



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0027083

(51)⁸ A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 31/351

(13) B

(21) 1-2017-03820

(22) 22/04/2016

(86) PCT/US2016/028932 22/04/2016

(87) WO2016/176121 03/11/2016

(30) 62/153,592 28/04/2015 US

(45) 25/01/2021 394

(43) 26/02/2018 359A

(73) Elanco US Inc. (US)

2500 Innovation Way, Greenfield, Indiana 46140, U.S.A.

(72) AGNEW, Kim Ewing Melville (NZ); BENIKOS, Constantine Paul (AU); HEWITT, William Austin (NZ); KEY, Edward John (NZ); LLOYD, John Malcolm (NZ).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM HẠT PHÂN TÁN ĐƯỢC TRONG NƯỚC CHỨA MONENSIN

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm hạt phân tán được trong nước chứa monensin với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 80% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất kết dính với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất độn với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 90% (khối lượng/khối lượng); và nước lên đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm hạt phân tán được trong nước chứa monensin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Monensin là chất kháng sinh thể mang ion được phân lập từ vi khuẩn *Streptomyces cinnamonensis*. Trong lĩnh vực thuốc thú y, monensin có thể được dùng một cách thuận lợi cho động vật với nhiều mục đích. Ví dụ, việc dùng liều hữu hiệu trong điều trị của monensin có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ketosis và/hoặc chướng hơi, để tăng cường năng suất sản xuất sữa, để tăng cường hàm lượng protein sữa trong sữa, để tăng cường sự hấp thu khoáng chất, để tăng cường sự tăng trọng, để tăng cường hiệu suất chuyển hóa thức ăn, và cung cấp các lợi ích sinh sản mong muốn.

Monensin là kém tan trong nước, do đó khó tìm ra biện pháp thiết thực và hợp lý để dùng monensin dạng lỏng cho động vật. Do độ hòa tan trong nước của nó là kém nên monensin thường được dùng dưới dạng bột khô trong thức ăn cho động vật và/hoặc trong các chế phẩm khô thay thế sữa lỏng. Trong một số trường hợp, bột khô được trộn với các thức ăn lỏng để cố gắng cung cấp cho con vật liều lượng thích hợp và được kiểm soát tốt hơn. Tuy nhiên, vì độ hòa tan kém của monensin nên monensin sẽ lắng xuống khỏi dung dịch tạo ra gradient nồng độ monensin trong các chế phẩm lỏng khi để yên, trong đó các lớp trên cùng chứa nồng độ monensin thấp không hiệu quả, trong khi các lớp đáy chứa monensin với nồng độ gây độc và có hại, gây ra sự nhiễm độc cho các con vật dùng các chế phẩm này. Việc trộn mạnh là cần thiết trước khi dùng để đảm bảo được ăn vào bụng trước khi gradient nồng độ đáng kể bắt đầu xuất hiện do sự lắng. Các chế phẩm bột khô này thường không duy trì phân bố đồng đều trong các thức ăn dạng lỏng trong thời gian đủ để khiến chúng thiết thực hoặc an toàn để sử dụng theo cách này.

Do đó, trong khi các chế phẩm monensin khô đã có và được sử dụng trong hàng thập kỷ nhưng đã biết rằng động vật không thể luôn được cho ăn dạng khô của monensin. Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, đã có giả thuyết rằng các chế phẩm monensin khô có thể có vị mà động vật kém ưa thích hơn các chế phẩm không chứa

monensin. Kết quả là, động vật có thể giảm sự hấp thu và ăn vào chế phẩm kết hợp chứa monensin. Theo giả thuyết, vị của chế phẩm monensin không thể là vấn đề đối với việc hành nghề thú y. Ví dụ, vị này có thể làm giảm sự hấp thu bản thân monensin và do đó ức chế hiệu lực điều trị của nó. Ngoài ra, vị này có thể làm giảm sự tiêu thụ các hỗn hợp khoáng chất kết hợp và thức ăn, do đó có khả năng góp phần vào vô số các vấn đề khác ở động vật do do sự giảm hấp thu thức ăn.

Các chế phẩm monensin lỏng đã được biết. Ví dụ, đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số 0,139,595 (Koffolk (1949) Ltd.) bộc lộ chế phẩm monensin lỏng cho động vật nhai lại và gia cầm trong đó chất kháng sinh được hòa tan trong các dung môi hữu cơ hòa tan và khi sử dụng dung dịch thu được được trộn với thức ăn lỏng, phân cô đặc vitamin lỏng, hoặc nước uống. Các chế phẩm monensin lỏng cũng được phối chế dưới dạng các chế phẩm cô đặc huyền phù chứa nước. Ví dụ, patent New Zealand số 272574 (Eli Lilly & Company (NZ) Limited) đã bộc lộ chế phẩm cô đặc huyền phù trên cơ sở nước chứa monensin.

