

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200910161321.9

[51] Int. Cl.

A61K 31/78 (2006.01)
A61K 31/765 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 16 日

[11] 公开号 CN 101601680A

[22] 申请日 2009.7.20

[21] 申请号 200910161321.9

[71] 申请人 青岛康地恩药业有限公司

地址 266061 山东省青岛市高科园苗岭路澳
柯玛大厦 6 楼 606 室

[72] 发明人 殷生章 王巧玲 张志勇 徐 楷
王英俊 白金宇

[74] 专利代理机构 北京华科联合专利事务所
代理人 王 为

权利要求书 2 页 说明书 14 页

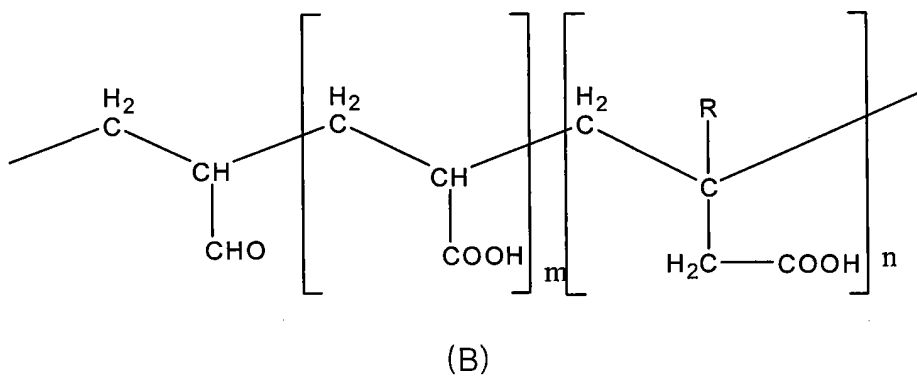
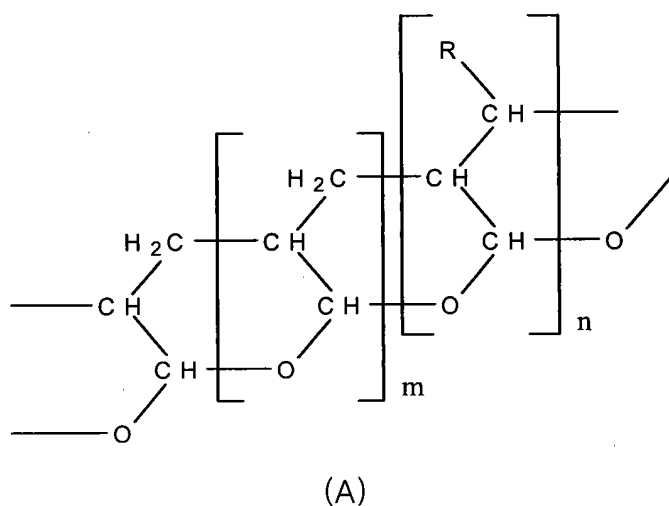
[54] 发明名称

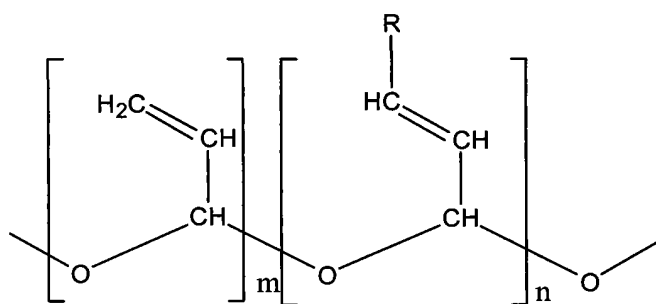
一种具有抗球虫效果的聚合物杀菌剂

[57] 摘要

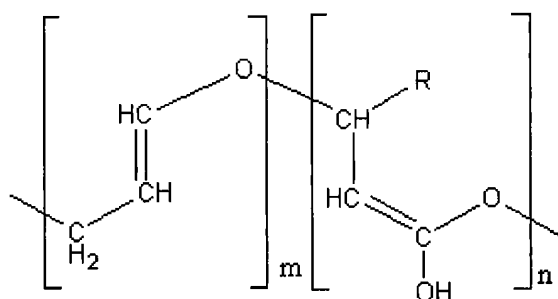
本发明涉及一种治疗家禽球虫病的聚合物，该聚合物是由丙烯醛、丙烯酸、或低烷烯基二酸或多元酸经共聚形成的分子量大于 1000 的三元共聚物。

