



(51) МПК  
*A23L 5/20* (2016.01)  
*A23K 10/37* (2016.01)  
*A23K 20/10* (2016.01)  
*A23K 20/28* (2016.01)  
*A23K 50/30* (2016.01)  
*A23K 50/60* (2016.01)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

*A23L 5/20 (2021.02); A23K 10/37 (2021.02); A23K 20/10 (2021.02); A23K 20/28 (2021.02); A23K 50/30 (2021.02); A23K 50/60 (2021.02)*

(21)(22) Заявка: 2020106763, 03.07.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
03.07.2018

Дата регистрации:  
30.03.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
20.07.2017 EP 17382479.8

(45) Опубликовано: 30.03.2021 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 20.02.2020(86) Заявка РСТ:  
EP 2018/067904 (03.07.2018)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2019/015950 (24.01.2019)

Адрес для переписки:  
105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,  
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ",  
Веселицкий Максим Борисович

(72) Автор(ы):

**МАРТИН РОДАДО Сара (ES),  
ДЕ ХУАН ГАРСИЯ Франсиско (ES),  
МАРТИНЕС ДЕЛЬ ОЛЬМО Диего (ES)**

(73) Патентообладатель(и):  
**ТОЛЬСА, С.А. (ES)**

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: CN 104313381 B, 23.03.2016. BY 13782  
C1, 30.12.2010. RU 2327472 C1, 27.06.2008.  
JAYNES et al. "Aflatoxin B"1 adsorption by clays  
from water and corn meal", APPLIED CLAY  
SCI, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, (20070316),  
vol. 36, no. 1-3, pages 197 - 205. THOMAS DE  
MIL et al. "Characterization of 27 Mycotoxin  
Binders and the Relation with in Vitro (см.  
прод.)

## (54) КОМПОЗИЦИЯ, АДСОРБИРУЮЩАЯ МИКОТОКСИН, И ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ

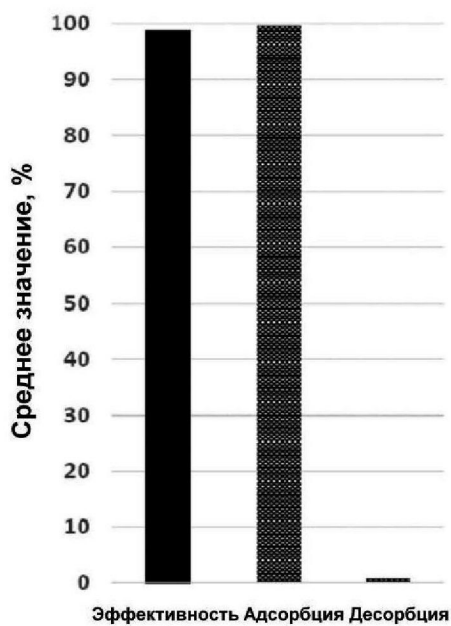
(57) Реферат:

Изобретение относится к агротехнике, в частности к добавкам для комбикормов. Композиция, обладающая способностью адсорбировать микотоксин, содержит смесь: (а) по меньшей мере одного магниевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 19 до 75 мас.% в пересчете на полную массу смеси; (b) по меньшей мере одного алюминиевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 25 до 85 мас.% в пересчете на полную массу смеси; (с) активированного растительного угля в выраженном в процентах

количестве, составляющем от 1 до 10 мас.% в пересчете на полную массу смеси. Композицию применяют в качестве добавки к комбикорму, в качестве добавки в готовых смесях, предназначенных для непосредственного потребления животным, или в качестве ингредиента для получения композиции комплексных добавок, адсорбирующих микотоксин. Предлагаемая композиция, обладающая способностью адсорбировать микотоксин, обеспечивает предупреждение микотоксикоза, вызванного фумонизином, зеараленоном, охратоксином, токсином Т2 или

деоксиниваленолом, является не токсичной для животных, не влияет на органолептические

характеристики корма и имеет невысокую себестоимость. 6 н. и 8 з.п. ф-лы, 15 ил., 10 пр.



Фиг. 1

(56) (продолжение):

Zearalenone Adsorption at a Single Concentration", TOXINS, (20150105), vol. 7, no. 1, pages 21 - 33. WILLIAM F. JAYNES et al. "Aflatoxin Toxicity Reduction in Feed by Enhanced Binding to Surface-Modified Clay Additives", TOXINS, (20110610), vol. 3, no. 12, pages 551 - 565, page 552. S. CAVRET et al. "Assessment of deoxynivalenol (DON) adsorbents and characterisation of their efficacy using complementary in vitro tests", FOOD ADDITIVES & CONTAMINANTS: PART A, (20100101), vol. 27, no. 1, pages 43 - 53.

R U 2 7 4 5 7 0 8 C 1

R U 2 7 4 5 7 0 8 C 1



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A23L 5/20* (2016.01)  
*A23K 10/37* (2016.01)  
*A23K 20/10* (2016.01)  
*A23K 20/28* (2016.01)  
*A23K 50/30* (2016.01)  
*A23K 50/60* (2016.01)

**(12) ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A23L 5/20 (2021.02); A23K 10/37 (2021.02); A23K 20/10 (2021.02); A23K 20/28 (2021.02); A23K 50/30 (2021.02); A23K 50/60 (2021.02)*

(21)(22) Application: **2020106763, 03.07.2018**(24) Effective date for property rights:  
**03.07.2018**Registration date:  
**30.03.2021**

Priority:

(30) Convention priority:  
**20.07.2017 EP 17382479.8**(45) Date of publication: **30.03.2021 Bull. № 10**(85) Commencement of national phase: **20.02.2020**(86) PCT application:  
**EP 2018/067904 (03.07.2018)**(87) PCT publication:  
**WO 2019/015950 (24.01.2019)**

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,  
seksiya 1, etazh 3, "EVROMARKPAT", Veselitskij  
Maksim Borisovich**

(72) Inventor(s):

**MARTIN RODADO Sara (ES),  
DE JUAN GARCIA Francisco (ES),  
MARTINES DEL OLMO Diego (ES)**

(73) Proprietor(s):

**TOLSA, S.A. (ES)**

**(54) COMPOSITION ADSORBING MYCOTOXIN AND ITS APPLICATION**

(57) Abstract:

