(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 1589155 B
(45)授权公告日 2010.05.26

(21)申请号 02823206.2

(22)申请日 2002.10.07

(30)优先权数据
09/971,520 2001.10.05 US
09/971,518 2001.10.05 US
09/971,521 2001.10.05 US
09/971,519 2001.10.05 US

(85)PCT申请进入国家阶段日
2004.05.21

(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2002/032125 2002.10.07

(87)PCT申请的公布数据
WO2003/030653 EN 2003.04.17

(73)专利权人 鲁比康科学有限公司
地址 美国堪萨斯州

(72)发明人 G·R·休伯 D·R·琼斯
J·C·昆齐 K·D·昆齐
F·A·卡布里拉

(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 周承泽

(51)Int.Cl.
A61K 47/00(2006.01)
A23K 1/165(2006.01)
A23K 1/17(2006.01)

(56)对比文件
US 550153 A,1996.08.27, 全文.
US 6117477 A,2000.09.12, 全文.
US 4597969 A,1986.07.01, 全文.
CN 1301134 A,2001.06.27, 说明书7－10页.

审查员 樊婵娟

权利要求书 1 页 说明书 14 页

(54)发明名称

含有活性物质的动物饲料和使用方法

(57)摘要

本发明提供了改进的日口粮哺乳动物饲料，其中包括少量活性物质，比如预防犬心虫药物，食用该饲料的哺乳动物能保证获得足量活性物质，在该动物的血流中产生和维持基本恒定的活性物质浓度。该饲料的制造方法包括压出和向其中添加少量活性物质，使该活性物质均匀分散在该产品中。

CN 1589155 B

1. 一种家养宠物的日口粮饲料，其中所述的口粮包括含有各自量的蛋白质，脂肪和淀粉的干燥或半潮湿的压出饲料产品，所述的压出饲料产品中具有共压出的防治犬心虫的药物，所述的药物的含量为动物服用所述饲料后使所述药物在血流中产生和维持治疗有效水平的所述药物，所述的药物含量为约 4-1,000 微克 / 千克饲料，所述的药物基本上均匀地分散在所述饲料产品的所有其它组分中。

2. 如权利要求 1 所述饲料，其特征在于所述药物选自阿维菌素类药物。

3. 如权利要求 1 所述饲料，其特征在于当家养宠物以每天 10-40 克饲料每千克体重消耗饲料时，所述药物含量使其血流中产生并维持治疗有效量的活性物质。

4. 如权利要求 1 所述的饲料在制备用于治疗家养宠物的犬心虫感染的产品中的应用。

5. 如权利要求 4 所述应用，其特征在于所述药物选自阿维菌素类药物。

6. 如权利要求 4 所述应用，其特征在于当家养宠物每天以约 10-40 克饲料每千克体重消耗饲料时，所述活性物质的含量能在宠物血流中产生并维持治疗有效量的活性物质。

7. 在一种制造如权利要求 1 所述的家养宠物的日口粮饲料的方法中，包括以下步骤：提供含有各自量的蛋白质，脂肪和淀粉组分的混合物，将所述混合物装入并通过桶内具有加长的轴向旋转螺纹杆和一个末端压出冲模的加长型压出桶，将该混合物升温，加压和剪切，并从而对其进行蒸煮，其改进包括在将其通过所述冲模之前，先向所述混合物中添加约 4-1000 微克 / 千克饲料的药物，使所述药物基本上均匀地分散在所述混合物的所有其它组分中的步骤。

8. 如权利要求 7 所述方法，其特征在于包括以下步骤：在将其装入并通过所述压出机之前，先将所述混合物通过一个预处理机，和，在通过该预处理机时，向该混合物中加水汽并升高其温度，至能对混合物进行至少部分预蒸煮。

9. 如权利要求 8 所述方法，其特征在于它包括提供所述药物的液体形态，和将所述液体在靠近其出口位置注射入预处理机的步骤。

10. 如权利要求 7 所述方法，其特征在于包括在物质进入和通过桶时，将所述药物注射入所述压出机的桶的步骤。

11. 如权利要求 7 所述方法，其特征在于所述药物选自阿维菌素类药物。

12. 如权利要求 11 所述方法，其特征在于所述药物选自伊维菌素，塞拉菌素，莫西菌素，倍脉心肟和依普菌素，及其混合物。

含有活性物质的动物饲料和使用方法

发明领域

[0001] 本发明广义涉及包含少量活性物质或药物的改进型动物日口粮 (dailyration) 饲料产品。本发明更具体地涉及这些饲料产品，及其制造和使用方法，这些饲料中包含足量的活性物质或药物，比如预防犬心虫药物，当动物食用这种饲料时，其血流中能存在并维持治疗有效量的活性物质或药物。这样，就无须采用传统剂量给药方法，动物能从正常的每日饲料中获得适当量的活性物质。

[0002] 发明背景

[0003] 近年来，在涉及确定动物适当的营养标准和有效药物治疗方面的动物研究上获得了显著进步。不仅对家养宠物，比如狗，猫，鸟和异国宠物是如此，对经济价值动物，比如家畜（如马，羊和牛）和各种观赏动物也是如此。

