

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043143**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.04.26**

**(21)** Номер заявки  
**202091465**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2018.12.17**

**(51)** Int. Cl. *A61K 31/04* (2006.01)  
*A23K 20/105* (2016.01)  
*A23K 20/111* (2016.01)  
*A23K 20/132* (2016.01)  
*A23K 20/10* (2016.01)  
*A23K 20/20* (2016.01)  
*A23K 20/22* (2016.01)  
*A23K 20/24* (2016.01)  
*A23K 20/28* (2016.01)  
*A23K 50/10* (2016.01)  
*A23K 30/00* (2016.01)

**(54) УСТОЙЧИВЫЕ ПРИ ХРАНЕНИИ СМЕСИ**

**(31)** 17207905.5

**(32)** 2017.12.18

**(33)** EP

**(43)** 2020.09.15

**(86)** PCT/EP2018/085191

**(87)** WO 2019/121508 2019.06.27

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
ДСМ АйПи АССТЕС Б.В. (NL)

**(72)** Изобретатель:  
**Бруннер Доминик Йозеф, Клазодонте  
Лауре, Гадьен Мартен Рето, Шюпфер  
Роланд (CH)**

**(74)** Представитель:  
**Фелицына С.Б. (RU)**

**(56)** JESSIE GUYADER ET AL.: "Redirection of Metabolic Hydrogen by Inhibiting Methanogenesis in the Rumen Simulation Technique (RUSITEC)", FRONTIERS IN MICROBIOLOGY, vol. 8, 14 March 2017 (2017-03-14), XP055447683, DOI: 10.3389/fmicb.2017.00393, page 2, column 1, paragraph 1 - page 3, column 2, paragraph 1; table 1, page 11, column 2, paragraph 2

A. ROMERO-PÉREZ ET AL.: "Sustained reduction in methane production from long-term addition of 3-nitrooxypropanol to a beef cattle diet", JOURNAL OF ANIMAL SCIENCE, vol. 93, № 4, 1 April 2015 (2015-04-01), pages 1780-1791, XP055447651, DOI: 10.2527/jas2014-8726, abstract; page 1781, column 1, paragraph 3 - page 1782, column 1, paragraph 2; table 1, page 1785, column 2, paragraph 2 - page 1787, column 2, paragraph 1, page 1790, column 1, paragraph 3 - paragraph 4

J. HAISAN ET AL.: "The effects of feeding 3-nitrooxypropanol on methane emissions and productivity of Holstein cows in mid lactation", JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, vol. 97, № 5, 1 May 2014 (2014-05-01), pages 3110-3119, XP055308189, US, ISSN: 0022-0302, DOI: 10.3168/jds.2013-7834, abstract; page 3111, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 2; table 1

**(57)** Изобретение относится к улучшенному составу пропандиолмононитрата и его производных, а также к производству таких составов.

**B1**

**043143**

**043143 B1**

Настоящее изобретение относится к устойчивым при хранении смесям, содержащим пропандиолмононитрат и его производные, а также к производству и применению таких форм.

Процесс возрастания температуры окружающего землю воздуха называют глобальным потеплением. Одним из главных объектов пристального внимания в отношении снижения этого термического эффекта является проблема уменьшения количества парниковых газов, выпускаемых в атмосферу. Парниковые газы выделяются рядом различных источников, как естественных, так искусственных, однако двумя источниками, имеющими особое значение, являются отрасли сельского хозяйства и ископаемого топлива. В сельском хозяйстве жвачные животные и, в частности, крупный рогатый скот являются основными факторами вклада в биогенное образование метана, и по оценкам предотвращение образования метана от жвачных животных почти полностью стабилизировало бы атмосферные концентрации метана.

Как сообщалось, 1,3-пропандиолмононитрат (в дальнейшем упоминаемый как пропандиолмононитрат, соответственно, PDMN) и его производные показали высокую эффективность в снижении образования метана у жвачных животных, не оказывая при этом какого-либо воздействия на микробиологическую ферментацию, которое могло бы оказаться вредным для животного (WO 2012/084629).

Однако было обнаружено, что пропандиолмононитрат и его производные не могут эффективно храниться при стандартных условиях, в частности при абсорбировании их стандартными системами-носителями, обычно используемыми в области производства кормов. Кроме того, было обнаружено, что включение в стандартные кормовые премиксы пропандиолмононитрата, абсорбированного на диоксиде кремния, еще больше снижает устойчивость этого вещества при хранении. Однако неспособность сохранять активное вещество очень нежелательна, поскольку, соответственно, невозможно оказывается обеспечение подходящей дозировки без дополнительных неоправданных затрат, таких как затраты на сложную упаковку, на анализ содержания активного вещества перед применением или на вынужденное превышение заданных норм расхода. Кроме того, все эти способы приводят к значительным дополнительным эксплуатационным расходам, принять которые конечный пользователь не всегда готов.

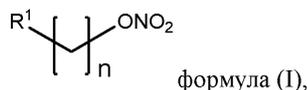
Таким образом, имеется постоянная потребность в продуктовых формах и способах, которые преодолевали бы вышеупомянутые проблемы, обеспечивая возможность хранения активного вещества, то есть пропандиолмононитрата и его соответствующих производных, на протяжении длительного времени без значительных потерь.

Теперь неожиданно было обнаружено, что добавление неорганического карбоната к порошкообразному составу пропандиолмононитрата, абсорбированного на диоксиде кремния, в том числе и после его включения в минеральный премикс, значительно улучшило сохранение пропандиолмононитрата.

