

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 159094 B

(21) Patentansøgning nr.: 0597/82

(51) Int.Cl.⁵ A 23 K 1/16

(22) Indleveringsdag: 11 feb 1982

(41) Alm. tilgængelig: 13 aug 1982

(44) Fremlagt: 03 sep 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 feb 1981 DE 3105009

(71) Ansøger: *DEGUSSA AKTIENGESSELLSCHAFT; Weissfrauenstrasse 9; 6000 Frankfurt 1, DE

(72) Opfinder: Herbert *Tanner; DE, Heidrun-Leonore *Bertram; DE, Reinhard *Richter; DE, Manfred *Spindler; DE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) **Anvendelse af vandige natrium- eller kaliummethioninatopløsninger til supplerings af blandingsfoder med methionin**

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 2556688

(57) Sammendrag:

597-82

Til supplerings af blandingsfoder med methionin anvendes der vandige natrium- eller kaliummethioninatopløsninger i stedet for fast DL-methionin. Disse er i sammenligning med fast methionin lettere at dosere og lader sig lettere blande homogent med blandingsfoderets øvrige bestanddele. Ved anvendelse i ækvimolær mængde har de den samme methioninvirkning som fast methionin.

DK 159094 B

Opfindelsen består i anvendelse af vandige natriummethioninatopløsninger med et indhold mellem 40 og 65 vægtprocent eller kaliummethioninatopløsninger med et indhold mellem 20 og 50 vægtprocent til supplerings af industrielt fremstillet blandingsfoder med methionin.

Den essentielle aminosyre methionin er gennem længere tid blevet fremstillet syntetisk i betydeligt omfang og er blevet anvendt som foderstoftilsætning, især i industrielt fremstillet blandingsfoder til fjerkræ, svin og andre nyttedyr i landbruget. Ved oplagringen og forarbejdningen af methioninet optræder der imidlertid ulemper. Krystallinsk foreliggende methionin er på forhånd ikke risledygtigt og kan klumpe sig sammen under oplagringen, hvis dette ikke undgås ved hjælp af egnede, indsatskrævende krystalliseringsbetingelser. Foreligger methioninet i pulverform, eventuelt med en tilsætning af et middel til opretholdelse af risledygtigheden, så optræder der ved håndteringen der ved alle pulverformige stoffer optrædende støvudviklingsproblemer.

Et yderligere punkt er den præcise dosering og homogene fordeling af fast methionin i blandingsfoderet. Industrielt fremstillet blandingsfoder anvendes især til ernæring af forskellige nyttedyr i landbruget, såsom fjerkræ, svin og kvæg, men også til ernæring af husdyr. Det pågældende blandingsfoder indeholder som regel alle de næringsstoffer, som er nødvendige for den pågældende dyreart, i afbalanceret og tilstrækkelig mængde. Det består af forskellige enkeltfoderstoffer, f.eks. sojaskrå, majs, andre kornsorter, møllerirestprodukter, såsom majs-gluten eller majs-glutenmel, kødmel, fiskemel, foderfedt, melasse, foderkalk, kvægsalt, samt af yderligere bestanddele af vegetabilsk, animalsk eller mineralsk oprindelse. Endvidere indeholder blandingsfoder stoffer, som tilsættes til forbedring af blandingsfoderets ernæringsfysiologiske virkning. Hertil regnes aminosyrer, såsom methionin, samt vitaminer, mineralstoffer, sporelementer og konserveringsmidler.

Blandingsfoderets sammensætning er underkastet ændringer alt efter udbud og pris på bestanddelene. På denne baggrund udformes den pågældende sammensætning dog således, at næringsstofindholdet svarer til dyrenes behov til enhver tid.

Industrielt fremstillet blandingsfoder til slagtekyllinger, læggehøns og fedesvin kan eksempelvis udvises den i den efterfølgende tabel 1 angivne sammensætning:

10

Tabel 1

Sammensætning af industrielt fremstillet blandingsfoder til slagtekyllinger, læggehøns og fedesvin (eksempler).

