

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143438 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Ansøgning nr. 1061/75

(51) Int.Cl.³ A 61 K 47/00

(22) Indleveringsdag 14. mar. 1975

(24) Løbedag 14. mar. 1975

(41) Alm. tilgængelig 30. sep. 1975

(44) Fremlagt 24. aug. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 29. mar. 1974, 456030, US

(71) Ansøger THE UPJOHN COMPANY, Kalamazoo, US.

(72) Opfinder Jack Thaddeus Bryan, US.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Gelformet, på vegetabilsk olie
baseret bærer til præparater til
behandling af mastitis hos malke=
dyr.

DK 143438 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en gelformet, på vegetabilsk olie baseret bærer til præparater til behandling af mastitis hos malkedyr ved intramammal infusion.

5 Mastitis er en inflammationstilstand i mælkekirtlerne, og den kan forekomme hos alle pattedyr, men bovin mastitis er af størst økonomisk betydning.

Bovin mastitis er almindeligvis forårsaget af én eller flere mikroorganismer såsom Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae, Staphylococcus aureus, Aerobacter
10 aerogenes, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonelle enteritidis, Clostridium perfringens og Corynebacterium pyogenes, der trænger op i yveret gennem pattekannalen og giver inflammation af det mælkeproducerende væv under dannelse af arvæv, som, når det en gang er dannet, kan
15 bevirke en permanent formindskelse af køers mælkeproduktion. En infektion kan også ændre mælkens sammensætning, mængde, udseende og kvalitet.

Ætiologien for mastitis gør overvindelsen af problemet afhængig af den kritiske diagnose af det specifikke
20 mikrobe-middel, korrektionen for mangelfuld pasning af dyrene og den velovervejede anvendelse af intramammal terapi.

Den foreliggende opfindelse er baseret på den erkendelse, at man kan opnå en meget kort udmalkningstid for anti-mastitismedikamentet efter intramammal infusion af et
25 anti-mastitismedikament, når dette er dispergeret i en speciel bærer. Denne specielle bærer er gelformet og baseret på vegetabilsk olie og ifølge opfindelsen er den ejendommelig ved, at den er baseret på jordnøddolie, sesamolie, majsolie, bomuldsfrøolie, sojabønneolie eller olivenolie eller
30 blandinger deraf og indeholder mellem ca. 0,5 og ca. 5,0 vægt-% af en fedtsyreester af glycerol, hvori fedtsyren er en langkædet, mættet eller umættet monocarboxylsyre med 12-20 carbonatomer.

Selv om bovin mastitis er af størst økonomiske betydning og der for nemheds skyld i det følgende i hovedsagen vil blive refereret dertil, vil det være klart, at
35

0

bæreren ifølge opfindelsen også er anvendelig til præparater til andre malkedyr.

5 Bæreren ifølge opfindelsen har vist sig at være særlig fordelagtig i præparater til behandling af mastitis på grund af den overraskende korte tid, som dermed opnås for udmalkning af anti-mastitismedikamentet, dvs. det tidsrum, der skal hengå, før et anti-mastitismedikament er forsvundet fra yveret efter den sidste intramammale infusion. Denne egenskab er af overordentlig stor betydning, da mælk
10 forurennet med et anti-mastitismedikament ikke kan anvendes som konsummælk eller forhandles til osteproduktion.

Virkningen af bæreren på udmalkningstiden for anti-mastitismedikamenter har længe været anset for yderst vigtig ved sammensætningen af infusionspræparater mod mastitis.

15 Hidtil er anti-mastitismedikamenter til intramammal infusion almindeligvis blevet dispergeret i et oliemedium såsom en mineralolie eller en vegetabilsk olie indeholdende et trivalent metalstearat såsom aluminiummonostearat, f.eks. et jordnøddeliemedium indeholdende 3% aluminiummonostearat.
20 En ulempe ved intramammale infusionspræparater indeholdende et sådant stearat er imidlertid, at udmalkningstiden for anti-mastitismedikamentet ved anvendelse af sådanne præparater er temmelig lang.

Med den anvendte betegnelse "anti-mastitismedikament" menes et hvilket som helst antimikrobielt middel,
25 der er effektivt til behandling af mastitis. Eksempler på anti-mastitismedikamenter, der kan anvendes sammen med bæreren ifølge opfindelsen, er penicillin, neomycin, novobiocin, lincomycin, dihydrosteptomycin, streptomycin, erythromycin, polymyzin, tetracyclin, oxytetracyclin, chlortetracyclin, clindamycin, nitrofurazon, cephalosporiner, samt
30 analoge og derivater deraf og deres farmaceutisk acceptable salte. Den anvendte mængde af anti-mastitismedikament vil selvfølgelig variere afhængende af, hvor alvorlig en mastitis der er tale om, men almindeligvis vil de mængder, der hidtil har været anvendt til behandling af mastitis, være passende.
35

0

Til fremstilling af bæreren ifølge opfindelsen omdannes en af de nævnte vegetabilske olier til en gel ved behandling med fedtsyreesteren af glycerol. En foretrukken fedtsyreester er ifølge opfindelsen glycerylmonostearat, da den er billig og let tilgængelig.

