

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 163343 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1462/83

(22) Indleveringsdag: 30 mår 1983

(41) Alm. tilgængelig: 06 okt 1983

(44) Fremlagt: 24 feb 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 apr 1982 US 365418

(51) Int.Cl.5.

A 61 K 9/16

A 23 K 1/16

A 23 K 1/17

(71) Ansøger: *MERCK SHARP & DOHME LTD.; Hertford Road; Hoddesdon; Hertfordshire EN 11,9NU, GB

(72) Opfinder: Richard John *Yarwood; GB, Howard Charles *Maxfield; GB, Anthony John *Phillips; GB

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af et stabilt, granulært præparat, specielt til anvendelse i dyrefoder

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammen drag

1462-83

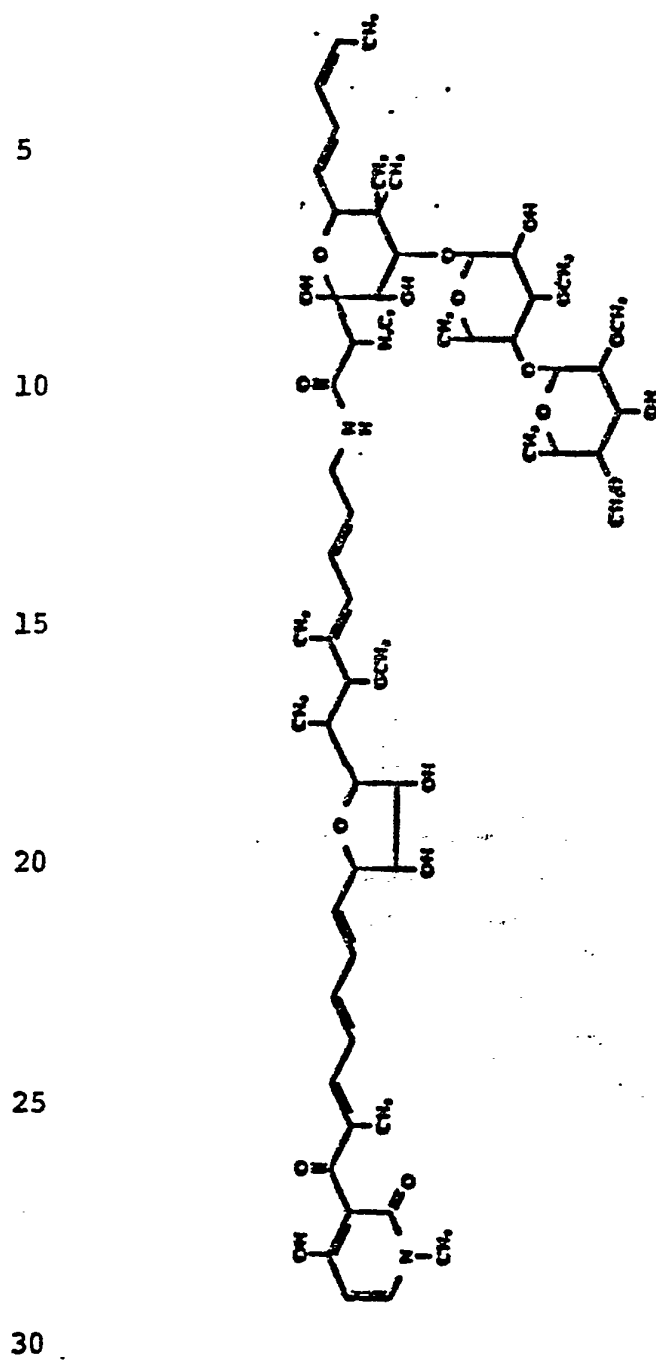
Granuleringsmetode under brug af polysaccharid-gele-
ringsmidler, f. eks. alginsyre, og et metalsalt, f.
eks. magnesiumsalt, til stabilisering af varme- og/eller
lugtligfølsomme lægemidler eller fodersupplementer, så-
som cefotomycin, avermectiner, milbemyciner, mocimycin
og andre lægemidler. Det har vist sig, at således opnåede
granuler kan inkorporeres i forskellige præparater uden
væsentlig dekomponering.

