

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷
A61K 31/351
A61P 31/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01817368.3

[43] 公开日 2004 年 1 月 21 日

[11] 公开号 CN 1469742A

[22] 申请日 2001. 10. 15 [21] 申请号 01817368. 3
[30] 优先权
[32] 2000. 10. 18 [33] GB [31] 0025556. 2
[86] 国际申请 PCT/GB01/04575 2001. 10. 15
[87] 国际公布 WO02/32233 英 2002. 4. 25
[85] 进入国家阶段日期 2003. 4. 15
[71] 申请人 埃科动物健康有限公司
地址 英国伦敦
[72] 发明人 M · J · 桑德斯

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所
代理人 徐 迅

权利要求书 1 页 说明书 13 页

[54] 发明名称 猪和家禽的疾病和传染病的治疗和预防

[57] 摘要

爱佛洛辛本身或其药学上可接受的(无毒的)衍生物(如酸加成盐)在制备治疗或预防猪和家禽的疾病和传染病的兽医用药剂中的用途。具体而言,所述可治疗的疾病和传染病是家禽的坏死性肠炎和猪的散沫花传染病、支原体疾病和猪痢疾。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 爱佛洛辛或其药学上可接受的酸加成盐的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防家禽的坏死性肠炎或猪的散沫花传染病的兽医用药剂。
2. 爱佛洛辛或其药学上可接受的酸加成盐的用途，其特征在于，用于制备以 40-150ppm 的量加到饲料中以治疗猪和家禽的支原体疾病的兽医用药剂。
3. 爱佛洛辛或其药学上可接受的酸加成盐的用途，其特征在于，用于制备治疗或预防猪痢疾的兽医用药剂。
4. 如权利要求 1-3 中任一项所示的用途，其特征在于，所示兽医用药剂是加到饲料或饮用水中的添加剂。
5. 一种家禽或猪食用的饲料，其特征在于，该饲料含有 40-120ppm 的爱佛洛辛或其药学上可接受的酸加成盐。
6. 一种用于加到动物饲料中的稳定的包衣组合物，其特征在于，该组合物含有成微粒形式的爱佛洛辛，该爱佛洛辛被聚乙烯基吡咯烷酮包衣。
7. 一种兽医用药剂，其特征在于，该药剂含有作为活性成分的爱佛洛辛与氯四环素或土霉素的混合物。
8. 如权利要求 7 所述的兽医用药剂，其特征在于，该药剂含有的活性成分的重量比为 1: 5 到 1: 10。

猪和家禽的疾病和传染病的治疗和预防

本发明涉及抗生素在治疗和预防动物，尤其是猪和家禽的疾病或传染病中作为兽医用药剂的用途。

猪和家禽，尤其是集中饲养或大规模饲养的家禽，易于患上各种疾病或传染病，或者存在这样的风险，如猪和家禽中的支原体引起的疾病、猪中发生的散沫花(Lawsonia)传染病和猪痢疾，以及家禽中的坏死性肠炎。已提出或使用各种药剂治疗这些类型的单种疾病或传染病。这些药剂通常要么对大范围的疾病或传染病的药效不高，要么在低剂量水平不能获得好的效果。因此，例如硫粘菌素，这是一种用于治疗猪痢疾的药剂，它在治疗散沫花传染病中是无效的，并且对支原体引起的疾病也不是非常有效；红霉素，它用于抵抗支原体，但是并未报道它能抵抗猪痢疾或散沫花传染病。

令人惊讶的是，我们现已发现，目前已以高剂量治疗和控制家禽的支原体引起的疾病的已知的抗生素爱佛洛辛(aivlosin, 3-O-乙酰基-4"-O-异戊酰基-泰乐霉素)，在预防和治疗猪的散沫花传染病(回肠炎)和猪痢疾以及家禽的坏死性肠炎中也是有效的。该药物在治疗和控制猪的支原体引起的疾病以及以比迄今为止要低得多的剂量治疗和控制家禽的支原体引起的疾病中也是有效的。此外，当该药物与四环素类(尤其是氯四环素或土霉素)组合使用后，可获得协同的效果。

