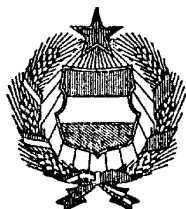


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

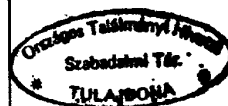
(11) (13)

196 910 B

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) Int. Cl.₄:
A 61 K 47/00

(21) (2416/85) (22) A bejelentés napja: 85. 06. 19.
A bejelentés elsőbbsége:
(33) DE
(32) 84. 06. 20.
(31) (P 34 22 782.2)

(41) (42) Közzététel napja: 87. 06. 29.
(45) A leírás megjelent: 90. 03. 20.



Feltaláló(k): (72)

dr. Schmidt Michael, dr. Bomann Werner,
Janott Dietrich W., Werner Herbert, Ingelheim am Rhein, DE

Szabadalmas: (73)

Boehringer
Ingelheim Vetmedica GmbH.,
Ingelheim am Rhein, DE

(54)

ELJÁRÁS CINKBACITRACINT TARTALMAZÓ TAKARMÁNYADALÉK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalék előállítására, amely hő- és nedvességbehatással és mechanikai feldolgozással szemben javított stabilitással rendelkezik.

A találmány szerinti takarmányadalék jellemzője, hogy polimerrel van bevonva. A polimer nélküli takarmányadalék 5–40 tömeg% cinkbacitracinból és 60–95 tömeg% hordozóanyagból áll, a hordozóanyag 20–80 tömeg% fermentációs maradékot és 20–80 tömeg% kalcium-karbonátot tartalmaz. A polimer mennyisége a kiindulási anyagra számítva 1–30%. Az alkalmazott polimer előnyösen hidroxipropil-metil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, metil-cellulóz vagy egy poliakrilát.

A találmány tárgya eljárás cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalék előállítására, amely takarmánnyal keverve hő- és nedvességhatással és mechanikai feldolgozással szemben javított stabilitással rendelkezik úgy, hogy a benne levő cinkbacitracin hosszabb tárolás után még kedvezőtlen körülmények között is aktivitásának csak csekély részét veszíti el.

A cinkbacitracin teljesítményfokozó, amelyet mint takarmányadalékot a takarmányhoz kevernek, a takarmány jobb hasznosítása és ezzel az állatoknál a nagyobb napi súlygyarapodás elérése céljából. Kémiai szempontból a cinkbacitracin ciklusos polipeptid, amely szilárd és oldott formában viszonylag stabil. Takarmány keverékében a cinkbacitracin lényegesen kevésbé stabil, aminek oka egyrészt a takarmány gőzkondicionálásánál fellépő hő- és nedvességhatás, valamint a takarmányadalék és a takarmány összekeverésekor fellépő mechanikai igénybevétel, másrészt a takarmányban jelenlevő nehéz fémekkel, így a rézzel és vassal, valamint szerves vegyületekkel, például az aszkorbinsavval végbemenő reakciók.

Számos módszerrel próbálkoztak, hogy az ismert hátrányok kiküszöbölése céljából a cinkbacitracint a takarmánykeverékekben stabilizálják. Ez ideig azonban nem sikerült a cinkbacitracin tartalom csökkenésének problémájára normális és kíváltképpen kedvezőtlen feldolgozási és tárolási körülmények között a gyakorlatban is tökéletesen kielégítő megoldást találni, s így a cinkbacitracin tartalom bizonytalansága miatt az „előrelátó” túladdagolás nem volt kizárható.

A 27 45 035 számú német szövetségi köztársaságbeli nyilvánosságra hozatali irat ismerteti egy eljárást, amely szerint a cinkbacitracint egy tenyészléből kicsapják, kalcium-karbonátot adnak hozzá és porlasztva szárítják. Itt egyrészt kihasználják a cinkvegyületnek a bacitracin iránti javított stabilitását, másrészt a termék a porlasztva szárítás következtében igen csekély mennyiségű vizet tartalmaz.

