

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 1246 U1

(51) Int.Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ СВИДЕТЕЛСТВО
ЗА РЕГИСТРАЦИЯ
НА ПОЛЕЗЕН МОДЕЛ

A 23 K 1/17 (2006.01)

A 23 K 1/18 (2006.01)

A 61 K 31/7036 (2006.01)

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Заявителски № 1445
(22) Заявено на 04.06.2008
(24) Начало на действие
на регистрацията от: 05.03.2007

Приоритетни данни

(31) (32) (33)

(45) Отпечатано на 30.12.2009
(46) Публикувано в бюлетин № 12
на 30.12.2009
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от заяв. №

(66) Трансформирано от:
109831, 05.03.2007

(73) Притежател(и):
"ХЮВЕФАРМА" АД, 1407 СОФИЯ,
РАЙОН ЛОЗЕНЕЦ, БУЛ. "ДЖЕЙМС
БАУЧЕР" 33 (BG)

(72) Изобретател(и):
Koen Luc De Gussem
Aalter (BE)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Здравка Димитрова Костадинова-
Вълчева, 6000 Стара Загора,
ул. "Хаджи Димитър Асенов" 119,
офис 11

(86) № и дата на РСТ заявка:

(87) № и дата на РСТ публикация:

(54) ХРАНИ С ПАРОМОМИЦИН ЗА ДОМАШНИ И ДРУГИ ПТИЦИ

(57) Полезният модел се отнася до храни с паромомицин за домашни и други птици, намиращи приложение във ветеринарната медицина като средство за профилактика срещу заболяването хистомоноза, за намаляване хоризонталното разпространение на заболяването между заразени и контактни птици, както и за постигането на по-добри зоотехнически характеристики при отглеждането на птици. Храните съдържат в състава си от 10 до 750 ppm паромомицин, като паромомицинът е добавен под формата на сулфат или друга фармацевтично допустима сол. Храните включват както фуражи, съдържащи паромомицин, които могат да бъдат и в гранулиран вид, така и течни храни, вода или хранителни добавки, които съдържат паромомицин, и са предназначени за птици.

5 претенции

BG 1246 U1

(54) ХРАНИ С ПАРОМОМИЦИН ЗА ДОМАШНИ И ДРУГИ ПТИЦИ

Област на техниката

Полезният модел се отнася до храни с паромомицин за домашни и други птици, които намират приложение във ветеринарната медицина като средство за профилактика срещу заболяването хистомоноза, намаляване хоризонталното разпространение на заболяването между заразени и контактни птици, както и постигането на по-добри зоотехнически характеристики при отглеждането на птици.

Предшестващо състояние на техниката

Известно е използването на паромомицин като лечебно средство във ветеринарната медицина при гастро-интестинални и паразитни инфекции. Като лекарствено средство той се прилага за определен кратък период с определена дозировка.

Хистомонозата е протозойно заболяване, засягащо различни видове птици. Болестта причинява най-голяма смъртност при пуйките, като често засяга цялото стадо. При пилета-бройлери също може да се наблюдава висока смъртност и влошаване на зоотехническите параметри. Податливи на заболяването са и други видове птици, в това число пъдпъдъци, фазани, гвинейски кокошки.

Известно е лечението на болестта хистомоноза чрез използване на химиотерапевтични средства, по-специално нитрохетероциклени съединения, което е било използвано в миналото, включващо съединения производни на ентептин, нитиазин и нитроимидазоли. Например US 4,000,300 описва прилагането при лечението на болестта на производни на аминобензимидазол, US 4,046,908 описва използването на производни на бензимидазол, а US 4,025,638 на карбоалкоксиаминобензимидазол.

Известно е използването на арсенови производни, като Хистостат®, или по-специално нитарзон или 4-нитрофенил арсенова киселина. Като се има предвид, че тези съединения са канцерогенни, или използването им води до натрупване на канцерогенни продукти в тъканите на третираните животни, тяхното приложение е значително ограничено и дори забранено в Съединените Американски Щати, Европа

и други важни региони, където се отглеждат пуйки. В страните от Европейския съюз към момента няма разрешено съединение или продукт, които да се използват за лечение или профилактика на хистомоноза при пуйки и други птици. В резултат на това, има съобщения за повторно мигриране на хистомонозата към по-големите зони, в които се отглеждат домашни птици.