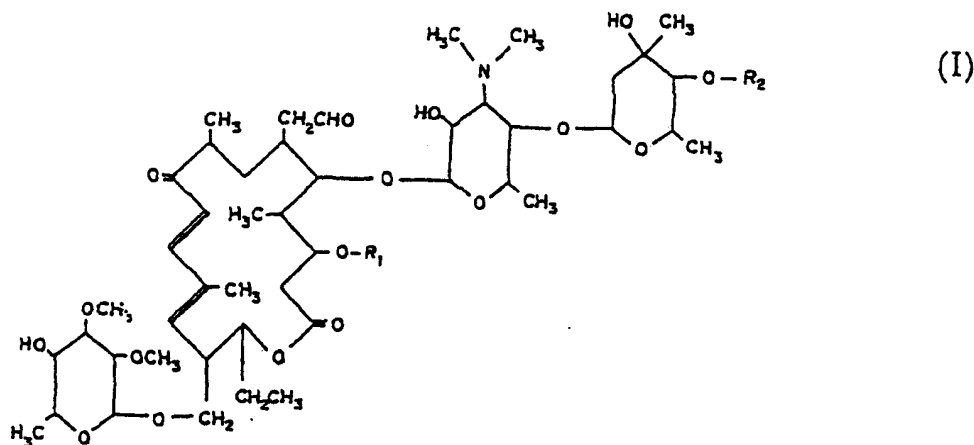
因此，本发明提供爱佛洛辛本身或者其药学上可接受的(无毒性的)衍生物(如酸加成盐)在制备治疗或预防猪的散沫花传染病或猪痢疾或者家禽的坏死性肠炎的兽医用药剂中的用途，以及治疗或控制猪的散沫花传染病或猪痢疾、或者家禽的坏死性肠炎的方法，该方法包括向猪或家禽给予有效量的爱佛洛辛或其药学上有效的衍生物。

本发明包括爱佛洛辛本身或者其药学上可接受的衍生物在制备治疗或控制猪或家禽的支原体引起的疾病的兽医用药剂中的用途，以至少 200ppm(200g/1000kg的饲料)的量将该药剂加到饲料中；本发明还包括治疗和控制猪和家禽的支原体引起的疾病的相应方法。

本发明还包括一种兽医用药剂, 该药剂包含作为活性成分的爱佛洛辛与四环素类(尤其是氯四环素或土霉素)的混合物。

本发明还包括加到动物饲料(如给猪或家禽的饲料)中的包衣的组合物, 该组合物含有呈微粒形式的爱佛洛辛, 该爱佛洛辛被聚乙酰基吡咯烷酮包衣。

在英国专利说明书 1539907 中公开了在 3 和 4'' 位上具有酰基的爱佛洛辛衍生物以及酸加成盐, 尤其是酒石酸、乙酸、丙酸、柠檬酸、琥珀酸、盐酸、硫酸和磷酸的加成盐。在这些爱佛洛辛衍生物中, 具体公开的是 3-O-乙酰基-4''-O-异戊酰基-泰乐霉素, 这种衍生物就是现在所说的爱佛洛辛, 它的结构如下:



式中, R_1 是乙酰基, R_2 是异戊酰基。该文献中还公开了一种生产爱佛洛辛的方法, 该方法包括, 在适当的酰基供体的存在下, 采用链霉菌属(*Streptomyces*)的适当酰化微生物对泰乐霉素或者适当地部分酰化的泰乐霉素进行生化酰化, 所述链霉菌属尤其是选自耐热链霉菌(*Streptomyces thermotolerans*)(ATCC 11416)、杀真菌链霉菌针棘霉素亚属(*Streptomyces fungicidus subsp. espinomyceticus*)(ATCC 21574)、生米卡链霉菌(*Streptomyces mycarofaciens*)(ATCC 21454)和吸水链霉菌(*Streptomyces hygroscopicus*)(ATCC 21582), 所述酰基供体尤其是乙酰辅酶 A、异戊酰基辅酶 A、乙酸、异戊酸、这些酸的钾盐、钠盐或铵盐、这些酸的甲酯和乙酯、这些酸的酰胺以及 α -氧代戊酸。

