

(19) **DANMARK**

(11)

DK 174979 B1



(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

-
- (51) Int.Cl.: **A 61 K 31/395 A 61 K 9/10 A 61 K 31/436**
- (21) Patentansøgning nr: **PA 1987 01404**
- (22) Indleveringsdag: **1987-03-18**
- (24) Løbedag: **1987-03-18**
- (41) Alm. tilgængelig: **1987-10-03**
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: **2004-04-05**
- (83) Deponering af mikroorganismer.
- (30) Prioritet: **1986-04-02 GB 8608080**
- (73) Patenthaver: **Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., No. 3, Doshomachi 4-chome, Higashi-ku, Osaka-shi, Osaka, Japan**
- (72) Opfinder: **Yoshio Ueda, No. 1-3-5-204, Mikagenakamachi, Higashinada-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japan**
Fumio Shimojo, No. 2-2-13, Daiwahigashi, Kawanishi-shi, Hyogo, Japan
Yasuo Shimazaki, No. 3-3-2-306 Akuraminami, Takarazuka-shi, Hyogo, Japan
Kazutake Kado, No. 2-2-10, Midorigaoka, Ikeda-shi, Osaka, Japan
Toshiyasu Honbo, No. 3-2-1-61-904, Minatojimanakamachi, Chuo-ku, Kobe-shi, Hyogo, Japan
- (74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft A/S, Sundkrogsgade 9, 2100 København Ø, Danmark**
-

(54) Benævnelse: **Fast dispersion af FR-900506 samt fremgangsmåder til fremstilling heraf**

(56) Fremdragne publikationer:
Ingen

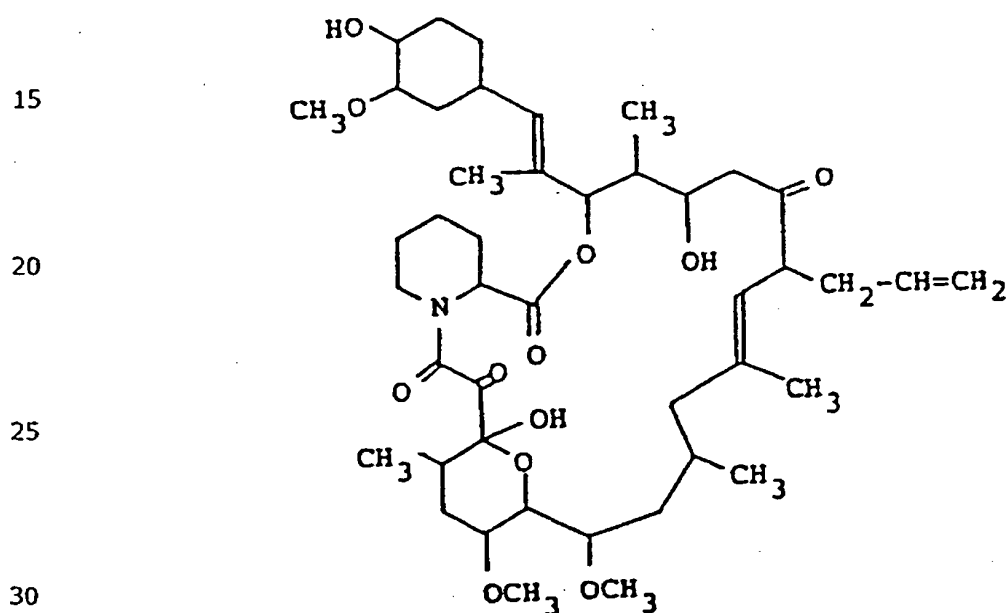
(57) Sammendrag:
Et fast dispersionspræparat omfattende FR-900506-stof og en vandopløselig polymer fremstilles ved, at i) FR-900506-stoffet opløses i et organisk opløsningsmiddel, ii) en vandopløselig polymer sættes til den resulterende opløsning, iii) additiver suspenderes om nødvendigt i den resulterende suspension eller opløsning, og iv) det organiske opløsningsmiddel fjernes derfra.

