

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 754 354**

51 Int. Cl.:

A61K 31/351 (2006.01)
A61P 1/12 (2006.01)
A61K 31/35 (2006.01)
A23K 20/195 (2006.01)
A23K 50/30 (2006.01)
A23K 50/60 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2015** **PCT/US2015/059848**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016** **WO16077282**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2015** **E 15805005 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019** **EP 3217971**

54 Título: **Efectos antivirales de la narasina en la alimentación porcina**

30 Prioridad:

13.11.2014 US 201462079159 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.04.2020

73 Titular/es:

ELANCO US INC. (100.0%)
2500 Innovation Way
Greenfield, IN 46140, US

72 Inventor/es:

MARSTELLER, THOMAS ALAN;
OWENS, JANE GRANVILLE;
PULS, CHRISTOPHER LEIGH;
RITTER, MATTHEW JOHN;
ROSENKRANS, KELLY SHERN y
WEBER, THOMAS EDMUND

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 754 354 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Efectos antivirales de la narasina en la alimentación porcina

- 5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen narasina y procedimientos de uso de narasina para tratar un cerdo de cría para la infección por virus de la diarrea epidémica porcina.

10 La presente invención pertenece al campo del tratamiento de los síntomas asociados con la infección por virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV). El PEDV es un coronavirus que causa mortalidad en hasta el 100% de los lechones infectados, pero tiene una mortalidad limitada en cerdos de mayor edad. Más de 10.000 lechones pueden morir cada día en los Estados Unidos por PEDV. Por lo tanto, el PEDV está teniendo un impacto económico significativo en el precio y la disponibilidad de los productos derivados del puerco.

15 Actualmente se están comercializando dos vacunas PEDV en los Estados Unidos. Ambas vacunas han sido aprobadas para su uso en cerdas gestantes que pueden proporcionar inmunidad pasiva a los lechones lactantes a través de anticuerpos en la leche de las cerdas. Sin embargo, la eficacia de estas vacunas aún no ha sido demostrada, las vacunas se deben administrar a las cerdas individualmente mediante inyección, y los niveles de anticuerpos derivados de la madre comienzan a disminuir después del cierre del intestino de un lechón a la absorción de macromoléculas. El documento WO2014/121342 divulga el uso del extracto de *Epimedium koreanum* para prevenir y tratar la diarrea epidémica porcina.

25 La narasina es un políéter ionóforo producido por *Streptomyces spp.*, y puede purificarse a partir de cultivos de *S. lydicus* y *S. granuloruber*. La narasina ha sido aprobada por las autoridades reguladoras en muchos países para aumentar el aumento de peso en cerdos en crecimiento. Se ha demostrado que la narasina bloquea la replicación del flavivirus responsable de la fiebre del dengue cuando se agrega a células humanas cultivadas infectadas con el virus (Low, et al., Antiviral Therapy 16: 1203-18, 2011). Sin embargo, cuando se administra con piensos, se ha informado que la narasina es tóxica para los cerdos de cría cuando se suministra en una concentración de aproximadamente 83 mg/kg de pienso, al menos en presencia de tiamulina. El uso de antibióticos de desoxinarasina para tratar la disentería porcina se divulga en el documento de patente KR20110039079. El uso de composiciones que comprenden políéter ionóforo tal como narasina para tratar infecciones microbianas en animales que incluyen cerdos se divulga en el documento de patente US4174404. El uso de narasina para tratar la coccidiosis también se conoce por el documento de patente US5834473.

35 Se necesitan nuevos tratamientos para PEDV, especialmente una terapia que proporcionaría protección a los cerdos después del destete, tal como un cerdo de cría. También sería ventajosa una terapia que se pueda administrar por vía oral a varios animales a la vez. Debido a que se ha demostrado que PEDV se transmite por virus aerosolizado, una terapia que disminuiría la eliminación del virus de los cerdos infectados facilitaría la contención de la enfermedad causada por este virus.