1、一种聚合物药物在治疗家禽球虫病的中的应用。所述聚合物是由丙烯醛、丙烯酸、低烷基基二酸或低烷基基多元酸为原料经共聚反应制成的的分子量为1000-10000 的三元共聚物，结构包括（A）～（D）任一单元的重复聚合结构或几种单元或全部单元的任何重复共聚结构：





(C)



(D)

上述结构中 m 、 n 为 1 或大于 1 的整数， R 为 H 、或 $-R_1COOH$ ，其中 R_1 为 $C_0\sim C_{10}$ 烷基、烯烷基以及具有双键的多元酸烷基。

2、根据权利要求 1 所述的应用，其中 R_1 为 $C_0\sim C_5$ 烷基、烯烷基以及具有双键的多元酸烷基。

3、根据权利要求 1 所述的应用，其中 R 为 $(-CH_2COOH)$ 。

4、根据权利要求 1 所述的应用，其中共聚反应的原料选自丙烯醛、丙烯酸、丁烯二酸或其异构体、戊烯二酸或其异构体。

5、根据权利要求 4 所述的应用，其中原料为丙烯酸、丙烯醛和反丁烯二酸，三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=1-100：1-100：1-100。

6、根据权利要求 4 所述的应用，其中原料为丙烯酸、丙烯醛和反丁烯二酸，三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=50-70：20-40：5-9。

7、根据权利要求 4 所述的应用，其中原料为丙烯酸、丙烯醛和反丁烯二酸，三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=63：30：7。

一种具有抗球虫效果的聚合物杀菌剂

技术领域：

本发明涉及医药领域，涉及一种治疗家禽球虫病的聚合物，该聚合物是由丙烯醛、丙烯酸、或低烷烯基二酸或多元酸经共聚形成的分子量大于 1000 的三元共聚物。

背景技术：

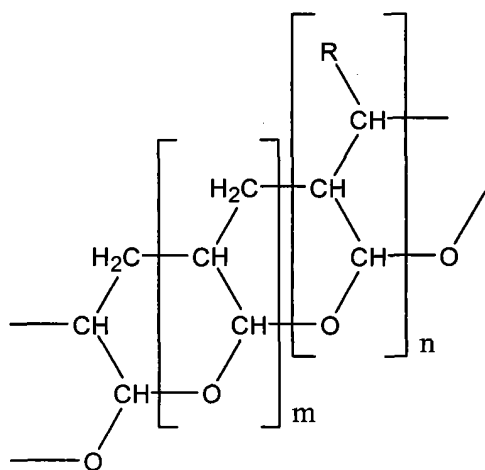
球虫病是家禽的主要疾病之一，本病除造成鸡只死亡外，还会导致鸡群均匀度差、饲料报酬降低，并易继发其他疾病，致使养殖损失巨大。全世界每年用于防治球虫病上的费用达 3.5 亿美元，并且球虫对大多数常用药物的抗药性越来越强了。

专利号：CN200810147235.8，发明名称为“一种杀菌聚合物及其制备方法”的专利涉及一种新的聚合物，具有抗动物和人类细菌和寄生虫感染的杀菌效果，曾提及该聚合物在治疗家禽球虫病中的应用。

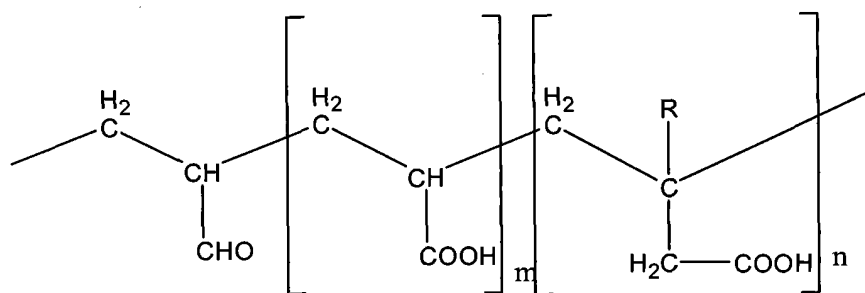
发明内容：

本发明的目的在于提供一种聚合物药物在治疗家禽球虫病中的应用。

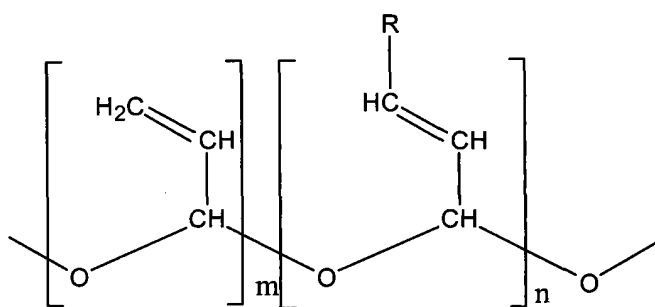
上述聚合物是由丙烯醛、丙烯酸、低烷烯基二酸或低烷烯基多元酸经共聚形成的的分子量为 1000-10000 的三元共聚物，结构包括如下任一单元的重复聚合结构或如下几种单元或全部单元的任意重复共聚结构，但并不局限于下列单元：



