

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

229676
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 23 K 1/17

(22) Přihlášeno 02 08 79
(21) (PV 7501-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 03 08 78
(32172/78) Velká Británie
(40) Zveřejněno 24 06 83
(45) Vydáno 15 11 86

(72)
Autor vynálezu

DAVIES DAVID HUW, MACCLESFIELD, NORRIS GEOFFREY
LIGHTFOOT FLOYD, SANDBACH (Velká Británie)

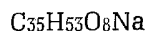
(73)
Majitel patentu

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN
(Velká Británie)

(54) Přídavné krmivo

1

Vynález se týká přídavného krmiva s obsahem metabolitu *Streptomyces longisporoflavus*. Jde o sloučeninu, nazývanou M. 139,603, kterou je možno získat z aerobní kultury *Streptomyces longisporoflavus*. Jde o novou sloučeninu sumárního vzorce



Tato látka je vlastně sodnou solí sloučeniny M. 139,603, do oboru vynálezu spadá rovněž odpovídající volná kyselina a další soli této sloučeniny s alkalickými kovy. Tyto látky jsou účinné v tom smyslu, že snižují podíl methanu, vznikající při trávení v bacheru a zvyšují podíl kyseliny propionové ve šťávě bacheru, takže mají příznivý vliv na růst přežvýkavců, jak je to známo i v případě jiných sloučenin, které zvyšují koncentraci kyseliny propionové v bacherové šťávě, zejména u skotu nebo u ovcí. Nové sloučeniny mají rovněž antibakteriální účinnost proti gram-pozitivním mikroorganismům a antikokcidální účinnost proti *Eimeria tanella* při testech in vitro.

2

Předmětem vynálezu je přídavné krmivo, vyznačující se tím, že obsahuje netoxický nosič nebo ředidlo a jako účinnou složku sloučeninu M. 139,603, připravitelnou jako metabolit s *Str. longisporoflavus* o sumárním vzorci $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{Na}$, o teplotě tání 176 až 178 °C a $[\alpha]_D^{25} = -82^\circ$, přičemž $c = 0,2$ v methanolu, nebo z uvedené sodné soli odvozenou odpovídající volnou kyselinu o sumárním vzorci $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_8$ o R_f 0,55 při chromatografii na vrstvě silikagelu o tloušťce 0,25 mm při použití směsi diethyletheru, methanolu a kyseliny mravenčí v objemovém poměru 95 : 4 : 1, absorpční spektrum v ultrafialovém světle v ethanolu má široký pás při 274 nm ($E = 13\,900$) nebo sůl, této kyseliny s jiným alkalickým kovem.

Přídavné krmivo podle vynálezu obsahuje sloučeninu M. 139,603 s následujícími vlastnostmi:

a) Molekulární vzorec $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{Na}$, jak je možno prokázat hmotovou spektrometrií, molekulární ion M^+ má hmotnost 624,361 (vypočítáno pro $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{Na} = 624,364$) a pro $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_8 \cdot \text{Na}$

vypočteno:

67,3 % C, 8,5 % H;

nalezeno:

67,5 % C, 8,8 % H.

b) Infračervené spektrum v nujolovém mulu je znázorněno na obr. 1 a obsahuje charakteristické absorpční pruhy při 3300, 1725, 1645, 1565 a 915 cm^{-1} .

c) Spektrum při protonové magnetické resonanci v deuteriochloroformu je znázorněno na obr. 2.

d) Spektrum v ultrafialovém světle v ethanolovém roztoku má charakteristickou absorpci při 234 nm ($E = 12\,900$) a 272 nm ($E = 10\,800$).

e) Teplota tání je 176 až 178 $^{\circ}\text{C}$.

f) $[\alpha]_D^{25} = -82^{\circ}$ ($c = 0,2$ v methanolu).

Odpovídající volná kyselina má molekulární vzorec $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_8$ a $R_f = 0,55$ při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu (Merck Kieselgel 60F—254) o tloušťce 0,25 milimetrů při použití směsi diethyletheru, methanolu a kyseliny mravenčí v objemovém poměru 95 : 4 : 1. Spektrum v ultrafialovém světle v ethanolu má široký absorpční pruh při 274 nm ($E = 13\,900$).

