

(19) **DANMARK**



(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **147569 B**



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4889/76

(51) Int.Cl.³: **A 23 K 1/17**

(22) Indleveringsdag: 28 okt 1976

(41) Alm. tilgængelig: 29 apr 1977

(44) Fremlagt: 08 okt 1984

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: 28 okt 1975 JP 128910/75

(71) Ansøger: *KUMIAI CHEMICAL INDUSTRY CO. LTD.; Tokyo, JP.

(72) Opfinder: Eisuke *Ishihara; JP, Hiroshi *Yonehara; JP, Katsuyuki *Akasaki; JP, Masao *Minowa; JP,
Katsumi *Kobayashi; JP.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) **Fremgangsmåde til fremme af et dyrs vækst
og/eller æglægning samt middel til udøvelse af
fremgangsmåden**

DK 147569 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremme af et dyrs vækst og/eller æglægning, hvorved man i et foder eller i drikkevand giver dyret et vækst- og/eller æglægningsfremmende middel i form af en suspension, emulsion, opløsning, et befugteligt pulver, støv eller en tablet.

I The Journal of Antibiotics, bind XXIII, nr. 5, sider 231-37 (1970) er der af H. Yonehara m.fl. beskrevet et antibiotikum, som fås fra myceliet af Streptomyces SP 8446-CCI ved ekstraktion med methanol og rensning ved silicagelchromatografi, og som danner gule, nåleformede krystaller, smelter over 300°C og har ingen eller ubetydelig optisk aktivitet. Ved grundstofanalyse og molekylvægtbestemmelse fandtes bruttoformlen $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{O}_{11}\text{N}_{11}\text{S}_5$, og man fandt endvidere, at det besad inhiberende aktivitet overfor gram-positive bakterier men ingen aktivitet overfor gram-negative bakterier, mikrobakterier og svampe. Antibiotikummet blev benævnt multhiomycin.

Fra dansk fremlæggelsesskrift nr. 129.375 kendes et dyrefoder

eller dyrefoderadditiv med indhold af et antibiotisk aktivt stof benævnt thiopeptin med vækstfremmende virkning.

Det har med den foreliggende opfindelsen nu vist sig, at ovennævnte antibiotikum, multhiomycin, har en overraskende bedre vækstfremmende virkning på dyr, fjerkræ, fisk og skaldyr end det som vækstfremmende middel kendte antibiotikum, thiopeptin, jvf. efterfølgende sammenlignende afprøvning i eksemplerne 8-10.

Fremgangsmåden i den i indledningen til krav 1 angivne art er derfor ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at det indgivne middel indeholder multhiomycin, og at det indgives i en mængde på 0,1 - 500 ppm multhiomycin i foderet eller drikkevandet.

Opfindelsen angår også et middel til udøvelse af fremgangsmåden, hvilket middel er ejendommelig ved, at det indeholder multhiomycin med en partikelstørrelse på 1-100 μm i en mængde på 0,00005-10 vægtprocent.

På tegningen er

fig. 1 en afbildning, som viser multhiomycins UV-absorptionskurve i alkalisk methanol (A) og i neutral eller sur methanol (B), og

fig. 2 en IR-absorptionskurve for multhiomycin målt i form af en kaliumbromidtablet.

Multhiomycin har følgende fysisk-kemiske egenskaber:

Grundstofanalyse af multhiomycin viser følgende bestanddele: C 49,74; H 4,17; O 16,74; N 15,13; og S 15,03, og molekylvægt bestemt ved damptrykmeteren giver 1064. Ud fra disse oplysninger når man frem til, at multhiomycin har den kemiske molekylformel $\text{C}_{44}\text{H}_{45}\text{O}_{11}\text{N}_{11}\text{S}_5$. Smeltepunkt (dekomponeringspunkt) af dette antibiotikum er over 300°C .

Multhiomycin's UV-absorptionskurve er vist på den grafiske afbildning på fig. 1. Som det ses af denne, er den maksimale absorption ved 328 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} 220$) og 420 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} 20$) i neutral eller sur methanol (B), medens den i alkalisk methanol (A) udviser maksimal absorption ved 292 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} 255$) og 406 $\text{m}\mu$ ($E_{1\text{ cm}}^{1\%} 132$).

Fig. 2 viser IR-absorptionskurven af multhiomycin (i en kaliumbromidtablet), hvorefter det ses, at høj absorption forekommer ved 3380 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 1520 cm^{-1} , 1470 cm^{-1} , 1200 cm^{-1} , 1110 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} , 910 cm^{-1} og 750 cm^{-1} .

Multhiomycin er opløseligt i dimethylformamid, dimethylsulfoxid og pyridin, men er kun svagt opløseligt i ethylacetat, methanol,

ethanol og dioxan, og er uopløseligt i vand, eddikesyre, n-hexan, ether, chloroform og mange andre organiske opløsningsmidler.

Hvad angår multhiomycin's farvereaktioner udvikler det forskellige farver med ferrichloridreagens, Follin's reagens og Lemieuxreagens, men udvikler ingen farve med ninhydrinreagens, Fehlings's reagens og Ponceau-3R-reagens eller ved burette-reaktionerne.

Multhiomycin forbliver stabilt, når det opvarmes i en vandig opløsning til 100°C ved en pH-værdi på 2-5 i 5 min. Det er svagt surt, og krystallinsk har det form af gule nåleformede krystaller. Der iagttages ingen optisk aktivitet i en 1% opløsning.

