



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111491624 A

(43)申请公布日 2020.08.04

(21)申请号 201880081262.1

(22)申请日 2018.12.17

(30)优先权数据

17207907.1 2017.12.18 EP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.06.16

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/085181 2018.12.17

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/121502 EN 2019.06.27

(71)申请人 帝斯曼知识产权资产管理有限公司

地址 荷兰海尔伦

(72)发明人 多米尼克·约瑟夫·布鲁纳

劳雷·克拉萨达蒂

马丁·雷托·加迪恩

罗兰·舒普弗

(74)专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理
有限责任公司 11258

代理人 谭玲玲

(51)Int.Cl.

A61K 31/04(2006.01)

A23K 20/105(2006.01)

A23K 20/111(2006.01)

A23K 20/132(2006.01)

A23K 20/10(2006.01)

A23K 20/20(2006.01)

A23K 20/22(2006.01)

A23K 20/24(2006.01)

A23K 20/26(2006.01)

A23K 20/28(2006.01)

A23K 50/10(2006.01)

A23K 30/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书9页

(54)发明名称

贮存稳定的混合物

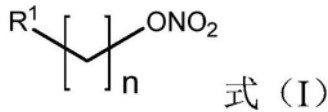
(57)摘要

本发明涉及含有丙二醇单硝酸酯及其衍生
物的改进制剂,以及此类制剂的生产。

1. 一种贮存稳定的混合物,其包含

(a1) 基于所述混合物的总重量,至少5重量%的粉末制剂,所述粉末制剂包含

(i) 式 (I) 化合物



其中

n为1到15的整数;

R¹选自自由以下项组成的组:H、C₁-C₆烷基、苯基、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-O(C=O)R⁸、-NHC(=O)R⁸、SO₂NHR⁸,以及-ONO₂;并且

R⁸为C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基(诸如优选为2-吡啶基);

前提条件是当n>3时,烃链可被-O-或-NH-中断,以及

(ii) 二氧化硅,以及

(a2) 基于所述混合物的总重量,至少10重量%的至少一种无机磷酸盐。

2. 根据权利要求1所述的贮存稳定的混合物,其中所述根据式 (I) 的化合物是丙二醇单硝酸酯。

3. 根据权利要求1或2所述的贮存稳定的混合物,其中所述至少一种无机磷酸盐选自自由以下项组成的组:磷酸钙、磷酸镁、磷酸钙钠、磷酸钙镁、磷酸铵和磷酸钠以及它们的混合物,优选地选自磷酸一钙、磷酸二钙、磷酸三钙以及它们的混合物。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的贮存稳定的混合物,其中所述无机磷酸盐与所述粉末制剂的重量比选自自50:1至1:5的范围,优选地40:1至1:2的范围,最优选地30:1至1:1或20:1至1:1的范围。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的贮存稳定的混合物,其中所述粉末制剂基本上由以下项组成:

(i) 基于所述粉末制剂的总重量,2重量%至20重量%的式 (I) 化合物,和

(iii) 基于所述粉末制剂的总重量,至少25重量%的二氧化硅,以及

(iv) 基于所述粉末制剂的总重量,10重量%至45重量%的食用油,以及

(v) 基于所述粉末制剂的总重量,0重量%至10重量%的添加剂。

6. 根据权利要求5所述的贮存稳定的混合物,其中所述粉末制剂中的所述食用油选自自由以下项组成的组:丙二醇、低芥酸菜籽油、玉米油、菜籽油、向日葵油、中链甘油三酯(MCT)和甘油,以及它们的混合物。

7. 根据权利要求5或6所述的贮存稳定的混合物,其中所述添加剂是选自自由以下项组成的组的增稠剂:树胶和/或纤维素衍生物,优选选自黄原胶、卡拉亚胶和/或乙基纤维素。

8. 根据权利要求5至7所述的贮存稳定的混合物,其中所述食用油是丙二醇。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的贮存稳定的混合物,其中所述粉末制剂基本上由以下项组成:

(i) 基于所述粉末制剂的总重量,2重量%至15重量%的丙二醇单硝酸酯,和

(ii) 基于所述粉末制剂的总重量,至少45重量%的二氧化硅,和

(iii) 基于所述粉末制剂的总重量,20重量%至40重量%的丙二醇。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的贮存稳定的混合物,其中所述混合物是基本上由(a1)和(a2)组成的预混物。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的贮存稳定的混合物,其中所述混合物是还包含以下项的预混物:

(a3) 至少一种活性成分,所述至少一种活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、痕量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物,以及任选地

