

(19) REPUBLIKA SRBIJA

(12) Patentni spis

(11) 49460 B



ZAVOD ZA
INTELEKTUALNU SVOJINU
BEOGRAD

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/65
A 61 K 31/635
A 61 K 31/7036
A 23 K 1/17

(21) Broj prijave: **P-230/96**
(22) Datum podnošenja prijave: **11.04.1996.**
(43) Datum objavljivanja prijave: **15.06.1999.**
(45) Datum objavljivanja patenta: **25.05.2006.**
(30) Međunarodno pravo prvenstva:
(61) Dopunski patent uz osnovni
patent broj:
(62) Izdvojen patent iz prvobitne
prijave broj:

(73) Nosilac patenta:
GALENIKA a.d.
Batajnički drum b.b.
11080 Zemun

(72) Pronalazači:
Bigović D.,
Hadžović S.,
Avakumović Đ.

(74) Zastupnik:

(54) Naziv: **HEMOTERAPEUTIK ZA PRIPREMU
U VETERINI**

(51) Int. Cl.⁷

A 61 K 31/65
A 61 K 31/635
A 61 K 31/7036
A 23 K 1/17

(57) Apstrakt:

Pronalazak se odnosi na nov hemoterapeutik, u obliku praha, koji se koristi za prevenciju i lečenje infekcija kod prasadi i živine. Preparat predstavlja smešu oksitetraciklin hidrohlorida i sulfadimidina, kojoj je dodat neomicin sulfat i laktoza kao nosač. Količina laktoze u smeši zavisi od aktivnosti antibiotika i kreće se oko 80% u odnosu na ukupnu količinu preparata. Prisustvo ugljenih hidrata doprinosi većem stepenu homogenizacije preparata, mogućnosti rastvaranja preparata u vodi, produženoj stabilnosti preparata, boljem iskorišćenju hrane

a daje mu i novu primenu – preparat služi kao energnt koji doprinosi ubrzanju rasta životinja.

YU 49460 B

OBLAST TEHNIKE NA KOJU SE PRONALAZAK ODNOSI

Pronalazak pripada oblasti izrade farmaceutskog preparata – hemoterapeutika, tačnije smeše lekovitih supstanci i nosača sa širokim spektrom antimikrobnog dejstva i vrlo v isokim profilaktičkim i terapijskim efektom u lečenju digestivnog trakta, respiratornih organa i drugih bolesti za priemnu u veterini.

Pronalazak se prema međunarodnoj klasifikaciji patenata⁵ može svrstati u klase: A 61 K 31/18, A 61 K 31/65, A 61 K 31/71, A 61 K 31/715.

DEFINISANI PROBLEM

Pronalazak novog hemoterapeutika obezbeđuje sigurno, brzo i efikasno lečenje životinja od bolsesti različitog porekla.

Izborom i komponovanjem aktivnih supstanci (njihovih međusobnim odnosa i koncentracija) kao i nosača, postignut je veliki efekat u preventivi i lečenju raznih bolesti digestivnog trakta, respiratornih i drugih organa, izazvanih gram pozitivnim i gram negativnim (aerobnim i anaerobnim mikroorganizmima), primarnim i sekundarnim bakterijskim infekcijama: salmoneloz, kolibaciloze, enterotoksemije. Takođe deluje na spirohete, rikecije i aktinomicete, što je od velikog značaja za njegovu sigurnu i efikasnu primenu u veterini, kada nije identifikovan uzročnik oboljenja (što je čest slučaj na terenu).

Pored antimikrobnog jako širokog spektra dejstva, izborom punioca (nosača) u vidu ugljenih hidrata, obezbeđen je energent za brži oporavak i rast životinja, smanjen štetni efekat stresa, kao i olakšano rastvaranje, doziranje i primena leka, individualno, preko hrane ili u vodi za piće. Preparatom se postiže i poboljšanje ukusa hrane i vode putem kojih se vrši aplikovanje leka.

Ovim pronalaskom obezbeđena je duža stabilnost preparata, bolja homogenizacija i veća resorpcija lekovitih supstanci iz digestivnog trakta, što garantuje sigurnost lečenja bolesti kod životinja.

STANJE TEHNIKE

U medicini, obzirom da najčešće, u terenskim uslovima, nije moguće brzo odrediti bakteriološku dijagnozu, u lečenju i prevenciji imaju prednost preparati koji imaju širok spektar delovanja, pošto je onda sigurnije da će se postići uspeh.

Zbog toga se ide na formulacije dva ili više antibiotika sa sulfa preparatima, vitaminima i kortizonima. Pri tome se uvek vodi računa da se kombinuju oni antibiotici koji se međusobno, po delovanju dopunjuju, odnosno, ispoljavaju sinergetsko dejstvo.

Navedene kombinacije, ranije, po pravilu, nisu mogle biti predmet patentne zaštite, sve dok nije uvedena zaštita materije.

Na tržištu, međutim, postoje mnogi preparati koji se koriste kao hemoterapeutici i koji, tipično, sadrže aktivne sastojke dispergovane, mehaničkim sredstvima, u suvom nosaču kao što je brašno ili druge mlevene žitarice. Primer jednog takvog preparata je kombinacija tilozina, u obliku fosfata, i sulfadimidina u kojoj je nosač stočno brašno.