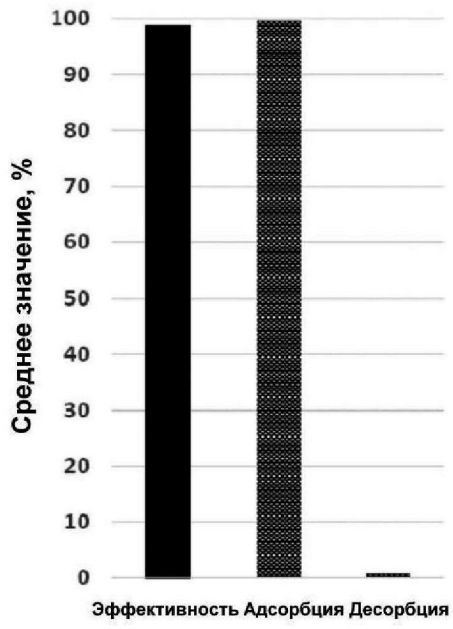
FIELD: agricultural technology.

SUBSTANCE: invention relates to agricultural technology and namely to feed additives. The composition having the ability to adsorb mycotoxin contains a mixture of: (a) at least one magnesium phyllosilicate in a percentage amount ranging from 19 to 75 wt.% based on the total weight of the mixture; (b) at least one aluminum phyllosilicate in a percentage amount of 25 to 85% by weight based on the total weight of the mixture; (c) activated vegetable carbon expressed in the percentage terms ranging from 1 to 10% by weight based on the total weight of the mixture.

The composition is used as an additive to compound feed, as an additive in ready-made mixtures intended for direct consumption by animals or as an ingredient for obtaining a composition of complex additives that adsorb mycotoxin.

EFFECT: composition, which has ability to adsorb mycotoxin, provides prevention of mycotoxicosis caused by fumonisin, zearalenone, ochratoxin, T2 toxin or deoxynivalenol. The invention is non-toxic to animals and it does not affect the organoleptic characteristics of feed. The invention has a low prime cost.

14 cl, 15 dwg, 10 ex



Фиг. 1

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к области агропищевой промышленности. Точнее, настоящее изобретение относится к новой композиции, обладающей способностью адсорбировать микотоксин. Другим объектом настоящего изобретения является применение указанной композиции в качестве исходного материала для получения композиций комбикорма, в качестве добавки в готовых смесях, предназначенных для непосредственного потребления животным, или в качестве ингредиента для получения композиции комплексных добавок, адсорбирующих микотоксин.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Микотоксины представляют собой токсичные вторичные метаболиты, продуцирующиеся микроорганизмами царства грибов посредством процессов метаболизма.

В настоящее время известны 400 микотоксинов, которые обладают разными химическими и биологическими структурами, и токсикологическими характеристиками. Большинство из них являются крайне опасными и могут вызвать заболевание, называемое микотоксикозом, воздействуя на здоровье животного даже при низких концентрациях (Kabak, V., et al., 2006, Critical Reviews in Food Science and Nutrition 46(8), 593-619). Наиболее распространенными являются афлатоксины, фумонизины, зеараленон, трихотецены, охратоксины и алкалоиды спорыньи.

Из числа всех существующих микотоксинов одним из наиболее токсичных является дезоксиниваленол (ДОН) или vomitоксин, относящийся к семейству трихотеценов. Эти токсины продуцируются грибами рода *Fusarium* (*F. graminearum* и *F. sporotrichoides*). Высокая степень заражения исходных материалов и корма посредством ДОН является одним из основных затруднений для животноводства во всем мире. Опасность этого микотоксина связана с его затруднительным удалением и его сильным влиянием на зараженное животное. Обычно ДОН вызывает рвоту, диарею, раздражение, кровотечения и некроз в желудочно-кишечном тракте, кроме того, он вызывает отказ от корма. ДОН воздействует на животных всех видов, в особенности, на свиней и крупный рогатый скот, оказывая неблагоприятное воздействие на целевой орган (печень) и тонкий кишечник. У жвачных животных наблюдаются выкидыши, рвота и диарея, потеря аппетита и уменьшение производства молока, кроме того, наблюдаются затруднения, связанные с репродуктивной способностью, и подавление иммунитета. У мясных пород жвачных животных наблюдается ухудшение роста и более низкая масса тела. Свиньи являются наиболее чувствительными к воздействию ДОН.

Наблюдали уменьшение роста и ухудшение репродуктивной способности, более низкий показатель оплодотворения, меньшее количество живорожденных поросят и меньшие объем и концентрация сперматозоидов. Кроме того, у свиней он вызывает рвоту, диарею и гастроэнтерит, и подавление иммунитета. В птицеводстве он вызывает уменьшение роста и производства и качества яиц, и вызывает патологические изменения кишечника и печени.

Поэтому заражение микотоксинами является основным затруднением для агропищевой промышленности. В дополнение к производственным и репродуктивным потерям, связанных с зараженными животными, это приводит к существенным убыткам в сельском и животноводческом хозяйстве. Одним из основных недостатков, связанных с микотоксинами, является трудность обнаружения воздействия, связанного с их присутствием. Основные симптомы зависят от концентрации микотоксина, вида животного, его пола, возраста, времени воздействия, окружающей среды, корма или состояния здоровья. Обычно могут наблюдаться некоторые симптомы, вызванные

небольшими концентрациями микотоксинов, такие как потеря в весе, уменьшение потребления корма, неспецифическая диарея, затруднения, связанные с метаболизмом жиров и белков, подавление иммунитета, увеличенное количество инфекционных заболеваний или ухудшение репродуктивной способности и выкидыши. В некоторых случаях микотоксины могут являться токсичными, тератогенными, мутагенными и канцерогенными. Если концентрация микотоксинов является высокой, то они могут вызвать даже гибель животного. Поэтому это является крайне серьезной проблемой в промышленности и делает необходимым нахождение решений, которые обеспечат возможность уменьшения заражения микотоксинами с целью улучшения здоровья животных, продуктивности и производительности.

