

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0721546-0 A2**

(22) Data de Depósito: 19/04/2007
(43) Data da Publicação: 22/01/2013
(RPI 2194)



(51) *Int.Cl.:*
A23K 1/18
A23K 1/17
A61P 33/04

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO ALIMENTAR SUPLEMENTADA OU ÁGUA PARA BEBER PARA AVES, UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO ALIMENTAR OU ÁGUA PARA BEBER

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO ALIMENTAR SUPLEMENTADA OU ÁGUA PARA BEBER PARA AVES, UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÉUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO ALIMENTAR OU ÁGUA PARA BEBER. A presente invenção refere-se a produtos alimentícios contendo suplemento de apramicina para aves e a sua utilização para a profilaxia e/ou tratamento de histomoníase.

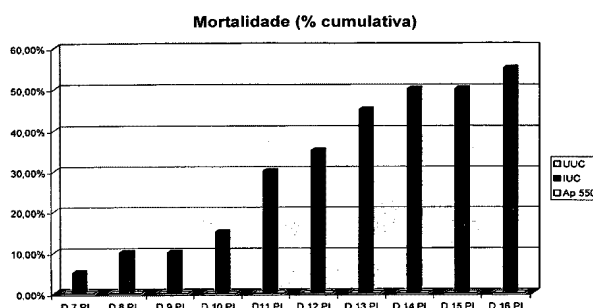
(73) **Titular(es):** POULPHARMA B.V.B.A

(72) **Inventor(es):** JEROEN DE GUSSEN

(74) **Procurador(es):** Antonio Mauricio Pedras Arnaud

(86) **Pedido Internacional:** PCT EP2007053861 de 19/04/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/128566de 30/10/2008



"COMPOSIÇÃO ALIMENTAR SUPLEMENTADA OU ÁGUA PARA BEBER PARA AVES, UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO ALIMENTAR OU ÁGUA PARA BEBER".

Campo da invenção

- 5 A presente invenção refere-se a produtos alimentícios contendo suplemento de apramicina para aves e a sua utilização para a profilaxia e/ou tratamento de histomoníase.

Antecedentes da invenção

- 10 O *histomonas meleagridis* é um protozoário parasita obrigatório de aves, provocando a grave doença histomoníase, também conhecida por entero-hepatite ou cabeça preta. A epidemiologia da doença numa população varia de surtos moderados e quiescentes a graves e
15 agudos. A histomoníase é caracterizada por animais deprimidos, perda de peso, gotejamento de fluido amarelo e lesões necróticas graves nos cecos e fígado, provocando dor, sofrimento e morte. Os perus são muito sensíveis à doença com relatórios de 100% de mortalidade num bando,
20 mas também frangos e galinhas poedeiras apresentam uma mortalidade até 20%, acompanhada por elevada morbilidade e parâmetros Zootécnicos diminuídos. Outras espécies de aves são também susceptíveis à histomoníase.

- Na natureza, a infecção de pássaros ocorre normalmente
25 por infestação do hospedeiro intermediário *Heterakis gallinarum*. O *H. gallinarum* é um nemátodo parasita cecal de aves. O *H. meleagridis* introduz-se nos ovos do nemátodo para obter protecção contra o impacto ambiental. O *H. meleagridis* é muito frágil e consegue apenas
30 sobreviver durante um período de tempo muito curto no mundo exterior, mas protegido no ovo do nemátodo, o parasita pode permanecer infeccioso durante mais tempo. Quando o verme ou ovos de verme infectados são ingeridos pelo *H. meleagridis*, estes permanecem protegidos contra
35 colheita e actividade do estômago e é libertado no ceco do hospedeiro por excreção ou digestão do verme ou larva. Após um período de reprodução no lúmen dos cecos, o

parasita penetra na parede do intestino e atravessa a corrente sanguínea até ao fígado.

No entanto, uma ave de capoeira doméstica pode ser infectada sem a presença de *H. gallinarum*. Nas capoeiras,
 5 a temperatura e condições climatéricas permitem que o *H. meleagridis* sobreviva algumas horas no ambiente. Devido à elevada densidade de aves, a probabilidade do parasita ser seleccionado pelo próximo hospedeiro é realista. A transmissão do parasita é por contacto
 10 directo da cloaca com fezes contaminadas de aves infectadas (1: McDougald & Fuller, 2005).

