



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **301573**

(13) B1

(51) Int Cl⁶ A 23 K 1/18

Patentstyret

(21) Søknadsnr	914301	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	02.03.91, PCT/JP91/00282
(22) Inng. dag	01.11.91	(85) Videreføringsdag	01.11.91
(24) Løpedag	02.03.91	(30) Prioritet	02.03.90, JP, 51205/90
(41) Alm. tilgj.	01.11.91		29.03.90, JP, 82552/90
(45) Meddelt dato	17.11.97		
(73) Patenthaver	Nippon Soda Co Ltd, 2-1, Ohtemachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100, JP		
(72) Oppfinner	Seiji Sasaoka, Ichihara-shi, Chiba, JP Izuo Aoki, Ichihara-shi, Chiba, JP Hiroshi Maruyama, Ichihara-shi, Chiba, JP		
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo		

(54) Benevnelse **Fôr for drøvtyggere**

(56) Anførte publikasjoner FI B 85093, GB A 2160096

(57) Sammendrag

Fôr for drøvtyggere formulert til pelleter som består av biologisk aktive forbindelser, slik som aminosyrer og vitaminer dispergert i et beskyttende middel inneholdende bivalente metallsalter av blandede fettsyrer som en hovedbestanddel, og hvori poreforholdet og fuktighetsinnholdet kontrolleres til å gi en god balanse mellom egenskapene ved passering av vommen og fordøyelse og absorpsjon i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer.

Foreliggende oppfinnelse angår fôr for drøvtyggere, nærmere bestemt fôr hvori biologisk aktive forbindelser som aminosyrer og vitaminer er dispergert i beskyttende midler som vesentlig består av bivalente metallsalter av blandede fett-
5 syrer, hvilket fôr er støpt til pelleter som skal passeres gjennom vommen, men som skal fordøyas og absorberes i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer.

Drøvtyggerfôret ifølge foreliggende oppfinnelse inneholder anvendelige additiver for kommersielle fôrformuleringer for oral administrering til drøvtyggere som kuer og sauer, og gir høyere biologisk tilgjengelighet av biologisk aktive forbindelser som aminosyrer og vitaminer.

Når biologisk aktive forbindelser som aminosyrer, vitaminer og proteiner administreres oralt til drøvtyggere
15 nedbrytes de av mikroorganismer i dyrenes vom, men de absorberes i liten grad i løypemagen eller de etterfølgende fordøyelsesorganer fordi de ikke når frem dit.

For å tilveiebringe høyere oral tilgjengelighet av disse biologisk aktive forbindelser er forskjellige formuleringer foreslått hvori de aktive forbindelser er dispergert i beskyttende midler, f.eks. høyere fettsyrer, deres triglyserider, fettstoffer eller herdede vegetabiliske eller animalske oljer, eller de er belagt med de beskyttende midler, for å være stabile i vommen, men lett nedbrytes, fordøyas og absorberes i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer. (Se
25 Tokkai-Sho-58-175449 (1983), Tokkai-Sho-59-198946 (1984)).

For å tilveiebringe nedbrytning i løypemagen eller de etterfølgende fordøyelsesorganer har patentsøkeren foreslått en formulering hvori de aktive forbindelse er dispergert i,
30 eller belagt med, materialer som beskytter mot nedbrytning i vommen, og som består av herdet olje inneholdende chitosan [Tokkai-Sho 58-175449 (1983), Tokkai-Sho 59-198946 (1984)] som er markedsført med varemerket "Lactet".

På den annen side ble bivalente metallsalter som
35 kalsiumsalter eller magnesiumsalter av fettsyrer med 14, 16 og/eller 18 karbonatomer foreslått som en energikilde for drøvtyggere, og som passerer gjennom vommen og absorberes med høyere biologisk tilgjengelighet i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer (se US 4 826 694, US 4 642 317) og

kalsiumsalter av fettsyrer avledet fra naturlig forekommende fettstoffer (forkortet "forbipasseringsfett", i det etterfølgende) er kommersielt tilgjengelig.

Fôret inneholdende forbipasseringsfett som beskyttelsesmiddel for drøvtyggere (se GB 2 113 521) og dets fremstillingsprosess hvori forbipasseringsfett for å myknes oppvarmes til en temperatur høyere enn dets smeltepunkt, blandes med biologisk aktive forbindelser, avkjøles til størkning og males, er foreslått (se Tokkai-Sho-63-313546 (1988)).

10

Beskrivelse av oppfinnelsen

Oral administrering av formuleringen hvori biologisk aktive forbindelser er dispergert i de beskyttende midler som fettsyrer og herdede oljer, eller belagt med slike beskyttende midler, gir utmerkede egenskaper med hensyn til forbipassering av vommen og effektiv fordøyelse og absorpsjon av de aktive forbindelser i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer, men gir imidlertid utilfredsstillende lagringsstabilitet og varmestabilitet ved temperaturer høyere enn 40 °C på grunn av formuleringens lave mykningstemperatur.

På den annen side har metallsalter av blandede fettsyrer mykningstemperaturer høyere enn 100 °C, og deres egenskaper med hensyn til forbipassering av vommen og biologisk tilgjengelighet i løypemagen og de etterfølgende organer hos drøvtyggere er glimrende.

Det er derfor forventet at formuleringer med metallsalter av blandede fettsyrer som beskyttende midler har tilstrekkelig varmeresistensstabilitet, men de biologisk aktive stoffer kan ikke belegges med metallsalter av de blandede fettsyrer i tilstrekkelig grad til å virke beskyttende i formuleringen, ifølge fremgangsmåten i den tidligere siterte litteratur. Når den ovenfor angitte formulering administreres oralt til drøvtyggere er således forbipasseringsegenskapene av de aktive stoffer til vommen usikker og utilfredsstillende.

