



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1440325** **A3**

(51)4 А 23 К 1/17

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(21) 3967232/30-13

(22) 23.10.85

(31) 3976/84

(32) 25.10.84

(33) HU

(46) 23.11.88. Бюл. № 43

(71) Рихтер Геден Ведезети

Дьяр РТ (HU)

(72) Иштван Цереш, Ласло Спорни,
Андраш Шелмеци, Ласло Верецкей,
Имре Клебових, Эдит Тот, Дьердь
Хайош, Йожеф Терлей, Ференц Шимон,
Петер Шаркези и Аттила Мишлей (HU)

(53) 636.085 (088.8)

(56) Авторское свидетельство СССР
№ 654150, кл. А 23 К 1/17, 1977.

Glaps Jan, Harenza Tadeusz, Ma-
zurezak Jerzy. Ocena roznych sty-
mulatorow przeznaeronych dla tuczni
kow. - Rocz. nauk zootechn. Monogz.
i rozpr., 1981, № 19, s.153-163.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОРМОВОЙ ДО-
БАВКИ

(57) Изобретение относится к кормо-
производству. Целью изобретения яв-
ляется ускорение разложения токсич-
ных веществ, содержащихся в кормовой
добавке, и выделение их из организ-
ма животного. Способ получения кормо-
вой добавки включает смешивание кар-
бадокси с 1-(3-трифторметилфенил)-
-1-(фенил)пропан-1-олом (флумецино-
лом) в соотношении (20-30):(0,1-0,9).
Полученную кормовую добавкускармли-
вают свиньям. Результаты опытов под-
твердили, что флумецинол способству-
ет выводу из организма животных хими-
ческих веществ, (например, карбо-
докса), отравляющих организм. 5 табл.

(19) **SU** (11) **1440325** **A3**

Изобретение относится к кормопроизводству.

Цель изобретения - ускорение разложения токсичных веществ, содержащихся в кормовой добавке, и выделение их из организма животного.

Известны ветеринарные композиции и продукты, которые увеличивают вес животных, но такие вещества имеют ограниченное применение, обусловленное тем, что их выделение из организма происходит медленно. Так, например, карбадокс - активный ингредиент - представляет собой сложный метиловый эфир 3-(2-хиноксалилметил)-гидразин угольной кислоты, N,N'-диоксид является мощным средством при лечении и профилактике инфекционных заболеваний, вызванных кишечной палочкой E.coli, и дизентерии у свиней.

Это соединение является также одним из наиболее эффективных агентов, используемых для увеличения веса животных, в тех случаях, когда оно вводится в качестве кормовой добавки.

Применение этого соединения сильно ограничено вследствие того, что санитарные органы позволяют его использовать только для животных (свиней), имеющих вес примерно до 40 кг (примерно от 90 и до 100 дней). Причина этого ограничения заключается в том, что эта активная субстанция очень медленно выводится из организма животного и, таким образом, остается в мясе животного.

Экспериментально установлено, что химическое соединение 1-(3-трифторметилфенил)-1-(фенил)пропан-1-ол)-флумецинол - способствует выводу из организма животного химических веществ например карбадокса, отравляющих организм путем стимулирования микросомальной энзимной системы печени.

Флумецинол смешивают с компонентами кормовой добавки в количестве 30-60 мг/кг животного веса. В качестве носителя могут быть использованы отруби, крахмал, тальк, сухие дрожжи и морские водоросли.

Пример 1. 10 кг флумецинола смешивают с 100 кг отрубей, полученную таким образом смесь подвергают гомогенизации в пригодном смешителе. Полученный премикс хранят в пластиковых мешках.

Пример 2. 100 кг стандартного премикса для поросят типа XVII смешивают с 27,5 кг карбадокса и 5 кг премикса, полученного в примере 1. Полученная кормовая смесь содержит 20,6 мас.% карбадокса и 0,34 мас.% флумецинола.

Стандартный премикс может содержать следующие ингредиенты: витамины (например, витамины A, D₃, E, K и B), сложный эфир пантотеновой кислоты, ниацин, холинхлоридные минеральные соли марганца, железа, цинка, меди, соли кальция, антибиотики и другие противомикробные агенты, а также аминокислоты и антиокислители.

Пример 3. Поступают аналогично примеру 2, но применяют 100 кг премикса, 35 кг карбадокса и 15 кг премикса, полученного в примере 1. Полученная смесь содержит 23,33 мас.% карбадокса и 0,9 мас.% флумецинола.

Пример 4. Поступают аналогично примеру 2, с той разницей, что исходят из 100 кг премикса, 40 кг карбадокса и 2 кг премикса (по примеру 1). Полученная смесь содержит 28,1 мас.% карбадокса и 0,14 мас.% флумецинола.