40 Por consiguiente, la presente invención proporciona narasina para su uso en el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría. La narasina se puede suministrar al cerdo de cría como una composición con un vehículo oralmente aceptable tal como, por ejemplo, sin limitación, un pienso animal, una composición líquida distinta de un pienso animal, o una composición sólida distinta de un pienso animal. La concentración de narasina presente en esta composición puede ser de aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 60 mg/kg del vehículo oralmente aceptable. La presente invención también proporciona narasina para su uso en el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría, en donde la narasina se administra con un pienso animal y la concentración de narasina es de aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal. La presente invención también proporciona narasina para su uso en el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría, en donde la narasina se administra con un pienso animal y la concentración de narasina es de aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal.

55 Además, la presente invención proporciona a la narasina un vehículo oralmente aceptable para su uso en el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría, en el que el vehículo oralmente aceptable comprende un pienso animal, una composición líquida distinta de un pienso animal, o una composición sólida distinta de un pienso animal, y en el que la concentración de narasina puede ser de aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 60 mg/kg del vehículo oralmente aceptable. Además, la presente invención también proporciona narasina con un pienso animal para su uso en el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría, en el que la concentración de narasina es de aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal. Además, la presente invención también proporciona narasina con un pienso animal para su uso en el tratamiento de infección por PEDV en un cerdo de cría, en el que la concentración de narasina es de aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal.

65 También se divulga el uso de narasina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría. El medicamento puede ser una composición que comprende narasina con un vehículo oralmente aceptable tal como, por ejemplo, sin limitación, un pienso animal, una composición líquida

distinta de un pienso animal, o una composición sólida distinta de un pienso animal. La concentración de narasina presente en esta composición puede ser de aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 60 mg/kg del vehículo oralmente aceptable. En la presente memoria descriptiva, además se divulga el uso de narasina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría, en el que el medicamento es narasina con un pienso animal y la concentración de narasina es de aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal. En la presente memoria descriptiva, además se divulga el uso de narasina en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la infección por PEDV en un cerdo de cría, en el que el medicamento es narasina con un pienso animal y la concentración de narasina es de aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal.

También se divulga una composición que proporciona un efecto antiviral a un cerdo de cría, en el que la composición comprende una concentración de narasina y un vehículo oralmente aceptable. El vehículo oralmente aceptable puede comprender un pienso animal, una composición líquida distinta de un pienso animal o una composición sólida distinta de un pienso animal. La concentración de narasina en la composición anterior puede ser de aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 60 mg/kg de la composición. Además, se divulga una composición que proporciona un efecto antiviral a un cerdo de cría, en donde la composición comprende una concentración de narasina con un pienso animal, en donde la concentración de narasina es de aproximadamente 30 mg/kg a aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal. Además, se divulga una composición que proporciona un efecto antiviral a un cerdo de cría, en donde la composición comprende una concentración de narasina con un pienso animal, en donde la concentración de narasina es de aproximadamente 60 mg/kg del pienso animal.

Además, se divulga una composición que comprende una concentración de narasina y un vehículo oralmente aceptable, proporcionando dicha composición un efecto antiviral a un cerdo de cría, en donde el vehículo oralmente aceptable se selecciona del grupo de un pienso animal, una composición líquida distinta de un pienso animal, y una composición sólida distinta de un pienso animal, y en donde la concentración de narasina puede ser de aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg y aproximadamente 60 mg/kg del vehículo oralmente aceptable.

La narasina y los procedimientos para preparar y usar narasina como un agente terapéutico útil contra bacterias grampositivas, bacterias anaerobias y hongos, como agente anticoccidiano y como agente para aumentar la utilización de piensos en rumiantes, se mencionan en la Patente de los Estados Unidos N.º 4,038,384 (publicada el 26 de julio de 1977), la Patente de los Estados Unidos N.º 4,309,504 (publicada el 5 de enero de 1982) y la Patente de los Estados Unidos N.º 4,342,829 (publicada el 3 de agosto de 1982). Véase también Berg et al., J. Antibiot. 31: 1-6 (1978) y "Narasin, a new polyether antibiotic: discovery and fermentation studies (Narasina, un nuevo antibiótico poliéter: estudios de descubrimiento y fermentación)", Capítulo 38, páginas 471-485, volumen 18, Desarrollos en Microbiología Industrial [una publicación de la Sociedad de Microbiología (1977)].