Målet for foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe drøvtyggerfôr som er sammensatt av kalsiumsalter av blandede fettsyrer som hovedbestanddeler av beskyttelsesmiddel i formuleringen, og som har tilstrekkelig termisk stabilitet. Materialene forbipasserer lett gjennom vommen og fordøyes og

absorberes godt i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer når de administreres oralt til drøvtyggere.

Etter stor forskningsinnsats for å oppnå målet ved foreliggende oppfinnelse fant oppfinnerne at forbipasserings-egenskapene gjennom vommen av de biologisk aktive materialer dispergert i beskyttende middel sammensatt av kalsiumsalter av blandede fettsyrer som hovedbestanddeler, og formulert til pelleter, i betydelig grad var avhengig av fuktighetsinnhold og poreforhold i formuleringen, og var også avhengig av innholdet av fritt kalsiumhydroksid i kalsiumsaltet av blandede fettsyrer anvendt som beskyttende middel, og krystallstruktur av kalsiumsaltene. Oppfinnerne fant dessuten at tilsetning av et hydrofobt materiale som var gjensidig løselig med kalsiumsalter av blandede fettsyrer som en annen bestanddel i det beskyttende middel, var effektivt til enkelt å kontrollere fuktighetsinnholdet, poretallet og den krystallinske struktur av kalsiumsaltene.

Foreliggende oppfinnelse angår således for drøvtyggere inneholdende vanlig anvendte biologisk aktive forbindelser i fôrpreparater som aminosyrer, saltene derav og vitaminer, kjennetegnet ved at det foreligger som en formulering hvori forbindelsene er dispergert i beskyttende midler inneholdende kalsiumsalter av blandede fettsyrer som en hovedbestanddel, og hvori poreforholdet er 15 % eller lavere og fuktighetsinnholdet er 2 vekt% eller mindre, og eventuelt at det i fôret er innblandet hydrofobe forbindelser som andre bestanddeler av produktet enn kalsiumsaltene, og som er innbyrdes oppløselige med kalsiumsaltene av blandede fettsyrer.

Foreliggende oppfinnelse beskrives i detalj som følger:

Biologisk aktivt materiale

Det biologisk aktive materiale som oppviser den vekstfremmende effekt, forbedring av melke kvalitet, økning av melkedannelse og forbedring av ullkvalitet hos husdyr, kan lett dekomponeres av mikroorganismer i vommen, og effekten er mindre effektiv spesielt i tilfelle av oral administrering til drøvtyggere.

Som eksempler på biologisk aktive materialer kan nevnes aminosyrer: metionin, lysin og tryptofan, N-acylamino-syrer: N-stearoylametionin, N-oleylmetionin og kalsiumsalt av N-hydroksymetylmationin, salter av aminosyrer: lysinhydro-
5 klorid, hydroksyhomologer av aminosyrer: 2-hydroksy-4-metyl-merkaptosmørsyre og kalsiumsaltet derav, vitaminer, vitamin A, vitamin A-acetat, vitamin A-palmitat, vitamin D₃, vitamin E, nikotinsyre og nikotinsyreamid, kalsiumpantotenat og betakarotin, enzymer: sur protease, karbohydrater: glukose.

10 Aminosyrer, saltene derav og vitaminer er spesielt ønskelige fordi de bidrar til å korte ned på vekststadiene hos drøvtyggere.

Bivalente metallsalter av blandede fettsyrer

15 I bivalente metallsalter av blandede fettsyrer, til-lates bivalente metallsalter, slik som kalsiumsalter eller magnesiumsalter av naturlig forekommende blandede fettsyrer, å anvendes uten begrensning, og kalsiumsalter av blandede fettsyrer med smeltepunkt 30-50 °C anvendes fortrinnsvis,
20 dessuten er kalsiumsalter av mettede og/eller umettede fett-syrer med 6 til 18 karbonatomer mer foretrukne. Blant disse salter er kalsiumsalter av blandede fettsyrer inneholdende en eller flere typer umettet fettsyre som hovedbestanddel, f.eks. maleinsyre, linolsyre eller linolensyre, spesielt foretrukne.

25 Dersom kalsiumsalter av blandede fettsyrer anvendes som det eneste beskyttende middel er dessuten innholdet av fritt Ca(OH)₂ i kalsiumsalter av blandede fettsyrer fortrinns-vis mindre enn 5 %.

30 Beskyttende midler

De beskyttende midler er bivalente metallsalter av de blandede fettsyrer som tidligere er beskrevet, eller bland-inger av de bivalente metallsalter og fettsyrer, eller hydro-fobe forbindelser gjensidig oppløselige med de førstnevnte,
35 eller forbindelser som er oppløselige under sure betingelser, men uoppløselige under nøytrale eller alkaliske betingelser, eller spesifikke justerende materialer og bindemidler. I til-legg er mykningspunktet for det beskyttende middel fortrinns-vis høyere enn 60 °C, mer foretrukket høyere enn 80 °C.

Det hydrofobe middel som er gjensidig oppløselig med det bivalente metallsalt tilsettes som en bestanddel for å kontrollere krystallisering av det bivalente salt, og for å opprettholde behendigheten av formuleringen. Mettede eller
5 umettede, rettkjedede eller forgrenede fettsyrer med 8 til 24 karbonatomer, 1,2-hydroksystearinsyre, monoglyserider av de ovenfor beskrevne fettsyrer og høyere alkoholer, gis som eksempler på de hydrofobe midler.

Den oppløselige forbindelse tilsettes under sure betingelser som et adjuvans for nedbrytning av formuleringen i
10 løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer og absorpsjonsorganer. Forbindelser inneholdende en aminogruppe, slik som chitosan og polyvinylacetat-dietylaminacetat (AEA) anvendes fortrinnsvis som den løselige forbindelse under sure
15 betingelser.

