROTEZIONE
MOLECOLARE.

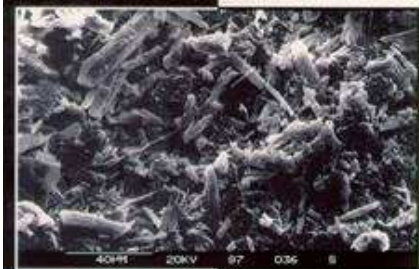
Doxyprex
Hiclato de doxiciclina(DCI)
Premezcla medicamentosa
Via oral en el pienso
Para uso veterinario

PERCHE' DOXYPREX?

Protezione Molecolare: *Bi Modal Protection*



GRANULO DI DOXYPREX



RETE ESTERNA



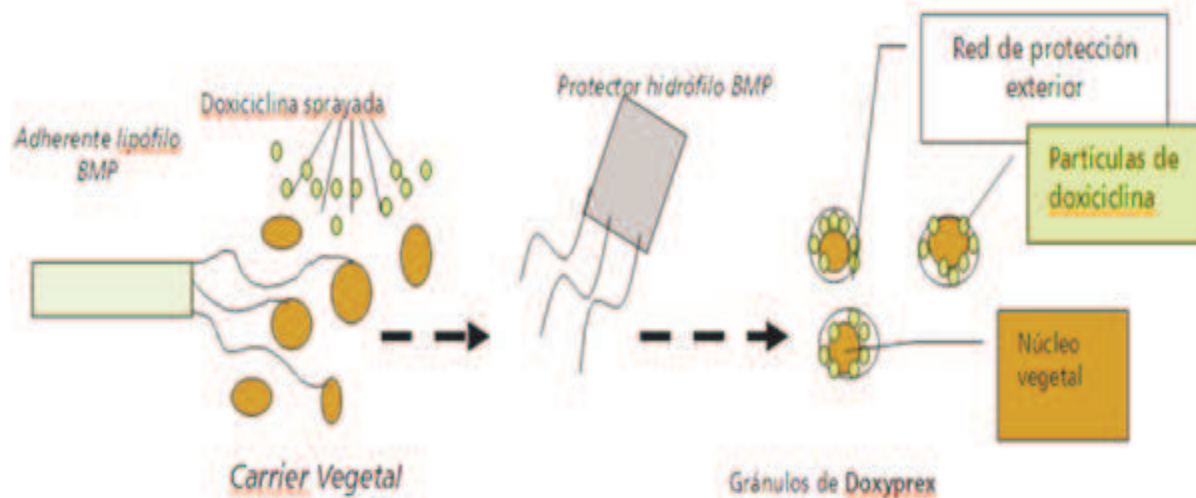
PROTEZIONE IDROFILO BMP

Doxyprex
Hiclato de doxiciclina(DCI)
Premezcla medicamentosa
Via oral en el pienso
Para uso veterinario

PERCHE' DOXYPREX?

Protezione Molecolare (BMP): *Bi Modal Protezione*

- Adesione della molecola ad un supporto centrale: **Carrier Vegetale**
- Sostanza conectora: **Aderente Lipofilo BMP.**
- Ricopertura del granulo mediante sostanza protettiva (rete esterna): **Protettivo idrofilo BMP.**



Doxyplex
Hiclato de doxiciclina(DCI)
Premezcla medicamentosa
Via oral en el pienso
Para uso veterinario



GALENICA

ALTRI VANTAGGI DELLA PRESENTAZIONE IN GRANULI:

1. Riduce la formazione di cariche elettrostatiche nel contatto con le pareti delle condutture, miscelatori e silos = **minor rischio di contaminazioni crociate.**
2. Si mescolano omogeneamente con l'alimento avendo una perfetta granulazione = **medicazione omogenea.**
3. Diminuita interazione con ioni metallici.



