

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①① CH 665 532 A5

⑤① Int. Cl.4: A 23 K 1/16

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①② PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer: 2368/85

②② Anmeldungsdatum: 03.06.1985

③③ Priorität(en): 04.06.1984 JP 59-113193
04.06.1984 JP 59-113192
31.07.1984 JP 59-159193

②④ Patent erteilt: 31.05.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 31.05.1988

⑦③ Inhaber:
Mitsui Toatsu Chemicals, Incorporated,
Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

⑦② Erfinder:
Ando, Shinji, Nagoya/Aichi-ken (JP)
Ohtaguro, Masami, Nagoya/Aichi-ken (JP)
Masuda, Takayoshi, Tohkai/Aichi-ken (JP)
Watanabe, Yoshimoto, Kasugai/Aichi-ken (JP)

⑦④ Vertreter:
R. A. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

⑤④ Eine physiologisch aktive Substanz enthaltendes Granulat Korn, seine Verwendung und Verfahren zu seiner Herstellung.

⑤⑦ Das Granulat Korn umfasst mindestens: (A) eine physiologisch aktive Substanz; (B) eine Substanz, die unter neutralen Bedingungen stabil ist, sich aber bei einem pH von höchstens 3 zersetzt oder löst; und (C) mindestens eine Substanz, die aus der von unverzweigten oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Monocarbonsäuren mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen und deren Salzen, tierischen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C, pflanzlichen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C und Wachsen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C gebildeten Gruppe ausgewählt ist. Es ist auf seiner Oberfläche mit einer Schutzschicht versehen, die mindestens die unter (B) und (C) genannten Substanzen umfasst. Diese weist vorzugsweise eine Dicke von höchstens 20 % des Durchmessers des Granulat Korns auf und enthält mindestens 10 Gew.-% der Substanz (B) und höchstens 90 Gew.-% der Substanz (C). Granulat Körner mit dieser Schutzschicht können als Futtermittelzusatz-Zusammensetzung insbesondere für Wiederkäuer verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Eine physiologisch aktive Substanz enthaltendes Granulat Korn, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens umfasst:

(A) eine physiologisch aktive Substanz

(B) eine Substanz, die unter neutralen Bedingungen stabil ist, sich aber bei einem pH von höchstens 3 zersetzt oder löst, und

(C) mindestens eine Substanz, die aus der von unverzweigten oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Monocarbonsäuren mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen und deren Salzen, tierischen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C, pflanzlichen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C und Wachsen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C gebildeten Gruppe ausgewählt ist,

wobei das Granulat Korn auf seiner Oberfläche mit einer Schutzschicht versehen ist, die mindestens die unter (B) und (C) genannten Substanzen umfasst.

2. Granulat Korn nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Schutzschicht eine Dicke von höchstens 20% des Durchmessers des Granulat Korn aufweist und mindestens 10 Gew.-% der Substanz (B) und höchstens 90 Gew.-% der Substanz (C) enthält.

3. Verfahren zur Herstellung eines Granulat Korn nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein die Substanzen (A), (B) und (C) enthaltendes, jedoch keine Schutzschicht aufweisendes Granulat Korn einer Wärmebehandlung unterzogen wird, bei der nur seine Oberfläche auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz (C) gebracht wird, wodurch eine Schutzschicht auf der Oberfläche des Granulat Korn gebildet wird, welche mindestens die Substanzen (B) und (C) enthält.

4. Verfahren zur Herstellung eines Granulat Korn nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Granulat Korn, welches mindestens die Substanzen (A) und (C) enthält, einer Wärmebehandlung unterzogen wird, bei der seine Oberfläche auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz (C) in Gegenwart der Substanz (B) gebracht wird.

5. Futtermittelzusatz-Zusammensetzung, enthaltend ein Granulat Korn nach Anspruch 2.

6. Futtermittelzusatz-Zusammensetzung nach Anspruch 5 für Wiederkäuer.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein eine physiologisch aktive Substanz enthaltendes Granulat Korn, seine Verwendung und ein Verfahren zu seiner Herstellung. Insbesondere betrifft die Erfindung Granulat Körner mit solchen Eigenschaften, dass eine oder mehrere darin enthaltenen Substanzen unter neutralen Bedingungen darin stabil zurückgehalten und unter sauren Bedingungen daraus ausgelaugt werden, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Futtermittelzusatz-Zusammensetzung.

In der vorliegenden Erfindung bedeutet der Ausdruck «neutrale Bedingungen» Bedingungen mit einem pH von 5 bis 8, was den Bedingungen im Pansen eines Wiederkäuers und den Bedingungen in der Maulhöhle und in der Speiseröhre eines Tieres mit nur einem Magen äquivalent ist.

Granulat Körner mit solchen Eigenschaften, dass eine oder mehrere darin enthaltenen Substanzen unter neutralen Bedingungen darin stabil zurückgehalten und unter sauren Bedingungen daraus ausgelaugt werden, sind für lebende Körper von grosstem Nutzen. Beispielsweise wurde ihrem

Nutzen insbesondere bei Wiederkäuern in der letzten Zeit grosse Aufmerksamkeit gewidmet.

Ein Wiederkäuer ermöglicht einer Vielfalt von Mikroorganismen, in seinem Pansen unter neutralen Bedingungen zu leben, und zieht Nutzen aus ihrer Aktivität, um Stoffe wie Cellulose, die inhärent von Tieren mit nur einem Magen nicht verdaut werden können, zu verdauen und zu verwerten. Aufgrund von physiologischer und/oder nahrungsmittelbezogener Forschung über Wiederkäuer wurde in den letzten Jahren die Existenz von Pansen als eine der Ursachen für die beschränkte Produktivität von Wiederkäuern bezeichnet. Als Resultat davon ist gegenwärtig viel Arbeit im Laufe, in der Absicht, einer physiologisch aktiven Substanz, deren Verbrauch im Pansen unerwünscht ist, zu ermöglichen, sich einer Zersetzung und Absorption im Labmagen und im darauffolgenden Verdauungstrakt zu unterziehen, damit die physiologisch aktive Substanz wirksamer verwertet werden kann. Daher wurde schon lange, vom Gesichtspunkt der wirksamen Züchtung von Wiederkäuern her, auf eine Technik zur Herstellung von Granulat Körnern gewartet, die einer physiologisch aktiven Substanz ermöglicht, unter neutralen Bedingungen (im Pansen) stabil zurückgehalten und unter sauren Bedingungen (im Labmagen) ausgelaugt zu werden. Eine solche Technik ist auch von Nutzen für physiologisch aktive Substanzen, die normalerweise im Magen eines Tieres mit nur einem Magen gelöst werden.