Det spesifikk vektjusterende middel tilsettes for å holde den spesifikke vekt av formuleringen i nærheten av vomsaften, og for å forhindre retensjon i vommen. Uorganiske fyllstoffer, slik som kalsiumkarbonat og talkum, anvendes som
20 justeringsmiddel for spesifikk vekt. Bindemidlet tilsettes for å forbedre støping av pelleter. Fett, olje, herdet olje fra dyr og planter, voks og etylcellulose anvendes fortrinnsvis som disse bindemidler.

25 Formulering

Formuleringen med et poreforhold på 15 % eller lavere, og fuktighetsinnhold på 2 vekt% eller mindre, fremstilles ved å dispergere 5-50 vektdeler, fortrinnsvis 10-40 vektdeler av den biologisk aktive forbindelse i 95-50 vektdeler, fortrinnsvis 90-60 vektdeler av det beskyttende middel,
30 og deretter støping til pelleter med diameter 0,2-5 mm.

Når kalsiumsaltet av blandede fettsyrer spesielt anvendes som beskyttende middel, har de fortrinnsvis amorf struktur. På grunn av at kalsiumsalter av blandede fettsyrer
35 vanligvis har krystallinsk struktur, bør de for å få amorf struktur fremstilles ved hurtig avkjøling fra 130 °C eller høyere. Hvorvidt saltene vesentlig har en krystallinsk eller amorf struktur kan skjernes fra hverandre ved hjelp av toppintensiteten i røntgendifraksjonsanalyse av prøven. Toppinten-

siteten observert for kalsiumsalter av fettsyre i prøven er fortrinnsvis 40 % eller lavere av intensiteten av deres krystallinske struktur.

5 Formuleringens poreforhold

Poreforholdet beregnes fra differansen mellom den teoretisk riktige spesifikke vekt beregnet for hvert materiale i formuleringsblandingen, og den eksperimentelt observerte spesifikke vekt av formuleringsmassen.

10

Fuktighetsinnhold i formuleringen

Fuktighetsinnholdet indikerer vanninnhold med unntak av krystallvann i bivalente metallsalter av blandede fettsyrer, og beregnes fra differansen mellom total fuktighetsinnhold og krystallvanninnhold i formuleringen. Vanninnhold
15 erholdes ved å måle vekttap ved tørkemetoder og forskjellige termiske analyser av både formuleringsprøven malt til 100 mesh eller mindre, og prøven erholdt ved vask av den ovennevnte prøve, ytterligere tørking av prøven med silikagel under redusert trykk ved 10-30 mm Hg til konstant vekt, for å fjerne
20 adhesivt vann.

Metode for måling av vekttap ved tørking:

Prøvevekt	5 g
Tørkebetingelser	110 °C i 24 timer

25

Differensiell termisk analyse

Prøvevekt	30 mg
Temperaturøkningshastighet	10 °C/min
Den høyeste temperatur	180 °C.

Standard referansebetingelse aluminiumoksid.

30

Pelletstøping

Formuleringen kan støpes ved oppvarming til høyere temperatur enn mykningspunktet for bivalente metallsalter av blandede fettsyrer, med tilstrekkelig avgassing og ved hurtig
35 avkjøling av blandingen av hver bestanddel.

Nærmere beskrevet oppvarmes blandingen av hver bestanddel til en høyere temperatur enn mykningspunktet for bivalente metallsalter av blandede fettsyrer, under redusert trykk på 200 torr eller lavere, fortrinnsvis 100 torr eller

lavere, for å vakuum-avgasse under god blanding og elting ved anvendelse av en ekstruder utstyrt med vakuumdyse, utpressing til en tråd ifølge den angitte dimensjon, og hurtig avkjøling, fortrinnsvis ved vannspraying eller nedsenking i vann. Den
5 angitte størrelse av pelletformuleringen som således erholdes ved å kutte tråden. Når kalsiumsalter av blandede fettsyrer anvendes som bestanddeler er temperaturen høyere enn 130 °C, fortrinnsvis 150-170 °C.

Det er uønskelig at temperaturen av blandingen er for
10 lav, eller at avkjølingshastigheten for å størkne blandingen er for langsom, på grunn av at bivalente metallsalter av blandede fettsyrer i formuleringen derved overføres til krystallinsk struktur.

Det er heller ikke ønskelig at avgassing er util-
15 strekkelig, på grunn av at fuktighetsinnhold og poreforhold i formuleringen derved blir for høy. Det er derfor ønskelig med tilstrekkelig avgassing under redusert trykk.

Virkning av materialene ifølge foreliggende oppfinnelse

20 Som tidligere beskrevet angår foreliggende oppfinnelse for drøvtyggere formulert til pelleter som inneholder biologisk aktive stoffer utvalgt fra aminosyrer og vitaminer dispergert i beskyttende middel inneholdende bivalente metallsalter av blandede fettsyrer som en hovedbe-
25 standdel, og er kjennetegnet ved formuleringen hvori poreforholdet er 15 % eller lavere og fuktighetsinnholdet er 2 vekt% eller lavere, for å oppnå en god balanse mellom egenskaper ved passering av vommen og fordøyelse og absorpsjon i løypemagen og etterfølgende fordøyelsesorganer.

30 Poreforholdet er en indeksverdi som representerer finheten av formuleringen, og jo høyere verdien er jo lavere er den beskyttende effekt av de aktive bestanddeler. Poreforholdet bør derfor være 15 % eller lavere.

Forekomst av fuktighet (adhesivt vann) i formulering
35 ingen forårsaker at de aktive stoffer er oppløselige i adhesivt vann og at stoffene trekkes inn i vommen. Fuktighetsinnholdet bør derfor holdes ved 2 vekt% eller lavere.

