



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 14 403 T2** 2004.01.15

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 678 241 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 14 403.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **95 200 906.6**

(96) Europäischer Anmeldetag: **10.04.1995**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.10.1995**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **07.11.2001**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.01.2004**

(51) Int Cl.7: **A01N 43/90**

A23B 4/20, A23C 19/11, A23L 3/3463

(30) Unionspriorität:

94200888 11.04.1994 EP

(73) Patentinhaber:

DSM N.V., TE Heerlen, NL

(74) Vertreter:

Diehl, Glaeser, Hiltl & Partner, 80333 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Noordam, Bertus, NL-2692 DA s-Gravenzande,
NL; Stark, Jacobus, NL-3069 ZM Rotterdam, NL;
de Haan, Ben Rudolf, NL-2272 EN Voorburg, NL;
Tan, Hong Sheng, NL-2665 TG Bleiswijk, NL**

(54) Bezeichnung: **Stabile Natamycin-Suspensionen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft chemisch, physikalisch und mikrobiell stabile konzentrierte Suspensionen von Natamycin, die einen bequemen Vorrat für ein leichtes und reproduzierbares Dosieren des Fungizids darstellen, z. B. für ein Tierfuttermittel oder Getreide oder für das Herstellen flüssiger Gemische zur Behandlung von Nahrungsmitteln, wie Käse und Würste, oder für das Behandeln von landwirtschaftlichen Produkten, wie Gemüse, Früchte und Blumenzwiebeln. Ferner bezieht sich die Erfindung auf feste Gemische von Natamycin zur Herstellung solcher Suspensionen.

Beschreibung des Standes der Technik

[0002] Während mehr als zwanzig Jahren wurde Natamycin eingesetzt, um das Wachstum von Schimmel auf Käse und Würsten zu verhindern (Druckschriften 1 bis 3). Käse wird durch Eintauchen in eine Suspension von Natamycin in Wasser behandelt oder mit einer Emulsion eines Polymers (meistens Polyvinylacetat) in Wasser, das Natamycin enthält, bedeckt. Würste werden hauptsächlich durch Eintauchen in eine Suspension von Natamycin in Wasser oder durch Sprühbeschichten mit einer solchen Suspension behandelt. Übliche wässrige Suspensionen für Tauchbehandlungen enthalten 0,1 bis 0,2% (Gewicht/Volumen) Natamycin, während Polymeremulsionen zum Beschichten 0,01 bis 0,05 (Gewicht/Volumen) Natamycin aufweisen.

[0003] Zur Herstellung solcher Suspensionen oder Polymeremulsionen kann das Natamycin den Flüssigkeiten direkt als Pulver zugegeben werden, z. B. unter Einsatz eines benetzbaren Pulvergemisches, das unter der Handelsbezeichnung Delvolid® Instant bekannt ist. Anstelle der Verwendung des Pulvers als solches wird häufig vor der Zugabe des Natamycins zu den für die Behandlungen zu benutzenden Flüssigkeiten eine konzentrierte Vorsuspension des Natamycins in Wasser vorbereitet. Der Zweck des Herrichtens einer Vorsuspension besteht in der Vermeidung einer Klumpenbildung und in der erleichterten Homogenisierung des Natamycins in den Behandlungsflüssigkeiten. Meistens sind diese Methoden der Suspensionsherstellung zur Behandlung von Nahrungsmitteln ausreichend. Wenn jedoch mehrere Suspensionen mit verschiedenen Konzentrationen von Natamycin oder mehrere Portionen großer Mengen während eines längeren Zeitraums hergestellt werden sollen, sind diese Methoden ungünstig.

[0004] Wenn Natamycin als Pulver Behandlungsgemischen zugegeben wird, muß das mühsame Abwiegen des Pulvers für jede Suspension wiederholt werden und vervielfacht so mögliche lästige Staubprobleme.

[0005] Wenn eine Vorsuspension in Wasser benutzt wird, um ungenaue Dosierungen zu vermeiden, muß sie kontinuierlich gerührt werden, um das Natamycin

vor dem Absetzen zu bewahren oder die Vorsuspension muß insgesamt zu den Behandlungsgemischen gegeben werden. Ferner unterliegen solche Suspensionen einer unerwünschten bakteriellen Kontamination und kann nicht über längere Zeiträume ohne Vorsichtsmaßnahmen, z. B. ohne die Zugabe eines Konservierungsmittels, auf Vorrat gehalten werden.