Krmivo podle vynálezu může obsahovat i soli této kyseliny s alkalickými kovy.

Jak již bylo uvedeno, tyto sloučeniny zvyšují podíl kyseliny propionové v bachorové šťávě, a to zvláště na úkor podílu methanu a/nebo kyseliny octové. Je známo, že jde o žádoucí účinek v metabolismu přežvýkavců, protože kyselina propionová je daleko výhodnějším prekursorem glukózy, z níž si živočichové tohoto typu odvozují energetické zdroje a tím i růst, než kyselina octová. Část krmiva, která se mění na methan je pro výživu zvířete ztracena, protože methan uniká beze změny. Znamená to, že modifikace metabolismu v bachoru, dosažená působením sloučenin podle vynálezu je velmi cenná a zvyšuje rychlost růstu a využití krmiva u přežvýkavců.

Sloučeniny se podávají s výhodou perorálně jako doplněk běžného krmiva, a to zvláště ve směsi s běžným pevným krmivem nebo s tabletovaným krmivem. Do těchto krmivových součástí se sloučeniny včleňují tak, aby dávka účinné látky na jedno zvíře se pohybovala v rozmezí 0,01 až 30 mg/kg a den, s výhodou 0,01 až 10 mg/kg a den.

Sloučeniny je možno podávat celou dobu

růstu nebo část růstové doby, například po dobu časného růstu a/nebo před porážkou. Vzestup růstu, kterého je možno tímto způsobem dosáhnout umožní získat zvířata v jatečné váze za kratší dobu nebo je možno získat v téže době těžší kusy. Zlepšení využitelnosti krmiva podáváním těchto sloučenin umožňuje dosáhnout žádané hmotnosti zvířete při nižší spotřebě krmiva než je tomu u zvířat, kterým se tyto látky nepodávají. V průběhu podávání nebylo možno pozorovat žádné toxické příznaky, které by bylo nutno těmto látkám připsat.

Pevným požitelným, netoxickým ředidlem nebo nosičem je například běžné vyvážené krmivo pro přežvýkavce, například krmivo pro skot nebo ovce, sestávající z obilovin, například ječné mouky, kukuřičné mouky nebo pšenice, pokrutin z ořechů nebo bavlníkových semen nebo extraktu z těchto pokrutin spolu s malým množstvím mouky z perli, mořských řas, kostní mouky, křídly, soli, močoviny, melasy, vitamínů a stopových prvků. Mimoto může jít o pevná ředidla nebo nosič bez energetické hodnoty, například kaolin, mastek, uhličitán vápenatý, infusoriová hlínka, atapulgit, mleté ulity ústřic nebo mletý vápenec, popřípadě může jít o škrob nebo laktózu.

Takto získaný prostředek může mít formu doplňkového krmiva pro přímé podávání zvířatům, v tomto případě obsahuje 5 až 3000 ppm sloučeniny M. 139,603 ve směsi s běžným krmivem pro přežvýkavce, nebo může jít o koncentrované přídatné krmivo, které je určeno pro ředění běžným krmivem a pak se podává hospodářským zvířatům, tento koncentrát může obsahovat 0,3 až 50 hmotnostních % sloučeniny M. 139,603 ve směsi s běžným, vyváženým krmivem pro přežvýkavce, inertním pevným ředidlem bez energetické hodnoty, například mletým vápencem nebo škrobem nebo laktózou.

C : vý-celoui-ýai2-an,

Ve všech těchto případech je možno sloučeninu M. 139,603 nahradit fermentačním prostředím nebo extraktem tohoto prostředí s obsahem ekvivalentního množství sloučeniny M. 139,603.

Svrchu uvedené prostředky je možno získat tak, že se stejnoměrně promísí sloučenina M. 149,603, fermentační prostředí nebo extrakt tohoto prostředí s pevným, poži-

vatelným, netoxickým ředidlem nebo nosičem.