Krystalliseringsegenskapene til bivalente metallsalter av blandede fettsyrer i formuleringen påvirker også de aktive

stoffers eluering ved vommen og absorpsjon i løypemagen og de etterfølgende fordøyelsesorganer. Høyere krystalliseringssegenskaper forårsaker lavere evne av de aktive stoffer til å passere vommen. Det er derfor foretrukket at bivalente metall-

5 salter av blandede fettsyrer er amorfe.

Frie metallhydroksider som er inneholdt i metallsaltene av blandede fettsyrer inhiberer nedbrytning av formuleringen og fordøyelse i løypemagen og de etterfølgende organer på grunn av at de nøytraliserer løypemagens magesaft.

10 Innholdet av frie metallhydroksider i saltene av blandede fettsyrer bør derfor fortrinnsvis være 5 vekt% eller lavere.

Kombinasjonen av den hydrofobe forbindelse, som er innbyrdes oppløselig med bivalente metallsalter av blandede fettsyrer, med den beskyttende forbindelse, er ikke for kun å

15 inhibere deres krystallisering, men også for å virke som deres formuleringsfinhet, og også forbedre funksjonen ved passering gjennom vommen. Overdreven tilsetning av den hydrofobe forbindelse er imidlertid uønsket på grunn av at mykningspunktet for formuleringen senkes. Den riktige blandingskombinasjon av

20 den hydrofobe forbindelse og formuleringen er 1-15 vekt%, fortrinnsvis 1-10 vekt%.

Kort beskrivelse av figurene

Figur 1: Kurve som viser konsentrasjonen av aktiv

25 forbindelse (metionin) i blodplasma.

Ordinat: Konsentrasjon av aktiv forbindelse (metionin) i blodplasma (mikromol/dl).

Absisse: Tid for uttak av blodprøver etter administrering (h.)

30 (a) Prøve ifølge foreliggende oppfinnelse (prøve nr.: MA-2).

(b) Prøve av den sammenlignende referanse (prøve nr.: MC-1).

Bestemmelsesmetode: Metioninformuleringen (100 g) ble

35 blandet med konsentratet og administrert til ei ku (kroppsvekt: 335 kg).

Figur 2: Diagram over røntgendifraksjonsanalyse av kalsiumsalt av fettsyre i prøven inneholdende metionin som aktiv forbindelse, og i referansekontrollprøven.

(a) Prøve som kun inneholdt kalsiumsalt av fettsyren
anvendt som preparat oppvarmet til 110 °C og langsom avkjølt.

(kontrollprøve)

(b) Prøve ifølge foreliggende oppfinnelse (prøve nr.:
5 MA-2).

(c) Prøve av det sammenlignende referansemateriale
(prøve nr. MC-1).

Figur 3: Diagram over røntgendifraksjonsanalyse av
kalsiumsalt av fettsyre i prøven inneholdende L-lysin(mono)-
10 hydroklorid som den aktive forbindelse, og i den sammen-
lignende referanseprøve,

(a) en prøve som kun inneholdt kalsiumsaltet av fett-
syren anvendt som preparat oppvarmet til 110 °C og langsomt
avkjølt (kontrollprøve)

15 (b) prøve ifølge foreliggende oppfinnelse (prøve nr.:
LA-1).

Figur 4: Diagram over røntgendifraksjonsanalyse av
kalsiumsalt av fettsyre i prøven inneholdende nikotinsyreamid
som aktiv forbindelse, og i den sammenlignende referanseprøve

20 (a) prøve som kun inneholder kalsiumsalt av fettsyren
anvendt som preparat oppvarmet ved 110 °C og langsomt avkjølt
(kontrollprøve)

(b) prøve ifølge foreliggende oppfinnelse (prøve nr.
NA-1).

25

Beste utførelsesmåte for foreliggende oppfinnelse

(1) Fremstilling av forskjellige typer formuleringer.

Blandingen med angitt mengde av hver biologisk aktiv
forbindelse og kalsiumsalter av blandede fettsyrer, hvis
30 ønskelig tilsatt hydrofob forbindelse, ble ekstrudert til
tråder med diameter 2-3 mm ved hjelp av en ekstruder utstyrt
med vakuumpumpe, formet ved kutting til pelleter med lengde 2-
3 mm, og formuleringene ble tilsatt, for å danne gjenstanden
ifølge foreliggende oppfinnelse: Prøver MA-1 til MA-10 (formu-
35 leringer inneholdende metionin), prøver LA-1 til A-3 (formu-
leringer inneholdende lysinhydroklorid), NA-1 (formulering
inneholdende nikotinsyreamid) og prøve VA-1 (formulering
inneholdende vitamin E); som sammenlignende referanseformuler-
inger: Prøver MC-1 til MC-3 (formuleringer inneholdende

metionin) og prøver LC-1 til LC-3 (formuleringer inneholdende lysinhydroklorid).

De følgende kalsiumsalter av blandede fettsyrer ble anvendt ved foreliggende oppfinnelse.

5	(a) Sammensetning av fettsyrene
	Karbontall C14, C16, C18, C18', C18'', C20
	Vekt% 2 38 17 35 6 1

(b) Mykningstemperatur for fettsyrer

43 °C

10 (c) Fritt $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -innhold

2,5 vekt%

En sammenlignende formulering (CC-1) i hvilken det beskyttende materiale er herdet oksetalgolje og den gjennomsnittlige diameter er 1 mm, ble støpt, ved granulering med en sprøytegranulator, av en varmesmeltet blanding av den aktive
15 forbindelse (metionin), herdet oksetalgolje og chitosan. Sammensetning av de fremstilte formuleringer, fremstillingsbetingelser, formuleringskarakteristika og krystallinsk egenskap er oppsummert i tabell 1.