Nedostatak ovakvih kombinacija je što se dispergovanjem aktivnih sastojaka u suvi nosač mehaničkim sredstvima, ne može dobiti jednoobrazna disperzija aktivne materije u čitavom nosaču tj. homogenizacija sastojaka je loša.

Kombinacija hlorttraciklina, benzatin benzilpenicilina i sulfadimidina ima veoma veliko indikaciono područje ali i neke nedostatke. Pre svega, resorpcija tetraciklina je svega 35%. Maksimalna koncentracija ovog

antibiotika, u organizmu životinja se postiže tek za 2 – 8 časova po davanju. I najzad, njegova primena izaziva agresivnost pri peroralnoj aplikaciji.

Osim toga, drugi aktivni sastojak – benzatin benzilpenicilin – je osetljiv na HCl u želucu a, uz to, deluje pretežno na gram-pozitivne mikroorganizme.

Kombinacija oksitetraciklina, neomicina, sulfadimidina, sulfagvanidnina i limunske kiseline deluje kako na gram-pozitivne i gram-negativne mikroorganizme tako i na spirohete, rikecije, aktinomicete i velike viruse. Međutim, ova kombinacija daje manji terapijski efekat, u odnosu na preparat prema pronalasku, zbog toga što je koncentracija aktivnih komponenti u ovom preparatu u odnosu na preparat prema pronalasku daleko manja kao i resorpcija aktivnih komponentata, zbog čega je efikasnost navedenog preparata na uzročnike resorptivnih i drugih infektivnih bolesti mnogo manja.

OPIS REŠENJA

Hemoterapeutik koji se dobija prema pronalasku predstavlja kombinaciju koja kao aktivne sastojke sadrži: sulfadimidin, neomicin u obliku sulfata i oksitetraciklin hidrohlorid dok se kao nosač, koristi neki od ugljenih hidrata kao što su laktoza, glukoza, saharoza i drugi.

Aktivne materije su tako odabrane da se:

- dopunjuju u svom spektru delovanja, što omogućava širi spektar dejstva preparata tj. delovanje na veliki broj gram-pozitivnih i gram-negativnih mikroorganizama (E. coli, Salmonella spp., Bordatella spp., Proteus spp., Pseudomonas spp., Streptococcus spp., Staphylococcus spp.) zatim spirohete, rikecije i aktinomicete.

Mehanizam delovanja odabranih aktivnih komponenti se zasniva na sledećem:

a) Sulfadimidin deluje tako što u folnoj kiselini zamenjuje p-aminobenzoevu sa kojom ima sličnu hemijsku strukturu i na taj način folna kiselina sa ugrađenim sulfonamidom ne može više služiti kao faktor rasta za mikroorganizme, te oni propadaju.

b) Neomicin sulfat i oskitetraciklin sprečavaju i koče sintezu proteina u bakterijskim ćelijama i na taj način ih uništavaju.

- postiže sumiranje resorptivnih efekata i lokalnih efekata, zahvaljujući tome što sve tri komponente imaju različit stepen resorpcije iz digestivnog trakta i to redosledom: sulfadimidin, oksitetraciklin, neomicin, što ima za posledicu primenu leka ne samo u profilaksi infekcija digestivnog trakta već i respiratornih i svih ostalih infekcija.

Uvođenjem laktoze, odnosno, nekog ugljenog hidrata (glukoza, saharoza itd.) umesto dosadašnjih biljnih nosača (integralno brašno, stočno brašno itd.), kao vodotopivog nosača, postiže se:

- veći stepen homogenizacije preparata,
- mogućnost rastvaranja praška u vodi,
- primena preparata rastvorenog u vodi putem medikatora,
- produžena stabilnost preparata,
- bolje iskorišćenje hrane a time i brži oporavak životinja od bolesti,
- energetska vrednost preparata zahvaljujući čemu se podiže snaga i vitalnost obolelih životinja.

Odnos aktivnih materija u preparatu može varirati u granicama oksitetraciklin hlorid: sulfadimidin kao 0,5 : 1,5 do 1,5 : 2,75, dok neomicin sulfata ima u količinama 2×10^6 do 5×10^6 I.J.

49460 B

Ostalo je laktoza ili neki drugi ugljeni hidrat. Procenat ugljenog hidrata u smeši zavisi od aktivnosti antibiotika i kreće se oko 80%, računajući na ukupnu količinu preparata. Postupak izrade se sastoji u spravljanju homogene smeše, u obliku praha koji se daje prasadima i živini individualno preko hrane ili u vodi za piće. Pronalazak će dalje biti opisan kroz sledeći primer izvođenja, bz namere bilo kakvog ograničenja.

Primer 1

Postupak izrade hemoterapeutika više se po fazama do potpune homogenizacije praha:

Faza I:

Sve komponente preparata prosejati kroz sito odgovarajućeg, željenog promera otvora da se dobiju iste veličine čestica (npr. 0,3 mm).

Faza II:

Odmeriti potrebne količine aktivnih upstanci takođe a odnos oksitetraciklin hidrohlorid: sulfadimidin bude 0,5 : 1,5 do 1,5 : 2,75, neomicin (u obliku sulfata) od 2×10^6 do 5×10^6 I.J.

Faza III:

Dobijenoj homogenoj masi dodati preostali deo ugljenog hidrata do 100% i nastaviti mešanje dok se ne dobije homogeni prah. Ovako dobijeni preparat daje se životinjama, odnosno prasadima i živini individualno, u hrani ili vodi za piće u potrebnim terapijskim dozama zavisno od njihove težine, vrste i stepena obolenja.