DK 163343 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af et stabilt, granulært præparat, specielt til anvendelse i dyrefoder som fodersupplement.

Den angår især granulering af efrotomycin, milbemyciner, tylosinderivater, f. eks. A.I.V. (3-acetyl-4"-isovaleryltoctolysin), antibiotica B-5050 og tetrahydro-B-5050, ivermectin, mocimycin, goldinomycin og lignende i algin-syre og magnesiumhydroxid. Det har vist sig, at de således opnåede granuler udviser overraskende forøget stabilitet og kan inkorporeres i forskellige præparater uden væsentlig dekomponering. Når fodersupplementerne administreres til dyr, indeholder præparaterne dyrefoder, pellets eller foderforblanding.

Efrotomycin (FR-02A) er et antibioticum, som også udviser væksthæmmende aktivitet. Det er effektivt overfor gram-positive og gram-negative bakterier og er følgende nyttigt ved behandlingen af et bredt spektrum af infektioner i dyr. Efrotomycin er omhandlet i US patentskrift nr. 4 024 251 udstedt den 17. maj 1977 til Maise og Wax. Antibiotiket isoleres fra fermenteringsmediet fra *Streptomyces lactamfuran* ved opløsningsmiddelelekstraktion og menes at have følgende molekylstruktur:



De fysiske egenskaber for efrotomycin (FR-02A) er som følger:

Elementaranalyse:

5 C 60,98%
H 7,60%
N 2,60%

10 Den tilsvarende empiriske formel $C_{59}H_{90}N_2O_{21}$ er i overensstemmelse med monohydratiseret FR-02A. Dette er i overensstemmelse med en molekylvægt på ca. 1168 for natriumkomplekset af FR-02A bestemt ved feltdesorptionsmassespektrometri. Et yderligere massespektroskopisk studie af FR-02A bestemte molekylvægten 1144 for den ikke-kompleksbundne forbindelse svarende til den empiriske formel $C_{59}H_{88}N_2O_{20}$.

15 FR-02A i form af ammoniumsaltet er opløseligt i alkohol og chloroform. Det er moderat opløseligt i vand med pH 7,0 eller derover. Et UV-spektrum af ammoniumsaltet i vand viste:

20 Max 233 nm: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 320$
Max 328 nm: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 180$

Efter yderligere rensning har FR-02A på den frie syreform følgende UV-spektrum i methanol - 0,05 M fosfatpuffer pH 6,85 (20:80):

25 max 325 nm: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 317$
max 230 nm: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 554$
max 219 nm: $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 556$

Specifik optisk drejning af FR-02A-natriumsalt er $[\alpha]_D^{20} -56,6 \pm 0,5$ (C = 1, MeOH).

- Kernemagnetisk resonansspektrum af antibiotikum FR-02A blev opnået ved 100 MHz med CDCl_3 som opløsningsmiddel og tetramethylsilan (TMS) som den indre standard. Repræsentative træk for dette spektrum var dubletter ved
- 5 1,21 (3H), 1,31 (3H), 1,74 (3H), 4,63 (1H), 4,87 (1H), 5,94 (1H) og 7,32 (1H) ppm. Overlappende signaler af fire andre C-methylgrupperer centreret ved ca. 0,94 ppm; singlets ved 1,65 (3H), 2,02 (3H), 3,15 (3H), 3,42 (3H), 3,45 (3H), 3,54 (3H) og 3,58 (3H) ppm.
- 10 Det infrarøde absorptionsspektrum for antibiotikum FR-02A i nujoljord udviser karakteristisk absorption ved følgende bølgelængder udtrykt i reciprokke cm:
- Bredt bånd ved: 3400
- Stærke bånd ved: 1640, 1460, 1380, 1080, 1020
- 15 Fremtrædende bånd ved: 1550, 1505, 1240, 1195, 940, 860, 720, 620.
- Yderligere egenskaber for FR-02A såvel som fremgangsmåden til isolering af antibiotiket er beskrevet i US patentskrift nr. 4 024 251.
- 20 Efrotomycin findes at være ustabilt ved forhøjede temperaturer, specielt i nærværelse af fugt og foderkomponenter. Ved administrering af efrotomycin til dyr er det imidlertid mest hensigtsmæssigt og økonomisk at inkorporere den antibiotiske vækstpromotor i forblan-
- 25 dinger til dyrefoder. Sædvanligvis blandes en forblanding i dyrefoderet efter injektion af damp, hvilket resulterer i en endelig temperatur på 85 - 100 °C. Blandingsprocessen tager 2 - 15 minutter. Agglomeraterne kan enten afkøles og tørres til fremstilling af et blødfoder eller ekstruderes til opnåelse af pelleteret fo-
- 30 der. Med andre ord må efrotomycin stabiliseres først, før det kan inkorporeres i dyrefoder.