20 Hver testverdi i tabell I ble erholdt i overensstemmelse med de følgende spesifikasjoner (d)-(f).

(d) Poreforhold ble beregnet etter den følgende formel:

25
$$\left[\frac{\text{reell spesifikk vekt av formuleringen minus tilsynelatende spesifikk vekt av formuleringen}}{\text{tilsynelatende spesifikk vekt av formuleringen}} \right]$$

(e) Fuktighetsinnhold ble bestemt ved å anvende metoden med vekttap ved tørking (110 °C i 4 timer) og metoden med differensiell termisk analyse.

30 (f) Måling av krystalliseringsegenskap er representert ved prosentvis toppintensitet av kalsiumsalt av fettsyre i prøvene i forhold til intensiteten av kun kalsiumsalt av fettsyren som ble oppvarmet og langsomt avkjølt.

Hver bestanddel i tabell 1 er forkortet med de følgende
35 symboler:

MET: metionin
LYS: L-lysinhydroklorid
NAA: nikotinsyreanhydrid
VEA: vitamin E-acetat
5 ST: stearinsyre
ML: myristinsyre
YA: kokosolje
STA: stearylalkohol
MP: hvetemel
10 HF: herdet oksetalgolje
CH: chitosan.

Diagrammer over røntgendiffraksjon er også vist i
figur 2, figur 3 og figur 4.

15

20

25

30

35

Tabell 1. Sammensetning, fremstillingsbetingelser og karakteristika for formuleringen

Prøve nr.	Sammensetning av formuleringen					Fremstillingsbetingelser			Karakteristika for formuleringen				
	Aktiv bestanddel	Beskyttende materiale			Oppvarm temp. °C	Trykk under avgassing Torr	Avkjølingshast. °C/min	Gjennomsnittsdiameter mm	Poreforhold %	Fuktighetsinnhold %	Toppintensitet %		
		Type	Vekt%	Ca-salter av fett-syrer Vekt%								Additiver	
												Type	Vekt%
MA-1	MET	20	80	—	0	155	30	40	2	1.1	1.27	23.8	
MA-2	MET	30	70	—	0	160	30	40	2	1.0	1.02	22.5	
MA-3	MET	40	60	—	0	170	30	40	2	1.6	1.48	23.0	
MA-4	MET	30	65	ST	5	155	30	40	2	1.8	1.21	22.0	
MA-5	MET	30	65	VA	5	155	30	40	2	1.1	1.24	20.3	
MA-6	MET	40	58	STA	2	165	30	40	2	1.3	1.55	21.8	
MA-7	MET	40	58	ML	2	165	30	40	2	1.6	1.36	22.0	
MA-8	MET	30	60	ST/MP	5/5	155	30	40	2	1.6	1.53	21.5	
MA-9	MET	20	80	—	0	155	100	40	2	7.5	1.83	30.0	
MA-10	MET	30	70	—	0	160	100	40	2	12.3	1.90	33.3	
LA-1	LYS	20	80	—	0	160	30	40	2	1.4	1.47	35.5	
LA-2	LYS	25	75	—	0	160	30	40	2	1.5	1.03	35.0	
LA-3	LYS	25	70	HF	5	160	30	40	2	1.8	1.78	32.3	
NA-1	NAA	25	75	—	0	150	30	40	2	1.8	1.09	37.5	
VA-1	VEA	20	80	—	0	150	30	40	2	1.4	1.62	23.0	

Tabell 1. Sammensetning, fremstillingsbetingelser og karakteristika for formuleringen
(forts.)

Prøve nr.	Sammensetning av formuleringen					Fremstillings- betingelser			Karakteristika for formuleringen				
	Aktiv bestanddel	Beskyttende materiale		Additiver		Oppvarm temp. °C	Trykk under avgass- ing Torr	Avkjøl- ings- hast. °C/min	Gjennom- snitts- diameter mm	Pore- for- hold %	Fuktig- hetsinn- hold %	Topp- inten- sitet %	
				Ca-salter av fett- syrer Vekt%	Type								Vekt%
		Type	Vekt%										
MC-1	MET	30	70	—	0	120	30	40	2	0.9	2.25	45.0	
MC-2	MET	30	70	—	0	160	—	40	2	22.0	2.13	28.7	
MC-3	MET	30	70	—	0	145	500	40	2	16.9	1.85	39.5	
LC-1	LVS	25	75	—	0	155	—	40	2	19.3	2.27	36.0	
LC-2	LVS	25	75	—	0	160	300	40	2	13.5	2.11	35.3	
LC-3	LVS	25	75	—	0	170	500	40	2	17.3	1.86	32.8	
CC-1	MET	27	—	HF/CH	68/5	80	30	50	1	0.5	0.01	—	

R e f e r a n s e p r ø v e r

(2) Evaluering av funksjonen (ytelse).

(a) Elueringstest av den aktive forbindelse.

2 g av hver fremstilte formulering tidligere beskrevet i punkt (1) ble nedsenket i 200 ml tris-bufferløsning, tilsvarende kuvommers magesaft, og holdt under omrøring ved 37 °C i 24 timer. Deretter ble prøven overført fra tris-buffer til 200 ml 0,05 M (= mol/dm³) saltsyre, tilsvarende magesaften i kuløypemager, og holdt under omrøring ved 37 °C i ytterligere 24 timer. Til slutt ble prøven overført fra 0,05 M saltsyre til 200 ml av en løsning, tilsvarende tynntarmsaften hos kuer, og holdt under omrøring ved 37 °C i ytterligere 4 timer.

Tris-bufferløsning

6,06 g [tris(hydroksymetyl)aminometan] oppløses i 292 ml 0,1 M saltsyre og fortynnes med 1000 ml vann og justeres til pH er lik 8,0.