(a4) 至少一种食用油,

前提条件是成分(a1)至(a4)的量总和为100重量%。

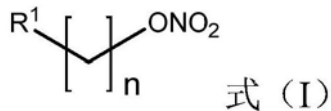
12. 根据前述权利要求中任一项所述的贮存稳定的混合物,其中所述混合物是还包含以下项的饲料产品:

(a3/1) 至少一种活性成分,所述至少一种活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、痕量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物,以及

(a3/2) 至少一种饲料成分,所述至少一种饲料成分选自粗饲料和精饲料,以及任选地

(a4) 至少一种食用油。

13. 无机磷酸盐用于增强式(I)化合物在粉末制剂中的保留的用途,



其中

n为1到15的整数,

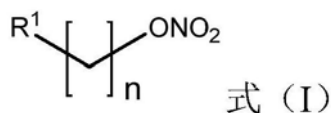
R¹选自由以下项组成的组:H、C₁-C₆烷基、苯基、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-O(C=O)R⁸、-NHC(=O)R⁸、SO₂NHR⁸,以及-ONO₂,并且

R⁸为C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基(诸如优选为2-吡啶基)

前提条件是当n>3时,烃链可被-O-或-NH-中断,

所述粉末制剂包含(i)所述根据式(I)的化合物和(ii)二氧化硅。

14. 一种改善式(I)化合物在粉末制剂中的保留的方法



其中

n为1到15的整数,

R¹选自由以下项组成的组:H、C₁-C₆烷基、苯基、-OH、-NH₂、-CN、-COOH、-O(C=O)R⁸、-NHC(=O)R⁸、SO₂NHR⁸,以及-ONO₂,并且

R⁸为C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基(诸如优选为2-吡啶基)

前提条件是当n>3时,烃链可被-O-或-NH-中断,

所述粉末制剂包含(i)所述根据式(I)的化合物和(ii)二氧化硅,

所述方法包括将所述粉末制剂与无机磷酸盐混合,前提条件是所述无机磷酸盐与所述粉末制剂的重量比为至少1。

15. 根据权利要求13所述的用途或根据权利要求14所述的方法,其中在至少4周后的保留率为至少80%,优选为至少85%,最优选为至少90%,例如特别是至少95%。

贮存稳定的混合物

[0001] 本发明涉及包含丙二醇单硝酸酯及其衍生物的贮存稳定的混合物,以及此类形式的生产和用途。

[0002] 地球周围空气的温度正在升高,该过程被称为全球变暖。减少这种变暖效应的主要焦点之一是减少排放到大气中的温室气体的量。温室气体从几个不同的天然和人工来源排放;然而,最重点的两个来源是农业产业和化石燃料工业。在农业中,反刍动物,特别是牛,是生物甲烷形成的主要贡献者,并且据估计,阻止由反刍动物形成甲烷会几乎稳定大气中的甲烷浓度。

[0003] 已报道1,3-丙二醇单硝酸酯(以下称为丙二醇单硝酸酯,或PDMN)及其衍生物在减少反刍动物的甲烷形成而不会对动物有害的方式影响微生物发酵方面非常有效(WO2012/084629)。

[0004] 然而,已经发现在传统的储存条件下,尤其是当被吸收到饲料行业中常用的标准载体体系上时,丙二醇单硝酸酯及其衍生物不能有效保留。此外,已经发现将吸收在二氧化硅上的丙二醇单硝酸酯掺入标准饲料预混物中甚至会进一步降低所述标准饲料预混物的贮存稳定性。然而,对于饲料行业而言,缺乏对常规产品形式中的活性物质的保留是非常不希望的,因为相应地,在没有不当负担(即复杂的包装、在使用前对活性物质含量的分析或过量投配)的情况下,适当的剂量是不可能的。此外,所有这些方法都会增加显著的附加使用成本,这是不容易被最终用户接受的。

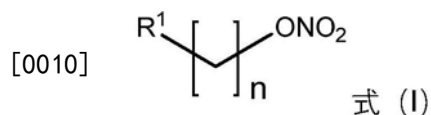
[0005] 因此,存在对这样的产品形式和方法的持续需求,所述产品形式和方法通过使得能够在一段时间内贮存而不会显著损失活性物质(即丙二醇单硝酸酯或其衍生物)而克服了上述问题。

[0006] 令人惊奇的是,现已发现将无机磷酸盐加入到吸收在二氧化硅上的丙二醇单硝酸酯的粉末制剂中,以及在将所述粉末制剂掺入矿物预混物中之后,显著增加了丙二醇单硝酸酯的保留。

[0007] 因此,在第一实施方式中,本发明涉及一种贮存稳定的混合物(I),所述贮存稳定的混合物(I)包含:

[0008] (a1) 粉末制剂(A),所述粉末制剂(A)包含

[0009] (i) 式(I)化合物



[0011] 其中

[0012] n为1到15的整数,

[0013] R¹选自自由以下项组成的组:H、C₁-C₆烷基、苯基、-OH、-NH₂、

[0014] -CN、-COOH、-O(C=O)R⁸、-NHC(=O)R⁸、SO₂NHR⁸,以及-

[0015] ONO₂,并且

[0016] R⁸为C₁-C₆烷基、苯基、吡啶基(诸如优选为2-吡啶基)

[0017] 前提条件是当 $n > 3$ 时, 烃链可被-O-或-NH-中断, 以及

[0018] (ii) 二氧化硅, 以及

[0019] (a2) 至少一种无机磷酸盐。

[0020] 在一个优选的实施方式中, 基于贮存稳定的混合物(I)的总重量, 贮存稳定的混合物(I)中的粉末制剂(A)的量为至少5重量%, 更优选地至少10重量%。更优选地, 基于贮存稳定的混合物(I)的总重量, 贮存稳定的混合物(I)中的粉末制剂(A)的量选自5重量%至85重量%的范围, 最优选地5重量%至60重量%的范围, 例如5重量%至50重量%的范围。

[0021] 在另一个优选的实施方式中, 基于贮存稳定的混合物(I)的总重量, 贮存稳定的混合物(I)中的至少一种无机磷酸盐(总计)的量为至少10重量%, 更优选地至少20重量%, 最优选地至少50重量%。更优选地, 基于贮存稳定的混合物(I)的总重量, 贮存稳定的混合物(I)中的至少一种无机磷酸盐(总计)的量选自15重量%至95重量%的范围, 最优选地40重量%至95重量%的范围, 例如50重量%至95重量%的范围。

[0022] 如本文所用的术语“贮存稳定的”是指与没有至少一种无机磷酸盐的相应混合物相比, 在根据本发明的混合物中式(I)化合物的保留得到改善。优选地, 与没有任何无机磷酸盐的相应混合物相比, 保留改善了至少10%, 更优选至少20%, 最优选至少30%。

[0023] 在本发明的所有实施方式中, 至少一种无机磷酸盐(总计)与粉末制剂的重量比(w/w)选自50:1至1:5的范围, 优选地40:1至1:2的范围, 最优选地30:1至1:1或20:1至1:1的范围。

[0024] 在本发明的另一个优选实施方式中, 无机磷酸盐与粉末制剂的重量比(w/w)为至少1, 优选为至少5, 更优选为至少10, 最优选为至少15, 例如为至少25或至少50。

[0025] 在本发明的所有实施方式中, 无机磷酸盐(总计)与式(I)化合物的重量比(w/w)为至少1, 优选地至少5, 更优选地至少10, 最优选地至少25, 例如至少50。

[0026] 甚至更有利地, 在本发明的所有实施方式中, 无机磷酸盐(总计)与式(I)化合物的重量比(w/w)选自200:1至1:1(即200份无机磷酸盐相对于1份式(I)化合物至1份无机磷酸盐相对于1份式(I)化合物)的范围, 更优选地150:1至5:1的范围, 最优选地100:1至10:1的范围, 例如特别地100:1至25:1。其他合适的范围是100:1至15:1、100:1至30:1或100:1至35:1、100:1至50:1, 以及100:1至75:1。

[0027] 如本文所用的术语“粉末制剂”是指自由流动的粉末形式固体制剂(即, 自由流动的粉末)。

[0028] 在根据本发明的粉末制剂中, 二氧化硅的量通常选自25重量%至90重量%的范围, 例如30重量%至90重量%、35重量%至90重量%或40重量%至90重量%的范围。

[0029] 在本发明的所有实施方式中, 粉末制剂(A)优选地为粉末制剂(B), 所述粉末制剂(B)包含

[0030] (i) 基于粉末制剂的总重量, 至少0.1重量%的式(I)化合物, 以及

[0031] (ii) 基于粉末制剂的总重量, 至少25重量%的二氧化硅, 以及

[0032] (iii) 基于粉末制剂的总重量, 0重量%至40重量%的食用油。

[0033] 术语“食用油”是指通常用于饲料应用的油。要用于根据本发明的粉末制剂的优选食用油是丙二醇、低芥酸菜籽油、玉米油、菜籽油、向日葵油、中链甘油三酯(MCT)、大豆油和甘油, 以及它们的混合物。要用于根据本发明的粉末制剂的最优选食用油是丙二醇。

[0034] 根据本发明的粉末制剂还可含有少量常规添加剂,所述常规添加剂通常用于制备用于饲料应用的粉末制剂。

[0035] 因此,在另一个实施方式中,本发明涉及粉末制剂(B),所述粉末制剂(B)为粉末制剂(C),所述粉末制剂(C)还包含(iv)基于制剂的总重量,0重量%至10重量%的添加剂。

