



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031714

(51)^{2016.01} A23K 20/174; A23K 20/10; A23K
20/111; A61K 31/70; A23K 50/30;
A23K 50/75; A23K 10/30; A23K 20/163

(13) B

(21) 1-2018-03797

(22) 27/01/2017

(86) PCT/EP2017/051744 27/01/2017

(87) WO/2017/129732 03/08/2017

(30) A50049/2016 29/01/2016 AT

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/01/2019 370A

(73) NEUFELD, Nina (AT)

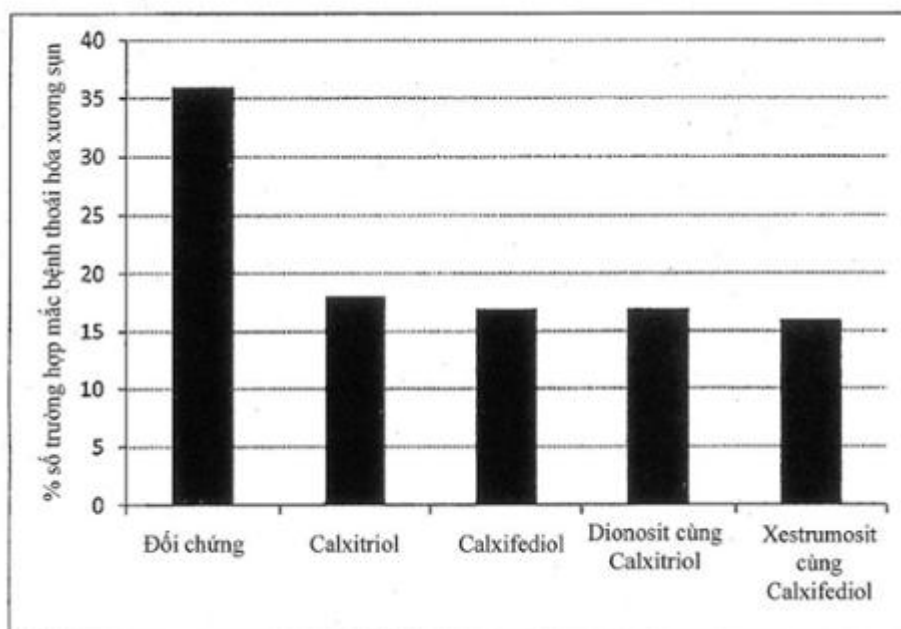
Sattelbach 13 2532 Heiligenkreuz (AT)

(72) NEUFELD, Nina (AT); NEUFELD, Klaus (AT).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) THỨC ĂN CHĂN NUÔI BAO GỒM CHẤT PHỤ GIA THỨC ĂN CHĂN NUÔI
ĐỂ ỨC CHẾ PROTEIN KINAZA C

(57) Sáng chế đề cập đến thức ăn chăn nuôi bao gồm chất phụ gia thức ăn chăn nuôi để ức chế protein kinaza C được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến thức ăn chăn nuôi bao gồm chất phụ gia thức ăn chăn nuôi ức chế protein kinaza C.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và yếu chân là các bệnh phổ biến về xương khớp mà là các yếu tố gây thất thoát kinh tế cao trong gà thịt, gà đẻ, gà, lợn vỗ béo, lợn nái giống, động vật nhai lại mà còn gây ra chi phí điều trị cao ở ngựa và chó. Các nguyên nhân chính xác về bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và yếu chân vẫn còn chưa được xác định rõ ràng, nhưng trong hầu hết các trường hợp chung, hệ quả ở tất cả các loài động vật là biến dạng xương khớp với bại liệt sau đó. Các vấn đề này xuất hiện cụ thể với động vật mà cần được phát triển rất nhanh.

Thực tế, bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và yếu chân được điều trị với thành công vừa phải sử dụng loại được gọi là thuốc chống viêm không steroid, mà bao gồm, ví dụ, axit axetylsalicylic, mà được sử dụng với các lượng lớn ở gia cầm và đặc biệt là lợn. Tuy nhiên, thành phần hoạt tính này không được phép sử dụng đối với gà đẻ và bò cho sữa. Đối với các động vật nuôi trong trang trại khác, có giai đoạn được gọi là giai đoạn ngừng sử dụng đối với thuốc chống viêm không steroid, tức là, thành phần hoạt tính không được phép dùng trong giai đoạn nào đó ở khoảng thời gian trước khi giết mổ động vật. Tuy nhiên, thực nghiệm chỉ ra rằng, các vấn đề liên quan với bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và yếu chân xuất hiện cụ thể ở cuối giai đoạn vỗ béo khi động vật đã đạt tới thể trọng cao. Khoảng thời gian này thường trùng với giai đoạn ngừng sử dụng thuốc. Về cơ bản, nhà nông và những người làm luật đã nỗ lực để làm giảm việc sử dụng thuốc ở động vật nuôi trong trang trại. Do đó, từ quan điểm kinh tế, có nhu cầu đối với các thành phần hoạt tính mà có khả năng ngăn ngừa sự phát triển của bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và yếu chân bởi vì ở thời gian có các thay đổi diễn ra, thất thoát kinh tế đã là đáng kể.

Sỏi niệu là quá trình bệnh học mà xuất hiện đặc biệt phổ biến ở gia cầm, dẫn đến lắng kết các phức khoáng chất ở vùng đường niệu - sinh dục. Sỏi niệu dẫn đến tắc nghẽn

đường đi ra của nước tiểu và trong hầu hết các trường hợp còn dẫn đến rối loạn chức năng thận. Ảnh hưởng quan trọng đến kinh tế của sỏi niệu là rõ rệt đặc biệt là ở gà đẻ bởi vì, một mặt, nó có thể dẫn đến giảm sản lượng trứng được đẻ ra, trong khi, mặt khác, nó còn có thể dẫn đến tỷ lệ tử vong cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất thức ăn chăn nuôi, bao gồm:

- a) ít nhất một thành phần thức ăn được chọn từ các nguồn protein, các nguồn cacbonhydrat, thức ăn thô, thức ăn gia súc ủ xilô, chất béo, các vitamin, các khoáng chất và các nguyên tố vi lượng; và
- b) chất phụ gia thức ăn chăn nuôi để ức chế protein kinaza C, chất phụ gia nói trên bao gồm thành phần hoạt tính được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng, trong đó thành phần hoạt tính trên nằm trong lượng từ 0,0001 đến 3mg trên mỗi kg thức ăn dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sáng chế được trình bày chi tiết hơn dưới đây dựa trên các ví dụ, với việc tham khảo đến các hình vẽ, trong đó

Fig.1 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn trong các thực nghiệm cho ăn với gà thịt sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng với giả thuyết là 0, nhóm đối chứng với calxitriol và nhóm đối chứng với calxifediol;

Fig.2 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn trong các thực nghiệm cho ăn với gà thịt sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.3 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh sỏi niệu trong các thực nghiệm cho ăn với gà thịt sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.4 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn trong các thực nghiệm cho ăn với gà thịt sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.5 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh sỏi niệu trong các thực nghiệm cho ăn với gà thịt sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.6 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn trong các thực nghiệm cho ăn với gà thịt sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.7 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh sỏi niệu trong các thực nghiệm cho ăn với gà đẻ sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.8 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh rộp da ở ngực làm chỉ số về yếu chân trong các thực nghiệm cho ăn với gà đẻ sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.9 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn trong các thực nghiệm cho ăn với lợn vỗ béo sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng;

Fig.10 thể hiện tỷ lệ phần trăm trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn trong các thực nghiệm cho ăn với lợn vỗ béo sử dụng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế khi so sánh với nhóm đối chứng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Một cách ngạc nhiên phát hiện ra rằng, việc dùng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi/thức ăn cho động vật chứa chất ức chế protein kinaza C (chất ức chế PKC) trên cơ sở thực vật được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng dẫn đến giảm ở mức xác định việc xuất hiện của bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và yếu chân. Còn phát hiện một cách ngạc nhiên rằng, việc dùng chất phụ gia thức ăn chăn nuôi/thức ăn cho động vật này dẫn đến giảm ở mức xác định trường hợp mắc bệnh sỏi niệu, cụ thể ở gia cầm thương mại.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chất phụ gia thức ăn chăn nuôi để sử dụng cho việc ngăn ngừa loạn sinh sụn, bệnh thoái hóa xương sụn và/hoặc yếu chân hoặc để ngăn ngừa sỏi niệu ở động vật nuôi trong trang trại, động vật nuôi trong gia đình

và thú cưng, trong đó chất phụ gia thức ăn chăn nuôi chứa chất ức chế protein kinaza C được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng.