Den foreliggende opfindelse angår et fast dispersionspræparat, der omfatter 17-allyl-1,14-dihydroxy-12-[2-(4-hydroxy-3-methoxycyclohexyl)-1-methyl-vinyl]-23,25-dimethoxy-13,19,21,27-tetramethyl-11,28-dioxa-4-azatricyclo-[22.3.1.0^{4,9}]octacos-18-en-2,3,10,16-tetraon (i det følgende betegnet

5 FR-900506-stof).

Mere specifikt angår den foreliggende opfindelse et fast dispersionspræparat, der omfatter FR-900506-stoffet og en vandopløselig cellulosepolymer.

10 Det i den foreliggende opfindelse anvendte FR-900506-stof er hidtil ukendt og har følgende kemiske formel:



FR-900506-stoffet blev isoleret i ren form fra kulturvæsker, der blev fremstillet ved fermentering af en FR-900506-producerende stamme tilhørende slægten Streptomyces, blandt hvilke Streptomyces tsukubaensis nr. 9993 for nylig er

35 blevet isoleret fra en jordprøve indsamlet ved Toyosato-cho, Tsukuba-gun, Ibaraki Prefecture, Japan. En lyofiliseret prøve af den nyligt isolerede Streptomyces tsukubaensis nr. 9993 er deponeret hos Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology (No. 1-3, Higashi 1-chome, Yatabemachi, Tsukuba-gun, Ibaraki Prefecture, Japan) under deponeringsnummeret FERM -

40 P-7886 (deponeringsdato 5. oktober 1984), hvorefter den den 19. oktober 1985 blev konverteret til deponering ifølge Budapest-traktaten i samme deponeringsinstitution under det nye deponeringsnummer FERM BP-927.

FR-900506-stoffet har farmakologisk virkning såsom immunosuppressiv virkning

45 og antimikrobiel virkning, hvilket er beskrevet i EP 184162 (publikationsdato 11. juni 1986), og er således nyttigt til behandling og forebyggelse af afstødelse ved transplantation, graft-versus-host-sygdomme ved knoglemarvstransplantation, autoimmune sygdomme, infektionssygdomme og lignende.

50 Når det administreres oralt, er graden af absorption af FR-900506-stoffet i blodet imidlertid utilstrækkelig på grund af dets uopløselighed i vand, og

FR-900506-stoffet har ulemper på grund af dets dårlige biotilgængelighed ved oral administration.

- Som et resultat af omfattende undersøgelser under udviklingen af den
- 5 foreliggende opfindelse har nærværende opfindere fundet, at denne ulempe kan afhjælpes ved at dispergere FR-900506-stoffet i en vandopløselig cellulosepolymer til fremstilling af et fast dispersionspræparat ifølge opfindelsen.

- Ved hjælp af det faste dispersionspræparat ifølge den foreliggende opfindelse er
- 10 der blevet opnået solubilisering af FR-900506-stoffet, hvorved biotilgængeligheden af FR-900506-stoffet i menneskekroppen kan forbedres dramatisk.

- Ifølge den foreliggende opfindelse bliver FR-900506-stoffet endvidere stabilt og
- 15 kan afgives over et længere tidsrum, hvorfor dette stof kan være farmakologisk aktivt i lang tid i kroppen, hvorved dets toxicitet kan reduceres.

Det faste dispersionspræparat ifølge den foreliggende opfindelse beskrives nærmere i det følgende.

- 20 Det faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet kan ifølge opfindelsen fremstilles ved en konventionel fremgangsmåde, fx ved at

- 1) FR-900506-stoffet opløses i et organisk opløsningsmiddel,
- 25 2) den vandopløselig cellulosepolymer sættes til den resulterende opløsning,
- 3) additiverne såsom excipiens, sprængmiddel og lignede suspenderes om nødvendigt i den resulterende suspension eller opløsning, og
- 4) det organiske opløsningsmiddel fjernes derefter fra den resulterende homogene suspension på konventionel måde.

- 30 Hvis der ønskes et mere homogent fast dispersionspræparat, fremstilles den homogene suspension ifølge 2) ovenfor og underkastes derefter følgende fremgangsmådetrin ifølge opfindelsen:

- 35 5) den i ovenstående fremgangsmådetrin 2) fremstillede suspension opløses i det organisk opløsningsmiddel,
- 6) additiverne såsom excipiens, sprængmiddel og lignende suspenderes om nødvendigt i den resulterende homogene opløsning, og
- 7) det organiske opløsningsmiddel fjernes på konventionel måde.