所述说明书提及, 可将泰乐霉素 20 种衍生物给予人或动物, 该说明书还指出了这些衍生物抗多种革兰氏阳性菌的活性, 包括抗药的细菌, 但该文献并未具体指出这些衍生物在治疗或控制动物的具体疾病或传染病中的用途, 虽然它指出这些药物可用于人、牲畜、家养宠物、实验室用动物和家禽, 以类似于大环内酯

类抗生素药物的方式通过肠、肠胃外或局部控制传染病等。

实际上, 以其初始在日本上市的注册商品(No 4 chika AC1771)为基础的爱佛洛辛已在市场上销售一段时间了, 并且也已经证明了它在饲料中以 200-500ppm 的高剂量仅用于治疗和控制猪和家禽的支原体疾病。还没有理由推测这种药物是否适用于治疗和预防猪和家禽的其它传染病和疾病, 尤其是有效抵抗支原体疾病的其它大环内酯类抗生素(如红霉素)对猪和家禽的其它传染病(如上述提及的)并未显示出任何效果或任何显著的效果。当然, 在所有主要国家中适用的获准方案的一个特征是, 获准为具体目的而销售的兽医用药剂在没有得到单独的授权或者相关机构的批准的情况下, 不能为了任何其它具体的目的而销售或推广。因此, 这对于将已知的抗生素用于新的兽医用途反而是一种强烈的刺激。

但是, 我们现已从大量的体外和体内(动物)试验工作中发现并证实, 爱佛洛辛及其可接受的衍生物在以合理的剂量预防和治疗猪的散沫花传染病和猪痢疾(由短螺旋菌 *Brachyspira hyodysenteriae* 引起)中是有效的。大量的体外和体内(动物)试验工作还揭示并证实, 这些化合物在低剂量预防和治疗家禽和猪的支原体疾病方面是有效的。最后, 体外试验工作表明, 这些化合物在预防和治疗家禽的坏死性肠炎(由产气荚膜梭菌, *Clostridium perfringens*)所致方面也可能是有效的。

爱佛洛辛可以游离的形式存在, 为白色结晶粉末, 熔点为 180-184℃, 虽然它在正己烷和石油醚中微溶, 但它在低级醇如乙醇、酮如丙酮、醚如乙醚、酯如乙酸乙酯和芳烃如甲苯中可溶。它在 pH 在 7 左右或以下的水溶液中非常易于溶解, 但是在较高 pH 的水溶液中稍微难于溶解。因为它是一种碱性化合物, 它形成酸加成盐, 药学上可接受的这种盐的使用也包括在本发明中。形成可接受的酸加成盐的酸包括无机酸, 如盐酸、硫酸或磷酸, 和有机酸, 如酒石酸、乙酸、丙酸、柠檬酸和琥珀酸。可接受的衍生物的特殊例子是盐酸爱佛洛辛(熔点为 129-133℃)和酒石酸爱佛洛辛(熔点为 119-122℃)。这些衍生物通常比爱佛洛辛本身更能溶于水, 因此使用它们可获得配制上的优势。

根据本发明, 可以已知的方式, 通过使适当的固体或液体载体和用于所需的给药途径的赋形剂混合, 将爱佛洛辛和适当的衍生物配制成兽医用的药剂, 例如提供口服、肠或肠胃外给药用的组合物。可使用常规的成分作为载体和赋形剂, 例如用于液体制剂的水和盐水, 以及用于口服给药的固体制剂的硅质材料-氧化硅和硅酸盐(如水合的硅酸镁)、谷类产品(如大豆粉和小麦粉)和其它药学上可接受的