Primer 2

Kliničko ispitivanje hemoterapeutika za upotrebu u veterini obavljeno na rano odbijenoj prasadi starosti od 28-30 dana.

Ogled je trajao 20 dana – od momenta odbijanja

pa do prestanka najkritičnijeg perioda odgoja odlučene prasadi.

Formirane su četiri grupe – tri ogleadne i jedna kontrolna.

U svakoj grupi bilo je po – 128 prasadi – 64 muških i 64 ženskim životinja u grupi

Rasa – Veliki Jorkšir + Švedski Landras

Dijagnoza klinička - proliv

Simptomi – proliv profuzan sa primesama nesvarene hrane, sivo-žuto-zelene boje, životinje su iscrpljene, oči upale, promenjena boja glasa, pneumonija, T-41,2°C, kašalj.

Aplikacija i doze – sastav hemoterapeutika:

- oksitetraciklin: 20 mg/kg p.o., na 12 sati – dnevna doza 40 mg/kg
- sulfadimidin: 50 mg/kg p.o., na 12 sati – dnevna doza 100 mg/kg
- neomicin: 20 mg/kg p.o., na 12 sati – dnevna doza 40 mg/kg što odgovara 60 mg/kg neomicin sulfata

Individualna terapija – Bolesnim životinjama od proliva dato je 0,5 gr leka na kg telesne mase, na 12 sati, pomešano u hrani ili mleku koje lakše uzimaju, tretman trajao preko 4 dana

Masovna terapija

- I grupa – u hranu umešan hemoterapeutik – 2%
- II grupa – u hranu umešan hemoterapeutik – 1%
- III grupa – u hranu umešan hemoterapeutik – 0,04%
- IV grupa – u hranu umešan hemoterap. Galofak^(R) SP 125-0.04%
- kontrolna grupa

Podnošljivost leka - dobra

Uzgredne pojave - nema

Delovanje – proliv je prestao trećeg dana po davanju leka kod individualno lečene prasadi. Kod prasadi koja su tretirana lekom, putem hrane ili mleka, proliv je prestao između drugog i četvrtog dana, kod one prasadi koja su uzimala lekovitu hranu. Iscrpljena prasadi su individualno tretirana i drugim preparatima. Pneumonija i kašalj su prestali nakon 4 do 6 dana. Za izlječenje bolesnih životinja u 100% slučajeva bio je potreban individualni tretman.

Uporedno ispitivanje – kontrolni lek Galofak^(R) SP 125 je dao mnogo slabije efekte u lečenju proliva od ispitivajućeg hemoterapeutika, koji je pokazao neuporedivu efikasnost u poređenju sa upotrebljivim paralelnim lekom. U lečenju pneumonije je takođe pokazao bolje rezultate u odnosu na poredbeni preparat. Preventivna primena lekovite hrane u trajanju od 20 dana ispitivanja, pokazala je takođe visoku efikasnost u sprečavanju pojave proliva kod prasadi nakon odlučnja.

Stručno mišljenje – Na osnovu dobijenih rezultata u ovom ispitivanju koje se odnosilo na individualnu terapiju proliva i pneumonije kod prasadi u periodu odlučnje i 20 dana posle tog vremena kao i preventivno delovanje lekovite hrane u koncentraciji od 2% i 1% hemoterapeutika koji je predmet ispitivanja, mišljenje je da preparat daje dobre rezultate i bolje je efikasnosti u poređenju sa upotrebljenim paralelnim lekom u ovom slučaju Galofak^(R) SP 125.

Vrlo uspešno se može primeniti u prevenciji i lečenju proliva u količini od 1%.

* - kontrolni lek Galofak^(R) SP 125 je sadržo benzatin benzilpenicillin (25 g/1000g) umesto koga se u ispitivanom kombinovanom hemoterapeutiku nalazi neomicin.

Primer 3

Kliničko ispitivanje doze hemoterapeutika od 1% dato kroz hranu u trajanju od 7-10 dana

Vrsta životinje – 128 prasadi (100 rase Veliki Jorkšir + 28 Landras), prosečne telesne mase 10,1 kg

Dijagnoza – klinička – dijareja, pneumonija
Objektivna – na osnovu kliničkog i bakteriološkog nalaza

Simptomi – profuzan proliv sa primesama nesvarene hrane sivo-žuto-zelene boje. Životinje izgledaju iscrpljeno, upalih očiju i promenjenog glasa. Disanje otežano, temperatura 41,2°C, kašalj.

Aplikacija, doza i interval aplikovanja – Lek se pomešan sa hranom daje u dozi od 1% a terapija traje 7-10 dana

Podnošljivost i nuspojave – Sve životinje su dobro podnele terapiju lekom a uzgredne pojave nisu zapažene

Delovanje leka – proliv je prestao nakon 2-4 dana terapije a znaci bronhopneumonije nakon 4-6 dana. Radi sprečavanja pojave recidiva terapija nastavljena do 10 dana.

Uporedno ispitivanje – kontrolna grupa od 28 prasadi tretirana je lekom NUTRICIN 140 (Pliva). Efekat terapije bio je neznatno slabiji u odnosu na ispitivani lek (Galenika) jer je do ozdravljenja došlo nakon 5-7 dana.