A porlasztva szárítás elve: egy készítményből vizet eltávolítani. Más szárítási eljárásokkal összehasonlítva hátránya a nagyobb költség. Ezenkívül a szárított termékek az adszorpciós izotermának megfelelő vízmennyiséget igen gyorsan újra felveszik, úgyhogy a porlasztva szárítást követő valamennyi eljárási és csomagolási műveletet kis nedvességtartalmú körülmények között kell végezni.

A találmány feladata cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalék előállítása, amely a takarmánnyal keverve vagy a gőzkondicionálásnál javított stabilitással rendelkezik és hosszabb tárolást tesz lehetővé. Emellett a készítmény előállításához a szokásos készülékek és gépek legyenek használhatók, és a technika állása szerint említett hátrányok kiküszöbölhetők legyenek. A takarmányadalékot továbbá lehetőleg kis szemcsék alakjában kell előállítani a takarmányban való homogén eloszlása céljából.

A feladatot a találmány szerint úgy oldjuk meg, hogy a cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalékot polimerbevonattal látjuk el.

A takarmányadalék ilyen beágyazásához elvileg valamennyi anyag számításba vehető, amely a védendő anyagon bevonatot tud képezni, és így mechanikusan is megvédi azt. Ilyen anyagok például a polimerek, így poliszacharidok, poliakrilátok, zsírok, zsírokhoz hasonló vegyületek, viaszok, tenzidek.

Tekintetbe kell venni azt, hogy a bevonatot képező anyagoknak fiziológiás körülmények között (a megfelelő állatfajták gyomrában, belében, bendőjében) oldódni, illetve annyira duzzadni kell, hogy a hatóanyag felszabaduljon.

Erre a célra előnyösnek mutatkoznak a poliakrilátokból és poliszacharidokból készült bevonatok, kiváltképpen előnyösek a hidroxipropil-metil-cellulóz-, hidroxietil-cellulóz- és metil-cellulóz-bevonatok.

A polimer mennyisége a kiindulási anyag 1–30 tömeg%-a, előnyösen 5–20 tömeg%-a. A kiindulási anyag 5–40 tömeg%, előnyösen 15–25 tömeg% cinkbacitracin és 60–95 tömeg%, előnyösen 75–85 tömeg% hordozóanyag keveréke.

Magától értetődik, hogy a találmány szerinti takarmányadalék stabilizálása nagyobb polimerkoncentrációval is elérhető, de a találmány szerint a polimer mennyiségét lehetőleg alacsonyan tartjuk.

A hordozóanyag állhat 20–80 tömeg% fermentációs maradékból és 20–80 tömeg% kalcium-karbonátból, előnyösen 75 tömeg% fermentációs maradékból és 25 tömeg% kalcium-karbonátból. Használhatók azonban más hordozóanyagok is, elsősorban a Német Szövetségi Köztársaság Szövetségi Törvénytárában 1983 májusában nyilvánosságra hozott takarmányjogi előírásoknak megfelelők.

A találmány szerinti cinkbacitracin tartalmú takarmány előállítására elvileg különböző eljárások állnak rendelkezésre.

A polimerrel történő ilyen bevonáshoz a legegyszerűbb eljárás a nedves keverés. Ehhez a megvéendő anyagot a bevonóanyag oldatával intenzíven elkeverjük és granuláljuk. A granulátumot megszáritjuk és a képződött agglomerátumokat újra szétaprítjuk.

Egy további eljárás például a porlasztva megdermedés (Sprüherstarrung), amikor a megvéendő anyagot a megolvasztott anyagokba bedolgozzuk. A szétporlasztásnál kis golyó alakú részecskék képződnek, amelyek lehűlve megdermednek.

A mikro-kapszulázásnál a megvéendő anyagot az irodalomból ismert eljárás szerint polimerekkel burkoljuk. Míg az oldott vagy folyékony anyagok viszonylag egyszerűen kapszulázhatók, a szilárd anyagoknál a részecskeformától függően problémák léphetnek fel azért, hogy a burok nem tökéletesen van felhordva.