Råstof	Foder til slagtekyl- linger	Foder til læggehøns	Foder til fedesvin
	Andel i %	Andel i %	Andel i %
Sojaskrå	33,6	15,2	3,4
Majs	30,2	25,0	73,7
Hvede	10,0	14,7	-
Hvedeklid	1,3	15,0	12,0
Majsglutenfoder	-	2,8	-
Solsikkeskrå	-	-	6,0
Lucernegrønmeal	-	2,0	-
Tapioka	10,0	10,0	-
Kødmel	-	-	2,0
Kødbenmeal	3,0	-	-
Dyrekropsmel	3,0	-	-
Melasse	-	3,0	-
Foderfedt	7,0	0,8	-
Dicalciumphosphat/ phosphorsur kalk	0,46	0,98	0,56
Kulsur foderkalk	0,47	9,45	1,33
Kvægsalt, ioderet	0,24	0,36	0,36
DL-Methionin	0,223	0,157	0,031
L-Lysin . HCl	-	-	0,161
Mineralstoffer, sporelementer, vitaminer og andre tilsætningsstoffer	til 100%	til 100%	til 100%

De forskellige enkeltfoderstoffer og tilsætningsstoffer foreligger til at begynde med som enkeltbestanddele. Alt efter beskaffenhed må de forberedes, f.eks. ved formaling, grutning, tørring eller rensning. Har de enkelte bestanddele den nødvendige beskaffenhed, foretages den egentlige blandingsproces i et dertil egnet blandingsanlæg. De enkelte blandingspartier er herved forskellige alt efter anlæggets størrelse. Til opnåelse af en homogen blanding kræves en tilstrækkelig blandingsnøjagtighed. For bestanddele, der kun foreligger i en ringe koncentration i det færdige blandingsfoder, er fremstillingen af en tilsvarende mere koncentreret forblanding uomgængelig. Ved supplerings af blandingsfoder med methionin anvendes lave koncentrationer i størrelsesordenen fra 0,01 til 1,0 vægt%. Også hertil er fremstillingen af en særlig forblanding, der indeholder methioninet i en tilsvarende højere koncentration, uomgængelig til opnåelse af en homogen fordeling i blandingsfoderet.

Da det frie methionin, der udnyttes af organismen på samme måde som det ved enzymatisk proteinhydrolyse frigivne methionin, kun er lidt opløseligt i vand, har anvendelsen af flydende vandige formuleringer til supplerings af industrielt fremstillet blandingsfoder med methionin hidtil ikke været mulig.

Nu har det imidlertid vist sig, at vandige opløsninger af natrium- eller kaliummethioninat overraskende har den samme methioninvirkning som fast methionin ved anvendelse af disse som foderstoftilsætning, såfremt de tilsættes i ækvimolær mængde.

Disse vandige opløsninger af natrium- og kaliumsaltene af DL-methionin har den fordel over for fast methionin, at de også kan doseres præcist i små mængder. Som flydende formuleringer nødvendiggør de ved supplerings af blandingsfoder med methionin ikke fremstillingen af en ellers uomgængelig forblanding, der indeholder methioninet i en tilsvarende højere koncentration. De kan tværtimod direkte blandes homogent i den fastlagte kon-

centration, f.eks. ved forstøvning i et blandekammer, med de i den ønskede koncentration allerede foreliggende øvrige bestanddele af blandingsfoderet.

Til den tilstræbte forbedring af proteinets biologiske værdi i det pågældende blandingsfoder kræves en tilsætning af de vandige opløsninger af natrium- eller kaliummethioninat, alt efter deres koncentration, i mængder fra 0,01 til 5,0 vægt%, beregnet på det færdige blandingsfoders vægt.

10 I US-patentskrift nr. 2.556.688 er der ganske vist beskrevet vandige opløsninger, som indeholder natriummethioninat eller natriummethioninat og methionin. Koncentrationen af natriummethioninatet andrager imidlertid maksimalt 3,80 g pr. 100 ml vand (jfr. tabellen i 15 spalte 2). Desuden anføres det i spalte 1, linie 11-15, at erstatningen af methionin med de opløselige alkalimetalsalte af methionin i vandige opløsninger er utilfredsstillende som følge af disse opløsningers høje pH-værdi. På denne baggrund kan man ikke uden videre nå til an- 20 vendelsen ifølge den foreliggende opfindelse. Bemærkes skal det også, at US-patentskriftet omhandler et farmaceutisk methioninpræparat, der ifølge spalte 2, linie 39-42, finder anvendelse til injektion i blodstrømmen hos mennesker, en anvendelse der ligger langt fra anvendelsen 25 ifølge den foreliggende opfindelse.