[0036] 通常通过如下方法制备根据本发明的粉末制剂:在所述方法中将式(I)化合物任选地在食用油中稀释,并且进一步任选地与一种或多种添加剂混合,喷涂到二氧化硅上或与二氧化硅混合。

[0037] 或者,可以通过如下方法制备根据本发明的粉末制剂:在所述方法中式(I)化合物,任选地在食用油存在下并且进一步任选地与一种或多种添加剂混合,在适用于制备饲料产品的有机溶剂(诸如二氯甲烷)中稀释,然后将所述稀释液喷涂到二氧化硅上或与二氧化硅混合,之后蒸发所述有机溶剂。

[0038] 在一个特别有利的实施方式中,根据本发明的粉末制剂是被吸附物。

[0039] 出于本发明的目的,被吸附物特别地是这样的制备物,在所述制备物中至少10重量%,特别是至少20重量%,优选地至少30重量%,特别优选地至少40重量%,特别是至少50重量%的待吸附组分(即不含二氧化硅的被吸附物的所有成分,即式(I)化合物,以及任选地食用油和添加剂)存在于二氧化硅的内部孔体积中。载体的内部孔体积可以通过DPB(邻苯二甲酸二丁酯)方法DIN 53601测定为空隙体积。

[0040] 特别优选的是给出这样的被吸附物,所述被吸附物的至少60重量%,优选地至少70重量%,特别是至少80重量%存在于二氧化硅的内部孔体积中。

[0041] 二氧化硅是饲料和食品行业中众所周知的载体材料,并且是指无定形二氧化硅(也称为二氧化硅)的白色微球,并且可采用多种粒径。要在根据本发明的粉末制剂中使用的特别合适的二氧化硅是无定形的沉淀二氧化硅,例如在IQE Group作为Ibersil D-250,在Evonik作为Sipernat 2200或在Solvay作为Tixosil 68、从J.M.Huber Cooperation作为Zeofree 5170或从Quechen Silicon Chemical Co Ltd.作为Newsil C50购得。

[0042] 优选地,用于根据本发明的粉末制剂的二氧化硅的平均粒径 $D(v,0.5) > 200\mu\text{m}$ 。更优选地,二氧化硅的粒径选自 $200\mu\text{m}$ 至 $400\mu\text{m}$ 的范围,最优选地 $250\mu\text{m}$ 至 $380\mu\text{m}$ 的范围,甚至更优选地 $300\mu\text{m}$ 至 $360\mu\text{m}$ 的范围。

[0043] 本文给出的粒径是通过Malvern Master Sizer 2000,按照ISO13320-1中概述的关于经由激光衍射方法(激光衍射光散射)进行粒径分析的建议而测量的。在该激光衍射测量期间,聚焦激光束穿过粒子。粒子以其大小成反比的角度散射光。然后通过一系列光敏检测器来测量散射光的角强度。散射强度对照角度的关系图是用于计算粒径的信息的主要来源。为了测量根据本发明的二氧化硅,使用干粉进料器(Malvern Scirocco)。

[0044] 有利地,在根据本发明的粉末制剂中使用的二氧化硅还显示出在pH 6至8.5的范围内(作为在蒸馏水中的1%悬浮液测量),例如优选地在pH 7至8的范围内的pH。

[0045] 如本文所用的术语‘添加剂’是指通常用于制备用于饲料应用的粉末制剂的添加剂。要在根据本发明的粉末制剂中使用的优选的添加剂是增稠剂,例如特别是树胶或纤维素衍生物,例如黄原胶、卡拉亚胶和/或乙基纤维素。

[0046] 根据本发明的特别有利的粉末制剂是粉末制剂(A),所述粉末制剂(A)基本上由以下项组成的粉末制剂(D):

