

**POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA**



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

OPIS PATENTOWY

51912

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.V.1960 (P 98 527)

Pierwszeństwo:
14.XII.1959 dla zastrz. 1, 2, 4 i 5
Stany Zjednoczone
Ameryki Północnej

Opublikowano: 5.X.1966

Kl. 53 g, 4/04

MKP A 23 k 1/18

UKD

Twórca wynalazku: Robert Sancier Aries

Właściciel patentu: F. Hoffmann-La ROCHE Co Aktiengesellschaft, Ba-
zyleja (Szwajcaria)

Urzędu Patentowego
Państwa Rzeczypospolitej

Sposób wytwarzania paszy dla drobiu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania paszy dla drobiu.

Przyspieszenie wzrostu i zapobieganie chorobom drobiu stanowi obecnie poważny problem gospodarczy. Do tej pory znane są substancje powodujące przyspieszenie wzrostu drobiu, jak również substancje wykazujące działanie lecznicze i profilaktyczne wobec coccydiozy, która przebiega zazwyczaj pod postacią ciężkich infekcji jelitowych, mających często przebieg śmiertelny, a wywołujących zawsze obniżenie przyrostów wagowych zwierząt, zmniejszenie ich nośności lub też wskaźnika wykorzystania paszy. Coccydioza jest wywoływana protoozami gatunku *Eimeria*, np. *Eimeria tenella*.

Nieoczekiwanie okazało się, że jeżeli według wynalazku do paszy doda się chlorowcowodorki haloidek 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-(5)-metylo]-metylopirydyniowych będące substancjami dotychczas nieznanymi, to z jednej strony osiąga się zwiększenie przyrostów karmionego tą paszą drobiu, a z drugiej — pasza taka służyć może równocześnie do zapobiegania lub leczenia coccydiozy. Związki te mogą być również stosowane jako dodatki do wody do picia lub innych produktów paszowych, takich, jak np. mieszanki mineralne i podobne, obojętne substancje o charakterze nośników lub wypełniaczy.

W celu wytworzenia pasz sposobem według wynalazku, jeden lub kilka z wymienionych zwią-

2

zków wprowadza się do cieklej lub sproszkowanej paszy, do mieszanki paszowej lub innego pokarmu zwierzęcego równomiernie i w drobno sproszkowanej postaci. Można też rozpuścić te związki w wodzie do picia. Jako paszę można stosować każdą odpowiednią w handlu dostępną paszę dla zwierząt lub drobiu. Dawki wymagane do celów profilaktycznych i leczenia coccydiozy wahają się normalnie pomiędzy 0,0025 i 0,1% ciężaru przyrządzonej paszy, ewentualnie wody pitnej lub innej cieczy. W poszczególnych przypadkach celowe jest stosowanie stężeń mniejszych lub większych od zawartych w wyżej podanych granicach. Równomierne rozprowadzenie substancji biologicznie czynnej w nośniku lub paszy uzyskuje się łatwo, na przykład przez mieszanie, mielenie lub rozpryskiwanie rozcieńczonych roztworów, zwłaszcza wodnych substancji biologicznie czynnej.

Substancje biologicznie czynne mogą być również przyrządzane pod postacią mieszanek wstępnych, które przed skarmieniem mieszają się z paszą zasadniczą. Mieszanki wstępne stosowanych produktów mogą zawierać substancje biologicznie czynne w stężeniach 5—9% wagowych, a zwłaszcza od 10—25% wagowych. Jako nośniki dla tych mieszanek wstępnych stosuje się na przykład suche ziarno zbożowe; produkty uboczne przemysłu młynarskiego, mielone makuuchy, pozostałości destylacyjne z przemysłu fermentacyjnego, drobno zmielone materiały mineralne jak bentonit, ziemia

okrzemkowa, mielone skorupy ostryg i krzemionka. Do otrzymywania mieszanek wstępnych mogą być stosowane tłuszcze, oleje, przeciwutleniacze i substancje powierzchniowo czynne.

Wyżej opisane związki pirydyniowe zawarte w paszy działają coccydiozostatycznie, wywołując u już zarażonego drobiu cofanie się lub całkowite wyleczenie infekcji, przy czym jednocześnie osiąga się wysoki przyrost wagi drobiu. W tego rodzaju leczeniu osiąga się zwykle zadawalające wyniki lecznicze przy podawaniu ilości 0,01—0,05% związku pirydyniowego w przeliczeniu na ciężar pokarmu lub wody do picia. W przypadkach cięższych infekcji można jednakże stężenie podwyższyć do około 0,1% w stosunku do ciężaru pokarmu, lub wody do picia.