Таким образом, в первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к устойчивой при хранении смеси (I), содержащей

(a1) порошкообразный состав (A), содержащий

(i) соединение формулы (I)



в которой n является целым числом от 1 до 15;

R<sup>1</sup> выбирается из группы, состоящей из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, фенила, -OH, -NH<sub>2</sub>, -CN, -COOH, -O(C=O)R<sup>8</sup>, -NHC(=O)R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>8</sup> и -ONO<sub>2</sub>; и

R<sup>8</sup> является C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилом, фенилом, пиридилом, таким как предпочтительно 2-пиридил,

при условии, что когда n>3, углеводородная цепь может быть прервана группами -O- или -NH-, и

(ii) диоксид кремния; а также

(a2) по меньшей мере один неорганический карбонат.

В одном предпочтительном варианте осуществления количество порошкообразного состава (A) в устойчивой при хранении смеси (I) составляет по меньшей мере 5 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 10 мас.% от общей массы устойчивой при хранении смеси (I). Более предпочтительно количество порошкообразного состава (A) в устойчивой при хранении смеси (I) выбирается в диапазоне от 5 до 85 мас.%, наиболее предпочтительно в диапазоне от 5 до 60 мас.%, таком как диапазон от 5 до 50 мас.% от общей массы устойчивой при хранении смеси (I).

В следующем предпочтительном варианте осуществления количество по меньшей мере одного неорганического карбоната (общее) в устойчивой при хранении смеси (I) составляет по меньшей мере 10 мас.%, более предпочтительно по меньшей мере 20 мас.%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 50 мас.% в расчете на общую массу устойчивой при хранении смеси (I). Более предпочтительно количество по меньшей мере одного неорганического карбоната в устойчивой при хранении смеси (I) выбирается в диапазоне от 15 до 95 мас.%, наиболее предпочтительно в диапазоне от 40 до 95 мас.%, таком как диапазон от 50 до 95 мас.% в расчете на общую массу устойчивой при хранении смеси (I).

Термин "устойчивый при хранении" для целей настоящего изобретения относится к улучшенному сохранению соединения формулы (I) в смеси согласно настоящему изобретению по сравнению с соответствующей смесью без по меньшей мере одного неорганического карбоната. Предпочтительно сохра-

нение улучшается по меньшей мере на 10%, более предпочтительно по меньшей мере на 20%, наиболее предпочтительно по меньшей мере на 30% по сравнению с соответствующей смесью без какого-либо неорганического карбоната.

Во всех вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение (мас./мас.) по меньшей мере одного неорганического карбоната (общее) к порошкообразному составу предпочтительно выбирается в диапазоне от 50:1 до 1:5, предпочтительно в диапазоне от 40:1 до 1:2, наиболее предпочтительно в диапазоне от 30:1 до 1:1 или от 20:1 до 1:1.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения массовое отношение (мас./мас.) неорганического карбоната к порошкообразному составу составляет по меньшей мере 1, предпочтительно по меньшей мере 5, более предпочтительно по меньшей мере 10, наиболее предпочтительно по меньшей мере 15, например по меньшей мере 25 или по меньшей мере 50.

Во всех вариантах осуществления настоящего изобретения предпочтительно массовое отношение (мас./мас.) неорганического карбоната к соединению формулы (I) составляет по меньшей мере 1, предпочтительно по меньшей мере 5, более предпочтительно по меньшей мере 10, наиболее предпочтительно по меньшей мере 25, например по меньшей мере 50.

Еще более предпочтительно во всех вариантах осуществления настоящего изобретения массовое отношение (мас./мас.) неорганического карбоната к соединению формулы (I) выбирается в диапазоне от 200:1 до 1:1 (т.е. от 200 частей неорганического карбоната к 1 части соединения формулы (I) до 1 части неорганического карбоната к 1 части соединения формулы (I)), более предпочтительно в диапазоне от 150:1 до 5:1, наиболее предпочтительно в диапазоне от 100:1 до 10:1, таким как, в частности, от 100:1 до 25:1. Более подходящими диапазонами являются от 100:1 до 15:1, от 100:1 до 30:1 или от 100:1 до 35:1, от 100:1 до 50:1, а также от 100:1 до 75:1.

Термин "порошкообразный состав" для целей настоящего изобретения относится к твердым составам в порошкообразной форме, которые способны свободно течь (т.е. являются свободнотекучими порошками).

Количество диоксида кремния в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению обычно выбирается в диапазоне от 25 до 90 мас.%, таким как диапазон от 30 до 90 мас.%, от 35 до 90 мас.% или от 40 до 90 мас.%.

Во всех вариантах осуществления настоящего изобретения порошкообразный состав (A) предпочтительно представляет собой порошкообразный состав (B), содержащий

(i) по меньшей мере 0,1 мас.% соединения формулы (I) в расчете на общую массу порошкообразного состава;

(ii) по меньшей мере 25 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава; и

(iii) от 0 до 40 мас.% пищевого масла в расчете на общую массу порошкообразного состава.

Термин "пищевое масло" относится к маслам, обычно используемым в кормовых применениях. Предпочтительными для применения в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению пищевыми маслами являются пропиленгликоль, масло канолы, кукурузное масло, рапсовое масло, подсолнечное масло, среднецепочечные триглицериды (МСТ), соевое масло и глицерин, а также их смеси. Наиболее предпочтительным для применения в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению пищевым маслом является пропиленгликоль.

Порошкообразные составы согласно настоящему изобретению могут, кроме того, содержать небольшие количества стандартных добавок, обычно используемых при приготовлении порошкообразных составов для кормовых применений.