Dựa trên thực tế là, các thành phần hoạt tính diurnosit và xestrumosit là hoàn toàn đắt đỏ, nên đã có tìm tòi nghiên cứu đối với các chất mà sẽ cho phép sử dụng một cách kinh tế diurnosit và xestrumosit. Các chất khác nhau đã được thử nghiệm là một phần của chuỗi các thực nghiệm khác nhau.

Phát hiện một cách ngạc nhiên rằng, lượng của diurnosit và xestrumosit để được sử dụng có thể được giảm trong khi vẫn đạt được cùng hiệu quả khi xét đến tính khả dụng, ví dụ, nếu các thành phần hoạt tính này được sử dụng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần tùy ý được chọn từ magnolol, honokiol và hỗn hợp của chúng, hệ sợi nấm *Aspergillus niger*, hệ sợi nấm *Aspergillus oryzae* và chelerytrin. Với sự trợ giúp của các thành phần tùy ý được đề cập trên đây, các nỗ lực để làm giảm liều dùng có hiệu quả của xestrumosit và diurnosit bớt đi nhiều hơn một nửa là đã thành công. Quy trình này cho phép sử dụng thực tế một cách kinh tế.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến chất phụ gia thức ăn chăn nuôi chứa thành phần hoạt tính được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần bổ sung được chọn từ magnolol, honokiol và hỗn hợp của chúng, hệ sợi nấm *Aspergillus niger*, hệ sợi nấm *Aspergillus oryzae* và chelerytrin.

Theo một phương án của sáng chế, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi chứa thành phần hoạt tính được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng ở dạng kết hợp với magnolol và/hoặc honokiol.

Theo một phương án khác, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi chứa thành phần hoạt tính được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng ở dạng kết hợp với hệ sợi nấm *Aspergillus niger* hoặc *Aspergillus oryzae*.

Theo một phương án khác, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi chứa thành phần hoạt tính được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng ở dạng kết hợp với chelerytrin.

Chất ức chế PKC được bao gồm trong chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế cùng thành phần tùy ý còn có mặt có thể có nguồn gốc tự nhiên hoặc tổng hợp. Chất

ức chế PKC hoặc thành phần tùy ý có nguồn gốc tự nhiên có thể có mặt, ví dụ, ở dạng vật liệu trên cơ sở thực vật và/hoặc các phân chiết thực vật. Các phân chiết thực vật có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết, như là phương pháp chiết chất rắn bằng chất lỏng là nước, nước nóng hoặc hơi hoặc với dung môi hữu cơ, như là etanol hoặc metanol hoặc hỗn hợp dung môi hoặc hỗn hợp của các dung môi này với nước hoặc bằng phương pháp chiết với CO₂ siêu tới hạn làm môi trường chiết. Việc chiết tốt hơn là được tiến hành ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 160°C. Các phân chiết được điều chỉnh đến hàm lượng thành phần hoạt tính mong muốn bằng cách trộn các bể riêng hoặc bằng cách trộn với chất dẫn thuốc trợ. Hàm lượng thành phần hoạt tính được phân tích bằng phương pháp HPLC.

Theo một phương án, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi chứa chất ức chế PKC được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp ở dạng kết hợp với chất chuyển hóa vitamin D₃, tốt hơn là được chọn từ calxifediol và calxitriol. Tỷ lệ giữa chất ức chế PKC và chất chuyển hóa vitamin D₃ tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1:1000 đến 1000:1, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1:100 đến 100:1.

Chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế bao gồm chất ức chế PKC được chọn từ diurnosit và/hoặc xestrumosit, tùy ý được sử dụng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần bổ sung được chọn từ magnolol, honokiol và hỗn hợp của chúng, hệ sợi nấm *Aspergillus niger*, hệ sợi nấm *Aspergillus oryzae* và chelerytrin, cùng với tá dược để tạo thuận tiện cho việc phân liều của thành phần hoạt tính. Ví dụ, tá dược này có thể được chọn từ các tá dược thực vật hoặc khoáng chất như là thức ăn dạng bột, tấm, đồ ăn từ cỏ, đồ ăn xanh trên cơ sở thực vật, cám, các khoáng chất từ đất sét, zeolit, silicat, v.v...

Chất ức chế PKC được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng tốt hơn là có mặt trong chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20.000mg, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg trên mỗi kg chất phụ gia thức ăn chăn nuôi.

Liều dùng của magnolol và/hoặc honokiol trong chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 50g trên mỗi kg chất phụ gia thức ăn chăn nuôi.

Liều dùng của hệ sợi nấm *Aspergillus niger* hoặc *Aspergillus oryzae* trong chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 500.000 đến 999.999,9mg trên mỗi kg chất phụ gia thức ăn chăn nuôi.

Liều dùng của chelerytrin trong thức ăn chăn nuôi theo sáng chế tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10g trên mỗi kg chất phụ gia thức ăn chăn nuôi.

Sáng chế còn đề cập đến thức ăn cho động vật bao gồm chất phụ gia thức ăn chăn nuôi như được mô tả trên đây để sử dụng cho việc ngăn ngừa loạn sinh sụn, bệnh thoái hóa xương sụn và/hoặc yếu chân hoặc để ngăn ngừa sỏi niệu ở động vật nuôi trong trang trại, động vật nuôi trong gia đình và thú cưng cùng với ít nhất một thành phần thức ăn được chọn từ nhóm bao gồm các nguồn protein, các nguồn cacbonhydrat, thức ăn thô, thức ăn gia súc ủ xilô, chất béo, các vitamin, các khoáng chất và các nguyên tố vi lượng.

Thức ăn chăn nuôi theo sáng chế chứa chất ức chế PKC được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 3mg trên mỗi kg thức ăn, dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô. Liều dùng cao hơn là có thể và có hiệu quả nhưng làm cho nó đắt đỏ khi sử dụng chất phụ gia này trong thức ăn.

Theo các phương án khác, thức ăn chăn nuôi theo sáng chế chứa chất ức chế PKC được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần tùy ý được chọn từ magnolol, honokiol và hỗn hợp của chúng, hệ sợi nấm *Aspergillus niger*, hệ sợi nấm *Aspergillus oryzae* và chelerytrin.

Liều dùng của magnolol và/hoặc honokiol trong thức ăn chăn nuôi tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg trên mỗi kg thức ăn, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3mg trên mỗi kg thức ăn (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô).

Liều dùng của hệ sợi nấm *Aspergillus niger* hoặc *Aspergillus oryzae* trong thức ăn chăn nuôi tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 5000mg trên mỗi kg thức ăn, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 200 đến 2000mg trên mỗi kg thức ăn (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô).