In Verbindung mit der Technik, die den im wesentlichen unveränderten Durchlauf von physiologisch aktiven Substanzen durch den Pansen von Wiederkäuern ermöglicht, wurden bereits mehrere Verfahren vorgeschlagen. Beispielsweise offenbart das deutsche Patent Nr. 2212568 Granulat Körner aus einer biologisch wirksamen Substanz, die mit einer aliphatischen Monocarbonsäure mit 14 bis 22 Kohlenstoffatomen, Ricinolsäure oder eine Mischung davon, oder mit einer ein Salz einer der genannten Säuren oder eine Mischung davon umfassenden Schicht überzogen ist. Ausserdem offenbart die japanische veröffentlichte Patentanmeldung Nr. 45224/1974 ein Verfahren zur Herstellung einer Kapsel eines eine Aminosäure enthaltenden Fetts, wobei dieses Verfahren das Dispergieren einer Aminosäure oder eines Polypeptids in eine geschmolzene Mischung, welche aus einem Fett mit einem Schmelzpunkt von mindestens 40 °C und einem Fett mit einem Schmelzpunkt von höchstens 40 °C besteht, und das Schütten der resultierenden dispergierten Mischung in auf eine Temperatur von 20 °C bis 40 °C gehaltenes Wasser umfasst.

Andererseits offenbart die japanische veröffentlichte Patentanmeldung Nr. 1057/1981 eine biologisch aktive Substanz, die mit einer aus gesättigten, unverzweigten oder verzweigten; substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Monocarbonsäuren mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen und deren Salzen, oder aus einer Mischung der gesättigten Säure oder deren Salz mit einer ungesättigten, unverzweigten oder verzweigten, substituierten oder unsubstituierten aliphatischen Monocarbonsäure mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen oder deren Salz gebildeten Matrix überzogen ist.

Die japanische veröffentlichte Patentanmeldung Nr. 154956/1981 offenbart eine biologisch aktive körnige Substanz, die mit einer Überzugsschicht versehen ist, welche eine aliphatische Monocarbonsäure mit 14 bis 22 Kohlenstoffatomen oder eine Mischung von Salzen von einigen aliphatischen Monocarbonsäuren mit 14 bis 22 Kohlenstoffatomen enthält. Es kann auch die japanische veröffentlichte Patentanmeldung Nr. 175449/1983 zitiert werden, welche eine biologisch aktive Substanz offenbart, die in Überzugsschichten einer Schutzsubstanz eingeschlossen ist, welche eine oder mehrere unter unverzweigten oder verzweigten, ge-

sättigten oder ungesättigten Monocarbonsäuren, hydrierten pflanzlichen Fettstoffen, hydrierten tierischen Fettstoffen und Chitosan gewählte Substanzen enthält.

Die Techniken nach dem deutschen Patent Nr. 2212568, der japanischen veröffentlichten Patentanmeldung Nr. 45224/1974 und der japanischen veröffentlichten Patentanmeldung Nr. 1057/1981 haben den Nachteil, dass die für die Verdauung und die Absorption zur Verfügung stehende Zeit zu kurz ist, um eine genügende Verdauung und Absorption zu ermöglichen, weil in erster Linie beabsichtigt wird, den Abbau der Überzugssubstanzen im Dünndarm und im darauffolgenden Verdauungstrakt erfolgen zu lassen. In den japanischen veröffentlichten Patentanmeldungen Nr. 154956/1981 und Nr. 175449/1983 werden, um die oben erwähnten Nachteile zu überwinden, solche Substanzen verwendet, die sich zersetzen und es somit einer oder mehreren bei lebenden Körpern wirksamen Substanzen ermöglichen, im Labmagen ausgelaugt zu werden. Die Wirksamkeit solcher Techniken kann jedoch nicht als stabil betrachtet werden, weil der Abbau der Überzugssubstanzen im Labmagen nicht hinreichend erfolgt.

Bei diesem Stand der Technik gibt es keine zufriedenstellenden Granulatkörner, die einer physiologisch aktiven Substanz ermöglichen, im Pansen (unter neutralen Bedingungen) stabil zurückgehalten und im Labmagen (unter sauren Bedingungen) ausgelaugt zu werden. Der tatsächliche Stand der Dinge ist, dass es noch immer keine zufriedenstellende Futtermittelzusatz-Zusammensetzungen gibt, die fähig sind, im wesentlichen unverändert durch den Pansen des Wiederkäuers durchzulaufen sowie im Labmagen und im darauffolgenden Verdauungstrakt ausgelaugt zu werden.

Aufgabe der Erfindung ist es, ein verbessertes Granulat Korn zu schaffen, das eine physiologisch aktive Substanz enthält, welches Granulat Korn unter neutralen Bedingungen stabil ist und sich unter sauren Bedingungen zersetzt oder löst, sowie ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist es, eine verbesserte Futtermittelzusatz-Zusammensetzung zu schaffen, die fähig ist, im wesentlichen unverändert durch den Pansen des Wiederkäuers durchzulaufen sowie im Labmagen von Wiederkäuern ausgelaugt zu werden.

Weitere Aufgaben der Erfindung sind aus der nachstehenden Beschreibung erkennbar.

