

19



Octroolraad
Nederland

11

192598

12

C OCTROOI

21

Aanvraag om octrooi: **8301160**

51

Int.Cl.⁶
A23K1/16, A61K9/56

22

Ingediend: **31.03.83**

30

Vorrang:
02.04.82 JP 0054978/82
07.10.82 JP 0176803/82

73

Octrooihouder(s):
Nippon Soda Company, Limited te Tokio, Japan (JP).

43

Ter inzage gelegd:
01.11.83 I.E. 83/21

74

Gemachtigde:
Ir. L.C. de Bruijn c.s. te 2517 KZ Den Haag.

44

Openbaargemaakt:
01.07.97 I.E. 97/07

47

Dagtekening:
04.11.97

45

Uitgegeven:
05.01.98 I.E. 98/01

54

Voedingstoevoegsel voor herkauwers.

Voedingstoevoegsel voor herkauwers

De uitvinding heeft betrekking op een veevoedertoevoegsel voor herkauwers, bestaande uit tabletten of korrels van een mengsel van een of meer biologisch werkzame materialen en een of meer beschermende materialen tegen het oplossen van de korrels in de pens van herkauwers.

Een dergelijk veevoedertoevoegsel is bekend uit EP-A-O 037 478. Meer in het bijzonder heeft deze EP-A- betrekking op een veevoedertoevoegsel voor herkauwers, in deeltjesvorm, waarbij ten minste een biologisch werkzame stof (30–50 gew.%) voorzien is van een bekleding, welke opgebouwd is uit 10–35 gew.% van ten minste een natrium-, kalium- of calciumzout van een alifatisch monocarbonzuur met 14–22 koolstofatomen of van ricinolzuur en de rest, echter ten minste 30 gew.%, uit ten minste een monocarbonzuur met 14–22 koolstofatomen en/of ricinolzuur en/of een gehard plantaardig of dierlijk vet, waarbij de bovengenoemde percentages berekend zijn op basis van het totale veevoedertoevoegsel. Van deze voedingstoevoegsels wordt echter verondersteld, dat deze worden afgebroken door toepassing van verschillen van de pH van het spijsverteringssap in de pens en in de lebmaag, waarbij geen werking van enzymen optreedt. De vertering van dergelijke voedingstoevoegsels en de absorptie van biologisch werkzame bestanddelen in deze voedingstoevoegsels zijn echter onvoldoende, omdat de afbraak van het beschermende materiaal, waaruit deze voedingstoevoegsels bestaan, zeer langzaam is.

Gevonden werd, dat het bovengenoemde probleem aangaande veevoedertoevoegsels, die gemakkelijk als zodanig de pens passeren en gemakkelijk in de lebmaag worden afgebroken, kan worden opgelost, wanneer men in de in de aanhef vermelde veevoedertoevoegsels tevens een gehalte aan chitosan toepast.

Volledigheidshalve wordt ten aanzien van chitosan naar voren gebracht, dat het gebruik ervan als bestanddeel van dierlijk voedsel op basis van bij de garnaalpellerij verkregen afval reeds in Chemical Abstracts, vol.91, no.1, 2 juli 1979, blz.397 wordt vermeld. Enige verwijzing naar de eigenschap van chitosan inzake het beschermen van biologisch actief materiaal in de pens van herkauwers e.d. wordt in deze laatstgenoemde literatuurplaats vermeld noch gesuggereerd.