- 40 De organiske opløsningsmidler, der skal anvendes i fremgangsmådetrin 1), er ikke restriktive, og der kan anvendes et hvilket som helst opløsningsmiddel, der er i stand til at opløse FR-900506-stoffet, såsom en alkohol (fx methanol, ethanol, propanol, isopropylalkohol, etc.), ethylacetat, diethylether og lignende, idet det
- 45 foretrukne opløsningsmiddel er lavere alkanol.

- De vandopløselige cellulosepolymerer, der skal anvendes i fremgangsmådetrin 2), kan være en vandopløselig cellulosepolymer, som er i stand til at dispergere FR-900506-stoffet, såsom hydroxypropylmethylcellulose. Hydroxypropyl-
- 50 methylcellulosen kan anvendes med varierende viskositet.

Mængden af den vandopløselige cellulosepolymer er ikke restriktiv og er en hvilken som helst mængde, ved hjælp af hvilken FR-900506-stoffet kan dispergeres, og et hensigtsmæssigt kvantitativt vægtforhold mellem den vandopløselige cellulosepolymer og FR-900506-stoffet kan være fra 0,1:1 til 20:1, 5 fortrinsvis fra 0,3:1 til 10:1, fx fra 0,5:1 til 5:1 og især 1:1.

De additiver, der eventuelt skal anvendes i fremgangsmådetrin 3) og 6), kan være konventionelle additiver, der anvendes ved farmaceutisk formulering, såsom excipiens (fx lactose, saccharose, stivelse, mannitol, etc.), sprængmidler (fx 10 natriumcroscarmellose, calciumcarboxymethylcellulose, lavsubstitueret hydroxypropylcellulose, natriumstivelsesglycolat, mikrokrySTALLinsk cellulose, etc.) og lignende, og disse excipiens og sprængmidler kan anvendes samtidigt eller uafhængigt af hinanden.

15 Mængden af additiver er ikke restriktiv, og et hensigtsmæssigt kvantitativt vægtforhold mellem excipiens eller sprængmiddel og FR-900506-stoffet kan, hvis det anvendes, være fra 0,1:1 til 20:1, fortrinsvis fra 0,5:1 til 5:1, især fra 1:1 til 3:1.

20 De organiske opløsningsmidler, der skal anvendes i fremgangsmådetrin 5), er ikke restriktive, og der kan anvendes et hvilket som helst opløsningsmiddel, der er i stand til at opløse suspensionen fra foregående fremgangsmådetrin 2), såsom chloroform, dichlormethan og lignende.

25 Det ved ovenstående fremgangsmåder fremstillede faste dispersionspræparat ifølge den foreliggende opfindelse kan anvendes i sig selv som et farmaceutisk præparat til oral administration og kan også på konventionel måde omdannes til forskellige doseringsformer såsom pulvere, fine granuler, granuler, tabletter, kapsler, injektioner og lignende. Om ønsket kan konventionelle farvestoffer, 30 sødemidler, smagsstoffer, fortyndingsmidler, glittemidler og lignende (fx saccharose, lactose, stivelse, krystallinsk cellulose, syntetisk aluminiumsilicat, magnesiumstearat, talkum, etc.) være inkorporeret i det faste dispersionspræparat.

35 Det faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet og de forskellige præparater deraf, der er fremstillet ved eventuel omdannelse af det faste dispersionspræparat til forskellige doseringsformer som nævnt ovenfor, har markant forbedret opløselighed og absorberbarhed i blod i sammenligning med krystaller af FR-900506-stoffet i sig selv.

40 Til belysning af anvendeligheden af det faste dispersionspræparat ifølge den foreliggende opfindelse angives testresultater i det følgende.

I. Opløsningstest

45

Testprøver

A) Fast dispersionspræparat af FR-900506-stoffet fremstillet ifølge eksempel 2.

50 B) Fast dispersionspræparat af FR-900506-stoffet fremstillet ifølge eksempel 4.

- C) Krystaller af FR-900506-stoffet i sig selv fremstillet ifølge sammenligningseksemplet.

Testmetode

5

Testene blev udført i overensstemmelse med skovlmetoden beskrevet i metode 2 ifølge opløsningstesten i The Pharmacopoeia of Japan (10. udgave) under anvendelse af vand som testopløsning og en opløsningshastighed på 100 omdr./minut, efter at de specificerede minutter fra begyndelsen af hver opløsningstest var målt.