5

Den mængde glycerylmonostearat eller anden fedtsyreester, der kan anvendes, ligger almindeligvis i området fra ca. 0,5 til ca. 5,0 vægt-% og fortrinsvis mellem 1,0 og 4,0 vægt-%. En gel dannet ved gelatinering af jordnøddeolie med 2,0 vægt-% glycerylmonostearat er en foretrukken bærer ifølge opfindelsen.

10

Ifølge opfindelsen kan bæreren med fordel også indeholde mellem ca. 0,02 og ca. 0,15 vægt-% af natrium-, kalium- eller lithiumsaltet af en langkædet, mættet eller umættet monocarboxylsyre med 12-20 carbonatomer, fortrinsvis kaliumstearat, da geleringen herved forbedres.

15

En gel dannet ved gelatinering af jordnøddeolie med 2,0 vægt-% glycerylmonostearat og 0,12 vægt-% kaliumstearat udgør en særlig fremragende bærer ifølge opfindelsen.

20

Til gelatinering af den vegetabilske olie opvarmes olien til en passende temperatur, der kan variere noget for de forskellige olier, men almindeligvis ligger under 100°C. Jordnøddeolie kan f.eks. let gelatineres ved opvarmning til 60-90°C og tilsætning af 2,0 vægt-% glycerylmonostearat efterfulgt af en køling til 25°C under omrøring. Der er ingen større risiko ved overhedning, forudsat at der ikke fremkaldes sønderdeling af olien. Opvarmede olier gelatineres med en fedtsyreester.

25

I en række sammenligningsforsøg er der bestemt udmalkningstiderne for antimastitis-medikamentet penicillin fra mælkegivende malkekøer efter intramammal infusion af penicillin og novobiocin, der var dispergeret i en jordnøddeolie-bærer geleret med henholdsvis aluminiummonostearat og glycerylmonostearat indeholdende en lille mængde kaliumstearat ("Tegin"®).

30

Til forsøgene anvendtes holstenske malkekøer (i 3. lactationsperiode eller ældre) i forskellige produktionssta-

35

0

dier, og de blev alle maskinmalket to gange om dagen.

5 Køerne blev straks efter en normal malkning infuseret i yveret med 10 ml af præparaterne indeholdende 100.000 J.U. procain-penicillin, 50 mg chlorbutanol og varierende mængde natriumnovobiocin, generelt ved tre successive malkninger med 12 timer mellem de enkelte behandlinger, men i to tilfælde fik køerne to infusioner med 24 timers mellemrum.

10 Mælken opsamledes fra hver ko for hver malkning efter behandlingen, og i deraf udtagne prøver bestemtes restindholdet af penicillin efter den metode, der er angivet af A. Kirshbaum et al. i "Assay Methods for Antibiotics in Milk, Dairy Products, and Animal Tissue", U.S.D.H.E.W., F.D.A., Washington, D.C. revideret 1967.

15 De opnåede resultater er anført i følgende tabel, hvor angivelserne "2% AMPOG", "1% AMPOG", 0,5% AMPOG" refererer til jordnøddeolie geleret med henholdsvis 2, 1 og 0,5% aluminiumnostearat, medens betegnelserne "2% GlyPOG" og "1% GlyPOG" refereret til jordnøddeolie geleret med henholdsvis 2 og 1% af det ovenfor beskrevne "Tegin"[®].

20 Resultaterne viser, at udmalkningstiderne for penicillin er betydelig kortere, når der som bærer for penicillinet er anvendt jordnøddeolie geleret med glycerylnostearat plus lidt kaliumstearat, end når der som bærer er anvendt jordnøddeolie geleret med aluminiumnostearat.