Поэтому в одном следующем варианте осуществления настоящее изобретение относится к порошкообразным составам (B), которые являются порошкообразными составами (C), дополнительно содержащими добавку (iv) в количестве от 0 до 10 мас.% в расчете на общую массу состава.

Порошкообразный состав согласно настоящему изобретению обычно получают способом, при котором соединение формулы (I), необязательно разбавляемое пищевым маслом и, кроме того, необязательно смешанное с добавкой(ами), напыляется на или примешивается к диоксиду кремния.

В альтернативном варианте порошкообразные составы согласно настоящему изобретению могут быть получены способом, при котором соединение формулы (I), необязательно в присутствии пищевого масла и, кроме того, необязательно смешанное с добавкой(ами), растворяется в органическом растворителе, подходящем для приготовления кормовых продуктов, таким как, например, дихлорметан, и затем данный раствор распыляется на или примешивается к диоксиду кремния, что сопровождается испарением органического растворителя.

В особенно предпочтительном варианте осуществления порошкообразные составы согласно настоящему изобретению являются адсорбатами.

Для целей настоящего изобретения адсорбаты являются, в частности, препаратами, в которых по меньшей мере 10 мас.%, в частности по меньшей мере 20 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 30 мас.%, особенно предпочтительно по меньшей мере 40 мас.%, в частности по меньшей мере 50 мас.% предназначенных для адсорбирования компонентов (т.е. все компоненты адсорбата за исключением ди-

оксида кремния, т.е. соединение(ия) формулы (I) и необязательно пищевое масло и добавки) присутствуют во внутреннем объеме порового пространства диоксида кремния. Внутренний объем порового пространства носителя может быть определен как объем пустот способом DIN 53601 с применением DPB (дибутилфталат).

Особое предпочтение отдается адсорбатам, из которых по меньшей мере 60 мас.%, предпочтительно по меньшей мере 70 мас.%, в частности по меньшей мере 80 мас.% присутствуют во внутреннем объеме порового пространства диоксида кремния.

Диоксид кремния известен в кормовой и пищевой промышленности как материал-носитель и представляет собой белые микросферы аморфного диоксида кремния (также называемого кремнезем), и доступен в широком разнообразии размеров частиц. Особенно подходящим для применения в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению диоксидом кремния является аморфный осажденный диоксид кремния, например, доступный как Ibersil D-250 от IQE Group, как Sipernat 2200 от Evonik или Tixosil 68 от Solvay, Zeofree 5170 от J.M. Huber Cooperation или Newsil C50 от Quechen Silicon Chemical Co Ltd.

Предпочтительно диоксид кремния, который применяется в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению, имеет средний размер частиц  $D(v, 0,5) > 200$  мкм. Более предпочтительно размер частиц диоксида кремния выбирается в диапазоне от 200 до 400 мкм, наиболее предпочтительно в диапазоне от 250 до 380 мкм, еще более предпочтительно в диапазоне от 300 до 360 мкм.

Представленные здесь данные по размерам частиц получены с помощью установки Malvern Master Sizer 2000 в согласии с рекомендациями, представленными в ISO13320-1 в отношении проведения гранулометрического анализа методами лазерной дифракции (дифракционное рассеяние лазерного излучения). Во время такого измерения с использованием лазерной дифракции частицы проходят через сфокусированный луч лазера. Частицы рассеивают свет под углом, который является обратно пропорциональным их размеру. Угловое распределение интенсивности рассеяния света затем измеряется с помощью серии светочувствительных детекторов. Диаграмма интенсивности рассеяния в соотношении с углом представляет собой первичный источник информации, используемый для вычисления размера частиц. Для проведения измерений на диоксиде кремния согласно настоящему изобретению применялось подающее устройство для сухих порошкообразных материалов (Malvern Scirocco).

Предпочтительно диоксид кремния, который применяется в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению, показывает рН в диапазоне от 6 до 8,5 (при измерениях в виде 1% суспензии в дистиллированной воде), предпочтительно в таком, как диапазон рН 7-8.

Термин "добавка" для целей настоящего изобретения относится к добавкам, обычно используемым в приготовлении порошкообразных составов для кормовых применений. Предпочтительные добавки, применяемые в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению, представлены загущающими агентами, такими как, в частности, камеди или производные целлюлозы, например ксантановая камедь, камедь караяя и/или этилцеллюлоза.

Особенно предпочтительные порошкообразные составы согласно настоящему изобретению представляют собой порошкообразные составы (A), которые являются порошкообразными составами (D), состоящими по существу из

- (i) от 1 до 25 мас.% соединения формулы (I) в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (ii) по меньшей мере 20 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (iii) по меньшей мере одного пищевого масла в количестве от 5 до 45 мас.% в расчете на общую массу состава; и
- (iv) от 0 до 10 мас.% добавки в расчете на общую массу порошкообразного состава.

Еще более предпочтительными порошкообразными составами согласно настоящему изобретению являются порошкообразные составы (A), которые представляют собой порошкообразные составы (E), состоящие по существу из

- (i) от 2 до 20 мас.% соединения формулы (I) в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (ii) по меньшей мере 25 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (iii) от 10 до 45 мас.% пищевого масла в расчете на общую массу порошкообразного состава; и
- (iv) от 0 до 10 мас.% добавки в расчете на общую массу порошкообразного состава.

Особенно предпочтительным порошкообразным составом согласно настоящему изобретению является порошкообразный состав (A), который представляет собой порошкообразные составы (F), состоящие по существу из

- (i) от 2 до 15 мас.% соединения формулы (I) в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (ii) по меньшей мере 40 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (iii) от 20 до 40 мас.% пищевого масла в расчете на общую массу порошкообразного состава; и
- (iv) от 0 до 5 мас.% добавки в расчете на общую массу порошкообразного состава.