Известни са също опити за прилагане на кокцидиостатици (например, монензин, салиномицин, диклазурил и т.н.) през целия цикъл на развитие на домашни птици с цел предотвратяване от кокцидиоза и хистомоноза, но е доказано, че тяхното използване е безуспешно (6) по отношение на хистомонозата.

Известни са и опити, да се използва паромомицин като химиотерапевтично средство за лечение на хистомоноза. Недостатък е необходимата висока доза и необходимостта от продължително прилагане за постигане на ограничен успех (3). Установено е, че непрекъснатото включване на 1000-2000 ppm паромомицин във фуражни смеси води до намаляване до известна степен на смъртността на вече заразени птици, но при тази доза са наблюдавани токсични ефекти свързани с употребата на паромомицин - наличие на лезии и хипертрофия на черния дроб. Заразяването на птиците е извършвано чрез директно перорално въвеждане на заразени яйца от междинния гостоприемник нематода *Heterakis gallinagam*, без да е изследвано влиянието на паромомицина върху хоризонталното разпространение на инфекция от хистомоноза. Правени са и опити за използване на паромомицин, като химиотерапевтично средство при пилета-бройлери. Прилагането му *in vivo* се е оказало неефективно, когато е в концентрации 200 и 400 ppm във фуража на пилета-бройлери (4).

Известен е положителният ефект на някои антибиотици върху прираста, но в практиката аминогликозидите, се прилагат обикновено като терапевтични средства, за кратък период от време. Продължителното им прилагане не е желателно, поради странични токсични ефекти, по-специално токсичност по отношение на черния дроб.

Техническа същност на полезния модел

Същност на полезния модел са храни за домашни и други птици, към които е добавен

паромомицин. Тези храни осигуряват профилактика срещу заболяването хистомоноза, ограничават хоризонталното разпространение на болестта и водят до подобряване на зоотехническите параметри при интензивното отглеждане на домашни и други птици.

Определението на храна за птици с паромомицин е по-общо и включва както фуражи съдържащи паромомицин, които могат да бъдат и в гранулиран вид, така и течни храни, вода или хранителни добавки, които съдържат паромомицин и са предназначени за птици.

Количеството паромомицин може да варира в зависимост от различните условия на прилагане на храната в граници от 10 до 750 ppm.

Паромомицинът е аминогликозиден антибиотик, получаван чрез ферментация на микроорганизми от рода *Streptomyces* sp. Структурно е свързан с неомицина, стрептомицина и канамицина и има широк спектър на действие, включително срещу протозои, бактерии и цестоди (тении).

Паромомицинът, подобно на други аминогликозиди, най-често е под формата на сулфат. Съществуват възможности и за други видове фармацевтични форми. Като основа за сравнение на прилаганите концентрации, се използва винаги количеството паромомицин като база. По този начин, дозирането не зависи от формата, под която се намира активното вещество паромомицин.

Предмет на полезния модел са всички възможни фармацевтични соли и други производни, включително непречистени и технически междинни продукти, съдържащи паромомицин като състав на храните за домашни и други птици.

Хистомонозата, известна също като черноглавка, причинява най-голяма смъртност при пуйките, като често засяга цялото стадо. Има съобщения за сериозни епидемии във ферми с пуйки, което води до намаляване на прираста и репродуктивността на заразените птици. Заболяването може бързо да се разпространи и смъртността да достигне до 100 % в продължение на седмици. Появата на болестта при пилета-бройлери, ярки и носачки е също често срещано явление и смъртността достига до 10-20 %. Както и при други протозойни инфекции, значително се влошават някои зоотехнически показатели. Като цяло, при пилетата заболяването про-

тича толкова тежко, колкото и кокцидиозата, която вече се счита за болестно състояние, което определя икономическите и зоотехническите показатели при индустриалното птицепроизводство.

Хистомонозата се причинява от протозоя *Histomonas meleagridis*. Жизненият цикъл на паразита е сложен, като често в него се включва и междинен гостоприемник. По отношение епидемиологията на това заболяване и разпространението при различни видове птици, трябва да се имат предвид два фактора:

1) Прехвърляне на хистомонозата между птици, или от стадо на стадо, посредством междинен насочващ гостоприемник - паразитът *Heterakis gallinarum* и

2) Хоризонтално или странично предаване на хистомонозата директно от птица на птица, което дава възможност за бързо разпространение на заболяването в стадото на места, където се отглеждат пуйки или други засегнати видове, дори и без наличието на междинен гостоприемник (1).

