

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁶

A61K 31/35

A23K 1/17

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 91110693.6

[45]授权公告日 1999年7月28日

[11]授权公告号 CN 1044320C

[22]申请日 91.11.15 [24]颁证日 99.2.27

[21]申请号 91110693.6

[30]优先权

[32]90.11.16 [33]US[31]614,365

[73]专利权人 美国辉瑞有限公司

地址 美国纽约州

[72]发明人 A·格里祖蒂 R·L·劳埃德

[56]参考文献

US4804680 1989. 2.14 A61K31/35

审查员 安佩东

[74]专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 孟八一 杨九昌

权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 西姆卓霉素预混合物的制备方法

[57]摘要

一种改进了流动性和起尘性的动物用预混合物。该预混合物包括约 2~10% 西姆卓霉素(Semduramicin)或其可药用阳离子盐,约 0.5~50% 减少西姆卓霉素降解的稳定剂,约 40~80% 稀释剂,约 5~50% 增加密度的填充剂,约 2~10% 控制粉尘的油,约 0.25~5% 提高流动性的助流剂(选自铝硅酸钠和二氧化硅)。本发明还涉及含有上述预混合物的动物饲料,以及通过给动物服用上述动物饲料来治疗动物体内球虫感染的方法。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

权 利 要 求 书

1、制备西姆卓霉素预混合物的方法，该方法包括：形成一种包括下述成份的混合物：稀释剂、增加密度的填充剂、助流剂、粉尘控制油、减少西姆卓霉素降解的稳定剂和西姆卓霉素或其可药用盐；其中，各成份在预混合物的最终浓度（重量百分比）为：所说稀释剂为 40~80%，所说填充剂为 5~50%，所说助流剂为 0.25~5%，所说油为 2~10%，所说稳定剂为 0.5~50%，所说西姆卓霉素或其可药用盐为2%至10%。

2、按照权利要求1的方法，其中，所说助流剂是最后加入混合物的成份。

3、按照权利要求2的方法，其中，在加入所说助流剂之前加入一半重量的油。

4、按照权利要求3的方法，其中，所说稀释剂先与填充剂混合，然后顺序地加入减少降解的稳定剂、一半量的油，以及所说西姆卓霉素或其可药用盐。

5、按照权利要求4的方法，其中，所说稀释剂是谷物副产品，所说填充剂是石灰石或碳酸钠，所说油是矿物油，所说稳定剂是一价碱性或中性盐。

6、按照权利要求5的方法，其中，所说稀释剂是稻壳、所说填充剂是碳酸钠、所说油是低密度油、所说稳定剂是碳酸钠，所说助流剂是硅铝酸钠。

7、按照权利要求6的方法，其中，所说预混合物含有约30~40%碳酸钠，45~55%稻壳，5%至6.5%低密度油和2%至3%硅铝酸钠。

8、按照权利要求4的方法，其中，所说稀释剂是稻壳，所说填充剂是石灰石，所说油是高密度油，所说稳定剂是碳酸钠，所说助流剂是硅铝酸钠。

9、按照权利要求8的方法，其中，所说预混合物含有 45～55%稻壳， 40%石灰石， 4～6.5%高密度油， 3～6%碳酸钠， 2～3%硅铝酸钠。

10、一种制备动物饲料的方法，该方法包括：使抗菌有效量的权利要求1所述预混合物与动物饲料混合。

11、按照权利要求10的方法，其中，使 1磅权利要求1的预混合物与1吨动物饲料混合。

西姆卓霉素预混合物的制备方法

本发明所涉及的技术领域是动物用预混合物，具体涉及西姆卓霉素 (Semduramicin) 预混合物及制备方法。

许多动物用药是通过与动物饲料形成混合物的形式给药的。一般在制备均匀的药物-饲料混合物时，由于饲料中的药物浓度很低，所以先制备药物-饲料的预混合物。然后，将这种含有高浓度药物的预混合物加到成批的饲料中，并使之与饲料充分混合。

预混合物的特点在于它具有多种彼此有关的性质，例如，稳定性，流动性和起尘性。典型的预混合物表现出上述各种性质的协调，例如，流动性增加可能会对该预混合物的起尘性产生不利影响。