固体。通常，这些制剂还可含有佐剂和添加剂，如矿物质、润滑剂、防腐剂、稳定剂、增湿剂、乳化剂、缓冲液和着色剂或增香物质。在预防或控制所述疾病时，特别方便的是将爱佛洛辛或其衍生物作为添加剂加到猪或家禽的动物饲料或饮水中，但在治疗疾病时，可将它们加到可注射的溶液中，或者如果需要，将它们配制成片剂、胶囊或浆液。

可将爱佛洛辛(本身，或者其适当的衍生物，例如酸加成盐，如酒石酸的盐)配制成具有 1-10 重量%的各种效力的预混合料。用于生产这种预混合料的特别合适的组合物含有爱佛洛辛盐、填充剂(如大豆粉)和添加剂(如羟丙基纤维素)，其效力为 180-220mg/g。

为了确保爱佛洛辛在可能经高温处理成粒状或挤出形式的动物饲料中的稳定性，需要提供成微粒形式的聚乙烯基吡咯烷酮包衣的爱佛洛辛(其本身，或者其适当的衍生物，如酒石酸的酸加成盐)。合适的重量比例是活性成分：聚乙烯基吡咯烷酮为 50: 1 到 1: 1。惰性的填充剂和其它成分也可存在在这类组合物中，总的聚乙烯基吡咯烷酮浓度较佳为 0.1-10 重量%。

兽医用药剂还可含有用于治疗猪和家禽的传染病或疾病的其它活性成分，如其它的抗生素，尤其是用于该目的四环素类抗生素。从敏感性试验中我们已发现，爱佛洛辛与四环素类抗生素的共同使用与单独使用任一种抗生素以获得相同的效果的情况相比，它们两种抗生素的剂量都要相对较低。

用作饲料添加剂或直接给予的制剂的兽医用药剂可含有任何方便比例的爱佛洛辛，如 1 重量%或以下到 90 重量%或更大。液体制剂通常含有 50-90 重量%，而固体制剂通常含有 1-25 重量%。

对于猪的散沫花传染病的治疗或控制，可以 40-120ppm(重量)(即 40-120g/1000kg 的饲料)的比值给予这些药剂足够长的能成功控制或治疗该疾病的时间，如 7-14 天。例如，可使用 40-100ppm 或 50-80ppm。对于控制疾病，给予 10 天，每天 50ppm 的量通常是有效的；给予 10 天，每天 100ppm 的量则足以非常成功地治疗疾病。对于猪痢疾的治疗或控制，可使用类似的量和时间。在饲料中以 50ppm 的量给予 10 天有可能有效地预防疾病的爆发。当爱佛洛辛或其衍生物用于治疗或预防坏死性肠炎时，类似的或较低的量和时间也可能有效。

对于幼小家禽的支原体疾病的控制，可直接将爱佛洛辛制剂注射到蛋中。这还使几天大的小鸡的类胸膜肺炎微生物(PPLO)是阴性的。

试验给药的量和时间, 以治疗或控制家禽和猪的支原体疾病, 这个量和时间是惊人地低。原始的日本上市的注册商品所用的量为饲料中 200-400ppm(以重量计)的水平, 而本发明所使用的量为 200ppm 以下, 较佳是 40-150ppm 或更少, 例如在上述范围之内。

当将爱佛洛辛或其衍生物直接给予, 用于治疗和控制散沫花传染病、猪痢疾或坏死性肠炎时, 以体重为基础的给药水平可以在 1-8 mg/kg 体重/天、较佳为 1-5mg/kg 体重/天。

当将爱佛洛辛与四环素类(尤其是氯四环素或土霉素)混合使用以获得针对短螺旋菌 *Brachyspira hyodysenteriae* 或关节液枝原体(*Mycoplasma synoviae*)的协同效果时, 各成分的量可以大大减少, 例如减少到单独使用该成分时所使用的量的一半或三分之一。该化合物可含有大范围的重量比的爱佛洛辛和四环素类, 如每重量份爱佛洛辛 10 重量份或少于 10 重量份的四环素类, 尤其是 10: 1 到 5: 1 或 8: 1 到 6: 1 的重量比。