Az előnyös találmány szerinti eljárással a cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalékot fluidizációs granulálóban polimerrel bevonjuk. A takarmányadalékot, amely 5–40 tömeg%, előnyösen 15–25 tömeg% cinkbacitracin és 60–95 tömeg%, előnyösen 75–85 tömeg% hordozóanyag keveréke, levegőárammal örvénylő mozgásba hozzuk, majd a polimert, előnyösen hidroxipropil-metil-cellulózt, hidroxietil-cellulózt vagy metil-cellulózt oldott formában egy porlasztóból rápermetezzük.

A polimeroldat előállításához szerves és vizes oldószerek vagy oldószerkeverékek használhatók, amennyiben ezek a polimert oldják. Adott esetben használhatók a polimerek megfelelő oldószerekben készített szuszpenziói is. Előnyös oldószerek a víz, metanol és diklór-metán vagy oldószerkeverékek is, például metanol-diklórmetán 1:1 arányban.

Lényeges az oldószer kiválasztásánál, hogy ez vi-

szonylag alacsony forráspontú legyen, nehogy a feldolgozás után a takarmánykeverékben oldószer maradjon.

A cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalék célszerűen lehetőleg kis szemcsenagyságú, hogy a takarmányadalék a takarmánykeverékben egyenletes eloszlásban legyen.

Az agglomerátumképződés és ezzel a szemcsenagyság a permetezés sebességével irányítható, amikor is az agglomerátumképződés a növekvő permetezési sebességgel fokozódik.

A találmány szerinti eljárással polimerrel bevont cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalék a kezeletlen kereskedelmi termékekkel összehasonlítva takarmányokkal keverve még magasabb hőmérsékleten történő kedvezőtlen tárolási körülmények között is kitűnik a cinkbacitracin lényegesen kisebb bomlásával, úgyhogy a jelenlegi gyakorlattal ellentétben a cinkbacitracin-tartalom a kész takarmánykeverékekben még hosszabb tárolási idő után is meghatározható és a törvényhozó által előírt tűrési határok ellenőrizhetők.

A polimerbevonattal ellátott takarmányadalék további előnye a kezeletlen termékekkel szemben a szag határozottan észrevehető csökkenése és a feldolgozásnál mutatkozó lényegesen kisebb porképződés. A találmány szerinti takarmányadalék az állatok hizlalásánál a takarmány hasznosításának a javítására alkalmas.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módjait közelebbről a példák szemléltetik.

A példa

Kiindulási anyag	cinkbacitracin	20%
	kalcium-karbonát	20%
	fermentációs maradék	60%
Polimeroldat	hidroxipropil-metil-cellulóz	5%-os, illetve 7%-os vizes oldat alakjában
A polimer mennyisége	a kiindulási anyagra számítva	5%, illetve 20%
Permetezési körülmények	készülék: WT 1, Fa. Glatt, permetezési sebesség: kb. 15 ml/perc, levegő-hőmérséklet: kb. 60 °C	

A kiindulási anyagot fluidizációs granulálóban levegőárammal fluidizáljuk, majd a hidroxipropil-metil-cellulózt oldott formában porlasztóból rápermetezzük. Az A példa szerint előállított takarmányadalék a következő szemcsenagyság-eloszlású:

a polimer mennyisége 5%:	
szitaméret (μm)	rész (%)
<250	8
250–500	32
500–1000	60

a polimer mennyisége 20%:	
szitaméret (μm)	rész (%)
250–500	6
500–1000	60
>1000	34

Amint azt a következő példa mutatja, szerves oldószerek (metanol-metilénklorid, 1:1) bevitelével a szemcseeloszlás azonos permetezési sebesség mellett a kisebb szemcsék felé tolódik el:

5	a polimer mennyisége 10%:	
	szítaméret (μm)	rész (%)
	<125	30
	125–250	20
10	250–500	35
	>500	15

A vizsgált takarmánykeverék összetételét az 1. táblázat szemlélteti. Az R² és R³ jelű készítményeknél a bevonatot a találmány szerinti eljárás előnyös kiviteli módja szerint állítottuk elő, az R¹ készítménynél a kiindulási anyagot nem kezeltük. A takarmánykeveréket dörzstálban végzett két előkeverés után kockakeverőben (Kubusmischer) végzett végső keveréssel állítottuk elő.