До скоро съществуваше схващането, че предаването на болестта чрез междинен гостоприемник, нематодът *Heterakis gallinarum*, преобладава и е доминиращият начин за разпространение на заболяването при домашните птици. Епидемичното разпространение на болестта, специално при пуйките, не може да бъде обяснено само с този механизъм. Хоризонталното разпространение на хистомонозата при този вид може да се наблюдава в среда, където няма наличие на *Heterakis* sp. или други нематоди, които да служат като междинен гостоприемник.

Неотдавна (2), е доказано, че при стада от пуйки, заболяването може да се разпространи хоризонтално, посредством феномена "поглъщане на течност през клоаката". В тези случаи става преминаване на течност или суспендирани твърди частици към края на разширението или слепото черво. Преминаването се улеснява от обратното движение на урина от клоаката, предизвикано от обратна перисталтика.

При контролирани опити е доказано, че посредством този механизъм:

(i) пуйките могат да бъдат заразени с жива култура и

(ii) заболяването може ефективно да се предава хоризонтално на здрави птици чрез фекалиите на заразени птици.

Тази комбинация от различни начини на заразяване и разпространение на болестта, фактически прави невъзможно да се предскаже и контролира кинетиката на това заболяване в дадена популация. Хистомонозата може да се прояви 5 чрез различно клинично протичане на болестта: променящо се от много леко, бавно преминаващо през дадено стадо, до много остри и силни епидемични взривове, до епидемии, които засягат само една част от дадено помещение, докато 10 другата част, отделена по много примитивен начин от засегнатата, може да остане незасегната от болестта.

Феноменът на поглъщане на течност през клоаката се определя от физиологията на птичите видове и се наблюдава не само при пуйки, но също и при останалите видове птици. Независимо, че за момента хоризонталното разпространение на хистомонозата чрез поглъщане на течност през клоаката е доказано само за 20 пуйки, съществуват всички предпоставки за реализиране на този механизъм и при други видове домашни птици.

В поредица от експерименти за оценка на химически съединения като профилактични средства за предпазване от хистомоноза при пуйки, е установено, че при непрекъснатото прилагане на паромомицин във фуража, в дози от порядъка от 10 до 750 ppm е получен значителен ефект по отношение на: 30

(i) намаляване смъртността на заразените птици;

(ii) значително намаляване хоризонталното разпространение на болестта от заразени здрави птици и 35

(iii) подобряване прираста и оползотворяването на фуража, както при заразени, така и при здрави птици.

Антибиотикът е добавян постоянно във фуража от нулевия ден непрекъснато в продължение на няколко седмици през рисковия период. 40

Критериите за оценка ефективността на различни продукти срещу хистомонозата са двата главни показателя - процент на смъртността и броят на причинените лезии. Смъртността трябва да е свързана със заболяването, а не причинена от други фактори. Това се доказва въз основа на наблюдаваните клинични признаци и патологоанатомичната находка, характерни за заболяването. Патологоанатомично, уврежданията на 50

черния дроб и цекума са типична картина на заразяване с хистомоноза. Количеството на лезиите служи за оценка на степента на заболяване/заразяване.

Доказано е, че значителен ефект върху намаляване на смъртността, намаляване на хоризонталното разпространение на заболяването и повишаване прираста, се постигат при включване на количества от 250 до 750 ppm. Тези резултати са постигнати при тежки условия на заразяване със силно патогенен щам *Histomonas meleagridis*. Когато няма опасност от избухване на епидемия, или когато в околната среда има по-малко патогенни щамове *Histomonas*, необходимата доза за осигуряване на защита срещу разпространяване на болестта, може да бъде намалена в границите от 10 до 750 ppm.

Съществуват три принципни възможности за контролиране на заболяването: чрез ваксинация, лечение на заразените птици с химиотерапевтични средства и профилактика или метафилактика.