Som vækstfremmende middel, hvortil multhiomycinet anvendes ifølge opfindelsen, kan den ved dyrkning af Streptomyces SP 8446-CCI eller anden multhiomycin-producerende svamp tilvejebragte svamp indeholdende multhiomycinet, rå multhiomycin eller rensset multhiomycin indgives dyrene, fiskene eller skaldyrene direkte i form af en opløsning, emulsion eller suspension, et befugteligt pulver, støv eller en tablet, der tilsættes dyrenes, fiskenes eller skaldyrenes foder eller drikkevand. Multhiomycin kan således anvendes som vækststimulator for en lang række dyr, fisk og skaldyr, heriblandt fjerkræ, såsom læggehøns, slagtekyllinger, kalkuner og ænder, husdyr, såsom kvæg, heste, svin, får, geder og mink, kæledyr, såsom hunde, katte og duer, eller laboratoriedyr, såsom mus, rotter og kaniner, eller fisk og skaldyr, såsom karpe, ørred, ål, guldfisk, sødfisk, brasen, gulhale, østers og kammusling, etc.

Ved indgivelsen af multhiomycinet til disse dyr, fisk eller skaldyr kan det blandes direkte i foder eller drikkevand. Bedre tilvejebringes først en opløsning eller emulsion eller et befugteligt pulver eller suspension af multhiomycin, som derefter tilsættes til det foder eller drikkevand, som gives til dyrene, fiskene eller skaldyrene. Når multhiomycin anvendes i form af tørstof, såsom et befugteligt pulver eller suspension, opnås især gode resultater, når partikelstørrelsen af multhiomycinet er mellem 1 og 100 µm, fortrinsvis mindre end 5 µm. Dette skyldes, at multhiomycin ikke absorberes i legemet af det dyr eller den fisk eller det skaldyr, som det indgives.

Med hensyn til den optimale dosering af multhiomycin gives det i en mængde på 0,1-500 ppm, fortrinsvis 0,5-100 ppm i foderet eller drikkevandet, idet mængden varierer noget med vægten af det pågældende dyr, skaldyr eller den pågældende fisk. Dette koncentrations-

niveau er langt lavere end den dosering, der er nødvendig ved forskellige typer lidelser hos dyr eller fisk og skaldyr.

Såfremt multhiomycin anvendes i blanding med foder, knuses multhiomycin, eller en blanding heraf med et strækmiddel eller et fortyndingsmiddel, såsom stivelse, dextrose, dextrin, calciumkarbonat, kaolin eller lign., med en knusemaskine, såsom en strålepulverisator, hvorved der fremstilles et støv, et befugteligt pulver eller en suspension, hvorefter dette fortyndes med en passende mængde vand og adsorberes eller fordeles i foderet, såsom soyabønne- eller fiskemel, under dannelse af et foder indeholdende fra 0,5 til 10% multhiomycin, og derefter blandes dette yderligere med foder, således at multhiomycinet har den foreskrevne koncentration deri. Når multhiomycin foreligger i en form af en opløsning eller emulsion, adsorberes det eller fordeles det direkte eller efter fortynding med vand i et foder, således at der fremkommer et foder indeholdende fra 0,5 til 10% multhiomycin, og derefter blandes dette med foder i en sådan mængde, at der opnås den på forhånd fastlagte koncentration.

Multhiomycin kan tilsættes til en hvilken som helst type foder, som er almindeligt anvendt til dyr, fisk og skaldyr, såsom majs, durra, soyabønne- eller lucernemel, fiskemel, risklid, hvedemel, hvedeklid, fedt, bomuldsfrømel, etc. Det er også muligt at iblande andre tilsætningsstoffer, f.eks. et overfladeaktivt stof eller hjælpestof, såsom natriumasparaginat, sorbitanmonostearat, sorbitanmonolaurat, Tween, calciumkarbonat, natriumchlorid, cholinchlorid, vitaminer, calciumpantothenat, nikotinsyreamid, folinsyre, jernsulfat, magnesiumsulfat, zinksulfat, koboltsulfat, aminosyrer, etc., eller andre fodertilsetningsstoffer, såsom sulfapræparater, forskellige typer coccidiostater og andre antibiotika og antiparasitika.

Multhiomycin fremmer ikke blot væksten af dyr, fisk og skaldyr, men forbedrer også foderudnyttelse, æglægning og befrugtningstal og hindrer blegt udseende hos fjerkræ.

Virkningerne af anvendelse af multhiomycin fremgår af nedenstående resultater af undersøgelser over vækstforøgelsen hos dyr, fisk og skaldyr i eksemplerne 1-10.

Eksempel 1.

500 Hubbard-kyllinger (250 haner og 250 høner) opdeltes dagen efter udklækningen i 5 grupper, som hver bestod af 100 kyllinger (med samme antal haner og høner), og disse kyllingegrupper fodre-

des med foder indeholdende henholdsvis 0,5, 1, 2 og 4 ppm multhiomycin, medens kontrolgruppen fodredes med foder uden multhiomycin, og denne fodring fortsattes i 8 uger på et boksopdelt gulv.

Resultaterne af undersøgelserne er angivet i nedenstående tabel I, hvorefter det ses, at middellegemsvægten af de 8 uger gamle kyllinger i grupper, til hvis foder, der er tilsat multhiomycin, er 6,4 til 9,0% højere end modstykkerne i kontrolgruppen, medens foderudnyttelsen er forbedret i et omfang på fra 0,13 til 0,24 i forhold til kontrolgruppen.