- [0047] (i) 基于该粉末制剂的总重量,1重量%至25重量%的式(I)化合物,和
- [0048] (ii) 基于该粉末制剂的总重量,至少20重量%的二氧化硅,以及
- [0049] (iii) 基于该制剂的总重量,5重量%至45重量%的至少一种食用油,和
- [0050] (iv) 基于该粉末制剂的总重量,0重量%至10重量%的添加剂。
- [0051] 根据本发明的甚至更有利的粉末制剂是粉末制剂(A),所述粉末制剂(A)是基本上由以下项组成的粉末制剂(E):
- [0052] (i) 基于该粉末制剂的总重量,2重量%至20重量%的式(I)化合物,和
- [0053] (ii) 基于该粉末制剂的总重量,至少25重量%的二氧化硅,以及
- [0054] (iii) 基于该粉末制剂的总重量,10重量%至45重量%的食用油,以及
- [0055] (iv) 基于该粉末制剂的总重量,0重量%至10重量%的添加剂。
- [0056] 根据本发明的特别优选的粉末制剂是粉末制剂(A),所述粉末制剂(A)是基本上由以下项组成的粉末制剂(F):
- [0057] (i) 基于该粉末制剂的总重量,2重量%至15重量%的式(I)化合物,和
- [0058] (ii) 基于该粉末制剂的总重量,至少40重量%的二氧化硅,和
- [0059] (iii) 基于该粉末制剂的总重量,20重量%至40重量%的食用油,以及
- [0060] (iv) 基于该粉末制剂的总重量,0重量%至5重量%的添加剂。
- [0061] 式(I)化合物优选在760托下的沸点低于250°C,优选地在760托下的沸点在100°C与200°C之间的范围内。
- [0062] 式(I)的化合物是已知的并且可商购获得或可以类似于例如在W02012/084629中公开的方法制备。
- [0063] 要在根据本发明的粉末制剂中使用的特别有利的式(I)化合物是这样的化合物,其中n为在3与9之间的整数,并且R¹为OH、COOH或-ONO₂,前提条件是如果n为4,则烃链可以被-NH-中断,诸如特别是式R¹-(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-ONO₂的化合物。甚至更优选的是这样的式(I)化合物,其中n为在3与9之间的整数,并且R¹为OH、COOH或-ONO₂。
- [0064] 要在根据本发明的粉末制剂中使用的甚至更有利的式(I)化合物是丙二醇单硝酸酯(CAS号:100502-66-7)、9-硝基氧基壬醇、5-硝基氧基戊酸(CAS 74754-56-6)、6-硝基氧基己酸(CAS 74754-55-5)、双(2-羟乙基)胺二硝酸酯(CAS 20830-49-3)、1,4-双-硝基氧基丁烷(CAS 3457-91-8)和1,5-双-硝基氧基戊烷(CAS 3457-92-9)。要用于根据本发明的粉末制剂的最优选的式(I)化合物是丙二醇单硝酸酯。
- [0065] 因此,根据本发明的非常具体的粉末制剂是粉末制剂(A),所述粉末制剂(A)是基本上由以下项组成的粉末制剂(G):
- [0066] (i) 基于该粉末制剂的总重量,2重量%至15重量%的丙二醇单硝酸酯,和
- [0067] (ii) 基于该粉末制剂的总重量,至少45重量%的二氧化硅,以及
- [0068] (iii) 基于该粉末制剂的总重量,20重量%至40重量%的丙二醇。
- [0069] 术语“基本上由……组成的粉末制剂”表示粉末制剂的列出的成分的所有重量%的加总加合为100重量%(即,二氧化硅的量被相应地调节),然而,附带条件是不能排除根据本发明的粉末制剂中可能存在少量的杂质或水(水分),例如以小于7重量%,优选地小于5重量%,更优选地小于3重量%的量存在,所述杂质/水(水分)是经由所使用的相应原材料或方法引入的,而不是单独加入的。

[0070] 具有本文给出的所有优选项和限定的粉末制剂(A)至(G)可以另外用本领域中的常规包衣(例如蜡或脂肪)包被。如果存在的话,则此类包衣通常以基于粉末形式的总重量,5重量%至50重量%的量施加。有利地,包衣包含滴点(Tropfpunkt)为30°C至85°C的至少一种蜡和/或至少一种脂肪。

[0071] 如本文所用的材料的滴点是指当材料在标准条件下开始熔化时的温度(以°C计)。因此,材料被加热很长时间,直到所述加热将物质状态从固态变为液态。滴点是当从材料中释放出第一滴时的温度。滴点的确定如标准规范DIN ISO 2176中所述进行。

[0072] 在本发明的上下文中用作包衣的特别合适的蜡包括由长烷基链组成的有机化合物;天然蜡(植物蜡、动物蜡),其通常是脂肪酸和长链醇的酯;以及合成蜡,其为是缺乏官能团的长链烃。

[0073] 在本发明的上下文中用作包衣的特别合适的脂肪包括多种可溶于有机溶剂并且基本上不溶于水的化合物,诸如氢化脂肪(或饱和脂肪),所述氢化脂肪(或饱和脂肪)通常是甘油和脂肪酸的三酯。合适的脂肪可以具有天然或合成来源。可以氢化(多)不饱和脂肪以获得氢化(饱和)脂肪。