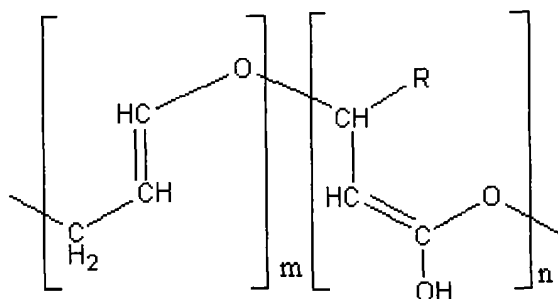
(A)



(B)



(C)



(D)

结构中 m 、 n 为 1 或大于 1 的整数， R 为 H、或 $-R_1COOH$ ，其中 R_1 为 $C_0 \sim C_{10}$ 烷基、烯烷基以及具有双键的多元酸烷基；优选为 $C_0 \sim C_5$ 的烷基，更优选为 $C_0 \sim C_2$ 的烷基，最优选的 R 为 $(-CH_2COOH)$ 。

本发明的聚合物优选其中羧基的含量为 0.15~7.5 摩尔/公斤；分子量为 1000~10000 之间的聚合物，优选为 1000~5000 之间。

本发明的聚合物，其制备原料为：丙烯醛，丙烯酸和具有双键的多元酸，其中具有双键的多元酸为顺丁烯二酸、反丁烯二酸或戊烯二酸及其异构体。

优选的本发明的原料为丙烯醛，丙烯酸，和反（顺）丁烯二酸。

最优选的为丙烯酸，丙烯醛，反丁烯二酸。三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯

醛：反丁烯二酸=0-100：0-100：0-100，优选的为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=0-98：1-50：0-50。进一步优选的三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=40-90：10-50：0-10。再进一步优选的三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=50-70：20-40：5-9。最优选的三者的摩尔比例为丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=63：30：7。

本发明的优选的聚合物可以采用如下方法制备：将丙烯醛、丙烯酸和反丁烯二酸加入无水甲醇，通氮气排气，再加入过氧化苯甲酰，在氮气保护下加热回流，反应液变为棕色粘稠液，减压浓缩至干，制得聚丙烯酸-丙烯醛-反丁烯二酸。

本发明还包括含有本发明聚合物的药物组合物，该组合物含有本发明的聚合物作为活性成分，以及药学上可接受的载体。本发明的聚合物可以与其他活性成分组合使用，作为抗菌或抗球虫的增效剂，只要它们不产生拮抗性。

本发明的药物组合物可配制成任何一种适宜的剂型，例如：口服制剂(如片剂、胶囊剂、口服液、混悬剂、丸剂、颗粒剂)，局部制剂(例如软膏、溶液和栓剂等)。本发明组合物可按照本领域中熟知的方法进行制备。

用于本发明药物组合物的载体是药学领域中可得到的常见类型，包括：口服制剂用的粘合剂、润滑剂、崩解剂、助溶剂、稀释剂、稳定剂、悬浮剂、矫味剂等；可制成缓释或控释制剂的缓控释载体等；局部制剂用的基质、稀释剂、润滑剂、防腐剂等。

本发明的聚合物的使用剂量可以根据活性成分在体内的治疗功效和生物利用度、它们的代谢和排泄速率和用药个体的状况进行适当调整，因此，本发明的治疗剂量可以有大范围的变化。一般来讲，可以根据本发明聚合物或者组合物中最后的制剂中所含有的实际有效成分数量加以适当的调整，以达到其治疗有效量的要求，完成本发明治疗感染的目的。有效剂量可以以单一剂量形式给药或者以一定间隔分若干次给药或连续给药达到。

以上活性成分的剂量将因配方而异。然而，如果必要，也可以偏离上述用量，这取决于待治疗的受试者的类型和体重、个体对药物的行为、疾病的性质和严重性、制剂和给药的类型、以及给药时间或间隔。

抗球虫效果实验:

实验方法:

试验动物及饲料

试验动物: 选用 350 只 1 日龄体重相近、健康的 AA 肉鸡。全程在育雏笼内饲养, 自由饮水和采食, 24h 光照。

试验饲料: 按 NRC 禽的营养标准, 自配的非抗球虫药饲料。

试验药物: 本发明的聚合物(青岛康地恩药业有限公司)

对照药物: 磺胺氯吡嗪钠, 妥曲珠利标准制剂。

试验虫卵: 鸡柔嫩艾美尔球虫标准卵囊。半数致死量为 7×10^4 个/只孢子化柔嫩艾美尔球虫卵囊。试验前通过无球虫肉鸡传代增殖 1 次。

虫卵复壮: 取 20 日龄试验鸡 30 只, 嗉囊注射感染球虫, 每只鸡感染 1×10^4 个孢子化柔嫩艾美尔球虫卵囊。第 7 天收集球虫。

(1) 收集粪便, 将粪便加水浸泡 1 小时。之后用双层纱布过滤, 滤液倒入离心管内, 离心 3 次 (2000r/min, 15min)。

(2) 三次沉淀离心结束后, 上清液倒掉, 用玻璃棒搅拌沉淀, 待沉淀搅拌均匀后加饱和食盐水少许, 离心 2 次 (1000r/min, 5min)。

(3) 将含有球虫的饱和食盐水倒入另外准备的离心管中, 加入十倍于饱和食盐水的自来水, 离心 (2500r/min, 10min)。离心完毕后, 将上清液倒去, 用玻璃棒将沉淀搅拌均匀, 加入到 2.5%重铬酸钾溶液中, 并置于保温箱中孢子化。每天记录孢子化率, 在孢子化率超过 80%后停止培养, 移入保存瓶置于 4℃冰箱中保存备用。根据卵囊采集部位、肉眼病变、卵囊形状、大小等鉴定为柔嫩艾美尔球虫。

动物分组及处理

17 日龄时, 选取体重相近 (体重差别不超过 $\pm 5g$), 并经预备期观察确认为健康的雏鸡 270 只, 随机分为 9 组, 每组 30 只。I ~ III 组为聚合物高、中、低剂量组, IV ~ VII 组为磺胺氯吡嗪钠、磺胺氯吡嗪钠+聚合物、妥曲珠利、妥曲珠利+聚合物对照组, VIII 组为感染不给药对照组, IX 为不感染不给药对照组。分组当天对 I ~ VIII 组肉仔鸡感染柔嫩艾美尔球虫孢子化卵囊 7.0×10^4 个/只, 感染后第 9 天将鸡捕杀剖检。并于感染后第 48 小时在对应组饮水中添加药物, 连用 5 天。

感染时间、方式及剂量

试验鸡 17 日龄时，将含重铬酸钾溶液的卵囊，离心洗涤去除重铬酸钾，调整至 7×10^4 个/ml 孢子化卵囊。经嗉囊注射感染，每只鸡感染 7×10^4 个孢子化柔嫩艾美尔球虫卵囊。药物分组（见表 1）

表 1 药物分组及剂量

编号	药物	剂量
I 组	聚合物 A 高剂量组	500ppm 饮水，连用 5 天， 每日 2 次
II 组	聚合物 A 中剂量组	400ppm 饮水，连用 5 天， 每日 2 次
III 组	聚合物 A 低剂量组	300ppm 饮水，连用 5 天， 每日 2 次
IV 组	磺胺氯吡嗪钠	300ppmL 饮水，连用 5 天， 每日 2 次
V 组	磺胺氯吡嗪钠 + A	300+300ppm 饮水，连用 5 天，每日 2 次
VI 组	妥曲珠利	75ppm 饮水，连用 5 天，每 日 2 次
VII 组	妥曲珠利 + A	75+300ppm 饮水，连用 5 天， 每日 2 次
VIII 组	感染不给药	
IX 组	不感染不给药	

临床观察

接种球虫后观察和记录各组鸡的发病情况，临床症状。感染后第 4 天开始每天检查粪便，记录血粪情况。第 6-8 天进行克粪卵囊计数，并对所有死亡鸡剖检，重点检查盲肠病变。统计存活率、增重率、相对增重率、病变值、卵囊值等，计算抗球虫指数。

疗效考核指标

1. 相对增重率：于感染后 0、3、6、9 天早晨每组空腹称重，计算各组鸡的平均体重相对增重率（%）= 感染投药组的平均增重 / 不感染不投药组的平均增重 $\times 100\%$ ；

2. 存活率：

存活率 = $[(\text{组内总鸡数} - \text{每组因感染球虫死亡的鸡数}) / \text{组内总鸡数}] \times 100\%$ ；

3. 血便计分:

接种卵囊后第 4、5、6、7、8 天, 参照 Morehouse (1970) 的方法, 按以下标准计分。

- 0 分: 粪中无血;
- 1 分: 粪中有少量血;
- 2 分: 有较多血量, 其它为正常粪;
- 3 分: 有较多血量, 其它为白色粘液或有 2/3 的血, 有少量正常粪;
- 4 分: 全部为血, 或 2/3 的血, 其它为血色粘液。

4. 盲肠病变计分

参照 Johnson 和 Reid (1970) 的标准, 根据剖检后肠道病变的严重程度计分。

- 0 分: 肠道无异常, 未见病变;
- 1 分: 盲肠壁有极少量散在点状出血斑, 肠壁不增厚, 内容物正常;
- 2 分: 盲肠内容物有少量血液, 盲肠壁增厚, 可见多数出血病灶;
- 3 分: 盲肠内有多量血液或盲肠核(血凝块或灰白色干酪样的香蕉型块状物), 盲肠壁肥厚及明显的盲肠变形, 核萎缩;
- 4 分: 盲肠显著萎缩, 病变多达直肠深部, 肠壁极度肥厚, 盲肠内有血凝块或盲肠核, 因球虫病死亡也记 4 分。

病变值=每组平均病变计分×10

5. 卵囊排出情况

在球虫感染后第 6 天至第 8 天收集粪便, 按照 McMaster' s 法计算克粪便卵囊数 (Oocyst per gram, OPG)。

方法: 将每组鸡的粪便分五点进行采集, 收集的粪便搅匀后, 称取 2g, 加 20mL 的自来水搅匀, 然后用血细胞计数板计数, 最后求其平均值。

(1) 克粪便卵囊数 (OPG) = (红细胞计数室卵囊值×10000×10) / 各组鸡只数

(2) 卵囊比数= (健康组或试验组卵囊数/攻虫组卵囊数) ×100%

(3) 卵囊值: 参照角田清方法将卵囊比数换算成卵囊值 (见表 2)。

表 2 卵囊值换算表

卵囊比数	0~1%	1%~25%	26%~50%	51%~75%	76%~100%
卵囊值	0	5	10	20	40

6. 抗球虫指数 (ACI)

根据美国默克公司 (1976) 的方法和农业部《临床试验技术规范》标准, 计算抗球虫指数。

ACI= (相对增重率+ 存活率) - (病变值+ 卵囊值)

判断标准：ACI>180 为高效， $160 \leq \text{ACI} \leq 180$ 为中效，ACI<160 为低效，ACI<120 为无效。

7. 血液生理指标的测定

各试验组鸡分别于感染虫卵后的第 6、9 天各随机选取 3 只鸡，心脏采血；分别取 2ml 血液加入 EDTA-Na 的抗凝血瓶中，分别测定红细胞数量、红细胞压积和血红蛋白含量。

数据分析

试验结果采用 SPSS 统计分析软件进行统计分析，多重比较采用邓肯氏 (Duncan) 法。

试验结果

1. 发病情况及血便计分

接种球虫后第 4 天开始，各感染组鸡只均表现出不同程度的临床症状，如精神沉郁、羽毛蓬乱、闭目呆立、采食量降低，并伴有少数的神经症状。感染后第 5、6 天，各感染组鸡只排出不同数量的血便，感染不给药鸡血便最多，其余各组鸡的血便均低于感染不给药组。感染后第 7 天，各感染组鸡的血便均减少。感染后第 8 天，各感染组鸡血便消失，只有感染不给药组还见少量血便（见表 3）。

表 3 各组试验鸡血便计分结果

编号	组名	感染后血便计分					平均 分
		4 天	5 天	6 天	7 天	8 天	
I 组	聚合物 A 高剂量组	0	0	2	1	0	0.6
II 组	聚合物 A 中剂量组	0	1	2	2	0	1
III 组	聚合物 A 低剂量组	1	1	2	2	1	1.4
IV 组	磺胺氯吡嗪钠对照组	0	1	2	1	0	0.8
V 组	磺胺氯吡嗪钠+聚合物 A 中剂量组	0	1	2	2	0	1
VI 组	妥曲珠利对照组	0	1	1	2	0	0.8
VII 组	妥曲珠利+聚合物 A 中剂量组	0	1	2	2	0	1
VIII 组	感染不给药组	1	2	3	3	2	2.2