[0004] 用药或活性物质质治疗动物时，通常需要定期给予口服或注射，在连续时间或至少在治疗时期内，使动物血流中维持治疗量的活性物质或药物。定期给药存在一些困难。比如，饲养员可能会忘记定时给药或活性物质。这会打乱治疗计划，甚至有害于动物。比如，通常给狗按月服用预防犬心虫药，比如伊维菌素。如果狗主人忘了定期给狗服药，狗就易受犬心虫感染。另一个涉及对动物定期给药的问题在于动物可能非常不合作，如果药物或活性物质是口服时更是如此。任何猫主人在劝家猫吃药时都能体会到这个困难。

[0005] 许多活性物质都可以用于本发明，只要该活性物质能经受饲料加工条件并保持其药效即可。适用活性物质包括抗生素，类固醇，消炎剂，除内寄生虫剂（如，预防犬心虫药等驱虫剂）和除外寄生虫剂（比如，有效防跳蚤和虱的药物）。

[0006] 犬心虫感染是某些动物，特别是猫和狗等家养宠物的地方病。已经开发出许多活性物质或药物用于治疗犬心虫感染，比如阿维菌素，这是一类大环内酯。这类药物包括伊维菌素，塞拉菌素，莫西菌素，倍脉心肟和依普菌素。

[0007] 伊维菌素是一种已知的口服和注射用药，作为防蠕虫剂，预防犬心虫剂，杀死某些螨类（疥癣）。伊维菌素是 (10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5’S,6S,6’R,8R,12S,13S,20R,21R,24S)-6’-[(S)-仲-丁基]-21,24-二羟基-5’,11,13,22-四甲基-2-氧代-(3,7,19-三氧杂四环 [15.6.1.$1^{4,8}$.$0^{20,24}$] 二十五碳-10,14,16,22-四烯)-6-螺-2’-(全氢化吡喃基)-12-基 2,6-二脱氧-4-O-(2,6-二脱氧-3-O-甲基-α a-L-阿拉伯-己吡喃糖基)-3-O-甲基-α a-L-阿拉伯-己吡喃糖苷和 (10E,14E,16E,22Z)-(1R,4S,5’S,6S,6’R,8R,12S,13S,20R,21R,24S)-21,24-二羟基-6’-异丙基-5’,11,13,22-四甲基-2-氧代-(3,7,19-三氧杂四环 [15.6.1.$1^{4,8}$.$0^{20,24}$] 二十五碳-10,14,16,22-四烯)-6-螺-2’-(全氢化吡喃基)-12-基 2,6-二脱氧-4-O-(2,6-二脱氧-3-O-甲基-α a-L-阿拉伯-己吡喃糖基)-3-O-甲基-α a-L-阿拉伯-己吡喃糖苷 CAS：#70288-86-7 的混合物。

[0008] 塞拉菌素是 (5Z,25S)-25-环己基-4’-O-脱 (2,6-二脱氧-3-O-甲基-α a-L-阿拉伯-己吡喃糖基)-5-脱甲氧基-25-脱 (1-甲基丙基)-22,23-二氢-5-(肟基) 阿维菌素 A_{12}。

[0009] 莫西菌素是螺[11,15-亚甲基-2H,13H,17H-呋喃并[4,3,2-PQ][2,6]-苯并二氧杂环-octadecin-13,2'[2H]吡喃-17-酮]-6'-[1,3-二甲基-1-丁烯基]-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-二氢-4'-[甲氧基亚氨基]-5',6,6,19-四甲基-[6R-2aE,4E,4'E,5'S*,6R*,6'S*(E),8E,11R*,13R*,15S*,17aR*,20R*,20aR*,20bS*]]。

[0010] 倍脉心肟包括大约80％的A4(C32H45NO7,MW555.71)和20％的A3(C31H43NO7)比例的5-二脱氢倍脉心的肟衍生物。

[0011] 依普菌素是4″-表乙酰氨基-4″-脱氧阿维菌素B_1。

[0012] 这些药物通常都是片剂,或者对较大动物采用糊剂和注射液剂。通常,定期对动物进行相对大剂量给药。对狗和猫而言,为了防治犬心虫,要在一年内每个月口服片剂/咀嚼药。清除其他寄生虫应给予更大剂量。

[0013] 伊维菌素是家养宠物最常用的防治犬心虫药物,并且通常认为在建议剂量水平下是安全的。如果超过建议剂量水平,可能会产生副作用,比如震颤,蹒跚,瞳孔放大,体重减轻或死亡。给动物服用正常剂量的伊维菌素时,该动物必须获得相对大量的药物,使其在一段延长时期内保持有效。这意味着服药后短时间内,动物血流中具有非常高的伊维菌素浓度,该浓度在随后的时期内逐渐降低。与之对比的是一种更优选的治疗方案,能连续维持基本恒定的伊维菌素水平。

[0014] 其他已知预防犬心虫药物可以采用与伊维菌素相同的方法服用,即,间断地服用相对大量的药物,而不是每天服药,使动物血流中产生维持水平。

[0015] 以前曾经试图提供包含治疗药物的日口粮饲料产品。比如,Hills Pet FoodProducts制造和出售一种被称为"Maximum Stress Diet"的Science Diet产品,其中包括少量苯乙烯基氯化吡啶鎓盐和二乙基乙胺嗪,和大量动物脂肪一起装在狗粮罐头中,需要冷藏。但是,Maximum Stress Diet已经没有销售,也不是最佳选择,因为它需要冷藏和特殊处理。与之对比的是传统压出饲料产品,这些产品能在室温下无须损失大量营养物质,就能储存较长时间。