Соединения формулы (I) предпочтительно имеют точку кипения ниже 250°C при 760 Торр, пред-

почтительна температура кипения в диапазоне от 100 до 200°C при 760 Торр.

Соединения формулы (I) известны и либо коммерчески доступны, либо могут быть получены с использованием способов, аналогичным тем, которые раскрыты, например, в WO 2012/084629.

Соединения формулы (I), особенно предпочтительные для применения в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению, являются соединениями, в которых  $n$  представлено целым числом от 3 до 9, а  $R^1$  является OH, COOH или  $-ONO_2$  при условии, что если  $n$  равно 4, углеводородная цепь может быть прервана группой  $-NH-$ , как, например, в соединении формулы  $R^1-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-ONO_2$ . Еще более предпочтительны соединения формулы (I), в которых  $n$  является целым числом от 3 до 9, а  $R^1$  представляет собой OH, COOH или  $-ONO_2$ .

Еще более предпочтительными для применения в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению являются такие соединения формулы (I), как пропандиолмононитрат (CAS № 100502-66-7), 9-нитрооксинанол, 5-нитроксипентановая кислота (CAS 74754-56-6), 6-нитроксигексановая кислота (CAS 74754-55-5), бис(2-гидроксиэтил)аминдинитрат (CAS 20830-49-3), 1,4-бис-нитрооксибутан (CAS 3457-91-8) и 1,5-бис-нитроксипентан (CAS 3457-92-9). Наиболее предпочтительным для применения в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению соединением формулы (I) является пропандиолмононитрат.

Так, конкретным порошкообразным составом согласно настоящему изобретению является порошкообразный состав (A), который представляет собой порошкообразные составы (G), состоящие по существу из

- (i) от 2 до 15 мас.% пропандиолмононитрата в расчете на общую массу порошкообразного состава;
- (ii) по меньшей мере 45 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава; и
- (iii) от 20 до 40 мас.% пропиленгликоля в расчете на общую массу порошкообразного состава.

Термин "порошкообразный состав, состоящий по существу из" указывает на то, что сумма всех массовых процентов перечисленных ингредиентов порошкообразных составов составляет в целом 100 мас.% (т.е. количество диоксида кремния регулируется соответственно) при условии, однако, что невозможно исключить ситуацию, когда в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению может присутствовать небольшое количество примесей или воды (влажность), например в количествах менее 7 мас.%, предпочтительно менее 5 мас.%, более предпочтительно менее 3 мас.%, где указанные примеси/вода (влажность) привнесены в состав с соответствующим сырьем или вследствие использованных способов, а не добавлены специально.

Порошкообразные составы (A)-(G) со всеми их представленными здесь предпочтениями и ограничениями, могут быть дополнительно покрыты обычными для данной области покрытиями, такими как воск или жиры. В случае его наличия такое покрытие обычно нанесено в количестве от 5 до 50 мас.% в расчете на общую массу порошкообразной формы. Предпочтительно покрытие содержит по меньшей мере один воск и/или по меньшей мере один жир, который имеет температуру каплепадения (Tropfpunkt) от 30 до 85°C.

Температура каплепадения материала для целей настоящего изобретения относится к температуре (в °C), при которой материал начинает плавиться в стандартизированных условиях. При этом материал нагревается до тех пор, пока не меняет свое состояние из твердого вещества в жидкость. Температура каплепадения - это температура, при которой от материала отделяется первая капля. Определение температуры каплепадения выполняется так, как описано в стандартном нормативе DIN ISO 2176.

Воски, особенно подходящие для применения в качестве покрытия в контексте настоящего изобретения, включают органические соединения, состоящие из длинноцепочечного алкила, природные воски (растительного, животного происхождения), которые в типичном случае являются эфирами жирных кислот и длинноцепочечных спиртов, а также синтетические воски, которые являются длинноцепочечными углеводородами, не имеющими функциональных групп.

Жиры, особенно подходящие для применения в качестве покрытия в контексте настоящего изобретения, включают обширную группу соединений, которые растворимы в органических растворителях и в значительной степени нерастворимы в воде, такие как гидрогенизированные жиры (или насыщенные жиры), которые обычно являются триэфирами глицерина и жирных кислот. Подходящие жиры могут иметь натуральное или синтетическое происхождение. Можно гидрогенизировать (поли)ненасыщенные жиры с целью получения гидрогенизированного (насыщенного) жира.

Предпочтительные примеры восков и жиров, подходящих для применения в качестве покрытия согласно настоящему изобретению, представляют собой моностеарат глицерина, карнаубский воск, канделильский воск, воск сахарного тростника, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, гидрогенизированное хлопковое масло, гидрогенизированное пальмовое масло и гидрогенизированное рапсовое масло, а также их смеси.

В одном предпочтительном варианте осуществления порошкообразные составы (A)-(G) со всеми их представленными здесь предпочтениями и ограничениями покрытия не имеют.

Термин "неорганический карбонат" согласно настоящему изобретению относится к любому неорганическому карбонату, подходящему для применения в кормах (неорганический кормовой карбонат),

такому как предпочтительно карбонатные соли щелочных и щелочноземельных металлов, более предпочтительно к карбонату кальция, карбонату магния, гидрокарбонату натрия.

Особенно предпочтительным во всех вариантах осуществления настоящего изобретения является бикарбонат натрия и/или карбонат кальция (в чистой форме или в виде известняка). Наиболее предпочтительным во всех вариантах осуществления настоящего изобретения является применение бикарбоната натрия и/или известняка.