Ocena i mišljenje stručne komisije

Predmetni hemoterapeutik po kvalitetu odgovara predviđenoj nameni i nešto je bolje efikasnosti u poređenju sa upotrebljenim paralelnim lekom odnosno sa postojećim asortimanom leka.

49460 B

Primer 4

Ispitivanje hemoterapeutika na zalučenoj prasadi u prvih 30 dana

Prosečna starost prasadi je 28 dana istog rasnog sastava. Formirane su tri grupe prasadi sa po 90 prasadi u grupi, približno iste mase, sa istim brojem muške i ženske prasadi za sve grupe. Sve grupe su smeštene u jedno odgajalište sa po deset prasadi u boksu. Sva prasad su hranjena starter smešom istog sastava i od istih komponenti za sve vreme oglada. Prasadima I

grupe je na 100 kg smeše dodato 1 kg hemoterapeutika, prasadima II grupe 0,5 kg, dok prasadima kontrolne grupe nije davan nikakav dodatak u hranu.

Uslovi držanja i tretmani bili su isti za sve grupe prasadi tako da supostignuti rezultati odraz uticaja preparata na zdravstveno stanje prasadi a koje je imalo svoga odraza na konverziju hrane i prirast kao najznačajnije proizvodne i ekonomske pokazatelje.

Prikaz rezultata po grupama dat je u Tabeli 1.

Grupa	K o m.	Ulazna masa (kg)	Pros. masa (kg)	Izlazna Masa (kg)	Pros. izlaz. masa (kg)	Ukupni prirast (kg)	Prirast po kom.	HD	Prirast po HD-u (kg)	Ukup. utroš. hrane (kg)	Konv. hrane	Uginuli (kom.)
I – 1%	90	644	7,15	1.528	16,98	884	9,83	2,700	0,327	1.567	1,77	-
II– 0.5%	90	644	7,75	1.451	16,16	810	9,01	2,700	0,300	1.578	1,94	-
III- kontr.	90	644	7,75	1.217	13,67	573	6,52	2,679	0,213	1.157	2,02	1

Tabela 1.

Prikaz rezultata kroz indekse po grupama dat je u Tabeli 2.

Opis	I indeks		II indeks	
	1% kontrola	hemoterapeutik:	0,5% kontrola	hemoterapeutik:
Broj prasadi	100,00		100,00	
Ulazna masa	100,00		100,00	
Prosečna ulazna masa	100,00		100,00	
Ukupna izlazna masa	125,55		119,22	
Prosečna izlazna masa	124,21		118,21	
Ukupno ostvaren prirast	154,27		141,36	
Ostvaren prirast po prasetu	150,76		138,19	
Ostvareno hranidbenih dana	100,79		100,79	
Ostvaren prirast po HD-u	153,51		140,84	
Ukupno utrošeno hrane	135,43		136,38	
Konzumacija hrane po HD-u	134,57		135,49	
Konverzija hrane	87,62		96,03	
Uginuća	200,00		200,00	

Tabela 2.

49460 B

Rezultati tabelarnog prikaza ukazuju na zaključak da:

1. Prirast je viši za 53,51% u I i 40,84% u II grupi.
2. Konverzija hrane za prvu je bila manja za 12,38% a za drugu 3,97% u odnosu na kontrolnu.
3. Obzirom da u I i II grupi nije bilo uginuća dok je u ogleđnoj grupi uginulo jedno prasce to su uginuća bez upotrebe hemoterapeutika 100% veća.

Primer 5

Klinička provera efikasnosti hemoterapeutika u periodu odgoja prasadi od 8-25 kg u uslovima podnog držanja

Formirane su dve grupe prasadi sa po 200 komada u svakoj. Prva grupa je tretirana hemoterapeutikom a druga standardnim antibioticima koji se priemenjuju na farmama.

U svakoj grupi bio je zastupljen isti broj muške i ženske prasadi, približno iste telesne mase, prasad su držana u istom objektu. Prva grupa je konzumirala starter sa 1% hemoterapeutika i

grover smešu sa 0,5%, dok je druga grupa – kontrolna, konzumirala starter i grover smešu standardnog sastava sa preparatima koji su u standardnoj upotrebi na farmi. Sastavi startera i grovera su identični za obe grupe.

Prasad su merena prilikom formiranja grupa, pri prelasku sa starter smeše na grover smešu i na kraju ogleđa, nakon 50 dana provedenih u odgajalištu. Za vreme ogleđa praćeni su sledeći parametri: zdravstveno stanje prasadi, uginuća, broj škartova po grupama, ukupan prirast, prirast po HD-u, dnevna konzumacija hrane i finansijski efekat.

Rezultati primene hemoterapeutika u odgoju prasadi od 8-25 kg dati su u Tabeli 3.

Opis	I grupa kojoj je davan hemoterapeutik	II grupa kontrolna	Indeks Hemoterapeutik: kontrola
Broj prasadi na početku, kom.	200	200	100,00
Ulazna masa, kg	1698	1634	104,00
Prosećna ulazna masa, kg	8,49	8,17	104,00
Broj prasadi na kraju, kom.	197	197	100,00
Ukupna izlazna masa, kg	6351	5183	122,54
Prosećna izlazna masa, kg	32,23	26,30	122,54
Ukupan prirast, kg	4653	3549	130,51
Ostvaren prirast po prasetu, kg	23,37	17,80	131,29
Ostvaren prirast po HD-u	0,467	0,356	131,17
Ukupno hranidbenih dana	9968	9970	99,97

49460 B

Ukupno utrošene hrane, kg	8170	7100	115,07
Dnevna konzumacija hrane, kg	0,819	0,712	115,02
Konverzija hrane, kg	1,75	2,00	87,50
Škartova, komada (%)	1 (0,5%)	10 (5,0%)	Deset puta
Uginulo, komada (%)	3 (1,5%)	3 (1,5%)	100,00

Tabela 3.