Tabel I

Forøgelse af gennemsnitlig legemsvægt og foderudnyttelse.

<u>Gruppe</u>	<u>0 uger</u>	<u>2 uger</u>	<u>4 uger</u>	<u>6 uger</u>	<u>8 uger</u>	<u>foderbehov</u>
kontrol	43	245	685	1330	1825	2,44
0,5 ppm	43	245	706	1412	1942	2,31
1,0 ppm	43	247	719	1419	1951	2,30
2,0 ppm	43	250	723	1423	1962	2,25
4,0 ppm	43	247	726	1431	1989	2,20

BEMÆRK! 1) Hver talværdi i tabellen er et middeltal (g).

2) Foderbehov = totalmængde foder indtaget under hele undersøgelsesperioden: legemsvægtforøgelsen i løbet af hele undersøgelsesperioden.

Sammensætning af basisfoder:

1) Begyndelsesfoder (anvendt i 0 - 4 ugers perioden)

Majs	49,5%
Sojabønne	24,5%
Durra	12,2%
Lucernemel	4,0%
Fiskemel	6,5%
Natriumchlorid	0,3%
Calciumkarbonat	1,5%
Calciumphosphat	1,0%
Premix (*)	0,5%

125 ppm Amprolium (**) (varemærke) tilsættes som coccidiosefo-

rebyggende middel.

2) Slutfoder (anvendt i 5 - 8 ugers perioden)

Majs	52,0%
Soyabønneemel	10,0%
Durra	14,5%
Fiskemel	9,8%
Fedt	7,0%
Lucernemel	3,5%
Natriumchlorid	0,2%
Calciumkarbonat	1,5%
Calciumphosphat	1,0%
Premix (*)	0,5%

125 ppm Amprolium (**) (varemærke) tilsattes som et coccidioseforebyggende middel.

(*) Premix indeholder vitamin A, vitamin D₃, vitamin E, vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin B₆, vitamin B₁₂, pantothen-syre, nikotinsyre, cholinchlorid, folinsyre, jernsulfat, kobbersulfat, kobolt og zink.

(**) Blanding af 1-(4-amino-2-propyl-5-pyrimidinylmethyl)-2-picoliumhydrochlorid og methyl-4-acetamido-2-ethocybenzoat (1000:64).

Eksempel 2.

400 slagtekyllinger (200 haner og 200 høner) deltes ligeligt i 4 grupper (således at hver gruppe bestod af 100 kyllinger), og der tilsattes 2 ppm multhiomycin med foreskrevet partikelstørrelse til det foder, der skulle gives til de respektive grupper, med undtagelse af foderet til kontrolgruppen, hvortil der blev givet sædvanligt, kommercielt foder (fremstillet af Zenno), og fodringsundersøgelsen gennemførtes ved at anvende dette foder i 8 uger på et boksopdelt gulv.

Multhiomycin-blandet foder fremstilledes på følgende måde: Et befugteligt pulver bestående af 20% multhiomycin med forskellige partikelstørrelser, 40% calciumkarbonat, 30% dextrose, 15% kaolin og 5% sorbitanmonostearat fortyndedes i vand og fordeltes derefter i soyabønneemel, således at der fremkom et fodermateriale indeholdende 2% multhiomycin, og derefter blandedes dette yderligere med foder, således at multhiomycin-indholdet i foderet blev 2 ppm.

Det viste sig, at jo mindre partikelstørrelsen af det tilsatte multhiomycin er, jo større er forbedringen.

Tabel II

Forøgelse af den gennemsnitlige legemsvægt og foderudnyttelse.

Gruppe	Partikel- størrelse af multhio- mycin (μm)	0 uger	2 uger	4 uger	6 uger	8 uger	Foder- behov
Kontrol	-	42	236	689	1323	1812	2,44
Tilsat multhio- mycin	52-44	42	227	695	1380	1891	2,34
-"-	43-37	42	242	705	1389	1902	2,32
-"-	3- 5	42	252	733	1438	1975	2,21

BEMÆRK! 1) Hver talværdi i tabellen er et middeltal (g).

2) Foderbehov = total mængde foder indtaget i løbet af hele undersøgelses perioden: legemsvægtforøgelse i løbet af hele undersøgelsesperioden.

Sammensætning af grundfoder:

<u>Fodermaterialer</u>	<u>Anvendt i 0-4-ugers perioden</u>	<u>Anvendt i 5-8-ugers perioden</u>
Majs	49,5%	52,0%
Soyabønneemel	24,5%	10,0%
Durra	12,2%	14,5%
Fedt	-	7,0%
Lucernemel	4,0%	3,5%
Fiskemel	6,5%	9,8%
Natriumchlorid	0,3%	0,2%
Calciumkarbonat	1,5%	1,5%
Calciumphosphat	1,0%	1,0%
Premix (*)	0,5%	0,5%

Coccidiumforebyggende middel (Amprolium)

125 ppm

- (*) Premix indeholder vitamin A, vitamin D₃, vitamin E, vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin B₆, vitamin B₁₂, pantothen-syre, nikotinsyre, cholinchlorid, folinsyre, jernsulfat, kobbersulfat, kobolt og zink.

Eksempel 3.