Разные альтернативы, которые существуют в данной области техники для преодоления связанного с микотоксинами затруднения, в общем случае можно классифицировать в соответствии с их механизмом действия на:

(а) использование адсорбентов: эта методика заключается в использовании веществ, которые действуют, как закрепители микотоксина и предотвращают его адсорбцию организмом животного (Gimeno, A., Martins, M.L., 2011, "Mycotoxins and mycotoxicosis in animals and humans". SPECIAL NUTRIENTS, INC.). В публикации Boudergue, C. et al. также описано применение эффективного секвестранта, который действует в пищеварительной системе животного (Boudergue, C. et al., 2009, "Review of mycotoxin-detoxifying agents used as feed additives: mode of action, efficacy and feed/food safety". Научный отчет, направленный в ЕАБП (Европейское агентство по безопасности продуктов питания), 192 с.);

(б) использование модификаторов структуры микотоксина: эта методика основана на использовании веществ, которые изменяют структуру микотоксинов и уменьшают их токсичность. В данной области техники раскрыты различные изобретения, основанные на указанной методике. Так, например, в заявке на патент US 2011/0189755 раскрыто вещество, способное модифицировать экспрессию гена микотоксинов посредством ферментативного разложения. В свою очередь, в патенте US 6344221 раскрыт способ, позволяющий инактивировать алкалоиды спорыньи путем использования комбинации природной глины и экстракта модифицированных оболочек дрожжевых клеток;

(с) и, наконец, также раскрыты продукты, способные улучшить иммунитет животного. Так, например, в заявке на патент US 2003/0007982 раскрыты способ и композиция, обеспечивающие улучшение здоровья животного путем использования экстракта модифицированных оболочек дрожжевых клеток. Аналогичным образом, в международной заявке WO 2012/002871 раскрыта композиция, предназначенная для дезактивации микотоксинов, в которой помимо других веществ используют иммуностимулирующее средство.

Показано, что филлосиликаты типа бентонита, аттапульгита и цеолита, в зависимости от типа, источника и чистоты, являются материалами, обычно используемыми в качестве секвестрантов и адсорбентов микотоксина. Так, например, это было раскрыто в публикации Ramos et al., 1996, Journal of Food Protection, 59(6) pp. 631-641, в патенте US 5149549 или в патенте US 5165946.

Также показано, что обычные микотоксины, такие как афлатоксины, фумонизины, зеараленон, трихотецены или алкалоиды спорыньи, можно адсорбировать с различной степенью эффективности. Так, например, это было раскрыто в патенте IL 99387.

Кроме того, для удаления целого ряда микотоксинов, обладающих разной полярностью, раскрыта возможность химической модификации филлосиликатов или

получение простых смесей путем добавления других соединений (Lara et al., 1998, "Aluminosilicates and mycotoxin adsorption. Current issues facing the poultry industry," 259-271. Midia Relaciones. Mexico D.F.). Наряду с другими примерами предложено использование четвертичных аммониевых солей (как это описано в заявке на патент 5 MX 2007008369), кислот или производных кислот (US 20160073662), прокаленных аттапульгитов (US 5935623), гидратированных натриево-кальциевых алюмосиликатов (ГНКАС) (US 2009/0117206), четвертичных соединений (US 6827959), органических филлосиликатов (US 20160339056), органических соединений (US 2016/0287617), микрофер (US 2011/0135796), гуминовых кислот (WO 2011/146485), оболочек дрожжевых 10 клеток (US 6045834) и стевенситов (US 2008/0248155). Однако ни в одной из этих публикаций не описана возможность поглощения дезоксиниваленола (ДОН).

В этом отношении существуют патенты и заявки на патенты, в которых раскрыты эффективные продукты, предназначенные для борьбы с указанным микотоксином (ДОН), обычно полученные путем добавления соединений, которые дополняют 15 филлосиликаты. Так, например, в заявке US 2010/0330235 раскрыто добавление первичных аминов, в заявке AU 2012200952 раскрыто добавление ферментов дрожжей, в заявке US 2012/0027747 раскрыто добавление смол или бактериальной биомассы, в заявке US 2015/0150285 раскрыто добавление дрожжей и в международной заявке WO 2010/083336 раскрыто добавление оболочек дрожжевых клеток.

Во всех указанных выше заявках раскрыты смеси с соединениями, для которых заявлено, что они являются модификаторами структуры дезоксиниваленола. Однако ни в одной из этих заявок не раскрыто изменение полярности филлосиликатов с целью адсорбции дезоксиниваленола (ДОН). Поэтому ни в одной из этих заявок не показано, что соединения, известные в данной области техники, являются сами по себе 20 эффективными в качестве адсорбентов указанного микотоксина.

Альтернативно, другой возможностью может являться использование активированного древесного угля. Активированный древесный уголь представляет собой неорганическое соединение, характеризующееся главным образом наличием пор с большой площадью поверхности (от 50 до 2500 м<sup>2</sup>/г), что обеспечивает возможность 30 адсорбции в желудочно-кишечном тракте животных большого количества микотоксинов, включая ДОН. Однако он обладает тем недостатком, что использование доз, при которых доказана его эффективность, вызывает адсорбцию других ингредиентов, содержащихся в традиционных композициях корма для животных, таких как витамины и минералы (Avantaggiato G. et al., 2004, Food and Chemical Toxicology, 42, 35 817-824). Ранее исследовали включение небольших доз активного (или активированного) древесного угля в однородные смеси филлосиликатов (US 2012/0219683), однако не описано исследование, в котором продемонстрирована его эффективность по отношению к vomитоксину.

Поэтому вследствие поглощения таких соединений, как витамины и минералы (Na, 40 K, Ca, P, Mg, Fe, Zn и Mn) активированным древесным углем при описанных в настоящее время терапевтических дозах не рекомендуют его использование в качестве адсорбента микотоксина. Кроме того, как описано выше, не доказано, что он является продуктом, эффективным по отношению к ДОН при дозах, при которых активированный древесный уголь не является токсичным.

Поэтому задачей настоящего изобретения является разработка нового адсорбента микотоксина, который является особенно эффективным по отношению к ДОН при 45 дозах, которые являются нетоксичными для животных. Задачей является предоставление композиции, которая, в дополнение к тому, что она является адсорбентом микотоксина,

обладающим широким спектром эффективности, представляет собой более дешевое техническое решение, чем соответствующие использованию имеющихся в настоящее время продуктов или добавок существующего уровня техники.

#### ОБЩЕЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Поэтому первым объектом настоящего изобретения является новая композиция, обладающая способностью адсорбировать микотоксин, отличающаяся тем, что она содержит смесь:

(a) по меньшей мере одного магниевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 25 до 75 мас. %, и более предпочтительно от 20 до 50 мас. 10 % в пересчете на полную массу смеси. Предпочтительно, если указанный магниевый филлосиликат может представлять собой сепиолит;

(b) по меньшей мере одного алюминиевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 25 до 85 мас. %, и более предпочтительно от 50 до 80 мас. 15 % в пересчете на полную массу смеси. Предпочтительно, если указанный алюминиевый филлосиликат может представлять собой смектит. Более предпочтительно, если указанный смектит может представлять собой природный натриевый диоктаэдрический смектит; и

(c) активированного растительного угля в выраженном в процентах количестве, составляющем от 1 до 10 мас. %, и более предпочтительно от 1 до 3 мас. % в пересчете 20 на полную массу смеси.

Согласно изобретению установлено, что смесь указанных выше ингредиентов в описанных соотношениях обладает особым синергизмом, что приводит к неожиданному и непредвиденному эффекту, выражающемуся в адсорбции микотоксинов, и, в особенности, vomitоксина.

25 Другим объектом настоящего изобретения является способ получения указанной композиции, отличающийся тем, что он включает тщательное перемешивание всех компонентов композиции в течение промежутка времени, необходимого для получения их однородной смеси. В предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения продолжительность перемешивания может составлять от 15 до 30 мин.

30 Предпочтительно, если полученную смесь можно обработать путем размола (предпочтительно сухого) с получением частиц, обладающих средним размером, предпочтительно равным менее 0,15 мм, определенным в соответствии с системой гранулометрического распределения, основанной на сухом просеивании с использованием нормированных сит, соответствующих спецификации ASTM E11. В 35 этой методике сита выбирают в соответствии с размером частиц анализируемого образца, в этом случае размер отверстий составляет 0,15 мм. Анализ проводят путем отвешивания некоторого количества образца. Количество, оставшееся на сите с размером ячеек 0,15 мм, определяют путем аспирации и конечное количество взвешивают. Количество остатка, полученного после просеивания, не должно превышать 40 5%.

Наконец, другим объектом настоящего изобретения является применение заявленной композиции в качестве исходного материала для получения композиции комбикорма, в качестве добавки в готовых смесях, предназначенных для непосредственного 45 потребления животным, или в качестве ингредиента для получения композиции комплексных добавок, адсорбирующих микотоксин.

В частности, заявленная композиция является особенно эффективной для устранения заражения микотоксинами, такими как афлатоксин В1, фумонизин, зеараленон, токсин Т2, охратоксин или ДОН, корма, предназначенного для кормления животных разных

групп, таких как, например, сельскохозяйственные животные, домашние животные или виды, обитающие в водной среде. Механизм действия представляет собой адсорбцию или удаление микотоксина.

5 Наконец, объектом настоящего изобретения является применение композиции, которая является объектом настоящего изобретения, для лечения и/или предупреждения отравления, вызванного вдыханием микотоксинов, непосредственным соприкосновением с микотоксинами или проглатыванием корма, зараженного микотоксинами, известного, как микотоксикоз. В частности, она является особенно эффективной для лечения и/или предупреждения микотоксикоза, вызванного дезоксиниваленолом.

#### 10 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя необходимые компоненты композиции, которая является объектом настоящего изобретения, описаны в предыдущем разделе, показано, что их смесь является  
 15 чрезвычайно эффективной для адсорбции микотоксина, в предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения композиция, которая является объектом настоящего изобретения, может содержать другие компоненты, такие как, например, добавки, которые модифицируют структурные характеристики. Помимо других примеров можно использовать буферные соединения. В частности, эти соединения предпочтительно могут включать оксид магния, карбонат натрия или бикарбонат натрия, а также их комбинации. Предпочтительно, если выраженное в массовых  
 20 процентах количество этих соединений в композиции, которая является объектом настоящего изобретения, не должно превышать 5 мас. % в пересчете на полную массу композиции.

Согласно изобретению установлено, что особенно предпочтительная смесь, предлагаемая в настоящем изобретении, может представлять собой тщательно  
 25 перемешанную смесь 19 мас. % сепиолита, 79 мас. % природного натриевого бентонита и 2 мас. % активированного растительного угля. Неожиданно оказалось, что конкретная комбинация компонентов смеси является особенно эффективной для адсорбции микотоксина, как это продемонстрировано в примерах, приведенных после этого описания.

30 Что касается формы заявленной композиции, установлено, что на ее форму не налагаются ограничения и ее можно применять в сухом и влажном виде, в виде порошка, твердых гранул или прессованных пеллет и т.п.

Как описано выше, в разных исследованиях показана высокая эффективность заявленной композиции для адсорбции микотоксинов, таких как перечисленные в  
 35 предыдущем разделе, и, в частности, для удаления ДОН натуральным путем, без причинения вреда животному.

Аналогичным образом, в отличие от других секвестрантов существующего уровня техники композиция, которая является объектом настоящего изобретения, обеспечивает то преимущество, что она обеспечивает образование специфической связи между  
 40 добавкой и микотоксином, образование указанной связи является необратимым. Это обеспечивает возможность образования связи, которая остается стабильной во время прохождения композиции через разные отделы пищеварительной системы животного (и поэтому при разных значениях pH). При этом существует дополнительное преимущество того, что композиция является высокоспецифичной и предотвращает  
 45 удаление соединений других типов, таких как витамины или минералы, необходимые для животного.

Поэтому заявленную композицию можно применять и для предупредительного лечения, и для лечения побочных эффектов, связанных с наличием микотоксинов.

Предпочтительно, если в случае применения для предупреждения микотоксикоза доза композиции в корме может составлять от 1 до 2 кг/(т корма) (т.е. выраженное в процентах количество составляет от 0,1 до 0,2 мас. % в пересчете на массу корма). В других случаях, в которых задачей является лечение тяжелых случаев микотоксикоза, предпочтительно, если доза композиции в корме может составлять от 3 до 4 (кг композиции)/(т корма) (т.е. выраженное в процентах количество составляет от 0,3 до 0,4 мас. % в пересчете на массу корма).

Таким образом, в общем случае заявленную композицию можно применять в качестве исходного материала для получения композиций корма. Предпочтительно, если выраженное в процентах количество композиции в корме составляет от 0,1 до 0,4 мас. % в пересчете на полную массу корма.