[0006] Ein möglicher Weg zur Vermeidung der Sedimentation besteht darin, eine Vorratslösung von Natamycin anstelle einer Suspension herzustellen. Wässrige Lösungen von Natamycin können durch Einstellen des pH-Werts des Gemisches auf einen hohen oder einen niedrigen Wert erhalten werden. Jedoch ist die Stabilität des Natamycins unter solchen Bedingungen ziemlich schlecht (Druckschrift 4, Seite 542).

[0007] Wässrige Suspensionen von Natamycin sind in der Praxis gut bekannt. Unter dem Handelsnamen Pimafucin® sind sterile Suspensionen von Natamycin als 1 oder 2,5%ige Zubereitung in kleinen Flaschen von bis zu 100 ml im Handel erhältlich. Pimafucin® wird hauptsächlich für medizinische Zwecke verwendet. Um diese Suspensionen als Zubereitung für eine Mehrfachdosierung geeignet zu machen, werden sie unter Einsatz von Benzalkoniumchlorid, einem Konservierungsmittel des Typs einer quartären Ammoniumverbindung, konserviert. Wegen der Sedimentation des festen Natamycins muß eine solche Suspension vor ihrem Gebrauch immer gut geschüttelt werden. Ferner wird zur Vermeidung einer übermäßigen Inaktivierung des Natamycins der pH-Wert von Pimafucin® normalerweise auf einen Wert von 5,5 bis 7,5 eingestellt.

[0008] Wegen der Sedimentationsprobleme und der bakteriellen Anfälligkeit bekannter Natamycinsuspensionen und der Instabilität von Natamycinlösungen wurde bisher ein wässriges Vorratspräparat von Natamycin, das mit volumetrischen Methoden dosiert werden kann und während eines längeren Zeitraums stabil bleibt, z. B. zur für die Herstellung von Behandlungsflüssigkeiten für Käse oder Würste, nicht als ein Vorschlag für die Praxis betrachtet.

Zusammenfassung des Standes der Technik

[0009] Suspensionen von Natamycin sind gut bekannt.

[0010] Trotzdem ist der Einsatz von konzentrierten Suspensionen als Langzeitvorrat oder für den Einsatz während eines einzigen Tages nicht bekannt. Dies liegt hauptsächlich an (1) der Neigung des wenig löslichen Natamycins, sich abzusetzen, (2) der chemischen Instabilität des Natamycins bei niedrigen und hohen pH-Werten und (3) der Anfälligkeit von Natamycinsuspensionen gegenüber einem Bakterienwachstum. Darüber hinaus ist eine wässrige Lösung von Natamycin als Vorrat wegen der Instabilität von Natamycin in Lösung nicht möglich.

AUFGABE DER ERFINDUNG

[0011] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, chemisch, mikrobiell und physikalisch stabile konzentrierte wässrige Vorratssuspensionen von Natamycin bereitzustellen, die sich für eine Verwendung während mindestens mehrerer Tage eignen, und zwar ohne ein Konservierungsmittel und ohne das Erfordernis einer komplizierten Ausrüstung entweder für die Herstellung oder für die Dosierung der Suspensionen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0012] Unerwarteterweise wurde gefunden, daß es ohne die Verwendung von Konservierungsmitteln möglich ist, durch Anwenden eines geeigneten pH-Bereichs und durch Einsetzen eines Verdickungsmittels möglich ist, konzentrierte wässrige Suspensionen von Natamycin herzustellen, die chemisch und mikrobiell während mehr als 14 Tage stabil sind und eine physikalische Stabilität von mindestens mehreren Stunden aufweisen.

[0013] Überraschenderweise wurden solche Natamycinsuspensionen mit einem pH-Wert von unter 6, insbesondere einem pH-Wert von unter 5,1 erhalten. Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Suspension liegt im Bereich von 3 bis 5,1, vorzugsweise bei 3,5 bis 5,1, insbesondere bei 3,5 bis 4,5. Somit wird beispielsweise ein pH-Wert von etwa 4,0 als erwünscht angesehen, obwohl auch ein etwas niedrigerer pH-Wert, z. B. von 3,6, oder ein etwas höherer pH-Wert, z. B. von 5,0, in gleicher Weise akzeptabel ist.