Liều dùng của chelerytrin trong thức ăn chăn nuôi tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5mg trên mỗi kg thức ăn (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô).

Sáng chế còn đề cập đến hỗn hợp trộn sơ bộ để tạo ra thức ăn cho động vật. Hỗn hợp trộn sơ bộ chứa chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế cùng với ít nhất một

thành phần thức ăn được chọn từ nhóm bao gồm các chất mang protein, các chất mang cacbonhydrat, thức ăn thô, thức ăn gia súc ủ xilô, chất béo, các vitamin, các khoáng chất và các nguyên tố vi lượng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng chất ức chế protein kinaza C được chọn từ diurnosit và/hoặc xestrumosit, trong chất phụ gia thức ăn chăn nuôi hoặc trong chất phụ gia cho nước uống để ngăn ngừa loạn sinh sụn, bệnh thoái hóa xương sụn và/hoặc yếu chân hoặc để ngăn ngừa sỏi niệu ở động vật nuôi trong trang trại, động vật nuôi trong gia đình và thú cưng. Chất ức chế protein kinaza C tốt hơn là được dùng cho động vật ở lượng nằm trong khoảng từ 0,00001 đến 0,3mg trên mỗi kg thể trọng mỗi ngày.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng chất ức chế protein kinaza C được chọn từ diurnosit và/hoặc xestrumosit ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần tùy ý được chọn từ magnolol, honokiol và hỗn hợp của chúng, hệ sợi nấm *Aspergillus niger* hoặc *Aspergillus oryzae* và chelerytrin trong chất phụ gia thức ăn chăn nuôi hoặc chất phụ gia cho nước uống để ngăn ngừa loạn sinh sụn, bệnh thoái hóa xương sụn và/hoặc yếu chân hoặc để ngăn ngừa sỏi niệu ở động vật nuôi trong trang trại, động vật nuôi trong gia đình và thú cưng.

Magnolol và/hoặc honokiol tốt hơn là được dùng cho động vật với lượng nằm trong khoảng từ 0,004 đến 1mg trên mỗi kg thể trọng mỗi ngày.

Hệ sợi nấm *Aspergillus niger* hoặc *Aspergillus oryzae* được dùng cho động vật tốt hơn là với lượng bằng 2 đến 500mg trên mỗi kg thể trọng mỗi ngày.

Chelerytrin tốt hơn là được dùng cho động vật với lượng nằm trong khoảng từ 0,002 đến 0,5mg trên mỗi kg thể trọng mỗi ngày.

Chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế còn có thể là chất phụ gia cho nước uống. Lượng dùng có lợi của các thành phần hoạt tính và thành phần tùy ý để dùng có thể tương ứng với lượng cho mỗi kg thể trọng mỗi ngày được chỉ ra trên đây.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng chất ức chế protein kinaza C được chọn từ diurnosit và xestrumosit, tùy ý ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều thành phần tùy ý được chọn từ magnolol, honokiol và hỗn hợp của chúng, hệ sợi nấm *Aspergillus niger* hoặc *Aspergillus oryzae* và chelerytrin, để sản xuất chất phụ gia thức ăn chăn nuôi hoặc thức

ăn cho động vật hoặc hỗn hợp trộn sơ bộ của thức ăn cho động vật hoặc chất phụ gia cho nước uống để sử dụng cho việc ngăn ngừa loạn sinh sụn, bệnh thoái hóa xương sụn và/hoặc yếu chân hoặc để ngăn ngừa sỏi niệu ở động vật nuôi trong trang trại, động vật nuôi trong gia đình và thú cưng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Trong quá trình cho ăn gà thịt thương mại, năm chuồng mỗi chuồng với khoảng 43.000 động vật được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn trong thử nghiệm trên cánh đồng/trong điều kiện sản xuất. Tất cả các chuồng được cho ăn sử dụng thức ăn vỗ béo gà thịt thông thường, có trên thị trường dưới tên thương mại GeflügelmastKorn® (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]), trong đó không sử dụng chất phụ gia khác cho chuồng K1 (đối chứng).

Đối với chuồng K2 (nhóm đối chứng calxitriol), chất phụ gia thức ăn chứa 20ppm calxitriol với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng K2 (nhóm đối chứng calxifediol), chất phụ gia thức ăn chứa 200ppm calxifediol với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V1 (nhóm thử nghiệm với diurnosit cùng calxitriol), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit và 10ppm calxitriol được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô).

Đối với chuồng V2 (nhóm thử nghiệm với xestrumosit cùng calxifediol), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit và 100ppm calxifediol với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Thử nghiệm bắt đầu khi động vật được đặt trong chuồng vào ngày 1 của quá trình nuôi vỗ béo và được kết thúc với việc giết mổ động vật vào ngày 30. Sau khi giết mổ, 100 thân được giết mổ được lấy ngẫu nhiên từ từng chuồng. Thử nghiệm bệnh học đối với bệnh thoái hóa xương sụn được thực hiện trên 500 thân được giết mổ này. Các kết quả được thể hiện trên Fig.1. Có thể thấy được từ Fig.1 rằng, chất phụ gia thức ăn chặn

nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường. Ngoài ra, có thể thấy rằng, liều dùng có hiệu quả đối với calxitriol và calxifediol có thể giảm được một nửa. Trong quá trình tương ứng, phát hiện ra rằng, khi sử dụng các chất thử nghiệm, tỷ lệ tử vong của động vật giảm hơn nhiều so với trong nhóm đối chứng với giả thuyết là 0.

Ví dụ 2

Trong quá trình vỗ béo gà thịt thương mại, 5 chuồng với khoảng 43.000 động vật ở từng chuồng được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và sỏi niệu trong thử nghiệm trên cánh đồng/trong điều kiện sản xuất. Tất cả các chuồng được cho dùng thức ăn ở dạng thức ăn vỗ béo gà thịt thông thường, có trên thị trường dưới tên thương mại GeflügelmastKorn® (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]), trong đó không sử dụng chất phụ gia bổ sung cho chuồng K (đối chứng).

Đối với chuồng V1 (nhóm thử nghiệm diurnosit), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V2 (nhóm thử nghiệm xestrumosit) chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V3 (nhóm thử nghiệm diurnosit cùng magnolol/honokiol), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit và 2% hỗn hợp được tạo thành từ magnolol/honokiol (magnolol/honokiol ở tỷ lệ 2:1) với lượng bằng 50ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V4 (nhóm thử nghiệm xestrumosit cùng magnolol/honokiol), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit và 2% hỗn hợp được tạo thành từ magnolol/honokiol (magnolol/honokiol ở tỷ lệ 2:1) với lượng bằng 50ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Thực nghiệm được bắt đầu khi động vật được đặt trong chuồng vào ngày 1 của quá trình nuôi vỗ béo và được kết thúc với việc giết mổ động vật vào ngày 30 của quá

trình nuôi vỗ béo. Sau khi giết mổ, 100 thân được giết mổ được lấy ra ngẫu nhiên từ từng chuồng. Thử nghiệm bệnh học đối với bệnh thoái hóa xương sụn và sỏi niệu (hình thành dạng ảnh phát hiện bằng cách phóng to sỏi niệu) được thực hiện trên 500 thân được giết mổ này. Các kết quả được thể hiện trên Fig.2 và Fig.3. Có thể thấy được từ Fig.2 rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường. Trong quá trình tương ứng, phát hiện ra rằng, tỷ lệ tử vong của động vật là thấp hơn đáng kể khi sử dụng các chất thử nghiệm so với trong nhóm đối chứng. Có thể thấy được từ Fig.3 rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh sỏi niệu trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường.