Erfindungsgemäss wird ein Granulat Korn geschaffen, das eine physiologisch aktive Substanz enthält und mindestens umfasst:

(A) eine physiologisch aktive Substanz

(B) eine Substanz, die unter neutralen Bedingungen stabil ist, sich aber bei einem pH von höchstens 3 zersetzt oder löst, und

(C) mindestens eine Substanz, die aus der von unverzweigten oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Monocarbonsäuren mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen und deren Salzen, tierischen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C, pflanzlichen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C und Wachsen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C gebildeten Gruppe ausgewählt ist,

wobei das Granulat Korn auf seiner Oberfläche mit einer Schutzschicht versehen ist, die mindestens die unter (B) und (C) genannten Substanzen umfasst.

Die Schutzschicht umfasst vorzugsweise mindestens 10 Gew.-% der Substanz (B) und höchstens 90 Gew.-% der Substanz (C) und bildet den Oberflächenschicht-Teil des Granulat Korns, vorzugsweise mit einer Dicke von höchstens 20% des Durchmessers des Granulat Korns.

Der hier verwendete Ausdruck «physiologisch aktive Substanz (A)» bedeutet im Falle eines Wiederkäuers bei-

spielsweise Nahrung oder Nahrung und/oder Arzneimittel enthaltendes Viehfutter, von denen erwünscht ist, dass sie im Labmagen und im darauffolgenden Verdauungstrakt absorbiert werden und tatsächlich in den Körper des Wiederkäuers übergehen, ohne von im Pansen befindlichen Mikroorganismen verbraucht zu werden. Andererseits bedeutet dieser Ausdruck im Falle von Tieren mit nur einem Magen Nahrung und Arzneimittel, von denen gewünscht wird, dass sie im Magen gelöst werden.

Beispiele solcher Substanzen umfassen Aminosäuren, Aminosäure-Verbindungen, Proteine, Vitamine, Enzyme, Kohlenhydrate, Arzneimittel zur Verwendung bei Tieren, Hormone usw. Veranschaulichende Beispiele davon sind: als Aminosäuren, Methionin, Lysin, Threonin, Leucin, Isoleucin, Tryptophan, Phenylalanin, Valin und Glycin; als Aminosäure-Verbindungen, N-Acylaminosäuren wie N-Stearoylmethionin, N-Oleoylmethionin, N-Hydroxymethylmethionin-Calciumsalz, Lysin-Hydrochlorid, Methioninhydroxy-Analoga und Natriumglutamat; als Proteine, Futterfütter, Fischfutter, Kasein, Maisprotein und Kartoffelprotein; als Vitamine, Vitamin A₁, Vitamin A Palmitat, Vitamin A Acetat, β -Carotin, Vitamin D₂, Vitamin D₃, Vitamin E, Menadion-Natriumbisulfit, eine Gruppe von Vitaminen B (Thiamin, Thiamin-Hydrochlorid, Nicotinsäure, Nicotinsäureamid, Calciumpantothenat, Cholinpantothenat, Pyridoxin-Hydrochlorid, Cholinchlorid, Cyanocobalamin, Biotin, Folsäure und p-Aminobenzoessäure; als Enzyme, Protease-Präparat, Amylase-Präparat, Enzymgemisch-Präparat und Lipase-Präparat; als Kohlenhydrate, Stärke, Glucose und Sucrose; als Arzneimittel zur Verwendung bei Tieren, Antibiotika wie Tetracycline, Aminoglycoside, Macrolide, Polypeptide, Polysaccharide und Polyether, Wurmmittel wie Negphone und Antiparasite wie Piperazinsalze; und als Hormone, Östrogene wie Östrogen, Stilbestrol und Hexestrol, und Schilddrüsenhormone wie Thyreotropin und Goitrogen.

Obwohl diese Substanzen in der Regel einzeln verwendet werden, können sie jedoch in Kombination als Mischung verwendet werden.

Diese physiologisch aktiven Substanzen können im Oberflächenschicht-Teil enthalten sein. Im Hinblick auf die Stabilität der physiologisch aktiven Substanzen im Pansen ist es jedoch vorzuziehen, dass sie nicht im Oberflächenschicht-Teil enthalten seien.

Beispiele der Substanz (B), die unter neutralen Bedingungen stabil ist, sich aber bei einem pH von höchstens 3, beispielsweise unter den sauren Bedingungen von Salzsäure, zersetzt oder löst, umfassen Cellulose-Derivate wie Benzylaminomethylcellulose, Dimethylaminomethylcellulose, Piperidylethylhydroxyethylcellulose, Celluloseacetatdiethylaminoacetat, Celluloseacetat und Dibutylaminohydroxypropyl-ether; Polyvinyl-Derivate wie Vinyl-diethylamin-Vinylacetat-Copolymer, Vinylbenzylamin-Vinylacetat-Copolymer, Polyvinyl-diethylaminoacetat, Vinylpiperidylacetatdiethylaminoacetat-Copolymer, Polyvinylacetatdiethylaminoacetat, Polydiethylaminoethylmethacrylat, Polydiethylaminomethylstyrol, Polyvinylethylpyridin, Vinylethylpyridin-Styrol-Copolymer, Vinylethylpyridin-Acrylnitril-Copolymer und Methylvinylpyridin-Styrol-Copolymer; Stickstoff enthaltende Polysaccharide wie Chitosan und Chitin; Metallsalze von Polysacchariden wie Calciumalginat; und wasserunlösliche Salze einer Säure, die weniger sauer ist als Salzsäure und für einen lebenden Körper annehmbar ist, wie Calciumcarbonat, Calciumtriphosphat, Calciumdiphosphat, Magnesiumtriphosphat, Zinkphosphat, Aluminiumphosphat, Calciumsilikat, Calciumpyrophosphat, Magnesiumcarbonat, Bleicarbonat und Cobaltcarbonat.