[0014] Die neuen Suspensionen eignen sich sehr gut für den Einsatz als Vorrat für eine leichte und reproduzierbare Dosierung von Natamycin, z. B. für eine im großen Maßstab durchgeführte Herstellung von Beschichtungsemulsionen zur Behandlung von Käse. Die Konzentration des Polyenfungizids in einer erfindungsgemäßen Vorratssuspension kann 40% (Gewicht/Gewicht) betragen. Vorzugsweise liegt die Fungizidkonzentration bei 0,5 bis 30%, insbesondere bei 2 bis 25% und ganz besonders bevorzugt bei 5 bis 20%.

[0015] Um eine Suspension mit einer ausreichenden physikalischen Stabilität bereitzustellen, kann jedes in dem Fachgebiet bekannte Verdickungsmittel oder jede Kombination solcher Verdickungsmittel benutzt werden. Bevorzugte Verdickungsmittel für den Einsatz in einer erfindungsgemäßen Suspension sind solche, die thixotrope oder scherverdünnende (shear thinning) und/oder pseudoplastische Eigenschaften aufweisen, wie Xanthan, Carrageen, Methylcellulose, Gummi arabicum und Kombinationen dieser Stoffe.

[0016] Wenn ein Verdickungsmittel ohne die scherverdünnenden Eigenschaften benutzt wird, beträgt die Viskosität der Suspension mindestens etwa 500 mPa, vorzugsweise etwa 1000 bis 5000 mPa und ins-

besondere etwa 1000 bis 3000 mPa. Wenn ein Verdickungsmittel mit scherverdünnenden Eigenschaften, wie Xanthan, verwendet wird, kann die Viskosität der Suspension ohne Scherung bei mehr als 50.000 mPa liegen.

[0017] Ein anderes Merkmal der Erfindung ist ein Verfahren zum Herstellen einer erfindungsgemäßen Suspension durch Mischen eines festen Gemisches mit Wasser. Vorzugsweise enthalten für diesen Zweck vorgesehene benetzbare Pulverformulierungen mindestens das Polyenfungizid, d. h. Natamycin, ein Verdickungsmittel, wie Xanthan oder Methylcellulose, und vorzugsweise ein oberflächenaktives Mittel, wie Natriumdodecylsulfat. Gegebenenfalls kann in das Pulvergemisch ein Puffersystem, z. B. des Phosphat- und/oder Citrattyps, eingearbeitet werden.

[0018] Die erfindungsgemäßen Suspensionen können direkt zum Behandeln eines Lebensmittels, eines Futtermittels oder eines landwirtschaftlichen Produkts mit Natamycin oder zum Herstellen einer anderen Suspension oder Beschichtungsemulsion für eine solche Behandlung verwendet werden.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Gemäß einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine wässrige Suspension von Natamycin mit einem pH-Wert von unter 6, insbesondere von 3 bis 5,1, z.B. von 3,6 bis 5,1, und mit einem Gehalt an einem Verdickungsmittel zur Einstellung einer Viskosität von mindestens 500 mPa, zur Verfügung. Ohne Einschluß eines Konservierungsmittels bleibt eine solche wässrige konzentrierte Suspension von Natamycin chemisch und mikrobiell für einen Zeitraum von Tagen, z. B. für über 14 Tage, stabil und weist eine physikalische Stabilität von mindestens mehreren Stunden auf. Unter der physikalischen Stabilität wird hier verstanden, daß ein Rühren nicht nötig ist oder daß alle zwei Stunden ein leichtes fünfminütiges Rühren genügt, um ein Absetzen der Feststoffe zu verhindern.

[0020] Wie oben erwähnt, kann die Konzentration des Natamycins in einer erfindungsgemäßen Vorratssuspension 40% (Gewicht/Gewicht) betragen. Es ist günstig, wenn die Konzentration bei 0,5 bis 30%, vorzugsweise bei 2 bis 25%, insbesondere bei 5 bis 20%, liegt. Zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Suspension kann Natamycin als solches oder ein Natamycin enthaltendes Präparat eingesetzt werden. Beispielsweise kann das im Handel erhältliche Pulvergemisch, welches unter der Handelsbezeichnung Delvacid® Instant oder Natamax® bekannt ist und 50% (Gewicht/Gewicht) Natamycin enthält, bequem verwendet werden.