Eluert mengde aktiv forbindelse i hver løsning ble bestemt ved de følgende metoder og elueringskonsentrasjonen ble beregnet.

- (a) Lysin : Kolorimetrisk bestemmelse med ninhydrin
- (b) Metionin : Bestemmelse med jodtitrering
- (c) Vitaminer : Bestemmelse med høytytelsesvæskerkromatografi.

Hver bestemt verdi er oppført i tabell 2.

Tabell 2. Elueringsegenskaper for de aktive forbindelser

5	Nr.		Prøve nr.	Løsning tilsvarende vomsaften (Tr) %	Løsning tilsvarende løypemage-saften (CL) %	Løsning tilsvarende tynntarm-saften (Lipase) (%)
10 T e s t p r ø v e r		a- 1	MA- 1	13,5	65,9	11,8
		a- 2	MA- 2	19,9	52,5	21,4
		a- 3	MA- 3	23,8	53,9	12,9
		a- 4	MA- 4	13,5	58,1	18,4
		a- 5	MA- 5	10,2	56,1	24,0
		a- 6	MA- 6	13,4	56,6	18,2
		a- 7	MA- 7	18,4	58,0	18,1
		a- 8	MA- 8	16,5	69,5	9,4
		a- 9	MA- 9	15,9	55,5	14,7
		a- 10	MA-10	25,3	58,6	10,4
		a- 11	LA- 1	29,3	53,4	10,4
		a- 12	LA- 2	34,6	54,1	3,7
		a- 13	LA- 3	27,1	57,8	4,4
		a- 14	NA- 1	18,8	44,5	27,0
		a- 15	VA- 1	5,9	75,0	15,6
25 R e f. p r ø v e r		ca-1	MC- 1	19,4	19,2	13,3
		ca-2	MC- 2	59,4	11,0	8,1
		ca-3	MC- 3	43,8	23,7	14,1
		ca-4	LC- 1	27,3	14,8	12,4
		ca-5	LC- 2	52,6	29,4	10,9
		ca-6	LC- 3	60,9	23,7	8,3
		ca-7	CC- 1	19,7	55,3	21,1

(b) Test på migrasjon inn i blodet

Hver testprøve og sammenlignende referanseprøver beskrevet i det foregående punkt (1) blandes med konsentrat og administreres til kuer, kroppsvekt 335 kg, og konsentrasjon av den aktive forbindelse i blod bestemmes.

Konsentrasjonen av den aktive forbindelse i blod er vist i tabell 3 og metioninkonsentrasjonkurven er vist i figur 1.

Tabell 3. Konsentrasjon av aktiv bestanddel i blod

Nr.	Prøve nr.	Dose (g)		Tid etter administrering (h)							
		Formulering	Aktiv forbindelse	0	2	4	8	12	16	24	
*1	b-1	100	30	3,5	5,7	5,6	14,8	17,6	18,2	8,9	
	b-2	75	30	3,5	-	-	11,6	10,0	-	6,3	
	b-3	75	30	3,7	-	-	10,9	15,3	-	7,6	
	b-4	120	30	6,7	-	-	7,3	10,7	-	8,3	
*2	bc-1	100	30	2,9	2,9	3,4	4,9	4,7	5,0	3,2	
	bc-2	120	30	6,5	-	-	4,8	5,3	-	6,8	

*1: Testprøver

*2: Referanseprøver

301573

Enheten for konsentrasjonen i blodplasma er som følger:

Metionin: mikromol/dl, L-lysin: mol/mol (%) total mengde aminosyre.

5 Som vist i tabell 2 passerer formuleringene anvendt ved foreliggende oppfinnelse tilfredsstillende gjennom vommen. Selv om L-lysinhydroklorid (se eksempel a-11-13) opprinnelig er vanskelig å passere gjennom vommen på grunn av dets meget høye vannløselighet, er det vist at mer enn 50 % L-lysinhydro-
10 klorid i formuleringen absorberes og fordøyes i løypemagen eller de etterfølgende organer. Dette forhold støttes konsekvent ved konsentrasjonen av aktiv forbindelse i blod, som er resultatet av blodmigrasjonstesten som vist i tabell 3.

(3) Varmeresistens-stabilitetstest

15 Den fremstilte prøve MA-1 anvendt ved foreliggende oppfinnelse og den tidligere beskrevne sammenlignende fremgangsprøve CC-1 i punkt (1) ble oppbevart under to forskjellige betingelser, ved 50 °C i 10 dager og ved 60 °C i 10 dager, og deretter ble hver prøve observert med det blotte
20 øye.

Testprøvene og de sammenlignende referanseprøver ble også blandet i forformuleringer, støpt til pelleter ved 80 °C og deretter ble hver forekomst observert med det blotte øye.

Resultatene av observasjonene er gitt i tabell 4.

25

Tabell 4. Varmeresistansstabilitet av formuleringer.

Nr.	Prøve nr.	Konserveringsstabilitet		Pelletiserings-test 80 °C
		50 °C x 10 dager	60 °C x 10 dager	
30 Testeksempler	MA-1	ikke endret	ikke endret	ubetydelig nedbrutt
35 Sammenlignende referanse-eksempler	CC-1	Sammen-smeltet	smeltet	smeltet

Som vist i tabell 4 har formuleringen utmerket varmeresistensstabilitet sammenlignet med gamle formuleringer hvori det viktigste beskyttende middel er herdet olje.

Industriell anvendelighet

Som vist i eksemplene i tabell 2 har formuleringene utmerkede egenskaper ved passering av vommen, fordøyelse og absorpsjonseffektivitet i løypemagen og de etterfølgende for-
5 døyelsesorganer, og formuleringen har tilstrekkelig varme-resistensstabilitet sammenlignet med tidligere formuleringer.

