



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0048967

(51)^{2019.01} A23K 50/10; A23K 20/20

(13) B

(21) 1-2020-00513

(22) 28/06/2018

(86) PCT/US2018/039950 28/06/2018

(87) WO/2019/013984 17/01/2019

(30) 15/647,944 12/07/2017 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/05/2020 386A

(73) ZINPRO CORPORATION (US)

10400 Viking Drive, Suite 240, Eden Prairie, Minnesota 55344, United States of America

(72) Peter A. STARK (US).

(74) Văn phòng Luật sư Ân Nam (ANNAM IP & LAW)

(54) PHƯƠNG PHÁP VÀ CHẾ PHẨM KIỂM SOÁT GIẢI PHÓNG COBAN TRONG
DẠ CỎ ĐỀ VI KHUẨN DẠ CỎ CHUYỂN HÓA THÀNH VITAMIN B12

(21) 1-2020-00513

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp và chế phẩm mà là nguồn coban duy nhất để tăng cường sản xuất vitamin B₁₂ trong dạ cỏ. Nó có ưu điểm của nguồn giải phóng chậm của coban kết hợp với nguồn giải phóng nhanh của coban. Nguồn giải phóng ion coban nhanh là nguồn hòa tan của coban được quay trở lại nhanh hơn trong dạ cỏ so với nguồn coban không tan được quay trở lại dạ cỏ.

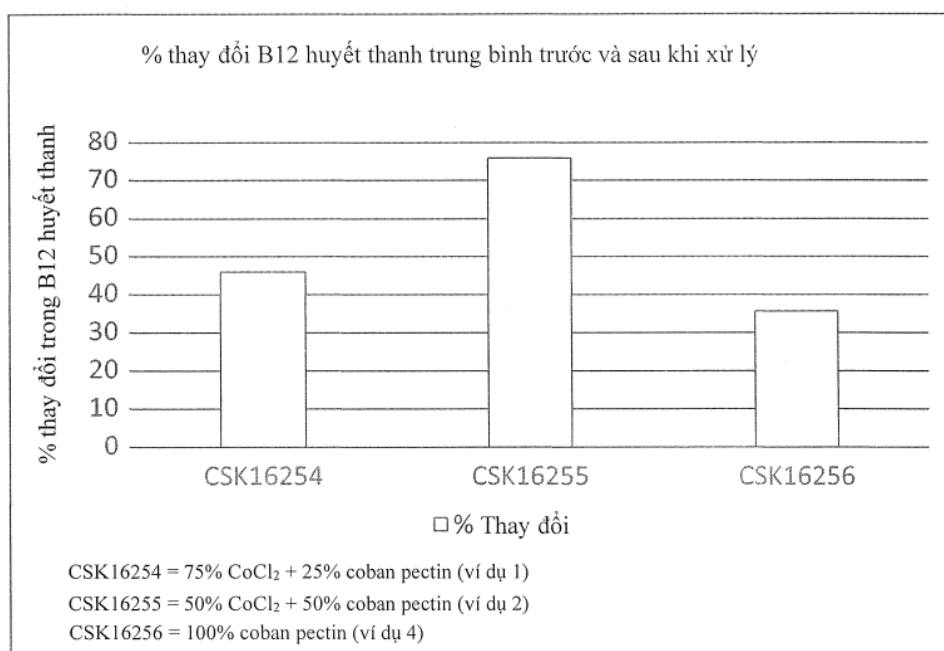


FIG. 2

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp coban là nguồn coban mới dùng cho động vật nhai lại đã thuần hóa. Lợi dụng hỗn hợp của muối coban, là tổ hợp của coban giải phóng nhanh và coban giải phóng chậm trong dạ cỏ của động vật nhai lại, coban có sẵn cho vi khuẩn dạ cỏ của động vật nhai lại trong một khoảng thời gian ổn định để vi khuẩn sản xuất vitamin B₁₂ cần thiết cho sức khỏe và việc sản xuất sữa của động vật trong thời kỳ tiết sữa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vitamin B₁₂ là vitamin duy nhất trong số các vitamin trong đó nó không chỉ chứa phân tử hữu cơ, mà còn chứa coban nguyên tố vi lượng thiết yếu. Vitamin B₁₂ không được tạo ra bởi thực vật hoặc động vật và chỉ được tổng hợp bởi rất ít loại vi sinh vật. Vi khuẩn trong đường tiêu hóa của con người có thể tạo ra đủ vitamin B₁₂ cho nhu cầu thông thường hằng ngày từ muối coban vô cơ trong chế độ ăn. Vitamin B₁₂ cũng được tạo ra với số lượng lớn bởi quần thể vi khuẩn phong phú trong dạ cỏ của động vật nhai lại và trong phân của các loài động vật ăn cỏ khác.