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos "tratando", "tratar" o "tratamiento" incluyen restringir, ralentizar, detener, reducir, mejorar o revertir la progresión o gravedad de un síntoma, trastorno, afección o enfermedad existente. Un tratamiento puede aplicarse profilácticamente o terapéuticamente.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "cerdo de cría" es un cerdo que ha sido destetado pero que aún no es un cerdo de crecimiento completo. El destete de los cerdos generalmente ocurre aproximadamente a las tres semanas de edad (aproximadamente 21 días) pero puede ocurrir tan pronto como una semana (aproximadamente siete días) y tan tarde como seis semanas de edad (aproximadamente 42 días). Un cerdo destetado ya no depende únicamente de la leche de una cerda para su sustento, sino que consume composiciones de pienso sólidas.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "cerdos de crecimiento completo" son cerdos de al menos aproximadamente 23 kg de peso corporal, o aproximadamente diez semanas de edad. Los términos "crecimiento completo", "crecer y completar" y "en crecimiento y compleción" son sinónimos. El término "cerdo" incluye a cualquier miembro del género *Sus*.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, "pienso animal" incluye materiales comestibles que son consumidas por el ganado por el valor nutricional de los materiales. La alimentación animal incluye raciones alimenticias, por ejemplo, composiciones que cumplen con los requisitos nutricionales de un animal, y también incluyen composiciones que no cumplen con los requisitos nutricionales de un animal.

En una realización, la composición comprende un vehículo oralmente aceptable para narasina. Un "vehículo oralmente aceptable" incluye cualquier vehículo fisiológicamente aceptable adecuado para la administración oral. Los vehículos oralmente aceptables incluyen, sin limitación, composiciones de pienso animal, composiciones acuosas y composiciones líquidas y sólidas adecuadas para uso en productos de alimentación animal y/o para administración oral a un animal. Los vehículos adecuados son conocidos en la técnica e incluyen los descritos en la Patente de los Estados Unidos N.º 6,780,628.

El siguiente ejemplo experimental es ilustrativo del uso de narasina para reducir la eliminación viral o mejorar los síntomas de infección viral en cerdos de cría. La invención no se limita a este ejemplo ilustrativo específico ni a ninguna realización preferente, y la invención podría aplicarse a tratamientos para otros virus, como el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRS), el circovirus porcino (PCV) o un coronavirus porcino.

Ejemplo 1

Diseño experimental

Al sitio, llegaron 81 lechones mestizos comerciales (Wilson's Prairie View Farms, Burlington, WI) en etapa de destete (21,8 +/- 0,6 días) libres de infección por PEDV y seis lechones fueron utilizados como posibles animales de reemplazo durante el período de pre-desafío (Día -7 a Día 0). Se retiraron seis lechones en el Día 0 inmediatamente antes del desafío con PEDV, dando como resultado quince corrales que contenían cinco lechones/corral (n = 75) animales. Había cinco corrales por tratamiento. Para el equilibrio de lechones centinela dentro de un bloque, se utilizaron un total de 39 lechones de un género y 36 del otro género. Se estimó el uso de cinco corrales (veinticinco lechones) por grupo de tratamiento para detectar diferencias significativas ($P < 0,10$) entre los grupos de tratamiento en el rendimiento del crecimiento y la incidencia de la eliminación viral.

Los 75 lechones se asignaron aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento: control (sin ionóforo), narasina (30 mg/kg) y narasina (60 mg/kg). Se aclimataron a su entorno y fueron alimentados diariamente durante siete días antes de la exposición con PEDV en el Día 0. El tratamiento continuó durante 14 días después del desafío. Los cerdos de los tres grupos de tratamiento se administraron por vía oral con 4×10^4 TCID₅₀/ml del PEDV aislado PEDV/USA/NC/2013/49469 (Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Estatal de Iowa). Los lechones fueron monitoreados diariamente para detectar cambios en los parámetros clínicos, la puntuación clínica para diarrea, depresión y debilidad, la tasa de consumo de alimentos y la tasa de cambio de peso corporal y se tomaron hisopos virales diariamente para determinar la eliminación viral.

