

15. R. NEGRI e L. RAVAIOLI. — Studio comparativo dell'attività «in vitro» tra terramicina e i più noti e recenti antibiotici nei riguardi di alcuni germi gram positivi e gram negativi.

Riassunto. — Gli AA. hanno saggiato l'attività «in vitro» dei sei più recenti antibiotici — compresa la terramicina — nei confronti di numerosi germi Gram positivi e Gram negativi interessanti la patologia umana ma soprattutto quella veterinaria.

In tale studio comparativo hanno evidenziato le specifiche attività dei singoli antibiotici sperimentati.

Résumé. — Les AA. ont essayé «in vitro» l'activité des six plus récents antibiotiques — y compris la terramycine — sur nombreux germes Gram-positifs et Gram-négatifs intéressant en pathologie humaine et surtout vétérinaire.

Dans cet étude comparé ils ont mis en évidence les activités spécifiques de chaque antibiotique soumis à l'expérience.

Summary. — The AA. have tested the activity «in vitro» of the six most recent antibiotics — including terramycin — against numerous gram-positive and gram-negative pathogenic organisms affecting man and particularly those of importance in veterinary medicine.

In this comparative study they have obtained confirmative evidence of the specific activity displayed by each antibiotic tested.

Zusammenfassung. — Die VV. haben «in vitro» die Wirkung der sechs neuesten Antibiotica — einschliesslich Terramycin — untersucht und zwar im Bezug auf den zahlreichen Gram-positiven und Gram-negativen Keime die die menschliche Pathologie und besonders die Tierheilkunde interessieren.

Durch dieses vergleichende Studium haben sie die spezifische Wirkung der einzelnen Antibiotica ermitteln können.

Sebbene l'attività degli antibiotici «in vitro» non sia sempre risultata corrispondente all'azione degli stessi «in vivo», tuttavia la conoscenza dello spettro antibiotico di una determinata sostanza è indispensabile e necessaria — a scopo orientativo — ai fini di un eventuale impiego in terapia.

E' ormai nota l'attività «in vitro» della maggior parte degli antibio-

DIAMETRO MEDIO DEGLI ALONI D'INIBIZIONE
espressi in millimetri alla concentrazione di :
TABELLA N. 1

Specie batteriche	Aureomicina		Bacitracina		Cloromicetina		Idrotiobicina		Streptomicina		Terramicina	
	10 γ	1 γ	10 γ	1 γ	10 γ	1 γ	10 γ	1 γ	10 γ	1 γ	10 γ	1 γ
Erysipelatis Suis	mm. 13 mm.	8	mm. 13 mm.	5	mm. 18 mm.	8	mm. — mm.	—	mm. 20 mm.	14	mm. 16 mm.	8
Strept. Agalactiae	» 11 »	6	» 25 »	18	» 14 »	—	» — »	—	» 10 »	—	» 15 »	8
Staphil. Oxford	» 12 »	4	» 20 »	12	» 10 »	4	» — »	—	» 18 »	12	» 13 »	5
Carbanchio R.	» 24 »	12	» 20 »	10	» 15 »	7	» — »	—	» 30 »	24	» 22 »	14
Carbanchio S.	» 21 »	15	» 20 »	10	» 19 »	7	» — »	—	» 21 »	16	» 22 »	10
Br. Abortus Bovis	» 25 »	11	» — »	—	» 26 »	11	» — »	—	» 28 »	20	» 30 »	16
Br. Melitensis	» 20 »	11	» 6 »	—	» 21 »	8	» — »	—	» 24 »	12	» 30 »	15
Br. Suis	» 28 »	20	» 8 »	6	» 30 »	13	» — »	—	» 28 »	18	» 35 »	24
Br. Buck 19	» 27 »	19	» 6 »	—	» 26 »	11	» — »	—	» 27 »	16	» 30 »	16
Past. suis	» 16 »	12	» 9 »	—	» 26 »	14	» — »	—	» 12 »	6	» 20 »	11
Past. avis	» 18 »	9	» 12 »	—	» 25 »	13	» — »	—	» 13 »	5	» 20 »	10
Past. Cuniculi	» 15 »	7	» 9 »	5	» 27 »	16	» — »	—	» 16 »	7	» 18 »	9
Actinobacillus	» 11 »	4	» — »	—	» 24 »	10	» — »	—	» 12 »	5	» 14 »	4
Coli Mastiditis	» 16 »	—	» — »	—	» 14 »	—	» — »	—	» 22 »	17	» 13 »	—
Coli 80	» 10 »	—	» — »	—	» 26 »	18	» — »	—	» 26 »	13	» 11 »	6
Salm. Colera Suis Var. K.	» 8 »	5	» — »	—	» 16 »	8	» 7 »	—	» 10 »	6	» 12 »	5
Salm. Enteriditis	» 8 »	6	» — »	—	» 18 »	6	» 6 »	—	» 20 »	11	» 10 »	4
Salm. Anatum	» 8 »	5	» 5 »	—	» 14 »	6	» 7 »	5	» 9 »	6	» 10 »	5
Salm. Pullorum	» 14 »	4	» — »	—	» 22 »	12	» — »	—	» 8 »	—	» 10 »	—
Salm. Paratiphi A.	» 10 »	—	» — »	—	» 24 »	10	» — »	—	» 10 »	—	» 12 »	6
Salm. Paratiphi B.	» 10 »	4	» — »	—	» 26 »	11	» — »	—	» 15 »	6	» 15 »	6
Salm. Tifo O.	» 8 »	—	» — »	—	» 17 »	7	» — »	—	» 20 »	10	» 8 »	5
Salm. Tifo H.	» 7 »	—	» — »	—	» 16 »	7	» — »	—	» 12 »	6	» 10 »	6
Vibrio Comma « Inaba »	» 11 »	7	» — »	—	» 24 »	9	» — »	—	» 26 »	14	» 10 »	7