Използването на ваксини се основава на предизвикване на реакция от страна на имунната система на третираните птици срещу причинителя на болестта. Срещу причинителя на хистомонозата *Histomonas meleagridis* няма открити ваксини до момента. Има ваксини, разработени за някои подобни заболявания, например срещу кокцидиоза, причинявана от някои видове *Eimeria* sp. Имайки предвид много високата податливост на някои видове птици, по-специално пуйки, към заразяване с *Histomonas meleagridis*, има сериозно съмнение, че ваксинацията би могла да се окаже успешен подход. 35

Лечението на болестта чрез използване на химиотерапевтични средства изисква прилагането им на заболелите/заразените птици. Тъй като при птиците, отглеждани във ферми, е трудно и практически почти невъзможно разделяне на заболели от здрави птици, химиотерапевтично средство би трябвало да се приложи за цялото стадо. Успешно химиотерапевтичното средство трябва ефективно да унищожи или преустанови развитието на причиняващия заболяването микроорганизъм или паразит. Химиотерапевтичните средства се прилагат в предварително определена доза, за кратък период от време, достатъчен, за да унищожи причинителя - микроорганизъм или паразит. 50

Под профилактика се разбира прилагане на профилактично средство на здрави птици или на цяло стадо от здрави видове, преди установяване на инфекция, с цел предпазване от заразяване или разпространение на заболяването. Когато профилактичното третиране се прилага само през период, когато популацията е по-чувствителна или има по-голяма вероятност и риск за развитие на заболяването, то се нарича метафилактика. Прилагането на профилактично средство обикновено започва колкото е възможно по-рано, често в самото начало на жизнения цикъл на птиците, за да се предотврати заразяване.

Както е обяснено по-горе, намаляване на смъртността на заразени с хистомоноза птици, в резултат на прилагане на паромомицин, е наблюдавано и по-рано, но необходимата дозировка е по-висока от 1000 ppm, което е икономически неизгодно и използването на паромомицин в такава висока концентрация води до токсични ефекти, които обикновено се наблюдават при прилагане на високи дози аминокислотиди.

Установено е, че може да се постигне значителен ефект за намаляване смъртността на заразени птици, когато паромомицинът се прилага непрекъснато като добавка към храните в концентрации в граници от 10 до 750 ppm. Това може да се отдаде най-вече на използването на инокуляционен метод, който представя по-точно полевите условия, както и на експерименталната постановка за провеждане на изследването - изпитване на по-широк обхват дози и по-голям брой опитни единици.

Вторият ефект от прилагането на храните, предмет на настоящата заявка за полезен модел е намаляване на хоризонталното разпространение на болестта, т.е. предаването на заразата от заразени на здрави птици. Изследванията върху механизма разпространението на болестта до този момент са насочени върху модели на заболяването, основани на използване на *Heterakis gallinarum* като междинен преносител, защото се е считало, че това е преобладаващият механизъм за разпространение на инфекцията. Установено е, че при интензивното отглеждане на пуйки, хоризонталното разпространение на хистомонозата директно между заразени и здрави птици може да се осъществи и без наличието на междинен гостоприемник, което също може

да обясни експлозивното разпространяване на болестта. Предишни изследвания са доказали, че няма ясно изразена корелация между броя на вече заразени птици и брой новозаразени птици (5). Този факт потвърждава механизма на разпространение на болестта чрез "поемане на течност през клоаката" - заразените фекалии на една птица могат да "инокулират" с паразита голям брой птици от същото стадо.

Установено е, че храната за птици, които съдържат паромомицин в концентрации в посочените граници в полезния модел води до значително намаляване и дори може да елиминира хоризонталното разпространение на заболяването от заразени на здрави птици. Наблюдаваният ефект, свързан с дозирането показва присъствие на механизъм на действие от страна на антибиотика върху начина на предаване на хистомонозата от заразени на здрави птици, което е от особена важност при интензивното отглеждане на птици.

При използване на храна за птици, съдържаща паромомицин в определените граници е наблюдавано подобряване на зоотехническите характеристики, които се определят чрез два основни показателя: прираст и ефективност на усвояване на фуража. Прирастът представлява увеличаване на теглото на отглежданите птици. Той може да бъде подобрен, ако птицата достига по-бързо някакво предварително определено (регламентирано) тегло, или ако на края на предварително определен период птиците достигат по-голямо тегло. Ефективността на усвояване на фуража представлява съотношение между изконсумираният фураж и постигнатия за дадения период прираст. Колкото това съотношение е по-високо, толкова по-малка е ефективността от работата на фермата, тъй като за постигане на едно и също тегло, е необходим повече фураж.

Доказано е, че непрекъснатото добавяне на паромомицин във фуража на пуйки в концентрация в посочените граници, води до подобряване на показателя тегло и усвояването на фуража, както на заразени, така и на незаразени птици.

Примери за изпълнение на полезния модел

Следващите примери илюстрират ефекта от изобретението, но не го ограничават по какъвто и да е начин.