[0074] 用作根据本发明的包衣的蜡和脂肪的优选示例为甘油单硬脂酸酯、巴西棕榈蜡、小烛树蜡、甘蔗蜡、棕榈酸、硬脂酸氢化棉籽油、氢化棕榈油和氢化菜籽油,以及它们的混合物。

[0075] 在一个优选的实施方式中,具有本文给出的所有优选项和限定的粉末制剂(A)至(G)没有被包被。

[0076] 根据本发明的术语“无机磷酸盐”是指适用于饲料应用的任何无机磷酸盐(无机饲料磷酸盐),例如不同形式的磷酸钙(磷酸一钙、磷酸二钙和磷酸一二钙(monocalcium phosphate)),以及磷酸镁、磷酸钙钠、磷酸钙镁、磷酸铵和磷酸钠及其混合物。

[0077] 通常,无机饲料磷酸盐是从天然岩石磷酸盐中提取的-岩石经过化学处理以使磷以优质饲料磷酸盐的形式可用于动物。

[0078] 优选地,在本发明的所有实施方式中,至少一种无机磷酸盐是磷酸一钙、磷酸二钙或磷酸三钙,例如最优选磷酸二钙。

[0079] 适用于本发明目的的可商购获得的无机磷酸盐等级是例如,可从Foodchem International Corporation购得。

[0080] 众所周知的是,根据本发明的贮存稳定的混合物(1)可含有常规用于饲料行业和/或饲料产品中的附加活性物质和/或饲料成分和/或食用油。

[0081] 因此,在另一个实施方式中,本发明涉及一种具有本文给出的所有限定和优选项的贮存稳定的混合物(1),所述贮存稳定的混合物(1)是贮存稳定的混合物(2),所述贮存稳定的混合物(2)还包含(a3)至少一种活性成分和/或至少一种饲料成分和任选地(a4)至少一种食用油。

[0082] 在一个特别有利的实施方式中,贮存稳定的混合物(1)是贮存稳定的混合物(3),所述贮存稳定的混合物(3)包含以下项:

[0083] (a1) 粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G),和

[0084] (a2) 至少一种无机磷酸盐,和

[0085] (a3) 至少一种活性成分和/或至少一种饲料成分,以及任选地

[0086] (a4) 至少一种食用油。

[0087] 在一个特别优选的实施方式中,所述至少一种活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、痕量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物。

[0088] 根据本发明的特别合适的脂溶性维生素包括维生素A、维生素D3、维生素E和维生素K(例如维生素K3)。特别合适的水溶性维生素包括维生素B12、生物素和胆碱、维生素B1、维生素B2、维生素B6、烟酸、叶酸和泛酸盐(例如D-泛酸钙),以及它们的混合物。

[0089] 根据本发明的特别合适的痕量矿物包括锰(例如以氧化锰的形式)、锌(例如以氧化锌的形式)、铁(例如以硫酸铁的形式)、铜(例如以硫酸铜的形式)、碘(例如以碘化钠形式)、硒和钴,以及它们的混合物。

[0090] 根据本发明的特别合适的巨量矿物包括钙(例如,以石灰石和钙离子的形式(磷酸氢钙、焦磷酸钙或三磷酸钙)、镁、磷和钠(例如以氯化钠的形式),以及它们的混合物。

[0091] 在一个特别优选的实施方式中,所述至少一种饲料成分选自由以下项组成的组:粗饲料和精饲料(concentrate),以及它们的混合物。

[0092] 在根据本发明的一个特别有利的实施方式中,根据本发明的贮存稳定的混合物(1)是基本上由成分(a1)和(a2)组成的预混物(1A)。

[0093] 在另一个优选的实施方式中,贮存稳定的混合物(1)是基本上由以下项组成的预混物(1B):

[0094] (a1) 基于该预混物的总重量,至少5重量%,优选5重量%至85重量%,最优选5重量%至60重量%的粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G),以及

[0095] (a2) 基于该预混物的总重量,至少10重量%,优选15重量%至95重量%,最优选40重量%至95重量%的至少一种无机磷酸盐。

[0096] 在另一个优选的实施方式中,根据本发明的贮存稳定的混合物(2)是预混物(2A),所述预混物(2A)基本上由(a1)至(a3)和任选地(a4)组成,并且其中(a3)为至少一种附加的活性成分,所述至少一种附加的活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、微量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物,前提条件是成分(a1)至(a4)的总和为100重量%。

[0097] 在另一个优选的实施方式中,贮存稳定的混合物(2)是基本上由以下项组成的预混物(2B):

[0098] (a1) 基于该预混物的总重量,至少5重量%,优选5重量%至20重量%,最优选10重量%至15重量%的粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G),以及