600 (180 dage gamle) æglæggende høns (hvide italienere) deltes i 3 grupper hver bestående af 200 høns, og der tilsattes multhiomycin i en mængde på henholdsvis 2 ppm og 10 ppm til det foder, som skulle gives til de respektive grupper, med undtagelse af foderet til kontrolgruppen, som fik sædvanligt kommercielt foder til læggehøns, og undersøgelsen gennemførtes ved at give dette foder til de respektive grupper kontinuerligt i seks måneder. Undersøgelsesresultaterne er vist i nedenstående tabel III. Som det fremgår af tabellen, opnåedes en eminent forbedring af æglægningen i de grupper, som havde fået multhiomycin-blandet foder.

Tabel III

Ændring i gennemsnitligt æglægningstal (%).

Gruppe	1.måned efter undersøgelsens begyndelse	2.måned	3.måned	4.måned	5.måned	6.måned
Kontrol	74,2	80,5	81,2	82,1	82,0	82,5
2 ppm	75,0	82,3	83,5	84,5	85,0	86,4
10 ppm	74,8	82,9	85,4	85,6	85,7	87,1

Eksempel 4.

40 netop fravænnede smågrise (21 dage gamle) deltes i 4 grupper, og i handelen værende smågrise-foder, hvortil der blev sat henholdsvis 0, 5, 10 og 20 ppm multhiomycin, blev givet til de respektive grupper kontinuerligt i 4 uger, og virkningerne på legemsvægt og foderudnyttelse undersøgtes. Som det ses af tabel IV, der viser undersøgelsesresultaterne, opnåede de smågrise, som fodredes med

multhiomycin-holdigt foder, en 12,3-15,7% større legemsvægt end smågrisene i kontrolgruppen, og foderudnyttelsen var også forbedret med fra 0,32 til 0,37 i forhold til kontrolgruppen.

Tabel IV

Forøgelse af gennemsnitlig legemsvægt og foderudnyttelse.

Gruppe	Ved under- søgelsens begyndelse	1 uge senere	2 uger senere	3 uger senere	4 uger senere	Foder- behov
Kontrol	4,43	6,44	8,55	11,21	13,45	2,02
5 ppm	4,21	6,90	9,20	12,00	15,10	1,70
10 ppm	4,50	6,52	9,44	12,44	15,35	1,68
20 ppm	4,35	6,75	9,44	12,31	15,56	1,65

BEMÆRK! Hver talværdi i tabellen er en middelværdi (kg).

Eksempel 5.

80 (10 uger gamle) førstekrydsnings-svin (landrace X Hampshire) deltes i 4 grupper hver bestående af 20 svin (med samme antal hanner og hunner), og multhiomycin tilsattes i en mængde på henholdsvis 5, 50 og 100 ppm til de nedenfor angivne foderstoffer, og dette foder blev givet til de respektive grupper, med undtagelse af kontrolgruppen, og foderet blev givet svinene i de respektive grupper kontinuerligt i 10 uger. Til kontrolgruppen blev givet foder af sædvanlig art. Resultaterne er vist i nedenstående tabel V. Det bekræftedes, at den gennemsnitlige legemsvægt af de svin, som havde fået det multhiomycin-tilblandede foder, ved undersøgelsens afslutning var 11,4-16,1% højere end den gennemsnitlige legemsvægt af svinene i kontrolgruppen, medens foderudnyttelsen også var forbedret i forhold til kontrolgruppen med 0,25-0,45.

Tabel V

Forøgelse af gennemsnitlig legemsvægt og foderudnyttelse.

Gruppe	Ved under- søgelsens begyndelse	2 uger senere	4 uger senere	6 uger senere	8 uger senere	10 uger senere	Foder- behov
Kontrol	21,3	26,0	35,2	43,2	50,3	60,4	3,66
5 ppm	20,1	27,0	37,5	45,5	54,5	67,3	3,41
50 ppm	20,9	27,5	38,0	47,8	56,2	69,4	3,38
100 ppm	21,0	26,9	37,9	45,9	57,8	70,1	3,21

BEMÆRK! Hver talværdi i tabellen er et middeltal (kg).

Sammensætning af grundfoder:

Majs	48,9%
Soyabønneemel	13,0%
Durra	10,0%
Affedtet risklid	5,0%
Byg	8,0%
Fiskemel	8,0%
Lucernemel	4,0%
Calciumkarbonat	1,4%
Calciumphosphat	0,7%
Natriumchlorid	0,5%
Premix (*)	0,5%

(*) Premix var den samme som den i eksempel 1 anvendte.

BEMÆRK! Multhiomycin tilsattes til foderet i eksemplerne 6, 8, 9 og 10 ved at sprøjte en multhiomycin-opløsning i acetone på foderet og derefter fjerne acetonen fra dette.

Eksempel 6.

I et fiskeri opdrættedes 100 Hamachis (japansk navn for ung gulhale, Soriola quinquerediata) i 21 dage under anvendelse af foder indeholdende 5 ppm multhiomycin, hvortil som grundfodermateriale anvendtes "Feed Stuff for Fingerlings" fremstillet af Japan Haigoshiryo Co., Ltd.

Efter undersøgelsen målttes forskellige faktorer, såsom legems-

vægtforøgelsen, og antallet af overlevende fisk bestemtes.

De fremkomne resultater er angivet i tabel VI.