Коммерчески доступные неорганические карбонаты категорий, подходящих для целей настоящего изобретения, представлены, например, известняком, предлагаемым как Animal Feed Lime (кормовой известняк) в Bennettsbridge, или бикарбонатом натрия, предлагаемым, например, как FEED GRADE SODIUM BICARBONATE (бикарбонат пищевой категории качества) (содержащий не менее 99% бикарбоната натрия) в Natural Soda Inc.

Понятно, что устойчивые при хранении смеси (1) согласно настоящему изобретению могут содержать дополнительные активные и/или кормовые ингредиенты и/или пищевые масла, традиционно используемые в кормовой промышленности и/или в кормовых продуктах.

Таким образом, в одном дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к устойчивой при хранении смеси (1) со всеми ее представленными здесь предпочтениями и ограничениями, которая является устойчивой при хранении смесью (2), дополнительно содержащей (a3) по меньшей мере один активный ингредиент и/или по меньшей мере один кормовой ингредиент и необязательно (a4) по меньшей мере одно пищевое масло.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления устойчивая при хранении смесь (1) является устойчивой при хранении смесью (3), содержащей

(a1) порошкообразный состав (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G);

(a2) по меньшей мере один неорганический карбонат;

(a3) по меньшей мере один активный ингредиент и/или по меньшей мере один кормовой ингредиент; и необязательно

(a4) по меньшей мере одно пищевое масло.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один активный ингредиент выбирается из группы, состоящей из растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей.

Особенно подходящие жирорастворимые витамины согласно настоящему изобретению охватывают витамин А, витамин D3, витамин Е и витамин К, например витамин К3. Особенно подходящие растворимые в воде витамины охватывают витамин В12, биотин и холин, витамин В1, витамин В2, витамин В6, ниацин, фолиевую кислоту и пантотенат, например Са-D-пантотенат, а также их смеси.

Особенно подходящие микроэлементы согласно настоящему изобретению охватывают марганец (например, в форме оксида марганца), цинк (например, в форме оксида цинка), железо (например, в форме сульфата железа), медь (например, в форме сульфата меди), йод (например, в форме йодида натрия), селен и кобальт, а также их смеси.

Особенно подходящие макроэлементы согласно настоящему изобретению охватывают кальций (например, в форме известняка или моно-, ди- или трифосфата кальция), магний, фосфор и натрий (например, в форме хлорида натрия), а также их смеси.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления по меньшей мере один кормовой ингредиент выбирается из группы, состоящая из грубых кормов и концентратов, а также их смесей.

В одном особенно предпочтительном варианте осуществления согласно настоящему изобретению устойчивая при хранении смесь (1) или (1') согласно настоящему изобретению является премиксом (1A), состоящим по существу из ингредиентов (a1) и (a2).

В еще одном предпочтительном варианте осуществления устойчивая при хранении смесь (1) является премиксом (1B), состоящим по существу из

(a1) порошкообразного состава (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G), составляющего по меньшей мере 5 мас.%, предпочтительно от 5 до 85 мас.%, наиболее предпочтительно от 5 до 60 мас.% в расчете на общую массу премикса; и

(a2) по меньшей мере одного неорганического карбоната, составляющего по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно от 15 до 95 мас.%, наиболее предпочтительно от 40 до 95 мас.% в расчете на общую массу премикса.

В другом предпочтительном варианте осуществления устойчивая при хранении смесь (2) согласно настоящему изобретению является премиксом (2A), состоящим по существу из (a1)-(a3) и необязательно (a4), в котором (a3) является по меньшей мере одним дополнительным активным ингредиентом, выбираемым из группы, состоящей из растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей при условии, что ингредиенты (a1)-(a4) в сумме дают 100 мас.%.

В следующем предпочтительном варианте осуществления устойчивая при хранении смесь (2) является премиксом (2B), состоящим по существу из

(a1) порошкообразного состава (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G), составляющего по меньшей мере

5 мас.%, предпочтительно от 5 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно от 10 до 15 мас.% в расчете на общую массу премикса;

(a2) по меньшей мере одного неорганического карбоната, составляющего по меньшей мере 10 мас.%, предпочтительно от 15 до 70 мас.%, наиболее предпочтительно от 20 до 50 мас.% в расчете на общую массу премикса;

(a3) по меньшей мере 5 мас.%, предпочтительно от 20 до 80 мас.%, наиболее предпочтительно от 40 до 70 мас.% в расчете на общую массу премикса по меньшей мере одного активного ингредиента, выбираемого из группы растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей; и

(a4) по меньшей мере одного пищевого масла, составляющего от 0 до 15 мас.%, предпочтительно от 0 до 10 мас.%, наиболее предпочтительно от 0 до 5 мас.% в расчете на общую массу премикса.

Отмечается, что наряду со всеми представленными здесь предпочтениями, особенно предпочтительными для применения в устойчивых при хранении смесях согласно настоящему изобретению пищевыми маслами являются кукурузное масло, рапсовое масло, подсолнечное масло, масло канолы и/или соевое масло, а также их смеси, например, наиболее предпочтительно, соевое масло.

Термин "премикс" для целей настоящего изобретения обозначает предпочтительно однородную смесь перечисленных ингредиентов, которые обычно применяются для того, чтобы способствовать однородному диспергированию активных ингредиентов в смеси с большим числом компонентов.