tici da noi presi in esame, quali la streptomicina, la cloromicetina, l'aureomicina, mentre è poco conosciuta quella del tiosemicarbazone della p. succinilaminobenzaldeide (Idrotiobicina) ⁽¹⁾, della bacitracina ⁽²⁾ e specialmente della terramicina ⁽³⁾ ⁽⁴⁾, ultimo antibiotico scoperto in ordine cronologico.

SCOPO DEL LAVORO E TECNICA USATA.

Si è voluto pertanto confrontare e in un certo senso mettere a punto l'attività dei sopracitati antibiotici nei riguardi di un ben definito gruppo di agenti patogeni sia Gram positivi che Gram negativi, interessanti la patologia umana ma soprattutto quella veterinaria.

I germi provati — 24 in tutto — appartengono alla collezione dell'Istituto Superiore di Sanità e sono elencati nella tabella n. 1. Gli antibiotici usati sono: il solfato di diidrostreptomina, il cloroamfenicolo sintetico (cloromicetina), il cloridrato di aureomicina, il sale sodico idrato-tiosemicarbazone della p. succinilaminobenzaldeide (Idrotiobicina); la polvere di bacitracina e il cloridrato di terramicina.

La tecnica usata per saggiare l'attività dei singoli antibiotici è stata la seguente:

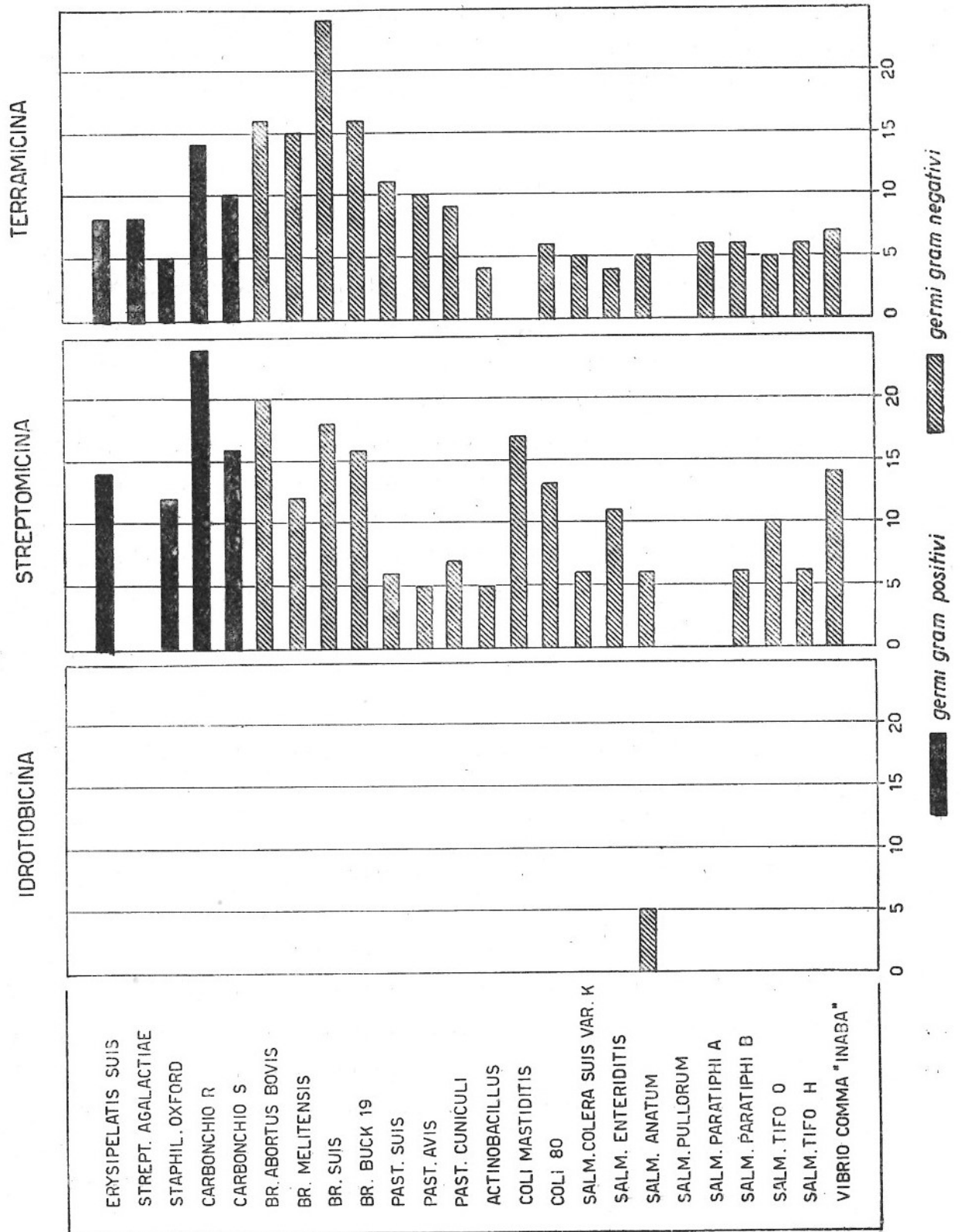
— si sono preparate diluizioni in acqua bidistillata sterile dei sei antibiotici esaminati e sono state prese in considerazione solo le diluizioni contenenti 1000 γ /cc e 100 γ /cc.

Per quanto riguarda la bacitracina facciamo presente che il nostro standard in polvere contiene 37,5 U/mgr. e pertanto, per stabilire dei valori comparativi con gli altri antibiotici presi in esame, abbiamo preferito fare il calcolo in gamma anzichè in unità anche per questo antibiotico.

— Per la determinazione dell'attività degli antibiotici furono usate piastre di agar-germi (metodo dei cilindri) ⁽⁵⁾ su cui venivano depositati — invece dei cilindri standard — dei micro-cilindri di porcellana capaci di assorbire per capillarità cc. 0,01 di soluzione antibiotica. Pertanto, le quantità di antibiotico contenute realmente nei micro-cilindri corrispondevano a 10 γ e a 1 γ .