	<u>Tabel VI</u>	
	<u>Foder indeholdende multhiomycin</u>	<u>Kontrol (kun basisfoder)</u>
Antal Hamachi udsat fra starten	100	100
Middellegemsvægt ved starten (g)	10,6	10,5
Totalvægt af udsatte fisk (g)	1.060,0	1050,0
Antal døde fisk	2	13
Antal levende fisk	98	87
Sluttotallvægt af levende fisk (g)	3.812,0	3.158,0
Slutmiddellegemsvægt af levende fisk (g)	38,9	36,3
Forøgelse af totalvægten af levende fisk (g)	2.752,0	2.108,0
Totalmængde foder tilført (g)	18.438,0	17.920,0
Foder/køddudbytte-faktor	6,7	8,5

Som vist i tabel VI opnåedes en forøgelse på 7% af middellegemsvægten og på 31% af den totale legemsvægt for de fisk, som fik et foder indeholdende multhiomycin sammenlignet med fiskene i kontrolgruppen, som fik foder, der ikke indeholdt multhiomycin, og der opnåedes således en betydelig forbedring af det endeligt opnåede udbytte som følge af det større overlevelsestal og det større vægtforøgelsestal.

Eksempel 7.

I et fiskeri opdrættedes 200 små ål (*Anguilla Japonica*) i 70 dage under anvendelse af et foder indeholdende 10 ppm multhiomycin, hvortil der som basisfodermateriale anvendtes "Feed Stuff for Eel Fingerlings" fremstillet af Japan Haigoshiryo Co., Ltd.

Efter undersøgelsen målttes forskellige faktorer, såsom legemsvægtforøgelsen, og antallet af overlevende ål taltes. De fremkomne

resultater er angivet i tabel VII.

Tabel VII

	<u>Foder indeholdende multhiomycin</u>	<u>Kontrol (kun basisfoder)</u>
Antal udsatte ål ved starten	200	200
Gennemsnitlig legems- vægt ved starten (g)	1,30	1,31
Totalvægt af udsatte ål (g)	260,0	262,0
Antal døde ål	0	14
Antal levende ål	200	186
Slutttotalvægt af levende ål	1.530,0	1.207,0
Slutgennemsnitslegems- vægt af levende ål (g)	7,65	6,49
Forøgelse i totalvægten af levende ål (g)	1.270,0	945,0
Totalmængde foder tilført (g)	1.549,0	1.531,0
Foder/køddudbytte-faktor	1,22	1,62

Som vist i tabel VII opnåedes en forøgelse på 18% af den gennemsnitlige legemsvægt og på 34% af den totale legemsvægt for de ål, som havde fået et foder indeholdende multhiomycin sammenlignet med kontrolgruppen, som havde fået foder uden multhiomycin, og der opnåedes en betydelig forbedring af det endeligt opnåede udbytte som følge af den større overlevelsesgrad og den større legemsvægtforøgelse.

Eksempel 8.

Sammenlignende afprøvning af multhiomycins og thiopeptins vækstfremmende virkning på kyllinger.

Til belysning af multhiomycins vækstfremmende virkning på kyllinger i forhold til thiopeptins vækstfremmende virkning på kyllin-

ger blev 2.500 én-dag gamle kyllinger (af Herbert-racen) efter udklækningen opdelt i fem grupper, hver bestående af 500 kyllinger, hvoraf den ene var en kontrolgruppe, til hvilken der kun blev givet basal-foder, medens to grupper blev fodret med foder indeholdende 0,5 ppm henholdsvis 1,0 ppm multhiomycin, og de to resterende grupper var sammenligningsgrupper, som blev fodret med foder indeholdende 1,0 ppm henholdsvis 2,0 ppm thiopeptin. I hver gruppe blev forsøget udført med 100 kyllinger ad gangen og gentaget 5 gange. Det benyttede basal-foder havde den i tabel A viste sammensætning. Kyllingerne blev under forsøget holdt i et horisontalt, vinduefrit avlshus.

I hver gruppe blev forsøget fortsat, indtil den gennemsnitlige kropsvægt var 2 kg, og den tid (dage), som var nødvendig for at øge den gennemsnitlige kropsvægt til 2 kg, mængden af konsumeret foder i denne periode, foderudnyttelsen og mængden af konsumeret antibiotikum blev bestemt. På grundlag af de målte resultater blev de to antibiotika sammenlignet med hensyn til nyttevirkning. De opnåede resultater er vist i tabel VIII.

Tabel A

<u>Foderbestanddele</u>	<u>Sammensætning af det i alderen 0-4 uger benyttede basal-foder</u>	<u>Sammensætning af det i alderen 5 til sidste uge benyttede basal-foder</u>
Majs	49,5%	52,0%
Sojabønne	24,5%	10,0%
Durra	12,2%	14,5%
Fedt	-	
7,0% Lucernemel	4,0%	3,5%
Fiskemel	6,5%	9,8%
Natriumchlorid	0,3%	0,2%
Calciumkarbonat	1,5%	1,5%
Calciumphosphat	1,0%	1,0%
Premix (*)	0,5%	0,5%
Coccidioseforebyggende middel (Amprolium)	125 ppm	125 ppm

(*) Premixet indeholdt vitamin A, vitamin D₃, vitamin E, vitamin B₁, vitamin B₂, vitamin B₆, vitamin B₁₂, pantotensyre, nicotinsyre, cholinchlorid, folinsyre, jernsulfat, kobbersulfat, kobalt og zink.