[0021] Somit stellt gemäß einem anderen Aspekt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Herstellen einer erfindungsgemäßen Suspension zur Verfügung, bei dem geeignete Zusatzstoffe einschließlich Natamycin und eines Verdickungsmittels entweder

getrennt oder als Pulvergemisch zu Wasser gegeben und dann vermischt werden, bei Bedarf gefolgt von einer Einstellung des pH-Werts. Vorzugsweise wird ein Pulvergemisch, welches das Natamycin, das Verdickungsmittel und ein oberflächenaktives Mittel, gegebenenfalls zusammen mit einem Puffermittel, enthält, mit Wasser gemischt und dann bei Bedarf bezüglich seines pH-Werts eingestellt.

[0022] Für die Herstellung solcher Suspensionen kann grundsätzlich jedes Verdickungsmittel, das in dem Fachgebiet bekannt ist, oder eine Kombination aus bekannten Verdickungsmitteln eingesetzt werden. Beispiele für geeignete Verdickungsmittel sind Xanthangummi, Gummi arabicum, Traganthgummi, Gellangummi, Guar gummi, Johannisbrotgummi, Carragengummi, Rhamxangummi, Alginat, Polyvinylacetat sowie Verdickungsmittel cellulosen Ursprungs, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose und Methylcellulose. Bevorzugte Verdickungsmittel sind solche, die thixotrope oder scherverdünnende und/oder pseudoplastische Eigenschaften aufweisen, wie Methylcellulose, Xanthangummi, Carragengummi, Gummi arabicum und Kombinationen dieser Stoffe.

[0023] Das Verdickungsmittel wird zweckmäßigerweise in einer Menge von 0,1 bis 5,0% (Gewicht/Gewicht), vorzugsweise von 0,1 bis 3,0% (Gewicht/Gewicht) und insbesondere von 0,2 bis 2,0% (Gewicht/Gewicht), eingesetzt.

[0024] Wenn ein Verdickungsmittel ohne scherverdünnende Eigenschaften verwendet wird, beträgt die Viskosität der Suspension zweckmäßigerweise mindestens etwa 500 mPa, vorzugsweise etwa 1000 bis 5000 mPa und insbesondere etwa 1000 bis 3000 mPa. Wenn ein Verdickungsmittel mit scherverdünnenden Eigenschaften, wie Xanthan, benutzt wird, kann die Viskosität der Suspension ohne Scherung über 50.000 mPa betragen, während die Viskosität unter Scherung von der angewandten Scherung abhängt.

[0025] Von Vorteil ist der Einsatz eines Suspendiermittels, das als Entflockungsmittel dient. Geeignete Suspendiermittel sind z. B. mikrokristalline Cellulose-Natriumcarboxymethylcellulose (Avicel® RC), Natriumdodecylsulfat, Polyethylenglykol, pyrogenes Siliciumoxid, Glykol und Glycerin.

[0026] Der pH-Wert der erfindungsgemäßen Suspension kann auf irgendeine in dem Fachgebiet bekannte Art eingestellt werden, z. B. durch Zugabe einer sauren oder alkalischen Verbindung oder durch Einsatz eines Puffersystems. Geeignete Säuren sind z. B. Citronensäure, Milchsäure, Ascorbinsäure, Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure und Weinsäure. Geeignete basische Verbindungen sind z. B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak und Calciumhydroxid. Geeignete Puffersysteme sind beispielsweise die des Phosphat- und/oder des Citrattyps.

[0027] Wie oben erwähnt, soll ein festes Pulvergemisch für eine Kombination mit Wasser zur Herstel-

lung einer erfindungsgemäßen Suspension vorzugsweise mindestens das Polyenfungizid, ein Verdickungsmittel, wie Xanthan oder Methylcellulose, und gegebenenfalls ein oberflächenaktives Mittel, wie Natriumdodecylsulfat, enthalten. Die Anwesenheit eines Puffersystems in dem festen Pulvergemisch kann vorteilhaft sein, ist aber nicht notwendig. Die Formulierung kann auch Komponenten enthalten, die bereits in einem Präparat des als Ausgangsstoff benutzten Polyenfungizids enthalten sind. Wenn beispielsweise Delvacid® Instant oder Natamax® als Natamycinquelle benutzt wird, wird in dem endgültigen Gemisch auch Lactose vorliegen.