Som det vil fremgå, anvendes der ifølge opfindelsen opløsninger, hvis indhold af natriummethioninat er på mellem 40 og 65 vægt%, eller opløsninger, hvis indhold af kaliummethioninat er på 30 mellem 20 og 50 vægt%. Sådanne opløsninger kan opnås ved opløsning af methionin i ækvivalente mængder natronlud eller kalilud. På særlig fordelagtig vis kan de også opnås direkte ved forsæbning af 5-(β -methylmercaptoethyl)-hydantoin med 1,1 til 6 ækvivalenter natriumhydroxid 35 og/eller natriumcarbonat, eller med 1,1 til 6 ækvivalenter kaliumhydroxid og/eller kaliumcarbonat. De ved forsæbningen ligeledes dannede reaktionsprodukter ammoniak og carbondioxid kan kvantitativt fjernes ved forhøjet

- temperatur. Ved forsæbningen dannes der imidlertid også natriumcarbonat eller kaliumcarbonat, i almindelighed mindst et halvt til et mol pr. mol methioninat. Foretages forsæbningen af hydantoinet med kaliumhydroxid og/
- 5 eller kaliumcarbonat, da kan den vandige opløsning, der bliver tilbage efter uddrivningen af ammoniak og carbon-dioxid, for det meste anvendes direkte til suppleringsblandingsfoder. Det deri indeholdte kaliumcarbonat er let opløseligt i vand og forstyrrer ikke.
- 10 Foretages forsæbningen af hydantoinet med natriumhydroxid og/eller natriumcarbonat, kan det natriumcarbonat, der er indeholdt i den vandige opløsning, som bliver tilbage efter uddrivningen af ammoniak og carbon-dioxid, give anledning til forstyrrelser på grund af dets
- 15 i sammenligning med kaliumcarbonat betragteligt ringere vandopløselighed. Det har nemlig tilbøjelighed til delvis at udkrystallisere ved længere tids lagring, især ved lave temperaturer. Det er derfor anbefalelsesværdigt allerede at fraskille natriumcarbonatet i så høj grad
- 20 som muligt fra den rå forsæbningsblanding.

Dette kan eksempelvis ske på en sådan måde, at

man afdestillerer vand fra den rå forsæbningsblanding, indtil natriummethioninatindholdet andrager 40 til 65 vægt%, og fraskiller det udfældede natriumcarbonat efter afkøling. En anden mulighed består deri, at man afkøler 5 den rå forsæbningsblanding til ca. 0°C, fraskiller det udfældede natriumcarbonat og først derpå afdestillerer vand, indtil opløsningens natriummethioninatindhold andrager 40 til 65 vægt%. I begge tilfælde kan man begünstige og fuldstændiggøre fraskillelsen af natriumcarbonat 10 derved, at man før dets fraskillelse tilsætter methanol eller ethanol og eventuelt omrører et stykke tid.

Slutteligt kan der også fremstilles vandige opløsninger af natrium- eller kaliummethioninat, som er praktisk 15 talt frie for fremmede salte, idet man forsæber 5-(β -methylmercaptoethyl)-hydantoin med en blanding af 1 ækvivalent natrium- eller kaliumhydroxid og 2 ækvivalenter calciumoxid eller -hydroxid, hver beregnet på det anvendte hydantoin, fraskiller det udfældede calciumcarbonat 20 efter endt forsæbning og inddamper den tilbageblivende vandige natrium- eller kaliummethioninatopløsning til uddrivning af det indeholdte ammoniak, indtil det ønskede indhold af natrium- eller kaliummethioninat er opnået.

25 Gennem de efterfølgende eksempler belyses opfindelsen nærmere. Alle procentangivelser er i vægt% med mindre andet er angivet.