Følgelig er det ønskeligt at udvikle en formuleringsmetode til stabilisering af efrotomycin for at muliggøre inkorporering deraf i dyrefoder.

- 5 En af de almindeligt anvendte formuleringsmetoder til stabilisering er granulering på grund af lethed, effektivitet og følgelig lavere omkostning. Metoder beskrevet i litteraturen omfatter granulering med specifikke uorganiske materialer (US patentskrift nr. 3 627 885) eller med stivelse (US patentskrift nr. 4 048 268).
- 10 Ingen af disse teknikker er egnede for efrotomycin.

- Granulering med uorganiske salte, især salte af magnesium, resulterede i nogen stabilisering, men en uventet synergistisk forbedring forekom, når polysaccharider blev inkorporeret i præparatet, hvilket fremgår af tabel 1.
- 15

TABEL 1

Virkningen af tilsætningen af polysaccharid-geleringsmidler til magnesiumhydroxid på stabiliteten af efrotomycin opbevaret i dyrefoder ved 50 °C (alle indeholder 5% efrotomycin og magnesiumhydroxid:gummi i vægtforholdet 1:1).

5	Polysaccharider	Magnesiumhydroxid	Opbevarings- tid	Rest af det oprindelige, %
	--	--	17 dage	12
	--	til stede	25 dage	56
	Guargummi (anionisk)	til stede	28 dage	71
	Guargummi (nonionisk)	til stede	28 dage	79
	Guargummi (kationisk)	til stede	28 dage	55
10	Tragantgummi	til stede	28 dage	68
	Akaciegummi	til stede	28 dage	81
	Alginsyre	til stede	35 dage	100
	Calciumalginat	til stede	56 dage	82
	Natriumalginat	til stede	30 dage	69
15	Majsstivelse	til stede	14 dage	90
	Johannesbrød- gummi	til stede	14 dage	83
	Agar-agar	til stede	14 dage	80

20 For efrotomycin giver inkorporering af algininsyre den bedste stabilisering, skønt alle de i tabel 1 nævnte polysaccharider giver betydelig beskyttelse.

I tilfælde af efrotomycin er forholdet mellem algin-
syre og magnesiumhydroxid vigtigt, hvilket vil ses af
25 tabel 2.

TABEL 2

Virkningen af alginsyre/magnesiumhydroxid-forholdet på stabiliteten af efrotomycin opbevaret i dyrefoder ved 50 °C (alle indeholder 10% efrotomycin).

5	Magnesium- hydroxid, vægt-%	Algininsyre, vægt-%	Rest af det oprin-
			delige %, efter 4 måneders opbevaring
	90	-	26
	75	15	73
	60	30	91
	45	45	93
10	30	60	100
	15	75	75
	-	90	37

15 Ethvert andet ustabilt veterinært lægemiddel eller fodersupplement kan inkorporeres i dyrefoder eller andre præparater. Følgende lægemidler kan specielt nævnes som eksempler:

(1) Ivermectin: et kraftigt antiparasitisk middel omhandlet i US patentskrift nr. 4 199 569.