Os aminoglicósidos, também aminociclitóis, são um grupo de antibióticos bactericidas derivados do género *Streptomyces* ou *Micromonospora* (gentamicina e
 15 sisomicina). São compostos policatiónicos com amino-açúcares cíclicos ligados por ligações glicosídicas. Todos têm um espectro antimicrobiano semelhante, características toxicológicas e farmacocinéticas muito semelhantes (J. F. Prescott & J. Desmond Baggot:
 20 Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine. Blackwell Scientific Publications, The Merck Index, Décima Quarta Edição, Martindale, The ExtraPharmacopoeia. The Pharmaceutical Press e N. H. Booth & L. E. McDonald, Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State
 25 University Press/AMES).

A apramicina ($C_{21} H_{41} N_5 O_{11}$) (cas-37321-09-8) é um antibiótico aminoglicósido comercializado, e. g., sob o nome comercial Apralan® (ELANCO U.K.) produzido por microrganismo do Género *Streptomyces* sp. (*Sreptomyces*
 30 *tenebraius*) (Ryden R & Moore B.J. J. Antimicrob Chemother. Vol.3 p.609 (1977)). Está relacionada estruturalmente com a canamicina e a gentamicina e tem um espectro amplo de actividade bacteriana.

Foram efectuadas investigações anteriores com sucesso
 35 limitado para a utilização de apramicina como um agente quimioterapêutico para o tratamento de histomoníase em galinhas. A sua utilização *in vivo* foi considerada

ineficaz quando aplicada a 300 ppm em frangos. Foi apenas obtida alguma redução das lesões hepáticas, mas sem melhoria das lesões de histomoníase cecal ou perda de peso (2: Hu & McDougald, 2002).

- 5 Não foi observado nenhum efeito significativo do tratamento em perus (3: McDougald, 2003).

Sumário da invenção

Na experiência efectuada, a requerente verificou que o suplemento oral contínuo com uma quantidade suficiente de
 10 apramicina ou um seu sal adequado num produto alimentício, possivelmente água, ou uma composição farmacêutica, de um modo preferido, em dosagens inferiores a 1000, 900, 850 ou 800 ppm, mas superiores a 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550,
 15 600, 650, 700 ou 750 ppm, tinha um efeito significativo na

- prevenção de histomoníase,
- redução da mortalidade em aves infectadas;
- redução das lesões hepáticas e cecais.

20 A apramicina pode, e. g., ser utilizada numa quantidade entre cerca de 50 e cerca de 750 ppm, de um modo preferido, entre cerca de 100 e cerca de 700, de um modo mais preferido, entre cerca de 160 e cerca de 650 ppm ou entre cerca de 175 e cerca de 600 ppm. A dosagem
 25 preferida de apramicina ou um seu sal adequado num alimento ou composição farmacêutica ou água é de cerca de 550 ppm para obter uma profilaxia e/ou tratamento eficaz da histomoníase em animais, de um modo preferido, em perus. Quando utilizada em profilaxia, podem ser
 30 suficientes dosagens de apramicina tão baixas quanto 100-200, 100-150 ou 175-200 ppm.

A presente invenção refere-se também a uma composição farmacêutica compreendendo um veículo farmacêutico adequado e uma quantidade suficiente de apramicina ou seu
 35 sal, presente de acordo com as dosagens acima mencionadas. De um modo vantajoso, esta quantidade suficiente corresponde a um equivalente de, pelo menos,

1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ou 100 mg/dia por kg de peso corporal de animal (de um modo preferido, perus). Podem ser utilizadas dosagens de, pelo menos, 3, 4 ou 5, possivelmente, pelo menos, 10 ou mesmo 30-55 mg/dia por kg de peso corporal do animal (de um modo preferido, perus).

Esta quantidade suficiente deste antibiótico ou seu sal ou esta composição farmacêutica pode ser aplicada continuamente ao animal na alimentação ou água (de beber) ao longo do período de crescimento, desde o dia 0 até ao abate ou durante alguns intervalos críticos. Este alimento ou composição farmacêutica pode ser administrado a espécies de aves criadas para reprodução ou consumo.

De um modo vantajoso, o alimento para aves, de um modo preferido, perus, que compreende um produto alimentício adequado para aves, de um modo preferido, perus, e esta quantidade suficiente de apramicina ou seu sal é apresentada em qualquer forma sólida ou líquida.