Aby zapobiegać skutecznie coccydiozie, korzystne jest podawanie wymienionych związków pirydyniowych w ilościach profilaktycznych 0,0025—0,02% w stosunku do ciężaru paszy lub wody do picia.

Już najmniejsza ilość około 0,0025% związków pirydyniowych, w stosunku do ciężaru pokarmu, wywołują u drobiu wyraźne przyspieszenie wzrostu. Stężenie przyspieszające wzrost leży zwykle w zakresie 0,0025—0,02% wagowych pokarmu.

Razem z związkami pirydyniowymi mogą być stosowane według wynalazku jako dodatki do pasz również inne substancje biologicznie czynne. Stwierdzono mianowicie, że wyżej wymienione związki pirydyniowe potęgują działanie niektórych sulfamidów, jak na przykład sulfachinoksaliny. Ten ostatni związek, który jest podany w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej nr 2404199 stosowany jest w dużym zakresie do zapobiegania i zwalczania coccydiozy jelita grubego i cienkiego u kur i indyków. Stwierdzono, że w przypadkach, w których dla zapobiegnięcia śmiertelnemu przebiegowi infekcji, spowodowanej przez szczep *Eimeria tenella*, wymagana jest dawka sulfachinoksaliny 0,025%, ten sam szczep *Eimeria tenella* może być równie skutecznie zwalczany przez nie więcej niż około 0,03% przeważnie około 0,01% związków pirydyniowych i tylko 0,006% sulfachinoksaliny. Poddawane takiej połączonej terapii zwierzęta doświadczalne wykazują znacznie mniej uszkodzeń jelita grubego i cienkiego, niż zwierzęta porównawcze, którym podawano jedynie sulfachinoksalinę w dawkach 0,025%, aby je utrzymać przy życiu. Ponieważ u szczepów *Eimeria tenella* rozwija się jak wiadomo odporność wobec sulfachinoksaliny, badania z mieszanek substancji biologicznie czynnych nie zostały rozciągnięte na kilka pokoleń zwierząt doświadczalnych. Natomiast przeprowadzono kilka szeregów takich doświadczeń z wyżej wymienionymi związkami pirydyniowymi, bez sulfachinoksaliny. Stosowano przy tym jako zarazek chorobotwórczy oocyty z ptaków leczonych związkami pirydyniowymi. Ten szereg doświadczeń wykazuje, że u szczepów pasożytów nie rozwija się odporność wobec związków pirydyniowych.

Zwykle do pokarmu dla drobiu lub mieszanek pokarmowych dodaje się tiaminy, (chlorowodorek witaminy B₁), aby osiągnąć pełnowartościowe

pożywienie. Stwierdzono doświadczalnie, że dodatek tego produktu do pokarmu dla drobiu zmniejsza aktywność znanych środków coccydiozostatycznych. Obecnie stwierdzono, że profilaktyczne i lecznicze działanie związków pirydyniowych wobec coccydiozy nie ulega hamowaniu w obecności normalnych ilości tiaminy w środkach pokarmowych i mieszanek pokarmowych. Stwierdzono na przykład, że po dodaniu 0,0125% wagowych chlorowodoru chloru 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-2- lub 4-metylopirydyniowego do pokarmu dla drobiu o normalnej zawartości tiaminy wynoszącej 0,0006—0,0008% wagowych, utrzymuje się nadal normalny przyrost wagi u drobiu. Podwyższenie zawartości tiaminy do 0,0015—0,0020% daje w następstwie osłabienie coccydiozostatycznego działania związku pirydyniowego stosowanego w ilości 0,0125%. Przez podwyższenie dawki związku pirydyniowego do 0,02% można jednakże ponownie całkowicie odzyskać jego działanie coccydiozostatyczne. Również przy tej wyższej dawce nie stwierdza się działania toksycznego związków pirydyniowych. Przy zastosowaniu według wynalazku związków pirydyniowych możliwe jest podwyższenie zawartości tiaminy w pokarmie do trzykrotnej normalnie stosowanej wysokości, bez obawy zmniejszenia przy tym działania związków pirydyniowych.