Термин "премикс, состоящий по существу из" указывает на то, что сумма всех массовых процентов перечисленных ингредиентов премикса составляет в сумме 100 мас.%, с тем условием, однако, что нельзя исключить, что в порошкообразных составах согласно настоящему изобретению может присутствовать небольшое количество примесей или воды (влажность), например в количествах менее 7 мас.%, предпочтительно менее 5 мас.%, более предпочтительно менее 3 мас.%, где примеси/вода (влажность) привнесены в состав с соответствующим сырьем или вследствие использованных способов, а не добавлены специально.

Все раскрываемые выше премиксы могут быть использованы как таковые или же могут быть смешаны с кормовыми продуктами.

Помимо этого, все раскрываемые выше премиксы могут быть использованы в производстве кормовых продуктов.

Понято, что устойчивая при хранении смесь (1) согласно настоящему изобретению может также быть и кормовым продуктом.

Таким образом, в другом предпочтительном варианте осуществления устойчивая при хранении смесь (2) согласно настоящему изобретению является кормовым продуктом (2a), состоящим по существу из (a1)-(a3) и необязательно (a4), где (a3) является (a3/1) по меньшей мере одним дополнительным активным ингредиентом, выбираемым из группы, состоящей из растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей, и (a3/2) по меньшей мере одним кормовым ингредиентом, выбираемым из группы грубых кормов и концентратов.

В следующем предпочтительном варианте осуществления устойчивая при хранении смесь (2) является кормовым продуктом (2b), состоящим по существу из

(a1) порошкообразного состава (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G), составляющего по меньшей мере 0,001 мас.%, предпочтительно от 0,001 до 10 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,001 до 5 мас.% в расчете на общую массу кормового продукта;

(a2) по меньшей мере одного неорганического карбоната, составляющего по меньшей мере 1 мас.%, предпочтительно от 1 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно от 1 до 10 мас.% по отношению к общей массе кормового продукта;

(a3/1) по меньшей мере 0,1 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 20 мас.%, наиболее предпочтительно от 0,5 до 10 мас.% в расчете на общую массу кормового продукта по меньшей мере одного активного ингредиента, выбираемого из группы растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей;

(a3/2) по меньшей мере 5 мас.%, предпочтительно от 10 до 95 мас.%, предпочтительно от 20 до 90 мас.%, в расчете на общую массу кормового продукта, по меньшей мере одного кормового ингредиента, выбираемого из группы грубых кормов и концентратов, а также их смесей; и

(a4) по меньшей мере одного пищевого масла, составляющего от 0 до 15 мас.%, предпочтительно от 0 до 10 мас.%, наиболее предпочтительно от 0 до 5 мас.% в расчете на общую массу кормового продукта.

Термины "грубые корма" (также известные как фураж) и "концентрат" известны специалистам в данной области. Грубые корма состоят прежде всего из целлюлозных материалов, таких как стебли и листья растений, например сено, интродуцированные травы, дикие травы, зеленые грубые корма, солома, листья деревьев и т.п.; отруби, такие как рисовые отруби и т.п., а также сырые волокна, такие как, например, побочные продукты пивоваренного производства. Концентраты обычно состоят из стандартных компонентов, главным образом таких, как белки, крахмал и жиры. Компоненты концентратов, таким образом, включают, например, зерновые продукты, такие как кукуруза, пшеница, ячмень, рожь, овес, мука из пшеницы и т.д.; муку из масличных жмыхов, таких как жмых соевых бобов, кормовая мука из жмыха

семян подсолнечника и т.п.; корма животного происхождения, такие как рыбная кормовая мука, кровяная и костная кормовая мука, жидкие животные жиры (например, говяжий олеомаргарин, лядовое масло, костяное масло и т.п.); без ограничения перечисленным.

В другом варианте осуществления изобретение относится к применению неорганического карбоната в целях улучшения сохранения (т.е. уменьшения испарения) соединения формулы (I) в порошкообразном составе согласно настоящему изобретению, таком как, в частности, порошкообразные составы (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G). Предпочтительно степень сохранения составляет по меньшей мере 70%, предпочтительно по меньшей мере 80%, более предпочтительно 85%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90%, в частности по меньшей мере 95%.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения сохранения (т.е. снижению испарения) соединения формулы (I) в порошкообразном составе согласно настоящему изобретению, при этом указанный способ включает примешивание к порошкообразному составу неорганического карбоната. В одном предпочтительном варианте осуществления отношение (мас./мас.) по меньшей мере одного неорганического карбоната (общее) к порошкообразному составу выбирается в диапазоне от 50:1 до 1:5, предпочтительно в диапазоне от 40:1 до 1:2, наиболее предпочтительно в диапазоне от 30:1 до 1:1 или от 20:1 до 1:1, так как эти составы особенно хорошо подходят для эффективного сохранения соединения формулы (I) при хранении.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу улучшения сохранения (т.е. снижению испарения) соединения формулы (I) в порошкообразном составе согласно настоящему изобретению, таком как, в частности, порошкообразные составы (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G), при этом указанный способ включает этап приготовления смеси или премикса согласно настоящему изобретению со всеми его представленными здесь предпочтениями и ограничениями. Предпочтительно смесь/премикс демонстрирует степень сохранения по меньшей мере в 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90%, такую как, в частности, по меньшей мере 95%.

Используемый здесь термин "сохранение" относится к сохранению соединения формулы (I) со всеми представленными здесь в его отношении предпочтениями и ограничениями в течение времени хранения по меньшей мере 4 недели (повторно закрытый (т.е. мешок, который был дважды закручен для закупоривания и затем зафиксирован с помощью зажима) PE (полиэтиленовый) или алюминиевый мешок; 25°C; относительная влажность (г.Н.) 50%).