下述实施例阐述的是, 根据本发明爱佛洛辛在生产治疗或预防猪和家禽传染病的兽医用药剂或制品中的用途, 其中份为重量份。

实施例 1

将 20 份溶解在水中的爱佛洛辛 API(活性药物成分)与 80 份大豆粉混合, 然后喷干该化合物, 获得用于饲料的固体添加剂, 其中每 1000kg 含有 200kg 的爱佛洛辛活性。可将此制剂加到猪和家禽的饲料中, 以在饲料中提供每 1000kg 最终饲料 25-200g 的爱佛洛辛。

实施例 2

将 25 份 20% 爱佛洛辛与 50 份水合的硅酸镁(惰性氧化硅)、24 份小麦饲料粉和 1 份液体石蜡 EP 混合成粉末混合物, 得到用于饲料的的固体添加剂, 其中每 1000kg 含有 50kg 的爱佛洛辛。将此制剂用于猪和家禽的饲料中, 如实施例 1 所述。

实施例 3

将 5 份实施例 2 中使用的 20% 爱佛洛辛与 40 份水合的硅酸镁、54 份小麦饲

料粉和 1 份液体石蜡 EP 混合成粉末混合物，得到用于饲料的的固体添加剂，其中每 1000kg 含有 10kg 的爱佛洛辛。将此制剂用于猪和家禽的饲料中，如实施例 1 所述。

实施例 4

将爱佛洛辛溶解在水中，得到含有 80-90 % 爱佛洛辛活性的水溶液，用于猪或家禽的饮用水。可将此制剂加到饮水水中，以提供每 200 升饮用水含有 25-100g 的爱佛洛辛浓度。

实施例 5

将含有 80 % w/w 以上的爱佛洛辛酒石酸盐的爱佛洛辛 API 混合到 850kg 的批次中，该批次含有以下成分：

爱佛洛辛 API	163-169kg
羟丙基纤维素，欧洲药用级(Ph. Eur.)	8.2-8.5kg
水，欧洲药用级	800-1200 升
脱脂大豆粉	720kg

加工这个批次，在加工过程中除去水。由 HPLC 测定根据粗原料的游离碱的含量调整加入的爱佛洛辛 API，以使最终的产品其生物检测效力为 180-220mg/g。该产品(AIVLOSIN FG 200)也可以其它批次大小生产，它适用于生产 1-10 % 的各种效力的爱佛洛辛预混合料。

实施例 6

以 1000kg 批量(也可使用其它批量)生产在高温加工粒状的或挤出形式的饲料后，在动物饲料中稳定的包衣的爱佛洛辛制剂，其成分如下：

AIVLOSIN FG 200(参见实施例 5)	250.0kg
轻质状石蜡，欧洲药用级	10.0kg
小麦饲料粉	240.0kg
聚乙烯基吡咯烷酮	10.0-100.0kg
海泡石	加到 1000.0kg

试验结果

1. 散沫花传染病

猪的散沫花传染病(回肠炎或增殖性猪肠病)是由散沫花属 *Lawsonia intracellularis* 病原体引起,此病原体仅在6年前才分离得到,它停留在猪的下小肠的内壁细胞中。到目前为止,已认识到少数几种抗微生物剂能有效预防和治疗这种在世界上广泛传播且在猪饲养和哺育方面带来巨大的经济重要性的疾病。我们已经在猪体外和体内进行了大量的试验工作,这些工作显示,爱佛洛辛对于治疗这种疾病并预防其扩散到其所感染的环境之外方面是非常有效的。下表1显示我们进行的爱佛洛辛猪增殖性肠病药效研究的结果。

表 1

组别	死亡率(%) & [n]	病灶发生率(%)	病灶严重性(ins.)
对照	15.1 [3]	80.0	43.1
爱佛洛辛 50ppm	13.3 [4]	73.3	36.2
爱佛洛辛 100ppm	0	33.3*	3.15*