Vitamin B₁₂ tham gia vào nhiều quá trình sinh hóa thiết yếu cho cuộc sống. Nó đóng vai trò như một đồng enzym cho một vài enzym xúc tác sự dịch chuyển của nguyên tử hydro từ nguyên tử cacbon sang nguyên tử cacbon bên cạnh để đổi lấy các nhóm alkyl, cacboxyl, hydroxyl hoặc amino. Thiếu hụt vitamin B₁₂ dẫn đến phát triển bệnh thiếu máu ác tính nghiêm trọng. Thiếu máu ác tính, như tên gọi của nó, liên quan đến nồng độ huyết sắc tố thấp do tình trạng này gây ra, nhưng ảnh hưởng cũng bao gồm các rối loạn nghiêm trọng của hệ thần kinh trung ương có thể dẫn đến vận động, cảm xúc bất thường, và ở người là suy nghĩ bất thường.

Vitamin B₁₂ được biết là có ảnh hưởng tích cực đến hiệu suất tiết sữa của bò, xem ví dụ Journal of Dairy Science, 2005 February; 88(2): 671-6, Girard et al. chỉ ra rằng trong thời kỳ đầu tiết sữa, việc cung cấp vitamin B₁₂, nếu thiếu hụt, sẽ hạn chế hiệu suất tiết sữa của bò. Vì coban rất cần thiết cho dinh dưỡng động vật như là một thành phần chính trong sản xuất Vitamin B₁₂, do đó, động vật nhai lại cần được cung cấp chế độ ăn đầy đủ coban cho dinh dưỡng động vật hiệu quả và hiệu suất tiết sữa cao. Ở động vật nhai lại, phân hòa tan của chất (chất rắn và chất lỏng) trong dạ cỏ được quay trở lại

nhanh hơn so với các chất rắn. Điều này có nghĩa là các nguồn coban tan nhiều sẽ tồn tại trong dạ cỏ ít thời gian hơn so với dạng không tan. Sáng chế này đề cập đến khả năng sản xuất Vitamin B₁₂ của vi khuẩn dạ cỏ. Nhu cầu sản xuất B₁₂ tăng lên có thể được nhìn thấy bằng hiệu suất tăng khi B₁₂ được tiêm, xem bài báo của Tạp chí Khoa học sữa đã trích dẫn trước đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Phương pháp và chế phẩm là nguồn coban duy nhất để tăng cường sản xuất vitamin B₁₂ trong dạ cỏ. Nó có ưu điểm là nguồn coban giải phóng chậm kết hợp với nguồn coban giải phóng nhanh. Nguồn giải phóng ion coban nhanh là nguồn coban hoà tan được quay trở lại dạ cỏ nhanh hơn so với nguồn coban rắn được quay trở lại. Do đó, việc giải phóng chậm hơn, ví dụ, sợi polyme của phối tử coban dài hơn, được tiêu hóa lâu hơn, dẫn đến giải phóng coban chậm hơn. Theo cách này, một phần hỗn hợp coban hòa tan và phần khác gần như không tan, phần không tan sẽ giữ lại trong dạ cỏ lâu hơn. Khi vi khuẩn tiêu thụ, ví dụ, polysaccarit của coban, nó sẽ giải phóng coban để sản xuất B₁₂. Ngoài ra, polyme không thể phân hủy trong dạ cỏ như axit polyacrylic sẽ giải phóng coban chậm. Ngạc nhiên là việc kiểm soát hoặc giải phóng chậm coban cho vi khuẩn dạ cỏ kết hợp với giải phóng nhanh hơn chẳng hạn như muối tan của nguồn coban như đường đơn, được chứng minh bằng dữ liệu là có sản xuất nhiều B₁₂ hơn so với tất cả nguồn coban tan, hoặc nguồn coban không tan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là biểu đồ so sánh việc sản xuất sữa trong đó sự khác biệt trong chế độ ăn của động vật chỉ là nguồn coban.

Fig. 2 đánh giá tình trạng B₁₂ huyết thanh của cừu sau khi sử dụng sáng chế để điều chế trong ví dụ 1, 2 và 4.

Fig. 3 trình bày nồng độ B₁₂ huyết thanh trước và sau khi xử lý để điều chế trong ví dụ 4 và 8.

Fig. 4 trình bày nồng độ B₁₂ huyết thanh trước và sau khi xử lý để điều chế trong ví dụ 13, 2 và 15.

Fig. 5 trình bày nồng độ B₁₂ huyết thanh trước và sau khi xử lý để điều chế trong ví dụ 7, 9 và 10.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế bao gồm hỗn hợp của nguồn coban giải phóng nhanh và nguồn coban

giải phóng chậm, mà khi cho động vật nhai lại ăn, cho phép một vài ion coban (giải phóng nhanh) ngay lập tức được vi khuẩn dạ cỏ sử dụng để sản xuất vitamin B₁₂, với phần còn lại từ từ giải phóng các ion coban bổ sung vì nó được chuyển hóa chậm hơn bởi vi sinh vật trong dạ cỏ. Các nghiên cứu đã bất ngờ chứng minh rằng tổ hợp của nguồn coban giải phóng nhanh và giải phóng chậm dẫn đến việc sản xuất vitamin B₁₂ hiệu quả và năng suất hơn so với chỉ một nguồn. Không muốn bị giới hạn bởi bất kỳ lý thuyết nào, tác giả sáng chế tin rằng điều này xảy ra bởi vì nguồn giải phóng nhanh đi qua dạ cỏ nhanh hơn so với vi khuẩn có thể chuyển hóa nó thành vitamin B₁₂, do đó phần lớn nó đã bị “lãng phí”. Ngược lại, nguồn coban giải phóng chậm xuất hiện khi các vi sinh vật dạ cỏ chuyển hóa dần các phân tử lớn hơn của các polyme không tan giải phóng coban để tạo ra Vitamin B₁₂. Trong trường hợp tất cả thời gian giải phóng chậm bị “lãng phí” với coban có sẵn giới hạn dẫn đến ít B₁₂ hơn.