GALENICA

OBBIETTIVI DELLA PROTEZIONE BMP

- **Minimizzare le perdite dell'attività antibiotica:**
- **Nella premiscela: garantita 3 anni.**
 - Durante la pellettatura dell'alimento.
 - Durante lo stoccaggio dell'alimento.



GALENICA

ALTRI VANTAGGI DELLA PRESENTAZIONE IN GRANULI:

4. Minima produzione di polvere

- Implica minori rischi lavorativi per i lavoratori.
- Minor rischi di esplosioni in fabbrica.

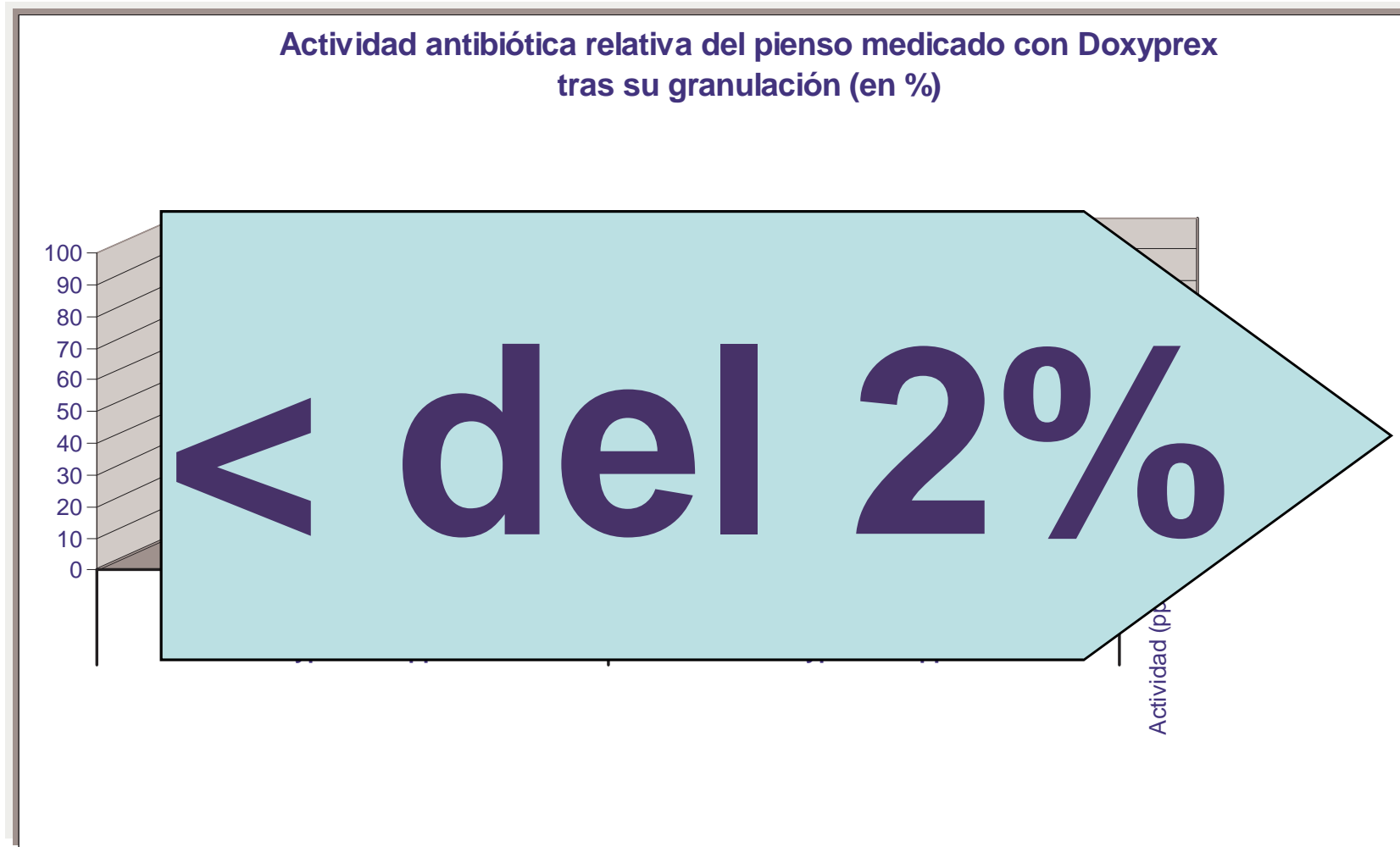
5. Palatabilità: impercettibile per i suini.