Som nevnt ovenfor forventes oral administrering av formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse å gi vekstfrem-
mende virkning, forbedring av melke kvalitet, økning av melke-
10 dannelsen og forbedring av ullkvalitet hos drøvtyggere.

Formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse gir gode resultater ved å tilveiebringe drøvtyggerfôr som gir god passering gjennom vommen og som fordøyes og absorberes i meget tilfredsstillende grad i løypemagen og de etterfølgende for-
15 døyelsesorganer.

Foreliggende oppfinnelse vil derfor være et meget verdifullt bidrag til den industrielle avl, spesielt av husdyr.

20

P a t e n t k r a v

1. Fôr for drøvtyggere inneholdende vanlig anvendte bio-
25 logisk aktive forbindelser i fôrpreparater som aminosyrer, saltene derav og vitaminer,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det foreligger som en formulering hvori forbindelsene er dispergert i beskyttende midler inneholdende kalsiumsalter av blandede fettsyrer som en
30 hovedbestanddel, og hvori poreforholdet er 15 % eller lavere og fuktighetsinnholdet er 2 vekt% eller mindre, og eventuelt at det i fôret er innblandet hydrofobe forbindelser som andre bestanddeler av produktet enn kalsiumsaltene, og som er innbyrdes oppløselige med kalsiumsaltene av blandede fettsyrer.

35

2. Fôr ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de blandede fettsyrer er naturlig fett eller olje med smeltepunkter fra 30-50 °C.

3. Fôr ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at innholdet av fritt
 Ca(OH)_2 i kalsiumsaltene er 5 vekt% eller lavere.

5 4. Fôr ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at kalsiumsaltene av
blandede fettsyrer har en vesentlig amorf struktur.

5. Fôr ifølge krav 1,
10 k a r a k t e r i s e r t v e d at de hydrofobe forbind-
elser som er innbyrdes oppløselige med kalsiumsalter av
blandede fettsyrer er rettkjedede eller forgrenede, mettede
eller umettede fettsyrer, monoglyserider derav, 1,2-hydrokso-
stearinsyre, høyere alkoholer eller blandinger derav.