Outro aspecto da presente invenção refere-se á utilização de uma quantidade suficiente de apramicina ou seu sal, possivelmente presente num composição alimentar (possivelmente água para beber) para a preparação de um medicamento para a profilaxia e/ou tratamento de histomoníase em aves, de um modo preferido, em perus.

Para avaliar a eficácia do tratamento da histomoníase, podem ser utilizados os seguintes parâmetros: mortalidade, avaliação da lesão cecal e hepática e excreção de novos parasitas infecciosos. É importante verificar, por monitorização dos sinais clínicos e necropsia, que a mortalidade e lesões são provocadas por *Histomonas meleagridis* e não por outro factor. As lesões podem ser avaliadas quantitativamente como uma indicação do nível de infecção. O alastramento horizontal da doença de aves infectadas para não infectadas (perus), num galinheiro, pode ser um indicador da excreção de novos parasitas invasores.

A apramicina nunca foi testada como um agente terapêutico contra histomoníase em perus. Pode ser obtido um efeito significativo, na redução da mortalidade de aves infectadas, com uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado que foi aplicado continuamente na
5 alimentação. Os perus foram inoculados intracloacalmente, assemelhando-se ao processo ingestão de água pela cloaca que é importante em condições de campo.

Hu & McDougald (2002) (4) mostraram alguma redução nas
10 classificações das lesões hepáticas em galinhas poedeiras inoculadas, quando a apramicina foi aplicada a 300 ppm na água de beber. Não foi observada nenhuma melhoria para as lesões cecais. A requerente verificou que a apramicina ou um seu sal adequado, aplicado continuamente na
15 alimentação, reduziu significativamente as classificações das lesões hepáticas e cecais em perus, a espécie de aves mais susceptível a histomoníase.

O suplemento de uma quantidade suficiente de apramicina em produtos alimentícios inclui o suplemento da
20 alimentação, água ou a administração oral de uma quantidade suficiente de uma forma sólida ou líquida contendo apramicina, proporcionando a quantidade necessária de ingestão por peso corporal por dia. A apramicina está presente e é comercializada na forma de sulfato (vendida sob o nome de Apralan (ELANCO U.K.)),
25 mas existem ou podem ser obtidas outras formas farmacêuticas. As dosagens ou concentrações preferidas não dependem da formulação na qual é apresentada uma apramicina como composto activo. A presente invenção não
30 está limitada a uma formulação de aplicação preferida de apramicina e inclui todos os sais farmacêuticos possíveis, incluindo intermediários de grau técnico e não purificados contendo apramicina ou outro antibiótico.

Outro aspecto da presente invenção refere-se a um método
35 de produção da composição alimentar suplementada (produto alimentício) para aves (de um modo preferido, para perus) de acordo com a invenção, que compreende o passo de

misturar uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado com a alimentação (para aves, de um modo preferido, para perus) ou com água e, opcionalmente, granulação da mistura resultante para obter um pó,
 5 peletes, grânulos, géis ou outras formas sólidas ou líquidas de composições alimentares ou para beber.

De um modo vantajoso, neste método, a composição compreende apramicina de grau técnico ou seu sal adequado obtido a partir de um caldo de fermentação de
 10 microrganismos que produzem apramicina. Esta apramicina de grau técnico está, de um modo preferido, presente numa formulação sólida ou formulação líquida que pode também compreender um ou mais veículo(s), adjuvante(s) ou diluente(s) compatíveis.

15 O especialista na técnica pode também seleccionar outros aminoglicósidos ou seu sal aceitável para serem utilizados para as mesmas aplicações (os mesmos métodos, com as mesmas condições (formulação, concentração,...), como mencionado acima para a apramicina. Outros exemplos
 20 de aminoglicósidos adequados obtidos de vários microrganismos são antibióticos estruturalmente relacionados.

Estes aminoglicósidos pode, mais ou menos, ser divididos em 4 classes principais:

25 1. Grupo da estreptomicina que inclui

- Estreptomicina
- Estreptomicina B
- Hidroxiestreptomicina
- Desoxidi-hidroestreptomicina

30 - Di-hidroestreptomicina

- Estreptonicozid

2. Grupo da neomicina que inclui

- Neomicina
- Undecilenato de neomicina

35 - Neamina

- Estreptonigrina

3. Grupo da canamicina que inclui as canamicinas:

- Canamicina
- Amicacina
- Arbecacina
- Dibecacina

5 as nebramicinas:

- Apramicina
- Tobramicina

as gentamicinas:

- Gentamicina
- 10 - Netilmicina
- Sisomicina

4. Grupo da espectinomicina que inclui

- Espectinomicina
- Trospectomicina

- 15 A presente invenção está também relacionada com um método de profilaxia e/ou tratamento de histomoniose em espécies de aves, que compreende o passo de administrar a aves a composição alimentar ou água (de beber) de acordo com a invenção, compreendendo um veículo farmacêutico adequado
- 20 e uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado, ou a composição alimentar ou água de acordo com a invenção, que compreende o produto alimentício para aves e uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado, de um modo preferido, à acima mencionada.
- 25 De um modo preferido, o referido método é aplicado a espécies de aves que são perus. No método de acordo com a invenção, a composição alimentar ou água é fornecida continuamente aos animais, começando desde o dia 0 até ao abate, ou durante intervalos críticos, a espécies de aves
- 30 criadas para reprodução ou consumo.

A presente invenção será descrita em maior detalhe no seguinte exemplo, em referência às figuras em anexo e tabelas apresentadas, como uma ilustração não limitante de uma forma de realização da presente invenção.

35 Breve descrição das figuras

A figura 1 representa a Mortalidade devido à histomoniose em DPI (Dias Após Inoculação); e

A figura 2 representa as Classificações Médias da Lesão na necrópsia

A figura 3 representa o Peso Médio ao D38.

EXEMPLO 1:

- 5 O objetivo do estudo foi investigar a actividade da apramicina como agente profiláctico contra uma estirpe de *Histomonas meleagridis* isolada de um surto de histomoníase em perus na Bélgica (Setembro de 2005). O antibiótico (apramicina) foi suplementado através da
10 alimentação a 550 g do produto de teste/MT da alimentação (Ap 550) nas aves desafiadas. Este grupo medicado foi comparado com um grupo Controlo Infectado Não Tratado (IUC) e um grupo Controlo Não Infectado Não Tratado (UUC).
- 15 No estudo foram incluídos setenta e cinco (75) animais machos com um dia de idade (perus jovens) e distribuídos aleatoriamente em 3 grupos de 25 animais por gaiola. Durante a totalidade do estudo (desde o dia 1 ao dia 38), o Tratamento 1 (UUC) e 2 (IUC) receberam alimentação para
20 animal (peru) convencional sem suplemento, enquanto o Tratamento 3, recebeu alimentação suplementada com sulfato de apramicina. No dia 22, os Tratamentos 2 e 3 foram inoculados intracloacalmente com *Histomonas meleagridis*. Desde esse dia, os animais foram observados
25 clinicamente todos os dias. No fim do estudo, D38, todos os restantes animais foram eutanasiados e necropsiados e as lesões classificadas no ceco e fígado.
- Todos os animais (perus) que morreram durante o período de desafio foram necropsiados para determinar a causa da
30 morte. No grupo UUC e apramicina não morreu nenhum animal, enquanto no grupo IUC morreram 14 (56%), todos devido a histomoníase. (ver Tabela 1 e Figura 1).
- As classificações das lesões são apresentadas na tabela 2 e figura 2.
- 35 Deve ser evidente que a apramicina proporciona protecção activa contra a infecção por *Histomonas meleagridis*. Não só a mortalidade pode ser prevenida como também foi

demonstrada a redução nas lesões no ceco e fígado. Além dos parâmetros clínicos, os desempenhos Zootécnicos também são melhorados. Na tabela 3 são apresentados e na figura 3 comparados os pesos do fígado no fim do estudo.

5 EXEMPLO 2:

O objetivo do estudo foi investigar a actividade de diferentes doses de apramicina para a profilaxia e/ou tratamento de histomoníase. O antibiótico (apramicina) foi suplementado através da alimentação a doses de 50 g,
10 150 g, 250 g, 350 g, 450 g e 550 g do produto de teste/MT da alimentação nas aves desafiadas. Estes grupos medicados foram comparados com um grupo Controlo Infectado Não Tratado (IUC) e um grupo Controlo Não Infectado Não Tratado (UUC).