[0099] (a2) 基于该预混物的总重量,至少10重量%,优选15重量%至70重量%,最优选20重量%至50重量%的至少一种无机磷酸盐,以及

[0100] (a3) 基于该预混物的总重量,至少5重量%,优选20重量%至80重量%,最优选40重量%至70重量%的至少一种活性成分,所述至少一种活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、微量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物,以及

[0101] (a4) 基于该预混物的总重量,0重量%至15重量%,优选0重量%至10重量%,最优选0重量%至5重量%的至少一种食用油。

[0102] 应注意的是,除了本文给出的所有优选项之外,要在根据本发明的贮存稳定的混合物中使用的特别优选的食用油还有玉米油、菜籽油、向日葵油、低芥酸菜籽油或大豆油以

及它们的混合物,例如最优选地大豆油。

[0103] 如本文所用的术语“预混物”表示列出成分的优选均匀的混合物,所述列出成分通常用于促进活性成分均匀分散到较大的混合物中。

[0104] 术语“基本上由……组成的预混物”表示预混物的列出的成分的所有重量%的总和加起来为100重量%,然而,附带条件是不能排除根据本发明的粉末制剂中可能存在少量的杂质或水(水分),例如以小于7重量%,优选地小于5重量%,更优选地小于3重量%的量存在,所述杂质/水(水分)是经由所使用的相应原材料或方法引入的,而不是单独加入的。

[0105] 所有以上公开的预混物都可以原样使用或与饲料产品混合。

[0106] 另外,所有以上公开的预混物可用于饲料产品的生产中。

[0107] 众所周知的是,根据本发明的贮存稳定的混合物(1)也可以是饲料产品。

[0108] 因此,在另一个优选的实施方式中,根据本发明的贮存稳定的混合物(2)是基本上由(a1)至(a3)和任选地(a4)组成的饲料产品(2a),并且其中(a3)为(a3/1)至少一种附加的活性成分,所述至少一种附加的活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、痕量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物,以及(a3/2)至少一种饲料成分,所述至少一种饲料成分选自由粗饲料和精饲料组成的组。

[0109] 在另一个优选的实施方式中,贮存稳定的混合物(2)是基本上由以下项组成的饲料产品(2b):

[0110] (a1) 基于该饲料产品的总重量,至少0.001重量%,优选0.001重量%至10重量%,最优选0.001重量%至5重量%的粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G),以及

[0111] (a2) 基于该饲料产品的总重量,至少1重量%,优选1重量%至20重量%,最优选1重量%至10重量%的至少一种无机磷酸盐,以及

[0112] (a3/1) 基于该饲料产品的总重量,至少0.1重量%,优选0.5重量%至20重量%,最优选0.5重量%至10重量%的至少一种活性成分,所述至少一种活性成分选自由以下项组成的组:水溶性和/或脂溶性维生素、微量和/或巨量矿物、氨基酸,以及它们的混合物,以及

[0113] (a3/2) 基于该饲料产品的总重量,至少5重量%,优选10重量%至95重量%,优选20重量%至90重量%的至少一种饲料成分,所述至少一种饲料成分选自由以下项组成的组:粗饲料和精饲料以及它们的混合物,以及

[0114] (a4) 基于该饲料产品的总重量,0重量%至15重量%,优选0重量%至10重量%,最优选0重量%至5重量%的至少一种食用油。

[0115] 术语“粗饲料”(也称为草料)和“精饲料”是本领域技术人员众所周知的。粗饲料主要由纤维素材料组成,例如植物茎和叶(例如干草)、引种的草、原生草、绿色粗饲料、稻草、树叶等;糠(例如米糠等)以及粗纤维(例如啤酒厂副产品)。精饲料通常由常规组分组成,所述常规组分例如主要是蛋白质、淀粉和脂肪。因此,精饲料组分包括例如但不限于谷类,例如玉米、小麦、大麦、黑麦、燕麦、小麦粉等;油粕,例如大豆粕、向日葵油粕等;动物来源的饲料,例如鱼粉、肉骨粉、动物油(例如牛油、猪油、骨油等)。

[0116] 在另一个实施方式中,本发明涉及无机磷酸盐用于增强式(I)化合物在根据本发明的粉末制剂中,例如特别是在粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G)中的保留(即减少蒸发)的用途。优选地,保持率为至少70%,优选地至少80%,更优选地至少85%,最优选地至少90%,例如特别地至少95%。

[0117] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种改进式(I)化合物在根据本发明的粉末制剂中的保留(即减少蒸发)的方法,所述方法包括将粉末制剂与无机磷酸盐混合。在一个优选的实施方式中,至少一种无机磷酸盐(总计)与粉末制剂的比率(w/w)选自50:1至1:5的范围,优选地40:1至1:2的范围,最优选地30:1至1:1或20:1至1:1的范围,因为这些制剂特别适合于在贮存中有效地保留式(I)化合物。