Tabel VIII

<u>Antibiotikum</u>	<u>Antal dage nødvendig for opnåelse af en gennem- snitlig kropsvægt på 2 kg.</u>	<u>Total kropsvægt (kg)</u>	<u>Totalt konsumeret foder (kg)</u>	<u>Sparet foder- mængde i for- hold til kon- trollgruppen (kg)</u>	<u>Foder behov</u>	<u>Konsumeret mængde antibiotikum (mg stykke)</u>
Multhiomycin, 0,5 ppm	59 (- 4)	976 (100,2)	2264 (94,1)	142	2,32 (93,9)	1132
Multhiomycin, 1,0 ppm	57 (- 6)	976 (100,2)	2235 (92,9)	171	2,29 (92,7)	2235
Thiopeptin, 1,0 ppm	60 (- 3)	974 (100,0)	2357 (97,0)	49	2,42 (98,0)	2357
Thiopeptin, 2,0 ppm	60 (- 3)	976 (100,2)	2294 (95,3)	112	2,35 (95,1)	4588
Kontrol	63 (0)	974 (100,0)	2406 (100,0)	0	2,47 (100,0)	0

Af de i tabel 8 viste resultater kan nedenstående konklusion uddrages.

(1) Den tid, der er nødvendig for opnåelse af en gennemsnitlig kropsvægt på 2 kg var for kontrolgruppen 63 dage, 60 dage for gruppen, der blev givet 1,0 ppm thiopeptin, og 57 dage for den gruppe, der blev givet 1,0 ppm multhiomycin. Der blev følgelig sparet 3 dage ved anvendelse af thiopeptin og 6 dage ved anvendelse af multhiomycin, og antallet af sparede dage ved anvendelse af multhiomycin var to gange det antal dage, der blev sparet ved anvendelse af thiopeptin. Det kan således konkluderes, at den til opdrættet krævede tid kan nedsættes med ca. 10% ved anvendelse af multhiomycin.

(2) I gruppen, der blev givet 1,0 ppm thiopeptin, var mængden af konsumeret foder 49 kg mindre end mængden af konsumeret foder i kontrolgruppen, og i gruppen, der blev givet 1,0 ppm multhiomycin, var mængden af konsumeret foder 171 kg mindre end mængden af foder konsumeret af kontrolgruppen. Det kan følgelig konkluderes, at den ved anvendelse af multhiomycin opnåelige foderbesparelse er 3,49 gange den foderbesparelse, der kan opnås ved anvendelse af thiopeptin.

(3) Hvis det antages, at kyllingerne slagtes, når den gennemsnitlige kropsvægt er 2 kg, kan slagtningen af kyllingerne fremskynedes med 6 dage ved anvendelse af multhiomycin som anført ovenfor under (1), og foderbesparelsen er 3,49 gange så stor som den foderbesparelse, der kan opnås ved anvendelse af thiopeptin. Brugen af multhiomycin som vækstfremmende middel må følgelig anses for værende yderst fordelagtig for fjerkræavlere.

Eksempel 9.

Sammenlignende afprøvning af multhiomycins og thiopeptins vækstfremmende virkning på grise.

Som forsøgsdyr blev der anvendt 50 grise (samme antal han- og hun-grise) (landrace x hampshire første datter-sønnegeneration), som var 90 dage gamle. Grisene blev opdelt i fem grupper hver bestående af 10 grise, hvoraf 1 var en kontrolgruppe, til hvilken der blev givet basal-foder uden indhold af antibiotikum, to grupper blev givet foder indeholdende 5 ppm henholdsvis 10 ppm multhio-

mycin, og de øvrige to grupper var sammenligningsgrupper, til hvilke der blev givet foder indeholdende 5 ppm henholdsvis 10 ppm thiopeptin. Sammensætningen af basal-foderet er vist i nedenstående tabel C. Fodringen blev fortsat, indtil den gennemsnitlige kropsvægt af grisene var 90 kg i hver gruppe. Den tid (antal dage), som var nødvendig for opnåelse af den gennemsnitlige kropsvægt på 90 kg, mængden af konsumeret foder i denne periode, den daglige forøgelse af kropsvægten, foderudnyttelsen og mængden af konsumeret antibiotikum blev bestemt. På grundlag af de målte resultater blev de to antibiotika sammenlignet med hensyn til nyttevirkning. De opnåede resultater er vist i nedenstående tabel IX.

Tabel C
Sammensætning af basal-foderet.

<u>Foderkomponenter</u>	<u>Indhold %</u>
Bygmel	21,0
Majs	35,0
Affedtet risklid	7,0
Hvedeklid	23,0
Sojabønneemel	6,0
Fiskemel (CP 66)	2,0
Lucernemel	4,0
Calciumkarbonat	1,0
Calcumphosphat	0,5
Premix (*)	0,5

(*) Premixen var den samme som den i eksempel 8 benyttede og som er anført i forbindelse med TABEL A.