Пример 1.

Целта на настоящия опит е да се изследва чувствителността на щам *Histomonas meleagridis* щам HNA.CO.A.L1 изолиран от заразени с хистомоноза пуйки при епидемия във Франция към добавени във фуража различни концентрации паромомицин. Във фуража са включвани концентрации от 500 ppm и 1000 ppm паромомицин (както база). В проучването са включени сто и шестдесет (160) пуйчета на възраст един ден и произволно са разпределени в 4 групи по 40 птици в едно помещение.

През периода на цялото изследване (от 1-ия до 55-ия ден), група 1 е получавала стандартен фураж за пуйки без добавка (отрицателна контрола), група 2 е получавала фураж с добавка Хистостат® в концентрация 187,5 ppm нитразон и е използвана като положителна контрола. Опитните групи 3 и 4 са получавали фураж с добавка на паромомицин, съответно по 500 g на тон (т.е. 500 ppm) и 1000 g/тон фураж (т.е. 1000 ppm). На 40-ия ден, групи 1, 2, 3 и 4 са заразени през клоаката с щам HNA.CO.A.L1, изолиран от епидемия на хистомоноза при пуйки във Франция, през юли 2006. От този ден нататък птиците са наблюдавани ежедневно за клинични признаци. На 55-ия ден, всички живи/останали птици са умъртвени и са изследвани за увреждания на цекума и черния дроб.

Таблица 1 отразява случаите на смъртност, дължащи се на заболяване от хистомоноза. Ясно се забелязва, че дори ниската доза паромомицин осигурява значителна защита, в сравнение със заразената, нетретирана група.

Същото заключение може да се направи и от резултатите от оценка на лезиите, които са представени в Таблица 2.

Резултатите от този опит ясно доказват, че паромомицинът може да има предпазен ефект срещу хистомоноза, при влагането му във фуража в концентрации под 1000 ppm, например 500 ppm.

Пример 2.

Цел на проучването е да се изследва чувствителността на европейския щам *Histomonas meleagridis* към различни дози паромомицин при пуйки, прилагането му като профилактично средство и влиянието му върху хоризонталното разпространение на хистомоноза между заразени (чрез посявка) птици и незаразени (контактни) птици.

Освен това, при всички групи е изследвано влиянието на паромомицин върху прираста.

Първоначално, 750 пуйчета на еднодневна възраст 750 са разпределени произволно към една от петте третирани групи (напр. 25 птици на помещение); в половината от помещенията са поставени мъжки птици, а в останалата половина - женски:

- Третиране 1 = незаразена нетретирана контролна група (UUC);
- Третиране 2 = Заразена нетретирана контролна група (IUC);
- Третиране 3 = Заразени, 250 ppm паромомицин във фуража (P25G);
- Третиране 4 = Заразени, 500 ppm паромомицин във фуража (P50G);
- Третиране 4 = Заразени, 750 ppm паромомицин във фуража (P75G).

Забележка: дозировката на паромомицин е изчислена като сулфат. Вложените количества като база съответстват съответно на 187, 375 и 562 ppm.

Лечението чрез фуража при третираните 3, 4 и 5, започва от 1-ия и продължава до 45-ия (последния) ден на изследването. Птиците от групи 2, 3, 4 и 5 са заразени с *Histomonas meleagridis* на 29-ия ден от изследването. Птици от всички групи са изследвани за клинични признаци ежедневно от този ден (29-и) до края на проучването (45-и ден). На 29-ия ден, птиците от третираните 2, 3, 4 и 5 са заразени през клоаката, с култура от *Histomonas meleagridis* щам HNA.CO.A.L1. Този щам е изолиран от заразени с хистомоноза пуйки при епидемия във Франция през лятото на 2006 година.

За наподобяване на полеви условия и изследване на влиянието на паромомицина върху хоризонталното разпространение на болестта, са заразени по 7 пуйки от помещение. Предишни изследвания (McDougald, 2005) са доказали, че заболяването се разпространява ефективно в помещението, като се предава от заразени на здрави животни. Инокулирането е извършено със спринцовка с пластмасова тръбна част, въведена в клоаката. Единичната доза за инокулиране е 400.000 *Histomonas*. Тази процедура е повтаряна през интервал от 15 min, с оглед намаляване риска от неуспешно заразяване, поради бърза дефикация. Заразяваните птици са получавали общо по 800.000 *Histomonas*.