Le piastre vennero incubate a 37°C. e la lettura fu fatta dopo 24 h.. Per ogni germe e per ogni antibiotico furono eseguite 5 prove e la media aritmetica dei diametri d'inibizione è riportata nella tabella n. 1 ed espressa in millimetri. Dal grafico comparativo (tabella 2-3), riportante i valori di inibizione ottenuti con la dose minima inibente (1 γ) si possono fare — in sintesi — per ogni antibiotico le seguenti considerazioni e conclusioni:

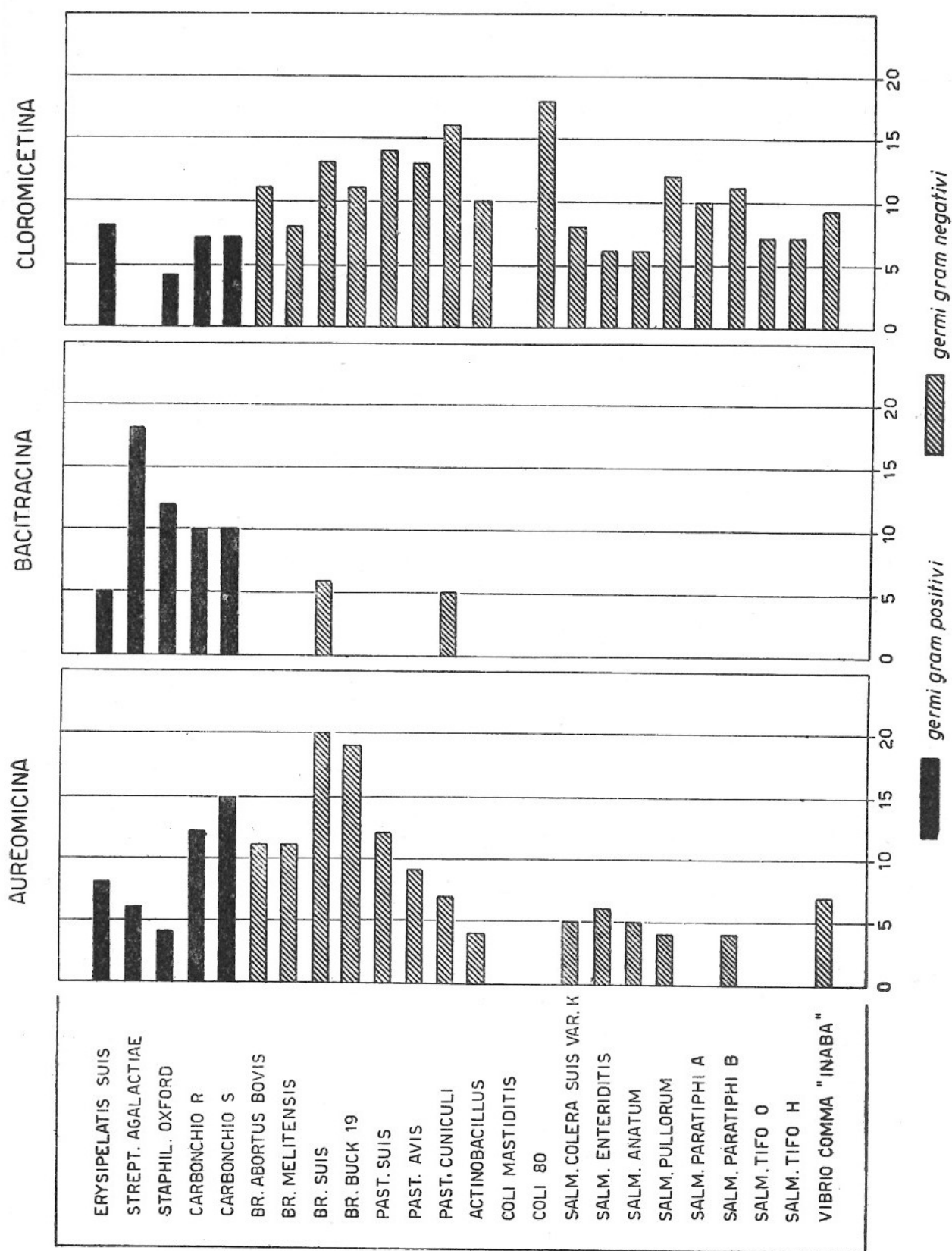
TABELLA N. 2



Aureomicina.

Discreta attività sui germi Gram positivi, con il massimo di azione nei confronti del carbonchio S; attività elettiva e spiccata su tutto il gruppo delle brucelle, scarsa azione invece sugli altri germi Gram negativi; nulla sui coli, sui due ceppi di tifo e sul paratifo A.