Ví dụ 3

Năm chuồng mỗi chuồng với khoảng 43.000 gà trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt thương mại được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và sỏi niệu trong thử nghiệm trên cánh đồng/trong điều kiện sản xuất. Tất cả các động vật trong chuồng được cho ăn thức ăn vỗ béo gà thịt thông thường có trên thị trường có trên thị trường dưới tên thương mại GeflügelmastKorn® (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]), trong đó không sử dụng chất phụ gia bổ sung cho chuồng K (đối chứng).

Đối với chuồng V1 (nhóm thử nghiệm diurnosit cùng *Aspergillus niger*), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 10ppm diurnosit và 90% hệ sợi từ *Aspergillus niger* với lượng bằng 500ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V2 (nhóm thử nghiệm xestrumosit cùng *Aspergillus oryzae*) chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 2ppm xestrumosit và 90% hệ sợi từ *Aspergillus oryzae* với lượng bằng 500ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V3 (nhóm thử nghiệm diurnosit cùng chelerytrin) chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit và 1% chelerytrin với lượng bằng 50ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V4 (nhóm thử nghiệm xestrumosit cùng chelerytrin), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit và 1% chelerytrin với lượng bằng 50ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Thực nghiệm được bắt đầu khi động vật được đặt trong chuồng vào ngày 1 của quá trình nuôi vỗ béo và được kết thúc với việc giết mổ động vật vào ngày 30 của quá trình nuôi vỗ béo. Sau khi giết mổ, 100 thân được giết mổ được lấy ra ngẫu nhiên từ từng chuồng. Thử nghiệm bệnh học đối với bệnh thoái hóa xương sụn và sỏi niệu được thực hiện trên 500 thân được giết mổ này. Các kết quả được thể hiện trên Fig.4 và Fig.5. Có thể thấy được từ Fig.4 rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường. Trong quá trình tương ứng phát hiện ra rằng, tỷ lệ tử vong của động vật là thấp hơn đáng kể khi sử dụng các chất thử nghiệm so với trong nhóm đối chứng. Có thể thấy được từ Fig.5 rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh sỏi niệu trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường.

Ví dụ 4

Ba chuồng, từng chuồng với khoảng 43.000 gà trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt thương mại được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn và sỏi niệu trong thử nghiệm trên cánh đồng/trong điều kiện sản xuất. Tất cả các động vật trong chuồng được cho ăn thức ăn vỗ béo gà thịt thông thường có trên thị trường có trên thị trường dưới tên thương mại GeflügelmastKorn® (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]), nhưng không sử dụng chất phụ gia bổ sung cho chuồng K (đối chứng).

Đối với chuồng V1 (nhóm thử nghiệm diurnosit cùng xestrumosit cùng magnolol/honokiol cùng *Aspergillus niger*), chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 10ppm diurnosit, 2ppm xestrumosit, 1000ppm hỗn hợp được tạo thành từ magnolol/honokiol (magnolol/honokiol ở tỷ lệ 2:1) và 90% hệ sợi từ *Aspergillus niger* với lượng bằng 500ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Đối với chuồng V2 (nhóm thử nghiệm diurnosit cùng xestrumosit cùng *Aspergillus oryzae*) chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 10ppm diurnosit, 2ppm

xestrumosit và 90% hệ sợi từ *Aspergillus oryzae* với lượng bằng 500ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo gà thịt.

Thử nghiệm được bắt đầu khi động vật được đặt trong chuồng vào ngày 1 của quá trình nuôi vỗ béo và được kết thúc với việc giết mổ động vật vào ngày 30 của quá trình nuôi vỗ béo. Sau khi giết mổ, 100 thân được giết mổ được lấy ra ngẫu nhiên từ từng chuồng. Thử nghiệm bệnh học đối với bệnh thoái hóa xương sụn và sỏi niệu (hình thành ở dạng thấy được phát hiện bằng cách phóng to sỏi niệu) được thực hiện trên 300 thân được giết mổ này. Các kết quả được thể hiện trên Fig.6 và Fig.7. Có thể thấy được từ Fig.6 rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn/loạn sinh sụn trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường. Trong quá trình tương ứng phát hiện ra rằng, tỷ lệ tử vong của động vật là thấp hơn đáng kể khi sử dụng các chất thử nghiệm so với trong nhóm đối chứng. Có thể thấy được từ Fig.7 rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế có khả năng làm giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh sỏi niệu trong quá trình nuôi vỗ béo gà thịt ở điều kiện sản xuất thông thường.

Ví dụ 5

Bốn nhóm gà đẻ từng nhóm với 50 gà được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh yếu chân trong một chuồng thử nghiệm. Tất cả các nhóm thử nghiệm được cho ăn thức ăn gà đẻ trên thị trường, có trên thị trường dưới tên thương mại LegeKorn® (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]), trong đó không có chất phụ trợ bổ sung được sử dụng trong thức ăn đối với nhóm đối chứng.

Đối với nhóm thử nghiệm 1, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn đặc hiệu cho việc đẻ trứng.

Đối với nhóm thử nghiệm 2, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn đặc hiệu cho việc đẻ trứng.

Đối với nhóm thử nghiệm 3, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 50ppm diurnosit và 10ppm xestrumosit với lượng bằng 150ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn đặc hiệu cho việc đẻ trứng.

Thực nghiệm bắt đầu trong tuần 19 của quá trình nuôi động vật đẻ trứng. Động vật được giữ trên nền trong 4 phần với rơm làm vật liệu ổ. Các ổ đẻ đẻ trứng được tách rời nhau và còn được trang bị với rơm làm vật liệu ổ. Thực nghiệm được kết thúc với giết mổ động vật sau 15 tháng. Sau khi giết mổ, tất cả các thân được giết mổ được đưa vào xét nghiệm bệnh học dùng kính phóng đại về rộp da ở ngực. U nang giữa xương ức và da ở trên nó bị gây ra bởi đẻ trứng tăng trên vùng ngực được phân loại là rộp da ở ngực. Do dạng đẻ trứng này xuất hiện phổ biến hơn ở gia cầm với yếu chân so với trong động vật khỏe mạnh, trường hợp mắc bệnh rộp da ở ngực được sử dụng làm chỉ số về tỷ lệ tử vong được giới hạn và do đó yếu chân. Các kết quả của thực nghiệm này được thể hiện trên Fig.8. Fig.8 thể hiện rằng, khi sử dụng chất thử nghiệm tương ứng, trường hợp mắc bệnh rộp da ở ngực làm chỉ số về yếu chân được giảm đáng kể khi so sánh với nhóm đối chứng.

Ví dụ 6

Năm nhóm lợn đực đang vỗ béo với 20 lợn cho mỗi nhóm trong chuồng thử nghiệm được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn. Lợn được đặt trong chuồng với trọng lượng trung bình bằng 30kg cho mỗi nhóm. Tất cả các nhóm thử nghiệm được cho ăn thức ăn vỗ béo cho lợn thông thường có trên thị trường dưới tên thương mại SchweinemastKorn® OGT (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]) trong đó không có chất phụ trợ bổ sung được sử dụng trong thức ăn trong nhóm đối chứng.

Đối với nhóm thử nghiệm 1, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit với lượng bằng 100ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo cho lợn.

Đối với nhóm thử nghiệm 2, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit với lượng bằng 100ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo cho lợn.

Đối với nhóm thử nghiệm 3, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 10ppm diurnosit và chứa 90% hệ sợi từ *Aspergillus oryzae* với lượng bằng 500ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo cho lợn.