В Таблица 4 са отразени данните за смъртността от опита. Данните за смъртността на заразените птици са също представени графично на Фигура 1. Очевидно е, че дори най-ниската доза паромомицин осигурява намаляване на ефекта от заразяването. Съществува ясна зависимост между въздействието на заболяването върху птиците и включеното количество паромомицин. Тази тенденция се потвърждава от установените увреждания при заразените птици, отразено в Таблица 5. По-ниската степен на увреждане се изразява в намаляване на лезиите в стомашно-чревния тракт и черния дроб, при наличие на инфекция.

Важно е да се разгледа смъртността на контактните птици, дължаща се на хистомоноза. Данните за общата смъртност са отразени в Таблица 4. При заразената нетретирана група (IUC), в резултат на хоризонтално разпространение на заболяването от заразени на контактни птици, има 30 % смъртност.

При всички третирани групи, при контактните птици няма смъртност от хистомоноза, което е установено при аутопсия, чрез установяване на липса на типичните увреждания. Това показва ясно, че се елиминира хоризонталното раз-

пространение на болестта от заразени на здрави птици, какъвто е преобладаващият механизъм за поява на епидемии във ферми.

Таблица 6 показва общо данните за зоотехническите характеристики за групите от проведеният опит. Прирастът в края на експерименталния период е значителен за всички групи, третирани с паромомицин, в сравнение с нетретираните и незаразени контролни групи (UUC). Прирастът е между 15.3 % за група P25G и 31.2 % за група P75G.

Същевременно, показателят степен на усвояване на фуража, който представлява съотношението между изконсумирания фураж за единица прираст, е значително намален при групите третирани с паромомицин. Това намаление е между 7.2% за група P25G до 10.4% за група P75G.

Постиганото подобрение на зоотехническите показатели е статистически значимо и по размер е изненадващо високо, като се има предвид, че е типично при използването на антибиотици като растежни стимулатори да се постига около 5% повишаване на прираста и 5% намаляване на конверсията на фуража.

Таблицы:

Таблица 1. Пример 1: Смъртност причинена от хистомоноза

Дни след заразяване	Заразени Нетретираны Група 1 (n=28)	Заразени Третирани с Histostat® Група 2 (n=38)	Затразени, третирани с паромомицин 500 ppm, Група 3 (n=35)	Затразени, третирани с паромомицин 1000 ppm, Група 4 (n=35)
1	0	0	0	0
2	0	0	0	0
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
7	7	0	0	0
8	9	0	0	0
9	3	0	0	0
10	3	0	0	0
11	2	0	1	0
12	1	1	2	0
13	-	0	0	0
14	-	0	4	2
15	-	1	1	0
Общо	25	2	8	2
Смъртност (%)	96,15%	5,26%	22,86%	5,71%

Таблица 2. Пример 1: Оценка на лезиите след некропсия

ОПИТНА ГРУПА	Средна оценка на лезиите	
	Цекум	Черен дроб
Заразени, нетретираны Група 1	3,89	3,86
Заразени, третирани с Histostat® Група 2	1,26	1,13
Затразени, третирани с паромомидин 500 ppm, Група 3	2,11	1,77
Затразени, третирани с паромомидин 1000 ppm, Група 4	1,51	1,43

Таблица 3. Пример 1: Зоотехнически параметри

	Заразени Нетретираны Група 1	Заразени Третирани с Histostat® Група 2	Затразени, третираны с паромомидин 500 ppm, Група 3	Затразени, третираны с паромомидин 1000 ppm, Група 4
Средно тегло преди заразяване (kg) (40 дневна възраст)	1,78	1,92	2,07	2,28
Средно тегло при некропсия (kg) (55 дневна възраст)	1,44	3,20	3,09	3,60

Таблица 4. Пример 2: Обща смъртност

Дни след заразяване	UUC Група		IUC Група		P25G Група		P50G Група		P75G Група	
	Заразени птици	Контактни птици	Заразени птици	Контактни птици	Заразени птици	Контактни птици	Заразени птици	Контактни птици	Заразени птици	Контактни птици
1	няма	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0
7	-	0	1	0	1	0	0	0	0	0
8	-	0	4	1	2	0	0	0	0	0
9	-	0	6	0	4	0	0	0	0	0
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	-	1	8	5	2	0	0	0	0	0
12	-	1	3	7	2	1	1	0	1	0
13	-	1	2	7	4	0	3	0	4	0
14	-	2	4	7	3	0	6	2	1	0
15	-	2	2	1	0	0	0	0	1	0
16	-	3	0	6	2	0	0	0	1	0
Общо	-	10	30	34	20	2	10	2	8	0
Процент (%)	-	6,99	81,08	32,69	47,62	2,15	23,81	2,00	19,51	0,00

Таблица 5: Пример 2: Оценка на лезиите при некропсия на заразените птици.