В других вариантах осуществления заявленную композицию можно применять в качестве добавки в готовых смесях, предназначенных для непосредственного потребления животным, в этом случае ее можно добавить в количестве, составляющем не менее 0,5 мас. % в пересчете на полное количество корма, потребляемого в сутки, и в случае животных с однокамерным желудком, и в случае жвачных животных.

Наконец, в альтернативных вариантах осуществления настоящего изобретения заявленную композицию можно применять для получения композиции комплексных добавок, адсорбирующих микотоксины. В этом случае выраженное в процентах количество композиции в конечной композиции добавки предпочтительно должно составлять более 1 мас. % и более предпочтительно от 20 до 65 мас. % в пересчете на полную массу добавки.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 1, составляющей 2 кг/т.

На фиг. 2 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 2, составляющей 2 кг/т.

На фиг. 3 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 3, составляющей 2 кг/т.

На фиг. 4 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 4, составляющей 2 кг/т.

На фиг. 5 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 5, составляющей 2 кг/т.

На фиг. 6 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 1, составляющей 4 кг/т.

На фиг. 7 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 2, составляющей 4 кг/т.

На фиг. 8 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 3, составляющей 4 кг/т.

На фиг. 9 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 4, составляющей 4 кг/т.

На фиг. 10 представлены результаты для эффективности, соответствующие дозе композиции примера 5, составляющей 4 кг/т.

На фиг. 11 представлены результаты для эффективности, соответствующие композиции примера б.

На фиг. 12 представлено сопоставление результатов для эффективности по отношению к фумонизину, полученных с использованием объекта настоящего изобретения и с использованием смеси имеющегося в продаже продукта, содержащего

филлосиликаты и оболочки дрожжевых клеток.

На фиг. 13 представлено сопоставление результатов для эффективности по отношению к зеараленону, полученных с использованием объекта настоящего изобретения и с использованием смеси имеющегося в продаже продукта, содержащего

5 филлосиликаты и оболочки дрожжевых клеток.

На фиг. 14 представлены данные по сохранению витамина В6 при рН 2.

На фиг. 15 представлены данные по сохранению витамина В6 при рН 7.

#### ПРИМЕРЫ

Для подтверждения эффективности заявленной композиции проводили серию

10 исследований адсорбции разных обладающих низкой полярностью микотоксинов *in vitro* при условиях, моделирующих условия в желудочно-кишечном тракте животного. При этом, вследствие сложности проведения исследований с живыми животными и вследствие большого количества переменных, которые оказывают влияние на конечные рабочие характеристики, и вследствие сложности оценки эффективности, общей

15 методикой оценки является исследование эффективности продуктов *in vitro* с помощью наиболее точной аналитической методики, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Исследование с помощью этой методики проводят путем добавления анализируемой композиции-секвестранта к 10 мл буферного раствора, обладающего рН 3, содержащему микотоксин при исследуемой концентрации. Затем

20 раствор инкубируют при перемешивании при 37°C в течение 3 ч и полученный раствор, содержащий несвязанный микотоксин, анализируют с помощью ВЭЖХ, указанное значение соответствует адсорбции. Затем полученный выше раствор отбрасывают и, поскольку секвестрант остается на дне пробирки для исследования, к нему добавляют 10 мл буферного раствора, обладающего рН 6,5, для моделирования условия в

25 желудочно-кишечном тракте животных. Раствор инкубируют при перемешивании при 37°C в течение 3 ч и повторно анализируют с помощью ВЭЖХ для определения количества микотоксина, высвободившегося из секвестранта (значение соответствует десорбции). Важно, чтобы связь между секвестрантом и микотоксином сохранялась при прохождении через пищеварительную систему животного так, что микотоксин

30 закреплялся в кислой среде (адсорбция) и мог оставаться физически связанным с секвестрантом при обеспечении щелочной среды (десорбция). Разность адсорбции и десорбции называется эффективностью.

#### Пример 1

В этом первом примере исследовали эффективность композиции-секвестранта,

35 предлагаемой в настоящем изобретении. В частности, состав указанной композиции являлся следующим: 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля. Все выраженные в процентах количества являются массовыми и приведены в пересчете на полную массу смеси.

Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции

40 фумонизина при дозе, равной 2 и 4 (кг композиции-секвестранта)/т. Условия проведения указанного исследования включали концентрацию микотоксина, равную 2 част./млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 2 кг/т, приведены на фиг. 1. Как показано на указанном чертеже, обеспечена эффективность, составляющая

45 98,8%, при адсорбции, составляющей 99,5%, и десорбции, составляющей 0,7%.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 4 кг/т, приведены на фиг. 6. В этом случае обеспечена эффективность, составляющая 99,9%, при адсорбции, составляющей 99%, и десорбции, составляющей 0,1%.

### Пример 2

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля). Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции зеараленона при дозе, равной 2 и 4 (кг композиции-секвестранта)/т. Условия проведения указанного исследования являлись такими же, включали концентрацию микотоксина, равную 2 част./млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 2 кг/т, приведены на фиг. 2. Как показано на указанном чертеже, обеспечена эффективность, составляющая 99,4%, при адсорбции, составляющей 99,7%, и десорбции, составляющей 0,3%.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 4 кг/т, приведены на фиг. 7. В этом случае обеспечена эффективность, составляющая 100%, при адсорбции, составляющей 100%, и десорбции, составляющей 0%.

### Пример 3

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля). Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции охратоксина при дозе, равной 2 и 4 (кг композиции-секвестранта)/т. Условия проведения указанного исследования являлись такими же, включали концентрацию микотоксина, равную 2 част./млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 2 кг/т, приведены на фиг. 3. Как показано на указанном чертеже, обеспечена эффективность, составляющая 99,3%, при адсорбции, составляющей 100%, и десорбции, составляющей 0,7%.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 4 кг/т, приведены на фиг. 8. В этом случае обеспечена эффективность, составляющая 98,1%, при адсорбции, составляющей 99,6%, и десорбции, составляющей 1,5%.

