



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1205/91

(51) Int.Cl.6

A 61 K 33/06

(22) Indleveringsdag: 20 jun 1991

A 61 K 33/14

(24) Løbedag: 23 dec 1988

(41) Alm. tilgængelig: 20 jun 1991

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 20 mar 1995

(86) International ansøgning nr.: PCT/DK88/00220

(86) International indleveringsdag: 23 dec 1988

(85) Videreførelsesdag: 20 jun 1991

(30) Prioritet: -

(73) Patenthaver: *Boehringer Ingelheim Agrovet A/S; Rygaards Alle 131; 2900 Hellerup, DK

(72) Opfinder: Leif Højvang *Nielsen; DK

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

(54) Calciumchloridholdigt middel til forebyggelse eller behandling af hypocalcæmi hos drøvtyggere

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1205-91

Middel til forebyggelse eller behandling af hypocalcæmi hos drøvtyggere, hvilket middel er fremstillet ved størkning af en blanding af CaCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ og $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ og vand, hvor vægtforholdet mellem CaCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ og $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ er fra 1:0,05 til 1:2,4, og vandindholdet er tilstrækkelig stort til at gøre blandingen pumpbar men højst udgør den mængde, der kræves til at omdanne tilstedeværende CaCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ til CaCl_2 , $6\text{H}_2\text{O}$ og $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ til $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

5 Den foreliggende opfindelse angår et middel til forebyggelse eller behandling af kælvningsfeber indeholdende calciumchlorid.

10 I tidsrummet op til en kos kælvning, hvor dens mælkeproduktion normalt er helt standset er calciummobiliseringen også gået i stå.

15 Ved kælvningen igangsættes en stor mælkeproduktion og der opstår følgelig et stor calciumbehov. For at dække dette pludseligt opståede behov, søger organismen at tilvejebringe calcium fra blodet, hvorved indholdet af calciumioner i blodet falder drastisk. Dette resulterer i, at koen mister kontrollen over sin muskler, lægger sig ned og bliver mere og mere sløv. Hvis koen ikke behandles, går den i coma og dør. Den således indtrådte tilstand betegnes kælvningsfeber. Navnlig ældre køer er udsat for at få kælvningsfeber.

20 Det er kendt at behandle kælvningsfeber ved oralt at tilføre det syge dyr en vandig calciumchloridopløsning. Dosisstørrelsen er typisk 400 ml opløsning, hvilket svarer til en vægtmængde på ca. 500 g og denne dosis indgives typisk med 12 timers intervaller. Vandige calciumchloridopløsninger har en meget ubehagelig smag og
25 man må derfor tvangsbehandle det syge dyr. Dette kan medføre at der trænger calciumchloridopløsning ned i lungerne, hvilket kan være fatalt for dyret.

30 Det er normal praksis at erstatte calciumchloridopløsningen med en calciumchloridholdig gel, for derved at hindre, at behandlingsmidlet kommer ned i lungerne. Denne løsning er kun en nødløsning, idet der ved anvendelse af en gel opstår doseringsproblemer, hvilket skyldes at det er vanskeligt at få gelen ud af beholderen, hvori den er emballeret. Brugen af en gel løser heller ikke smagsproblemet.

35 Det er ligeledes blevet forsøgt at behandle dyr, der lider af kælvningsfeber, med kapsler indeholdende en pulverformet calciumforbindelse, såsom calciumacetochlorid. Calciumindholdet i sådanne kapsler er imidlertid forholdsvis ringe, hvilket medfører, at de syge

dyr skal have indgivet et større antal (f.eks. 16) kapsler med 2 timers intervaller, hvilket gør midlet uegnet til praktisk brug.

5 Det har nu overraskende vist sig, at der ud fra en vandig blanding af calciumchlorid (CaCl_2) og calciumsulfat (CaSO_4), kan fremstilles et fast og let doserbart middel med et stort calciumindhold.