Procedimientos estadísticos

Los valores de eliminación viral se evaluaron mediante RMANOVA y el procedimiento PROC MIXED de SAS (SAS, Cary, NC). Otras variables para el análisis incluyeron datos de rendimiento de crecimiento (ganancia diaria promedio, o ADG; ingesta diaria promedio de alimento, o ADFI; y eficiencia alimenticia (unidad de ganancia de peso por unidad de alimento consumida), o G:F, incidencia y gravedad de la diarrea, depresión, puntuaciones de debilidad y puntuación de histología intestinal e inmunohistoquímica. El análisis de los resultados de rendimiento de crecimiento se realizó utilizando un modelo mixto lineal generalizado y el procedimiento PROC MIXED de SAS.

La incidencia y la gravedad de los datos de la puntuación (diarrea, depresión y debilidad) se resumieron diariamente por frecuencias y puntuaciones medias.

Formulaciones de dieta

Las formulaciones de dieta se fabricaron en Provimi (Lewisburg, OH) y se alimentaron en forma de comida. La composición de las dietas fue analizada por Minnesota Valley Testing Laboratories (New Ulm, MN), y los valores de análisis de nutrientes fueron similares a los niveles formulados. Los niveles de narasina fueron analizados por los Laboratorios Covance (Greenfield, IN) y se encontró que eran 0, 29,8 y 64,1 mg/kg, que eran similares a los niveles formulados de 0, 30 y 60 mg/kg, respectivamente.

No se detectó ractopamina (último fármaco de alimentación) en las dietas experimentales.

Rendimiento de crecimiento

Los efectos del nivel de inclusión de narasina sobre el peso corporal medio (BW), el aumento de peso diario promedio (ADG), la ingesta diaria promedio de alimento (ADFI), la eficiencia alimenticia (G:F) y la relación de conversión alimenticia (F:G) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Medias por mínimos cuadrados para los efectos del nivel de inclusión de narasina en el rendimiento de crecimiento de cerdos de cría desafiados con PEDV

Nivel de inclusión de narasina, mg/kg					
Elemento	0	30	60		
N.º de corrales	5	5	5		
BW, lb					
Día -7 ¹	14,3	14,9*	14,9*	0,72	0,04
Día 0 ²	16,6	16,9	16,7	0,68	0,72
Día 5 ³	18,1	18,7	19,2	0,78	0,12
Día 14 ⁴	26,5	26,9	26,9	1,01	0,92
ADG, lb					
Día -7 a 0	0,32	0,29	0,26*	0,017	0,08
Día 0 a 5	0,24	0,38*	0,48*	0,056	0,03
Día 5 a 14	0,94	0,92	0,85	0,066	0,61
Día 0 a 14	0,65	0,70	0,70	0,047	0,74
ADFI, lb					
Día -7 a 0	0,36	0,37	0,36	0,032	0,67
Día 0 a 5	0,65	0,68	0,71	0,035	0,51
Día 5 a 14	1,23	1,23	1,22	0,102	1,00
Día 0 a 14	0,99	1,00	1,01	0,069	0,98
G:F, lb:lb					
Día -7 a 0	0,882	0,802	0,742	0,0755	0,40
Día 0 a 5	0,375	0,551	0,670*	0,0767	0,05
Día 5 a 14	0,772	0,772	0,708	0,0609	0,59
Día 0 a 14	0,659	0,711	0,698	0,0486	0,73
F:G, lb:lb					
Día -7 a 0	1,14	1,33	1,38	0,112	0,22
Día 0 a 5	3,80	1,93	1,56	0,744	0,12
Día 5 a 14	1,30	1,38	1,42	0,114	0,64
F:G, lb:lb					
Día 0 a 14	1,52	1,48	1,44	0,106	0,85

* Las medias son significativamente diferentes al tratamiento de control ($P < 0,10$).

¹ Día -7: Llegada de animales a la instalación de prueba; asignación al estudio. Incluye 6 cerdos adicionales.

² Día 0: Cerdos desafiados con PEDV.

³ Día 5: Animal centinela (1 cerdo/corral) retirado del corral, sometido a eutanasia y necropsia.

⁴ Día 14: Fin del estudio.