Iz ovog ispitivanja vidi se da su po svim ispitivanim parametrima dobijeni bolji rezultati u grupi koja je koristila hemoterapeutik i to

1. prosečna izlazna težina prasadi veća za 22,54%
2. ukupno ostvaren prirast veći je za 30,51%
3. prirast po HD-u veći za 31,17%
4. dnevna konzumacija hrane veća za 15,02%
5. konverzija hrane za kg prirasta manja za 12,50%
6. škartova manje 10 puta
7. uginuća prasadi u obe grupe bila su ista.

Primer 6

Rezultati primene hemoterapeutika u odgoju prasadi od 7-25 kg

U cilju kliničke provere efikasnosti, ogled je sproveden u odgoju prasadi od 7-25 kg. U ogledu je korišćena zalučena prasad belih plemenitih rasa svinja uzrasta 28 dana. Formirane su dve grupe, svaka po 189 prasadi u startu. U obe grupe je zastupljen isti broj muške i ženske prasadi i približno iste telesne mase. Svaka je grupa smeštena u posebno

odelenje sa po 22 boksa a u svakom boksu je bilo po 9 prasadi. Merenje je vršeno kod stavljanja u ogled i kod prebacivanja utovilište i nakon 60 dana provedenih u odgajalištu.

Starter i grover smeša za obe grupe pravljena je od istih sirovina.

Za grupu I starter je pripreman sa 1% hemoterapeutika i premiksom GALOMIKS^(R) SP 1% i grover sa 0,5% hemoterapeutika sa premiksom GALOMIKS^(R) SP 1%.

Za kontrolnu grupu II primenjena je standardna receptura farme sa premiksom stranog priznatog proizvođača i antibiotikom koji se uobičajeno koristi na farmama.

Za vreme ogleda praćeni su sledeći parametri: zdravstveno stanje prasadi, uginuća, procenat škartova, prirast po HD-u i ukupan prirast, dnevna konzumacija hrane, konverzija hrane, ekonomičnost.

49460 B

Rezultati ispitivanja primene hemoterapeutika kod prasadi u odgoju od 7-25 kg biće dati u Tabeli 4.

Opis	Grupa I hemoterapeutik	Grupa II kontrolna	Indeks hemoterapeutik : kontrola
Broj prasadi na početku	189	189	100,00
Ulazna masa, kg	1372	1372	100,00
Prosečna ulazna masa, kg	7,26	7,26	100,00
Broj prasadi na kraju	184	172	107,00
Ukupna izlazna masa, kg	6.164,7	3.533,0	174,50
Prosečna izlazna masa, kg	33,50	20,54	163,09
Ukupan prirast, kg	4.792,7	2.161,0	163,10
Ostvaren prirast po prasetu, kg	26,05	12,96	201,00
Ukupno hranidbenih dana	11.193	10.524	106,00
Prirast po hranidbenom danu, kg	0,428	0,205	209,00
Ukupno utroćeno hrane, kg	9.298	6.379	146,00
Dnevna konzumacija hrane, kg	0,830	0,606	137,00
Konverzija hrane po kg prirasta	1940	2951	66,00
Škartirano (komada %)	-	15 (7,53%)	15 puta
Uginulo (komada %)	5 (2,64)	17 (8,99)	3,4 puta

Tabela 4.

Iz rezultata je uočljivo da je grupa prasadi koja je koristila hemoterapeutik imala:

1. ukupno ostvareni prirast veći za 122%
2. prirast po HD0u bolji iz 109%
3. konverzija hrane (utrošak hrane za ostvareni kg prirasta) manji je za 34,26%
4. škartova manje 15 puta
5. uginuća prasadi manja za 3,4 puta

Zaključak: Na osnovu dobijenih proizvodno-finansijskih rezultata, može se zaključiti da se ulaganje u obliku dodatka hemoterapeutika hrani višestruko vraća. Na najefikasniji način se rešavaju zdravstveni problemi koji su od

bitnog značaja za postizanje proizvodnih rezultata u odgoju prasadi.

Primer 7

Primena hemoterapeutika u prevenciji M.M.A sindroma kod krmača

Ispitivanje preparata vršeno je na farmi na kojoj je godinama prisutan MMA sindrom. Ispitivanjem su obuhvaćene sve krmače koje su se prasile u periodu januar-decembar 1995.

49460 B

god., a kao kontrolna grupa uzeta je grupa krmača koje su se prasile u istom periodu 1990. i 1993. god. kada se u hranu nije mešalo ni jedno preventivno sredstvo. Krmače koje su dobijale hemoterapeutik tretirane su pet dana pre i pet dana posle prašenja, tako što je hrani dodavan preparat u koncentraciji od 0,5%. Sve krmače koje su imale povišenu telesnu

temperaturu iznad 39,5°C ali i one koje nisu imale povišenu temperaturu ali je kod njih bila izražena anoreksija, evidentirane su da boluju od MMA sindroma.