Các nguồn coban giải phóng nhanh bao gồm các nguồn coban vô cơ và hữu cơ hòa tan chẳng hạn như coban clorua, coban sulfat, coban axetat và các phức hợp đường đơn coban (hòa tan) giải phóng nhanh khác như ví dụ coban glucoheptonat hoặc coban gluconat, như đã nêu trong Bằng sáng chế Mỹ số 4,678,854, ngày 7 tháng 7 năm 1987, được kết hợp vào đây bằng cách tham chiếu.

Nguồn coban giải phóng chậm bao gồm phối tử polyme coban không tan hoặc tan một phần chẳng hạn như phối tử của axit alginic, pectin, polyacrylic và các phức hợp cacboxymethylenluloza với coban, cũng như phức hợp polyme không chứa coban khác với nhóm axit cacboxylic đối xứng, tất cả các chất này đều không tan trên quy mô lớn.

Nguồn coban giải phóng nhanh cho phép coban ngay lập tức có sẵn cho vi khuẩn dùng từ chất lỏng trong dạ cỏ, mặc dù phần lớn nó đi qua rất nhanh đến nỗi không thể sử dụng hết tất cả. Nguồn coban giải phóng chậm giữ lại trong dạ cỏ và chỉ đi qua khi vi sinh vật chuyển hóa polyme hoặc muối giải phóng từ từ coban dẫn đến nguồn coban có sẵn một cách từ từ để tạo ra vitamin B₁₂ hoặc giải phóng từ từ coban từ dạng không tan.

Điều quan trọng là có một số coban hòa tan liên kết polyme và phần nhất định của nó không tan. Điều này tạo ra một trường hợp trong đó phần hòa tan có thể ngay lập tức được vi khuẩn sử dụng. Khi chất lỏng quay trở lại dạ cỏ, coban có sẵn cho vi khuẩn dùng trong tất cả (các phối tử vô cơ hoặc trọng lượng phân tử thấp) hòa tan sẽ được loại

bỏ ra khỏi dạ cỏ. Vào thời điểm này, vi khuẩn sẽ phân hủy polyme từ coban liên kết với polyme giải phóng phần coban này vào chất lỏng dạ cỏ. Về bản chất, phần “không tan” là nguồn coban giải phóng một cách có kiểm soát. Ngạc nhiên là tốt nhất là có cả hai loại coban để tối ưu hóa sản xuất vitamin B₁₂. Phần không tan liên kết với polyme có thể được lấy từ bất kỳ polyme chứa axit nào. Các ví dụ điển hình là pectin và axit alginic.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ được nêu dưới đây được đưa ra như là minh họa cho các phương án của sáng chế với quan niệm rằng chúng không giới hạn nhưng các ví dụ khác cũng có thể được nêu ra. Tuy nhiên, người ta tin rằng chúng là đại diện của sáng chế và dữ liệu được tạo ra bằng cách sử dụng sáng chế.

Ví dụ 1

Coban Pectin – 2 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (59,92g, 1,49 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (30,01g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm vào từ từ để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M, tại thời điểm này CoCl₂ 6H₂O (80,42g, 0,338 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Fig. 1 so sánh việc sản xuất sữa trong đó chỉ có sự khác biệt duy nhất trong thức ăn cung cấp cho động vật là nguồn coban. Nguồn CoPro là glucoheptonat. Đây là phối tử đường đơn hòa tan với coban. Khi chúng tôi sử dụng một ví dụ về nguồn coban mới là 75% coban clorua và 25% coban pectin, việc tăng sản xuất sữa đã được ghi lại.

Bảng 1

Mục	CoPro	Coban theo sáng chế	SE của sai phân trung bình	Giá trị p
Sữa, lb/d	89,9	97,0	3,0	0,02

Sự gia tăng sản xuất sữa này là có ý nghĩa thống kê.

Ví dụ 2

Coban Pectin – 1 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (60,02g, 1,50 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung

dịch kiềm này (30,01g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40,44g, 0,170 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 3

Coban Pectin – 0,66 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (60,09g, 1,50 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (30,01g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (26,50g, 0,112 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 4

Coban Pectin – 0,5 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (59,96g, 1,49 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (29,99g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20,11g, 0,085 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 5

Coban Alginic – 2 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (60,01g, 1,50 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (29,90, 0,168 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền

phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (80,41 g, 0,338 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 6

Coban Alginic – 1 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (59,95g, 1,49 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (30,01g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40,15g, 0,168 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 7

Coban Alginic – 0,66 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (60,09g, 1,50 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (30,01g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (26,50g, 0,112 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 7