[0028] Die Menge des Polyenfungizids, wie Natamycintrihydrat, in einem festen Gemisch für die Verwendung bei der Herstellung einer erfindungsgemäßen Suspension kann bis zu 99,8 (Gewicht/Gewicht), z. B. 80 bis 99,8 (Gewicht/Gewicht), insbesondere bis zu 99,5, betragen. Die Menge des Verdickungsmittels in einem solchen Gemisch beträgt vorzugsweise 0,2 bis 20% (Gewicht/Gewicht), insbesondere 0,5 bis 10% (Gewicht/Gewicht). Die Menge des oberflächenaktiven Mittels liegt vorzugsweise bei 0,1 bis 2% (Gewicht/Gewicht), insbesondere bei 0,2 bis 1% (Gewicht/Gewicht). Ein Puffersystem kann bis zu einer Menge von 20% (Gewicht/Gewicht) vorhanden sein. Nützliche Puffersysteme können aus einer oder mehreren der Verbindungen Citronensäure, Mono-, Di- und Trinatriumsalze der Citronensäure sowie Mono- und Dinatriumsalze der Phosphorsäure bestehen. Schließlich ist es selbstverständlich, daß in dem endgültigen festen Gemisch auch Füllstoffe, wie Lactose und/oder Cellulose, vorliegen können.

[0029] Nach dem Mischen des festen Pulvergemisches mit Wasser zur Herstellung einer Vorratssuspension wird bei Bedarf der pH-Wert des erhaltenen Gemisches in einer an sich bekannten Weise auf einen geeigneten Wert eingestellt.

[0030] Gemäß weiteren Aspekten stellt die vorliegende Erfindung die direkte Verwendung einer erfindungsgemäßen Suspension zum Behandeln eines Nahrungsmittels, eines Futtermittels oder eines landwirtschaftlichen Produkts oder zur Herstellung einer Behandlungsflüssigkeit oder einer Beschichtungsemulsion für eine solche Behandlung zur Verfügung.

[0031] Wie oben erwähnt, sind gemäß der Erfindung hergestellte Suspensionen für den Einsatz als Vorratssuspension sehr gut geeignet. Beispielsweise sind diese Suspensionen sehr gut zur Herstellung von Tauchflüssigkeiten für die Behandlung von Nahrungsmitteln und für die im großen Maßstab durchgeführte Herstellung von Beschichtungsemulsionen zur Behandlung von Käse geeignet. Ferner können solche Suspensionen gut als ein Teil in einem kontinuierlichen Verfahren, z. B. zum Herstellen von Beschichtungsemulsionen für die Behandlung von Futtermitteln, benutzt werden. Darüber hinaus ist weder für ihre Herstellung noch für ihre Anwendung eine komplizierte Ausrüstung erforderlich. Meistens genügt hierfür eine einfache Rührvorrichtung. Ein weite-

rer Vorteil der Verwendung einer erfindungsgemäßen Suspension als Vorrat für die Herstellung von Behandlungsflüssigkeiten besteht darin, daß Staubprobleme und Klumpenbildung minimiert werden.

[0032] Ausbildungsformen der Erfindung werden durch die folgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

[0033] Dieses Beispiel demonstriert die mikrobielle und chemische Stabilität der erfindungsgemäßen Suspensionen.

1a. 100 g Delvolid® Instant (enthaltend 50% Natamycin), 0,1 g Natriumdodecylsulfat und 10 g Methylcellulose 400 CP (Sigma) wurden zusammengesetzt. Das Gemisch wurde dann unter Verwendung eines Magnetrührers in 390 ml Wasser suspendiert. Der pH-Wert der Suspension wurde mittels einer 1 n Lösung Chlorwasserstoffsäure auf 4,8 eingestellt.

1b. Der Versuch wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß der pH-Wert anstelle auf 4,8 nun auf 4,4 eingestellt wurde.

1c. Der Versuch wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß der pH-Wert anstelle auf 4,8 nun auf 4,0 eingestellt wurde.

1d. Der Versuch wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß der pH-Wert anstelle auf 4,8 nun auf 3,6 eingestellt wurde.

1e. Der obige Versuch wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß der pH-Wert unter Einsatz einer Essigsäurelösung anstelle von Chlorwasserstoffsäure auf 4,0 eingestellt wurde.

1f. 100 g Delvolid® Instant, 0,1 g Natriumdodecylsulfat, 10 g Methylcellulose 400 cp und 0,1 g Ascorbinsäure wurden zusammengesetzt und dann in 390 ml Wasser suspendiert. Der pH-Wert der Suspension wurde mittels einer 1 n Lösung von Natriumhydroxid auf 4 eingestellt.