尽管已知的预混合物的种类很多，但是在这一技术领域从未中断的研究之一是开发具有改进的多种性质结合的预混合物。

本发明涉及一种具有改进的流动性和起尘性的动物用预混合物。该预混合物包括约 2% 至约 10% 西姆卓霉素或其可药用的阳离子盐，约 0.5% 至约 50% 减少西姆卓霉素降解的稳定剂，约 40% 至约 80% 稀释剂。约 5% 至约 50% 用于增加密度的填充剂，约 2% 至约 10% 的防尘油和约 0.25% 至约 5% 用于提高流动性的助流剂 (glidant)，所述助流剂选自硅铝酸钠和二氧化硅。

本发明还涉及一种含有上述预混合物的动物饲料。以及通过给动物服用该动物饲料来治疗动物球虫感染的方法。

从描述本发明实施方案的说明书和权利要求书中可清楚地看出其他特征和优点。

尽管本发明涉及西姆卓霉素(即, UK-61, 689; 一种抗菌素)或其可药用的阳离子盐(下文称之为西姆卓霉素)的预混合物, 但是, 可以用其他有益的物质(如: 药物)代替西姆卓霉素, 其前提是, 所得制剂应具有所期望的流动性, 稳定性, 并且不起尘污。优选的阳离子盐是钠盐, 钾盐和铵盐。特别优选的盐是钠盐。美国专利US 4, 804, 680描述了西姆卓霉素及其生产方法, 该专利公开的内容作为参考并入本发明。西姆卓霉素具有抗多种微生物的活性, 可以有效地防治球虫病, 肠炎, 猪痢疾, 并且还可以有效地促进猪和反刍动物生长和/或改善饲料的利用效率。

就上述用途而言, 在将该预混合物与饲料混合来喂养动物时, 在该预混合物中可以加入能达到预期的效果的任何数量的西姆卓霉素。但是, 西姆卓霉素一般占预混合物总重量的约2—10%。(本文所采用的“%”符号意指重量百分比)优选量为5—7%。按照约1磅预混合物对1吨饲料的比例, 以常规的饲料混合物给动物服用时, 经证实上述量是有效的。在鸡饲料中特别优选的用量一般是15—120 ppm。典型的西姆卓霉素的粒度约为5—100微米。

一般在该预混合物中加入能确实有效地减缓西姆卓霉素降解(如: 水解)的细颗粒稳定剂(如: 约0.1mm至约0.8mm)。一价碱式盐或中性盐是有效的, 例如, 碳酸钠、硫酸钠、氢氧化铵、碳酸铵、碳酸钾和磷酸钠。优选采用碳酸钠、硫酸钠或氯化钠。据认为: 当有盐存在时, 通过其离子效应降低了西姆卓霉素(当以盐存在时)的溶解度。另外, 能提高介质碱性的物质显然能增加药物的稳定性(如: 碳酸钠)。可以采用能有效地稳定西姆卓霉素的任何量的稳定剂。但是, 一般在预混合物中加入约0.5%至约50%的稳定剂。实际上, 稳定剂的浓

度超过约 10% 对于稳定作用没什么好处，并且高浓度的稳定剂可以导致其他成份用量不足。低于约 0.5% 时，则通常不能达到所期的稳定性。在预混合物中优选加入约 3% 至约 6% 的稳定剂。

为了达到所期的预定的预混合物的浓度，一般用载体（即，稀释剂）作为预混合物的成份之一。其粒度一般为约 0.1 至约 0.9mm。西姆卓霉素在预混合物中的理想浓度取决于在成品饲料中加入预混合物的理想比例。稀释剂一般是用来与营养物和/或辅料混合并降低营养物和/或辅料的浓度，使之更适合于动物，使用更安全，并能将它们在饲料中更均匀地混合的可食用的物质。稀释剂的例子有植物副产品，而其他适宜的稀释剂包括蛭石、杏核壳、油菜籽粉和石灰石。术语“副产物”意指在植物加工中除主要产品外生产出的次级产品。它一般是指低成本、低营养但可食用的物质。优选的植物副产品是谷物副产品和蔬菜副产品。优选的谷物副产品稀释剂是豆、稻谷、小麦和玉米基的副产品。特别优选的稀释剂是磨碎的豆皮、豆粉、豆壳、豆饼、稻壳、稻糠、稻皮、麦糠、小麦粗粉、麦粉、麦胚、玉米棒、玉米粉、玉米麸、研碎的玉米棒和玉米胚粉。一般使用约 40—80% 的稀释剂。但是，由于在稀释剂低于约 40% 时，所需下述填充剂的加入量不理想，而在高于约 60% 时，则预混合物的密度太低，因此，优选加入约 40% 至约 60% 的稀释剂。特别优选是采用约 45% 至约 55% 的稀释剂。