Coban Alginic – 0,5 đương lượng Coban, 10 đương lượng NaOH, 12 giờ tại 20°C

Thêm natri hydroxit (60,02g, 1,50 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (30,06g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20,08g, 0,085 mol) rắn được thêm

vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 9

Coban axit polyacrylic – 2 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH

Thêm natri hydroxit (2,04g, 0,051 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (7,57g, 0,051 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (24,28g, 0,102 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 10

Coban axit polyacrylic – 1 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH

Thêm natri hydroxit (2,10g, 0,051 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (7,54g, 0,051 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (12,14g, 0,051 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 11

Coban axit polyacrylic – 0,66 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH

Thêm natri hydroxit (2,04g, 0,051 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (7,60g, 0,051 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (8,00g, 0,034 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và

phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 12

Coban axit polyacrylic – 0,5 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH

Thêm natri hydroxit (2,01g, 0,051 mol) vào 750 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (7,57g, 0,051 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (6,08g, 0,102 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 13

Coban Pectin 1 đương lượng Coban (50% hữu cơ/50% vô cơ) – 2,5 giờ tại 70°C – 1 đương lượng Bazo – không có HCl

Thêm natri hydroxit (6,74g, 0,168 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (30,01g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, cái mà được khuấy trong 2,5 giờ tại 70°C. Tại thời điểm này, $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40,21g, 0,169 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần và pH là 12,31 sau đó bị giảm thành 5,868. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 14

Coban Pectin – 1 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 70°C, dập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (6,79g, 0,169 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (40,49g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40,08g, 0,170 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất

và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 15

Coban Pectin – 0,66 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 70°C, không đập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (6,70g, 0,168 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (40,45g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. Tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (26,40g, 0,112 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần và pH là 12,45 sau đó bị giảm thành 5,938. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 16

Coban Pectin – 0,5 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 70°C, không đập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (6,81g, 0,169 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (40,53g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. Tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20,07g, 0,085 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần và pH là 12,40 sau đó bị giảm thành 5,871. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 17

Coban Pectin – 1 đương lượng Coban, 2 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 70°C, đập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (13,51g, 0,338 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (40,46g, 0,169mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm, được khuấy trong 12 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M (21,5ml, 258 mmol) tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (39,91g, 0,169 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được

khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 18

Coban Pectin – 1 đương lượng Coban, 4 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 70°C, dập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (27,01g, 0,68 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (40,54g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Sự phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm được khuấy trong 2 giờ tại 70°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M (43ml, 516mmol) tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (39,91g, 0,169 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 19

Coban Pectin – 1,5 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 70°C, dập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (6,74g, 0,168 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (40,48g, 0,169 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Sự phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm được khuấy trong 2 giờ tại 70°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (60,03g, 0,26 mol) rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 20

Coban Pectin – 1 đương lượng Coban, 1 đương lượng NaOH, 2 giờ tại 20°C, dập tắt bằng HCl

Thêm natri hydroxit (6,81g, 0,169 mol) vào 370 ml nước khử ion. Pectin dung dịch kiềm này (7,57g, 0,051 mol của các tiểu đơn vị axit cacboxylic) được thêm từ từ vào để phân tán tốt trên bề mặt dung dịch. Sự phân tán tốt nhanh chóng trở thành huyền phù màu cam đậm được khuấy trong 2 giờ tại 20°C. pH được điều chỉnh thành 8,8 bằng axit HCl 12M (10,5ml, 126mmol) tại thời điểm này $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (40,08g, 0,170 mol)

rắn được thêm vào phản ứng trong một phần. Huyền phù màu hồng thu được được khuấy trong 1 giờ nữa và sau đó sấy khô tại 88°C trong 12 giờ. Bột màu xanh cuối cùng được đồng nhất và phân tích hàm lượng coban.

Ví dụ 21

Dữ liệu xử lý trước và sau khi nhận được nguồn coban đã cho bởi cừu được thể hiện trong Fig. 2. Trong Fig. 2, ba nguồn coban đã được nghiên cứu. CSK16254 là 75% CoCl_2 và 25% coban pectin (Ví dụ 1), CSK16255 là 50% CoCl_2 và 50% coban pectin (Ví dụ 2), CSK16256 là 100% coban pectin (Ví dụ 4). Nghiên cứu này chứng minh rằng tổ hợp của phối tử đơn và hòa tan với nguồn coban liên kết với polyme là lợi thế so với chỉ có dạng coban liên kết với polyme.

Ví dụ 22

Fig. 3 và dữ liệu phản ánh sự thay đổi nồng độ B_{12} ở cừu. Trước xử lý là trước khi có thêm các phương pháp xử lý coban và sau xử lý là khi có các phương pháp xử lý coban. CSK17049 là 25% coban glucoheptonat và 75% coban pectin từ ví dụ 4, CSK17050 là 25% coban clorua và 75% coban pectin từ ví dụ 4, và CSK17051 là 25% coban clorua và 75% axit coban alginic từ ví dụ 8. Các dữ liệu chứng minh rằng tất cả các tổ hợp này đều tăng mạnh vitamin B_{12} ở cừu.