TABELLA N. 3



Bacitracina.

Può considerarsi attiva unicamente verso i germi gram positivi, in special modo verso lo streptococcus agalactiae. Tra i germi Gram negativi sono risultati modicamente sensibili la brucella suis e la pasteurella cuniculi.

Cloromicetina.

Discreta attività nei confronti dei germi Gram positivi, ma nessuna azione verso lo streptococcus agalactiae. Notevole azione è invece stata riscontrata verso i germi Gram negativi con il massimo di attività verso il coli 80. Nessuna azione, invece, verso il coli mastiditis. Da rilevare inoltre la notevole e specifica attività di questo antibiotico verso l'actinobacillo che conferma quanto messo in evidenza da noi in un precedente lavoro (6).

Idrotiobicina.

E' noto come la idrotiobicina venga usata per l'azione che esercita verso gli acido resistenti. Tuttavia, dato che anche la streptomycin — nata come antibiotico specifico antitubercolare — si è dimostrata in seguito attivissima anche verso numerosi germi Gram positivi e Gram negativi — abbiamo voluto pertanto vedere se anche la idrotiobicina avesse le medesime particolarità.

Come chiaramente risulta dal grafico, l'azione di questo nuovo antibiotico si può considerare nulla nei riguardi dei germi sia Gram positivi che Gram negativi alle dosi usate anche per gli altri antibiotici in questione. Una minima attività è stata dimostrata solo verso la salmonella anatum.

Streptomycin.

E' stata confermata la notevole attività di questo antibiotico sia nei confronti dei germi Gram positivi che Gram negativi. All'azione nulla verso lo streptococcus agalactiae, si contrappone una notevole attività verso gli altri germi Gram positivi, dimostrandosi superiore a quella di tutti gli altri antibiotici da noi provati, compresa la bacitracina che si può considerare attiva unicamente verso questo gruppo di germi. Sui germi gram negativi la sua azione si è esplicata con particolare evidenza sul gruppo delle brucelle e su di un coli isolato da mastite bovina sul quale nulla si è dimostrata l'azione della terramicina, dell'aureomicina, della bacitracina, della idrotiobicina e della cloromicetina, antibiotico quest'ultimo ritenuto elettivo per la enterobatteriacee.

Tale spiccata attività « in vitro » della streptomycin giustificerebbe il suo elettivo e frequente impiego in terapia, confermato dai brillanti risultati ottenuti anche recentemente nelle mastiti da coli (7).

Negativa è stata invece l'azione nei confronti delle salmonelle pullo-rum e paratiphi A.

Terramicina.

Questo antibiotico, di recentissima scoperta, e poco noto, ha dimostrato una buona attività nei confronti dei germi Gram positivi e Gram negativi da noi usati. Spiccata e notevole è l'attività verso il gruppo delle brucelle e in particolare verso la brucella suis, dimostrandosi nettamente superiore alla stessa aureomicina, considerata l'antibiotico elettivo per le brucelle.

Nulla è stata la sua azione nei confronti del coli mastiditis e della salmonella pullorum.

Roma - Istituto Superiore di Sanità - Laboratorio di Microbiologia.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) G. CAVALLINI - Il Farmaco, gennaio-febbraio (1950).
 - (²) JOHNSON B. A., ANKER H. S., MELENEY F. L. - Science, 102, 376 (1945).
 - (³) FINLAY A. C., HOBBY G. L. e Coll. - Science, 111, 85 (1950).
 - (⁴) KEEFER C. S., ADCOCK Y. D. e Coll.
TERRAMICIN - Annals of the N. J. Academy of Science, vol. 53, 2, 221, 460 (settembre 1950).
 - (⁵) FLOREY e Coll. - The Lancet, 177, 178 (1941).
HEATLEY - The Bioch. Journal, vol. I, 38, 61-65 (1944).
 - (⁶) NEGRI R., RAVAJOLI L.: Sensibilità dell'Actinobacillus Ligneresi alla cloromicetina - In corso di stampa sui rendiconti dell'Istituto Superiore di Sanità (1950).
 - (⁷) ROBIN V., CHARTON A., MORANGE R. - Recueil de Rév. Vét. (XXVI, 8, 1950).
-