Tabel IX

Forøgelse af kropsvægt													
Anti- biotikum	Ved beg. af forsøget	30-50 kg		50-90 kg		90 kg		kg sparet foder- mangde i forhold til kontrol- gruppe	Konsumeret antibiotikum (g styrke)				
		Alder (dage)	Krops- vægt (kg)	Antal dage	Daglig vækst (g)	Antal dage	Daglig vækst (g)			Fornødne antal dage	Antal sparede dage		
Intet (kontrol)	90	30,0 (100,0)	36	606(100,0)	57	816 (100,0)	93	732 (100,0)	183	-	2286 (100,0)	3,81(100,0)	-
Multhiomycin, 5 ppm	90	30,2 (100,7)	31	638(105,3)	46	889 (108,9)	77	790 (107,9)	167	16	2069 (90,5)	3,46(90,8)	10,3
Multhiomycin, 10 ppm	90	30,4 (101,3)	30	653(107,8)	43	908 (111,3)	73	805 (110,0)	163	20	1997 (87,4)	3,35(87,9)	20,0
Thiopeptin, 5 ppm	90	30,1 (100,3)	33	618(101,9)	54	842 (103,2)	87	753 (102,9)	177	6	2210 (96,7)	3,69(96,9)	11,1
Thiopeptin, 10 ppm	90	30,4 (101,3)	32	620(102,3)	52	866 (106,1)	84	772 (105,5)	174	6	2157 (94,4)	3,62(95,0)	21,6

147569

Af de i tabel IX viste resultater kan følgende konklusion uddrages:

(1) Den til opnåelse af en gennemsnitlig kropsvægt på 90 kg nødvendige tid var for kontrolgruppen 183 dage, for gruppen, der blev givet 10 ppm thiopeptin, var den 174 dage og for gruppen, der blev givet multhiomycin, 163 dage. Der blev følgelig ved anvendelse af thiopeptin sparet 9 dage og ved anvendelse af multhiomycin 20 dage, hvilket svarer til, at antallet af sparede dage ved anvendelse af multhiomycin var 2,2 gange antallet af sparede dage ved anvendelse af thiopeptin. Det kan således konkluderes, at den til opdrættet nødvendige tid kan nedsættes med mere end 10% ved anvendelse af multhiomycin.

(2) I den gruppe, der blev givet 10 ppm thiopeptin, var mængden af konsumeret foder 129 kg mindre end den fodermængde, der blev konsumeret af kontrolgruppen, og i den gruppe, der blev givet 10 ppm multhiomycin, var mængden af konsumeret foder 289 kg mindre end den fodermængde, der blev konsumeret af kontrolgruppen. Det kan følgelig konkluderes, at den foderbesparelse, der kan opnås ved anvendelse af multhiomycin, er ca. 2,2 gange den foderbesparelse, der kan opnås ved anvendelse af thiopeptin.

(3) Hvis det antages, at grisenes slagtes, når deres gennemsnitlige kropsvægt er 90 kg, kan grisenes slagtning fremskyndes ved anvendelse af multhiomycin, som anført ovenfor under (1). Produktionshastigheden kan følgelig øges, og genanvendelsen af produktionsapparat og investeringer kan fremskyndes. Foderbesparelsen er endvidere ca. 2,2 gange større end den foderbesparelse, der kan opnås ved anvendelse af thiopeptin. Anvendelsen af multhiomycin som vækstfremmende middel giver følgelig svineavlerne store fordele.

Eksempel 10.

Sammenlignende afprøvning af multhiomycins og thiopeptins vækstfremmende virkning og indflydelse på ammoniakkoncentrationen i fordøjelseskanaalen i kvæg.

Som forsøgsdyr blev der anvendt seks Holstener-kalve (samme antal tyre- og kviekalve), som var to måneder gamle. Kalvene blev delt i tre grupper, hver bestående af 2 kalve, af hvilke den ene var

en kontrolgruppe, som blev givet basal-foderet uden indhold af antibiotikum, en anden gruppe, som blev givet et foder indeholdende 100 ppm multhiomycin, og den sidste gruppe, som var en sammenligningsgruppe, der blev givet et foder indeholdende 100 ppm thiopeptin. Basal-foderet havde den i ovenstående TABEL C viste sammensætning. Kalvene fik derudover lov til at æde naturligt foder (tørret græs) ad libitum. Forsøget blev udført over en fire måneders periode.

Ammoniakkoncentrationen i venøst blod, forøgelsen af kropsvægten, mængden af konsumeret foder og foderudnyttelsen blev bestemt, hvorved der opnåedes de i tabel X viste resultater.

Tabel X

<u>Forsøgsparameter</u>	<u>Multhiomycin, 100 ppm</u>	<u>Thiopeptin, 100 ppm</u>	<u>Kontrol</u>
Kropsvægt ved start (kg)	80 (100,0)	80 (100,0)	80 (100,0)
Kropsvægt efter 4 måneder (kg)	205 (115,2)	192 (107,9)	178 (100,0)
Forøgelse af kropsvægt (kg)	125 (127,6)	112 (114,3)	78 (100,0)
Konsumeret foder-mængde (kg)	850	884,8	862,4
Foderbehov	6,8 (77,3)	7,9 (87,8)	8,8 (100,0)
NH ₃ -N-koncentration (µg/ml)	8,2 (82,0)	9,4 (94,0)	10,0 (100,0)

Bemærkning:

Foderbehovet blev beregnet ifølge følgende formel:

$$\text{Foderbehov} = \frac{\text{Konsumeret foder-mængde}}{\text{Forøgelse af kropsvægt}}$$

Af de i tabel XIII viste resultater fremgår følgende forhold:

(1) Den foder-mængde (basal-foder/naturligt foder = 1/1), der er nødvendig for at øge kropsvægten med 1 kg, var 17,6 kg i kontrolgruppen, 15,8 kg i den gruppe, der blev givet thiopeptin, og 13,6 kg i den gruppe, der blev givet multhiomycin. Den foder-mængde, der kræves til at øge kropsvægten med 1 kg, var følgelig 1,8 kg

og 4 kg mindre ved anvendelse af thiopeptin henholdsvis multhiomycin end den fodermængde, der krævedes i kontrolgruppen. Det ses heraf, at den ved anvendelse af multhiomycin opnåelige foderbesparelse er ca. 2,2 gange så stor som den foderbesparelse, der kan opnås ved anvendelse af thiopeptin. Besparelsen af naturligt foder er endvidere ved anvendelse af multhiomycin ca. 2,2 gange så stor som den, der opnås ved anvendelse af thiopeptin.