Група	Цекум	Черен дроб
UUC		
IUC	3,27	3,22
P25G	2,05	2,00
P50G	0,95	0,95
P75G	0,80	0,78

Фигура 1. Пример 2: Смъртност на заразените птици в дните след заразяване (D-PI)

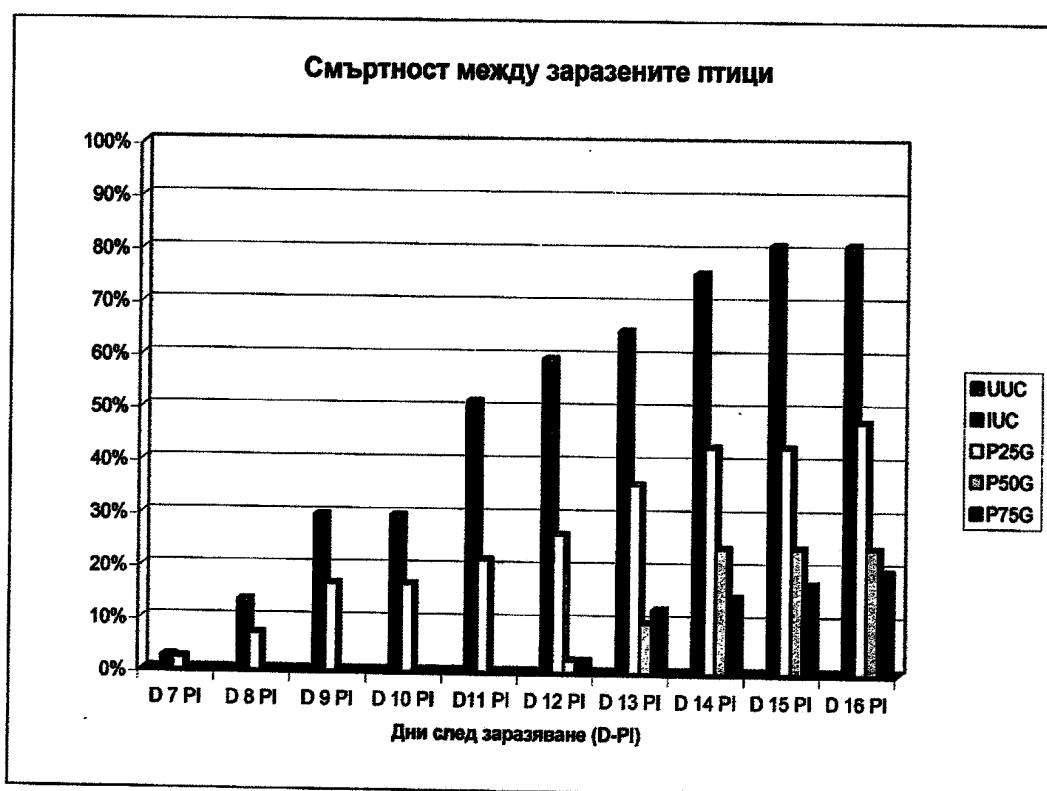


Таблица 6: Пример 2, Зоотехнические параметры

	Средно дневна конс. на фураж. 1-30 ден				Средно дневна конс. на фураж. 31-43 ден				Средно дневна конс. на фураж. 1-43 ден				Обща смъртност %	Производствен индекс	Оценка на лезите, ц.д.роб		Смъртност, 1-31 ден		Смъртност, 31-43 ден	
	Темп. ден. 30 дни	Темп. ден. 30 дни	Темп. ден. 30 дни	Темп. ден. 30 дни	Темп. ден. 31-43 ден	Темп. ден. 31-43 ден	Темп. ден. 31-43 ден	Темп. ден. 31-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден			Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден	Темп. ден. 1-43 ден
60	824	37.7	25.5	1.478	1450	96.9	48.1	2.015	55.1	32.3	1.706	10	170	0	0.01	4.7	5.6			
60	896	40.1	27.9	1.437	1553	98.5	50.5	1.950	56.9	34.7	1.640	16	179	0	0	6.7	9.8			
59	753	35.2	23.1	1.524	1347	95.3	45.7	2.085	53.3	29.9	1.783	4	161	0	0.01	2.7	1.3			
59	832	38.2	25.8	1.481	1273	84.3	33.9	2.487	51.4	28.2	1.823	41.6	90	1.05	0.85	3.3	39.4			
59	886	40.1	27.6	1.453	1361	88.2	36.5	2.416	54	30.3	1.782	45.9	91	0.96	0.79	2.7	44.2			
59	778	36.4	23.9	1.523	1184	80.4	31.3	2.569	48.9	26.2	1.866	37.3	88	1.13	0.91	4	34.6			
59	873	38.3	27.2	1.408	1672	111	61.4	1.808	59.4	37.5	1.584	23.9	180	0.7	0.63	8.7	16.7			
60	925	40.2	28.8	1.396	1789	116	66.5	1.744	61.7	40.2	1.535	32	180	0.94	0.83	12	22.3			
58	822	36.5	25.5	1.431	1555	106	56.4	1.879	57	34.8	1.638	15.7	180	0.45	0.44	5.3	11.1			
59	910	39.2	28.4	1.380	1815	121.4	69.6	1.744	63.8	40.8	1.564	13.3	226	0.28	0.29	5.3	8.3			
59	961	40.4	30.1	1.342	1908	124.8	72.9	1.712	65.2	43	1.516	12	247	0.22	0.24	4	8			
60	860	38	26.7	1.423	1723	118	66.4	1.777	62.5	38.7	1.615	14.7	206	0.34	0.34	6.7	4.6			
59	921	40.1	28.7	1.397	1902	126.6	75.5	1.677	65.6	42.9	1.529	10.7	251	0.24	0.24	5.3	5.7			
59	962	41.3	30.1	1.372	1984	130.3	78.7	1.656	67.5	44.8	1.507	9.3	269	0.25	0.25	4	5.6			
58.5	880	38.9	27.4	1.420	1820	123	72.3	1.701	63.7	41	1.554	12	232	0.24	0.24	6.7	5.9			

Претенции