Sloučenina, M.139,603 se s výhodou sériově ředí ředidlem nebo nosičem ve dvou nebo více po sobě následujících stupních, aby bylo možno zajistit stejnoměrné promísení.

Jak již bylo uvedeno, má sloučenina M. 139,603 a její soli antikokciální účinnost. Tuto účinnost je možno prokázat na tkáňové kultuře kuřecích ledvinových buněk, na očkovaných sporozoitů *Eimeria tenella* standardním způsobem, který byl popsán v *Journal of Parasitology*, sv. 58, str. 664 až 668 (1972). Při tomto testu sloučenina M.139,603 brání růstu sporozoitů v koncentraci nižší nebo rovné 0,001 ppm a má toxické účinky na buňky hostitele až v koncentraci rovné nebo vyšší 0,33 ppm.

Sloučenina M.139,603 je také účinná proti gram-pozitivním bakteriím, jako příklad je možno uvést, že inhibuje růst *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Clostridium walchii* a *Corynebacterium acne* v koncentraci nižší nebo rovné 10 $\mu\text{g/ml}$ a je ji tedy možno užít jako růstové látky i u nepřežvýkavců, například drůbeže a vepřů.

Vynález bude osvětlen následujícími příklady.

Příklad 1

Přídavné krmivo, vhodné pro ředění běžným krmivem, se připraví tak, že se smísí 10, 25, 50, 100 nebo 250 g sloučeniny M.139,603 s mletým vápencem tak, aby výsledná hmotnost přídavného krmiva byla 500 g.

Podobná přídavná krmiva je možno získat při použití ekvivalentního množství volné sloučeniny nebo jiné soli s alkalickým kovem.

Příklad 2

Krmivo, vhodné pro přímé podávání přežvýkavcům, je možno získat tak, že se při-

dá 500 g přídavného krmiva, získaného způsobem podle příkladu 1 s 999,5 kg typického krmiva pro přežvýkavce, čímž se získá krmivo pro přežvýkavce, které obsahuje 10, 25, 50, 100 nebo 250 g sloučeniny M. 139,603, odpovídající volné sloučeniny nebo jiné alkalické soli této látky v jedné tuně krmiva.

Vhodnými krmivy pro skot pro toto použití jsou následující krmiva:

Krmivo pro dojnice	kg
ječná mouka	509
kukuřičná mouka	50
arašídové pokrutiny zbavené slupek	50
pokrutiny z bavlníkových semen, zbavené slupek	50
extrakt z pokrutin z bavlníkových semen	50
pšenice	150
mouka z peří	13
mouka z řas	13
kostní moučka	13
křída	13
melasa	76
směs vitamínů a stopových prvků	13
	1000

Krmivo pro býky

Krmivo pro býky	kg
ječná mouka	558
pšenice	250
pokrutiny z arašídových ořechů zbavené slupek	13
extrakt z mletých arašídových pokrutin	20
kostní mouka	13
křída	20
sůl	6,5
melasa	100
močovina	13
směs vitamínů a stopových prvků	6,5
	1000

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Přídavné krmivo, vyznačující se tím, že obsahuje netoxický nosič nebo ředidlo a jako účinnou složku sloučeninu M.139,603, připravenou jako metabolit z *Str. longisporoflavus* o sumárním vzorci $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_8\text{Na}$, o teplotě tání 176 až 178 °C $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -82^\circ$, přičemž $c = 0,2$ v methanolu, nebo z uvedené sodné soli odvozenou odpovídající volnou kyselinu o sumárním vzorci $\text{C}_{35}\text{H}_{54}\text{O}_8$ o

R_f 0,55 při chromatografii na vrstvě silikagelu o tloušťce 0,25 mm při použití směsi diethyletheru, methanolu a kyseliny mravenčí v objemovém poměru 95:4:1, absorpční spektrum v ultrafialovém světle v ethanolu má široký pás při 274 nm ($E = 13\,900$) nebo sůl této kyseliny s jiným alkalickým kovem.