组							
IX	不感染不给药组	0	0	0	0	0	0
组							

2. 增重及相对增重率

接种球虫后的第 0, 3, 6, 9 天早晨空腹称重, 计算每组鸡的平均增重及相对增重率。感染后第 3, 6, 9 天, 各组都有不同程度的增重, 感染不给药组增重最小, 其余各感染组的增重均高于感染不给药组。联合用药未显示聚合物 A 对磺胺氯吡嗪钠和妥曲珠利有增效作用 (见表 4)。

表 4 各组试验鸡增重情况

编 号	组名	感染后体重				增重 (g)	相 对 增 重率 (%)
		0 天	3 天	6 天	9 天		
I	聚合物 A 高剂						
组	量组	474.25	485.5	664.86	703.6	229.35	90.17
II	聚合物 A 中剂						
组	量组	487.35	503.93	684.57	701.5	214.15	84.20
III	聚合物 A 低剂						
组	量组	475.38	489.63	610.33	687.6	212.22	83.44
IV	磺胺氯吡嗪钠						
组	对照组	500	513.29	614.25	761.75	261.75	102.92
V	磺胺氯吡嗪钠						
组	+聚合物 A 中						
	剂量组	479.13	496.82	612.86	758	278.88	109.65
VI	妥曲珠利对照						
组	组	516.88	534.25	673.67	782.67	265.79	104.50
VII	妥曲珠利+聚						
组	合物 A 中剂量						
	组	493.88	508.67	639.5	709.42	215.55	84.75
VIII	感染不给药组						
组		479.25	492.38	560.67	595.4	116.15	45.67
IX	不感染不给药						
组	组	500.67	521.45	679.5	843	342.33	134.60

3. 存活率及死亡情况

接种球虫后第4天开始，感染不给药组死亡一只鸡，第5，6，7天各组均有死亡鸡只，感染不给药组死亡最多，共死亡13只，其余各组较感染不给药组少，从IV-VII组看，聚合物A对磺胺氯吡嗪钠和妥曲珠利的增效效果不明显，（见表5）。

表5 存活率及死亡情况

感染天数	死亡数（只）								
	I组	II组	III组	IV组	V组	VI组	VII组	VIII组	IX组
	聚合物A高剂量组	聚合物A中剂量组	聚合物A低剂量组	磺胺氯吡嗪钠对照组	磺胺氯吡嗪钠+聚合物A中剂量组	妥曲珠利对照组	妥曲珠利+聚合物A中剂量组	感染不给药组	不感染不给药组
4天	0	0	0	0	0	0	0	1	0
5天	0	0	0	0	0	1	0	0	0
6天	3	4	5	3	5	5	4	10	0
7天	0	1	1	1	1	0	1	3	0
8天	0	0	0	0	0	0	0	0	0
总死亡数（只）	3	5	6	4	6	6	5	14	0
总鸡数（只）	30	30	30	30	30	30	30	30	30
存活率（%）	90.0	83.33	80.0	86.67	80.00	80.00	83.33	53.33	100

4. 克粪便卵囊数（OPG）及卵囊值

接种球虫后第5天，各试验组未见球虫卵囊，从第6天开始，感染组均出现不同数量的卵囊，高峰期在第6，7天，第8天开始下降。感染不给药组的球虫卵囊最多，其余各感染组均低于感染不给药组。不感染不给药组未发现球虫卵囊（见表6），从IV~VII组可以看出磺胺氯吡嗪钠和妥曲珠利分别加聚合物A可以使卵囊数比不加聚合物A降低更快。

表6 克粪便卵囊及卵囊值

组别	OPG			卵囊比数	卵囊值
	6天	7天	8天		

I 组	聚合物 A 高剂量组	0.14	0.18	0.04	0.18	5
II 组	聚合物 A 中剂量组	0.16	0.29	0.08	0.28	10
III 组	聚合物 A 低剂量组	0.21	0.29	0.13	0.35	10
IV 组	磺胺氯吡嗪钠 对照组	0.25	0.30	0.03	0.28	10
V 组	磺胺氯吡嗪钠 +聚合物 A 中 剂量组	0.20	0.20	0	0.19	5
VI 组	妥曲珠利 对照组	0.33	0.50	0	0.37	10
VII 组	妥曲珠利+聚 合物 A 中剂量 组	0.11	0.18	0	0.12	5
VIII 组	感染不给药组	0.50	1.13	0.36	1.00	40
IX 组	不感染 不给药组	0	0	0	0	0

5. 盲肠病变计分

接种球虫后第 9 天, 每组随机取 4 只鸡剖检观察盲肠病变情况。感染不给药组盲肠病变较严重, 盲肠内有少量血液, 盲肠壁增厚。其余各感染组的盲肠病变程度较轻, 有些鸡只的盲肠未见病变 (见表 7), 从 IV-VII 组可以看出磺胺氯吡嗪钠和妥曲珠利分别加聚合物 A 和不加聚合物 A 对盲肠病变影响不明显, 即聚合物 A 对磺胺氯吡嗪钠和妥曲珠利没有明显的增效效果。