20 (2) Milbemycin (antibiotica B-41): antibiotica karakteriseret i USA patentskrifterne nr. 4 144 352, 3 950 360, og britisk patentskrift nr. 2 056 986.

(3) Tylosin og derivater deraf, f. eks. A.I.V.: antibiotica omhandlet i US patentskrift nr. 4 092 473.

25 A.I.V. er 3-acetyl-4"-isovalerylderivatet (R^1 er acetyl, og R er isovaleryl i formel 1) af tolysin.

(4) Antibiotica B-5050 og tetrahydro-B-5050: omhandlet i US patentskrift nr. 3 853 842.

5 (5) Mocimycin og dihydromocimycin, antibakterielle stoffer omhandlet i US patentskrifterne nr. 3 927 211 og 4 062 948.

(6) Goldinomycin omhandlet i US patentskrift nr. 3 657 421.

10 Den fysiske karakterisering, den biologiske aktivitet såvel som isoleringen af ovennævnte lægemidler fremgår af ovennævnte litteratur, hvortil der henvises.

15 Det har vist sig, at disse lægemidler også kan stabiliseres ved granulering med et polysaccharid-geleringsmiddel, specielt algin syre blandet med et uorganisk salt, især metaloxider eller hydroxider, såsom magnesiumhydroxid. Granulerne kan inkorporeres i foder, tabletter, kapsler eller andre formuleringer.

20 Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til granulering til stabilisering af ustabile eller varme følsomme veterinære lægemidler eller fodersupplementer, såsom efrotomycin, tylosin og derivater (A.I.V.), milbemyciner, avermectiner, såsom ivermectin, mocimycin, goldinomycin og lignende. Granuleringen muliggør inkorporering af disse lægemidler eller fodersupplementer i dyrefoder eller andre formuleringer uden væsentlig
25 dekomponering.

Følgelig tilsigtes med den foreliggende opfindelse at

(1) udvikle en granuleringsmetode, som vil give tilstrækkeligt stabile granuler til inkorporering af ustabile lægemidler eller fodersupplementer i dyre-

foder eller i andre præparater til mennesker og dyr,

(2) tilvejebringe et nyt stabilt produkt eller præparat indeholdende et eller flere af de granulerede lægemidler eller fodersupplementer, som er modstandsdygtigt overfor varme, fugt og andre skadelige betingelser, og

(3) bruge præparatet og processen til andre ustabile lægemidler til mennesker eller dyr eller fodersupplementer til inkorporering i foder, tabletter eller kapsler eller andre egnede formuleringer.

Det ifølge opfindelsen stabiliserende granuleringspræparat omfatter:

(a) 0,1 - 70 vægtdele af en aktiv forbindelse, specielt efrotomycin, 3-acetyl-4"-isovalerylthyllosin eller ivermectin,

(b) 10- 80 vægt-% af et polysaccharid-geleringsmiddel, specielt guar gummi (naturligt forekommende eller syntetisk), tragant gummi, akacie gummi, algininsyre og salte og derivater deraf, stivelse, johannesbrødgummi, agar-agar, xanthangummi, karayagummi, gummi ghatti og carrageenan eller en blanding deraf, og

(c) 10 - 80 vægt-% af et metalsalt, specielt et oxid, et hydroxid, et carbonat eller et silicat af aluminium, calcium eller magnesium, f. eks. magnesiumhydroxid.

I en foretrukken udførelsesform omfatter præparatet:

(a) 2 - 40 vægtdele af en aktiv forbindelse,

(b) 20 - 50 vægtdele alginsyre eller calciumalgi-

nat eller en kombination deraf i forholdet 2 - 3 dele alginsyre til 2 - 3 dele calciumalginat og

(c) 20 - 85 vægtdele af et metaloxid eller -hydroxid.

5 I den mest foretrukne udførelsesform for opfindelsen omfatter præparatet:

(a) 5 - 35 vægtdele af en aktiv forbindelse,

(b) 15 - 50 vægtdele alginsyre og

(c) 20 - 80 vægtdele magnesiumhydroxid.