Takarmányként malacok felneveléséhez alkalmas takarmányt (Ferkelaufzuchtfutter II, az 1983. májusi takarmányjogi előírásoknak megfelelő összetételű) alkalmaztunk, mivel ennél a takarmánynál a vas-, réz-, mangán- és cinktartalom kiváltképpen nagy.

1. táblázat
A vizsgált takarmánykeverék összetétele

	(értékek g-ban)		
	R ¹	R ²	R ³
Cinkbacitracin 20%			
Kalcium-karbonát 20%	0,25	0,25	0,25
Fermentációs maradék 60%			
Hidroxipropil-metil-cellulóz	—	0,0125	0,05
A fenti, malacok felneveléséhez alkalmas takarmány	999,75	999,7375	999,70
	1000,00	1000,0000	1000,00

A takarmánykeverékek stabilitási eredményei

A mintákat 4 héten át szobahőfokon (kb. 21 °C), 31 °C, 41 °C és 51 °C hőmérsékleten tároltuk, majd elvégeztük mikrobiológiai vizsgálatukat [Amtsblatt der Europ. Gemeinschaften, 18.01.1984. Nr. L 15/28].

A mikrobiológiai kísérletek eredményeit a 2. táblázatban foglaltuk össze.

2. táblázat

A maradék cinkbacitracin-tartalom az összetételtől és a tárolási körülményektől függően

Hőmérséklet (°C)	(értékek %-ban)		
	R ¹	R ²	R ³
Szobahőfok	90,4	96,7	96,2
31	52,9	70,0	81,4
41	21,4	60,0	59,5
51	7,6	46,2	59,5

A fenti eredmények alapján a cinkbacitracin stabilizálása a takarmányban a hidroxipropil-metilcellulóz következménye. Az 5%-os polimerrel permetezett R² készítménynél az R³ (20%-os polimerrel permetezve) valamivel jobbnak mutatkozott.

A fenti, nem kedvező, magasabb tárolási hőmérsékleten végzett kísérletek mellett megvizsgáltuk a találmány szerinti és a kereskedelmi cinkbacitracint tartalmazó takarmányok viselkedését hosszú ideig tartó tárolás után is. Amennyiben nem adjuk meg másképpen, a polimerkoncentráció a takarmányadalekra számítva 20%. A takarmányadalek összetétele: 20% cinkbacitracin, 20% kalcium-karbonát és 60% fermentációs maradék.

A 3. táblázat hízócsibék részére szolgáló, önmagában alkalmazott (7.7 típusú) takarmányban a maradék cinkbacitracin-tartalmat tünteti fel. A kiindulási cinkbacitracin-koncentráció 50 ppm volt, a tárolást különböző hőmérsékleteken, 1, 3 és 6 hónapig végeztük.

Abból a célból, hogy megvizsgáljuk a gőzkondicionálás hatását is, amelynél a takarmánykeveréket rövid ideig magas (110 °C-ig) hőmérsékletnek és nagy nedvességtartalomnak tesszük ki, a gyártási tételeket két részre osztottuk, egyik felét gőzkondicionálásnak alávetettük, majd azonos tárolási körülmények között tartottuk, mint a gőzkondicionálásnak alá nem vetett mintákat. Amint azt az R⁴, R⁵, R⁶ és R⁷ kísérletek mutatják, a hidroxipropil-metil-cellulózzal bevont minták (R⁵ és R⁷) még hosszabb tárolás után is minden esetben nagyobb cinkbacitracin-tartalmat mutattak, mint a kezeletlen R⁴ és R⁶ minták.