Volgens de onderhavige uitvinding zijn biologisch werkzame bestanddelen bestanddelen, die biologische werkingen vertonen door orale toediening aan herkauwers, maar die deze werkingen gemakkelijk verliezen door microben en spijsverteringssappen in de pens. Bij wijze van voorbeeld kunnen aminozuren zoals methionine, lysine enz., aminozuurderivaten zoals N-acylaminozuren, N-hydroximethylmethioninecalcium, lysine-hydrochloride enz., hydroxi-homologen van aminozuren zoals 2-hydroxi-4-methylmercaptoboterzuur, en calciumzout ervan enz., proteïnen zoals poeder van pluimvee, vismeel, caseïne, aardappelproteïne enz., vitaminen, zoals vitamine A, vitamine A acetaat, vitamine A palmitaat, vitamine D3, vitamine E, nicotinezuur, nicotinezuuramide, calciumpantothenaat, β -caroteen enz., enzymen zoals zuur-protease enz., koolhydraten zoals druivensuiker enz., veterinaire geneesmiddelen, zoals antibiotica, insecticiden enz. worden genoemd. Als N-acylaminozuren kunnen N-stearoylmethionine, N-oleymethionine enz. worden genoemd. Als antibiotica kunnen penicilline, tetracycline enz. worden genoemd.

De bekende beschermende materialen bestaan uit een of meer materialen, gekozen uit een groep van rechte of vertakte, al dan niet gesubstitueerde, verzadigde of onverzadigde alifatische monocarbonzuren met 14–22 koolstofatomen, geharde plantaardige oliën of geharde dierlijke oliën.

Chitosan, omvat uit vezels bestaande polysacchariden, en wordt verkregen door hydrolyseren van chitine met toepassing van loog.

Als anorganisch materiaal (materialen) kunnen als voedingstoevoegsels toegelaten anorganische materialen zoals kaolien, calciumcarbonaat enz. worden gebruikt, waarbij met voordeel een of meer anorganische materialen, gekozen uit de groep bestaande uit calciumfosfaten, calciumsulfaat, magnesiumoxide, magnesiumsulfaat en aluminiumhydroxide worden gebruikt, omdat deze werken als afbraakhulpmiddelen voor uit tabletten of korrels bestaande voedingstoevoegsels in de lebmaag.

Volgens de uitvinding bestaat de hoeveelheid biologisch actief bestanddeel (bestanddelen) in de voedingstoevoegsels niet meer dan 60 gew.% van het totale gewicht, en deze hoeveelheid is afhankelijk van het type van de biologisch werkzame bestanddelen. In het algemeen wordt deze hoeveelheid in het geval van voedingsstoffen, zoals aminozuren, aminozuurderivaten, proteïnen, gekozen in een gebied van 25 tot 60 gew.%, betrokken op het totale gewicht, en in het geval van vitaminen, enzymen en veterinaire geneesmiddelen bedraagt deze hoeveelheid niet meer dan enige procenten van het totale gewicht.

In het geval dat de hoeveelheid biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen) meer dan 60 gew.% van het totale gewicht bedraagt, wordt een grote hoeveelheid biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen) verdeeld over het oppervlak van de uit tabletten of korrels bestaande voedingstoevoegsels en lossen hieruit op door het spijsverteringssap in de pens en dientengevolge daalt het rendement van de biologisch werkzame bestanddelen.

De hoeveelheid chitosan in de voedingstoevoegsels wordt gekozen in een gebied van 1–25, met voordeel 3–10 gew.% van de in de voedingstoevoegsels gebruikte beschermende materialen. Het is ongewenst een overmaat chitosan te gebruiken, omdat het er uit oplossen van biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen) in het spijsverteringssap van de pens toeneemt en verder is het ongewenst te

5 weinig chitosan toe te passen, omdat de afbraak van voedingstoevoegsels in de lebmaag onvoldoende wordt.

De hoeveelheid anorganisch materiaal (materialen) is een hoeveelheid die het soortelijk gewicht van de voedingstoevoegsels in een gebied van 0,8 tot 2,0, bij voorkeur 1,0 tot 1,4 g/cm³ houdt. Het soortelijk gewicht van de voedingstoevoegsels is belangrijk om de lange retentietijd van voedingstoevoegsels in de

10 pens te voorkomen door drijven op of zinken in het spijsverteringssap van de pens, waardoor de pens snel wordt gepasseerd. In het algemeen wordt de hoeveelheid anorganisch materiaal (materialen) gekozen in een gebied van 20 tot 30 gew.% van de beschermende materialen die voor de voedingstoevoegsels worden gebruikt.