Der Gehalt an Substanz (B) im Oberflächenschicht-Teil kann vorzugsweise mindestens 10 Gew.-% betragen. Sollte der Gehalt geringer sein als 10 Gew.-%, so wird der Gehalt an Substanz (C) entsprechend erhöht und daher ist es der physiologisch aktiven Substanz schwierig, im Labmagen ausgelaugt zu werden, so dass sich eine ungünstigere Wirkung ergibt. Übrigens kann die Substanz (B) ohne Nachteil im inneren Teil der Oberflächenschicht (d.h. im Teil innerhalb des Oberflächenschicht-Teils) enthalten sein.

Die zu verwendende Menge der Substanz (B) kann in der Regel im Bereich von 5 bis 90 Gew.-% und vorzugsweise von 10 bis 80 Gew.-% liegen, bezogen auf die Gesamtmenge der Granulatkörner.

Übrigens kann im Oberflächenschicht-Teil der Gehalt an mindestens einer Substanz (C), die aus der von unverzweigten oder verzweigten, gesättigten oder ungesättigten Monocarbonsäuren mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen und deren Salzen, tierischen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C, pflanzlichen Fettstoffen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C und Wachsen mit Schmelzpunkten von mindestens 40 °C gebildeten Gruppe ausgewählt ist, vorzugsweise weniger als 90 Gew.-% betragen. Sollte der Gehalt gleich oder höher sein als 90 Gew.-%, so wird es der physiologisch aktiven Substanz schwierig, im Labmagen eines Wiederkäuers ausgelaugt zu werden, so dass sich eine ungünstigere Wirkung ergibt. Übrigens kann die Substanz (C) ohne Nachteil im inneren Teil der Oberflächenschicht enthalten sein.

Die zu verwendende Menge der Substanz (C) kann in der Regel mindestens 10 Gew.-% betragen, bezogen auf die Gesamtmenge der herzustellenden Granulatkörner. Mengen, die kleiner sind als 10 Gew.-%, vermindern wesentlich, auch unter neutralen Bedingungen, die Stabilität der physiologisch aktiven Substanz, so dass keine nennenswerten Wirkungen erzielt werden. Sollten übermässig grosse Mengen der Substanz (C) verwendet werden, so entsteht das Problem, dass der Gehalt an wirksamen Substanzen entsprechend vermindert und deren Lösung auch bei einem pH von weniger als 3 erschwert wird. Somit werden keine zufriedenstellenden Wirkungen erzielt.

Bei der vorliegenden Erfindung ist es möglich, nach Bedarf und zu verschiedenen Zwecken, zusätzlich zu den vorerwähnten Substanzen (A), (B) und (C), einen oder mehrere Stoffe beizumischen. Beispiele des vierten Stoffes umfassen Bindemittel, Agentien zum Einstellen des spezifischen Gewichts, Streckmittel, Geschmacksverbesserer, Schmiermittel und dergleichen.

Ein erfindungsgemässes, physiologisch aktive Substanzen enthaltendes Granulat Korn wird auf folgende Weise hergestellt.

Beim erfindungsgemässen Verfahren werden Granulatkörner, welche die Substanzen (A), (B) und (C) enthalten, jedoch keine Schutzschicht aufweisen, einer Wärmebehandlung so unterzogen, dass nur deren Oberfläche auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz (C) gebracht wird, wodurch eine Schutzschicht auf der Oberfläche der Granulatkörner gebildet wird, welche mindestens die Substanzen (B) und (C) enthält. Bei diesem Verfahren ist es vorerst nötig, Granulatkörner herzustellen, welche mindestens die Substanzen (A), (B) und (C) enthalten. Es können jedes herkömmliche Verfahren zur Granulierung und alle beim Stand der Technik wohl bekannten Formen der Granulatkörner als jeweiliges Verfahren zur Granulierung bzw. als Form der die Substanzen (A), (B) und (C) oder noch die vierte Substanz enthaltenden Granulatkörner verwendet werden.

Als Verfahren zur Granulierung der Granulatkörner können herkömmliche Verfahren wie beispielsweise das

Roll-Granulationsverfahren, das Extrusions-Granulationsverfahren, das Kompaktier-Granulationsverfahren, das Wirbel-Granulationsverfahren, das Zerkleinerungs-Granulationsverfahren, das Rühr-Granulationsverfahren und dergl. erwähnt werden. Ausserdem kann das Granulat Korn die Form eines Kügelchens, eines Granulatkorns, eines rechteckigen Granulatkorns, einer Tablette und dergleichen haben.

Dieses Verfahren kann durchgeführt werden, indem Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A), (B) und (C) enthalten, einer Wärmebehandlung so unterzogen werden, dass nur deren Oberfläche auf eine Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz (C) gebracht wird. Die hier gemeinte «Wärmebehandlung» besteht darin, die Granulatkörner einer vorbestimmten Temperatur auszusetzen. Obwohl einige Wirkungen beobachtet werden, wenn die Granulatkörner lediglich einer Wärmebehandlung im Stillstand unterzogen werden, werden wirksamere Resultate erreicht, wenn die Granulatkörner einer Wärmebehandlung im Wirbelbett oder mit Rütteln unterzogen werden. Genauso wie das Verfahren des Wirbelbetts oder des Rüttelns kann jedes herkömmliche Verfahren auf solche Weise verwendet werden, dass die Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A), (B) und (C) enthalten, nicht zerbrochen werden. Die Zeitdauer der Wärmebehandlung ist abhängig vom Schmelzpunkt der Substanz (C) und von der Temperatur der Wärmebehandlung, sie kann daher nicht allgemein spezifiziert werden. Wenn jedoch die Zeitdauer zu kurz ist, werden keine Schichten auf der Oberfläche gebildet, während andererseits die gesamten Granulatkörner einer Wärmebehandlung unterzogen werden, wenn die Zeitdauer zu lang ist.

Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A), (B) und (C) enthalten, können zunächst hergestellt werden, und die resultierenden Granulatkörner werden einer Wärmebehandlung bei einer Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz (C) in Gegenwart der Substanz (B) unterzogen, wodurch eine Schutzschicht auf der Oberfläche der Granulatkörner gebildet wird. Dabei ist es nötig, auf gleiche Weise wie beim ersten Verfahren Granulatkörner herzustellen, welche mindestens die Substanzen (A) und (C) enthalten. Die Granulatkörner können die vorerwähnte vierte Substanz oder Substanzen und/oder einen Teil der Substanz (B) enthalten. Die Granulation wird auf gleiche Weise wie beim ersten Verfahren ausgeführt.

Auf bevorzugte Weise kann die Oberfläche der Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A) und (C) enthalten, einer Wärmebehandlung bei einer Temperatur oberhalb des Schmelzpunktes der Substanz (C) in Gegenwart der Substanz (B) unterzogen werden. Die hier gemeinte «Wärmebehandlung» besteht darin, die Granulatkörner einer vorbestimmten Temperatur auszusetzen, und wird nicht durch die Ausführungsweise des Verfahrens der Wärmebehandlung eingeschränkt.

Die Zeitdauer der Wärmebehandlung ist abhängig vom Schmelzpunkt der Substanz (C) und von der Temperatur der Wärmebehandlung, sie kann daher nicht allgemein spezifiziert werden. Wenn jedoch die Zeitdauer zu kurz ist, werden keine genügenden Schichten gebildet, und daher wird es vorgezogen, die Wärmebehandlung während mindestens einer Minute vorzunehmen. Obwohl einige Wirkungen beobachtet werden, wenn die Granulatkörner lediglich einer Wärmebehandlung im Stillstand unterzogen werden, werden wirksamere Resultate erreicht, wenn die Granulatkörner einer Wärmebehandlung im Wirbelbett oder mit Rütteln unterzogen werden. Das Verfahren des Wirbelbetts oder des Rüttelns wird mit dem Zweck durchgeführt, die Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A) und (C) enthalten, gleichmässig mindestens mit der Substanz (B) zu be-

schichten, und ist nicht durch die Intensität der Verfahrensanwendung und dergleichen eingeschränkt. Es kann jedes herkömmliche Verfahren als Verfahren des Wirbelbetts oder des Rüttelns verwendet werden. Was die Intensität anbetrifft, so wird das Verfahren des Wirbelbetts oder des Rüttelns auf solche Weise verwendet, dass die Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A) und (C) enthalten, nicht zerbrochen werden.

Der Gehalt an gleichzeitig vorhandener Substanz (B) kann in der Regel im Bereich von 5 bis 80 Gew.-% oder vorzugsweise von 8 bis 70 Gew.-% liegen, bezogen auf 100 Gew.-Teile der Granulatkörner, welche mindestens die Substanz (A) und (C) enthalten. Sollte der Gehalt an gleichzeitig vorhandener Substanz (B) geringer sein als die vorstehend erwähnte untere Grenze, so wird keine genügende Beschichtung erzeugt, und die Stabilität der physiologisch aktiven Substanz wird auch unter neutralen Bedingungen vermindert, so dass sich keine zufriedenstellenden Wirkungen ergeben. Wenn die Menge der Substanz (B) die vorstehend erwähnte obere Grenze überschreitet, wird die Menge der wirksamen Substanzen relativ vermindert und das Lösen der physiologisch aktiven Substanzen auch unter sauren Bedingungen vermindert, so dass keine zufriedenstellenden Wirkungen erzielt werden.

Beim dritten Verfahren werden Granulatkörner, welche mindestens die Substanzen (A) und (C) enthalten, zunächst auf gleiche Weise wie beim zweiten Verfahren hergestellt. Danach werden die resultierenden Granulatkörner mit mindestens der Substanz (B) mittels Pfannenbeschichtung, Wirbelbettbeschichtung, Trockenbeschichtung oder dergleichen beschichtet, oder es werden Kapseln verwendet.

Wie vorstehend beschrieben, können die Granulatkörner, die auf ihrem Oberflächenschicht-Teil mit einer Schutzschicht versehen sind, welche mindestens 10 Gew.-% der Substanz (B) und höchstens 90 Gew.-% der Substanz (C) enthält, als Futtermittelzusatz-Zusammensetzung verwendet werden. Tiere, die mit der Futtermittelzusatz-Zusammensetzung gefüttert werden, sind insbesondere Wiederkäuer, veranschaulichende Beispiele davon sind Ochsen, Milchkühe, Kälber, Schafen, Ziegen und dergl.

Bei Verwendung dieser Futtermittelzusatz-Zusammensetzung laufen die physiologisch aktive Substanz bzw. Substanzen im wesentlichen unverändert durch den Pansen eines Wiederkäuers, sie werden in seinem Labmagen ausgelaugt und absorbiert, so dass die Wiederkäuer die nützlichen Substanzen wirksam verwerten können.

Da die erfindungsgemässen Granulatkörner, welche eine physiologisch aktive Substanz enthalten, unter neutralen Bedingungen zufriedenstellend stabil sind und es der darin enthaltenen physiologisch aktiven Substanz oder Substanzen ermöglichen, bei einem pH von höchstens 3 gelöst zu werden, sind sie von praktischem Nutzen als Granulatkörner zur Verwendung als Futtermittelzusatz-Zusammensetzung bei Tieren. Ausserdem ist das erfindungsgemässe Herstellungsverfahren von grossem Nutzen, weil es aus einfachen Schritten besteht und die geeignete Wahl der Substanzen (B) und (C) ermöglicht.

Die vorliegende Erfindung wird nun in den nachfolgenden Beispielen und Vergleichsbeispielen mehr in ihren Einzelheiten beschrieben. Alle Angaben von «Anteilen» und «%» bedeuten in den Beispielen und Vergleichsbeispielen jeweils Gewichtsanteile bzw. Gew.-%.