15 Oitocentos (800) animais machos com um dia de idade (perus jovens) foram distribuídos aleatoriamente num de oito grupos de tratamento. Todos os tratamentos são replicados 5 vezes, 40 gaiolas no total, cada uma acomodando 20 animais. Durante a totalidade do estudo, o
20 Tratamento 1 (UUC) e 2 (IUC) receberam alimentação para animal (peru) convencional sem suplemento, enquanto o Tratamento 3 (50 ppm), 4 (150 ppm), 5 (250 ppm), 6 (350 ppm), 7 (450 ppm) e 8 (550 ppm) receberam alimentação suplementada com sulfato de apramicina. No dia 22, os
25 Tratamentos 2 a 8 foram inoculados intracloacalmente com *Histomonas meleagridis*. Durante o desafio, foi registada a mortalidade. No fim do estudo todos os restantes animais foram eutanasiados e necropsiados e as lesões classificadas no ceco e fígado. Durante a totalidade do
30 estudo foram também registados os parâmetros Zootécnicos.

EXEMPLO 3:

O objetivo do estudo foi investigar e comparar a actividade de diferentes aminoglicósidos para a profilaxia e/ou tratamento de histomoníase. Os
35 antibióticos (e. g., apramicina, estreptomicina, neomicina, canamicina, gentamicina, espectinomicina) foram suplementados através da alimentação com 250 g do

produto de teste/MT da alimentação nas aves desafiadas. Estes grupos medicados foram comparados com um grupo Controlo Infectado Não Tratado (IUC) e um grupo Controlo Não Infectado Não Tratado (UUC).

5 Oitocentos (800) animais machos com um dia de idade (perus jovens) foram distribuídos aleatoriamente num de oito grupos de tratamento. Todos os tratamentos são replicados 5 vezes, 40 gaiolas no total, cada uma acomodando 20 animais. Durante a totalidade do estudo, o
10 Tratamento 1 (UUC) e 2 (IUC) receberam alimentação para animal (peru) convencional sem suplemento, enquanto o Tratamento 3 (apramicina), 4 (estreptomicina), 5 (neomicina), 6 (canamicina), 7 (gentamicina) e 8 (espectinomicina) receberam alimentação suplementada com
15 250 ppm do respectivo aminoglicósido. No dia 22, os Tratamentos 2 a 8 foram inoculados intracloacalmente com *Histomonas meleagridis*. Durante o desafio, foi registada a mortalidade. No fim do estudo, todos os restantes animais foram eutanasiados e necropsiados e as lesões
20 classificadas no ceco e fígado. Durante a totalidade do estudo foram também registados os parâmetros Zootécnicos.

Tabela 1: Mortalidade devido a histomoníase em dias após inoculação (DPI)

Mortalidade (% Cumulativa)																		
	D 7 PI	D 8 PI	D 9 PI	D 10 PI	D 11 PI	D 12 PI	D 13 PI	D 14 PI	D 15 PI	D 16 PI								
UUC	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%								
IUC	5,00%	10,00%	10,00%	15,00%	30,00%	35,00%	45,00%	50,00%	50,00%	55,00%								
Ap 550	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%								

Tabela 2: Classificações médias da LESÃO na necrópsia

	Classificação do ceco	Classificação do fígado
UUC	0,36	0,00
IUC	2,39	2,09
Ap 550	0,45	0,00

Tabela 3: Peso Médio a D40

	Peso (kg)
UUC	1,07
IUC	0,95
Ap 550	1,40

Referências

- (1) L. R. McDougald & L. Fuller, 2005: Blackhead Disease in Turkeys: Direct Transmission of *Histomonas meleagridis* from Bird to Bird in a Laboratory Model. Avian Diseases 49: 328-331.
- (2) J. H. Hu S-L. R. McDougald, 2004: The efficacy of some drugs with known antiprotozoal activity against *Histomonas meleagridis* in chickens. Vet. Parasitol. 121 (3-4): 233-8
- (3) L. R. McDougald, 2003: Research on the epidemiology and pathogenecity of histomoniasis in chickens and turkeys. WPSA, Meeting of working group 10, Berlim 2003.
- (4) J. H. Hu & L. R. McDougald, 2002: Potential value of antibiotics and anticoccidials for control of blackhead (*Histomonas meleagridis*) in chicken. Resumo de comunicações de encontros simultâneos da Southern Poultry Science Society.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição alimentar suplementada ou água para beber para aves, caracterizada pelo fato de compreender um produto alimentício ou água, para beber, para aves em uma
5 quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado.
2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de incluir entre 50 e 750 ppm de apramicina, de um modo preferido, entre 175 e 600 ppm de
10 apramicina.
3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizada pelo fato de incluir uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado, equivalente a, pelo menos, 1 mg/dia por
15 quilograma de peso corporal do animal, de um modo preferido, pelo menos, 3, 4, 5 mg/dia por quilograma de peso corporal do animal, possivelmente entre 30 e 55 mg/dia por quilograma de peso corporal do animal.
4. Composição, de acordo com qualquer uma das
20 reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de apresentar em qualquer forma sólida ou líquida.
5. Utilização da composição farmacêutica, compreendendo um veículo farmacêutico adequado e uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal adequado ou da
25 composição alimentar ou de água, conforme definida em qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de ser para preparar medicamento para o tratamento e/ou a profilaxia de histomoníase em espécies de aves.
- 30 6. Utilização, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de a espécie de aves ser perus.
7. Utilização, de acordo com qualquer uma das reivindicações 5 e 6, caracterizada pelo fato de dita composição alimentar ou água ser fornecida continuamente
35 ao longo do período de crescimento, de um modo preferido, começando no dia 0 até ao abate ou durante alguns intervalos críticos, a espécies de aves criadas para