10 Midlet ifølge opfindelsen er således ejendommeligt ved, at det er fremstillet ved størkning af en blanding af CaCl_2 , $x\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $y\text{H}_2\text{O}$, hvor x er et tal, som er lig med eller større end 0 men mindre end eller lig med 6, og y er et tal, som er lig med eller større end 0 men mindre end eller lig med 2, samt eventuelt vand, idet vægtforholdet mellem CaCl_2 , $x\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $y\text{H}_2\text{O}$ er fra 1:0,11 til 1:2,4, og idet vandindholdet er tilstrækkelig stort til at gøre blandingen
15 pumpbar men højst udgør den mængde, som kræves til at omdanne tilstedeværende CaCl_2 , $x\text{H}_2\text{O}$ til CaCl_2 , $6\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $y\text{H}_2\text{O}$ til CaSO_4 , $2\text{H}_2\text{O}$.

20 Med udtrykket "pumpbar" skal forstås, at blandingen ved en temperatur på 40°C af sig selv kan løbe gennem en tragt med en udløbsdiameter på 10 mm.

25 En blanding som ovenfor angivet, har umiddelbart efter dens fremstilling typisk en viskositet svarende til piskeflødes. I denne tilstand er blandingen let at indføre i kapsler, såsom gelatinekapsler. Efter nogen tid, typisk 1-2 timer, størkner blandingen og der dannes en fast masse.

30 En særlig fordel ved anvendelse af den nævnte blanding til fremstilling af calciumholdige gelatinekapsler er, at gelatinen ikke angribes af blandingen og at der i kapslerne kan indføres en væsentlig større mængde Ca (i form af Ca^{++}) end i de ovenfor nævnte kendte kapsler.

35 Fremstillingen af den nævnte blanding sker fortrinsvis ved at sammenblande calciumchloridet og calciumsulfatet i tør tilstand til dannelse af en homogen blanding. Der tilsættes derpå vand, og blandingen fortsættes til dannelse af en pumpbar masse. Denne indføres fortrinsvis i gelatinekapsler i en mængde på f.eks. 80-100

g pr. kapsel. De fyldte gelatinekapsler henstilles derpå ved en passende temperatur, f.eks. stuetemperatur, i tilstrækkeligt langt tidsrum, til der er sket en størkning af blandingen. Størkningen skyldes at vandet bindes i form af krystalvand.

5

I stedet for at indføre blandingen i gelatinekapsler, kan den udstøbes til dannelsen af passende doseringsenheder. Den kan også udstøbes i form af en sammenhængende masse, som i så fald kan nedbrydes og formales til dannelsen af et pulver til brug som behandlingsmiddel eller til tabletering.

10

Midlet ifølge opfindelsen er navnlig egnet til behandling af kælvningsfeber, men den egner sig også til behandling af hypocalcæmi hos andre drøvtyggere, f.eks. får.

15

Opfindelsen skal herefter beskrives nærmere under henvisning til følgende eksempel.

Eksempel

20

Calciumholdige gelatinekapsler fremstilledes på følgende måde ud fra fast CaCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$:

25

De faste stoffer blandedes i de i nedenstående tabel 1 angivne mængder i et Björn-blandeapparat. Blandingen tilsattes vand, og der blandedes herefter yderligere 10-20 min, indtil blandingen var homogen og letflydende. Den således opnåede masse fyldtes derpå i gelatinekapsler, og de fyldte kapsler fik lov til at henstå i 24 timer ved stuetemperatur i et lufttæt tørt rum.

30

Herefter pakkedes kapslerne i en lufttæt emballage.