Voedingstoevoegsels volgens de uitvinding worden als tabletten of korrels verkregen door tabletteren of

15 granuleren van het mengsel van biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen), chitosan, beschermende materialen, anorganisch materiaal (materialen) en eventueel een of meer andere toevoegsels, onder toepassing van algemene werkwijzen, zoals werkwijzen voor het granuleren of tabletteren door druppelen, werkwijzen voor het granuleren of tabletteren door extruderen enz.

De deeltjesgrootte van de tabletten of korrels van het voedingstoevoegsel wordt in het algemeen

20 gekozen in een gebied van 200 micrometer tot 5 millimeter.

De korrels van de voedingstoevoegsels met een deeltjesgrootte van minder dan 1 millimeter worden bijvoorbeeld verkregen onder toepassing van een granuleerinrichting met draaiende schijven en tabletten van voedingstoevoegsels met een deeltjesgrootte van 1 tot 5 mm worden verkregen door druppelen van de

25 bovengenoemde gesmolten brij uit een of meer mondstukken of van een of meer pennen van de druppelinrichting op een gekoelde plaat.

Het is gewenst biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen), bestaande uit deeltjes die een zeef met een maaswijdte van 0,139 mm, met voordeel een maaswijdte van 0,088 mm passeren, en chitosan, bestaande uit deeltjes die een zeef met een maaswijdte van 0,210 mm passeren, te gebruiken voor de vervaardiging van compacte tabletten of korrels van voedingstoevoegsels, die een voortreffelijke doelmatig-

30 heid als zodanig de pens passerend toevoegsel en een voortreffelijke doelmatigheid betreffende de afbraak in de lebmaag bezitten.

Doordat de uit tabletten of korrels bestaande voedingstoevoegsels volgens de uitvinding chitosan bevatten, hebben ze een voortreffelijke doelmatigheid als zodanig de pens passerende toevoegsels en in het bijzonder een voortreffelijke doelmatigheid wat betreft de afbraak in de lebmaag in vergelijking met

35 bekende voedingstoevoegsels, omdat chitosan onoplosbaar is in neutrale of alkalische oplossingen, zoals het spijsverteringssap in de pens, en gemakkelijk oplosbaar is in zure oplossing, zoals het spijsverteringssap in de lebmaag en diens gevolg worden biologisch werkzame bestanddelen in voedingstoevoegsels door de spijsverteringsorganen in de lebmaag geabsorbeerd en op doelmatige wijze door herkauwers gebruikt.

De onderhavige uitvinding verschaft toevoegsels, die de pens passeren en gemakkelijk worden afgebroken in de lebmaag van herkauwers. De industriële betekenis van de uitvinding is zeer groot.

In de volgende voorbeelden wordt de uitvinding nader toegelicht.

Voorbeeld I

45 Uit tabletten of korrels bestaande voedingstoevoegsels voor herkauwers met diverse samenstellingen werden bereid volgens de werkwijze van het druppelen van een brij van het gelijkmatige mengsel van biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen), chitosan, beschermend materiaal (materialen) en anorganisch materiaal (materialen) bij een temperatuur in het gebied van 60–90°C op een gekoelde roestvrij stalen plaat met een temperatuur van 5°C uit een druppelinrichting met een diameter van 1,6–2,5 mm of

50 pennen met een lengte van 10–25 mm of in gekoelde lucht met een temperatuur van 5°C uit een inrichting met een roterende schijf.

1g van elk verkregen voedingstoevoegsel werd ondergedompeld in 200 ml van kunstmatig speeksel volgens McDougall, dat overeenkomt met het spijsverteringssap van de pens, onder toepassing van trilling gedurende 24 uren bij een temperatuur van 39°C, waarbij het kunstmatige speeksel volgens McDougall

55 wordt bereid door oplossen van 9,8 g NaHCO₃, 0,57 g KCl, 0,04 g CaCl₂, 9,3 g Na₂HPO₄·12H₂O, 0,47 g NaCl, 0,12 g MgSO₄·7H₂O in 1 liter water (pH = 8,3).