10

Testresultater

Opløsningsgraden af det faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet er vist i nedenstående tabel.

15

Testprøver	Opløsningsgrad (%)			
	15 min.	30 min.	60 min.	90 min.
A	54,5	74,6	88,2	93,0
B	74,0	91,8	100	100
C	0	0	5,0	10,8

20

II. Biotilgængelighedstest

25

Testprøve

Fast dispersionspræparat af FR-900506-stoffet fremstillet ifølge eksempel 2.

30 Testmetode

Ovennævnte prøve, som indeholder 10 mg/kg af FR-900506-stoffet, blev administreret oralt i et krydsforsøg til flere hunde, som ikke havde fået noget foder natten over. Plasmakoncentrationen af FR-900506-stoffet blev bestemt ved

35

Testresultater

Plasmakoncentrationerne af FR-900506-stoffet på hvert tidspunkt er vist i nedenstående tabel.

40

Tid (timer)	Plasmakoncentration (µg/ml)
1	0,44
2	0,69
4	0,53
6	0,45

45

- 50 Det fremgår tydeligt af de to ovenstående testresultater, at det faste dispersionspræparat ifølge den foreliggende opfindelse har en god

opløsningshastighed og et godt opløsningsmønster og desuden god biotilgængelighed.

Opfindelsen belyses nærmere under henvisning til nedenstående eksempler.

5

SAMMENLIGNINGSEKSEMPEL

Isolering af *Streptomyces tsukubaensis* nr. 9993

10

Streptomyces tsukubaensis nr. 9993 blev isoleret under anvendelse af fortyndingspladeteknikker som beskrevet i det følgende.

- Ca. 1 gram jord, som blev opsamlet ved Toyosato-cho, Tsukuba-gun, Ibaraki Prefecture, Japan, blev sat til et sterilt reagensglas, og volumenet blev bragt op på 5 ml med sterilt vand. Blandingen blev derefter blandet i 10 sekunder med en "tube buzzer" og lodes henstå i 10 minutter. Supernatanten blev sekventielt fortyndet 100 gange med sterilt vand. Den fortyndede opløsning (0,1 ml) blev spredt ud på Czapek-agar beriget med thiamin-hydrochlorid (30 g saccharose, 3 g natriumnitrat, 1 g dikaliumposphat, 0,5 g magnesiumsulfat, 0,5 g kaliumchlorid, 0,01 g ferrosulfat, 0,1 g thiamin-hydrochlorid, 20 g agar, 1000 ml ledningsvand, pH 7,2) i en Petri-skål. De voksende kolonier, der havde udviklet sig på pladerne efter 21 dages inkubation ved 30°C, blev overført til skråagar [gær/maltestrakt-agar (ISP-medium 2)] og dyrket i 10 dage ved 30°C. Blandt de isolerede kolonier kunne man finde *Streptomyces tsukubaensis* nr. 9993.

Fermentering

- 100 ml af et forkulturmedium indeholdende 1% glycerol, 1% majsstivelse, 0,5% glucose, 1% bomuldsfrømel, 0,5% majsstøbevand, 0,5% torgær og 0,2% calciumcarbonat ved pH 6,5 blev hældt i en 500 ml Erlenmeyer-kolbe og steriliseret ved 120°C i 30 minutter. Et podeøjefuld skråagar-kultur af *Streptomyces tsukubaensis* nr. 9993 blev inokuleret til mediet og dyrket ved 30°C i 4 dage. Den resulterende kultur blev overført til 20 l af det samme forkulturmedium i en 30 liters krukke-fermenteringsbeholder, som på forhånd var blevet steriliseret ved 120°C i 30 minutter. Efter at kulturen var blevet inkuberet ved 30°C i 2 dage, blev 16 l af forkulturen inokuleret i 1600 l af et fermenteringsmedium indeholdende 4,5% opløselig stivelse, 1% majsstøbevand, 1% torgær, 0,1% calciumcarbonat og 0,1% Adekanol (antiskummiddel, varemærke, fremstillet af Asahi Denka Co.) ved pH 6,8 i en 2 tons tank, som på forhånd var blevet steriliseret ved 120°C i 30 minutter, og den blev dyrket ved 30°C i 4 dage.