В следующем предпочтительном варианте осуществления изобретение относится к способу улучшения сохранения соединения формулы (I) в порошкообразном составе согласно настоящему изобретению (со всеми представленными здесь предпочтениями и ограничениями) в кормовом продукте, при этом указанный способ включает этап добавления смеси согласно настоящему изобретению (со всеми представленными здесь предпочтениями и ограничениями) вместе с кормовым продуктом или к кормовому продукту.

В одном следующем варианте осуществления изобретение относится к способу увеличения устойчивости при хранении кормового продукта, содержащего порошкообразный состав согласно настоящему изобретению, такой как, в частности, порошкообразные составы (A), (B), (C), (D), (E), (F) или (G), при этом указанный способ включает этап добавления к композиции корма по меньшей мере одного неорганического карбоната. Предпочтительно отношение (мас./мас.) по меньшей мере одного неорганического карбоната (общее количество) к порошкообразному составу выбирается в диапазоне от 50:1 до 1:5, предпочтительно в диапазоне от 40:1 до 1:2, наиболее предпочтительно в диапазоне от 30:1 до 1:1 или от 20:1 до 1:1, так как эти составы особенно хорошо подходят для эффективного сохранения соединения формулы (I) при хранении.

Предпочтительно количество смеси согласно настоящему изобретению в кормовом продукте выбирается таким, чтобы количество соединения формулы (I) находилось в диапазоне от 0,01 до 50 г/кг кормового продукта, предпочтительно в диапазоне от 0,02 до 25 г/кг кормового продукта, наиболее предпочтительно в диапазоне от 1 до 10 г/кг кормового продукта.

Термин "кормовой продукт" относится, в частности, к композициям кормов для жвачных животных, а также к кормовым добавкам.

Естественно, все представленные здесь предпочтения и ограничения, касающиеся неорганического карбоната, порошкообразных составов, соединений формулы (I), активного вещества и/или кормовых ингредиентов и пищевых масел и т.п., также относятся и к упоминаемым выше смесям, премиксам, кормовым продуктам, применениям и способам согласно настоящему изобретению.

Далее изобретение иллюстрируется с помощью нижеследующих примеров. Все температуры даны в °C, а все части и процентные доли относятся к массе.

### Примеры

Общая информация.

A) Метод ВЭЖХ.

Использовали систему высокоэффективной жидкостной хроматографии фирмы Agilent 1260 Infinity с использованием 3 мкм колонки Aquasil C18, 150×3 мм и детектированием на 210 нм. Колоночный тер-

мостат был настроен на 23°C, температура автопробоотборника не регулировалась. Подвижная фаза состояла из подвижной фазы А (940 мл воды Milli-Q+60 мл ацетонитрила+1 мл метансульфоновой кислоты) и подвижной фазы В (800 мл воды Milli-Q+200 мл ацетонитрила+1 мл метансульфоновой кислоты), которые применялись в градиентном режиме (0 мин: 0% В, 15 мин: 0% В, 15,5 мин: 100% В, 21 мин: 100% В, 21,5 мин: 0% В, 25 мин: 0% В (=завершение цикла)) с потоком 0,4 мл/мин.

В) Порошкообразный состав, содержащий пропандиолмононитрат (PF-PDMN).

К 80 г диоксида кремния (Newsil C50), помещенного в лабораторный стакан, было добавлено 80 г раствора пропандиолмононитрата (PDMN) в пропиленгликоле (20 мас.%) при легком перемешивании при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 мин адсорбция завершалась с получением сыпучего порошка.

Пример 1. Сохранение PDMN в PF-PDMN, примешанном к различным неорганическим носителям.

10 г PF-PDMN и 90 г неорганического носителя, как показано в табл. 1, были смешаны с помощью устройства TURBULA® Shaker-Mixer (64 об/мин) в течение 10 мин, просеяны через 2 мм сито и повторно смешивались в течение 10 мин для получения однородных смесей (партии по 100 г). Затем по 10 г соответствующих смесей было помещено на хранение на 1 месяц в повторно закрываемых полиэтиленовых пакетах при 25°C в условиях контролируемой атмосферы (50% г.Н). После чего методом ВЭЖХ определялось остаточное содержание PDMN. Результаты (как относительная концентрация по отношению к исходной величине, принимаемой за 100%) представлены в табл. 1.

Таблица 1

Сохранение PDMN в PF-PDMN в зависимости от применения различных неорганических носителей

№№	Неорганический носитель	Сохранение [%]
По изобр. 1	Бикарбонат натрия	65
По изобр. 2	Известняк	62
Сравн. 1	Хлорид натрия	47
Сравн. 2	Цеолит	45
Сравн. 3	Диатомовая земля (кизельгур)	31

Из табл. 1 видно, что применение неорганического карбоната согласно настоящему изобретению привело к улучшенному сохранению активного вещества по сравнению с другими неорганическими носителями, обычно используемыми в кормовой промышленности.

Пример 2. Сохранение PDMN в PF-PDMN, примешанном к различным носителям.

11 г PF-PDMN и 11 г соответствующего неорганического носителя, как показано в табл. 2, были смешаны с помощью устройства TURBULA® Shaker-Mixer (64 об/мин) в течение 10 мин, просеяны через 2 мм сито и повторно смешивались в течение 10 мин для получения однородных смесей (партии по 22 г). Затем два образца (по 5 г каждый) соответствующих смесей были помещены на хранение на 1 неделю в повторно закрываемых полиэтиленовых пакетах при 40°C в условиях контролируемой атмосферы (75% г.Н). После чего методом ВЭЖХ определялось остаточное содержание PDMN. Результаты (как относительная концентрация по отношению к исходной величине, принимаемой за 100%) представлены в табл. 2.