Vervolgens worden de bovengenoemde monsters ondergedompeld in 200 ml van de bufferoplossing

volgens Cleak-Lubs met een pH van 2, die overeenkomt met het spijsverteringssap in de lebmaag, onder toepassing van trilling gedurende 3 uren bij een temperatuur van 39°C, waarbij de bufferoplossing volgens Cleak-Lubs wordt bereid door mengen van 50 ml 0,2 N KCl-oplossing, 10,6 ml 0,2 N HCl-oplossing en 139,4 ml water.

- 5 De oplosnelheden van het biologisch werkzame bestanddeel (bestanddelen) in elk monster in het kunstmatige speeksel volgens McDougall en in de bufferoplossing volgens Cleak-Lubs wordt verkregen door analyse van biologisch werkzaam bestanddeel (bestanddelen) in elke oplossing.

De samenstelling van de verkregen voedingstoevoegsels en de oplosnelheden van het biologisch werkzame bestanddeel (bestanddelen) in het kunstmatige speeksel volgens McDougall en de buffer-

- 10 oplossing volgens Cleak-Lubs worden weergegeven in tabel A, waarin tevens vergelijkende voorbeelden worden weergegeven.

In tabel A betekenen:

- A. De gebruikte biologisch werkzame bestanddelen waren in de handel verkrijgbaar en meer dan 90 gew.% ervan bestond uit deeltjes, die een zeef met een maaswijdte van 0,139 mm passeren.
- 15 B. Het gebruikte chitosan bestond uit deeltjes die een zeef met een maaswijdte van 0,210 mm passeren.
- C. De analyse van de aminozuren werd uitgevoerd volgens de titratiemethode met jood.
- D. De analyse van het calciumzout van DL-2-hydroxi-4-methyl-thioboterzuur en pluimveepoeder werd uitgevoerd door middel van kolomchromatografie.
- 20 E. De analyse van glucose werd uitgevoerd door middel van de colorimetrische methode.
- F. De analyse van nicotinezuuramide werd uitgevoerd volgens de methode van Kjeldahl.
- G. De analyse van sulfa-dimethoxine-natrium werd uitgevoerd volgens de titratiemethode met natriumnitriet.

25

TABEL A
Voorbeelden

No.	I-1	I-2	I-3	I-4	I-5
30	Biologisch werkzaam bestanddeel				
B-1	methionine	30	30	35	35
B-2	lysine-hydrochloride				40
B-3	nicotinezuuramide				
B-4	calciumzout van DL-2-				
35	hydroxi-4-				
B-5	methylthioboterzuur				
B-6	pluimveepoeder				
B-7	zuur protease				
B-8	glucose				
40	sulfa-dimethoxine-natrium				
C.	Chitosan	4	2	5	3
					4
Beschermend materiaal					
45	P-1	geharde talgolie E.H.		12	
P-2	geharde talgolie 54°	56	36	50	
P-3	geharde sojabonenolie				43
P-4	stearinezuur			52	
P-5	natriumstearaat				
50	Anorganisch materiaal				
I-1	CaCO ₃	3	20		3
I-2	Ca(H ₂ PO ₄) ₂ ·H ₂ O	7		5	10
55	I-3	CaHPO ₄			
I-4	CaSO ₄				