3. táblázat

Maradék cinkbacitracin-tartalom
50 ppm kiindulási cinkbacitracint tartalmazó,
hízócsibék részére önmagában alkalmazott
(7.7) típusú takarmányban

		(értékek %-ban)			
Tárolási idő	Tárolási hőmérséklet	R ⁴ (kezeletlen)	R ⁵ (HPMC)	R ⁶ (Kezeletlen, gőzkondicionálva)	R ⁷ (HPMC, gőzkondicionálva)
1 hónap	szobahőf.	—	—	36	65
	26 °C	—	—	24	60
3 hónap	szobahőf.	54	93	23	47
	26 °C	32	77	8	33
6 hónap	szobahőf.	47	95	17	47
	26 °C	—	73	—	20

HPMC=hidroxipropil-metil-cellulóz
szobahőfok=21 °C

4. táblázat

Maradék cinkbacitracin-tartalom
20 ppm kiindulási cinkbacitracint tartalmazó,
hízósertések részére önmagában alkalmazott
(2.6. típusú) takarmányban

		(értékek %-ban)			
Tárolási idő	Tárolási hőmérséklet	R ⁸ (kezeletlen)	R ⁹ (kezeletlen, gőzkondicionálva)	R ¹⁰ (HPMC)	R ¹¹ (HPMC, gőzkondicionálva)
Kiindulási értékek		100	66	100	100
6 hónap	szobahőf.	79	52	100	73

Amint azt a 4. táblázatban az R⁸, R⁹, R¹⁰ és R¹¹ kísérletek kiindulási értékeinek összehasonlítása mutatja, a cinkbacitracin aktivitásvesztése kezeletlen mintánál (R⁸ és R⁹) már a gőzkondicionálásnál körülbelül 30%, ezzel ellentétben a hidroxipropil-metil-cellulózzal bevont R¹⁰ minta a gőzkondicionálásnál mérhető aktivitásvesztést nem mutat (R¹¹). 6 hónapos tárolás után is nagyobb cinkbacitracin-aktivitást mutat a találmány szerinti takarmányadalek, mint a kezeletlen.

5. táblázat

Maradék cinkbacitracin-tartalom
100 ppm kiindulási cinkbacitracint tartalmazó,
tojótyúk részére önmagában alkalmazott
(7.4 típusú) takarmányban 6 hónapos tárolás után

		(értékek %-ban)			
Tárolási idő	Tárolási hőmérséklet	R ¹² (kezeletlen)	R ¹³ (kezeletlen, gőzkondicionálva)	R ¹⁴ (HPMC)	R ¹⁵ (HPMC, gőzkondicionálva)
6 hónap	szobahőf.	77	28	100	70
	26 °C	—	—	96	58
	31 °C	—	—	88	42

Egy további kísérletsorozatban kezeletlen és hidroxipropil-metil-cellulózzal (HPMC), metil-cellulózzal (MC) és hidroxipropil-cellulózzal (HPC) bevont, cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalekot 60% levegő-nedvességnél 4 hétig 21 °C-on üveg- és polietilén-edényekben (PE) tároltunk. Ebben a kísérletsorozatban a polimerkoncentrációt 10–20% között változtattuk. Az eredményeket a 6. táblázat szemlélteti.

6. táblázat
Maradék cinkbacitracin-tartalom
50 ppm kiindulási cinkbacitracint tartalmazó,
hízócsibék részére önmagában alkalmazott
(7.7 típusú) takarmányban

Kísérlet	Polimer		Kiindulási érték (nem gőzkondi- cionálva)	Kiindulási érték (gőz- kondi- cionálva)	(értékek %-ban) (Nem gőz- kondicionálva)		(Gőz- kondicionálva)	
					Üveg	PE	Üveg	PE
R ¹⁶	kezeletlen		77	68	48	41	19	24
R ¹⁷	HPMC	10%	100	94	80	94	53	60
R ¹⁸	HPMC	15%	97	85	79	96	61	69
R ¹⁹	HPMC	20%	96	82	77	97	70	73
R ²⁰	MC	10%	96	80	93	92	63	68
R ²¹	MC	20%	100	82	73	93	84	67
R ²²	HPC	10%	95	85	92	74	54	51
R ²³	HPC	15%	99	86	88	90	64	55
R ²⁴	HPC	20%	99	81	93	84	65	54

A 7. táblázatban egy poliakriláttal bevont takarmányadalék 4 hetes tárolás után kapott értékeit foglaltuk össze. A polimer-rész 30% volt.