Rezultati primene hemoterapeutika u prevenciji MMA sindroma kod krmača na farmi dati su u **Tabeli 5.**

Grupa	Broj oprušenih krmača (kom.)	Broj obolelih od MMA sindroma (kom.)	%	Broj isključ. iz rasploda (kom.)	%	Oprušeno prasadi (kom.)	Uginulo prasadi (kom.)	%	Zalučeno prasadi (kom.)	Zalučeno prasadi po leglu (kom.)
1995.g hemoterapeutik	1.930	683	35,38	386	20,00	18.273	1.711	9,36	16.562	8,58
1990.g kontrolna	2.167	1.265	58,37	945	43,60	19.600	4.116	21,00	15.484	7,14
1993.g kontrolna	2.063	1.183	57,34	849	41,15	19.390	3.842	19,81	15.548	7,53

Napomena: 0,5% hemoterapeutika mešano je u hrani i davano 5 dana pre i 5 dana posle prašenja

Tabela 5.

Rezultati primene hemoterapeutika u prevenciji MMA sindroma kod krmača iskazani su kroz indekse u **Tabeli 6.**

Opis	Indeks Kontrola 1990 : hemoterapeutik	Indeks Kontrola 1993 : hemoterapeutik
Broj oprušenih krmača	112,07	106,89
Broj obolelih od MMA sindroma	185,21	173,20
Broj isključenih iz priploda	245,00	220,00
Broj uginulih prasadi	240,56	224,56
Broj zalučene prasadi	80,00	88,00
Broj zalučenih prasadi u leglu	1,44 kom više u korist grupe koja koristi hemoterapeutik	1,05 komada više u korist grupe koja koristi hemoterapeutik

Tabela 6.

Rezultati ukazuju da je u godinama kada nije korišćen hemoterapeutik u prevenciji

1. broj obolelih krmača veći za 85,21% i 73,20%.
2. broj isključenih krmača iz rasploda je veći za 145% i 120%
3. broj uginule prasadi je veći za 140,56% i 124,56%

Zaključak je da ovaj hemoterapeutik, koji se uključuje 5 dana pre i 5 dana posle prašenja u koncentraciji od 0,5%, uspešno prevenira MMA sindrom kod krmača a što se pozitivno odrazilo na zdravstveno stanje kako krmača tako i oprasene prasadi.

Primer 8

Primena hemoterapeutika kod prasadi u periodu odgoja od 7-25 kg u kvaveznim uslovima

U cilju kliničke provere efikasnosti hemoterapeutika u uslovima kaveznog sistema

(jednospratni kavezi), sprovedeni su ogledi kod prasadi u periodu uzgoja od 7-25 kg sa po sedam prasadi u jednom kavezu u trajanju od 50 dana. Na samom startu formirane su dve grupe prasadi sa po 130 u svakoj grupi. Prvu grupu sačinjavala su prasadi koje su za sve vreme ogleda konzumirala hranu sa 1% hemoterapeutika us tarter smeši 0,5% hemoterapeutika u grover smeši. II grupu sačinjavala su prasadi koje su za sve vreme ogleda konzumirala hranu u kojoj je bio umešan antibiotik koji se standardno koristi na farmi. Prilikom formiranja grupe vodilo se računa da u svakoj grupi bude zastupljen isti broj muške i ženske prasadi. Prasadi su merena prilikom formiranja grupa, pri prelasku sa startera na grover smešu i na koju ogleda, nakon 50 dana boravka u odgajalištima. Za vreme ogleda praćeni su sledeći parametri: zdravstveno stanje prasadi, uginuća prasadi, broj škartova po grupama, ukupan prirast, prirast po HD-u, dnevna konzumacija hrane i finansijski efekat.

Rezultati ispitivanja primene hemoterapeutika u odgoju prasadi od 7-25 kg u uslovima držanja u kavezima dati su u **Tabeli 7**.

Opis	I grupa sa hemoterapeutikom	II grupa kontrolna	Indeks Hemoterapeutik: kontrola
Broj prasadi na početku, kom.	130	130	100,00
Ulazna masa, kg	949	948	100,10
Prosečna ulazna masa, kg	7,30	7,29	100,10
Broj prasadi na kraju, kom.	127	129	98,44
Ukupna izlazna masa, kg	3.572	3.098	115,30
Prosečna izlazna masa, kg	28,12	24,01	117,11
Ukupan prirast, kg	2.623	2.150	122,00
Ostvaren prirast po prasetu, kg	20,17	16,53	122,00
Ukupno hranidbenih dana	6.447	6.470	99,64
Ostvaren prirast po HD-u	0,406	0,332	122,28
Ukupno utrošeno hrane, kg	5.050	4.400	114,77

49460 B

Dnevna konzumacija hrane, kg	0,783	0,680	115,14
Konverzija hrane, kg	1,930	2,050	94,14
Škartova, komada (%)	11 (8,46)	14 (10,76)	78,57
Uginulo, komada (%)	3 (2,30)	1 (0,76)	300,00

Tabela 7.