表 7 盲肠病变计分

组别		鸡只				平均值	计分
		1	2	3	4		
I 组	聚合物 A 高剂量组	0	0	1	0	0.25	2.5
II 组	聚合物 A 中剂量组	0	1	1	0	0.5	5
III 组	聚合物 A 低剂量组	0	1	1	1	0.75	7.5

IV组	磺胺氯吡嗪 钠对照组	0	1	0	0	0.25	2.5
V组	磺胺氯吡嗪 钠+聚合物A 中剂量组	1	1	0	0	0.5	5
VI组	妥曲珠利 对照组	1	1	0	0	0.5	5
VII组	妥曲珠利+聚 合物A中剂量 组	0	1	1	0	0.5	5
VIII组	感染不 给药组	2	3	3	3	2.75	27.5
IX组	不感染 不给药组	0	0	0	0	0	0

6. 抗球虫指数

试验结果显示, 聚合物高, 中, 低剂量组的抗球虫指数分别是 172.7, 152.5, 145.9。较磺胺氯吡嗪钠的抗球虫指数低, 与妥曲珠利的抗球虫指数相近; 聚合物高剂量组的效果好于中剂量和低剂量组, 抗球虫指数见表 8。

表 8 抗球虫指数

编号	组名	相对增 重率(%)	存活率 (%)	卵 囊 值	盲肠 病变	抗球虫指 数 (ACI)
I 组	聚合物高剂量组	90.17	90.0	5	2.5	172.7
II 组	聚合物中剂量组	84.20	83.33	10	5	152.5
III组	聚合物低剂量组	83.44	80.0	10	7.5	145.9
IV组	磺胺氯吡嗪钠对照组	102.92	86.67	10	2.5	177.1
V 组	磺胺氯吡嗪钠+聚合物中 剂量组	109.65	80.0	5	5	179.7
VI组	妥曲珠利对照组	104.50	80.0	10	5	169.5
VII组	妥曲珠利+聚合物中剂量 组	84.75	83.33	5	5	158.1
VIII组	感染不给药组	45.67	46.67	40	27.5	24.8
IX组	不感染不给药组	134.60	100	0	0	/

7. 血液生理指标

接种球虫后的第6天各感染组鸡只均有不同程度的贫血现象,感染不给药组最严重,其余各试验组的贫血现象较轻微。感染后第9天,试验组鸡只的贫血现象逐渐消失,红细胞数量与空白组差异不大(见表9)。

表9 各试验组的红细胞数量

编号	组别	编号	红细胞数(10^{12} 个)		血红蛋白(g/L)		红细胞压积(%)	
			6天	9天	6天	9天	6天	9天
I组	聚合物高剂量组	1-1	2.03	2.18	96	110	18.3	20.5
		1-2	1.96	2.12	102	115	18.2	20.3
		1-3	1.95	2.05	103	113	19.2	21.2
		平均值			1000.3			
			1.98	2.12	3	112.67	18.57	20.6
II组	聚合物中剂量组	2-1	2.07	2.32	102	115	26.6	30.2
		2-2	2.05	2.27	97	103	23.8	25.8
		2-3	2.01	2.23	95	112	21.4	23.8
		平均值	2.04	2.27	98	110	23.93	22.33
III组	聚合物低剂量组	3-1	1.95	2.19	98	105	18.5	20.6
		3-2	2.03	2.25	107	117	21.3	23.5
		3-3	1.96	2.08	95	104	19.5	22.4
		平均值	1.98	2.17	100	108.6	19.77	27
IV组	磺胺氯吡嗪钠组	4-1	2.06	2.25	95	106	18.5	20.4
		4-2	2.13	2.34	104	116	19.7	21.7
		4-3	2.03	2.21	106	113	20.5	22.6
		平均值	2.07	2.27	101.67	111.67	19.567	21.57
V组	磺胺氯吡嗪钠+聚合物组	5-1	2.03	2.18	93	104	18.6	20.8
		5-2	2.01	2.21	95	103	18.4	19.6
		5-3	1.95	2.02	109	129	21.8	24.5
		平均值	2	2.14	99	112	19.6	21.77
VI组	妥曲珠利组	6-1	2.07	2.18	107	146	23.6	25.9
		6-2	2.06	2.25	105	144	21.8	23.3
		6-3	1.98	2.19	103	138	18.9	21.8
		平均值	2.04	2.21	105	142.67	21.43	23.67
VII组	妥曲珠利+聚合物组	7-1	1.92	2.07	106	129	19.6	21.4
		7-2	2.01	2.15	102	126	18.5	21.9
		7-3	1.99	2.14	97	117	18.8	20.7
		平均值	1.97	2.12	101.67	124	18.97	21.33
VIII组	感染不给药组	8-1	1.82	2.02	89	97	18.1	20.4
		8-2	1.84	2.01	85	103	17.9	20.8
		8-3	1.85	2.01	92	102	18.2	20.2
		平均值	1.84	2.01	88.67	100.67	18.07	20.57
IX组	不感染不给药组	10-1	2.36	2.34	116	104	21.8	23.4
		10-2	2.42	2.43	125	128	19.9	21.4
		10-3	2.33	2.39	114	104	21.8	23.1