Beispiele 1 bis 5 und Vergleichsbeispiele 1 und 2

Nach gründlichem Mischen von DL-Methionin mit Calciumtriphosphat, Stearinsäure und Methylcellulose (nur im Beispiel 2) mit Hilfe eines Bandmischers in den in Tabelle 1 angegebenen jeweiligen Proportionen wurden mit Hilfe eines

entsprechenden Geräts Kügelchen von 2 mm Breite und 3 mm Länge hergestellt. Die so erhaltenen Kügelchen wurden dann in einem Rotations-Verdampfer einer Wärmebehandlung unter den in Tabelle 1 angegebenen Bedingungen unterzogen. Die so hergestellten Kügelchen wurden lediglich auf ihren Oberflächen wärmebehandelt, und die auf den Kügelchen in einer neutralen Lösung (0,1-M-Natriumphosphatpuffer, pH 7,0) und in einer sauren Lösung (0,1-N-Salzsäure) durchgeführten Auslaugtests ergaben die nachstehend aufgeführten Resultate. Jeder der Auslaugtests wurde auf folgende Weise durchgeführt. 5 g der vorstehend hergestellten Kügelchen wurden in einem Erlenneyer-Kolben in 100 ml der neutralen oder sauren Lösung eingetaucht. Nach einem Schütteln bei 37 °C auf einem Schüttler während einer vorbestimmten Schütteldauer wurde die Menge DL-Methionin, die aus den Kügelchen und in die entsprechende Lösung ausgelaugt wurde, durch die iodometrische Titrationsmethode gemessen. Die Schütteldauer wurde bei der neutralen Lösung auf 10 Stunden und bei der sauren Lösung auf 3 Stunden angesetzt.

Die Zusammensetzungen, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests in den Beispielen und Vergleichsbeispielen werden in Tabelle 1 zusammengefasst. In dieser Tabelle illustriert das Vergleichsbeispiel 1 den Fall, wo keine Wärmebehandlung vorgenommen wurde, und das Vergleichsbeispiel 2 den Fall, wo die Wärmebehandlung nicht nur auf der Oberfläche der Granulatkörner, sondern auch im Innern derselben durchgeführt wurde. In diesen Beispielen ist Stearinsäure die mindestens eine aus der Kategorie (C) ausgewählte Substanz. Da Stearinsäure einen Schmelzpunkt von 70,1 °C hat, wurden die Wärmebehandlungstemperaturen auf 90 °C oder 120 °C angesetzt.

Beispiele 6 und 7 und Vergleichsbeispiele 3 und 4

Auf gleiche Weise wie in den vorangehenden Beispielen und Vergleichsbeispielen wurden L-Lysinhydrochlorid, Calciumcarbonat und bei 54 °C hydriertes Öl enthaltende Kügelchen hergestellt und einer Wärmebehandlung unterzogen. Die Menge des ausgelaugten L-Lysinhydrochlorids wurde mittels Ninhydrin-Kolorimetrie bestimmt. Zusammensetzungen, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests werden in Tabelle 2 angegeben.

Beispiel 8

Auf gleiche Weise wie im Beispiel 1 wurden L-Lysinhydrochlorid, Calciumcarbonat und Candelilla-Wachs enthaltende Kügelchen hergestellt und einer Wärmebehandlung unterzogen. Die Menge des ausgelaugten L-Lysinhydrochlorids wurde mittels Ninhydrin-Kolorimetrie bestimmt. Zusammensetzungen, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests werden in Tabelle 3 angegeben.

Beispiel 9

Auf gleiche Weise wie in den Beispielen 1 bis 5 wurden Nikotinsäureamid, Dimethylaminocellulose und bei 54 °C hydriertes Öl enthaltende Kügelchen hergestellt und einer Wärmebehandlung unterzogen. Die Menge des ausgelaugten Nikotinsäureamids wurde bestimmt, indem die Stickstoffmenge nach der Kjeldahl-Methode gemessen wurde. Zusammensetzungen, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests werden in Tabelle 4 angegeben.

Beispiele 10 bis 19 und Vergleichsbeispiele 5 und 6

Nach gründlichem Mischen von DL-Methionin mit Stearinsäure und Natriumpolyacrylat (nur im Beispiel 13) mit Hilfe eines Bandmischers in den in Tabelle 5 angegebenen jeweiligen Proportionen wurden mit Hilfe eines entsprechenden Geräts Kügelchen von 2 mm Breite und 3 mm Länge

hergestellt. 100 Teile der so erhaltenen Kügelchen sowie Calciumtriphosphat in den in Tabelle 5 angegebenen jeweiligen Proportionen wurden dann in einen Rotations-Verdampfer eingegeben, in welchem die resultierende Mischung dann einer Wärmebehandlung unter Rotation und unter den in Tabelle 5 angegebenen Bedingungen unterzogen wurde.

Unter Verwendung der so hergestellten Kügelchen wurden Auslaugtests in einer neutralen Lösung (0,1-M-Natriumphosphatpuffer, pH 7,0) und in einer sauren Lösung (0,1-N-Salzsäure) durchgeführt. Jeder der Auslaugtests wurde auf folgende Weise durchgeführt. 5 g der vorstehend hergestellten Kügelchen wurden in einem Erlenmeyer-Kolben in 100 ml der neutralen oder sauren Lösung eingetaucht. Nach einem Schütteln bei 37 °C auf einem Schüttler während einer vorbestimmten Schütteldauer wurde die Menge DL-Methionin, die aus den Kügelchen und in die entsprechende Lösung ausgelaugt wurde, durch die iodometrische Titrationsmethode gemessen. Die Schütteldauer wurde bei der neutralen Lösung auf 10 Stunden und bei der sauren Lösung auf 3 Stunden angesetzt.

Die Zusammensetzungen, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests werden in Tabelle 5 zusammengefasst.

Beispiel 20

Auf gleiche Weise wie in den Beispielen 10 bis 19 wurden L-Lysinhydrochlorid und bei 54 °C hydriertes Öl enthaltende Kügelchen hergestellt. 100 Teile der so erhaltenen Kügelchen und 30 Teile Calciumtriphosphat wurden dann in einen Rotations-Verdampfer eingegeben, in welchem die resultierende Mischung einer Wärmebehandlung unter Rotation unterzogen wurde. Die Menge des ausgelaugten L-Lysinhydrochlorids wurde mittels Ninhydrin-Kolorimetrie bestimmt. Zusammensetzung, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests werden in Tabelle 6 angegeben.