### Пример 4

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля). Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции токсина Т2 при дозе, равной 2 и 4 (кг композиции-секвестранта)/т. Условия проведения указанного исследования являлись такими же, включали концентрацию микотоксина, равную 2 част./млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 2 кг/т, приведены на фиг. 4. Как показано на указанном чертеже, обеспечена эффективность, составляющая 94,4%, при адсорбции, составляющей 99,6%, и десорбции, составляющей 5,1%.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 4 кг/т, приведены на фиг. 9. В этом случае обеспечена эффективность, составляющая 97,4%, при адсорбции, составляющей 99,1%, и десорбции, составляющей 1,7%.

### Пример 5

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного

натриевого смектита и 2% активированного растительного угля). Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции дезоксиниваленола при дозе, равной 2 и 4 (кг композиции-секвестранта)/т. Условия проведения указанного исследования являлись такими же, включали концентрацию микотоксина, равную 2 част./млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 2 кг/т, приведены на фиг. 3. Как показано на указанном чертеже, обеспечена эффективность, составляющая 54%, при адсорбции, составляющей 66,5%, и десорбции, составляющей 12,5%.

Результаты эффективности при дозе секвестранта, равной 4 кг/т, приведены на фиг. 9. В этом случае обеспечена эффективность, составляющая 87,2%, при адсорбции, составляющей 91%, и десорбции, составляющей 3,8%.

#### Пример 6

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля). Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции афлатоксина В1 при дозе, равной 0,2 (кг композиции-секвестранта)/т. Условия проведения указанного исследования являлись такими же, включали концентрацию микотоксина, равную 4 част./млн, и значение рН для адсорбции, равное 5.

Эффективность при этой дозе секвестранта, приведенная на фиг. 11, составляла 96,8%.

Таким образом, в приведенных выше примерах продемонстрирована высокая эффективность заявленной композиции для связывания микотоксинов всех типов, что подтверждает ее пригодность для предупреждения и/или лечения интоксикации, вызванной соединениями этих типов.

#### Пример 7

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля), представленной на фиг. 12, как Р2. Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции фумонизина при дозе, равной 4 (кг композиции-секвестранта)/т.

Затем проводили сравнительное исследование с использованием имеющейся в продаже композиции-секвестранта микотоксина, содержащей филлосиликаты и оболочки дрожжевых клеток, представленной на фиг. 12, как Р1. Условия проведения указанного исследования являлись такими же, включали концентрацию микотоксина, равную 2 част./млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

В этом исследовании продемонстрирована высокая эффективность композиции, которая является объектом настоящего изобретения, по сравнению с эффективностью имеющегося в продаже секвестранта. В частности, как показано на фиг. 12, эффективность, обеспеченная с использованием композиции, которая является объектом настоящего изобретения, составляла 99,9% в отличие от составляющей 17,8%, обеспеченной с использованием имеющегося в продаже секвестранта.

#### Пример 8

В этом случае исследовали эффективность композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля), представленной на

фиг. 13, как P2. Проводили исследование *in vitro* эффективности этой композиции для адсорбции зеараленона при дозе, равной 4 (кг композиции-секвестранта)/т.

Затем проводили сравнительное исследование с использованием имеющегося в продаже композиции-секвестранта микотоксина, содержащей филлосиликаты и дрожжи, представленной на фиг. 13, как P1. Условия проведения указанного исследования включали концентрацию микотоксина, равную 2 част /млн, значение рН для адсорбции, равное 3, и значение рН для десорбции, равное 6,5.

И в этом случае в исследовании продемонстрирована высокая эффективность композиции, которая является объектом настоящего изобретения, по сравнению с эффективностью имеющегося в продаже секвестранта. В частности, как показано на фиг. 13, эффективность, обеспеченная с использованием композиции, которая является объектом настоящего изобретения, составляла 100% в отличие от составляющей 56,3%, обеспеченной с использованием имеющегося в продаже секвестранта.

#### Пример 9

В этом случае исследовали предотвращение удаления витамина B6 при использовании композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля).

Проводили исследование *in vitro* предотвращения удаления витамина B6 при использовании этой композиции. В частности, проводили три исследования, в первом использовали корм, не содержащий композицию, которая является объектом настоящего изобретения, во втором использовали корм, содержащий указанную композицию, и в третьем использовали только витамин B6, оно являлось отрицательным контролем. Условия проведения трех исследований являлись одинаковыми и их проводили при рН 2.

Как можно видеть из фиг. 14, сохранение витамина B6 составляло 84,5%, 88% и 89% соответственно. Таким образом, эти результаты указывают на высокую специфичность композиции, которая является объектом настоящего изобретения, что является крайне благоприятным при ее использовании в качестве добавки или компонента для корма, предназначенного для кормления животных.

#### Пример 10

В этом случае исследовали предотвращение удаления витамина B6 при использовании композиции, обладающей таким же составом, как описанный в примере 1 (содержала 19% сепиолита, 79% природного натриевого смектита и 2% активированного растительного угля).

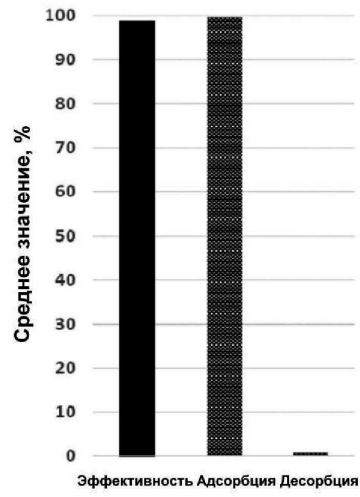
Проводили исследование *in vitro* предотвращения удаления витамина B6 при использовании этой композиции. В частности, проводили три исследования, в первом использовали корм, не содержащий композицию, которая является объектом настоящего изобретения, во втором использовали корм, содержащий указанную композицию, и в третьем использовали только витамин B6, оно являлось отрицательным контролем. Условия проведения трех исследований являлись одинаковыми и их проводили при рН 7.

Как можно видеть из фиг. 15, сохранение витамина B6 составляло 83,7%, 83,6% и 85,7% соответственно. Таким образом, эти результаты указывают на высокую специфичность композиции, которая является объектом настоящего изобретения, что является крайне благоприятным при ее использовании в качестве добавки или компонента для корма, предназначенного для кормления животных.