[0016] 美国专利6190591说明了一种制造受控释出颗粒的单压出过程,其产物颗粒可以制成片剂。说明了包括药物,营养物,营养化合物,生物活性组分,食用香料,芳香剂,去污剂和表面活性组合物的各种胶囊剂,该胶囊剂颗粒占相对大量,至少是1％,优选是约3-50％。因此,该6190591专利没有涉及全部饲料,而只涉及胶囊颗粒。在该专利中说明的过程利用了一种加长的压出机,将水和脂类依次注入桶中,然后蒸发除去水分,最后加入胶囊剂。如果有必要在后一类产品中均匀分散活性物质,这些设备通常不适合用来制造日口粮饲料或类似产品。

[0017] 美国专利5550153说明了通过给予伊维菌素或类似药物,杀死狗体内犬心虫成虫的方法。该5550153专利说明,可以将这些药物混入狗饲料口粮中。但是,这种给药计划是基于每个月的,即,每个月给动物服用一个剂量的伊维菌素。因此,该专利不涉及日口粮饲料,而且每月一次饲料给药中伊维菌素的含量很高。因此,该专利的给药计划仍然存在给药后血流中药物浓度会立刻提得很高,然后持续降低的问题。

[0018] 因此,本领域有必要提出一种改进饲料,包括日口粮压出加工饲料,以及为动物提供活性物质的方法,该方法能避免定期给药固有的问题,同时使每天食用该饲料的动物的

血流中维持基本恒定的治疗水平的活性物质，比如伊维菌素。

[0019] 发明概述

[0020] 本发明克服了上述缺点，提供了改进的含有活性物质的动物日口粮饲料产品，比如猫，狗，鸟，异国动物，马，羊，牛，爬行动物，其他陪伴动物，和观赏动物，以及制备和使用这种饲料的方法。总的来说，通过本发明可以改进很多各种类型的饲料，比如干燥或半潮湿类型的压出加工饲料，罐装／瓶装的饲料或冰鲜饲料。在用压出法制造该饲料时，其中含有各自量的蛋白质，脂肪和淀粉，以及相对少量的指定活性物质或药物。类似地，罐装或类似产品中也有所需的活性物质与固体和／或液体组分混合在一起，以达到要求的治疗水平。但是在所有情况下，优选饲料中活性物质在室温储存至少 6 个月后仍能保持药效，更优选在室温下储存 9 个月，最优选从约 9 个月到约 24 个月。

[0021] 如前所述，本发明中可以使用多种活性物质，只要这些活性物质能经受饲料加工条件并保持其药效即可。适用活性物质是抗生素，类固醇，消炎剂，除内寄生虫剂（比如，防犬心虫药物等驱虫剂）和除外寄生虫剂（比如，有效除跳蚤和虱的药物）。

[0022] 通过使用本发明饲料产品，每天食用该饲料的动物能获得维持量的活性物质，从而实现治疗效果。通常，压出饲料中的活性物质含量至少占饲料产品的约 0.1 微克／千克，更优选是饲料产品的约 2-1500 微克／千克，最优选是饲料产品的约 4-1000 微克／千克，虽然特定活性物质的量可能取决于选定的活性物质。比如，伊维菌素含量可以不超过干基 (db) 饲料产品的约 1000 微克／千克，较优选是饲料产品 (db) 的约 0.1-450 微克／千克，更优选是饲料产品 (db) 的约 4-250 微克／千克，最优选是饲料产品 (db) 的约 5-175 微克／千克。在本发明范围的其他类型产品中，活性物质含量不超过约 0.75％重量，较优选不超过约 0.5％重量，更优选不超过约 0.1％重量。优选饲料中的活性物质含量在室温储存条件下能维持至少约 6 个月，更优选至少约 9 个月，最优选约 9 到 24 个月。或者，饲料中的活性物质含量应该每天给每千克动物体重提供约 0.025 到 5.35 微克的活性物质，更优选每天给每千克动物体重提供约 0.050 到 3.0 微克活性物质，最优选每天给每千克动物体重提供约 0.06 到 2.1 微克活性物质（假设每只动物每天每千克动物体重消耗 0.16 千克补充有活性物质的饲料）。

[0023] 如上所述，本发明可以使用很多种类的压出饲料。比如，可以在水分小于约 10％重量的典型干燥压出产品中添加活性物质。相似地，水分含量为 15-30％重量的半潮湿饲料也是适用的。在这些类型的压出饲料中，优选活性物质组分被基本均匀地分散在饲料中。或者，可以制造柔软，可流动基质中心被自持饲料物质壳包裹的枕型饲料；这时，活性物质组分可以只存在于柔软中心基质中。在大多数情况下，本发明的压出饲料产品应该含有约 5-15％重量的水分（湿基），15-30％重量的蛋白质，更优选约 18-25％重量的蛋白质；约 3-24％重量的脂肪，更优选约 5-20％重量的脂肪；和约 5-80％重量的淀粉，更优选约 20-50％重量的淀粉。通常，压出饲料应具有约 30-700 克／升的松装密度，更优选是约 140-400 克／升，水活度约 0.1-0.99，更优选是约 0.6-0.75。