Działanie coccydiozostatyczne związków pirydyniowych, a mianowicie chlorowodoru 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-2- lub 4-metylopirydyniowego określa się według opisanej poniżej próby.

Grupę 12 zważonych, dwutygodniowych kurcząt karmi się mieszką pokarmową zawierającą odmierzone ilości substancji czynnej. Po 24 godzinach od rozpoczęcia karmienia pokarmem zawierającym substancję czynną, każdemu kurczęciu zaszczepia się 50 000 oocystów *Eimeria tenella*. Porównawczą grupę 12 zważonych, dwutygodniowych kurcząt karmi się taką samą mieszką pokarmową, do której jednakże nie dodawano substancji czynnej i również zaszczepia się 50 000 oocystów. Po 8 dniach trwania próby zabija się zwierzęta, które przeżyły tak z grupy żywionej pokarmem zawierającym substancję czynną, jak również z grupy żywionej paszą bez dodatku substancji czynnej. Zabite ptaki waży się i bada zmiany patologiczne. Wyniki podano w niżej podanej tabelicy:

Ilość substancji czynnej w paszy	Śmiertelność %	Przyrost wagi	Uszkodzenia jelita grubego i cienkiego
0	37	31	silne
0,05	0	68	bardzo małe
0,0125	0	59	małe

Przykład I. Do paszy dla drobiu o niżej podanym składzie dodano 0,0125% wagowych (5,7 g) chlorowodoru chloru 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-2-metylopirydyniowego miesza-

jąc go z paszą aż do osiągnięcia równomiernego zmieszania:

mąka kukurydziana	24,04 kg
makuchy sojowe	19,051 kg
fosforan mineralny odfluorowany	1,405 kg
wapniak	0,680 kg
sól mineralna	0,227 kg
MnSO ₄	0,0077 kg
metionina	0,0454 kg
witamina	0,35 kg
witamina D	
witamina A	
ryboflawina	
pantotenian wapniowy	
chlorek cholicy	
niacyna	
witamina B ₁₂	
Ciężar całkowity pokarmu: około 45,8 kg	

Pokarmem tym karmiono kury i indyki. Osiągnięto pomyślne wyniki pod względem przyrostu wagi zwierząt i zmniejszenia liczby zakażonych zwierząt. Żadne ze zwierząt nie wykazało infekcji patogennej.

Przykład II. Do pokarmu dla drobiu o składzie podanym w przykładzie I dodano licząc na ciężar pokarmu 0,025% chlorowodoru chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu] - 2 - metylopirydynowego.

Pokarm ten stosowano jako wyłączne pożywienie grupy 19 kurcząt. Po 7 dniach od początku karmienia każdemu zwierzęciu zaszczepiano sztucznie po 100.000 przetrwalnikowych oocystów Eimeria tenella. W ciągu 7 dni od zakażenia zwierzęta pozostawały całkowicie zdrowe. Nie nastąpił żaden wypadek śmiertelny wskutek coccydiozy lub innej choroby. Zwierzęta wykazywały w ciągu tego czasu zadawalający przyrost na wadze. Z 20 porównawczych kurcząt, które żywiono taką samą paszą, jednak nie zawierającą żadnej substancji coccydiozostatycznej i zakażonych w taki sam sposób jak w przykładzie IV, padło w ciągu 7 dni od zainfekowania 13 zwierząt.

Przykład III. Grupę 20 kurcząt, które uprzednio nie były narażone na infekcję Eimeria, karmiono jak w przykładzie I, jednakże pokarmem nie zawierającym substancji coccydiozostatycznych i zaszczepiono po 100.000 przetrwalnikowych oocystów Eimeria tenella. Po 4 dniach od zakażenia podawano zwierzętom w wodzie do picia chlorowodorek chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-2-metylopirydynowego w ilości 0,05% licząc na ciężar wody do picia. Zwierzęta szybko zareagowały na to leczenie. Krew w ekskrementach znikła i w ciągu najbliższych 7 dni nie nastąpił żaden przypadek śmiertelny. Spośród zwierząt nie leczonych za pomocą związku pirydynowego na 20 kurcząt padło 16, a zwierzęta wykazywały w badaniach klinicznych i pośmiertnych objawy charakterystyczne dla coccydiozy.