TABEL A (vervolg)
Voorbeelden

	No.		I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	
5	I-5	MgCO ₃						
	I-6	Al(OH) ₃			5	5		
	Deeltjesgrootte (mm)							
10	T.	tabletten	2,8-4,0		2,8-4,0		2,8-4,0	
	G.	korrels		0,8-1,4		0,8-1,4		
	Oplossnelheid (%)							
15	M.D.	opl. volg. McDougall	14,7	9,0	15,3	23,6	10,0	
	C.L.	opl. volg. Cleak-Lubs	64,6	51,3	62,3	50,0	45,0	
	No.		I-6	I-7	I-8	I-9	I-10	I-11
20	B-1		35	35	35	35		
	B-2						30	
	B-3							30
	B-4							30
25	B-5							
	B-6							
	B-7							
	B-8							
30	C. Chitosan		5	5	5	3	3	3
	P-1							
	P-2		50	50	50			
	P-3							55
35	P-4					52	57	57
	P-5							
	I-1						10	10
	I-2			5	5			
40	I-3		5					5
	I-4				8			
	I-5			5		10		
	I-6		5					5
45	T.		2,8-4,0	2,3-4,0		2,8-4,0	2,8-4,0	2,8-4,0
	G.		0,8-1,4		0,8-1,4			
	M.D.		17,8	12,7	11,1	20,1	21,3	21,9
	C.L.		60,5	59,3	61,9	54,8	52,3	50,9
50	No.		1-13	1-14	1-15	I-16	1-17	
	P-1							
	P-2							
55	P-3							
	P-4							

TABEL A (vervolg)
Voorbeelden

No.	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17
5					
P-5		40			
P-6			30		
P-7				40	
P-8					25
10					
C. Chitosan	4	4	4	2	3
P-1				4	12
P-2	51	46	56	44	50
15					
P-3					
P-4					
P-5					
20					
I-1	3	5	5	5	5
I-2	7	5	5	5	5
I-3					
I-4					
I-5					
I-6					
25					
T.	2,3-4,0	2,8-4,0	2,8-4,0		
G.					
30					
M.D.	12,0	7,0	—	17,0	11,0
C.L.	39,0	48,0	—	53,0	50,3

Vergelijkende voorbeelden

No.	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7
35							
B-1	30	30	35	35			
B-2					43		
B-3						30	30
40							
B-4							
B-5							
B-6							
B-7							
B-8							
45							
C. Chitosan	—	—	—	—	—	—	—
P-1		60					
P-2			55				60
50							
P-3							
P-4	60			50	43	60	
P-5				15			
55							
I-1	10	10	10	—	14	10	10
I-2							
I-3							

TABEL A (vervolg)
Voorbeelden

No.	1-1	1-2	1-3	1-4	1-5	1-6	1-7
5	I-4						
	I-5						
	I-6						
10	T.	2,8-4,0	2,8-4,0	2,8-4,0	2,8-4,0	2,8-4,0	2,8-4,0
	G.						
	M.D.	15,4	3,5	4,8	16,3	21,8	22,3
	C.L.	3,4	4,5	3,2	29,5	8,6	9,5
15							

Voorbeeld II

Uit tabletten bestaande voedingstoevoegsels met een grootte in het gebied van 2,8-4,0 mm werden vervaardigd onder toepassing van methionine met diverse deeltjesgrootten als biologisch werkzaam

bestanddeel.

De oplosnelheden van methionine in de bereide voedingstoevoegsels in kunstmatig speeksel volgens McDougall en in de bufferoplossing volgens Cleak-Lubs werden verkregen volgens dezelfde methode als in voorbeeld I.

De samenstelling van de bereide voedingstoevoegsels was als volgt:

25	methionine	: 30
	chitosan	: 4
	geharde talgolie 54°	: 56
	CaCO ₃	: 3
	Ca(H ₂ PO ₄) ₂ ·H ₂ O	: 7

30 De resultaten van voorbeeld II worden weergegeven in tabel B.

TABEL B

	II-1	II-2	II-3	II-4
35				
	Deeltjesgrootte van	0,250	0,177	0,125
	methionine (mm)	0,088	0,125	0,088
			0,088	0,037
	Oplosnelheid (%)			
40	opl. volgens McDougall	25,0	22,0	17,0
	opl. volgens Cleak-Lubs	32,0	41,0	50,0
				54,0

Proef III

45 Uit tabletten bestaande voedingstoevoegsels die methionine als biologisch werkzaam bestanddeel bevatten, werden vervaardigd onder toepassing van chitosan met diverse deeltjesgrootten.