Iz tabele se vidi da su prasadi koja su konzumirala hemoterapeutik po svim ispitivanim parametrima postigla ubedljivo bolje rezultate u odnosu na kontrolnu grupu izuzev uginuća, gde je jedno prase uginulo od ulkusa ventrikuli, drugo se ugušilo, što nije vezano za uticaj preparata, pa ako to elimišemo onda su uginuća po grupama ista, a ostali parametri su sledeći:

1. prosečna izlazna telesna masa je veća za 17,11%
2. ukupno ostvaren prirast je veći za 22,00%
3. prirast po HD-u je veći za 22,28%
4. dnevna konzumacija hrane je veća za 15,14%
5. konverzija hrane je manja za 5,86%
6. škartova ima manje za 21,43%

Zaključak: Konzumacija hemoterapeutika pokazala se izuzetno efikasna u obezbeđenju dobrog zdravstvenog stanja prasadi, povećana dnevna konzumacija hrane za 15,14% omogućila je da se postigne 22,28% veći dnevni prirast u odnosu na kontrolnu grupu, iskorišćenje hrane povećano je za 5,80% a broj škartova se smanjio za 21,43%.

Primer 9

Rezultati primene hemoterapeutika u tovu i odgoju pilića za komercijalne nosilje

U ispitivanjima korišćeni su pilići linije Hybro, naseljeni u tri objekta u broju od 9.150 pilića po objektu. Pilići u objektu A i B preventivno su tretirani hemoterapeutikom u dozi od 25g na 90 litara vode za piće. Pilići u objektu C nisu konzumirali hemoterapeutik i to je kontrolna grupa. Ogled je podrazumevao praćenje sledećih parametara: mortalitet, prosečna telesna masa, utrošak hrane, konverziju kao i proizvodni broj.

Isto takorađen je i ogled kod pilića u odgoju za komercijalne nosilje i to na pilićima linije Hysex brown, koji su bili naseljeni u jednom objektu a koji je bio podeljen na dva dela žičanom ogradom. U svakoj polovini bilo je useljeno po 1000 jednodnevnih pilića. Prva grupa pilića je bila tretirana hemoterapeutikom u dozi od 25g na 90 litara vode. Druga grupa nije tretirana ni jednim antibiotikom. U ovim grupama u toku trljanja ogleada praćena je telesna masa do 17 nedelja, uzrast, utrošak hrane po piletu i uginuće kao i struktura mortaliteta do 17 nedelja.

Rezultati ovih ogleada dati su u Tabeli 8., 9. i 10.

49460 B

Materijalni pokazatelji brojerske proizvodnje – Tabela 8.

Opis	Oznaka grupa		
	A	B	C
Useljeno pilića – kom.	9.150	9.150	9.150
Mortalitet – kom.	460	477	564
% mortaliteta	5,02	5,21	6,16
Izlučeno – kom.	8.690	8.673	8.586
Prosečna masa u kg	1,730	1,767	1,663
Ukupno isporučeno kg	15.034	15.323	14.279
Utrošeno hrane u kg	31.614	32.731	30.727
Konverzija	2,103	2,136	2,151
Količina hrane po grlu u kg	3,638	3,774	3,580
Uzrast pilića (dana)	45	46	45
Proizvodni broj	173,6	170,5	161,1

Tabela 8.

Napomena: Bakteriološkim pregledom unutrašnjih organa uginulih pilića sve tri grupe, ustanovljeno je da nema patogenih mikroorganizama.

Rezultati ogleda kod pilića komercijalnih nosilja dati su u Tabelama 9. i 10.

Opis	I	II
Telesna masa sa 17 nedelja u gramima	1.476	1.498
Utrošak hrane po piletu do 17 nedelje u kg	5,7	5,8
Mortalitet u %	3,3	3,9

Tabela 9.

Patoanatomske promene	Grupa I	Grupa II
Vitellum reterntum	6,4	6,5
Omphalitis	8,2	8,4
Urikoza	6,3	5,4
Aspergiloza	1,2	1,6
Erozija mišićnog želuca	2,9	5,0
Prsni žuljevi	3,3	2,4

49460 B

Artritis	3,0	3,5
Apscesi	4,2	4,2
Koliseptikemija	2,3	9,3
Enteritis	3,1	9,6
Ruptura jetre	5,9	3,5
Ruptura aorte	4,1	1,0
Povrede	7,8	5,4
Rahitis	1,3	0,6
Kanibalizam	2,9	3,0
Ugušenje	12,4	8,4
Kaheksija	3,9	3,2
Neupotrebljivo za selekciju	15,4	15,2
Nepregledano	5,4	4,1

Tab.e.a 10.

Rezultati koji su predočeni tabelama, govore u prilog tome da je grupa koja je tretirana hemoterapeutikom imala smanjen procenat koliseptikemije i enteritisa u odnosu na kontrolnu grupu što direktno utiče i na smanjenje mortaliteta.

Zaključak: brojleri se mogu preventivno tretirati prve i četvrte nedelje hemoterapeutikom a u fazi odgoja pilići se mogu tretirati trokratno (prve, četvrte i osme nedelje starosti).

Primer 10

Primena hemoterapeutika u terapiji kolibaciloze brojlerskih pilića

Ova ispitivanja sprovedena su na brojlerskoj farmi sa 12 objekata i ukupnim kapacitetom od 180.000 pilića. Pilići su držani na podnom sistemu, zoohigijenski uslovi i program imunoprofilakse sprovedeni su potehnologiji odgoja tovnih pilića linije Hybro.

U petom danu uzrasta morbiditet i mortalitet se povećao. Obdukcionim nalazom ustanovljeno je da postoje promene u vidu perikarditisa, perihepatitisa, aerosakulitisa fibroznog karaktera uz obaveznu prisutnost katarata creva.