[0024] 本发明的重要目的是提供含有活性物质的日口粮饲料，每天食用这种饲料的动物能在血流中产生并维持治疗量的活性物质。这样，就无须定期给动物服用相对大剂量的活性物质，却保留活性物质的有益作用。因此，饲料中应含有足量活性物质，当动物以每千克体重消耗约 10-40 克饲料时，就能获得所需治疗量的活性物质。

[0025] 在本发明的压出过程中，将初始粉状饲料组分投入压出机的加长桶中，其中至少包括一个加长的轴向旋转的螺纹杆和一个末端压出模。通过压出桶时，组分被升温，搅动和剪切，对产品进行蒸煮。在本发明的优选方式中，在进入压出桶前，先对该初始组分进行预处理。通常，进行预处理时，将初始混合物在约 15-600 秒（更优选是约 170-190 秒）时间内升温至约 20-98℃（更优选是约 90-97℃）。预处理的目的是在进入压出桶之前，对初始物质进行初步润湿和部分蒸煮。最好使离开预处理机的物质含有约 10-60％重量的水分，更优选含有约 21-23％重量的水分。

[0026] 在压出机中，对预处理的初始物质进行升温，加压和剪切。通常，桶中的温度条件使最高温度是约 20-175℃，更优选是约 65-120° F。通常最大压力条件是约 100-3000 磅 / 平方英寸，更优选是约 150-500 磅 / 平方英寸。在压出桶中的驻留时间是约 3-180 秒，更优选是约 20-40 秒。

[0027] 在加工过程的不同位置向压出饲料中添加活性物质组分。一种优选的技术是制备一种稀释的活性物质溶液，在加工过程中以已知速率泵入粉状组分中。比如，在预处理机位置添加活性物质液体，优选靠近其出口处。或者，在加工过程中直接向压出桶中注射活性物质。由于饲料中活性物质为相对少量，通常应该有足够的加工时间使其与其他组分均匀混合。

[0028] 本发明并不限于压出饲料产品，本发明的原理可以被应用于罐装 / 瓶装的或冰鲜动物饲料。另外，活性物质可以被添加在高水分含量产品（具有约 30-85％重量的水分含量）中。上述关于压出饲料的活性物质种类和含量也能同样应用于这些罐装和冰鲜饲料中。

[0029] 本发明优选实施方式

[0030] 以下实施例公开了制造含有活性物质的动物饲料的优选方法和相关信息。但是这些实施例仅提供说明，其中任何部分都不应被看作是对本发明整个范围的限制。

[0031] 实施例 1

[0032] 本实施例中，使用共压出过程制造了一种含有伊维菌素的狗粮产品。本实施例中使用的干燥粉状组分是（所有比例都是重量百分比）：小麦面粉 -14％；米粉 -15％；玉米粉 -32％；玉米面筋粉 -12％；家禽粉 -8％；啤酒酵母 -2％；碳酸氢钠 -0.6％；Thoxyquin-0.1％；山梨酸钾 -0.3％；和糖 -5％。液体共压出混合物中含有（所有比例都是重量百分比）：家禽脂肪 -81.13％；GP（谷氨酰胺肽）-11.32％；干酪粉 -3.77％；和家禽粉 -3.77％。

[0033] 压出设备包括 Wenger X-85 单螺杆压出机和 Wenger Model 7DDC 预处理机。压出桶由一系列互连冲头构成。螺杆结构，冲模，模头连接部件，预处理机轴和搅拌单元都是 Wenger 设备。

[0034] 为了获得理想的共压出产品，在冲模中央插入一个具有约 3/8 英寸喷嘴的传输管道，使液体组分通过冲模，形成压出粉状混合物的包围环面。液体组分以大约是粉状混合物压出速率 30％的速度泵过传输管道。在压出冲模的出口处，用刀切割产品，并用手工弯折工具对独立的切割产品进行手动弯折。通过这种方式，获得枕状宠物饲料，外部是粉状组分壳，内部是可流动的，含有伊维菌素的填充物。

[0035] 然后，将产品干燥至含水量小于 10％重量。将干燥产品的三个样品冷冻，另一个样

品置于塑料袋中并在室温下储存超过 6 个月。

[0036] 下表说明预处理和压出情况。

[0037] 表 1

[0038]

干燥口粮情况		
干燥口粮速率	千克/小时	93
投料螺杆速度	转/分	11
预处理情况		
预处理机速度	转/分	485
向预处理机的蒸汽流速	千克/小时	8
向预处理机的水流速	千克/小时	21
预处理机出口温度	℃	66
压出情况		
压出机轴速度	转/分	516
压出机马达负荷	%	75
第二冲头控制/温度	℃	40
第三冲头控制/温度	℃	51
第四冲头控制/温度	℃	39
第五冲头控制/温度	℃	48
第七冲头控制/温度	℃	45
最终产品情况		
压出机出口密度	千克/立方米	350

[0039] 分析本实施例制造的产品，确定样品中伊维菌素的含量。分析中，在 Retsch 碾磨机中用一个 2 毫米除渣栅以低速研磨每个饲料样品，使研磨物质能通过一个 #10 筛网。共处理六个样品，三个是冷冻的，三个储存在室温下。每种情况中，将三个 37.5 克的样品置于一个 250 毫升的瓶中，加 100 毫升甲醇。盖上瓶盖，将样品超声降解 20 分钟，并摇动 1 小时。将 40 毫升萃取物加入一个离心管中，以 2000 转 / 分离心 5 分钟。然后将 20 毫升上清液通过一个二氧化铝柱。弃去前 5 毫升，收集通过该柱的残余液体作为纯化样品。将 2 毫升纯化样品与 5 毫升乙腈和水的等比例混合物混合，按照 Doherty 等人在《世界分析化学家》(Analytical Chemists International)，81 :869(4)(1998) 中所述过程进行固相萃取 (SPE)。将 2 毫升 1%的伊维菌素工作样品标准也通过 SPE 过程，确定是否发生伊维菌素损失。