De oplosnelheden van methionine in de bereide voedingstoevoegsels in het kunstmatige speeksel volgens McDougall en in de bufferoplossing volgens Cleak-Lubs werden verkregen volgens dezelfde methode als in voorbeeld I.

50 De samenstelling van de bereide voedingstoevoegsels was als volgt:

	methionine	: 30
	chitosan	: 4
	geharde talgolie 54°	: 56
	CaCO ₃	: 3
55	Ca(H ₂ PO ₄) ₂ ·H ₂ O	: 7

De resultaten van voorbeeld III worden weergegeven in tabel C.

TABEL C

	III-1	III-2	III-3	III-4
5 Deeltjesgrootte van chitosan (mm)	3,36 – 1,00	<0,210	<0,105	<0,053
Oplossnelheid (%)				
opl. volgens McDougall	35	14	12	9
10 opl. volgens Cleak-Lubs	30	54	54	56

Proef IV

Volgens voorbeeld I-3 en vergelijkend voorbeeld 1-2 bereide voedingstoevoegsels werden volgens de methode van de dubbele beurt toegediend aan 8 koeien (Holstein), die in 4 groepen van 2 koeien waren verdeeld, waarbij iedere koe 100–150 dagen daarvoor een kalf had gekregen.

Het voeren volgens de methode van de dubbele beurt wordt weergegeven in tabel D. De toegediende hoeveelheid voedingstoevoegsels bedroeg 50 g/dag per koe.

20

TABEL D

	Groep	Eerste 20 dagen	Tweede 20 dagen	Derde 20 dagen
25	A	minimale voeding	minimale voeding + voorbeeld I-3	minimale voeding
	B	minimale voeding + voorbeeld I-	minimale voeding	minimale voeding + voorbeeld I-3
30	C	minimale voeding	minimale voeding + vergelijkend voorbeeld I-2	minimale voeding
35	D	minimale voeding + vergelijkend voorbeeld 1-2	minimale voeding	minimale voeding + vergelijkend voorbeeld 1-2

35

TABEL E

	Groep	Eerste 20 dagen	Tweede 20 dagen	Derde 20 dagen	Eerste + derde – 2 X de tweede
40	A	23,95	24,85	24,20	–1,55
	B	26,55	25,50	26,40	+1,95
	C	23,90	23,45	23,55	+0,35
45	D	25,30	25,30	25,35	+0,05

45

Voorbeeld V

Volgens voorbeeld I-1 bereide voedingstoevoegsels werden toegediend aan 5 kalveren (Holstein, stieren) met een gemiddeld lichaamsgewicht van 130 kg, waarbij voedingstoevoegsels, die 1–5 gew.% van het nominale voer uitmaakt, met het nominale voer gemengd.

50

Het gemiddelde van de toename van het lichaamsgewicht per dag gedurende 28 dagen wordt weergegeven in tabel F in vergelijking met 5 kalveren, die niet worden gevoerd met de voedingstoevoegsels.

TABEL F

	Onderzoeksgroep	Vergelijkingsgroep
5 Gemiddelde hoeveelheid van het genomen voer (kg/dag)	4,91	5,26
Gemiddelde toename van het lichaamsgewicht (kg/dag)	1,29	1,14
10 Doelmatigheid van de voeding kg (voer)/kg (toegenomen gewicht)	3,80	4,61

15

Conclusies

1. Voedertoevoegsel voor herkauwers, bestaande uit tabletten of korrels van een mengsel van een of meer biologisch werkzame materialen en een of meer beschermende materialen tegen het oplossen van de korrels in de pens van herkauwers, met het kenmerk, dat het voedertoevoegsel tevens een gehalte aan chitosan bevat.
2. Voedertoevoegsel volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat het chitosan een zeef met een maaswijdte van 0,210 mm kan passeren.