Таблица 2

Сохранение PDMN в PF-PDMN, примешанном к различным неорганическим носителям в соотношении 1:1

№№	Органический носитель	Сохранение [%]
По изобр. 3	Известняк	94
Сравн. 4	Двузамещенный фосфат кальция	88

Из табл. 2 можно видеть, что и при более низких соотношениях содержания неорганических карбонатов применение таких неорганических карбонатов привело к превосходному по сравнению с применением неорганического фосфата сохранению активного вещества даже в стрессовых условиях (т.е. при высокой температуре и высокой влажности).

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устойчивая при хранении смесь для использования в производстве кормовых продуктов, содержащая

(a1) от 5 до 85 мас.% в расчете на общую массу смеси порошкообразного состава, содержащегоо

(i) 1,3-пропандиолмононитрат, и

(ii) диоксид кремния; а также

(a2) от 10 до 95 мас.% в расчете на общую массу смеси по меньшей мере одного неорганического карбоната,

причем количество диоксида кремния в порошкообразном составе выбрано из диапазона от 25 до 90 мас.%.

2. Устойчивая при хранении смесь по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере один неорганический карбонат выбран из группы карбоната кальция, карбоната магния, гидрокарбоната натрия, а так-

же их смесей, предпочтительно из карбоната кальция и бикарбоната натрия, а также их смесей.

3. Устойчивая при хранении смесь по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что отношение (мас./мас.) неорганического карбоната к порошкообразному составу выбрано в диапазоне от 50:1 до 1:5, предпочтительно в диапазоне от 40:1 до 1:2, наиболее предпочтительно в диапазоне от 30:1 до 1:1 или от 20:1 до 1:1.

4. Устойчивая при хранении смесь по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что порошкообразный состав состоит из

(i) от 2 до 20 мас.% 1,3-пропандиолмононитрата в расчете на общую массу порошкообразного состава и по меньшей мере 25 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава;

(ii) от 10 до 45 мас.% пищевого масла в расчете на общую массу порошкообразного состава; и

(iii) от 0 до 10 мас.% добавки в расчете на общую массу порошкообразного состава,

при условии, что примеси или вода могут присутствовать в порошкообразной композиции в количествах менее 5 мас.%, при этом примеси/вода привнесены через соответствующее сырье и не добавляются отдельно.

5. Устойчивая при хранении смесь по п.4, отличающаяся тем, что пищевое масло в порошкообразном составе выбрано из группы, состоящей из пропиленгликоля, масла канолы, кукурузного масла, рапсового масла, подсолнечного масла, среднецепочечного триглицерида (МСТ) и глицерина, а также их смесей.

6. Устойчивая при хранении смесь по п.4 или 5, отличающаяся тем, что добавка является загущающим агентом, выбранным из группы, состоящей из камедей и/или производных целлюлозы, предпочтительно из ксантановой камеди, камеди карайя и/или этилцеллюлозы.

7. Устойчивая при хранении смесь по пп.4-6, отличающаяся тем, что пищевое масло является пропиленгликолем.

8. Устойчивая при хранении смесь по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что порошкообразный состав состоит из

(i) от 2 до 15 мас.% 1,3-пропандиолмононитрата в расчете на общую массу порошкообразного состава;

(ii) по меньшей мере 45 мас.% диоксида кремния в расчете на общую массу порошкообразного состава; и

(iii) от 20 до 40 мас.% пропиленгликоля в расчете на общую массу порошкообразного состава,

при условии, что примеси или вода могут присутствовать в порошкообразной композиции в количествах менее 5 мас.%, при этом примеси/вода привнесены через соответствующее сырье и не добавляются отдельно.

9. Устойчивая при хранении смесь по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что данная смесь является премиксом, состоящим из (a1) и (a2).

10. Устойчивая при хранении смесь по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что данная смесь является премиксом, дополнительно включающим

(a3) по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей; и необязательно

(a4) по меньшей мере одно пищевое масло,

при условии, что количество ингредиентов (a1)-(a4) в сумме составляет 100 мас.%.

11. Кормовой продукт, содержащий устойчивую при хранении смесь по любому из пп.1-9, а также (a3/1) по меньшей мере один активный ингредиент, выбранный из группы, состоящей из растворимых в воде и/или жирорастворимых витаминов, микро- и/или макроэлементов, аминокислот, а также их смесей; и

(a3/2) по меньшей мере один кормовой ингредиент, выбранный из группы грубых кормов и концентратов.

12. Кормовой продукт по п.11, дополнительно содержащий (a4) по меньшей мере одно пищевое масло.

13. Применение неорганического карбоната для улучшения сохранения 1,3-пропандиолмононитрата в порошкообразном составе, содержащем

(i) 1,3-пропандиолмононитрат; и

(ii) диоксид кремния.

14. Применение по п.13, отличающееся тем, что эффективность указанного сохранения после по меньшей мере 4-х недель составляет по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90%, такая как, в частности, по меньшей мере 95%.

15. Способ улучшения сохранения 1,3-пропандиолмононитрата в порошкообразном составе, содержащем

(i) 1,3-пропандиолмононитрат; и

(ii) диоксид кремния,

при этом указанный способ включает примешивание к порошкообразному составу неорганического карбоната при условии, что массовое соотношение неорганического карбоната и порошкообразного состава составляет по меньшей мере 1.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что эффективность указанного сохранения после по меньшей мере 4-х недель составляет по меньшей мере 80%, предпочтительно по меньшей мере 85%, наиболее предпочтительно по меньшей мере 90%, такая как, в частности, по меньшей мере 95%.