* 从其它组别获得的统计学上显著性 [$P < 0.001$]。

爱佛洛辛治疗组在食物摄取、增重和进食效力方面还有明显的改善。对所有这些成果参数,爱佛洛辛表现良好。

以每吨(1000kg)饲料含有 50g 的爱佛洛辛的量(50ppm)给予 10 天能有效控制该疾病,而以 100ppm 的量给予 10 天则能非常成功地治疗疾病的发作。

2. 猪痢疾

猪痢疾是由短螺旋菌 *Brachyspira hyodysenteriae* 引起的,该细菌停留在猪大肠的内腔中,在那里它隐藏在小囊中,并在粘膜上摄取食物。先前是使用硝基咪唑进行治疗,但是这些物质现在被禁止用于人将食用的动物。从截短侧耳素获得的化学物质,尤其是硫粘菌素,已用于治疗该疾病,并且过去也曾建议食用泰乐霉素,虽然今年来由于病原体对泰乐霉素的抗性不断发展的缘故,其使用已大大减少。

我们已在体外和体内测试了爱佛洛辛与硫粘菌素和泰乐霉素相比抵抗细菌的效力。体外测试的结果显示在下表 2 中(MIC 指最小抑制浓度, 即抑制所研究的短螺旋菌 *Brachyspira hyodysenteriae* 株的生长的活性成分的最小浓度, 以 mcg/ml 计)。

表 2

菌株	爱佛洛辛 MIC(mcg/ml)	泰乐霉素 MIC(mcg/ml)
PO268-07.98	12.5	>200
AF 6/80	1.55	6.25
PI8A	12.5	>200

明显的是, 在体外, 爱佛洛辛远比泰乐霉素有效得多。

我们在动物疾病模型(其中, 用细菌的致命菌株人工感染无感染的猪)中进行的测试显示, 当以 50ppm 的量的饲料给予 10 天时, 爱佛洛辛有效预防了疾病的发作, 而泰乐霉素则需要提供 21 天或更长, 硫粘菌素需要在猪存在风险的整个期间都提供。

在治疗该疾病时, 50ppm 的爱佛洛辛的表现要好于或等于硫粘菌素(在结果上)和泰乐霉素(在持续期间上)。

临床疾病的预防

组 1: 未治疗的进行免疫试验的组

组 2: 以 50ppm 的量给予 1 天的治疗组

组 3: 未进行免疫试验的未治疗组

治疗期间的结果

	临床疾病	平均每天增重	饲料转化比
组 1	45 %	未进行	未进行
组 2	0	614g	1.14
组 3	0	646g	1.18

临床发作的治疗

平均分 = 平均临床分: 0 = 正常, 6 = 垂死

治疗组	开始时的 平均分	恢复所需平 均天数	清除短螺旋菌 <i>Brachyspira</i> <i>hyodysenteriae</i> 所需的平均天数
硫粘菌素 , 100ppm, 10 天	4.0	4.4	5.8
泰乐霉素 , 100ppm, 21 天	3.7	2.1	3.0
爱佛洛辛 , 50ppm, 10 天	3.9	2.5	3.0
爱佛洛辛 , 100ppm, 10 天	3.9	2.3	3.0

3. 坏死性肠炎

坏死性肠炎是一种由产气荚膜梭菌产生的毒素引起的疾病, 这种疾病可导致肠衬里的广泛破坏, 其结果导致死亡率增加和低的生长比例。过去曾使用威里霉素和杆菌肽锌作为生长促进剂, 以控制这种疾病, 但是, 它们最近被禁止使用。目前还没有提议使用大环内酯类抗生素来治疗或控制坏死性肠炎, 也没有任何预期认为这种抗生素可能是有效的。

但是, 我们进行的体外试验显示, 爱佛洛辛抵抗产气荚膜梭菌的各种菌株要比杆菌肽锌有效得多, 如下表 3 所示。

表 3

菌株	爱佛洛辛 MIC(mcg/ml)	杆菌肽锌 MIC(mcg/ml)
410	0.078	3.125
413	0.039	6.25
412	0.039	6.25
395	0.039	3.125
378	0.039	3.125
389	0.039	1.56
392	0.039	1.56