Bakteriološkim pregledom unutrašnjih organa uginulih pilića izolovana je E.coli.

Radi sanacije oboljenja, piliće naseljene u objektima sa oznakom od 1 do 6 (grupa A) tretirali smo hemoterapeutikom u dozi 50 g na 90 litara vode tokom sedam dana. Pilići naseljeni u objektima od 7-12 (grupa B) tretirani su drugim antibiotikom koji se i ranije na farmi koristio u terapiji.

Paralelno sa ovim ispitivanjem rađen je antibiogram radi određivanja osetljivosti izolovanog uzročnika (E.coli) na hemoterapeutik. Za poređenje su korišćeni: penicilin, eritoromycin, oksitetracyclin i sulfadimidin.

49460 B

Rezultati ovih praćenja dati su u **Tabelama 11. i 12.**

Opis	Grupa A	Grupa B
Useljeno pilića	90.383	89.617
Prosečna težina jednog pileta gr.	39,05	39,01
Isporučeno	86.800	84.111
Uginulo %	5,1	6,3
Prosečan uzrast – dana	49	49
Prosečna telesna masa u kg	1,901	1,818
Utrošak hrane kg	2,309	2,386

Tabela 11.

Rezultati ovog ispitivanja govore da se upotrebom hemoterapeutika smanjilo uginuće pilića za 1,2% a utrošak hrane bio smanjen za 3,22%.

Rezultati antibiograma dati su u Tabeli 12.

Mikroorganizam	Penicillin	Erithromycin	Oksitetraciklin	Sulfadimidin	Hemoterapeutik (Galenika)
E.Coli	-	+	++	+	+++

Tabela 12.

Tabela 12. prikazuje da je u ispitivanju in vitro u poređenju sa ostalim antibioticima i sulfopreparatima predmetni hemoterapeutik dao najbolju zonu inhibicije u odnosu na izolovanu E.coli.

Primer 11

Rezultati ispitivanja terapijskih efekata hemoterapeutika kod nekih bakterijskih obolenja brojlerskih pilića

Klinička ispitivanja su sprovedena u tri slučaja:

1. hronično respiratorno obolenje uz komplikaciju sa E.coli
2. salmoneloza
3. pastereloza uz komplikacije sa E.coli

1. U jednom kooperativnom sistemu za tov brojlera, držanih u veoma nepovoljnim uslovima ambijenta, posebno neadekvatne prostirke, pilići su oboleli od CRD uz komplikaciju sa E.coli kao sekundarnom infekcijom. Respiratorni simptomi su bili jako izraženi. Ovi pilići tretirani su sedam dana dozom hemoterapeutika od 50g na 90 litara vode.

Po završenoj terapiji došlo je do smirivanja simptoma obolenja i mortaliteta. Zbog nemogućnosti korekcije uslova ambijenta

49460 B

sedam dana kasnije nakon prestanka terapije došlo je do recidiviranja.

2. U zapatu komercijalnih kokica u uzgoju, već prvog dana po naseljavanju došlo je do povećanog uginuća. Bakteriološkim pregledom unutrašnjih organa uginulih pilića izolovana je *Salmonella enteridis*. Odmah po uspostavljanju dijagnoze sprovedena je terapija hemoterapeutikom koji je aplikovan u vodu za piće u toku sedam dana.

Efekat terapije se očitavao u potpunom prestanku uginuća bez recidiviranja obolenja.

3. Kod jednog kooperativnog zapata živine od 2.500 komercijalnih kokica u odgoju, došlo je do povećanog uginuća. Na osnovu obdukcionog i bakteriološkog nalaz ustanovljena je pastereloza uz komplikaciju sa *E.coli*, kao sekundarnom infekcijom. U objektu je prostirka bila vlažna a koncentracija vlage i amonijaka povećana, tako da ambijentalni uslovi nisu odgovarali odgoju. Ovi pilići tretirani su sedam dana hemoterapeutikom kroz vodu za piće.

Po izvršenoj terapiji došlo je do smirivanja simptoma obolenja i mortaliteta. Zbog nemogućnosti korekcije ambijentalnih uslova

nakon 14 dana došlo je do recidiviranja obolenja.

Na osnovu sprovedenih ispitivanja i dobijenih rezultata zaključuje se da se kombinovani hemoterapeutik može sa uspehom koristiti u terapiji navedenih obolenja ali ne može otkloniti tehnološke greške proizvodnje, odnosno u odgovarajućim uslovima gajenja, efekat hemoterapeutika je pozitivan u pogledu svih ispitivanih faktora rasta i gajenja.

PATENTNI ZAHTEVI

1. Hemoterapeutik za primenu u veterini, **naznačen time**, što predstavlja smešu oksitetraciklon hidrohlorida i sulfadimidina čiji je odnos 0,5 : 1,5 do 1,5 : 2,75, kojoj je dodat neomicin sulfat, u količinama 2×10^6 do 5×10^6 I.J., a koja, kao nosač, sadrži ugljeni hidrat u količini do 80% računajući na ukupnu količinu preparata.

2. Hemoterapeutik prema zahtevu 1., **naznačen time**, što se kao ugljeni hidrat koriste laktoza, glukoza, saharoza.

3. Hemoterapeutik prema zahtevima 1. i 2., **naznačen time**, što je u obliku praha.