Полученную кормовую добавку скармливают свиньям в количестве 25 мг/кг живого веса до достижения живого веса свиньи 40 кг. Из группы свиней, которым дают добавку, отбирают 27 животных, каждое из которых имеет вес 40 кг.

Указанные 27 животных разделены на три группы следующим образом.

Группа I. 12 животных (порядковые номера с 1 по 12), убой скота: 3 животных каждый раз в момент начала эксперимента, а затем на первый, пятый и пятнадцатый дни (положительная контрольная группа).

Группа II. 9 животных (порядковые номера с 13 по 21), обработка: единичная доза флумецинола в количестве 40 мг/кг живого веса в нулевой момент времени, убой скота: по 3 животных на первый, пятый и пятнадцатый дни (группа, обработанная единичной дозой флумецинола).

Группа III. 6 животных (порядковые номера с 22 по 27), обработка: флумецинол в количестве 40 мг/кг живого веса в 3 дня: в нулевой момент времени, на первый и второй дни; убой скота: по 3 животных на пятый и пят-

надцатый дни (группа, подвергнутая трехкратной обработке флумецинолом).

Флумецинол применяется в форме микрогранул, содержащих 19,02% активного ингредиента. Из этого флумецинола, а также из 1%-ного гидролизата крахмала получена суспензия, содержащая 40 мг флумецинола в 1 мл (доза, используемая из расчета на 1 кг живого веса). Активное соединение вводится в 8 ч утра без предварительного лишения пищи, ввод производится через Stomach tube с тем, чтобы обеспечить точные условия эксперимента. Животные убиты и образцы отбирают в течение периода с 8 до 11 ч утра, затем эти образцы поступают в аналитическую лабораторию в течение 1 ч при охлаждении.

Методы и параметры испытаний.

Хиноксалин-2-карбоновая кислота (метаболит карбадокса) подвергают определению в печени (тканях), а также в тканях челюсти и почек для трех животных в каждой из групп. Каждый образец мышечных тканей и печени подвергают и органолептическому исследованию (тест по кипячению).

После щелочного гидролиза образцов мышечной ткани, печени и почек гидролизаты подвергают сильному окислению кислотой, и хиноксалин-2-карбоновая кислота экстрагирована с помощью этилацетата. Величина водородного показателя этилацетатного экстракта доводилась до pH 6,0 путем добавления буферной лимонной кислоты, после чего смесь подвергается экстрагированию с помощью бензола.

На следующей стадии кислота подвергается этирификации (превращению в сложный эфир) с помощью смеси, состоящей из нормального пропанола и серной кислоты с получением в результате хиноксалин-2-карбоксилата пропила. Количество последнего соединения определено (после очистки методом хроматографирования в тонких слоях) с помощью метода газовой хроматографии. Эта громоздкая процедура испытания всегда осуществляется вместе с негативным контрольным образцом, к которому добавляют известное количество (0,2-1,0 мкг) хиноксалин-2-карбоновой кислоты (стандартной). Процентное количество активного ингредиента, извлеченного из этого образца, принято во внимание

при расчете остаточного количества активной субстанции. Таким образом, исключена ошибка процесса.

Результаты влияния обработки флумецинолом на количество хиноксалин-2-карбоновой кислоты у свиней (мкг/кг живого веса) приведены в табл.1.

Полученные результаты подвергнуты статистической оценке для различных типов тканей.

В табл.2 представлены данные о содержании хиноксалин-2-карбоновой кислоты в мышечных тканях свиней после обработки флумецинолом (средние значения в мкг/кг живого веса, $n = 3$).

Из данных табл.2 видно, что в положительной контрольной группе первоначальное быстрое уменьшение количества хиноксалин-2-карбоновой кислоты далее сменяется более медленным уменьшением количества этого соединения, соединение присутствует в мышечной ткани даже спустя 15 дней после прекращения ввода в организм карбадокса и количество это является значительным. Результаты испытаний, показывают, что остаточная концентрация соединения всегда является более высокой в тканях челюсти, нежели в мышечных тканях окорочковой части.

Обработка флумецинолом приводит к значительному ускорению выделения хиноксалин-2-карбоновой кислоты из мышечных тканей.

Уже на пятый день прекращения ввода в организм карбадокса в организме животного, подвергнутого обработке флумецинолом, не обнаружено какое-либо остаточное количество хиноксалин-2-карбоновой кислоты. Остаточное количество карбадокса обнаружено у животных, принадлежащих группе II, которым вводится одна доза флумецинола спустя 24 ч после обработки, но это количество значительно ниже по сравнению с тем количеством, которое обнаружено в контрольных животных, убитых в то же самое время.