10 Skønt efrotomycin er ustabil i de det følgende beskrevne foderstoffer og foderadditiver er det ikke ustabil i vand. Den omhandlede opfindelse er således ikke direkte en metode til beskyttelse mod hydrolyse. Det omhandlede præparat beskytter antibiotica mod ødelæggelse i nærværelse af foderstof. Dette ses ved isolering af
15 forbindelsen fra de foderstofkomponenter, som forårsager ødelæggelsen. Enhver forbindelse, som er beregnet til anvendelse i foder eller i foderlignende komponenter, og som er ustabil i sådant foder eller foderlignende komponenter, men ellers stabil under neutrale
20 betingelser, vil drage fordel af anvendelsen af fremgangsmåden ifølge opfindelsen. Opfindelsen er dog ikke begrænset til nogen bestemt teori.

Til fremstilling af ovenfor angivne præparat blandes den aktive forbindelse med andre bestanddele i de an-
25 givne mængder og agglomereres. En tilstrækkelig mængde af et opløsningsmiddel, f.eks. vand, lavere alkanol, specielt alkohol med 1 - 6 carbonatomer, såsom ethanol og methanol, og lavere alkanon, specielt alkanon med 1 - 6 carbonatomer, såsom acetone og diethylketon eller

- en blanding deraf, tilsættes og dispergeres omhyggeligt til opnåelse af en våd masse med ønsket konsistens. Sædvanligvis er den nødvendige mængde opløsningsmiddel ca. 0,05 - 2 volumendele af de blandede bestanddele.
- 5 Derefter sigtes den våde blanding, tørres og presses gennem en sigte til opnåelse af granuler med ønsket størrelse. Alternativt kan blandingen udføres i en blandingsgranulator med høj hastighed efterfulgt af formaling og tørring i et fluidiseret leje.
- 10 Alternativt kan det i foregående definerede granulerede produkt også opnås ved tørkomprimering af bestanddelene i de angivne mængder efterfulgt af formaling til opnåelse af det granulerede produkt. Alternativt kan de blandede bestanddele opslæmmes med et egnet opløsningsmiddel og sprøjtetørres til granuler.
- 15

- Mængden af biologisk aktiv forbindelse i granulerne kan indstilles op til det mest hensigtsmæssige område, f. eks. 0,1 - 70 vægt-%, for at lette dispergeringen af forbindelserne i foderet, og det resulterende præparat (granuler) dispergeres derpå i et egnet foderstof, et forblandingssubstrat eller anvendes ganske enkelt som forblanding som sådan. Når granulerne dispergeres i dyrefoder, inkorporeres det sædvanligvis i en mængde på ca. 0,1 - 10 kg pr. ton, foretrukket 0,5 - 2 kg
- 20 pr. ton, til opnåelse af den ønskede dosis.
- 25

- Sædvanligvis anvendes vådgranuleringsteknikken, og den aktive forbindelse, f. eks. efrotomycin blandes omhyggeligt i den angivne mængde med alginsyre og magnesiumhydroxid. En passende mængde vand eller andet opløsningsmiddel tilsættes for at opnå en våd masse med den påkrævede konsistens. Det resulterende agglomerat granuleres derpå ved passage gennem en 16 mesh (1000 μ m) sigte og tørres ved 30 - 60 °C, foretrukket ved 45 °C,
- 30

i 5 - 48 timer, sædvanligvis ca. 15 - 20 timer. Granulerne kan eventuelt gensesigtes gennem en 30 mesh (595 μ m) sigte eller en anden hensigtsmæssig sigte til opnåelse af den påkrævede størrelse.

- 5 Alternativt kan blandingen udføres i en blandingsgranulator med høj hastighed efterfulgt af formaling og tørning i et fluidiseret leje ved 30 °C til 55 °C i 1 - 5 timer.