[0034] Jeweils 50 ml der obigen Gemische wurden mit einem Gemisch aus jeweils $3,4 \times 10^6$ CFU/ml *Staphylococcus aureus* ATCC 6538, $2,9 \times 10^6$ CFU/ml *Escherichia coli* ATCC 11229, $5,5 \times 10^4$ CFU/ml *Bacillus cereus* ATCC 2 und $1,5 \times 10^5$ CFU/ml *Lactococcus lactis* ATCC 19257 inokuliert. Nach der 14tägigen Inkubation bei 25°C wurde unter Anwendung von an sich bekannten Methoden die gesamte Zellzahl abgeschätzt. Das Gemisch 1a hatte eine gesamte Zellzahl von über 10^7 CFU/ml, während die anderen Gemische weniger als 200 CFU/ml enthielten.

[0035] Die obigen Ergebnisse zeigten, daß ein pH-Wert von unter 4,8 ausreicht, um das Bakterienwachstum zu hemmen.

[0036] Der Natamycingehalt jeder Suspension wurde unmittelbar nach dem Herstellen und nach einer 13tägigen Lagerung bei 25°C mittels HPLC abgeschätzt. Keine der sechs Gemische zeigte eine Abnahme der Natamycinkonzentration.

Beispiel 2

[0037] Bei diesem Versuch wurde die Wirkung der Viskosität auf die Sedimentation des Natamycins überprüft.

[0038] Gemäß der im Beispiel 1 beschriebenen Methode wurden wässrige Suspensionen hergestellt, die 20% (Gewicht/Gewicht) Delvolid® Instant, 0,1% (Gewicht/Gewicht) Natriumdodecylsulfat und 1,8%, 1,6% bzw. 1,4% (Gewicht/Gewicht) Methylcellulose 400 cp mit 0,7% Methylcellulose 4000 cp enthielten. Der pH-Wert der Suspensionen wurde mittels einer 1 n Lösung von Chlorwasserstoffsäure auf 4,0 eingestellt.

[0039] Die Viskositäten der erhaltenen Suspensionen, welche mit einem Brookfield-Viskosimeter gemessen wurden, betragen 2740, 1910, 1080 bzw. 2380 mPa.

[0040] Um die Sedimentation des Natamycins zu prüfen, wurden 100 ml von jeder der Suspensionen in einen Meßzylinder für 100 ml gegeben. Die Phasentrennung wurde visuell beurteilt. Während mehr als 8 Stunden bei der Suspension mit der niedrigsten Viskosität (1080 mPa) und während mehr als 24 Stunden bei den anderen vier Gemischen wurde keine Phasentrennung beobachtet.

Beispiel 3

[0041] 106 g Natamycintrihydrat, 4 g Xanthangummi (Keltrol® RD, Kelco International Limited) und 0,5 g Natriumdodecylsulfat wurden zusammengesetzt und dann zu 990 ml Wasser gegeben. Nach 30-minütigem Rühren des Gemisches wurde der pH-Wert mittels einer 1 n Lösung von Chlorwasserstoffsäure auf 4,0 eingestellt.

[0042] Die Sedimentationseigenschaften wurden durch Einbringen von 100 ml der erhaltenen Suspension in einen Meßzylinder für 100 ml visuell beurteilt. Sogar nach zweiwöchigem Stehen wurde keine Phasentrennung beobachtet.

[0043] Die mikrobielle und chemische Stabilität wurde in der gleichen Weise wie im Beispiel 1 geprüft.

[0044] Nach 14tägiger Inkubation bei 25°C lag die mikrobielle Zellzahl unter 200 CFU/ml. Die HPLC-Analyse zeigte, daß der Natamycingehalt unmittelbar nach der Herstellung und nach 14tägiger Lagerung bei Umgebungstemperatur 10,2 bzw. 10,0% (Gewicht/Gewicht) betrug.

Beispiel 4

[0045] 200 g Delvolid® Instant, 0,2 g Natriumdodecylsulfat und 4 g Keltrol® RD wurden zusammengesetzt und dann durch 30-minütiges Rühren in 796 ml Wasser suspendiert. Der pH-Wert der Suspensionen wurde mittels einer 1 n Lösung Salzsäure -auf 4,0 eingestellt.