В табл.3 представлены данные о содержании хиноксалин-2-карбоновой кислоты в печени свиней после обработки флумецинолом. Поскольку печень является центральным органом метаболизма ксенобиотиков, количество остаточного метаболита карбадокса в печени на один порядок выше по

своей величине, нежели в мышечных тканях. Высокое первоначальное количество у животных контрольной группы далее увеличивается в течение первого дня, несмотря на то, что животным этой группы карбадокс более не вводится. Это увеличение является результатом переноса остаточного количества карбадокса в печень, и это количество добавляется к той концентрации метаболита, образовавшегося в печени. На пятый день количество остаточного метаболита карбадокса в печени значительно снижается, но с этого момента времени выделение из организма является замедленным, и даже на 15 день его уровень аналогичен начальной концентрации в мышечных тканях.

Единичная доза флумецинола, равная 40 мг/кг живого веса, приводит к значительному уменьшению количества хиноксалин-2-карбоновой кислоты в каждый момент измерения, но это остаточное соединение может быть обнаружено даже на 15 день.

В тех случаях, когда производится трехкратная последовательная обработка флумецинолом, то остаток метаболита может быть обнаружен только на пятый день, но даже в это время этот остаток метаболита является значительно меньшим, чем у контрольных животных или у животных, которые были обработаны единичной дозой флумецинола.

Данные о содержании хиноксалин-2-карбоновой кислоты в почках свиней после обработки флумецинолом приведены в табл.4.

В группе контрольных животных хиноксалин-2-карбоновая кислота обнаружена в почках даже на 15-й день после прекращения добавления карбадокса. В то же время у животных, которым вводится единичная доза флумецинола, не обнаружено какого-либо остаточного количества, хотя на 15-й день в печени еще можно обнаружить присутствие остатка метаболита. Величины, измеренные на первый и пятый дни, являются практически идентичными величинами, которые получены для животных контрольной группы, так как вывод из организма метаболита осуществляется в основном через почки.

После введения в организм флумецинола в три последующих дня не обнаружено остатка метаболита ни на пятый ни на 15-й день.

Результаты органолитических испытаний (тест по кипячению) представлены в табл.5.

Запах (привкус), характерный для животных контрольной группы, и отсутствие запаха (привкуса) у группы животных, обработанных флумецинолом, в особенности в случае трех последовательных обработок, указывает на то, что неприятный запах (привкус) обусловлен присутствием карбадокса и не связан с флумецинолом. В печени неприятный запах присутствует даже на 15-й день. При обработке флумецинолом неприятный запах может быть исключен на 15-й день в том случае, если флумецинол принимают однократно (единичная доза), и на пятый день, в случае трехкратного последовательного применения флумецинола, таким образом, флумецинол не приводит к каким-либо нежелательным эффектам. Флумецинол быстро выводится из ткани организма свиней и не оказывает каких-либо нежелательных эффектов, которые могут быть обнаружены органолептически.

Результаты эксперимента показывают, что мышечные ткани, ткани почек и печени свиней, которые ежедневно получают вместе с пищей дозу карбадокса, равную 25 мг/кг живого веса, до тех пор, пока этот вес не достигает 40 кг, содержат значительное количество хиноксалин-2-карбоновой кислоты на 15-й день после прекращения ввода карбадокса, у животных, обработанных единичной дозой флумецинола в количестве 40 мг/кг живого веса, мышечные ткани почти не содержат остатка карбадокса на пятый и 15-й день соответственно. В печени остаток метаболита может быть еще обнаружен на 15-й день, мышечные ткани и почки животных, обработанных ежедневной дозой флумецинола, равной 40 мг/кг живого веса, в течение трех последующих дней, не содержат остатка на пятый день, в то время, как почки не содержат остатка на 15-й день, обработка флумецинолом позволяет исключить неприятный запах,

который характерен для тканей и вы-
ван вводом карбадокса.

Таким образом, флумецинол, кото-
рый является характерным индуктором
системы энзима полисубстрата моно-
оксигиназы, пригоден для ускорения
вывода из организма карбадокса, т.е.
для сокращения периода нахождения
этого вещества в организме до того
момента времени, когда мясо этих
животных и продукты, изготовленные
из этого мяса, могут быть направлены
на продажу.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения кормовой добав-
ки на основе карбадокса, о т л и -
ча ю щ и й с я тем, что, с целью
ускорения разложения токсичных ве-
ществ, содержащихся в кормовой до-
бавке, и выделения их из организма
животного, в карбадокс дополнительно
вводят химическое соединение 1-(3-
-трифторметилфенил)-1-(фенил)пропан-
-1-ол) и смешивают их в соотношении
мас.% (20-30):0,1-0,9).