La alimentación de 30 y 60 mg/kg de narasina aumentó numéricamente la ADG general (7,7% y 7,7%, respectivamente) y G:F (7,9% y 5,9%, respectivamente) en comparación con el control (0 mg/kg).

La alimentación de 30 y 60 mg/kg de narasina aumentó ($P < 0,10$) la ADG (58,3% y 100%, respectivamente) en el período del Día 0 al 5 (Tabla 1) en comparación con el control, aunque la alimentación de 60 mg/kg de narasina resultó en una disminución ($P < 0,10$) de ADG (18,8%) en el período del Día -7 a 0. Además, la alimentación de 60, pero no de 30 mg/kg de narasina, aumentó ($P < 0,10$) la G:F en el período del Día 0 al 5 (78,7%) en comparación con 0 mg/kg de narasina. No hubo diferencias estadísticas para ADG, ADFI, G:F o F:G en el período del Día 5 a 14. No hubo efecto ($P > 0,10$) del nivel de narasina en el rendimiento general de crecimiento (Día 0 a 14).

Puntuación clínica

La Tabla 2 indica el sistema de puntuación utilizado para medir diarrea, depresión y debilidad. La Tabla 3 compara las puntuaciones medias de diarrea, depresión y debilidad en cerdos de cría cuya dieta incluía 0, 30 o 60 mg/kg

de narasina.

Tabla 2. Sistema de puntuación de observación clínica entérica

Evaluación Clínica	Signos Clínicos
Diarrea	1 = Normal (sin diarrea presente) 2 = Pastosa (semisólido; consistencia de pastel de vaca) 3 = Semilíquida (suelto con algo de material sólido; consistencia de avena) 4 = Líquida (heces acuosas con poco o ningún material sólido)
Depresión	0 = Normal (brillante, alerta y receptivo) 1 = Leve (puede permanecer aislado, pero responderá rápidamente a la estimulación) 2 = Moderado (puede permanecer de pie aislado con la cabeza hacia abajo y con posibles signos de debilidad muscular; respuesta retardada a la estimulación) 3 = Severo (muy deprimido; recostado y reacio a elevarse)
Debilidad	0 = Relleno abdominal normal; el flanco está lleno y redondo 1 = Disminución del relleno intestinal; el flanco es plano 2 = Severamente débil; el flanco es hueco

La media de las puntuaciones de diarrea medidas durante el período de 14 días disminuyó numéricamente al aumentar el nivel de narasina (1,49, 1,45 y 1,37 para 0, 30 y 60 mg/kg, respectivamente). La gravedad de la diarrea disminuyó con el aumento del nivel de narasina (3,16, 2,72 y 2,48 para 0, 30 y 60 mg/kg, respectivamente; Tabla 3).

La media de las puntuaciones de depresión medidas durante el período de 14 días no se vio afectada por el nivel de narasina, sin embargo, se observa una baja incidencia de depresión observada en animales (5, 4 y 3 animales para 0, 30 y 60 mg/kg de narasina, respectivamente). La gravedad de la depresión disminuyó con el aumento del nivel de narasina, aunque esto se basó en relativamente pocos animales que exhibían la afección (Tabla 3).

Hubo poco efecto del nivel de narasina sobre la media o la gravedad de las puntuaciones de debilidad medidas durante el período de 14 días (Tabla 3).

Tabla 3. Medias para los efectos del nivel de inclusión de narasina en las puntuaciones de diarrea de cerdos de cría desafiados con PEDV

Elemento	Nivel de inclusión de narasina, mg/kg		
	0	30	60
N.º de corrales	5	5	5
Puntuación de diarrea			
Media de Día 0 a 14	1,49	1,45	1,37
Gravedad ¹	3,16	2,72	2,48
Incidencia	22/25	19/25	19/25
Puntuación de depresión			
Media de Día 0 a 14	0,02	0,03	0,02
Gravedad ¹	0,20	0,16	0,12
Incidencia	5/25	4/25	3/25
Puntuación de debilidad ¹			
Media de Día 0 a 14	0,19	0,14	0,14
Gravedad ¹	0,64	0,68	0,52
Incidencia	14/25	14/25	11/25

¹ Gravedad: promedio de la peor puntuación observada para cada cerdo durante un período de 14 días.