在预混合物中加入细颗粒状填充剂的量应使预混合物的堆积密度达到约 30—50 磅/立方英尺。（如：加入约 0.1mm 至约 0.9mm），由于例如稀释剂的密度太低，因此，填充剂使密度增至所期望的商业水平。典型填充剂的密度为约 2.5—3.0 g/ml。填充剂的例子是

惰性的高密度物质（如：惰性矿物质、盐）。优选的填充剂是石灰石、碳酸钠、高岭土、皂土、牡蛎壳和硫酸钠。一般在预混合物中加入约5%至约50%的填充剂，但是，由于低于约30%时，预混合物密度太低，因此优选加入约30~40%的填充剂。

在预混合物中加入有效量的油以控制粉尘。通常，优选的粉尘（如：干燥的细颗粒状物质）水平应在输送预混合物期间不会对人们所处的环境的安全和舒适性带来不利影响。具体地讲，在本发明中最好是降低西姆卓霉素和粉尘水平。优选将西姆卓霉素的粉尘水平降至低于或等于每个滤膜上约100微克，特别优选的是降低至低于或等于每个滤膜上约25微克。按照下文（实施例部分前）描述的标准起尘性测试法测定上述粉尘水平。可以采用任何油。只要它能有效地达到所期望的粉尘水平而又不会对其他所要求的预混合物特征带来有害影响。油的例子是石油（例如，矿物油）和植物油。具体可以使用下述植物油，例如，巴西棕榈油、Canola oil、蓖麻油、可可脂、椰子油、玉米油、棉籽油、亚麻籽油、芥子油、楝树芳香油、盖金花油、奥气油、橄榄油、棕榈油、棕榈仁油、花生油、柴苏油、罂粟油、油菜籽油、红花油、芝麻油、豆油、葵花籽油、桐油和麦胚油。优选使用矿物油、豆油或油菜籽油。

优选使用密度约为 $0.7 - 1.0 \text{ g/ml}$ 的矿物油。在使用碳酸钠作为填充剂或稳定剂时，最好采用低密度矿物油，借以改善流动性。低密度的含意为约 $0.7 - 0.87 \text{ g/ml}$ 。在用石灰石作为填充剂时，则最好采用高密度矿物油，借以改善流动性。高密度意指大于约 0.87 g/ml 至小于或等于约 1 g/ml 。由于油的用量低于约2%时粉尘水平不理想，而用量高于约10%时又会破坏流动性（例如，必须

采用的助流剂(如下所述)的量不理想),因此,优选使用约2~10%的油。特别优选的油的用量为约5~6.5%。

在预混合物中加入有效量的助流剂以达到所期望的流动性(大于或等于约0.12磅/秒/平方英寸)。根据下文在实施例前面描述的简单的标准测试法测定这一流动性水平。助流剂的例子有:硅铝酸钠和二氧化硅;但是,在选用硅铝酸钠作为助流剂其流动性更佳。二氧化硅的优选形式是胶体二氧化硅,后者为亚微观的煅烧二氧化硅。它是轻的、非砂质无定形粉末。硅铝酸钠的优选形式是粒度小于约150微米的水合物。助流剂的用量优选约0.25~5%;因为在低于约0.25%时,流动性不足,而在高于约5%时,未见有其它优越之处,尽管可以使用更多助流剂而无不利影响。特别优选的助流剂用量约为2~3%。另外,优选使用约0.25%至约2%的助流剂和少于约6.5%的油,因为这样可以提供一个较好的流动速度。

某些上述成份本来就具有双重作用。某些成份既可以起到稳定剂的作用,也可以起到填充剂的作用(例如,碳酸钠)。如上所述,如果某一具体成份本来就具有不止一种功能,其百分比按如下方式计算。就多用途的成份而言,在总计某一具体类别的成份的百分比时,应将其在配方中的百分比加到每一特定的用途当中。例如,如果碳酸钠的用量为20%,这20%应被认为是所需稳定剂总量的一部分,同时,这20%也应被认为是所需填充剂总量的组成部分。

可采用能提供具有所期流动性、堆积密度、效力、稳定性、粉尘控制和不结块的预混合物的任何方法来制备本发明的预混合物。然而,一般作法是先将固体成份(助流剂除外)混合在一起,然后依次混入油和助流剂。如上所述,优选的作法是最后加入助流剂,因为这样可