Isolering og oprensning

- Den således vundne kulturvæske blev filtreret ved hjælp af 25 kg diatoméjord. Myceliekagen blev ekstraheret med 500 l acetone, hvilket gav 500 l ekstrakt. Acetone-ekstrakten fra mycelium og filtratet (1350 l) blev kombineret og ledt gennem en søjle af 100 l ikke-ionisk adsorptionsharpiks "Diaion HP-20" (varemærke, fremstillet af Mitsubishi Chemical Industries Ltd.). Efter vask med 300 l vand og 300 l 50% vandig acetone blev der udført eluering med 75% vandig acetone. Eluatet blev inddampet under reduceret tryk, hvilket gav 300 l restvand. Denne remanens blev ekstraheret med 20 l ethylacetat tre gange. Ethylacetateks-

- trakten blev koncentreret under reduceret tryk til en olieagtig remanens. Den olieagtige remanens blev blandet med to gange sin vægt af sur silicagel (speciel silicagel, kvalitet 12, fremstillet af Fuji Devison Co.), og denne blanding blev opslæmmet i ethylacetat. Efter afdampning af opløsningsmidlet blev det
- 5 resulterende tørre pulver underkastet søjlechromatografi på 8 l af den samme sure silicagel, som var pakket i n-hexan. Søjlen blev elueret med 30 l n-hexan, 30 l af en 4:1 v/v blanding af n-hexan og ethylacetat og 30 l ethylacetat. De fraktioner, der indeholdt den ønskede forbindelse, blev opsamlet og koncentreret under reduceret tryk til en olieagtig remanens. Den olieagtige remanens blev
- 10 blandet med to gange sin vægt af sur silicagel, og denne blanding blev opslæmmet i ethylacetat. Efter afdampning af opløsningsmidlet blev det resulterende tørre pulver på ny chromatograferet på 3,5 l sur silicagel pakket i n-hexan. Søjlen blev elueret med 10 l n-hexan, 10 l af en 4:1 v/v blanding af n-hexan og ethylacetat og 10 l ethylacetat. De fraktioner, der indeholdt den ønskede
- 15 forbindelse, blev opsamlet og koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav en gullig olie. Den olieagtige remanens blev opløst i 300 ml af en 1:1 v/v blanding af n-hexan og ethylacetat og underkastet søjlechromatografi på 2 l silicagel (fremstillet af Merck Co., Ltd., 0,037-0,063 mm) pakket i samme opløsningsmiddelsystem. Eluering blev udført med en blanding af n-hexan og
- 20 ethylacetat (1:1 v/v, 10 l, og 1:2 v/v, 6 l) og 6 l ethylacetat.

- De fraktioner, der indeholdt den første ønskede forbindelse, blev opsamlet og koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav FR-900506-stoffet i form af 34 g af et hvidt pulver. Dette hvide pulver blev opløst i acetonitril og koncentreret under
- 25 reduceret tryk. Dette koncentrat blev holdt ved 5°C natten over, og man fik 22,7 g prismes. Omkrystallisation af samme opløsningsmiddel gav 13,6 g oprenset FR-900506-stof i form af farveløse prismes.

- IR-Spektrum (CHCl_3): $\nu_{\text{max}} = 3680, 3580, 3520, 2930, 2870, 2830, 1745, 1720,$
- 30 $1700, 1645, 1450, 1380, 1350, 1330, 1310, 1285, 1170, 1135, 1090, 1050, 1030, 1000, 990, 960$ (skulder) og 918 cm^{-1} .

EKSEMPEL 1

35

FR-900506-stof	1 g
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R)	1 g
Lactose	3 g

40

i alt 5 g

- 1 g FR-900506-stof blev opløst i 10 ml ethanol, og der blev tilsat 1 g hydroxypropylmethylcellulose 2910 (varemærke: TC-5R, fremstillet af Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) til fremstilling af en suspension. Til denne suspension sattes 5
- 45 ml dichlormethan til fremstilling af en homogen opløsning. 3 g lactose blev homogent suspenderet i denne opløsning, hvorefter det organiske opløsningsmiddel blev fjernet ved afdampning. Restproduktet blev tørret under reduceret tryk i 10 timer i en vakuumtørker, formalet i 2 minutter i en kaffemølle og derefter ledt gennem en sigte (ca. 0,5 mm), hvilket gav 5 g af ovenstående
- 50 faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet.