[0040] 用分析蒸发器以 50℃的水浴温度在氮气中对 SPE 处理后的全部样品进行蒸发。将干燥样品重新溶解在 2 毫升 HPLC 流动相中进行分析。用 2 毫升工作标准伊维菌素溶液（含有 0.42 微克 / 毫升）制备两个样品，在饲料样品之前和之后进行分析。

[0041] HPLC 装置包括以下部件 ：

[0042] Gilson 712HPLC 系统控制器

[0043] Gilson 305 泵，231 样品注射器，401 稀释器和 115UV 检测器

[0044] Jones 色谱柱加热器设定在 30℃

[0045] HPLC 分析柱 Symmetry C_{18}，5μ，4.6×350 毫米

[0046] 流动相 乙腈 / 甲醇 / 水 53/35/7

[0047] 流速 1 毫升 / 分钟

[0048] UV 检测 245 纳米

[0049] HPLC 分析的结果（每个饲料样品注射两次，工作标准溶液注射两次）证明，宠物饲料样品中含有非常接近于期望含量 (0.42 微克 / 千克）的伊维菌素。特别是，三种冷冻和室温储存样品的平均伊维菌素含量是 0.43 微克 / 千克。这说明储存条件（冷冻对室温）对伊维菌素的药效几乎没有影响，而且伊维菌素稳定性极佳。

[0050] 实施例 2

[0051] 本实施例中，用装备有 Model 16Wenger DDC 预处理机的 Wenger TX-85 双螺杆压出机制备了一种含有伊维菌素的狗粮。投入压出机的干燥组分包括（所有比例都是重量百分比）：粗小麦粉 -18％；肉类和骨粉 -18％；大豆粉 -18％；和玉米 -46％。本实施例中，使用了两种液体分散剂，其中含有（所有比例都是重量百分比）：第一混合物，丙二醇 -11 磅和水 -11 磅；第二混合物，丙二醇 -48.82％；水 -48.82％；红色 40 号颜料 -1.86％；和伊维菌素溶液 -0.50％。计算伊维菌素的用量，能在每千克干基狗粮中提供约 1121.1 微克的伊维菌素。

[0052] 压出桶由互连的冲头构成。桶中的旋转单元包括压出机轴和其他部件。压出机配备有冲模和模头连接器，插件，还使用了刀片。上述部件以及预处理机轴和打浆单元都是 Wenger 设备。

[0053] 在过程中，将干燥组分投入预处理机中，输入蒸汽和水使之润湿并对混合物进行部分预蒸煮。然后将预处理的物质以常用方式投入压出机入口。将第一液体混合物加入预处理机的出口端，在约 11 分钟时间内，与预处理物质一起进入压出桶。然后，在约 22 分钟内加入有色的含有伊维菌素的液体混合物。最后，在约 11 分钟内再加入加量的第一水 / 丙二醇液体混合物。压出后，将产物在 Wenger 干燥器中以 115℃干燥，分别利用各为 7 和 8.9 分钟的两个干燥通道，然后在冷却通道内保留 4.5 分钟。干燥器出口含水量是 6.25％（湿基）。

[0054] 收集有色的含有伊维菌素分散剂的样品，原料混合物，离开预处理机的预处理物质和压出样品。

[0055] 下表说明预处理和压出情况。

[0056] 表 2

[0057]

干燥口粮情况		
干燥口粮含水量	%湿基	9.56
干燥口粮密度	千克/立方米	570
干燥口粮速率	千克/小时	2618
投料螺杆速度	转/分	205
预处理情况		
预处理速度	转/分	250
向预处理机的蒸汽流速	千克/小时	224
向预处理机的水流速	千克/小时	362
预处理机添加剂 1 速率	千克/小时	57
预处理机出口温度	℃	90
压出情况		
压出机轴速度	转/分	700
压出机马达负荷	%	67
向压出机的蒸汽流速	千克/小时	84
向压出机的水流速	千克/小时	112
第一冲头控制/温度	℃	50/57
第二冲头控制/温度	℃	50/86
第三冲头控制/温度	℃	40/52
第四冲头控制/温度	℃	40/75
冲头/压力	千帕	900
刀具驱动速度	转/分	905
最终产品情况		
压出机出口密度	千克/立方米	368
压出机性能		稳定

[0058] 将本实施例的狗粮喂给任意一只重约 10 千克的未交配雌性混血种狗。在第 7 天，喂食 4 小时后抽血并用钙 EDTA 抗凝血管储存在冰箱中。7 天后，再次给同一只狗喂食含有伊维菌素的狗粮，并在喂食 4 小时后抽血。用与第一个样品相同的方式将该样品冷藏。