平均值	2.37	2.39	118.33	112	21.17	22.63
-----	------	------	--------	-----	-------	-------

结果显示,感染球虫组鸡只红细胞总数、血红蛋白含量和红细胞压积较不感染组显著降低(($P<0.05$)). 其中,感染给药组相应指标高于感染不给药组($P<0.05$).

结论:聚合物A具有较好的抗球虫效果,抗球虫指数较磺胺氯吡嗪钠的抗球虫指数略低,与妥曲珠利的抗球虫指数相当。

具体实施方式:

以下通过实施例进一步说明本发明的聚合物在治疗家禽球虫病中的应用。

实施例 1、合成实验

本发明具有代表性的药物(摩尔比为 丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=63: 30: 7)的合成:将新蒸馏过的丙烯醛 73.7 g、新蒸馏过的丙烯酸 198.8 g 和反丁烯二酸 35.6g 加入装有 630ml 无水甲醇的三口瓶中,通氮气排气,再加入 13.2g 过氧化苯甲酰,在氮气保护下加热回流 70 小时,反应液变为棕色粘稠液,减压浓缩至干,50~100℃继续维持 24 小时,制得聚(丙烯酸、丙烯醛、反丁烯二酸)命名为聚合物 A。

实施例 2、聚合物 B

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=40: 50: 10 的合成制得聚(丙烯酸、丙烯醛、反丁烯二酸)命名为聚合物 B。

优选的为丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=0-98: 1-50: 0-50。进一步优选的三者的摩尔比例为丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=40-90: 10-50: 0-10。再进一步优选的三者的摩尔比例为丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=50-70: 20-40: 5-9。

实施例 3、聚合物 C

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=90: 10: 3 的合成制得聚(丙烯酸、丙烯醛、反丁烯二酸)命名为聚合物 C。

实施例 4、聚合物 D

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=70: 20: 5 的合成制得聚(丙烯酸、丙烯醛、反丁烯二酸)命名为聚合物 D。

实施例 5、聚合物 E

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸:丙烯醛:反丁烯二酸=50: 40: 9 的合成制得聚(丙烯酸、丙烯醛、反丁烯二酸)命名为聚合物 E。

实施例 6、聚合物 F

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸：丙烯醛：反丁烯二酸=30：45：40 的合成制得聚（丙烯酸、丙烯醛、反丁烯二酸）命名为聚合物 F。

实施例 7、聚合物 G

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸：丙烯醛：顺丁烯二酸=30：45：40 的合成制得聚（丙烯酸、丙烯醛、顺丁烯二酸）命名为聚合物 G。

实施例 8、聚合物 H

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸：丙烯醛：顺丁烯二酸=50：40：9 的合成制得聚（丙烯酸、丙烯醛、顺丁烯二酸）命名为聚合物 H。

实施例 8、聚合物 I

按照实施例 1 的制备方法把摩尔比为 丙烯酸：丙烯醛：顺丁烯二酸=63：30：7 的合成制得聚（丙烯酸、丙烯醛、顺丁烯二酸）命名为聚合物 I。

实施例 9、抗球虫指数

聚合物 B-I 高剂量组的抗球虫指数见表 10。

表 10 抗球虫指数

编号	组名	抗球虫指数（ACI）
I 组	聚合物 B 高剂量组	168.9
II 组	聚合物 C 高剂量组	168.6
III 组	聚合物 D 高剂量组	169.7
IV 组	聚合物 E 高剂量组	170.3
V 组	聚合物 F 高剂量组	167.8
VI 组	聚合物 G 高剂量组	160.5
VII 组	聚合物 H 高剂量组	160.1
VIII 组	聚合物 I 高剂量组	163.1