[0046] Die erhaltene Suspension zeigte nach einem über 14tägigen Stehen keine Sedimentation. Die mi-

krobielle und chemische Stabilität wurde in der gleichen Weise geprüft, wie sie im Beispiel 1 beschrieben wurde. Nach einer 14tägigen Inkubation bei 25°C betrug die mikrobielle Zellzahl weniger als 200 CFU/ml. Die HPLC-Analyse zeigte, daß der Natamycingehalt unmittelbar nach der Herstellung und nach einer 14tägigen Lagerung bei Umgebungstemperatur 10,5 bzw. 10,7% (Gewicht/Gewicht) betrug.

Beispiel 5

[0047] In einem Turbula®-Mischer wurde ein benetzbares Pulver mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt: 100 g Natamycintrihydrat, 100 g Lactose, 4 g Keltrol® RD, 1 g Natriumdodecylsulfat, 1 g Citronensäure und 0,1 g Trisodiumcitratdihydrat. Die Komponenten wurden miteinander gemischt.

[0048] Das benetzbare Pulver wurde in 800 ml Wasser suspendiert, wobei sich ein Gesamtvolumen von 1000 ml ergab, und wurde während 30 Minuten gerührt.

[0049] Der pH-Wert der Suspension wurde unmittelbar nach der Herstellung und nach einer 14tägigen Lagerung im Dunkeln bei Raumtemperatur gemessen. In beiden Fällen war der pH-Wert 4,04.

[0050] Die Sedimentationseigenschaften wurden in der gleichen Weise geprüft, wie sie im Beispiel 3 beschrieben ist. Nach über 14tägigem Stehen zeigte die Suspension keine Sedimentation.

[0051] Die mikrobiologische Stabilität wurde unter Anwendung der gut bekannten Prüfmethode untersucht.

[0052] Fünf Proben von 50 ml der Suspension wurden jeweils mit $3,8 \times 10^3$ CFU/ml Escherichia coli ATCC 11229, $7,7 \times 10^3$ CFU/ml Staphylococcus aureus ATCC 6538, $1,5 \times 10^4$ CFU/ml Listeria monocytogenes DSM 20500, $9,2 \times 10^3$ CFU/ml Bacillus cereus ATCC 2 und $1,8 \times 10^3$ CFU/ml Lactococcus lactis ATCC 19257 inokuliert.

[0053] Nach einer Inkubation bei 30°C während 1 Stunde, 7 Tagen und 14 Tagen wurden Proben entnommen und von jeder Probe nach gut bekannten Methoden die Gesamtzellzahl bestimmt.

[0054] Alle Proben enthielten weniger als 10 CFU/ml. Dies zeigt, daß die Suspension während mindestens 14 Tagen mikrobiologisch stabil ist.

[0055] Mittels HPLC wurde der Natamycingehalt der Suspension unmittelbar nach der Herstellung und nach einer 14tägigen Lagerung im Dunkeln bei Umgebungstemperatur abgeschätzt. Der Natamycingehalt betrug in beiden Fällen 10,4% (Gewicht/Gewicht).

Beispiel 6

[0056] Ein benetzbares Pulver mit der gleichen Zusammensetzung, wie sie im Beispiel 5 angegeben worden ist, wurde hergestellt und während mehr als zwei Monaten bei Raumtemperatur gelagert.

[0057] Gemäß Beispiel 5 wurde eine Natamycin-

suspension hergestellt.

[0058] Die Ergebnisse hinsichtlich der physikalischen, mikrobiologischen und chemischen Stabilität waren wie die gleichen, wie sie im Beispiel beschrieben sind.

Beispiel 7

[0059] In einem Turbula®-Mischer wurde ein benetzbares Pulver der folgenden Zusammensetzung hergestellt: 106 g Natamycintrihydrat, 8,3 g Lactose, 1 g Keltrol® RD, 0,5 g Citronensäure und 0,055 g Natriumcitratdihydrat. Die Komponenten wurden zusammengemischt. 54 g benetzbares Pulver wurden in 196 ml Wasser durch 30-minütiges Rühren suspendiert (Suspension A).

[0060] Die Hälfte der Suspension A wurde mittels einer 4 n Lösung von NaOH auf einen pH-Wert von 6,5 eingestellt (Suspension B).