- 10 Præparatet kan blandes med egnede inerte fortyndingsmidler, såsom lactose, saccharose, calciumphosphat eller mikrokrySTALLinsk cellulose. Sønderdelingsmidler (f.eks. stivelse eller modificeret stivelse) eller smøremidler, såsom magnesiumstearat, stearinsyre, polyethylenglycol eller talkum, kan tilsættes. Blandingen kan fyldes i
- 15 kapsler eller komprimeres til tabletter for at muliggøre administrering af stabiliserede lægemidler, f. eks. ivermectin, som en passende oral dosis.

De efterfølgende eksempler forklarer opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL 1

- 20 En vådblanding blev fremstillet ved blanding af følgende komponenter:

	Efrotomycin (60% ren)	33,33 vægtdele
	Alginsyre	13,33 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	53,34 vægtdele
25	Vand	tilstrækkeligt til granulering

Den våde blanding blev sigtet ved 16 mesh, tørret ved 45 °C i 2 timer og derpå gensesigtet ved 30 mesh.

Den tørrede granul blev anvendt som et "koncentrat",

5 som derpå blev blandet med andre inerte bestanddele, f.eks. olierede rissskaller, og derpå inkorporeret i dyrefoder i en mængde på 0,5 - 2 kg pr. ton til opnåelse af den passende dosis. Stabiliseringen af efro-

5 cin blev opnået i både forblandingen og foderet som vist i den efterfølgende tabel III.

TABEL III

10 Stabilitet af ubeskyttet og beskyttet efrotomycin (100 ppm) i foder og pelleteret foder. (koncentrat indeholder 20 vægt-% efrotomycin; middelværdi $\pm$ 1 standardafvigelse)

15	Opbevaringsbetingelser		Stabilitet i foder (vægt-% af begyndelsesværdien)		Stabilitet i pelleteret foder (vægt-% af begyndelsesværdien)
			Efrotomycin (60% ren)	koncentrat	koncentrat
20	2 uger	40 °C	-	-	90,4 $\pm$ 13,1
		50 °C	-	87,3 $\pm$ 13,3	80,7 $\pm$ 11,8
	17 dage	40 °C	22,1 $\pm$ 4,5	-	-
		50 °C	11,9 $\pm$ 3,3	-	-
	4 uger	40 °C	16,5 $\pm$ 6,3	75,0 $\pm$ 8,1	88,5 $\pm$ 5,7
		50 °C	spor	73,1 $\pm$ 13,3	66,5 $\pm$ 4,7
25	6 uger	40 °C	10,5 $\pm$ 3,2	74,6 $\pm$ 4,2	98,2 $\pm$ 10,2
		50 °C	spor	78,8 $\pm$ 8,1	64,3 $\pm$ 3,67
	12 uger	40 °C	-	106 $\pm$ 12,7	75,0 $\pm$ 8,1

Ved at gå frem i alt væsentligt efter samme procedure som beskrevet i det foregående, men ved at erstatte efrotomycin som deri anvendt med ivermectin fremstilles et stabiliseret koncentrat af ivermectin.

EKSEMPEL 2

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

5	Efrotomycin (60% ren)	8,35 vægtdele
	Alginsyre	18,33 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	73,32 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

Opbevaringsbetingelser			Stabilitet i foder (vægt-% af begyndelses- værdien)
15	4 uger	40 °C	91,3 ± 7,9
		50 °C	81,9 ± 8,7
	7 uger	40 °C	89,8 ± 8,6
		50 °C	72,1 ± 0,5
	12 uger	40 °C	96,0 ± 9,6

20 Ved at gå frem i alt væsentligt efter samme procedure som beskrevet i det foregående, men ved at erstatte efrotomycin som deri anvendt med ivermectin fremstilles et stabiliseret koncentrat af ivermectin.