Ví dụ 23

Fig. 4 và dữ liệu phản ánh sự thay đổi trung bình ở nồng độ B_{12} từ trước và sau xử lý coban ở cừu. Trước xử lý là trước khi có thêm các phương pháp xử lý coban và sau xử lý là khi có các phương pháp xử lý coban. CSK17057 là 50% coban clorua và 50% pectin coban từ ví dụ 13, CSK17058 là 50% coban clorua và 50% coban pectin từ ví dụ 2, và CSK17059 là 25% coban clorua và 75% axit coban alginic từ ví dụ 15. Các dữ liệu chứng minh rằng tất cả các tổ hợp đều làm tăng mạnh vitamin B_{12} ở cừu.

Ví dụ 24

Fig. 5 và dữ liệu phản ánh sự thay đổi trung bình ở nồng độ B_{12} từ trước và sau xử lý coban ở cừu. Trước xử lý là trước khi có thêm các phương pháp xử lý coban và sau xử lý là khi có các phương pháp xử lý coban. CSK17139 là 75% coban clorua và 25% coban axit polyacrylic từ ví dụ 9, CSK17140 là 50% coban clorua và 50% coban axit polyacrylic từ ví dụ 10, và CSK17141 là 25% coban clorua và 75% coban axit polyacrylic từ ví dụ 7. Các dữ liệu chứng minh rằng tất cả các tổ hợp đều làm tăng mạnh vitamin B_{12} ở cừu.

Như đã giải thích trước đó, ví dụ 1-24 chỉ nhằm mục đích minh họa. Chúng được xuất hiện để cung cấp hỗ trợ cho các yêu cầu bảo hộ đính kèm. Chủ đơn dự định dựa vào học thuyết tương đương cho phạm vi thích hợp. Điều này được hiểu rằng các nguồn coban khác cung cấp giải phóng nhanh và giải phóng chậm kết hợp khi được cho động vật nhai lại ăn đều được dự tính miễn là chúng cho phép thực hiện sáng chế để tăng cường sản xuất Vitamin B₁₂ ở động vật nhai lại, đặc biệt là trong thời kỳ tiết sữa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp kiểm soát giải phóng coban trong dạ cỏ để vi khuẩn dạ cỏ chuyển hóa thành vitamin B₁₂, phương pháp này bao gồm:

cho động vật nhai lại ăn nguồn coban hỗn hợp gồm:

nguồn giải phóng nhanh của coban và nguồn giải phóng chậm của coban;

nguồn coban giải phóng chậm đã nêu là phức hợp polyme chứa nhóm axit cacboxylic đối xứng được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, coban alginat, pectin, axit polyacrylic, và cacboxymetyl xenluloza;

nguồn coban giải phóng nhanh đã nêu chiếm từ khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng của nguồn coban tổng số với phần còn lại của nguồn coban tổng số là nguồn coban giải phóng chậm.

2. Phương pháp theo điểm 1 trong đó nguồn coban hỗn hợp chứa khoảng 50% trọng lượng là nguồn coban giải phóng nhanh và khoảng 50% trọng lượng là nguồn coban giải phóng chậm.

3. Phương pháp theo điểm 1 trong đó nguồn coban giải phóng nhanh được chọn từ nhóm bao gồm nguồn vô cơ và hữu cơ hòa tan của ion coban và phức hợp đường đơn coban hòa tan.

4. Phương pháp theo điểm 1 trong đó nguồn coban giải phóng chậm là coban pectin.

5. Phương pháp theo điểm 1 trong đó nguồn coban được chọn từ axit coban alginic hoặc coban alginat.

6. Chế phẩm nguồn coban hỗn hợp để cho động vật nhai lại ăn để kiểm soát tốc độ giải phóng coban trong dạ cỏ để chuyển hóa bởi vi khuẩn dạ cỏ thành vitamin B₁₂ bao gồm:

nguồn giải phóng nhanh của coban và nguồn giải phóng chậm của coban;

nguồn coban giải phóng chậm đã nêu là phức hợp polyme chứa nhóm axit cacboxylic đối xứng được chọn từ nhóm bao gồm axit alginic, coban alginat, pectin, axit polyacrylic, và cacboxymetyl xenluloza;

nguồn coban giải phóng nhanh đã nêu chiếm khoảng 25% trọng lượng đến khoảng 75% trọng lượng của nguồn coban tổng số với phần còn lại của nguồn coban tổng số là nguồn coban giải phóng chậm.

7. Chế phẩm theo điểm 6 trong đó nguồn coban hỗn hợp chứa khoảng 50% trọng lượng là nguồn coban giải phóng nhanh và khoảng 50% trọng lượng là nguồn coban giải

phóng chậm.

8. Chế phẩm theo điểm 6 trong đó nguồn coban giải phóng nhanh được chọn từ nhóm bao gồm nguồn vô cơ và hữu cơ hòa tan của ion coban và phức hợp đường đơn coban hòa tan.