[0061] Der pH-Wert der Suspension A wurde unmittelbar nach der Herstellung (pH = 4,87) und nach einer 14tägigen Lagerung im Dunkeln bei Raumtemperatur (pH = 5,04) gemessen. Die Sedimentationseigenschaften der Suspension A wurden in der gleichen Weise geprüft, wie sie im Beispiel 3 beschrieben sind. Die Suspension zeigte nach einem mehr als 14tägigen Stehen keine Sedimentation.

[0062] Nach der Inkubation bei Raumtemperatur wurde die Gesamtzellenzahl der Suspension A nach 1 Stunde, 7 Tagen und 14 Tagen nach gut bekannten Methoden bestimmt.

[0063] Alle Proben enthielten weniger als 10 CFU/ml. Dies zeigt, daß die Suspension für mindestens 14 Tage mikrobiologisch stabil ist.

[0064] Nach der Inkubation bei Raumtemperatur betrug die Gesamtzellzahl der Suspension B nach 4 Tagen mehr als 10^7 CFU/ml.

[0065] Die vorstehenden Ergebnisse zeigten, daß ein pH-Wert von über 6,5 nicht ausreicht, um das Bakterienwachstum zu hemmen.

[0066] Der Natamycingehalt der Suspension A wurde mittels HPLC unmittelbar nach der Herstellung und nach einer 14tägigen Lagerung im Dunkeln bei Umgebungstemperatur abgeschätzt. Der Natamycingehalt betrug 18,0 bzw. 18,1% (Gewicht/Gewicht).

Druckschriften

1. C. B. G. Daamen and G. van den Berg; "Prevention of mould growth on cheese by means of natamycin" Voedingsmiddelentechnologie, 18 (2), 26 (1985)
2. H. A. Morris and H. B. Castberg; "Control of surface growth on blue cheese using pimaricin" Cultured Dairy Products Journal, 15 (2), 21 (1980)
3. H. A. Morris and P. A. Hart; "Pimaricin – What is it?" Cultured Dairy Products Journal 13 (3), 22 (1978)
4. H. Brik;

"Natamycin"

Analytical Profiles of Drug Substances 10,
513–561, (1981)

11. Nahrungsmittel, Futtermittel oder landwirtschaftliches Produkt, dem eine Suspension nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zugegeben wurde.

Patentansprüche

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

1. Wäßrige Suspension von Natamycin mit einem pH-Wert von 3 bis 6 und einem Gehalt an einem Verdickungsmittel, das eine Viskosität von mindestens 500 mPa ergibt.

2. Wäßrige Suspension nach Anspruch 1 mit einem pH-Wert von 3,6 bis 5,1.

3. Wäßrige Suspension nach Anspruch 1 oder 2, in der ein Verdickungsmittel vorliegt, das eine Viskosität von mindestens 1000 mPa ergibt.

4. Wäßrige Suspension nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin das Natamycin in einer Menge von 0,5 bis 40 (Gewicht/Gewicht) und das Verdickungsmittel in einer Menge von 0,1 bis 5% (Gewicht/Gewicht) vorliegt.

5. Wäßrige Suspension nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin das Verdickungsmittel aus Xanthangummi, Gummi arabicum, Tragantgummi, Gellangummi, Guargummi, Johannisbrotgummi, Carrageengummi, Rhamxangummi, Alginat, Polyvinylacetat, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und Kombinationen dieser Stoffe ausgewählt ist.

6. Wäßrige Suspension nach einem der Ansprüche 1 bis 5, die zusätzlich ein oberflächenaktives Mittel enthält.

7. Verfahren zum Herstellen einer Suspension nach einem der vorstehenden Ansprüche, bei dem geeignete Zusatzstoffe, einschließlich Natamycin und eines Verdickungsmittels, entweder getrennt oder als pulverförmiges Gemisch, zu Wasser gegeben werden und gemischt wird, bei Bedarf gefolgt von einer Einstellung des pH-Werts.

8. Pulverförmiges Gemisch zur Verwendung bei einem Verfahren nach Anspruch 7, enthaltend Natamycin, ein Verdickungsmittel und ein oberflächenaktives Mittel.

9. Verwendung einer wäßrigen Suspension nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zum Herstellen einer Behandlungsflüssigkeit oder einer Beschichtungsemlulsion für die Behandlung eines Nahrungsmittels, Futtermittels oder landwirtschaftlichen Produkts.

10. Verwendung einer wäßrigen Suspension nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Behandlung eines Nahrungsmittels, Futtermittels oder landwirtschaftlichen Produkts.