[0059] 然后分析血样，用 HPLC 测定其中伊维菌素的含量。所用过程如 Dickinson 在《色谱杂志》(Journal of Chromatography)58 :250-257(1990) 中所述。在该过程中，用固相萃取 (SPEC) 柱纯化 0.5 毫升的每种血样，并溶解在少量流动相中，注射入 HPLC 柱中。该方法的检测限是约 2 纳克 / 毫升，并使用内标。准备好内标后，用伊维菌素加量血样建立标准曲线。用已知的 1% 伊维菌素样品作为基本标准。

[0060] 然后用内标校准的 HPLC 峰高分析狗血样中的伊维菌素含量。HPLC 装置包括以下部件 :

[0061] Gilson 712HPLC 系统控制器

[0062] Gilson 305 泵,231 样品注射器,401 稀释器和 115UV 检测器

[0063] Jones 色谱柱加热器设定为 56℃

[0064] HPLC 分析柱 :Coulter-Beckman

[0065] UltraSphere XL C_{18},3u,4.6×70 毫米

[0066] 流动相 : 乙腈 / 甲醇 / 水 49/33/18

[0067] 流速 : 1 毫升 / 分

[0068] UV 检测 : 245 纳米

[0069] 本实施例的结果证明狗血样品中含有约 5-8 纳克 / 毫升范围的伊维菌素。

[0070] 实施例 3

[0071] 本实施例中通过一系列压出过程,确定压出时狗粮混合物中伊维菌素的测量一致性。每种情况下,粉状混合物中包括以下组分(所有比例都是重量百分比):玉米 -35.93%;家禽粉 -28.94% ;米粉 -22.95% ;玉米面筋粉 -11.98% ;维生素预混合物 -0.10% ;和矿物质预混合物 -0.10%。制备三种含有伊维菌素的液体,其中包含 :口粮 #1,丙二醇 -8.60 磅 ;水 -8.60 磅 ;红色 40 号颜料 -160 克 ;伊维菌素溶液 -0.212 毫升 ;口粮 #2,丙二醇 -8.60 磅 ;水 -8.60 磅 ;红色 40# 颜料 -160 克 ;伊维菌素溶液 -0.433 毫升 ;口粮 #3,丙二醇 -8.60 磅 ;水 -8.60 磅 ;红色 40 号颜料 -160 克 ;伊维菌素溶液 -1.279 毫升。每个过程中,都在进入压出桶之前的预处理机出口处向粉状组分中分别加入 8.0 千克的伊维菌素口粮。该口粮的添加速率等于粉状混合物速率的 2%。使用口粮 #1 的过程中为 6 微克伊维菌素 / 千克饲料,使用口粮 #2 的过程中为 12 微克 / 千克 ;使用口粮 #3 的过程中为 36 微克 / 千克。

[0072] 所用压出机系统是 Wenger TX 57 型双螺杆压出机和 2DDC 型预处理机。压出桶配备有一个压出冲模,用一个刀具组件剪切压出物。

[0073] 下表列出系列过程中的预处理和压出情况。在过程 101-103 中,使用口粮 #1 ;在过程 104-106 中,使用口粮 #2 ;在过程 107-109 中,使用口粮 #3。压出物离开冲模后,用刀具组件进行剪切,并在 Wenger 多通道干燥器中干燥。收集离开预处理机,压出机和干燥器 15 分钟,30 分钟和 45 分钟的样品。

[0074] 表 3

干燥口粮情况：											
		101	102	103	104	105	106	107	108	109	
干燥口粮密度	千克/立方米	494	494	494	494	494	494	494	494	494	
干燥口粮速率	千克/小时	400	400	400	390	392	390	387	397	392	
投料螺杆速率	转/分	48	53	55	49	52	52	56	54	54	
预处理情况：											
预处理机速度	转/分	350	350	350	350	350	350	350	350	350	
向预处理机的蒸汽流速	千克/小时	36	35.8	35.9	36.1	35.9	35.8	36	36.1	35.9	
向预处理机的水流速	千克/小时	48	48.1	48.3	T47.7	47.9	48.1	48	48.2	48.1	
预处理机添加剂 1 速率	千克/小时	8	7.9	8.05	7.8	7.95	7.84	8.12	8.03	8.02	
预处理机出口温度	℃	86	85	85	86	86	86	85	85	85	
进入压出机的含水量	%湿基	16.26	17.04	19.14	18.96	16.47	18.18	16.14	18.97	18.98	
压出情况：											
压出机轴速度	转/分	426	427	425	427	426	426	426	426	425	
压出机马达负荷	%	53	45	61	54	52	67	49	51	52	
向压出机的蒸汽流速	千克/小时	12	13.1	709	8	7.9	8	8.1	8	8	
向压出机的水流速	千克/小时	24	24	24.1	24	24	23.8	24	24	23.9	
第一冲头控制/温度	℃	40/52	40/52	40/52	40/53	40/55	40/52	40/53	40/55	40/54	
第二冲头控制/温度	℃	60/60	60/60	60/59	60/60	60/60	60/59	60/59	60/59	60/60	
第三冲头控制/温度	℃	80/79	80/80	80/81	80/80	80/80	80/81	80/80	80/80	80/79	
第四冲头控制/温度	℃	60/67	60/67	60/67	60/65	60/65	60/66	60/65	60/65	60/64	
冲头/压力	千帕	1710	1600	1980	1660	1770	1910	1960	1980	1830	
刀具驱动速度	转/分	1324	1324	1325	1492	1443	1493	1493	1492	1491	
最终产品情况：											
压出机出口含水量	%湿基	20.43	19.79	20.4	21.32	21.46	21.97	22.12	22.83	22.71	
压出机出口密度	千克/立方米	312	374	338	400	349	352	336	336	400	
压出机性能		稳定	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定	稳定	
干燥产品含水量	%湿基	2.75	2.12	4.67	9.38	9.74	10.18	7.45	9.4	8.0	