- La **doxiciclina** è amara... Abbiamo realizzato prova fino a 500 ppm con consumi normali.



GALENICA

Perdita dell'attività antibiotica dopo pellettatura





GALENICA

Perdita dell'attività antibiotica di doxiciclina stoccata nei sacchi

Actividad antibiótica relativa del pienso medicado con Doxyplex almacenado en sacos (en %)





CALCOLO DOSI DOXYPREX

☞ La dose terapeutica raccomandata della doxiciclina nel suino è di:

10-12 mg/kg di peso vivo (fino a 15 mg/kg).

☞ Come regola generale i livelli di incorporazione nell'alimento di **Doxyprex** sono di:

2,5 kg/Tm

equivalenti a **250 ppm di doxiciclina**

calcolato in base ad un consumo di

40 gr di alimento al giorno / kg pv.

**2,5 kg di DOXYPREX/TM DI ALIMENTO
EQUIVALENTE A 250 ppm**

CALCOLO DELLA DOSE:

- Dato medio di consumo di alimento e acqua nel suino.
- Quando si calcola la dose di incorporazione di **Doxyprex** è importante tener conto il consumo di alimento e acqua.

FASI ALIMENTO	Età suino (giorni)	Peso stimato (kg)	Consumo alimento giorno (kg)	Consumo acqua giorno (l)
FASE PRESTARTER	21	6	0,250	0,75
	30	8	0,350	1
	45	12	0,500	1,5
FASE STARTER	60	21	1	3
	75	30	1,250	3,5
FASE ACCRESCIMENTO	90	40	1,600	4,5
	105	47	1,850	5,5
	120	62	2,200	6,5
FASE INGRASSO	135	74	2,400	7
	150	88	2,750	7,5
	165	102	3,150	7,5
	180	115	3,400	8



COME SI STA USANDO DOXYPREX?

- **PROFILO 1: ALLEVAMENTI con SINDROME RESPIRATORIA IN SVEZZAMENTO.**
 - Allevamenti con Riniti Atrófiche regressive/progressive.
 - Allevamenti con recircolazioni vírali frequenti.(PRRS, PCV2)
 - Allevamenti con cattiva ventilazione e scarso management
 - Medicazione generale in INVERNO nei grandi allevamenti.

PROFILO 1 : ALLEVAMENTI CON PROBLEMI RESPIRATORI IN SVEZZAMENTO					
MEDICAZIONI PIU' FREQUENTI		PRESTARTER	STARTER	INGRASSO	
				ENTRATA	RESTO
	DOXYPREX	300 ppm	250 PPM	Variabile	Variabile
POSSIBILI COMBINAZIONI					
	OSSIDO di Zn	2500-3500 ppm		Dipende dai sintor	Dipende dai sintomi
	COLISTINA	80-120 ppm	80-120 ppm	Dipende dai sintor	Dipende dai sintomi
	NEOMICINA	70-140 ppm	70-140 ppm	Dipende dai sintor	Dipende dai sintomi



COME SI STA USANDO DOXYPREX?

- **PROFILO 2: ALLEVAMENTI con PROFILO RESPIRATORIO all'INGRASSO .**
 - Allevamenti con buon svezzamento che raggruppano animali multietà/ multiorigine.
 - Allevamenti con Complesso Respiratorio Suino.
 - Allevamenti con problemi di Pleuropneumonia.