Eksempel 1

3 uger gamle hanrotter fik a) en methioninfattig 30 ration, b) den methioninfattige ration med tilsætning af 0,198% af en 56,0% vandig natriummethioninatopløsning, c) den methioninfattige ration med tilsætning af 0,315% af en 40% vandig kaliummethioninatopløsning og d) den methioninfattige ration med tilsætning af 0,1% fast DL- 35 methionin.

Den pågældende anvendte methioninfattige ration bestod af følgende bestanddele:

Sammensætning af rationen (%):

	Sojaskrå	22,0
	Stivelse, DAB 6	53,0
	Saccharose	10,0
5	Sojaolie	3,0
	Cellulose	4,0
	Mineralstof- og spor- elementblanding	6,0
	Vitaminblanding	2,0
10	Rationens råproteinindhold var 10%.	
	Det analyserede aminosyreindhold androg (%):	
	Methionin	0,12
	Cystin	0,19
	Methionin + cystin	0,31
15	Lysin	0,68

De ca. 3 uger gamle hanrotter (stamme SIV 50) med en vægt på ca. 50 g inddeltes i 4 grupper på 8 dyr. Dyrene holdtes enkeltvis i bure ved en rumtemperatur på 21°C ($\pm 1^\circ\text{C}$). Hovedforsøget forløb i 28 dage. Vægt og foder-
20 optagelse konstateredes ugentligt.

I tabel 2 er resultaterne for vægt, tilvækst og foderoptagelse angivet:

Tabel 2

Methioninvirkning af vandige natriummethioninat- og kaliummethioninatopløsninger på rotter.

Gruppe (hver n=8)	Kost	Begyndelses- vægt (g)	Slut- vægt (g)	Tilvækst (g)	Foderoptagelse (g)
1	Methioninfattig basalkost (BR)	50,3	154,8	104,5	435,7
2	BR + 0,10% met (0,198% af en 56,0% vandig opløsning af natriummethioninat)	48,3	210,0	161,7	496,2
3	BR + 0,10% met (0,315% af en 40,0% vandig opløsning af kaliummethioninat)	49,6	211,7	162,1	501,6
4	BR + 0,10% met (Indhold 99,5%)	53,9	216,4	162,5	508,4

Resultaterne viser, at vandige opløsninger af natrium- eller kaliummethioninat ved den omhandlede anvendelse har den samme methioninvirkning som fast methionin, såfremt der anvendes ækvimolære mængder.

5

Eksempel 2

Virkningen af en vandig opløsning af natriummethioninat (51,7%) og en vandig opløsning af kaliummethioninat (37,3%) afprøvedes på hanlige og hunlige kyllinger af racen "Shaver Starbro" i et tre uger langt batteri-
10 forsøg.

Som basalkost anvendtes en krystallinsk aminosyrediæt, som indeholdt alle næringsstoffer i en defineret, behovsrigtig sammensætning, og som er særlig egnet til at erkende forskelle i tilsatte stoffers virkning (J.
15 Nutr. 110, 959 (1980)).

Denne basalkost var sammensat på følgende måde:

Tabel 3

Sammensætning af basalkosten.

Basalkost	%	Aminosyreblanding	%
20 Majsstivelse	58,7	L-Arginin	0,95
Majsolie	10,0	L-Histidin	0,33
Cellulose	3,7	L-Lysin . HCl	1,14
Aminosyreblanding	19,5	L-Tyrosin	0,45
Vitamin-mineral- 25 stofblanding*	1	L-Tryptophan	0,15
NaHCO ₃	1,5	L-Phenylalanin	0,50
CaCO ₃	1	L-Threonin	0,65
CaHPO ₄ . 2H ₂ O	2,8	L-Leucin	1,00
K ₂ HPO ₄	0,9	L-Isoleucin	0,60
30 NaCl	0,88	L-Valin	0,69
		Glycin	0,60
		L-Prolin	0,40
		L-Glutaminsyre	12,00
Total	100	Total	19,46

35 *Vitamin-mineralstofblandingen indeholdt følgende bestanddele pr. kg foder:

80 mg thiamin, 100 mg niacin, 16 mg riboflavin, 10 mg D-pantothen-syre, 2000 mg cholinchlorid, 5 mg pyridoxin, 4 mg folsyre, 0,6 mg biotin, 20 mg DL- α -tocopherolacetat, 100 mg inositol, 2 mg para-aminobenzoesyre, 5 mg menadi-
 5 on, 250 mg ascorbinsyre, 0,02 mg vitamin B₁₂, 10.000 I.E.retinylacetat, 600 I.C.E.cholecalciferol, 125 mg antioxidant, 3500 mg MgSO₄.7H₂O, 650 mg MnSO₄.H₂O, 500 mg jerncitrat, 150 mg ZnSO₄.H₂O, 20 mg CuSO₄.5H₂O, 9 mg Na₂MoO₄.2H₂O, 9 mg H₃BO₃, 40 mg KJ, 1 mg CoSO₄.7H₂O og
 10 2 mg Na₂SeO₃.

Til denne basalkost sættes 0,4, 0,5 og 0,6% af krystallinsk DL-methionin eller af de methioninækvivalente mængder af de vandige opløsninger af natriummethioninat og kaliummethioninat. Hver forsøgsgruppe bestod af 72
 15 dyr (6 gentagelser for hver 12 dyr). Dyrene fik foderet i form af mel ad libitum. De fik til stadighed vand til rådighed fra automater. Målte forsøgskriterier var kropsvægt, foderoptagelse, såvel som foderudnyttelse.

Ved forsøgets begyndelse var handyrene 5 og hun-
 20 dyrene 6 dage gamle.

Resultaterne efter 21 forsøgsdage er opført i tabel 4:

Tabel 4

Gennemsnitlig vægtforøgelse, foderoptagelse og foderudnyttelse efter 21 forsøgsgs dage.

Forsøgsgruppe	Tilvækst (g/dyr)	Foderoptagelse (g/dyr)	Foderudnyttelse (kg foder/kg tilvækst)
I 0,40% methionin	222	544	2,45
II 0,50% methionin	386	741	1,92
III 0,60% methionin	484	830	1,72
IV 0,40% methionin (0,88% af en 51,7% natriummethioninat- opløsning)	219	523	2,39
V 0,50% methionin (1,11% af en 51,7% natriummethioninat- opløsning)	368	710	1,93
VI 0,60% methionin (1,33% af en 51,7% natriummethioninat- opløsning)	462	796	1,74
VII 0,40% methionin (1,35% af en 37,3% kaliummethioninat- opløsning)	220	530	2,41
VIII 0,50% methionin (1,69% af en 37,3% kaliummethioninat- opløsning)	376	729	1,94

Tabel 4 (fortsat)

Gennemsnitlig vægtforøgelse, foderoptagelse og foderudnyttelse efter 21 forsøgsgsdage.

Forsøgsgruppe	Tilvækst (g/dyr)	Foderoptagelse (g/dyr)	Foderudnyttelse (kg foder/kg tilvækst)
IX 0,60% methionin (2,03% af en 37,3% kaliummethioninat- opløsning)	472	821	1,74

Den særlige fordel, som den i eksempel 2 anvendte ration har, består dæri, at man særligt tydeligt og signifikant kan fastslå de forskelle i den ernæringsfysiologiske virkning, som muligvis findes mellem de forskellige tilsætningsstoffer. Herved blev de på landbrugsnyttedyrene målte ydelsesparametre vægtforøgelse, foderoptagelse og foderudnyttelse lagt til grund som kriterier. Resultatet viser, at man ved den omhandlede anvendelse af vandige natriummethioninat- og kaliummethioninatopløsninger forbedrer foderets proteinværdi på samme måde som ved supplering med ækvimolære mængder fast methionin. I intet tilfælde fastsloges der signifikante forskelle.

15

P A T E N T K R A V

Anvendelse af vandige natriummethioninatopløsninger med et indhold mellem 40 og 65 vægtprocent eller kaliummethioninatopløsninger med et indhold mellem 20 og 50 vægtprocent til supplering af industrielt fremstillet blandingsfoder med methionin.