Eliminación viral

Se comparan los efectos de los niveles de narasina (0, 30, 60 mg/kg) sobre la eliminación viral durante el día de los cerdos de cría (Tabla 4) y el porcentaje de cerdos de cría que eliminan el PEDV (Tabla 5). Se recogieron hisopos fecales de todos los cerdos en la prueba diariamente desde el Día 0 a 14 del estudio. Cada muestra fue etiquetada con identificación de cerdo, número de corrales y día de muestra. Todas las muestras se congelaron en el momento de la recolección y se almacenaron hasta que se requirieron para el análisis. Solo se enviaron para análisis las muestras de muestras fecales recolectadas de los días 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 14. Las muestras de torunda fecal se enviaron al Laboratorio de Diagnóstico Veterinario del Estado de Iowa (ISVDL) y se analizaron utilizando RT-PCR en tiempo real para determinar la eliminación viral de PEDV.

Tabla 4. Medias por mínimos cuadrados para los efectos del nivel de inclusión de narasina durante el día sobre la eliminación viral de los cerdos de cría desafiados con PEDV

Elemento	Valores <i>P</i>		
	Narasina	Día	Narasina × Día
Eliminación viral	0,01	<0,0001	<0,0001
Elemento	Nivel de inclusión de narasina, mg/kg I, mg/kg		
	0	30	60
N.º de corrales	5	5	5
Eliminación viral, células/ml ^{1,2}			
Día 0	0	0	0
Día 1	1	1	0
Día 2	802.918	1.005*	1*
Día 3	46.321.178	152.889*	4.085*
Día 4	299.600.217	7.543.717	18.980*
Día 5	2.577.353.893	108.303.640	593.842*
Día 6	2.546.739.463	879.972.048	5.551.647*
Día 7	2.642.072.514	1.422.120.182	171.586.154
Día 8	83.710.799	268.967.479	58.813.444
Día 9	5.615.075	63.817.042	16.189.481
Día 14	3.665	2.256	9.262

* Dentro del día, las medias son significativamente diferentes al tratamiento de control ($P < 0,10$).

¹ Los valores se transformaron en $\ln(\text{recuento} + 1)$ antes del análisis estadístico.

² Los valores presentados son solo de cerdos con resultados positivos para la eliminación. Los valores para cerdos con resultados negativos (es decir, 0) no se incluyen en el conjunto de datos.

En comparación con el control, los cerdos alimentados con 30 mg/kg de narasina tuvieron una eliminación viral más baja ($P < 0,10$) el Día 2 y el Día 3 del estudio, y tuvieron una eliminación viral numéricamente menor hasta el Día 7 del estudio. Los cerdos alimentados con 60 mg/kg de narasina tuvieron una eliminación viral más baja ($P < 0,10$) en los días 2, 3, 4, 5 y 6 de estudio, y tuvieron una eliminación viral numéricamente menor en los días 7 y 8 de estudio (Tabla 4).

No hubo efecto ($P > 0,10$) del nivel de narasina sobre el porcentaje de cerdos que eliminan PEDV, pero la duración de la eliminación generalmente disminuyó a medida que aumentó el nivel de narasina.

Histología

Se analizaron los efectos del nivel de inclusión de narasina en la puntuación de histología intestinal y la inmunohistoquímica. A medida que el nivel de narasina aumentó de 0, 30, 60 mg/kg, las puntuaciones histológicas disminuyeron de 2 a 0, mientras que la puntuación de inmunohistoquímica disminuyó solo al nivel de 60 mg/kg (de 3 a 2), aunque las diferencias no fueron significativas ($P > 0,05$).

REIVINDICACIONES

1. Narasina para su uso en el tratamiento de infección por el virus de la diarrea epidémica porcina (PEDV) en un cerdo de cría.
2. Narasina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la narasina está en una composición con un vehículo oralmente aceptable seleccionado del grupo que comprende un pienso animal, una composición líquida distinta de un pienso animal y una composición sólida distinta de un pienso animal.
3. Narasina para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la narasina está presente en la composición en una concentración de aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, o aproximadamente 60 mg/kg del portador oralmente aceptable.