Đối với nhóm thử nghiệm 4, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 2ppm xestrumosit và chứa 90% hệ sợi từ *Aspergillus niger* với lượng bằng 500ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo cho lợn.

Động vật được vỗ béo đến trọng lượng trung bình bằng 100kg cho mỗi nhóm. Thử nghiệm được kết thúc với giết mổ động vật. Sau khi giết mổ, khớp gối phải (*Articulatio genus*) của từng thân được giết mổ được đưa vào xét nghiệm bệnh học đối với bệnh thoái hóa xương sụn đại thể. Fig.9 minh họa các kết quả của thử nghiệm này. Fig.9 thể hiện rằng, trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn của khớp gối phải sử dụng các chất theo sáng chế thấp hơn đáng kể so với trong nhóm đối chứng. Ở tất cả nhóm thử nghiệm, quan sát được là ít hơn động vật với các vấn đề liên quan đến chết (không hoạt động).

Ví dụ 7

Trong một chuồng thử nghiệm, ba nhóm lợn đực đang vỗ béo với 20 lợn cho mỗi nhóm được so sánh khi xét đến trường hợp mắc bệnh thoái hóa xương sụn. Động vật được giữ trong chuồng với trọng lượng trung bình bằng 30kg cho mỗi nhóm. Tất cả các nhóm thử nghiệm được cho ăn trên thị trường thức ăn vỗ béo cho lợn có trên thị trường dưới tên thương mại SchweinemastKorn® OGT (Công ty: GarantTiernahrung [Garant Animal Nutrition]), trong đó chất phụ trợ bổ sung được sử dụng trong thức ăn đối với nhóm đối chứng.

Đối với nhóm thử nghiệm 1, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 100ppm diurnosit và 10ppm calxifediol với lượng bằng 100ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo cho lợn.

Đối với nhóm thử nghiệm 2, chất phụ gia thức ăn theo sáng chế, chứa 20ppm xestrumosit và 10ppm calxitriol với lượng bằng 100ppm (dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô) được trộn vào trong thức ăn vỗ béo cho lợn.

Động vật được vỗ béo đến trọng lượng trung bình bằng 100kg cho mỗi nhóm. Thử nghiệm được kết thúc với việc giết mổ động vật. Sau khi giết mổ, khớp gối phải (*Articulatio genus*) của từng thân được giết mổ được đưa vào xét nghiệm bệnh học đối với bệnh thoái hóa xương sụn đại thể. Fig.10 minh họa các kết quả của thử nghiệm này.

Fig.10 thể hiện rằng, chất phụ gia thức ăn chăn nuôi theo sáng chế dẫn đến giảm đáng kể trường hợp mắc bệnh bệnh thoái hóa xương sụn trong lợn vỗ béo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thức ăn chăn nuôi, bao gồm:

a) ít nhất một thành phần thức ăn được chọn từ các nguồn protein, các nguồn cacbonhydrat, thức ăn thô, thức ăn gia súc ủ xilô, chất béo, các vitamin, các khoáng chất và các nguyên tố vi lượng; và

b) chất phụ gia thức ăn chăn nuôi để ức chế protein kinaza C, chất phụ gia nói trên bao gồm thành phần hoạt tính được chọn từ diurnosit, xestrumosit và hỗn hợp của chúng, trong đó thành phần hoạt tính trên nằm trong lượng từ 0,0001 đến 3mg trên mỗi kg thức ăn dựa trên thức ăn với 88% chất rắn khô.

2. Thức ăn chăn nuôi theo điểm 1, trong đó chất phụ gia thức ăn chăn nuôi còn bao gồm ít nhất một thành phần thứ hai được chọn từ (i) magnolol, (ii) honokiol, (iii) hệ sợi nấm *Aspergillus niger*, (iv) hệ sợi nấm *Aspergillus oryzae* và (v) chelerytrin.

3. Thức ăn chăn nuôi theo điểm 2, trong đó ít nhất một thành phần thứ hai là hoặc là một hoặc là cả hai magnolol và honokiol.

4. Thức ăn chăn nuôi theo điểm 2, trong đó ít nhất một thành phần thứ hai là hoặc là một hoặc là cả hệ sợi nấm *Aspergillus niger* và hệ sợi nấm *Aspergillus oryzae*.

5. Thức ăn chăn nuôi theo điểm 1, trong đó chất phụ gia thức ăn chăn nuôi còn bao gồm chất chuyển hóa vitamin D₃ mà được chọn từ calxifediol và calxitriol.

6. Thức ăn chăn nuôi theo điểm 5, trong đó (i) thành phần hoạt tính của chất phụ gia thức ăn chăn nuôi để ức chế protein kinaza C và (ii) chất chuyển hóa vitamin D₃ nằm trong khoảng từ 1:1000 đến 1000:1, hoặc nằm trong khoảng từ 1:100 đến 100:1.