(2) De relative værdier af ammoniakkoncentrationen i venøst blod var 100 i kontrolgruppen, men den var reduceret til 94 og 82 ved indgivelse af 100 ppm thiopeptin henholdsvis 100 ppm multhiomycin. Det ses heraf, at ammoniakkoncentrationsformindskelsen ved anvendelse af multhiomycin er 2 gange så stor som ammoniakkoncentrationsformindskelsen ved anvendelse af thiopeptin.

I fordøjelseskanalen hos dyr nedbrydes føden, hvorved der bl.a. også dannes skadelige stoffer, såsom ammoniak, aminer og hydrogensulfid, og disse stoffer antages almindeligvis at have en uheldig indflydelse på dyrenes vækst. Hvis man derfor er i stand til at undertrykke dannelsen af disse skadelige stoffer, skulle dette have en vækstfremmende virkning på dyrene, og omvendt skulle den undertrykkende virkning med et stof, der indgives dyrene, på dannelsen af de skadelige stoffer, såsom ammoniak, være et indicium for stoffets evne til at virke vækstfremmende. Denne sammenhæng synes bekræftet af ovenstående resultater.

P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremme af dyrs vækst- og/eller æglægning, hvorved man i et foder eller i drikkevand giver dyret et vækst- og/eller æglægningsfremmende middel i form af en suspension, emulsion, opløsning, et befugteligt pulver, støv eller en tablet, k e n d e t e g n e t ved, at midlet indeholder multhiomycin, og at det indgives i en mængde på 0,1-500 ppm multhiomycin i foderet eller drikkevandet.

2. Vækst- og/eller æglægningsfremmende middel til dyr, fisk og skaldyr til anvendelse ved fremgangsmåden ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder multhiomycin med en partikelstørrelse på 1-100 μm i en mængde på 0,00005-10 vægtprocent.

Fremdragne publikationer:

DK patent nr. 129375.

FIG.1

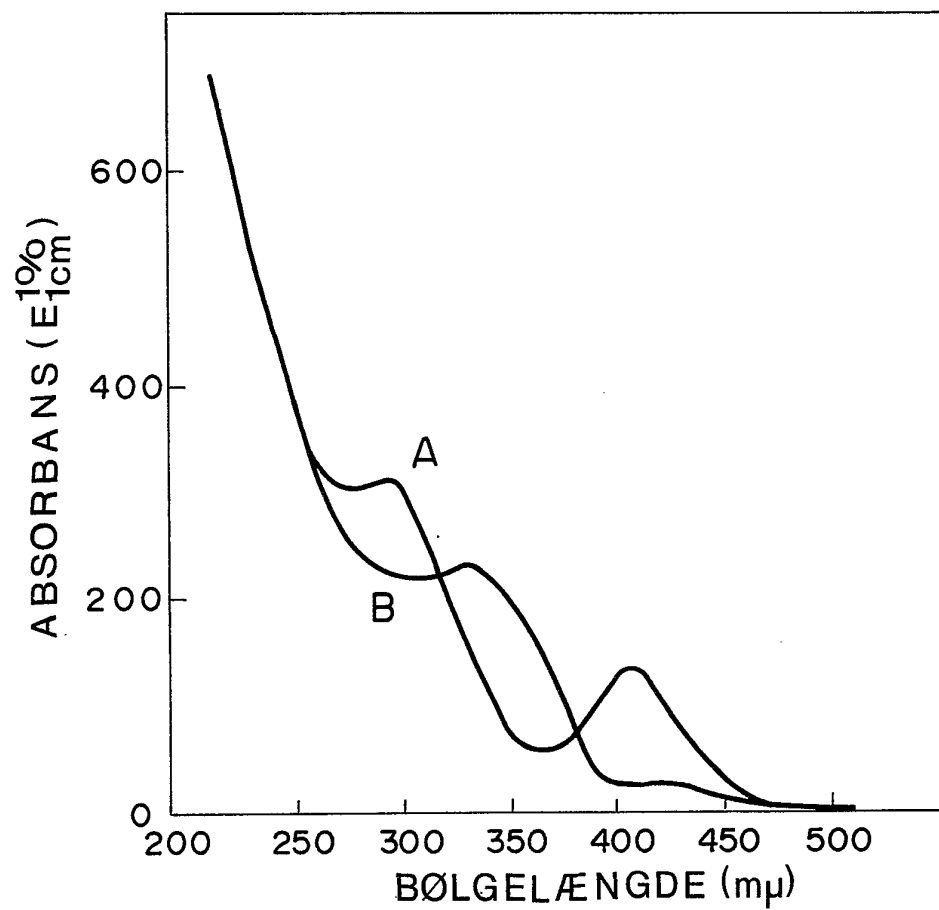


FIG.2