EKSEMPEL 3

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

	Efrotomycin	8,4 vægtdele
5	Alginsyre	45,8 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	45,8 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

	Opbevaringsbetingelser	Stabilitet i foder (vægt-% af begyndelses- værdien)
15	9 uger	50 °C
		99 [±] 9

EKSEMPEL 4

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

	Efrotomycin	8,4 vægtdele
20	Calciumalginat	45,8 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	45,8 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

Opbevaringsbetingelser			Stabilitet i foder (vægt-% af begyndelses- værdien)
5	4 uger	50 °C	83 ± 4
	8 uger	50 °C	82 ± 5

EKSEMPEL 5

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

10	Efrotomycin	8,4 vægtdele
	Calciumalginat	22,9 vægtdele
	Alginsyre	22,9 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	45,8 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

- 15 Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 6

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

20	Efrotomycin	8,4 vægtdele
	Majsstivelse	45,8 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	45,8 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

- 25 Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

	Opbevaringsbetingelser		Stabilitet
			i foder (vægt-% af begyndelsesværdien)
5	14 dage	50 °C	90 ± 8
	28 dage	50 °C	83 ± 9
	56 dage	50 °C	67 ± 8

EKSEMPEL 7

10 Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

Efrotomycin	8,4 vægtdele
Alginsyre	45,8 vægtdele
Magnesiumhydroxid	45,8 vægtdele
Vand	tilstrækkeligt til granulering

15 Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

20	Opbevaringsbetingelser		Stabilitet
			i foder (vægt-% af begyndelsesværdien)
	18 dage	50 °C	94 ± 2
	56 dage	50 °C	83 ± 2
	5 måneder	50 °C	82 ± 4

EKSEMPEL 8

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

5	Efrotomycin (60% ren)	33,33 vægtdele
	Alginsyre	33,33 vægtdele
	Magnesiumhydroxid	33,33 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

Opbevaringsbetingelser	Stabilitet i foder (vægt-% af begyndelses- værdien)
------------------------	--

I blødfoder

15	12 uger	37 °C	93 ± 6
	12 uger	37 °C	113 ± 7
		(natriumsalt)	

Pellets

20	12 uger	37 °C	84 ± 11
	12 uger	37 °C	93 ± 8
		(natriumsalt)	

EKSEMPEL 9

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

Ivermectin	1 vægtdel
Alginsyre	49,5 vægtdele
Magnesiumhydroxid	49,5 vægtdele
Vand	tilstrækkeligt til granulering

Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1, og der blev opnået stabilisering i foder som vist i det følgende.

Opbevaringsbetingelser	Stabilitet i foder (vægt-% af begyndelsesværdien)	
	Ivermectin	Beskyttet ivermectin
7 dage 40 °C	90	-
14 dage 40 °C	82	-
4 uger 50 °C	-	85

EKSEMPEL 10

- 5 Der blev fremstillet en blanding ved at blande følgende komponenter:

Ivermectin	2 vægtdele
Alginsyre	32,5 vægtdele
Stivelse (direkte komprimerbar)	32,5 vægtdele
Magnesiumhydroxid	32,5 vægtdele
Magnesiumstearat	0,5 vægtdele

- 10 Blandingen komprimeres derpå på en passende tabletteringsmaskine til fremstilling af tynde kompakte tabletter, som derpå formales til fremstilling af granuler med en størrelse på ca. 0,5 mm i diameter. Alternativt kan

blandingen passere igennem en valsekompressor efterfulgt af sigtning.

Granulen inkorporeres derpå i foder som beskrevet i eksempel 1.

5 EKSEMPEL 11

Der blev fremstillet en vådblanding ved at blande følgende komponenter:

	A.I.V.	20 vægtdele
	Alginsyre	40 vægtdele
10	Magnesiumhydroxid	40 vægtdele
	Vand	tilstrækkeligt til granulering

Vådblandingen blev behandlet som beskrevet i eksempel 1.

EKSEMPEL 12

15 Fremstilling af tabletpræparat

	<u>Bestanddel</u>	<u>Mg pr. tablet</u>
	Ivermectin-granul	1,5
	Benmel	300
	Mikrokrystallinsk cellulose	500
20	Smagsstof	250
	Disbasisk calciumphosphat	739,5
	Magnesiumstearat	9

Den aktive granul blandes med en del af det dibasiske calciumphosphat og derpå inkorporeres smagsstof, mikrokrystallinsk cellulose og benmel. Blandingen blen-

25

des for at sikre homogenitet af ivermectin, magnesiumstearat tilsættes, og blandingen fortsættes i 3 minutter før komprimering på en egnet maskine. Hver tablet indeholder 75 µg ivermectin.