reprodução ou consumo.

8. Método para preparar a composição alimentar ou água para beber, conforme definida em com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizado pelo fato de
5 compreender o passo de misturar uma quantidade suficiente de apramicina ou um seu sal, de um modo preferido, com alimentos ou água para perus

9. Método, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de a quantidade suficiente de
10 apramicina ou seu sal adequado compreende apramicina de grau técnico obtida a partir de um caldo de fermentação de microrganismos que produzem apramicina.

10. Método, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de a apramicina de grau técnico
15 está numa formulação sólida ou formulação líquida, possivelmente com um ou mais veículo(s), adjuvante(s) ou diluente(s) compatíveis.

1/2

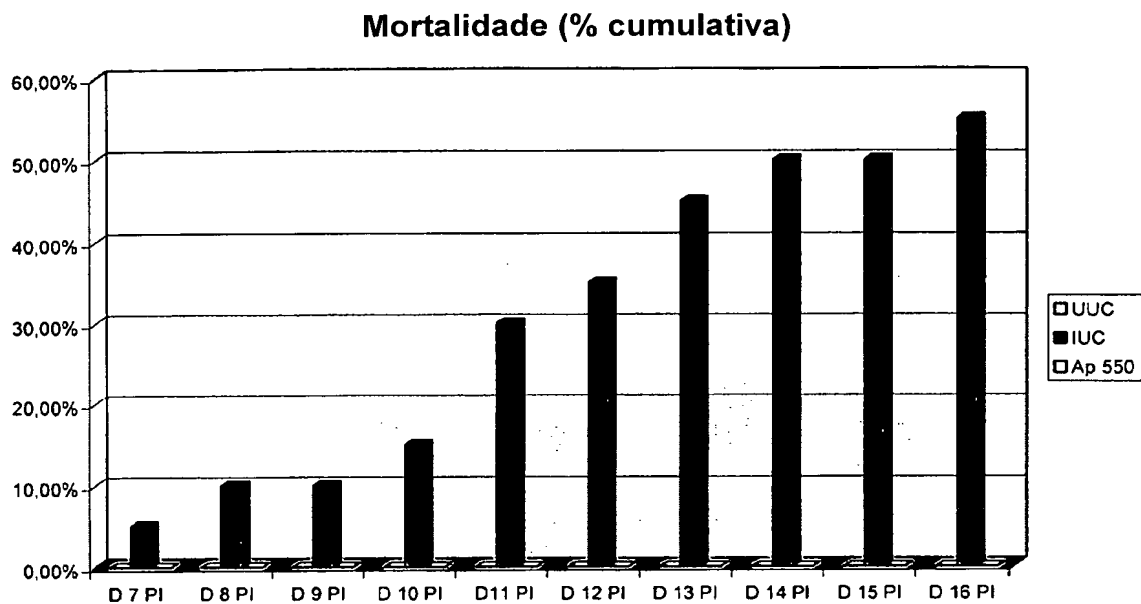


FIG.1

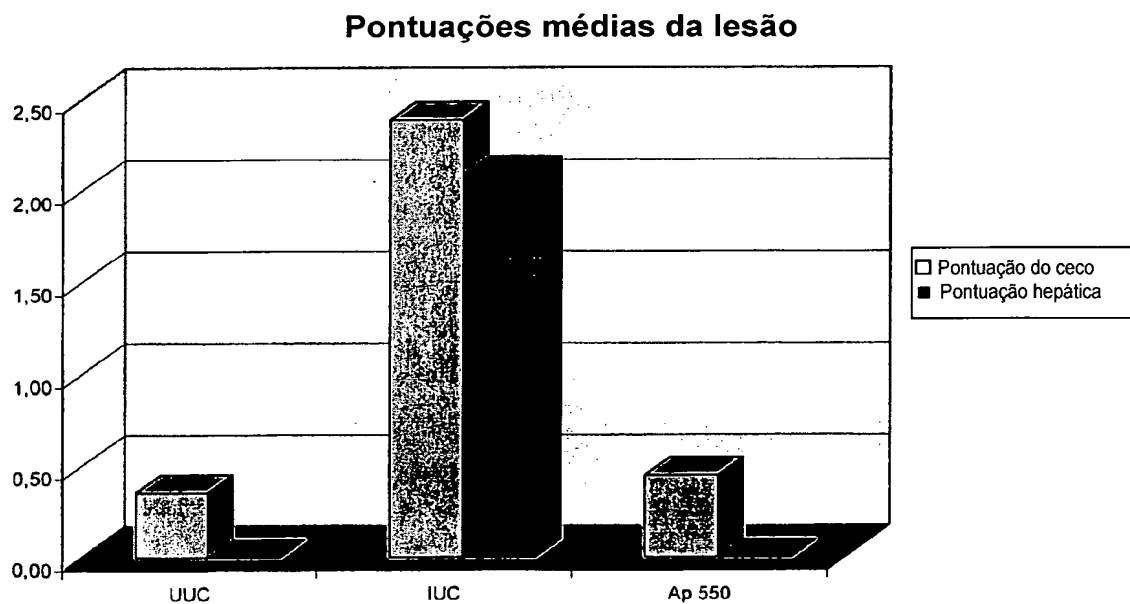


FIG.2

2/2

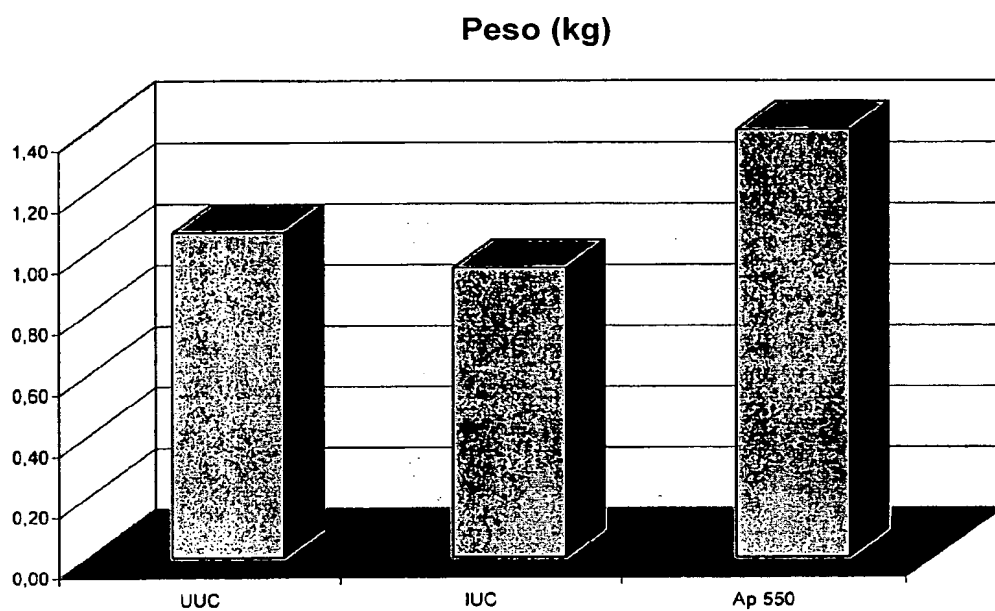


FIG.3

RESUMO

"COMPOSIÇÃO ALIMENTAR SUPLEMENTADA OU ÁGUA PARA BEBER PARA AVES, UTILIZAÇÃO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E MÉTODO PARA PREPARAR A COMPOSIÇÃO ALIMENTAR OU ÁGUA PARA BEBER".

- 5 A presente invenção refere-se a produtos alimentícios contendo suplemento de apramicina para aves e a sua utilização para a profilaxia e/ou tratamento de histomoníase.