7. táblázat
Maradék cinkbacitracin-tartalom
25 ppm kiindulási cinkbacitracint tartalmazó,
malacok felneveléséhez alkalmas
takarmányban (Ferkelaufzuchtfutter II)

(értékek %-ban)
Hőmérséklet R²⁵ (30% Eudragit E 100)
4 hét

21 °C	71
31 °C	63
41 °C	47

A fenti példák alapján a cinkbacitracin stabilizálása takarmánykeverékekben a találmány szerinti bevonatokkal, a kezeletlen takarmányadalékkal összehasonlítva, igazolható.

Az alábbi példa egy találmány szerinti takarmányadalék előállítását mutatja be az előnyös eljárással.

B példa

Kiindulási anyag: 240 kg.
20% cinkbacitracint, 20% kalcium-karbonátot és 60% fermentációs maradékot tartalmazó 200 kg takarmányadalékokat fluidizációs granulátorban [Typ WSG 200, Fa. Glatt, emelődugattyús szivattyúval (Typ HL, IL, Fa. Lewa) felszerelve] 531,42 liter tisztított vízben oldott 40,0 kg hidroxipropil-metil-cellulózzal bepermetezünk. Ezután még 3 liter tisztított vizet permetezünk az adalékra. A permetezés befejezése után a légfűtést lezárjuk és a terméket 45 °C anyag-hőmérsékletig lehűtjük.

Permetezési körülmények

30 levegőmennyiség permetezéskor 1000—5000 m³/ó
35 levegőhőmérs. permetezéskor kb. 100 °C
permetezési sebesség kb. 1600 ml/perc
porlasztó 1,2 mm (hatszoros)
a permetező levegő túlnyomása Pe=kb. 4 bar
levegőmenny. a hűtési fázisban kb. 5000 m³/ó

40 A szűrőt minden 90 másodpercben 5 másodpercig ráztuk.

45 A permetezés kezdetén a takarmányadalék finom kompakt por, amelyből a permetezési fázis során könnyű, laza granulátum képződik. A granulátum képződését és az ezzel járó erős térfogatnövekedést a kiindulási anyag mennyiségénél tekintetbe kell venni. Ezért a permetezést is viszonylag kis levegőmennyiséggel kell kezdeni és azt a permetezés folyamán a fokozódó granulátumképződéssel növelni.

50 A permetezés befejezése után a granulátumot szitágranulátorban (Fa. Frewitt) 1,0 mm lyukbőségű szitabetéttel (forgó, közepes sebességű) megszitáljuk, majd 100 percig keverőben (Drehspiessmischer, Fa. Lermer) keverjük.

Szabadalmi igénypontok

60 1. Eljárás cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalék előállítására, amely hő- és nedvességbehatással és mechanikai feldolgozással szemben javított stabilitású, azzal jellemezve, hogy a cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalékokat poliakrilát, poliszacharid vagy cellulóz-származék polimerrel bevonjuk.

65

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonást fluidizációs granulálással végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a cinkbacitracint tartalmazó takarmányadalékokat hidroxipropilmetilcellulózzal, hidroxietilcellulózzal vagy metilcellulózzal vonjuk be.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a polimert 1–12%-os, előnyösen 5–7%-os oldat vagy szuszpenzió alakjában alkalmazzuk.

5

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a polimert a kiindulási anyagra számítva 1–30%-ban, előnyösen 5–20%-ban alkalmazzuk.

10

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 5–40 tömeg% cinkbacitracint és 60–95 tömeg% hordozóanyagot, előnyösen 15–25 tömeg% cinkbacitracint és 75–85 tömeg% hordozóanyagot tartalmazó takarmányadalékokat alkalmazunk.

Rajz nélkül

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Megjelent: A Műszaki Könyvkiadó gondozásában

Antikva Kft.