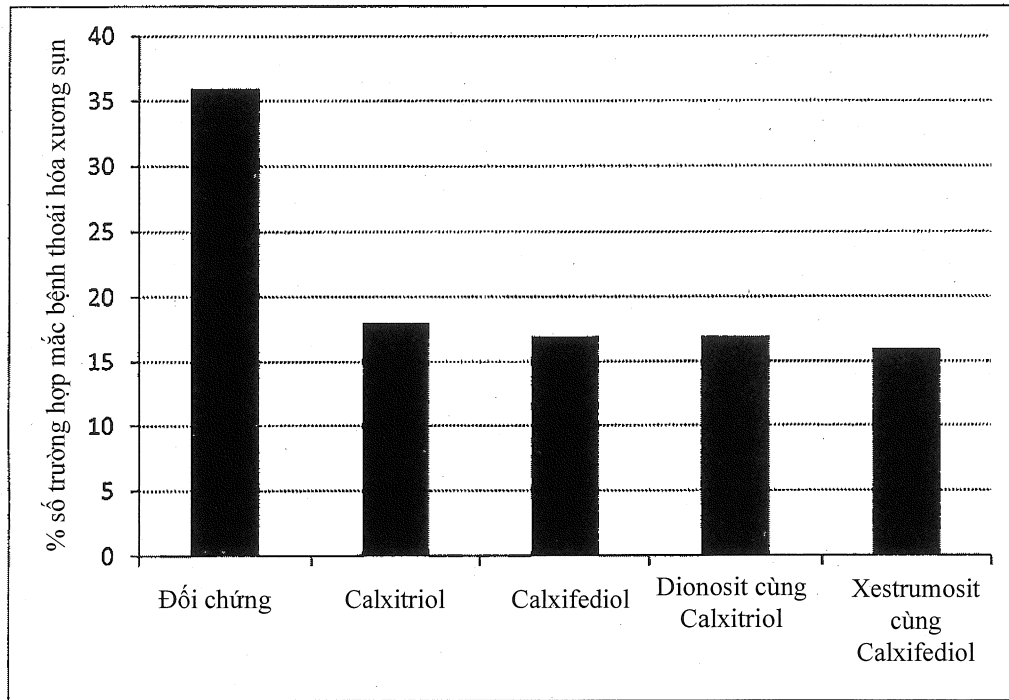


Fig.1

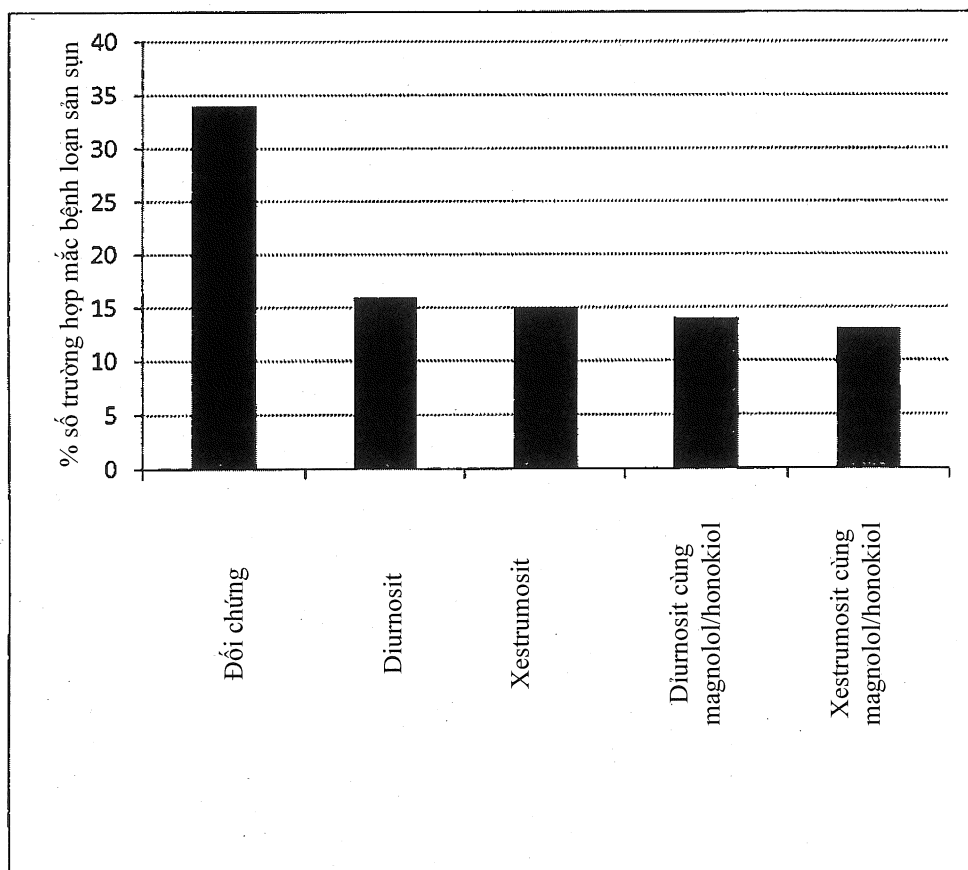
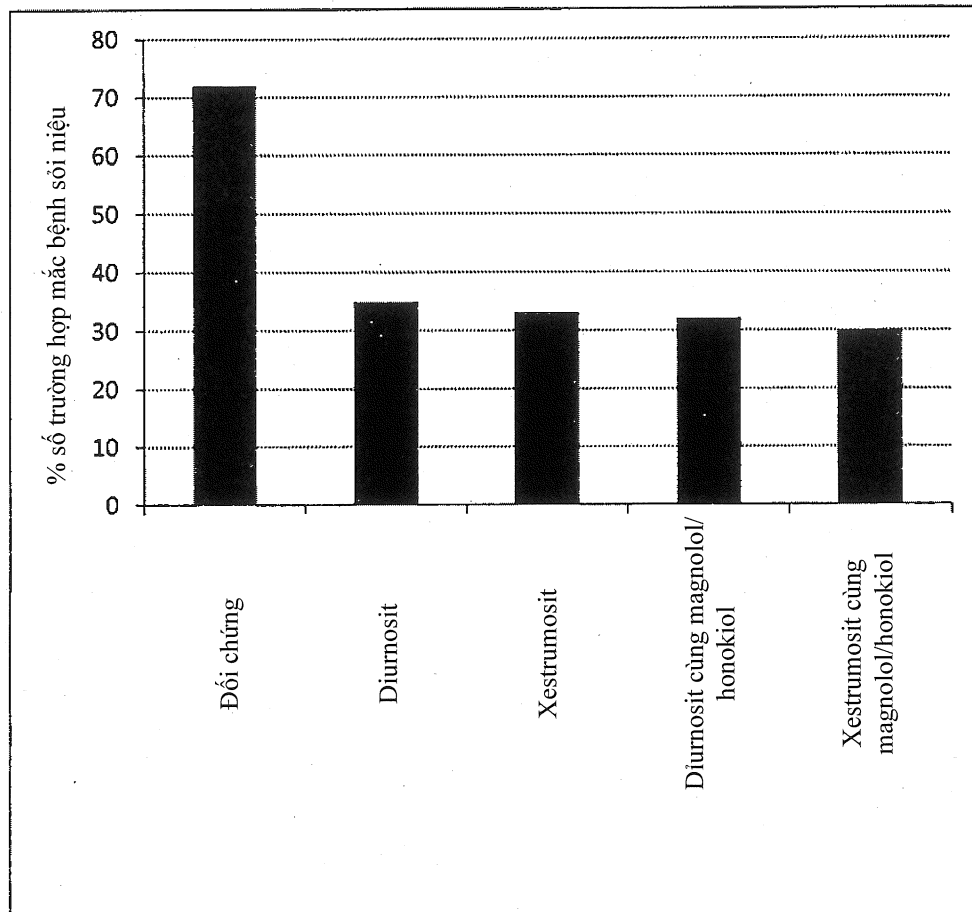
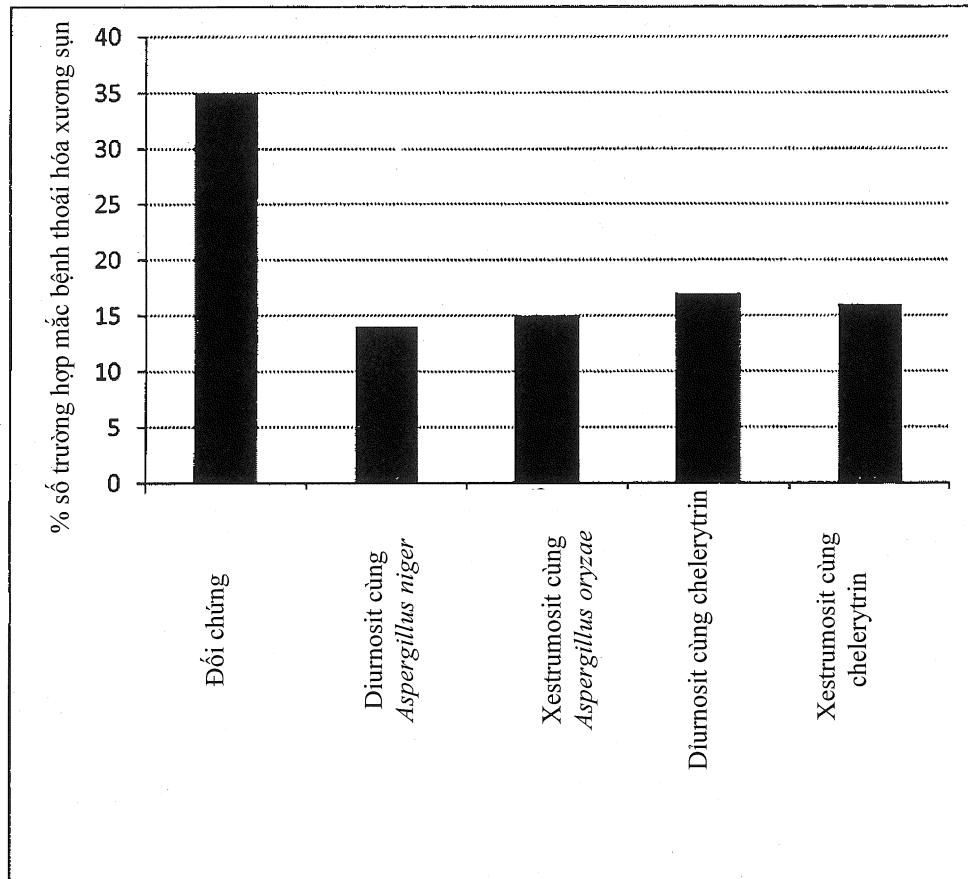