4. 细菌对单独的爱佛洛辛和四环素类或者它们的组合的敏感性

敏感性以抑制测试细菌的生长的抗生素的最低浓度表示(mcg/ml)(MIC = 最小抑制浓度)。

短螺旋菌 Brachyspira hyodysenteriae

爱佛洛辛(AIV)和氯四环素(CTC)的组合。

菌株	CTC 的 MIC (mcg/ml)	AIV 的 MIC (mcg/ml)	CTC + AIV 的组合中各自的 MIC(mcg/ml)	
			CTC	AIV
P265-9-97	16	50	4.0	6.25
P578-6-97	16	50	8.0	12.5
P268-9-97	16	25	8.0	1.55
AF6	0.5	3.1	0.125	0.75

关节液枝原体

爱佛洛辛与氯四环素的组合。

菌株	CTC 的 MIC (mcg/ml)	AIV 的 MIC (mcg/ml)	CTC + AIV 的组合中各自的 MIC(mcg/ml)	
			CTC	AIV
173	0.78	0.031	0.1	0.015
185	0.78	0.031	0.1	0.015
211	0.39	0.062	0.1	0.031
312	3.125	0.062	0.1	0.031
wvu 1835	0.39	0.031	0.1	0.015

爱佛洛辛和土霉素(OTC)的组合。

菌株	OTC 的 MIC (mcg/ml)	AIV 的 MIC (mcg/ml)	OTC + AIV 的组合中各自的 MIC(mcg/ml)	
			OTC	AIV
173	0.39	0.031	0.1	0.015
185	0.20	0.031	0.1	0.015
211	0.39	0.062	0.1	0.031
312	0.78	0.062	0.1	0.031
wvu 1835	0.39	0.031	0.1	0.015

5. AIVLOSIN 注射剂

直接将 AIVLOSIN 注射剂注射到蛋中，以预防幼小的小鸡的支原体疾病。这种注射也使几天大的小鸡呈 PPLO(类胸膜肺炎微生物)阴性。

使用 EMBREX 卵内(IN OVO)注射系统进行下述关于 AIV 的工作。

口服的爱佛洛辛的吸收与泰乐霉素相比要好 150-200%，它渗透到靶位点的情况也是较好的。与泰乐霉素的 MIC 相比，其 MIC 得到提高。

将 40g 用水溶解的 AIVLOSIN 活性加到 1 升无菌盐水中，制得 AIVLOSIN 注射剂。

为了研究在卵内注射的 AIVLOSIN 抵抗小鸡或火鸡的支原体的效果，进行以下试验。

进行一个前导试验，以测试卵内注射的几种抗生素对孵化 18 天的蛋的毒性。以每个蛋 1、3 和 5mg 的量(0.05ml)试验爱佛洛辛，每组 25 个蛋。结果非常好。

孵化 %

1mg 为 100 %

3mg 为 95.8 % (1 个胚胎活着但不孵出小家禽)

5mg 为 100 %。

结论:

用 Aivlosin(每个蛋 4mg，为 0.05ml 盐水)注射并未影响治疗组的孵化率。

用盐水(每个蛋 0.05ml)注射也没有影响对照组的孵化率。

孵 化 率 (Gemonde)	注射**	注射 15 小时 后孵化的小鸡	注射 19 小时 后孵化的小鸡	注射 20 小时 后孵化的小鸡
治疗组(10 个 蛋)	449 小时	8	10	10
对照组(10 个 蛋)	449 小时	6	9	10

**所有的气室仍保持完整(注射前对光检查过)

孵出 3 天后小鸡的重量(在孵化场孵化后 2 天)

	雌鸡	雄鸡
	67	51
	66	69
	54	66
	65	57
	70	65
	61	60
		61
		66
		60
		61
		63
		63
		50
共计	383	792
平均	63.8	60.9