5 EKSEMPEL 13

Fremstilling af kapselpræparat

	<u>Ingrediens</u>	<u>Mg pr. kapsel</u>
	Ivermectin-granul	10
	som fremstillet i eksempel 9	
10	Stivelse	109
	Magnesiumstearat	1,0

Den aktive bestanddel, stivelse og magnesiumstearat blandes sammen. Blandingen anvendes til at fylde i hårde gelatinekapsler med en passende størrelse ved en fyldningsvægt på 120 mg pr. kapsel.

EKSEMPEL 14

Ved at gå frem efter proceduren ifølge eksempel 1 fremstilles en beskyttet vådblanding indeholdende mocimycin. Den beskyttede vådblanding blev granuleret og inkorporeret i blødfoder eller foderpellets indeholdende 100 ppm mocimycin. Stabiliteten blev noteret som følger (procentdel af den oprindelige efter det anførte tidsrum):

	I blødfoder	6 uger ved 30 °C	100%
		6 uger ved 37 °C	99%
25	I pellets	6 uger ved 30 °C	96%
		6 uger ved 37 °C	83%

Det ubeskyttede lægemiddel havde en stabilitet på mindre end 25% efter 2 måneders forløb ved 37 °C.

EKSEMPEL 15

5 Ved at gå frem efter proceduren ifølge eksempel 1 fremstilles en beskyttet vådblanding indeholdende goldinomyacin. Den beskyttede vådblanding blev granuleret og inkorporeret i foder. Stabiliteten er bedømt som følger:

Opbevaringsbetingelser	Stabilitet(%)
6 uger ved 37 °C	97%

P a t e n t k r a v:

1. Fremgangsmåde til fremstilling af et stabilt, granulært præparat specielt til anvendelse i dyrefoder, indeholdende:

5 (a) en forbindelse valgt blandt efrotomycin, ivermectin, milbemyciner, tylosin eller derivater deraf, antibioticum B-5050, antibioticum tetrahydro-B-5050, mocimycin, dihydromocimycin og goldinomycin eller en kombination deraf,

(b) et polysaccharid-geleringsmiddel eller

10 (c) $\text{Mg}(\text{OH})_2$

k e n d e t e g n e t ved, at man

15 (1) fremstiller en vådblanding af 0,1 - 70 vægtdele af komponent (a), 10 - 80 vægtdele af (b) og 10 - 80 vægtdele af (c) ved at blande med et opløsningsmiddel valgt blandt vand, lavere alkohol, lavere alkanonon eller en blanding deraf,

(2) tørring af blandingen og

(3) fremstilling af granuler af ønsket størrelse ud fra blandingen.

20 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen er efrotomycin, ivermectin, 3-acetyl-4"-isovalerylderivat, mocimycin eller goldinomycin.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forholdet mellem komponenterne er:

(a) 2 til 40 vægtdele af forbindelsen,

(b) 15 til 50 vægtdele af et eller flere polysaccharid-geleringsmidler og

(c) 20 til 85 vægtdele $\text{Mg}(\text{OH})_2$.

5 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forholdet mellem komponenterne er:

(a) 5 til 35 dele af forbindelsen,

(b) 15 til 50 dele af et eller flere polysaccharid-geleringsmidler og

10 (c) 20 til 80 dele magnesiumhydroxid.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forholdet mellem komponenterne er:

(a) 5 dele af forbindelsen,

15 (b) 47,5 dele af et eller flere polysaccharid-geleringsmidler og

(c) 47,5 dele magnesiumhydroxid.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at polysaccharid-geleringsmidlet er alginsyre, calciumalginat, stivelse eller en kombination deraf.