Т а б л и ц а 1

Животное	Обработка	Булевой день				Первый день				Пятый день				Пятнадцатый день			
		Мышца		Печень	Почки	Мышца		Печень	Почки	Мышца		Печень	Почки	Мышца		Печень	Почки
		Око-рок	Челюсть			Око-рок	Челюсть			Око-рок	Челюсть			Око-рок	Челюсть		
1		12	18	172	50												
2		10	16	104	65												
3	Позитивный	12	20	120	62												
4	(контроль-ный)					8	10	126	38								
5						6	12	192	32								
6						8	10	144	40								
7										4	8	32	12				
8										6	6	28	8				
9										4	6	22	10				
10														4	6	18	4
11														2	4	12	6
12														4	6	16	10
13	Однократная флумецинолом					0	4	58	38								
14						0	6	64	30								
15						4	6	72	34								
16										0	0	10	10				
17										0	0	12	8				
18										0	0	14	12				
19														0	0	8	0
20														0	0	8	0
21														0	0	6	0
22	Трехкратная флумецинолом									0	0	4	0				
23										0	0	6	0				
24										0	0	8	0	0	0	0	0
25														0	0	0	0
26														0	0	0	0

Примечание. 0 - отсутствует количество, которое может быть определено анализами.

Обработка	Нулевой день			Первый день			Пятый день			Пятнадцатый день		
	Окорок	Целюсть	Общая	Окорок	Целюсть	Общая	Окорок	Целюсть	Общая	Окорок	Целюсть	Общая

Позитивная
(контроль)

X	11,33	18,00	14,67	7,33	10,67	9,0	4,67	6,67	5,67	3,33	5,33	4,33
S	1,15	2,00	3,93	1,15	1,25	2,10	1,15	1,15	1,51	1,15	1,15	1,51
СУ	10,15	11,11	26,79	15,69	10,78	23,23	24,63	17,24	26,63	34,53	21,28	34,87

Однократная

X	Нет данных			1,33	5,33	3,33	0	0	0	0	0	0
S				2,31	1,15	2,73						
СУ				173,68	21,58	81,98						

1440325

Трехкратная
флуомецинолом

X	Нет данных			Нет данных			0	0	0	0	0	0
S												
СУ												

10

П р и м е ч а н и е. 0 - отсутствует количество, которое может быть определено анализом.

X - среднее значение.

S - стандартное отклонение.

СУ - коэффициент вариации, просчитанный по формуле $\frac{S}{X} \cdot 100$ (%)

Т а б л и ц а 3

Обработка	Нулевой день	Первый день	Пятый день	15-й день
Позитивная (контроль)				
X	132,0	154,00	27,33	15,33
S	35,55	34,12	5,03	3,06
СУ	26,93	22,16	18,40	19,96
Однократная флумецинолом				
X	Нет	64,67	12,00	7,33
S	данных	7,02	2,00	1,15
СУ		10,86	16,67	15,69
Трехкратная флумецинолом				
X	Нет	Нет	6,00	0
S	данных	данных	2,0,	
СУ			33,33	

Т а б л и ц а 4

Обработка	Нулевой день	Первый день	Пятый день	15-й день
1	2	3	4	5
Позитивная (контроль)				
X	56,0	36,67	10,00	6,67
S	6,0	4,16	2,0	3,06
СУ%	10,71	11,34	20,00	45,88
Однократная флумецинолом				
X	Нет	30,67	10,0	0
S	данных	7,02	2,0	
СУ%		22,89	20,00	

Продолжение табл. 4

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Трехкратная
флумецинолом

X Нет Нет 0 - 0

S данных данных

СУ%

Таблица 5

Мм- вот- ное	Обработка	Нулевой день			Первый день			Пятый день			15-й день		
		Мышцы		Печень	Мышцы		Печень	Мышцы		Печень	Мышцы		Печень
		око- рока	че- люсти		око- рока	че- люсти		око- рока	че- люсти		око- рока	че- люсти	
1		2	2	4									
2		2	2	4									
3		2	2	4									
4	Позитивная (контроль)				2	1	4						
5					1	2	4						
6					2	1	4						
7								1	1	3			
8								1	1	3			
9								1	1	2			
10											1	1	2
11											1	1	2
12											1	1	2
13					1	1	3						
14					1	1	3						
15					1	1	3						
16	Однократная							1	1	2			
17	флумецинолом							1	1	2			
18								1	1	2			
19											1	1	1
20											1	1	1
21											1	1	1
22								1	1	1			
23								1	1	1			
24	Трехкратная							1	1	1			
25	флумецинолом										1	1	1
26											1	1	1
27											1	1	1

Примечание. 1 - отрицательный, 2 - слабый странный (неопределяемый) запах (привкус), 3 - несколько странный (напоминающий запах медикаментов) запах, 4 - определенно странный (более выраженный запах медикаментов) запах.