Beispiel 21

Nach gründlichem Mischen von Nikotinsäureamid mit bei 54 °C hydriertem Öl mit Hilfe eines Bandmischers in den in Tabelle 7 angegebenen jeweiligen Proportionen wurden mit Hilfe eines entsprechenden Geräts Kügelchen von 2 mm Durchmesser hergestellt. 100 Teile der sphärischen Kügelchen und 30 Teile Diaminocellulose wurden dann in einen Rotations-Verdampfer eingegeben, in welchem die resultierende Mischung dann einer Wärmebehandlung unter Rotation unterzogen wurde. Die Menge des ausgelaugten Nikotinsäureamids wurde bestimmt, indem die Stickstoffmenge nach der Kjeldahl-Methode gemessen wurde. Zusammensetzungen, Wärmebehandlungsbedingungen und Resultate der Auslaugtests werden in Tabelle 7 angegeben.

Beispiele 22 bis 25 und Vergleichsbeispiel 7

Nach gründlichem Mischen von DL-Methionin (A) mit bei 54 °C hydriertem Öl (C) und Carboxymethylcellulose als Bindemittel mit Hilfe eines Bandmischers in den in Tabelle 8 angegebenen jeweiligen Proportionen wurden mit Hilfe eines entsprechenden Geräts Kügelchen von 3 mm Durchmesser hergestellt. Dann wurden 100 Teile der resultierenden sphärischen Kügelchen und Calciumbicarbonat (B) in den in Tabelle 8 angegebenen jeweiligen Proportionen in einen Rotations-Verdampfer eingegeben, in welchem die resultierende Mischung dann einer Wärmebehandlung unter Rotation bei 90 °C während 40 Minuten unterzogen wurde. Damit war die Beschichtung der sphärischen Kügelchen vollendet. Un-

ter Verwendung der so hergestellten granulierten Futtermittelzusatz-Zusammensetzung wurden das DL-Methionin betreffende Auslaugtests in einem künstlichen Pansen- und in einem künstlichen Labmagensaft durchgeführt, und die Zusammensetzungen von jeder Schicht der so hergestellten sphärischen Kügelchen wurde analysiert.

Als in den das DL-Methionin betreffenden Auslaugtests verwendeter künstlicher Pansen- und Labmagensaft wurde eine 0,1-M-Natriumphosphat-Pufferlösung verwendet. Andererseits wurde 0,1-N-Salzsäure als künstlicher Labmagensaft verwendet. Jeder der Auslaugtests wurde auf folgende Weise durchgeführt. 5 g der vorstehend hergestellten sphärischen Kügelchen wurden in einem 300-ml-Erlenmeyer-Kolben in 100 ml des künstlichen Pansen- oder Labmagensafts eingetaucht und dann bei 37 °C auf einem Schüttler gehalten. Nach einem Schütteln der resultierenden Mischung während einer vorbestimmten Schütteldauer wurde die Menge DL-Methionin, die aus den Kügelchen und in die entsprechende Lösung ausgelaugt wurde, durch die iodometrische Titrationsmethode gemessen. Die Schütteldauer wurde beim künstlichen Pansen- und Labmagensaft auf 10 Stunden und beim künstlichen Labmagensaft auf 3 Stunden angesetzt.

Die Analyse der Zusammensetzungen jeder Schicht der sphärischen Kügelchen wurde wie folgt durchgeführt. Jede von 50 sphärischen Kügelchen wurde in zwei Teile geschnitten und von jedem dieser Teile wurde mit Hilfe einer Pinzette eine Probe von etwa 0,5 g entnommen und der Analyse zugeführt, welche repräsentativ war für 20% des Körnchen-durchmessers, von der Oberfläche her in Richtung des Inneren betrachtet. Die Menge Fett wurde nach der Methode des Ester-Werts bestimmt, diejenige des Calciumbicarbonats nach der Atomabsorptionsmethode und diejenige des DL-Methionins nach der iodometrischen Titrationsmethode. Zusammensetzungen, Resultate der Auslaugtests und Analysenresultate werden für jede Schichtzusammensetzung der Beispiele und Vergleichsbeispiele in Tabelle 8 angegeben. Die Analysenresultate für jede Schichtzusammensetzung werden so ausgedrückt, dass die Mengen der drei anderen Bestandteile, welche nicht das Bindemittel sind, sich zusammen auf 100 summieren, obwohl das Bindemittel nicht analysiert wurde.

Beispiele 26 und 27

Nach gründlichem Mischen von L-Lysinhydrochlorid (A) mit gehärtetem Palmöl (C) mit Hilfe eines Bandmischers in den in Tabelle 9 angegebenen jeweiligen Proportionen wurden mit Hilfe eines entsprechenden Geräts Kügelchen von 3 mm Durchmesser hergestellt. Dann wurden 100 Teile der resultierenden sphärischen Kügelchen und 30 Teile Calciumtriphosphat in eine Wirbelbett-Beschichtungsvorrichtung eingegeben, in welcher die Beschichtung der Kügelchen unter Wirbelung und Besprühen mit 20 Teilen gehärtetem Palmöl vollzogen wurde. Unter Verwendung der so hergestellten granulierten Futtermittelzusatz-Zusammensetzung wurden Auslaugtests und Analysen jeder Schicht der sphärischen Kügelchen auf gleiche Weise wie im Beispiel 22 durchgeführt. Die Menge des ausgelaugten L-Lysinhydrochlorids wurde mittels Ninhydrin-Kolorimetrie bestimmt. Die Zusammensetzungen wurden für L-Lysinhydrochlorid nach der Ninhydrin-Kolorimetriemethode, diejenige des Calciumtriphosphats nach der Atomabsorptionsmethode und diejenige des gehärteten Palmöls nach der Ester-Wert-Methode bestimmt. Die Resultate werden in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 1