9. Chế phẩm theo điểm 6 trong đó nguồn coban giải phóng chậm là coban pectin.

10. Chế phẩm theo điểm 6 trong đó nguồn coban là axit coban alginic.

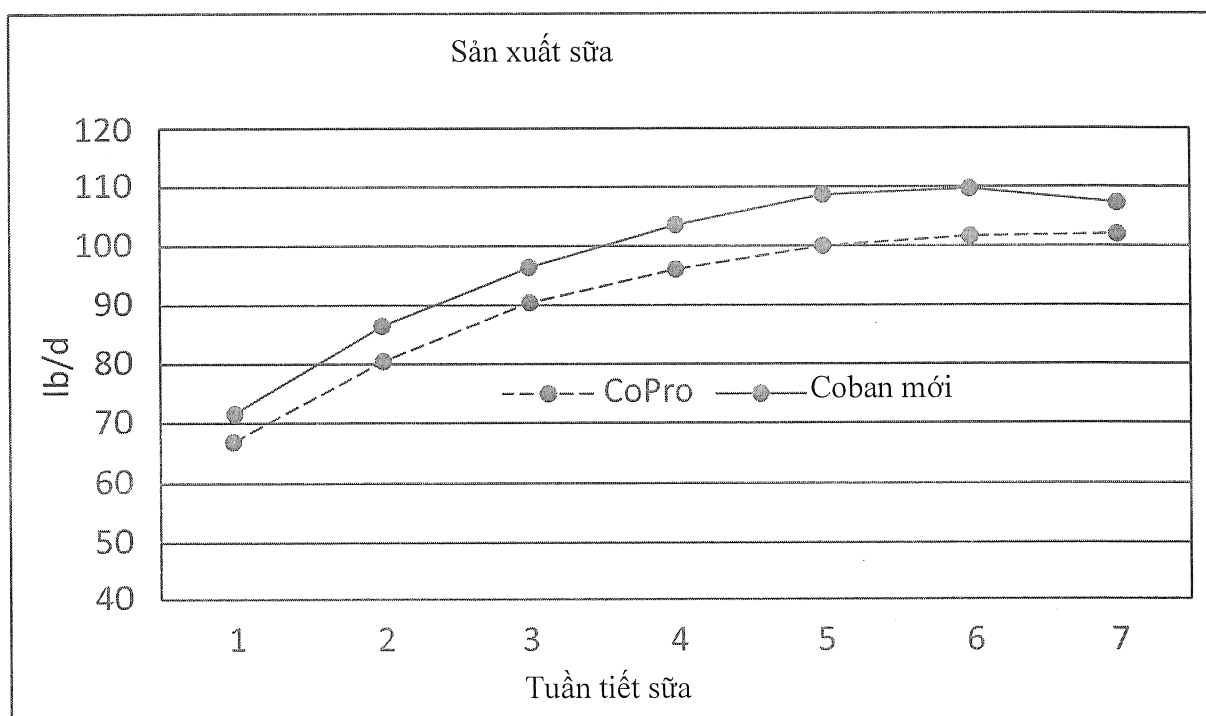


FIG. 1

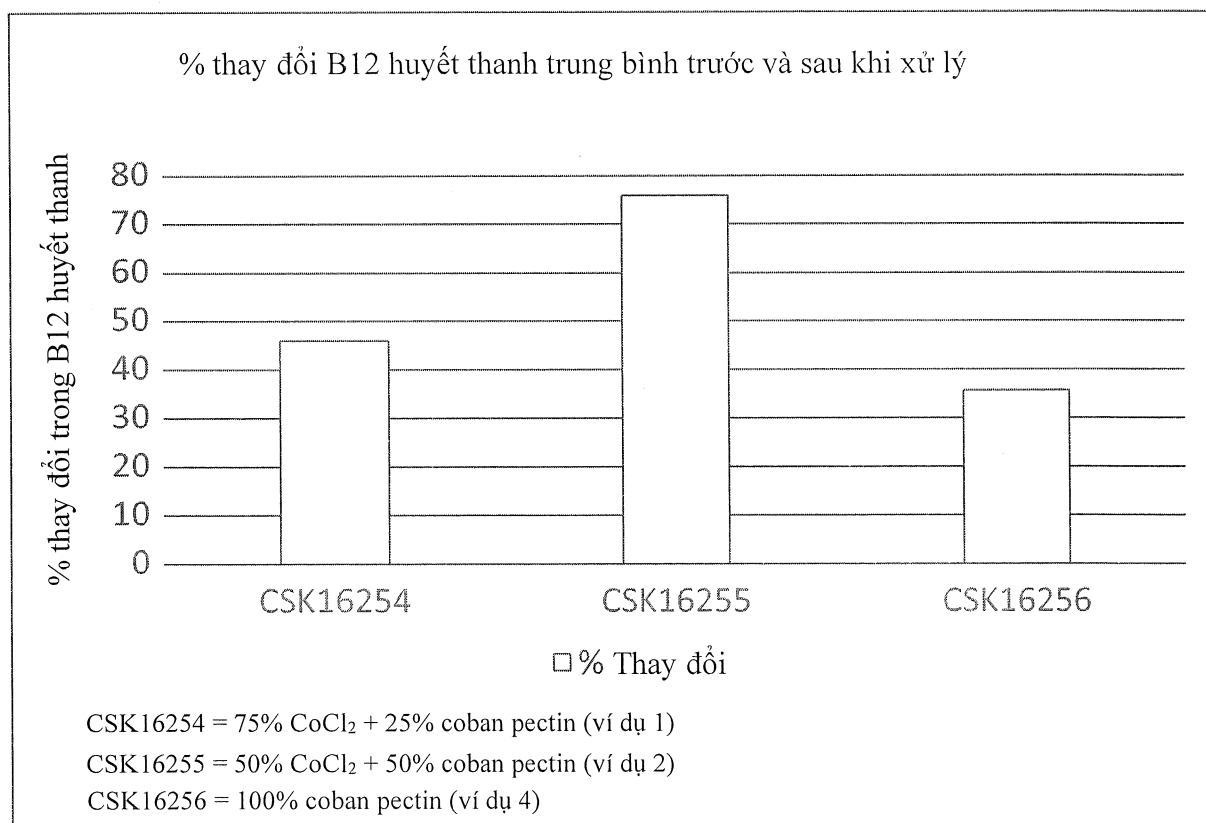


FIG. 2