EKSEMPEL 2

	FR-900506-stof	1 g
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R)	1 g
5	Lactose	2 g
	Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol)	1 g
	i alt	5 g

- 10 1 g FR-900506-stof blev opløst i 10 ml ethanol, og der blev tilsat 1 g hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) til fremstilling af en suspension. Til denne suspension sættes 5 ml dichlormethan til fremstilling af en homogen opløsning. 2 g lactose og natriumcroscarmellose (varemærke: Ac-Di-Sol, fremstillet af Asahi Chemical Industry Co., Ltd.) blev homogent suspenderet i
- 15 denne opløsning, hvorefter det organiske opløsningsmiddel blev fjernet ved afdampning. Restproduktet blev tørret under reduceret tryk i 10 timer i en vakuumtørrer, formalet i 2 minutter i en kaffemølle og derefter ledt gennem en sigte (ca. 0,5 mm), hvilket gav 5 g af ovenstående faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet.

20

EKSEMPEL 3

	FR-900506-stof	1 g
25	Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R)	1 g
	Lactose	1 g
	Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol)	2 g
	i alt	5 g

30

- 5 g af ovenstående faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet blev opnået på i det væsentlige samme måde som beskrevet i eksempel 2.

35 EKSEMPEL 4

	FR-900506-stof	1 g
	Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R)	1 g
40	Natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol)	3 g
	i alt	5 g

- 1 g FR-900506-stof blev opløst i 10 ml ethanol, og der blev tilsat 1 g hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) til fremstilling af en suspension. Til
- 45 denne suspension sættes 5 ml dichlormethan til fremstilling af en homogen opløsning. 3 g natriumcroscarmellose (Ac-Di-Sol) blev homogent suspenderet i denne opløsning, hvorefter det organiske opløsningsmiddel blev fjernet ved afdampning. Restproduktet blev tørret under reduceret tryk i 10 timer i en vakuumtørrer, formalet i 2 minutter i en kaffemølle og derefter ledt gennem en
- 50 sigte (ca. 0,5 mm), hvilket gav 5 g af et fast dispersionspræparat af FR-900506-stoffet.

EKSEMPEL 5

- FR-900506-stof
5 Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R)

Faste dispersionskompositioner omfattende forskellige mængder af ovenstående to bestanddele blev vundet ved følgende fremgangsmåde:

10 Fremgangsmåde

- 1 g FR-900506-stof blev opløst i 10 ml ethanol, og der blev tilsat henholdsvis 0,5 g, 1 g, 3 g og 5 g hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) til fremstilling af en suspension. Til denne suspension sættes 5 ml dichlormethan til fremstilling af en
15 homogen opløsning. Det organiske opløsningsmiddel blev fjernet fra opløsningen ved afdampning, og remanensen blev tørret under reduceret tryk i 10 timer i en vakuumtørker, formalet i 2 minutter i en kaffemølle og derefter ledt gennem en sigte (ca. 0,5 mm), hvilket gav ovenstående faste dispersionspræparat i følgende forhold:
20 Vægtforholdet mellem FR-900506-stof og hydroxypropylmethylcellulose er 1:0,5, 1:1, 1:3 og 1:5.

EKSEMPEL 6

- 25 FR-900506-stof 1 g
Hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) 1 g