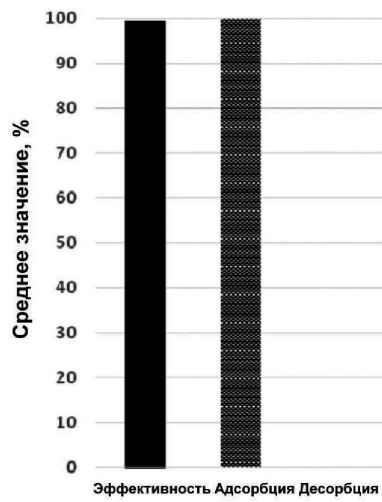
## (57) Формула изобретения

1. Композиция, обладающая способностью адсорбировать микотоксин, предназначенная для предупреждения микотоксикоза, вызванного фумонизином, зеараленоном, охратоксином, токсином Т2 или деоксиниваленолом, отличающаяся тем, что она содержит смесь:
- (a) по меньшей мере одного магниевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 19 до 75 мас.% в пересчете на полную массу смеси;
  - (b) по меньшей мере одного алюминиевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 25 до 85 мас.% в пересчете на полную массу смеси; и
  - (c) активированного растительного угля в выраженном в процентах количестве, составляющем от 1 до 10 мас. % в пересчете на полную массу смеси.
2. Композиция по п. 1, в которой магниевый филлосиликат содержится в количестве, составляющем от 20 до 50 мас.% в пересчете на полную массу смеси.
3. Композиция по п. 1 или 2, в которой алюминиевый филлосиликат содержится в количестве, составляющем от 50 до 80 мас.% в пересчете на полную массу смеси.
4. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой магниевым филлосиликатом является сепиолит.
5. Композиция по любому из предыдущих пунктов, в которой алюминиевый филлосиликат выбран из группы смектитов.
6. Композиция по п. 5, в которой смектитом является природный натриевый диоктаэдрический смектит.
7. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что она содержит смесь 19 мас.% сепиолита, 79 мас.% природного натриевого бентонита и 2 мас.% активированного растительного угля.
8. Способ получения композиции по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что он включает смешивание:
- (a) по меньшей мере одного магниевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 19 до 75 мас.% в пересчете на полную массу смеси;
  - (b) по меньшей мере одного алюминиевого филлосиликата в выраженном в процентах количестве, составляющем от 25 до 85 мас.% в пересчете на полную массу смеси; и
  - (c) активированного растительного угля в выраженном в процентах количестве, составляющем от 1 до 10 мас.% в пересчете на полную массу смеси.
9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что он включает дополнительную стадию размола с обеспечением среднего размера частиц, равного менее 0,15 мм.
10. Применение композиции по любому из пп. 1-7 в качестве добавки в составе для комбинированного корма.
11. Применение композиции, описанное в п. 10, в котором выраженное в процентах количество указанной добавки в корме составляет от 0,1 до 0,4 мас.% в пересчете на полную массу корма.
12. Применение композиции по любому из пп. 1-7 в качестве добавки в смесях для кормления животных.
13. Применение композиции по любому из пп. 1-7 в качестве ингредиента в составе для комплексных добавок, адсорбирующих микотоксин.
14. Применение композиции по любому из пп. 1-7 в качестве адсорбента по меньшей мере одного микотоксина, выбранного из группы, состоящей из следующих: фумонизин, зеараленон, токсин Т2, охратоксин и деоксиниваленон.