[0118] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种改进式(I)化合物在根据本发明的粉末制剂中,例如特别是在粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G)中的保留(即减少蒸发)的方法,所述方法包括制备具有本文给出的所有限定和优选项的根据本发明的混合物或预混物的步骤。优选地,混合物/预混物表现出至少80%,优选至少85%,最优选至少90%,例如特别地至少95%的保留率。

[0119] 如本文所用的术语“保留”是指在至少4周的贮存时间内具有本文给出的所有限定和优选项的式(I)化合物的保留(重新闭合的(即,袋子已被滚压两次进行封口,然后用夹子固定)PE或铝袋;25°C;50%相对湿度(r.H.))。

[0120] 在另一个有利的实施方式中,本发明涉及一种增强在根据本发明的粉末制剂中并且具有如本文给定的所有限定和优选项的式(I)化合物在饲料产品中的保留的方法,所述方法包括将具有如本文给定的所有限定和优选项的根据本发明的混合物与饲料产品一起加入或加入到所述饲料产品中的步骤。

[0121] 在另一个实施方式中,本发明涉及一种增强包含根据本发明的粉末制剂,例如特别是粉末制剂(A)、(B)、(C)、(D)、(E)、(F)或(G)的饲料产品的贮存稳定性的方法,所述方法包括将至少一种无机磷酸盐加入到所述饲料组合物中的步骤。优选地,至少一种无机磷酸盐(总计)与粉末制剂的比率(w/w)选自50:1至1:5的范围,优选地40:1至1:2的范围,最优选地30:1至1:1或20:1至1:1的范围,因为这些制剂特别适合于在贮存期间有效地保留式(I)化合物。

[0122] 优选地,饲料产品中根据本发明的混合物的量经选择为使得式(I)化合物的量在0.01g/kg饲料产品至50g/kg饲料产品的范围内,优选在0.02g/kg饲料产品至25g/kg饲料产品的范围内,最优选在1g/kg饲料产品至10g/kg饲料产品的范围内。

[0123] 术语“饲料产品”特别是指反刍动物饲料组合物以及饲料添加剂。

[0124] 众所周知的是,如本文给出的无机磷酸盐、粉末制剂、式(I)化合物、活性物质和/或饲料成分和食用油等的所有限定和优选项也适用于如上所述的根据本发明的混合物、预混物、饲料产品、用途和方法。

[0125] 通过以下实施例来说明本发明。所有温度均以°C给出,并且所有份数和百分比均与重量有关。

实施例

[0126] 一般信息

[0127] A) HPLC法

[0128] Agilent高效液相色谱1260Infinity系统,使用Aquasil C18、150×3mm,3μm色谱柱,并在210nm处进行检测。柱温箱设定为23°C,自动进样器不受温度控制。流动相由流动相A(940mL Milli-Q-水+60mL乙腈+1mL甲磺酸)和流动相B(800mL Milli-Q-水+200mL乙腈+

1mL甲磺酸)组成,该流动相A和流动相B以梯度模式使用(0分钟:0%B,15分钟:0%B,15.5分钟:100%B,21分钟:100%B,21.5分钟:0%B,25分钟:0%B(=运行结束)),流速为0.4ml/min。

[0129] B) 包含丙二醇单硝酸酯(PF-PDMN)的粉末制剂

[0130] 在室温下,在温和搅拌下向置于烧杯上的80g二氧化硅(Newsil C50)中加入80g的20重量%的丙二醇单硝酸酯(PDMN)的丙二醇溶液。搅拌5分钟后,吸附完成,并获得了自由流动的粉末。

[0131] 实施例1:PDMN在与不同无机载体混合的PF-PDMN中的保留

[0132] 将10g PF-PDMN和90g如表1中所概述的无机载体用TURBULA®摆动式混合机(64转/分钟)混合10min,过2mm筛网,并再次混合10min以获得均质混合物(100g批次)。然后将10g的相应混合物在25°C下在受控气氛(50%r.H)下在重新闭合的PE袋中贮存1个月。之后,通过HPLC确定PDMN的剩余含量。结果(如相对于设为100%的初始值的相对浓度)列于表1中。

[0133] 表1:根据各种无机载体,PDMN在PF-PDMN中的保留

[0134]

编号	无机载体	保留率[%]
发明1	磷酸二钙	74
参考1	氯化钠	47
参考2	沸石	45
参考3	硅藻土(Kieselgur)	31

[0135] 如从表1中可以获得,与饲料行业中通常使用的其他无机载体相比,根据本发明的无机磷酸盐的使用导致活性物质的保留得到改善。