以有助于达到所期望的流动性。特别优选的作法是先将载体、填充剂、稳定剂与一半油混合，继之加入药物，然后加入剩余的油和助流剂。

一般将这些预混合物加到饲料中，然后用该饲料喂养需要西姆卓霉素的动物。一般每一吨饲料用约 0.5~2 磅的预混合物。优选每一吨饲料用约 1 磅的预混合物。所采用的饲料是有益于动物的饲料，对这些动物来说，西姆卓霉素是一有效的抗菌剂或生长刺激剂（如：猪、鸡）。

按照一般试验测定本文所述的流动性水平。该试验包括使预混合物流动穿过漏斗。以每平方英寸每秒的磅数表示测定数据。所使用的漏斗由不锈钢制成，并且在漏斗路径中没有焊接点或障碍物。漏斗的内壁经抛光为光滑的抛光面。该漏斗包括一个直径为 2.5 英寸、长为 6 英寸的圆柱体。该圆柱体部分收敛至内径 0.6 英寸，收敛距离为 2.25 英寸。直径为 0.6 英寸的圆柱体部分从收敛漏斗部分延伸 1 英寸。

流动性试验方法如下：将预混合物样品放入上述金属漏斗中，同时用一个干燥的销子封住漏斗的底部。用一秒表记录预混合物完全流出漏斗所需要的时间。在从漏斗底部除去销子的同时开始计时。在粉末完全流出漏斗时停表。测量密度（米包装）的方法是：用上述漏斗使预混合物流入一量筒中。由该量筒读出预混合物的体积。

根据一般试验方法测定本文所述的起尘性程度。用市售粉尘测试设备（购自德国 Heubach Engineering GmbH 的 Heubach Dustmeter）使待测试预混合物产生粉尘。将产生的粉尘通过一空气流移至一滤膜上。通过适宜方法定量测量收集于该膜上的粉尘中的活性成份含量。简言之，该粉尘测试装置包括一个约为 2 升体积的转

鼓，预混合物置于其中。该转鼓在其下游末端通过一个约9英寸长的连接管与一个1000ml的烧瓶底部相通，所述连接管穿过一个孔通到该烧瓶的底部。该烧瓶的顶部与一个表面积为17cm²过滤箱相通。在该过滤箱的上游末端连有一个适宜的真空泵。

起尘性的测试方法如下。将预混合物样品放入粉尘发生鼓。真空空气流速设置在4升/分。转鼓设置在30转/分，开启转鼓马达和真空泵，时间为5分钟。5分钟后试验装置自动关闭。从过滤装置中移出滤膜，溶解药物，测定之。实施例1—9的具体数据说明本发明的预混合物具有令人满意的流动性和起尘性（以上述参数为依据）。实施例10—18说明其他预混合物不具有令人满意的流动性和起尘性。

实施例1

采用下述方法制得了一批加入了药物的动物饲料预混合物。

用于这一批预混合物的药物和赋形剂的比例是：

西姆卓霉素钠	5.64%
稻壳	48.86%
石灰石 (CaCO ₃)	33.0%
碳酸钠	4.0%
高粘度矿物油	6.5%
硅铝酸钠	2.0%

制造方法：用于批量制备的方法如下：

1、将载体（稻壳）放入2升的烧杯中，慢慢地向烧杯的载体中加入油（用低压喷瓶）。采用机械混合器（WAB型Turbula）将载体和油充分混合10分钟。

2、在步骤1所述烧杯的内容物中加入填充剂(石灰石)、稳定剂(碳酸钠)和药物。采用机械混合器(WAB型Turbula)使所述填充剂、稳定剂、药物与步骤1的载体和油充分混合15分钟。

3、在步骤2所述由载体、油、填充剂、稳定剂及药物组成的混合物中加入助流剂。采用机械混合器(WAB型Turbula)将该混合物(含有所有药物和赋形剂)充分混合10分钟。

4、将制成的加药动物饲料预混合物放入一适宜大小的瓶中,贴上标签,注明配方和批号。采用漏斗试验测试该预混合物的流动性(已在本文件的其他地方描述)。

流动性(金属漏斗法,磅/秒/平方英寸): 0.141(初始)

HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜): 未测定。

按照类似于实施例1制备预混合物的方法制备了下述实施例预混合物(2-18)。

实施例2

西姆卓霉素钠 5.45%

稻壳 53.8%

石灰石(CaCO_3) 32.3%

碳酸钠 3.56%

高粘度矿物油 3.96%

胶体二氧化硅 0.99%

流动性(金属漏斗法,磅/秒/平方英寸): 0.153(初始)

HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜): 72

实施例 3

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	50.2 %
石灰石 (CaCO_3)	32.8 %
碳酸钠	4.0 %
高粘度矿物油	6.0 %
硅铝酸钠	1.5 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.154 (初始)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜):	0.20

实施例 4

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	49.7 %
石灰石 (CaCO_3)	32.5 %
碳酸钠	3.9 %
高粘度矿物油	5.9 %
硅铝酸钠	2.5 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.165 (初始)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜):	< 0.1

实施例 5

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	51.3 %
石灰石 (CaCO_3)	33.5 %
碳酸钠	4.1 %
高粘度矿物油	4.1 %

硅铝酸钠

1.5 %

流动性(金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸): 0.177(初始)

HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜): 35.8

实施例 6

西姆卓霉素钠

5.5 %

稻壳

50.5 %

石灰石(CaCO_3)

33.0 %

碳酸钠

4.0 %

高粘度矿物油

5.0 %

硅铝酸钠

2.0 %

流动性(金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸): 0.161(初始)

HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜): 17.3

实施例 7

西姆卓霉素钠

5.45%

稻壳

53.8 %

碳酸钠

35.8 %

轻质矿物油

3.96%

胶体二氧化硅

0.99%

流动性(金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸): 0.145(初始)

HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜): 92

实施例 8

西姆卓霉素钠

5.45%

稻壳

53.8 %

石灰石(CaCO_3)

32.3 %

碳酸钠	3.56%
高粘度矿物油	3.96%
硅铝酸钠	0.99%
流动性(金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.176(初始)
HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜):	19

实施例 9

西姆卓霉素钠	5.45%
稻壳	53.8%
碳酸钠	35.8%
轻质矿物油	3.96%
胶体二氧化硅	0.99%
流动性(金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.173(初始)
HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜):	51

实施例 10

西姆卓霉素钠	5.5%
磨碎的豆皮	85.5%
碳酸钠	4.0%
高粘度矿物油	4.0%
硅铝酸钠	1.0%
流动性(金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.112(1周)
HEUBACH 粉尘值(μg 药/膜):	未测定。

实施例 11

西姆卓霉素钠	5.64%
稻壳	48.36%

石灰石 (CaCO_3)	33.0 %
碳酸钠	4.0 %
高粘度矿物油	7.0 %
硅铝酸钠	2.0 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	不流动
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜):	未测定。

实施例 1 2

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	56.7 %
石灰石 (CaCO_3)	34.0 %
碳酸钠	3.78 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.158 (3天)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜):	2890

实施例 1 3

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	55.5 %
石灰石 (CaCO_3)	33.3 %
碳酸钠	3.7 %
轻质矿物油	2.0 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸):	0.105 (3天)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜):	610

实施例 1 4

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	53.1 %

石灰石 (CaCO_3)	31.86%
碳酸钠	3.54%
轻质矿物油	6.0%
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸) :	不流动 (初始)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜) :	< 0.1

实施例 15

西姆卓霉素钠	5.5%
稻壳	55.5%
石灰石 (CaCO_3)	33.3%
碳酸钠	3.7%
高粘度矿物油	2.0%
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸) :	0.168 (3天)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜) :	720

实施例 16

西姆卓霉素钠	5.5%
稻壳	53.1%
石灰石 (CaCO_3)	31.86%
碳酸钠	3.54%
高粘度矿物油	6.0%
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸) :	不流动 (初始)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜) :	< 0.1

实施例 17

西姆卓霉素钠	5.5%
稻壳	51.9%

石灰石 (CaCO ₃)	31.14%
碳酸钠	3.46%
高粘度矿物油	8.0 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸) :	不流动 (初始)
HEUBACH 粉尘值 (μg 药/膜) :	< 0.1

实施例 18

西姆卓霉素钠	5.5 %
稻壳	50.8 %
石灰石 (CaCO ₃)	33.2 %
碳酸钠	4.0 %
高粘度矿物油	4.0 %
硅铝酸钠	2.5 %
流动性 (金属漏斗法, 磅/秒/平方英寸) :	0.170 (初始)
HEUACH 粉尘值 (μg 药/膜) :	164

应该理解, 本发明并不局限于本文所述的具体实施方案, 并且, 只要不偏离下述权利要求所限定的新概念的精神和范畴, 可以做出各种变化和修改。