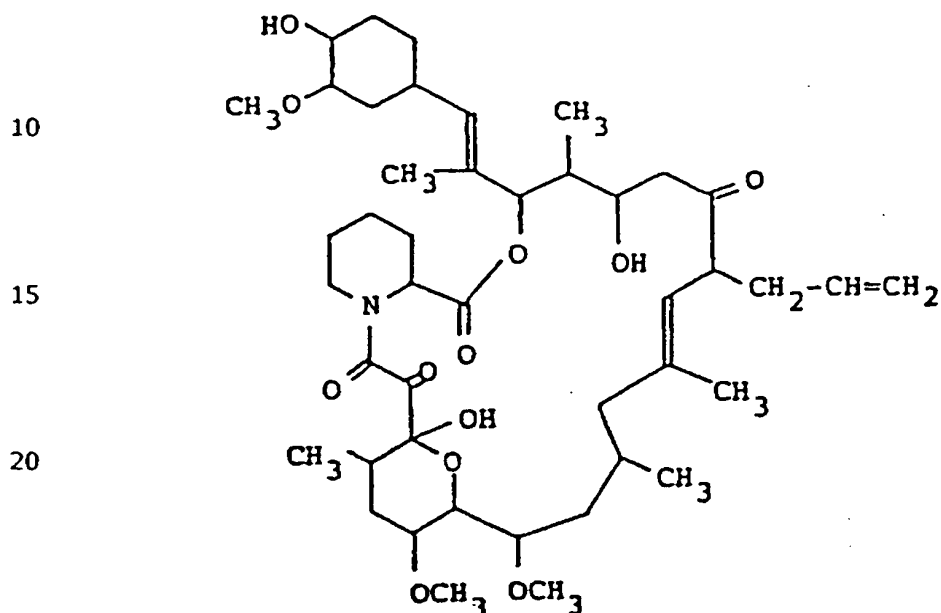
i alt $\overline{2 \text{ g}}$

- 30 1 g FR-900506-stof blev opløst i 10 ml ethanol, og der blev tilsat 1 g hydroxypropylmethylcellulose 2910 (TC-5R) til fremstilling af en suspension. Det organiske opløsningsmiddel blev fjernet fra suspensionen ved afdampning, og remanensen blev tørret under reduceret tryk i 10 timer i en vakuumtørker,
35 formalet i 2 minutter i en kaffemølle og derefter ledt gennem en sigte (ca. 0,5 mm), hvilket gav 2 g af ovenstående faste dispersionspræparat af FR-900506-stoffet.

PATENTKRAV

1. Fast dispersionspræparat,
k e n d e t e g n e t v e d , a t d e t o m f a t t e r F R - 9 0 0 5 0 6 - s t o f

5



25

og en vandopløselig cellulosepolymer.

2. Fast dispersionspræparat ifølge krav 1,
30 k e n d e t e g n e t v e d , a t d e n v a n d o p l ø s e l i g c e l l u l o s e p o l y m e r e r h y d r o x y - p r o p y l m e t h y l c e l l u l o s e .

3. Fast dispersionspræparat ifølge krav 2,
k e n d e t e g n e t v e d , a t F R - 9 0 0 5 0 6 - s t o f f e t o g h y d r o x y p r o p y l m e t h y l c e l l u l o s e n
35 f o r e f i n d e s i e t v æ g t f o r h o l d p å 1 : 0 , 5 t i l 1 : 5 .

4. Fast dispersionspræparat ifølge krav 3,
k e n d e t e g n e t v e d , a t F R - 9 0 0 5 0 6 - s t o f f e t o g h y d r o x y p r o p y l m e t h y l c e l l u l o s e n
f o r e f i n d e s i e t v æ g t f o r h o l d p å 1 : 1 .

40

5. Fremgangsmåde til fremstilling af et fast dispersionspræparat omfattende
F R - 9 0 0 5 0 6 - s t o f o g e n v a n d o p l ø s e l i g c e l l u l o s e p o l y m e r ,
k e n d e t e g n e t v e d , a t

45 i) F R - 9 0 0 5 0 6 - s t o f f e t o p l ø s e s i e t o r g a n i s k o p l ø s n i n g s m i d d e l , i i) e n v a n d o p l ø s e l i g c e l l u l o s e p o l y m e r s æ t t e s t i l d e n r e s u l t e r e n d e o p l ø s n i n g , i i i) a d d i t i v e r s u s p e n d e r e s o m n ø d v e n d i g t i d e n r e s u l t e r e n d e s u s p e n s i o n e l l e r o p l ø s n i n g , o g i v) d e t o r g a n i s k e o p l ø s n i n g s m i d d e l f j e r n e s d e r f r a .

50 6. Fremgangsmåde til fremstilling af et fast dispersionspræparat omfattende
F R - 9 0 0 5 0 6 - s t o f o g e n v a n d o p l ø s e l i g c e l l u l o s e p o l y m e r ,
k e n d e t e g n e t v e d , a t

- i) FR-900506-stoffet opløses i et organisk opløsningsmiddel, ii) en vandopløselig cellulosepolymer suspenderes i den resulterende opløsning, iii) den resulterende suspension opløses i et organisk opløsningsmiddel, iv) additiver suspenderes om
5 nødvendigt i den resulterende homogene opløsning, og v) det organiske opløsningsmiddel fjernes derfra.