Przykład IV. 100 części wagowych chlorowodoru chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-4-pirydynowego zmieszano mechanicznie z

2 częściami wagowymi drobno sproszkowanej krzemionki. Otrzymaną mieszaninę zmieszano dokładnie z 898 częściami wagowymi rozdrobnionej suchej pozostałości po destylacji kukurydzy. 20 części wagowych tej mieszanki dodano do 16.000 części wagowych pokarmu podstawowego, tak jak opisano w przykładzie I, aby otrzymać gotowy pokarm o zawartości 0,0125% wagowych substancji czynnej. Pokarmem tym karmiono kury w sposób opisany w przykładzie I. Wykazał on dobre działanie ochronne wobec coccydiozy i umożliwił osiągnięcie wysoce zadawalającego przyrostu wagi u zwierząt.

15 Przykład V. Grupę 20 kur niosek karmiono pokarmem o następującym składzie:

mąka kukurydziana	13,154 kg
mąka owsiana	15,422 kg
20 mąka z lucerny	2,268 kg
makuchy sojowe	9,072 kg
mączka mięsna	2,268 kg
parowana mączka kostna	0,907 kg
granit mielony	0,907 kg
25 węglan potasu	0,907 kg
witamina D (olej rybi)	0,227 kg
uzupełniające śladowe substancje mineralne	0,0227 kg
ryboflawina	2 g
30 pantotenian wapniowy	4 g
niacyna	6 g
chlorek cholicy	20 g

35 Pokarm ten zawiera prócz tego 0,02% wagowych chlorowodoru chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-2-metylopirydynowego. Ogólny stan zdrowia kur niosek w ciągu dalszych 2 tygodni pozostawał dobry. Nie zaobserwowano żadnego ujemnego wpływu na ilość, ciężar i barwę znoszonych jaj. Wylęgowość jaj pozostała niezmieniona.

45 Przykład VI. Do pokarmu dla drobiu o niżej podanym składzie dodano 0,02% wagowych (9,1) chlorowodoru chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidylu-(5)-metylu]-2-metylopirydynowego i mieszano aż do osiągnięcia równomiernego zmieszania:

50 mąka kukurydziana	24,04 kg
makuchy sojowe	19,051 kg
fosforan mineralny odfluorowany	1,405 kg
wapniak	0,68 kg
sól mineralna	0,227 kg
55 MnSO ₄	0,0077 kg
metionina	0,0454 kg
witamina	0,35 kg
witamina D	
witamina A	
60 ryboflawina	
pantotenian wapnia	
chlorek cholicy	
niacyna	
witamina B ₁₂	

65 Całkowity ciężar paszy wynosił około 45,8 kg.

Stosując tę paszę dla drobiu uzyskano doskonałe wyniki.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania paszy dla drobiu, ~~znamienny~~ tym, że do niezbędnych dla odżywiania składników dodaje się chlorowodorek haloidku 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-metylopirydyniowego w ilościach od 0,0025 do 0,1% wagowych.
2. Sposób według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że dodaje się chlorowodorek chlorku 1-[2-propylo-2-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-2- lub -4-metylopirydyniowego.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, ~~znamienny~~ tym, że chlorowodorek haloidku 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-metylopirydyniowego zwłaszcza chlorowodorek chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-2- lub -4-metylopirydyniowego dodaje się do płynów do picia w ilościach od 0,0025 do 0,1% wagowych.
4. Sposób według zastrz. 1 i 2, ~~znamienny~~ tym, że oprócz chlorowodoru haloidku 1-[2-propylo-

-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~] - metylopirydyniowego do składników paszowych lub płynów do picia dodaje się sulfamid.

5. Sposób według zastrz. 4, ~~znamienny~~ tym, że stosuje się 0,0025—0,03% wagowych chlorowodoru chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-2- lub -4-metylopirydyniowego i mniej niż 0,025% wagowych sulfachinoksaliny.
6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, ~~znamienny~~ tym, że chlorowodorek haloidku 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-metylopirydyniowego dodaje się do stałego lub ciekłego nośnika, przez co otrzymuje się preparat dodawany następnie do paszy.
7. Sposób według zastrz. 6, ~~znamienny~~ tym, że do składników stanowiących nośnik dodaje się 5—95% wagowych, a zwłaszcza 10—25% wagowych chlorowodoru chlorku 1-[2-propylo-4-aminopirymidyl-~~(5)-metylo~~]-2- lub -4-metylopirydyniowego.
8. Sposób według zastrz. 6 i 7, ~~znamienny~~ tym, że jako nośnik stosuje się substancje odżywcze.