[0075] 用实施例 1 中所述技术分析干燥样品，确定伊维菌素含量。口粮 #1，#2 和 #3 过程结果的平均值如下。对口粮 #1 过程 (101-103)，伊维菌素含量是 6.02 微克 / 千克（干

基）;对口粮 #2 过程 (104-106),伊维菌素含量是 11.99 微克 / 千克（干基）;对口粮 #3 过程 (107-109),伊维菌素含量是 35.98 微克 / 千克（干基）。这证明本实施例的加工技术给出与预压出目标非常接近的伊维菌素含量。

[0076] 实施例 4

[0077] 在另一系列测试中,按照实施例 3 所述方法制造每千克饲料（干基）中含有 0.1,0.2,2,和 20 微克伊维菌素的饲料产品。用实施例 1 所述技术分析干燥样品,确定伊维菌素含量。最终产品在每千克饲料产品中含有 0.1,0.2,2,和 20 微克的伊维菌素。这证明本实施例的加工技术给出与预压出目标非常接近的伊维菌素含量。

[0078] 实施例 5

[0079] 本实施例中,对含有不同活性物质的狗粮产品进行一系列压出过程。所用设备是 Wenger 实验级 X-5 压出机。各个过程中所用的活性物质分别是 :蒙五一五（昆虫生长调节剂,过程 002）;虱螨脲（昆虫生长调节剂,化学成分不同于蒙五一五,过程 003）;吡喹酮（绦虫治疗剂,过程 004）;恩诺沙星（有效广谱抗生素,过程 005）;地塞米松（可的松型类固醇,过程 006）;布洛芬（非类固醇型消炎药,过程 007）;苯硫哒唑（哺乳动物驱虫剂,过程 008）;氧四环素（广泛使用的抗生素,过程 009）;伊维菌素,蒙五一五,吡喹酮混合物（抗寄生虫组合,过程 010）;Imidaccopria（吡虫啉,过程 011）;阿莫西林（广谱抗生素,过程 012）;Tribrissen（抗生素,过程 013）;多拉菌素（广谱驱虫剂和杀虫剂,过程 014）。

[0080] 每个过程的口粮列在下表中 :

[0081] 表 4

[0082] 口粮-过程001	重量百分比
[0083] 玉米	35.9281%
[0084] 家禽粉	28.9421%
[0085] 米粉	22.9541%
[0086] 玉米面筋粉	11.9760%
[0087] 多毛宠物预混合物	0.0998%
[0088] 痕量矿物质#95	0.0998%
[0089] 总量	100.0000%

[0090] * 向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0091] 口粮-过程002	重量百分比
[0092] 玉米	35.7982%
[0093] 家禽粉	28.8374%
[0094] 米粉	22.8711%
[0095] 玉米面筋粉	11.9327%
[0096] 多毛宠物预混合物	0.0994%
[0097] 痕量矿物质#95	0.0994%
[0098] Hartz蒙五一五胶囊组分	0.3618%
[0099] 总量	100.0000%

[0100] * 向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0101] 计算得到批料中的活性物质含量＝ 0.0051 千克

[0102] 口粮-过程003	重量百分比
[0103] 玉米	35.7982%
[0104] 家禽粉	28.8374%
[0105] 米粉	22.8711%

[0106] 玉米面筋粉 11.9327%
[0107] 多毛宠物预混合物 0.0994%
[0108] 痕量矿物质#95 0.0994%
[0109] 虱螨脲-Novartis 0.01571%
[0110] 总量 99.7954%

[0111] *向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0112] 计算求得批料中的活性物质含量＝0.0053 千克

[0113] 口粮-过程004 重量百分比
[0114] 玉米 35.2250%
[0115] 家禽粉 28.3757%
[0116] 米粉 22.5049%
[0117] 玉米面筋粉 11.7417%
[0118] 多毛宠物预混合物 0.0978%
[0119] 痕量矿物质#95 0.0978%
[0120] Bayer Droncit(吡喹酮) 1.0176%
[0121] 丙二醇 0.1571%
[0122] 总量 100.0000%

[0123] *向上述混合物中添加 0.880 千克水

[0124] 计算求得批料中的活性物质含量＝0.0028 千克

[0125] 口粮-过程005 重量百分比
[0126] 玉米 35.5731%
[0127] 家禽粉 28.6561%
[0128] 米粉 22.7273%
[0129] 玉米面筋粉 11.8577%
[0130] 多毛宠物预混合物 0.0988%
[0131] 痕量矿物质#95 0.0988%
[0132] Bayer Baytri 1注射剂(恩诺沙星) 0.9881%
[0133] 总量 100.0000%

[0134] *向上述混合物中添加 0.930 千克水

[0135] 计算求得批料中的活性物质含量＝0.0050 千克

[0136] 口粮-过程006 重量百分比
[0137] 玉米 35.6679%
[0138] 家禽粉 26.3158%
[0139] 米粉 20.8711%
[0140] 玉米面筋粉 10.8893%
[0141] 多毛宠物预混合物 0.0907%
[0142] 痕量矿物质#95 0.0907%
[0143] 地塞米松溶液 9.0744%
[0144] 总量 100.0000%