1. Храни с паромомицин за домашни и други птици, характеризиращи се с това, че съдържат в състава си от 10 до 750 ppm паромомицин.

2. Храни с паромомицин за домашни и други птици съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че са в гранулирана форма.

3. Храни с паромомицин за домашни и други птици съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че паромомицина е под формата на паромомицин сулфат или друга фармацевтично допустима сол на паромомицин.

4. Храни с паромомицин за домашни и други птици съгласно претенция 1, характеризиращи се с това, че паромомицина е под формата на технически паромомицин, получен чрез директно сушене на ферментационен бульон от микроорганизъм, синтезиращ паромомицин.

5. Храни с паромомицин за домашни и други птици съгласно претенция 4, характеризиращи се с това, че техническият паромомицин е в прахообразна или гранулирана форма и съдържа един или повече съвместими ексципиенти.

2. Hu, J., L. Fuller, L. R. McDougald, 2004, Infection of turkeys with *Histomonas meleagridis* by the cloacal drop method, *Avian Diseases*, 48:746-750.

5 3. Lindquist, W. D., 1962; Some Effects of Paromomycin Sulfate on Blackhead in Turkeys, *Am. J. Vet. Res.*, vol. 23.

4. Jinghui, H., 2002.

5. Hu, J., L. Fuller, L. R. McDougald, 2005, 10 Blackhead disease in turkeys: Direct transmission of *Histomonas meleagridis* from bird to bird in a laboratory model. *Avian Diseases*, 49:328-331.

6. Hu, J. and L. R. McDougald, 2002, Effect of anticoccidials and antibiotics on the control of blackhead disease in broiler breeder pullets, *J. Appl. Poult. Res.*, 11:351-357.

7. Callait-Cardinal M. P., Leroux S., Chauve C. M., Le Pettier G. & Zenner L. 2003, Incidence of histomoniasis in turkeys in France since 2003: 20 measures of disease frequency and first approach to analysing survival data.

8. US 4,000,300.

9. US 4,046,908.

10. US 4,025,638.

25

Литература

1. McDougald, L. R. 2005, Blackhead Disease (*Histomoniasis*) in Poultry: A Critical Review, *Avian Diseases*, 49:462-476.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: К. Аничина

Пор. № 65707

Тираж: 40 СР