Tabel 1

Udmalkningstiden for penicillin fra mælkegivende malkekøer

Barer	Medikament	Antal beh.	Tid mellen beh.	Antal bedømte køer	Antal køer med penicillinrester i mælken på mere end 0,0125 I.U./ml (timer efter sidste behandling)											
					12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	
2% AMPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 300 mg natriumnovobiocin	2	24 t.	5 ¹	-	-	-	-	-	5	5	2	1	0	0	
2% AMPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 150 mg natriumnovobiocin	2	24 t.	5 ¹	-	-	-	-	-	5	5	5	3	2	1	
1% AMPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 100 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	5 ¹	-	-	-	-	5	5	5	5	5	3	3	
0,5% AMPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 100 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	5 ¹	-	-	-	-	5	5	5	5	5	5	3	
2% GlyPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 500 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	5 ¹	5	5	0	0	0	0	0	0	-	-	-	5
2% GlyPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 250 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	5 ¹	5	5	4	3	1	0	0	-	-	-	-	
2% GlyPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 150 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	5 ¹	5	5	2	0	0	0	-	-	-	-	-	
2% GlyPOG	100.000 I.U. procain penicillin G 50 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	4 ²	-	-	-	-	1	0	-	-	-	-	-	
2% GlyPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 150 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	4 ²	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	
2% GlyPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 250 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	4 ²	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	
1% GlyPOG	100.000 I.U. procain-penicillin G 150 mg natriumnovobiocin	3	12 t.	4 ²	-	-	-	-	0	0	-	-	-	-	-	

- = mælk opsamlet, men ikke undersøgt

1 = alle fire yverdele behandlet og mælken derfra samlet og undersøgt

2 = to yverdele behandlet og to ikke behandlet, og mælken fra hver del samlet særskilt og undersøgt

0

De følgende eksempler skal tjene til nærmere illustrering af opfindelsen.

Eksempel 1.

5

Et præparat til behandling af mastitis og indeholdende bæreren ifølge opfindelsen fremstilles på følgende måde:

10

100 g jordnøddeolie opvarmes til 60-90°C, og der tilsættes 1,00 g glycerylmonostearat, hvorefter der afkøles til 25°C under omrøring. Derpå tilsættes 1,00 g natriumnovobiocin og 500.000 enheder af procain-penicillin G under omrøring, hvorefter det hele ledes gennem en kolloidmølle. Det færdige præparat kommes på én-gangs mastitis-sprøjter i doser på 10 g.

15

Eksempel 2.

Et andet præparat til behandling af mastitis og indeholdende bæreren ifølge opfindelsen fremstilles på følgende måde:

20

100 g jordnøddeolie opvarmes til 60-90°C og tilsættes 1,425 g glycerylmonostearat og 0,075 g kaliumstearat, hvorefter der køles til 25°C under omrøring. Derpå tilsættes under omrøring 1,5 g natriumnovobiocin og 1.500.000 enheder af procain-penicillin G, og produktet ledes gennem en kolloidmølle. Det færdige præparat kommes på én-gangs mastitis-sprøjter i doser på 10 g.

25

Eksempel 3.

30

Et præparat til behandling af mastitis og indeholdende bæreren ifølge opfindelsen fremstilles på følgende måde:

35

100 g jordnøddeolie opvarmes til 60-90°C og tilsættes 2,0 g glycerylmonostearat, hvorpå der afkøles til 25°C under omrøring. Derpå tilsættes under omrøring 2,0 g lincomycin-hydrochlorid, og produktet ledes gennem en kolloidmølle. Det formalede produkt kommes i én-gangs mastitis-sprøjter i doser på 10 g.

0

P a t e n t k r a v .

1. Gelformet, på vegetabilsk olie baseret bærer til præparater til behandling af mastitis hos malkedyr ved intramammal infusion, k e n d e t e g n e t ved, at den er
5 baseret på jordnøddolie, sesamolie, majsolie, bomuldsfrøolie, sojabønneolie eller olivenolie eller blandinger deraf og indeholder mellem ca. 0,5 og ca. 5,0 vægt-% af en fedtsyreester af glycerol, hvori fedtsyren er en langkædet, mættet eller umættet monocarboxylsyre med 12-20 carbonatomer.
- 10 2. Bærer ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den yderligere indeholder mellem ca. 0,02 og ca. 0,15 vægt-% af et natrium-, kalium- eller lithiumsalt af en langkædet, mættet eller umættet monocarboxylsyre med 12-20 carbonatomer.
- 15 3. Bærer ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at den vegetabilske olie er jordnøddolie.
4. Bærer ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at fedtsyreesteren er glycerylmonostearat.
- 20 5. Bærer ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at fedtsyresaltet er kaliumstearat.
6. Bærer ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den vegetabilske olie er jordnøddolie, at fedtsyreesteren er glycerylmonostearat, og at fedtsyresaltet er kaliumstearat.

Fremdragne publikationer:

Dansk patent nr. 80500
USA patent nr. 322252.