[0145] *向上述混合物中添加 0.480 千克水

[0146] 计算求得批料中的活性物质含量＝0.0010 千克

[0147] 口粮-过程007 重量百分比
[0148] 玉米 35.8728%
[0149] 家禽粉 28.8975%
[0150] 米粉 22.9187%
[0151] 玉米面筋粉 11.9576%

[0152] 多毛宠物预混合物 0.0996%
[0153] 痕量矿物质#95 0.0996%
[0154] 布洛芬 0.1541%
[0155] 总量 100.0000%

[0156] *向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0157] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.0050 千克

[0158] 口粮-过程008 重量百分比
[0159] 玉米 35.5554%
[0160] 家禽粉 28.6419%
[0161] 米粉 22.7160%
[0162] 玉米面筋粉 11.8518%
[0163] 多毛宠物预混合物 0.0988%
[0164] 痕量矿物质#95 0.0988%
[0165] Pavacur-Febendzol e浆料 01.0374%
[0166] 总量 100.0000%

[0167] *向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0168] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.005052 千克

[0169] 口粮-过程009 重量百分比
[0170] 玉米 35.5731%
[0171] 家禽粉 28.6561%
[0172] 米粉 22.7273%
[0173] 玉米面筋粉 11.8577%
[0174] 多毛宠物预混合物 0.0988%
[0175] 痕量矿物质#95 0.0988%
[0176] Maxim 200-氧四环素溶液 0.9881%
[0177] 总量 100.0000%

[0178] *向上述混合物中添加 0.930 千克水

[0179] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.0050 千克

[0180] 口粮-过程010 重量百分比
[0181] 玉米 35.4801%
[0182] 家禽粉 28.5812%
[0183] 米粉 22.6678%
[0184] 玉米面筋粉 11.8267%
[0185] 多毛宠物预混合物 0.0986%
[0186] 痕量矿物质#95 0.0986%
[0187] Equvalan浆料-伊维菌素 0.1344%
[0188] Hartz蒙五一五胶囊组分 0.1271%
[0189] Bayer Droncit(吡喹酮) 0.9856%
[0190] 总量 100.0000%

[0191] *向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0192] 计算求得批料中的伊维菌素活性物质含量＝ 0.000114 千克

[0193] 计算求得批料中的蒙五一五活性物质含量＝ 0.005082 千克

[0194] 计算求得批料中的吡喹酮活性物质含量＝ 0.00284 千克

[0195] 口粮-过程011 重量百分比
[0196] 玉米 35.7001%

[0197] 家禽粉 28.7584%
[0198] 米粉 22.8084%
[0199] 玉米面筋粉 11.9000%
[0200] 多毛宠物预混合物 0.0992%
[0201] 痕量矿物质#95 0.0992%
[0202] Bayer Advantage-吡虫啉 0.6347%
[0203] 总量 100.0000%

[0204] *向上述混合物中添加 0.948 千克水

[0205] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.002912 千克

[0206] 口粮-过程012 重量百分比
[0207] 玉米 35.8905%
[0208] 家禽粉 28.9118%
[0209] 米粉 22.9300%
[0210] 玉米面筋粉 11.9635%
[0211] 多毛宠物预混合物 0.0997%
[0212] 痕量矿物质#95 0.0997%
[0213] 阿莫西林-抗生素 0.1049%
[0214] 总量 100.0000%

[0215] *向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0216] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.005 千克

[0217] 口粮-过程013 重量百分比
[0218] 玉米 35.8802%
[0219] 家禽粉 28.9035%
[0220] 米粉 22.9234%
[0221] 玉米面筋粉 11.9601%
[0222] 多毛宠物预混合物 0.0997%
[0223] 痕量矿物质#95 0.0997%
[0224] Tribrissen-抗生素 0.1336%
[0225] 总量 100.0000%

[0226] *向上述混合物中添加 0.980 千克水

[0227] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.00576 千克

[0228] 口粮-过程014 重量百分比
[0229] 玉米 35.8566%
[0230] 家禽粉 28.8845%
[0231] 米粉 22.9084%
[0232] 玉米面筋粉 11.9522%
[0233] 多毛宠物预混合物 0.0996%
[0234] 痕量矿物质#95 0.0996%
[0235] 多拉菌素(Dectomax) 0.1992
[0236] 总量 100.0000%

[0237] *向上述混合物中添加 0.970 千克水

[0238] 计算求得批料中的活性物质含量＝ 0.0001 千克

[0239] X-5 压出机包括 7 个互连的冲头和一个支撑旋转部件的单压出机轴。X-5 还配备有 Wenger 冲模 / 模头连接器。压出物在离开冲模时被手动切割，并在实验干燥器中被干燥至含水量小于 10％重量比。

[0240] 每个过程中，活性物质组分都被稀释到可混溶液体（水或丙二醇）中，并与0.5千克口粮混合成预混合物。然后将该预混合物与其他批料组分（每个过程都是5千克总量）一起装入一个Hobart混料机中，搅拌获得供压出的最终口粮。将独立批料装入进料斗，开始压出过程。条件稳定后，每隔大约5分钟取一次样。一些样品取出后不经干燥处理，并将其冷冻。其他干燥样品装袋并在室温下储存。