Fig.2

**Fig.3**

**Fig.4**

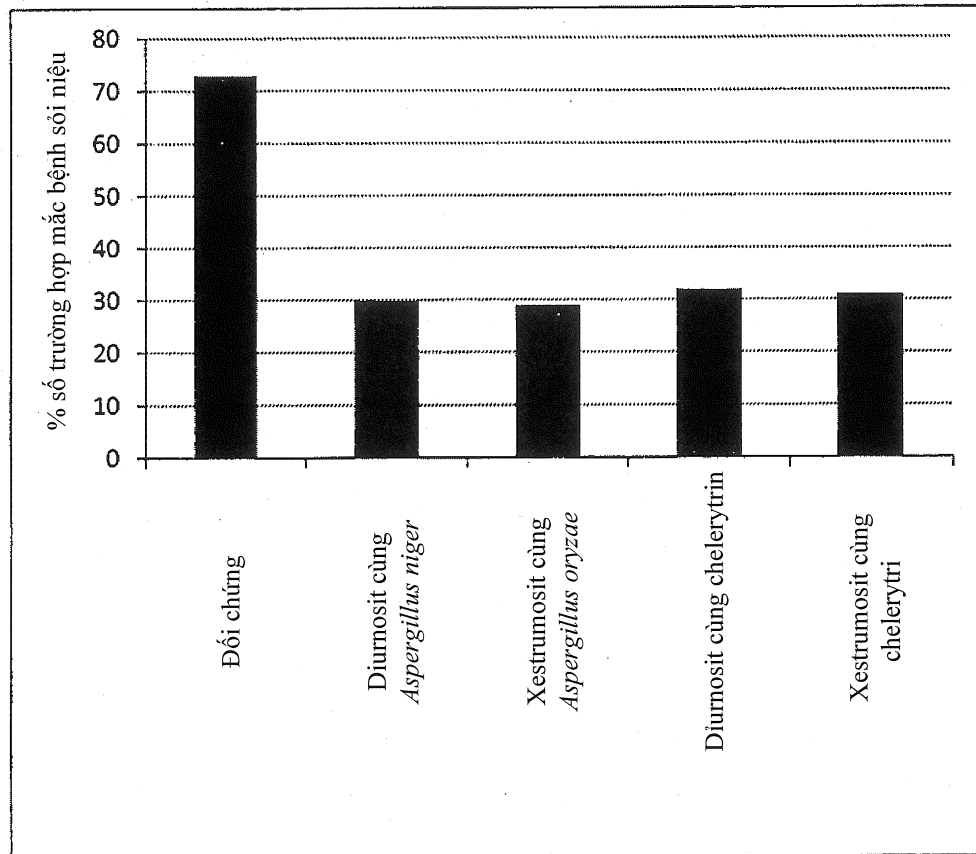
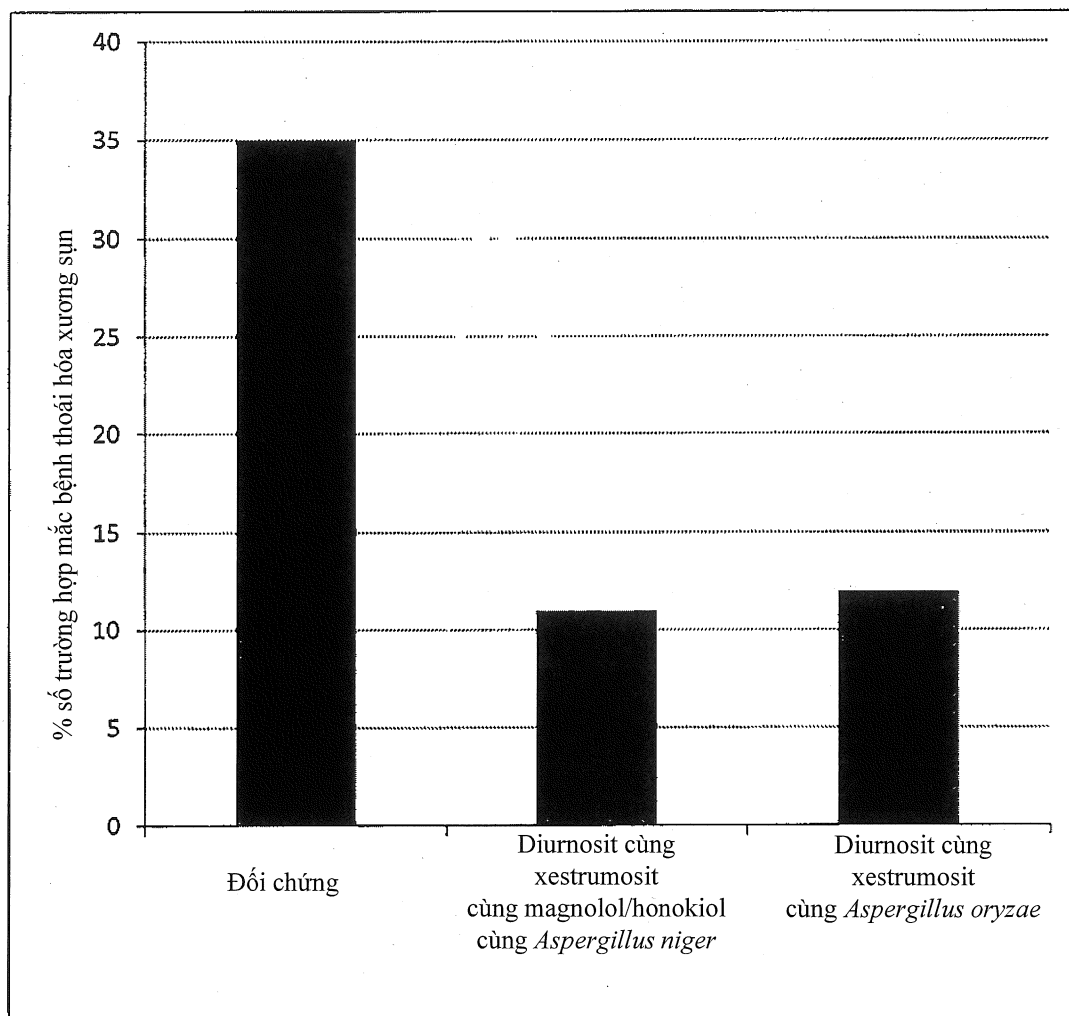