PROFILO 2: Allevamenti con profilo respiratorio nell'ingrasso					
MEDICAZIONI PIU' FREQUENTEMENTE INCLUSE		PRESTARTER	STARTER	INGRASSO	
				ENTRATA	RESTO
	DOXYPREX		250 PPM	200-250 ppm	Dipende dai sintomi
POSSIBILI COMBINAZIONI					
	LINCOMICINA	?	100 ppm	100-200 ppm	150 -200 ppm
	TILOSINA	?	100 ppm	100 ppm	Dipende dai sintomi
	VALNEMULINA	?	?	75-200 ppm	Dipende dai sintomi
	TIAMULINA	?	?	100-200 ppm	Dipende dai sintomi
	TILMICOSINA	?	200 ppm	200-400 ppm	200-400 ppm



COME SI STA USANDO DOXYPREX?

- **PROFILO 3: ALLEVAMENTI con PROFILO RESPIRATORIO e DIGESTIVO IN SVEZZAMENTO ed INGRASSO**
 - Allevamenti positivi a *Lawsonia intracellularis* e/o *Brachyspira* spp.

PROFILO 3 : Allevamenti con sindrome respiratoria e digestiva					
MEDICAZIONI PIU' FREQUENTEMENTE INCLUSE		PRESTARTER	STARTER	INGRASSO	
				ENTRATA	RESTO
	DOXYPREX	300 ppm	250 PPM	150-250 ppm	Variable
POSSIBILI COMBINAZIONI					
	OSSIDO di Zn	2500-3500 ppm			
	COLISTINA	80-120 ppm	80-120 ppm	80-120 ppm	Depende síntomas
	NEOMICINA	70-140 ppm	70-140 ppm	70-140 ppm	Depende síntomas
	LINCOMICINA	?	100 ppm	100-200 ppm	Depende síntomas
	TILOSINA	?	100 ppm	100 ppm	Depende síntomas
	VALNEMULINA	?	25-75 ppm	75-200 ppm	Depende síntomas
	TIAMULINA	?	100 ppm	100-200 ppm	Depende síntomas
	TILMICOSINA	?	200-400 ppm	200-400 ppm	Depende síntomas
	TRIMETOPRIM SULFA	250-500 ppm	250-500ppm		



DOSAGGIO e COSTI INDICATIVI

PRODOTTI	COSTO KG INDICATIVO €	DOSAGGI Grammi/QUINTALE	COSTO TERAPIA €
DOXYPREX Doxiciclina 10% DOXYSOL idro Doxiciclina 20%	12,00 22,00	250 - 300	3,00 – 3,60
OSSITETRACICLINA 20%	3,50	500 - 1250	1,75 – 4,38
CLORTETRACICLINA 20%	5,00	400 - 700	2,00 – 3,50



CONCLUSIONI:

1. La **doxiciclina** presenta numerosi vantaggi farmacologici nei confronti delle altre tetraciclinae:
 - Maggior **assorbimento**.
 - Maggior **biodisponibilità**.
 - Effetto **post-antibiotico**.
2. Tenendo in conto il **COSTO-SPETTRO DI AZIONE** dobbiamo tenerla presente non solo nei processi respiratori come quelli digestivi così come quelli riproduttivi.



PERCHE' LA DOXICICLINA?

B. DOXICICLINA VERSO LE ALTRE TETRACICLINE.

- ✓ Maggior assorbimento in tutte le specie.
 - ✓ Minor livello di interferenza con gli Ioni Bivalenti (Ca, Na, Mg).
 - ✓ Minor livello di interferenza nell'assorbimento in presenza di alimento.
 - ✓ Minori effetti avversi: le altre tetracicline sono irritanti per via IM, colasso per via IV...
- Resistenze?** (minori rispetto agli altri antibiotici).
- ✓ Meccanismo di resistenza delle tetracicline associato al trasporto attivo attraverso la membrana.
 - ✓ NON nel caso della Doxiciclina.

Grazie per la Vostra attenzione.