15

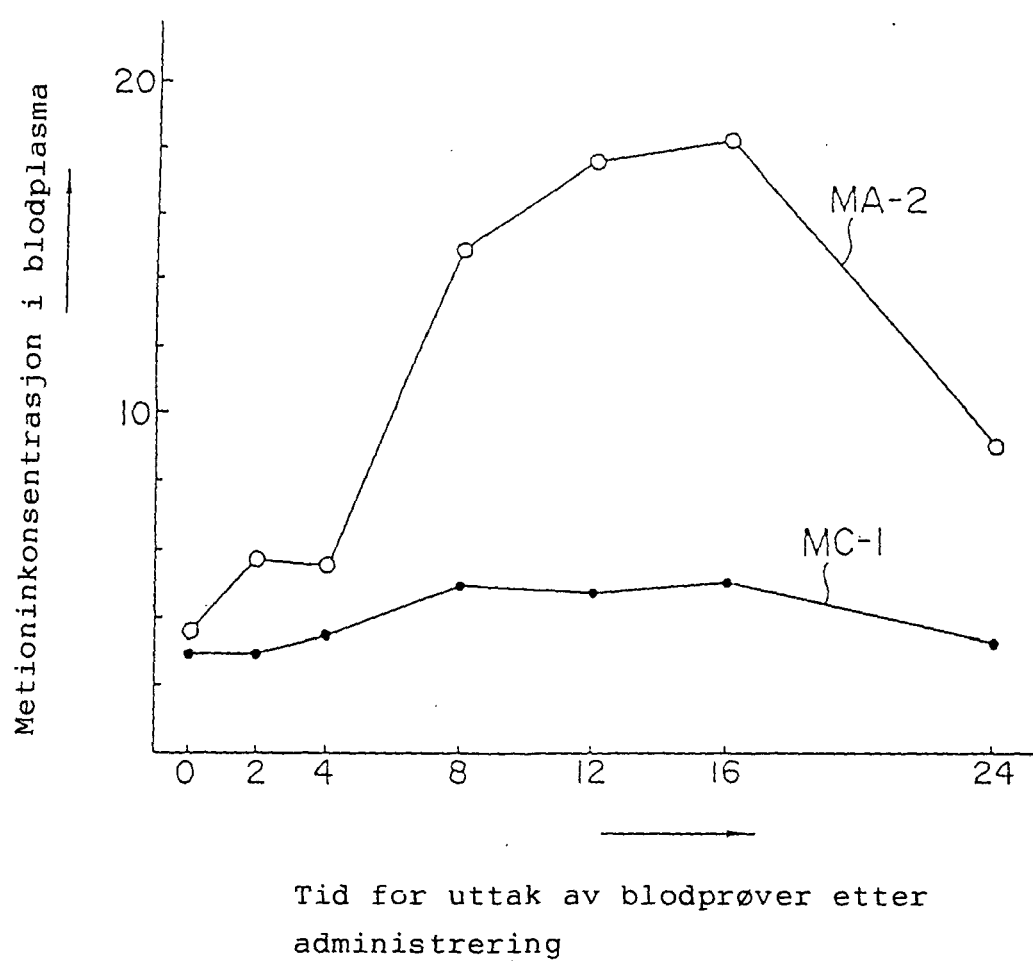
20

25

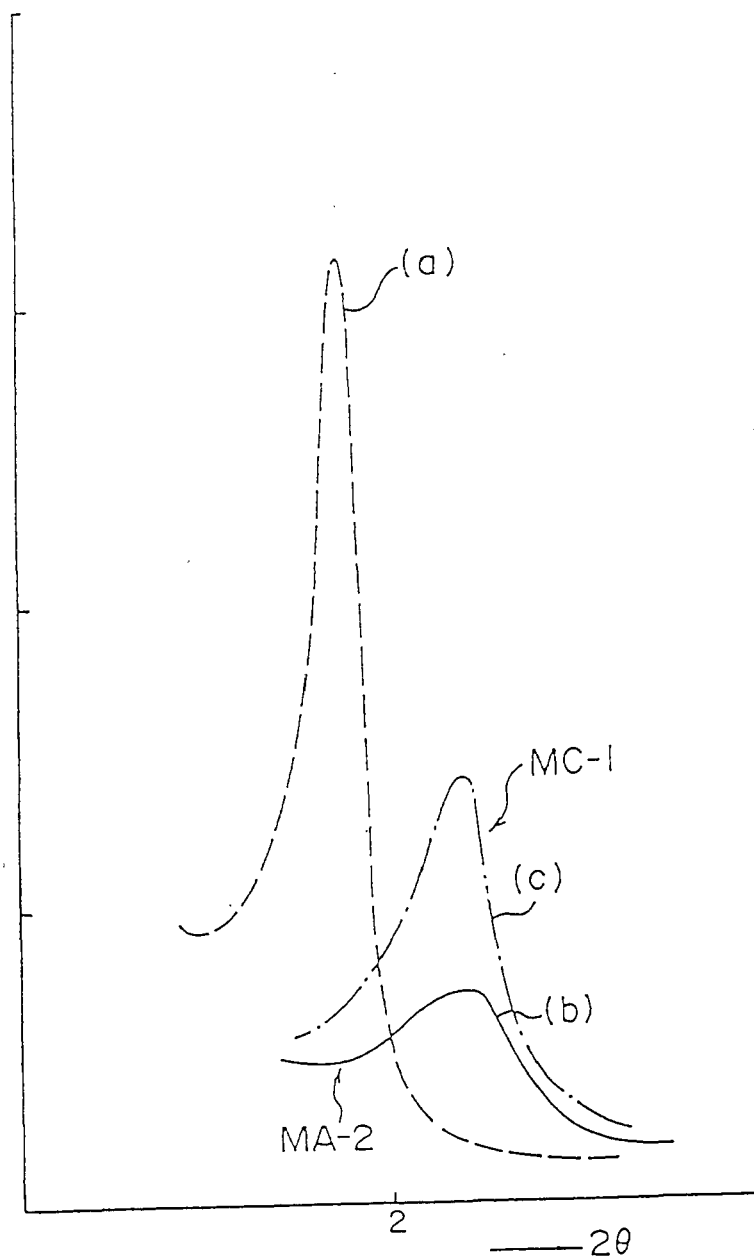
30

35

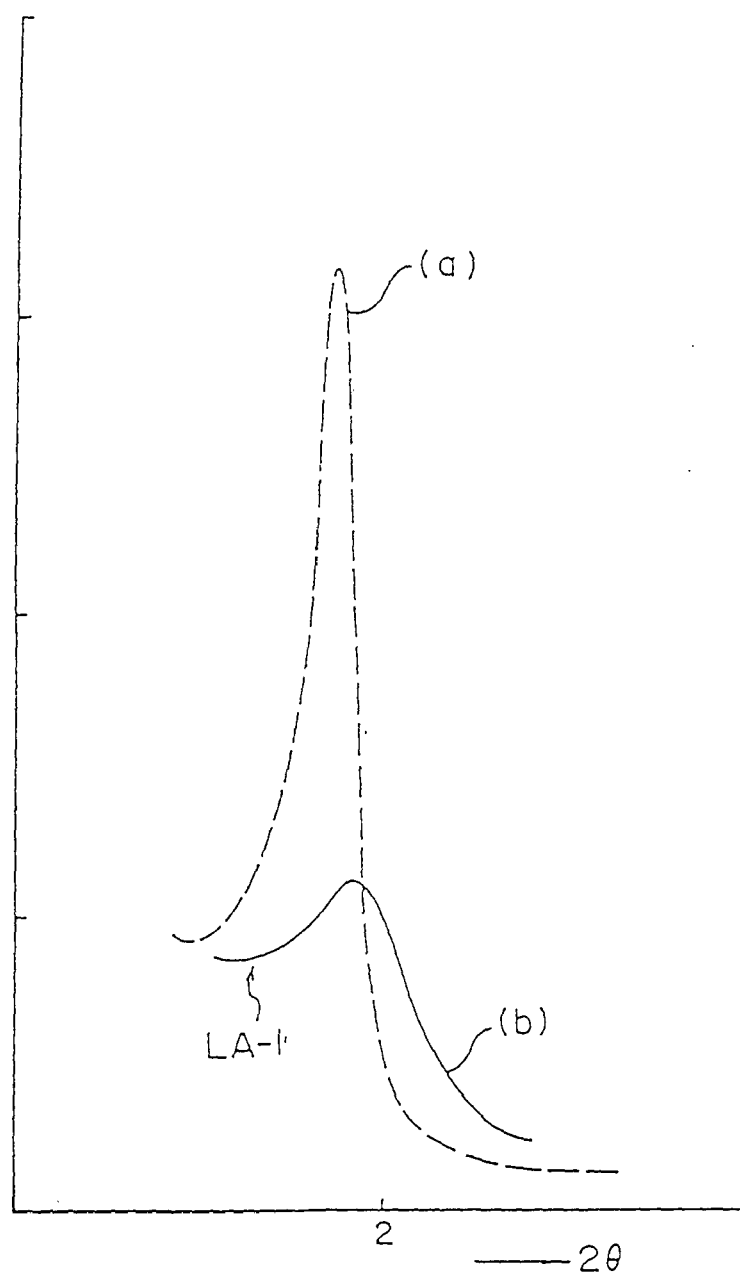
F i g. 1



F i g . 2



F i g . 3



F i g . 4