35

Tabel 1

	<u>Forsøg</u>	<u>CaCl₂, 2H₂O</u> gram	<u>CaSO₄, $\frac{1}{2}$ H₂O</u> gram	<u>H₂O</u> gram	<u>CaCl₂:CaSO₄</u> <u>Blandingsforhold</u>
5	a:	1000	0	520	1:0
	b:	900	100	180	1:0,11
	c:	800	200	170	1:0,25
	d:	700	300	150	1:0,43
	e:	600	400	150	1:0,67
10	f:	500	500	150	1:1,00
	g:	400	600	170	1:1,50
	h:	300	700	220	1:2,33
	i:	200	800	350	1:4,00
	j:	100	900	630	1:9,00
15	k:	0	1000	1200	1:∞

Ved undersøgelse af de fremstillede kapsler opnåedes de i tabel 2 angivne resultater.

20

Tabel 2

	<u>Forsøg</u>	<u>Hærtnings-</u> <u>tid, h</u>	<u>"Pumpbar-</u> <u>hed"</u>	<u>Forenelighed</u> <u>med gelatine-</u> <u>kapsel</u>	<u>Ca⁺⁺ i</u> <u>fyldt</u> <u>kap-</u> <u>sel (g)</u>
25	a:	hårder delvist 1/2	dårlig	uforenelig	14.6
	b:	1/2	nogenlunde	nogenlunde	19.6
	c:	1-2	god	"	20.1
	d:	3-6	"	god	20.6
	e:	6-12	"	"	21.1
30	f:	12-18	"	"	21.4
	g:	12-18	"	"	21.2
	h:	18-24	"	nogenlunde	20.6
	i:	>24		uforenelig	19.0
	j:	>24	"	"	16.1
35	k:	>24	"	"	12.3

Som det fremgår af tabel 2, giver kun forsøg b-h, hvor der anvendes midler ifølge opfindelsen, tilfredsstillende resultater, for så vidt angår både hærtningstid, forenelighed med gelatinekapslen og

Ca-indhold i kapslerne.

Ovenstående resultater viser en overraskende synergistisk effekt ved samtidig anvendelse af calciumchlorid og calciumsulfat i blanding med vand, både for såvidt angår blandingens forenelighed med gelatinekapsler, pumpbarhed og størkningstid.

Den overraskende effekt kan illustreres med sammenligningsforsøg med (1) en blanding af 50 vægtdele $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 50 vægtdele $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ og 15 vægtdele vand, (2) en blanding af 50 vægtdele $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ og 15 vægtdele vand samt (3) en blanding af 50 vægtdele $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ og 15 vægtdele vand.

Medens blanding (1) giver den ønskede forenelighed med gelatinekapsler og en tilfredsstillende pumpbarhed og størkningstid, danner blanding (2) en grød af krystaller, som ikke kan pumpes, og som størkner for hurtigt, ligesom den er uforenelig med gelatinekapsler, og blanding (3) giver en masse, som hverken kan pumpes eller udstøbes.

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1. Calciumchloridholdigt middel til forebyggelse eller behandling af hypocalcæmi hos drøvtyggere, k e n d e t e g n e t ved, at det er fremstillet ved størkning af en blanding af CaCl_2 , $x\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $y\text{H}_2\text{O}$, hvor x er et tal, som er lig med eller større end 0 men mindre end eller lig med 6, og y er et tal, som er lig med eller større end 0 men mindre end eller lig med 2, samt eventuelt vand, idet vægtforholdet mellem CaCl_2 , $x\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $y\text{H}_2\text{O}$ er fra 1:0,11 til 1:2,4, og idet vandindholdet er tilstrækkelig stort til at gøre blandingen pumpbar men højst udgør den mængde, som kræves til at omdanne tilstedeværende CaCl_2 , $x\text{H}_2\text{O}$ til CaCl_2 , $6\text{H}_2\text{O}$ og CaSO_4 , $y\text{H}_2\text{O}$ til CaSO_4 , $2\text{H}_2\text{O}$.
2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det er fremstillet ved størkning af en blanding af CaCl_2 , $2\text{H}_2\text{O}$, CaSO_4 , $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ og vand.