1

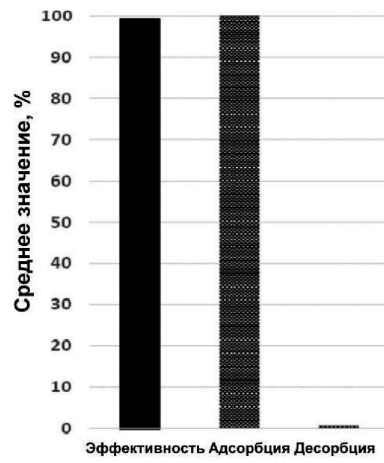


Фиг. 1

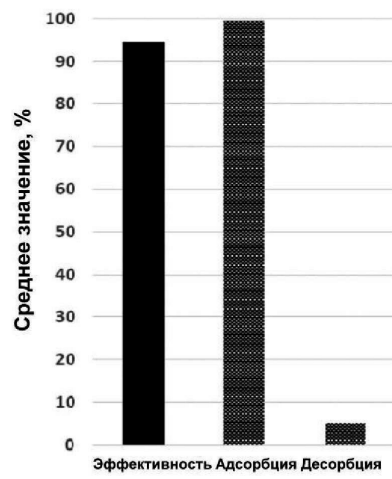


Фиг. 2

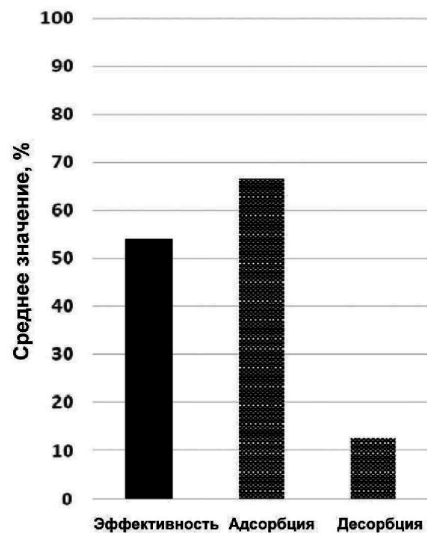
2



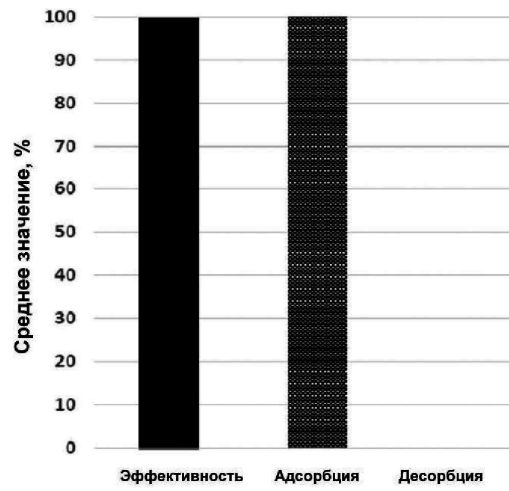
Фиг. 3



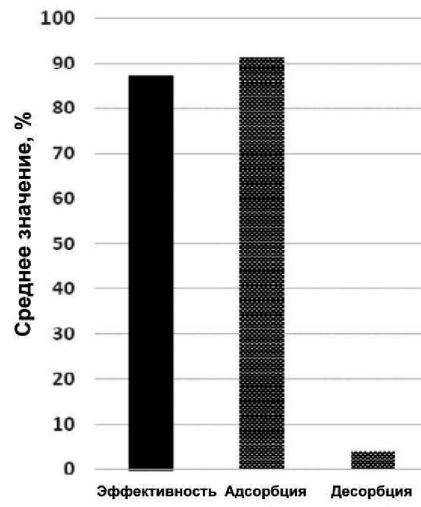
Фиг. 4



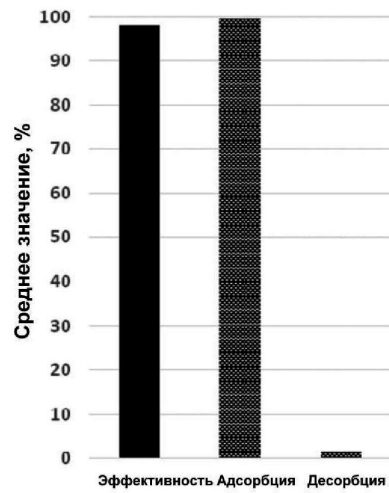
Фиг. 5



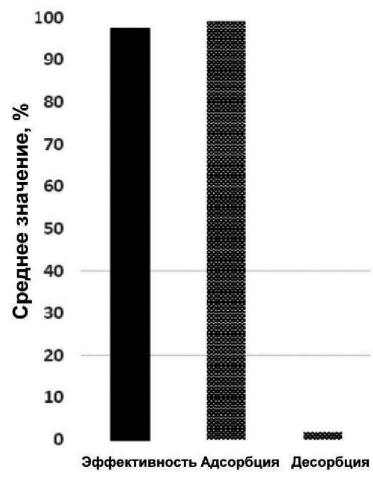
Фиг. 6



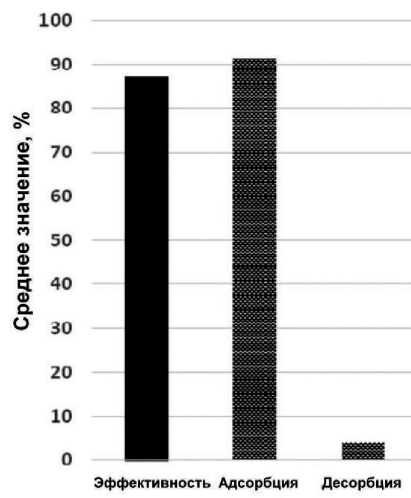
Фиг. 7



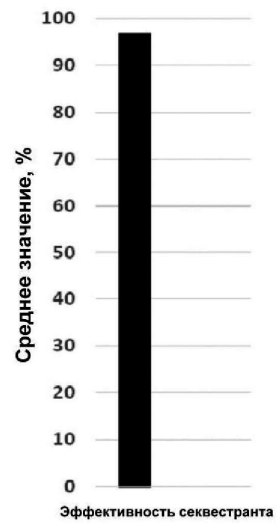
Фиг. 8



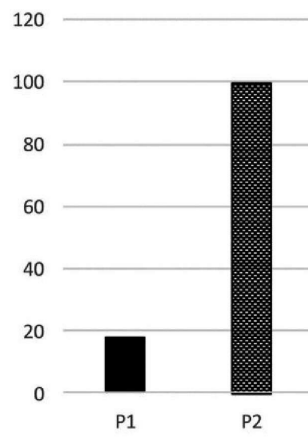
Фиг. 9



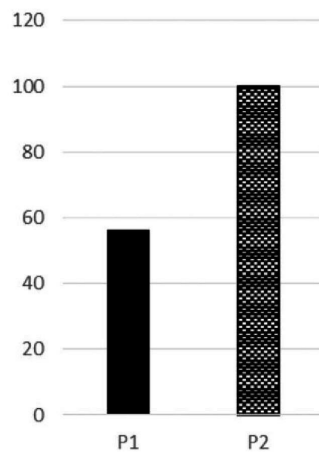
Фиг. 10



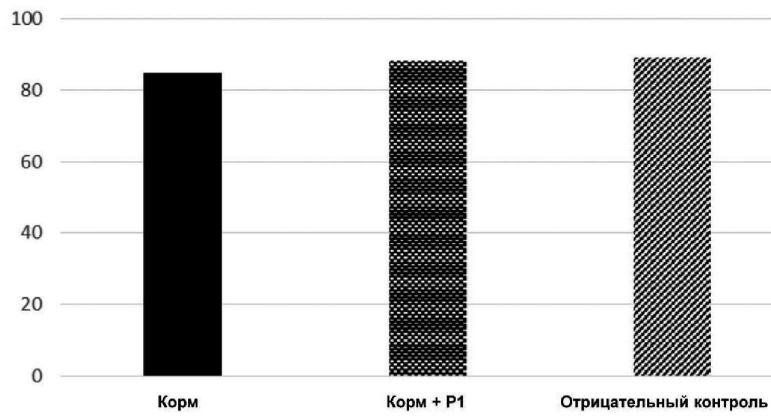
Фиг. 11



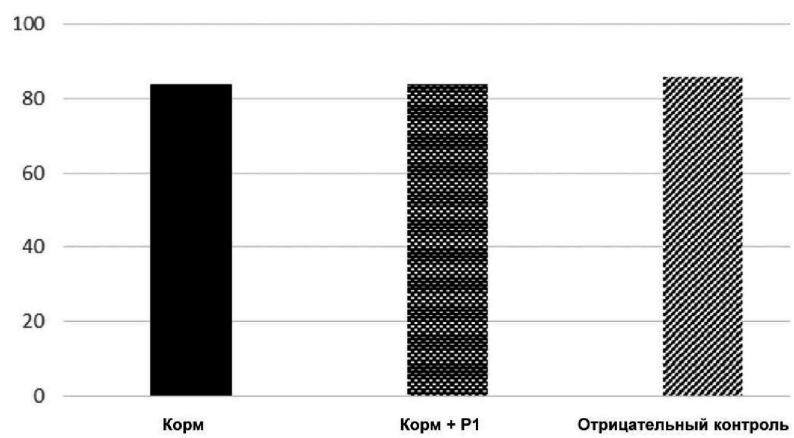
Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15