Beispiel + Vergleichs- beispiel	Zusammensetzungen					Wärmebehandlungs- bedingungen		ausgelaugtes Methionin	
	DL-Methio- nin (%)	Calciumtri- phosphat (%)	Stearinsäure (%)	Methylcellu- lose (%)	Tempera- tur (°C)	Zeit (Minuten)	In neutraler Lösung (%)	In saurer Lösung (%)	
Beispiele	1	30	30	40	—	90	10	10	81
	2	30	30	40	—	90	60	8	80
	3	30	30	40	—	120	30	8	81
	4	20	65	13	2	90	40	7	85
	5	35	15	50	—	90	40	9	79
Vergleichs- beispiele	1	30	30	40	—	—	—	18	78
	2	30	30	40	—	150	360	2	6

Tabelle 2

Beispiele + Vergleichs- beispiele		Zusammensetzungen			Wärmebehandlungs- Bedingungen		Ausgelaugtes L-lysin- hydrochlorid	
		L-lysinhydro- chlorid (%)	Calcium- carbonat (%)	54 °C hydrier- tes Öl (%)	Temperatur (°C)	Zeit (Minuten)	In neutraler Lösung (%)	In saurer Lösung (%)
Bei- spiele	6	30	30	40	80	60	10	77
	7	20	40	40	80	60	9	79
Vergleichs- beispiele	3	30	30	40	—	—	18	76
	4	30	30	40	100	360	3	8

Tabelle 3

Beispiele	Zusammensetzungen			Wärmebehandlungs- bedingungen		ausgelaugtes L-lysin- hydrochlorid	
	L-lysinhydro- chlorid (%)	Calcium- carbonat (%)	Candelila- Wachs (%)	Temperatur (°C)	Zeit (Minuten)	in neutraler Lösung (%)	in saurer Lösung (%)
8	30	30	40	90	60	13	79

Tabelle 4

Beispiele	Zusammensetzungen			Wärmebehandlungs- Bedingungen		ausgelaugtes L-lysin- hydrochlorid	
	Nikotinsäure- amid (%)	Dimethylamino- cellulose (%)	54 °C hydrier- tes Öl (%)	Temperatur (°C)	Zeit (Minuten)	in neutraler Lösung (%)	in saurer Lösung (%)
9	30	30	40	80	60	11	82

Tabelle 5

Beispiele + Vergleichs- beispiele	Zusammensetzungen					Wärmebehandlungs- Bedingungen		ausgelaugtes Methionin	
	DL-methio- nin (%)	Stearinsäure (%)	Natrium- polyacrylat (%)	Calcium- triphosphat (Teile)		Tempera- tur (°C)	Zeit (Minuten)	in neutraler Lösung (%)	in saurer Lösung (%)
Beispiele	10	50	50	—	10	90	60	15	85
	11	50	50	—	30	90	60	8	82
	12	50	50	—	50	90	60	3	60
	13	50	48	2	30	90	60	5	80
	14	50	50	—	30	90	5	12	88
	15	50	50	—	30	90	30	10	85
	16	50	50	—	30	90	120	7	81
	17	20	80	—	30	90	60	5	63
	18	65	35	—	30	90	60	13	92
	19	50	50	—	30	120	30	8	83
Vergl. Beispiele	5	50	50	—	—	—	—	82	96
	6	50	50	—	—	90	60	25	27

Tabelle 6

Beispiel	Zusammensetzungen			Wärmebehandlungs- Bedingungen		ausgelaugtes L-lysin- hydrochlorid	
	L-Lysinhydro- chlorid (%)	54 °C hydrier- tes Öl (%)	Calcium- carbonat (part)	Temperatur (°C)	Zeit (Minuten)	in neutraler Lösung (%)	in saurer Lösung (%)
20	50	50	30	100	30	5	88

Tabelle 7

Beispiele	Zusammensetzungen			Wärmebehandlungs- Bedingungen		ausgelaugtes Nikotin- säureamid	
	Nikotinsäure- amid (%)	54 °C hydrier- tes Öl (%)	Diamino- cellulose (Teile)	Temperatur (°C)	Zeit (Minuten)	in neutraler Lösung (%)	in saurer Lösung (%)
21	50	50	30	100	30	8	87

Tabelle 8

Beispiele + Vergleichs- beispiele	Zusammensetzungen				ausgelaugtes DL-methionin* ¹⁾		Gehalt in Ober- flächenschicht			Gehalt im Innern			
	A (Teile)	C (Teile)	Binde- mittel (Teile)	B Teile)	künstlicher Pansensaft (%)	künstlicher Labmagensaft (%)	A (%)	C (%)	B (%)	A (%)	C (%)	B (%)	
Beispiele	22	50	50	0.5	30	7	84	2	30	68	50	46	4
	23	70	30	0.5	30	8	86	4	25	69	67	24	9
	24	70	30	0.5	50	5	83	2	22	76	68	21	11
	25	50	50	0.5	7	3	70	2	81	17	49	48	3
Vergleichs- beispiele	7	50	50	0.5	3	3	27	1	93	6	47	49	4

*1) In % des ausgelaugten DL-Methionins, bezogen auf das gesamte DL-Methionin

Tabelle 9

Beispiele	Zusammensetzungen			ausgelaugtes L-lysinhydrochlorid* ¹⁾		Gehalt in Oberflächenschicht			Gehalt im Innern		
	A (%)	C (%)	B (Teile)	Künstlicher Pansensaft (%)	Künstlicher Labmagensaft (%)	A (%)	C (%)	B (%)	A (%)	C (%)	B (%)
26	40	60	30	5	81	1	67	32	38	58	4
27	70	30	30	7	83	6	59	35	68	27	5

*¹⁾ In % des ausgelaugten L-Lysinhydrochlorids, bezogen auf das gesamte L-Lysinhydrochlorid

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65