Fig.5

**Fig.6**

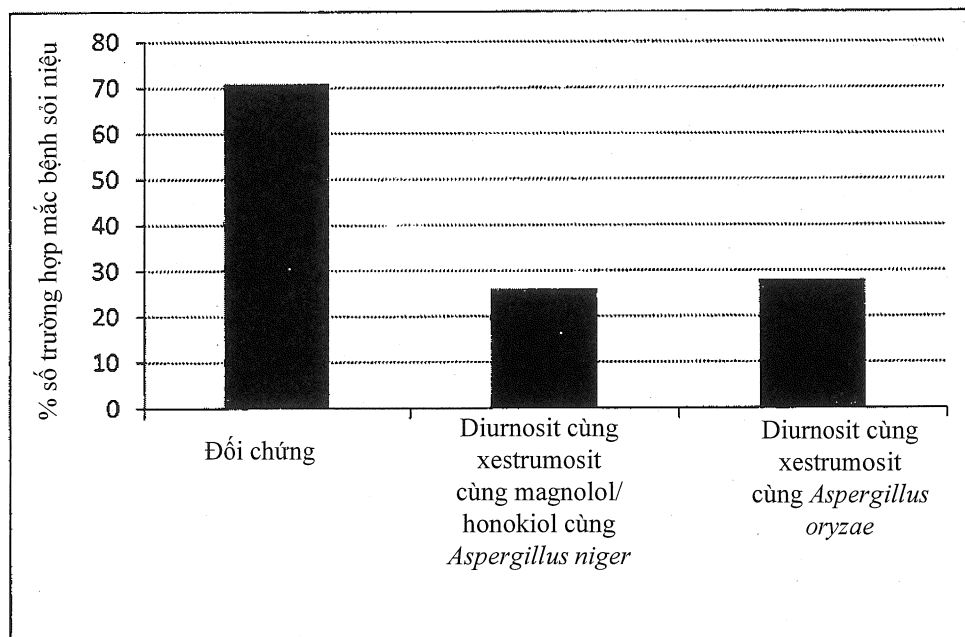


Fig.7

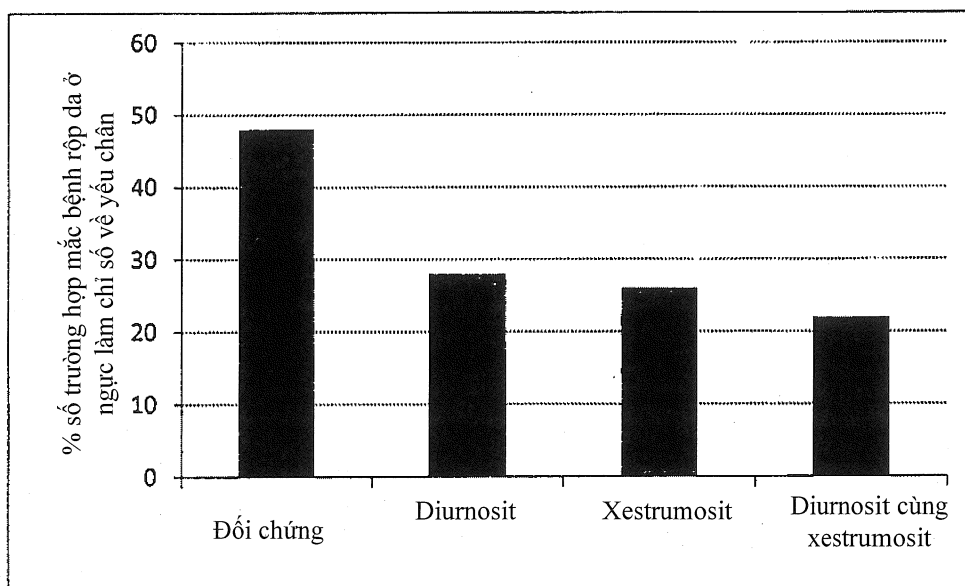


Fig.8

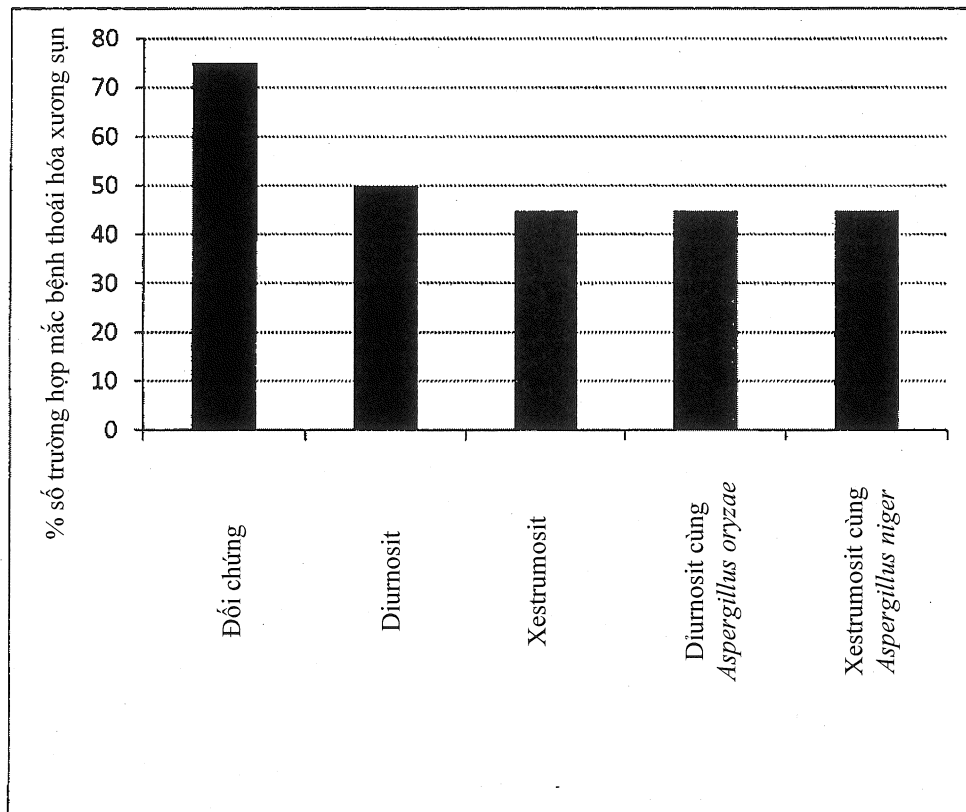


Fig.9

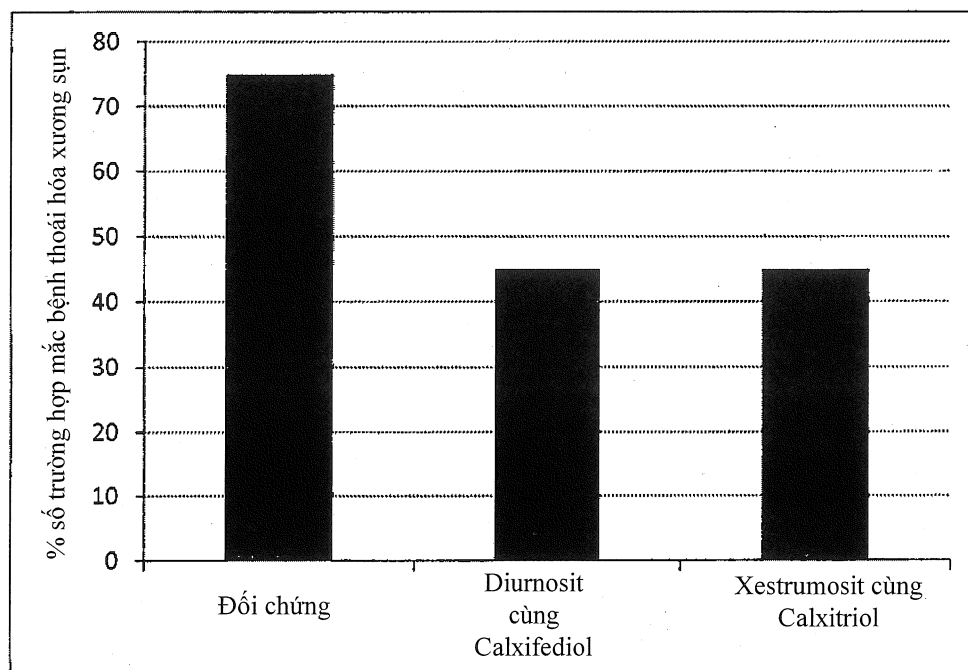


Fig.10