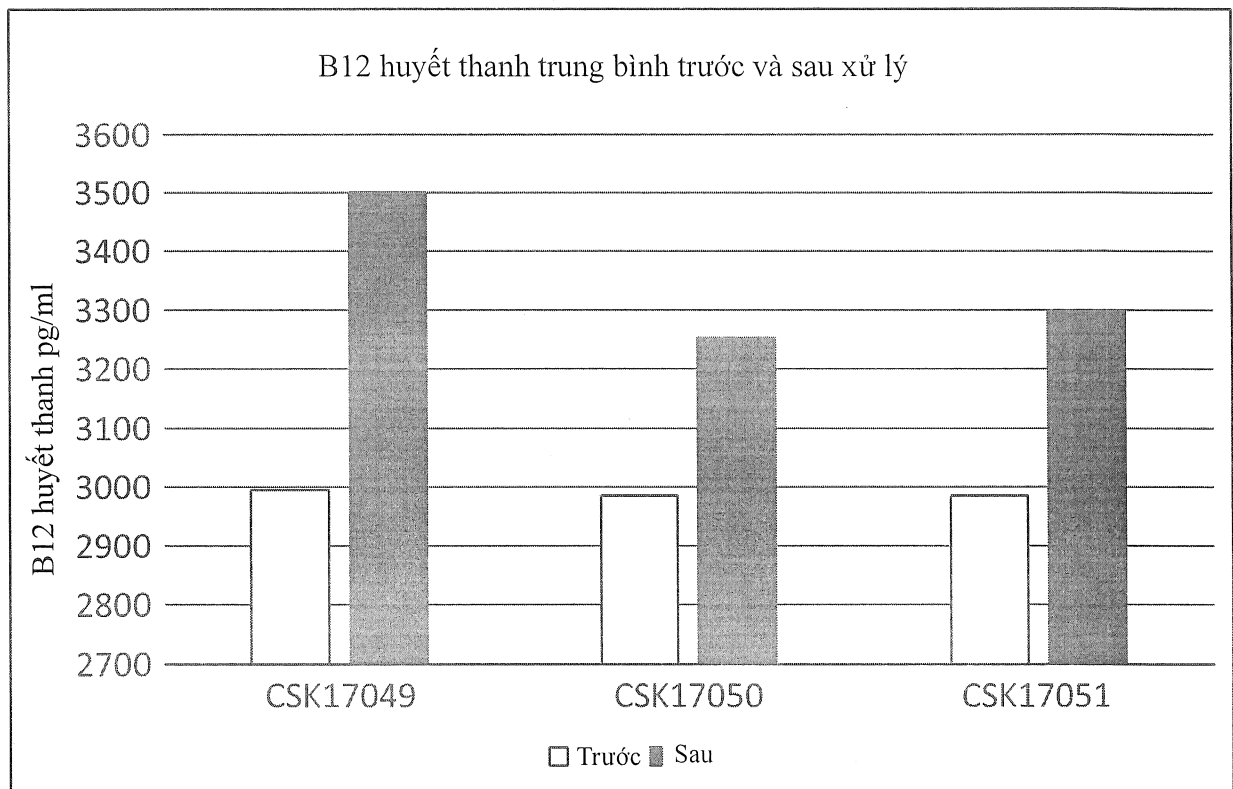


FIG. 3

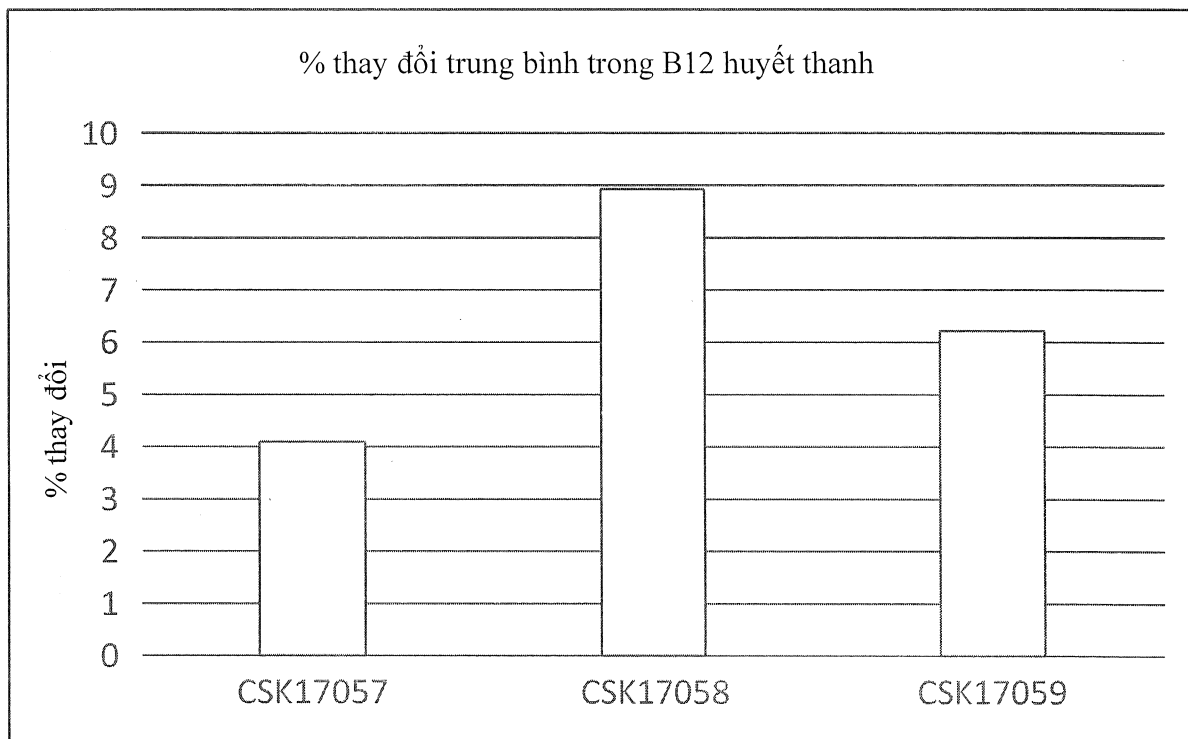
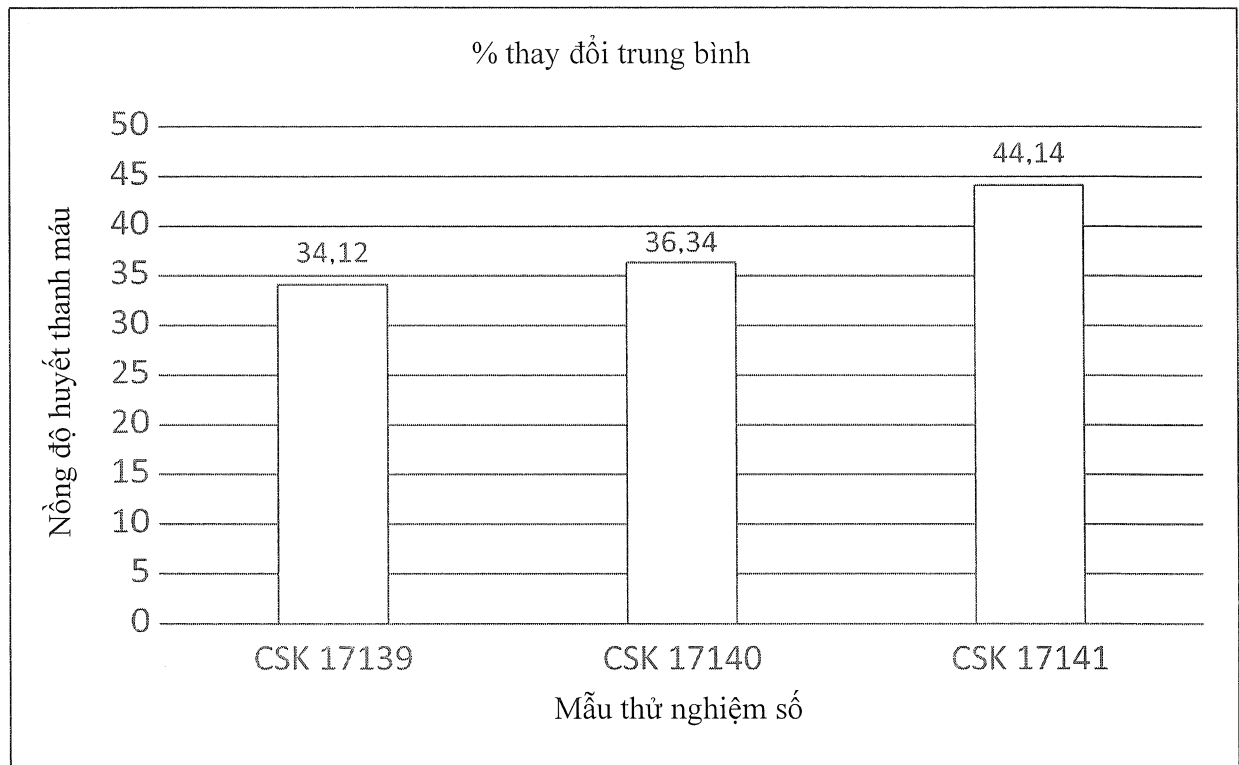


FIG. 4

**FIG. 5**