Các chế phẩm hạt phân tán được trong nước có thể cung cấp các lợi ích so với các loại chế phẩm monensin lỏng đã biết khác, như trong việc đóng gói, dễ xử lý, và an toàn. Điển hình là, các chế phẩm hạt phân tán được trong nước là chảy tự do, ít gây bụi, và dễ dàng phân tán trong nước để tạo thành huyền phù đồng nhất chứa các hạt rất nhỏ mà có thể đi qua các vòi phun thông thường. Patent New Zealand số 596,017 (Glenmark IP Limited) bộc lộ các chế phẩm hạt kháng sinh thể mang ion phân tán được trong nước. Tuy nhiên, không may là các chế phẩm hạt kháng sinh thể mang ion phân tán được trong nước được bộc lộ trong patent của Glenmark này lại có các nhược điểm đáng kể. Một nhược điểm là ở chỗ quy trình được ưu tiên để điều chế các hạt phân tán được trong nước này sử dụng quy trình tạo hạt khô cao áp (ví dụ, nén). Quy trình hạn chế này dựa vào việc sử dụng sự nén khô cao áp để tạo ra bánh đặc và bề vỡ bánh đặc này bằng cách cơ học để tạo ra các mảnh góc cạnh có kích cỡ và hình dáng không đều. Các mảnh góc cạnh có kích cỡ và hình dáng không đều này là rất không hiệu quả đối với người sử dụng cuối cùng. Quan trọng là các hạt phải có kích cỡ gần nhau và có tỷ trọng khối nhất quán một cách hợp lý để người sử dụng cuối cùng có thể đo chúng một cách chính xác bằng thể tích. Việc đo thể tích các hạt phân tán được trong nước là được ưu tiên bởi người sử dụng cuối cùng vì nó thuận tiện hơn việc phải cân lượng cần thiết trong trường hợp sử dụng trên hiện

trường. Glenmark đã bộc lộ cỡ hạt trung bình của hạt thu được là từ khoảng 0,15 mm đến 3 mm. Khoảng cỡ hạt như vậy là rất rộng và kết quả là sự phân tách sản phẩm có thể diễn ra trong quá trình di chuyển và vận chuyển các đồ chứa khiến cho khó đo thể tích chính xác do sự khác nhau về tỷ trọng khối của các phần có kích cỡ khác nhau.

Nhược điểm khác là ở chỗ các chế phẩm hạt kháng sinh thể mang ion phân tán được trong nước trong patent của Glenmark yêu cầu sử dụng các chất gây rã khô để làm vỡ các mảnh được nén khi chúng được bổ sung vào nước. Các chất gây rã chủ yếu được sử dụng trong công nghiệp dược phẩm làm thành phần của các viên nén được sản xuất bằng cách nén bột bằng máy tạo viên nén cao áp. Các chất gây rã là các vật liệu thường không tan. Các chất gây rã trương phồng lên khi các hạt hoặc các viên nén được nén khô trở nên ướt và khiến cho các chế phẩm này rã ra tạo điều kiện cho các thành phần hoạt tính trở nên khả dụng. Các chất gây rã làm giới hạn loại quy trình tạo hạt có thể áp dụng. Ví dụ, các chất gây rã thường không thích hợp để sử dụng trong các quy trình tạo hạt ướt. Việc đưa vào các chất gây rã thông thường trong các quy trình tạo hạt ướt không phải là quy trình thực hành chuẩn vì các chất gây rã trương phồng lên khi tiếp xúc với nước được sử dụng để tạo hạt. Khi làm khô các hạt này, các hạt chất gây rã co lại, tạo ra chỗ trống, sau đó nở ra trở lại vào chỗ trống khi các hạt này hydrat hóa sau đó và khiến cho tác dụng gây rã là không hiệu quả. Hơn nữa, tùy thuộc vào loại chất gây rã, cỡ hạt, và lượng chất gây rã được sử dụng, hỗn hợp trộn trước ẩm của quy trình tạo hạt ướt có thể trở nên dai như cao su và khó gia công xử lý.

Do đó, cần có các chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước mà không cần sử dụng các chất gây rã khô và các quy trình điều chế các chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước sử dụng các quy trình tạo hạt ướt mà có thể điều chế các hạt có kích cỡ và hình dạng đều với chất lượng cao, hiệu suất thu hồi cao qua xử lý một lần. Do đó, sáng chế đề xuất các hạt monensin phân tán được trong nước và các phương pháp sản xuất mà biểu hiện các tính chất mong muốn và còn đề xuất các ưu điểm liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các chế phẩm hạt phân tán được trong nước chứa monensin với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 80% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều

chất hoạt động bề mặt với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất kết dính với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng); một hoặc nhiều chất độn với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 90% (khối lượng/khối lượng); và nước lên đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng). Các chế phẩm này không cần chất gây vỡ. Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm lỏng chứa các chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước được phân tán trong nước hoặc sữa, các quy trình điều chế các chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước sử dụng các quy trình tạo hạt ướt, và các phương pháp dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của các chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước cho động vật. Do đó, sáng chế chứng minh rằng các mảnh góc cạnh có kích cỡ và hình dạng không đều được sản xuất bằng các quy trình tạo hạt khô sử dụng các chất gây vỡ có thể được khắc phục bằng cách sử dụng các quy trình tạo hạt ướt để điều chế các hạt monensin phân tán được trong nước có kích cỡ và hình dạng đồng đều.

Sáng chế đề xuất một số ưu điểm so với các chế phẩm hạt phân tán được trong nước khác. Một ưu điểm là ở chỗ quy trình điều chế các hạt monensin phân tán được trong nước sử dụng các quy trình tạo hạt ướt. Ưu điểm theo phương án khác là ở chỗ các chất gây vỡ là không cần thiết trong các hạt monensin phân tán được trong nước theo sáng chế, vì các chất gây vỡ thường không thích hợp để sử dụng trong các quy trình tạo hạt ướt. Ưu điểm thêm nữa theo phương án khác là ở chỗ các hạt monensin phân tán được trong nước được điều chế theo các quy trình tạo hạt ướt tạo ra các hạt có kích cỡ và hình dạng đồng đều với hiệu suất thu hồi cao qua xử lý một lần, điều này không thể đạt được bằng cách sử dụng quy trình nén khô cao áp, trong đó bánh đặc được tạo ra và được làm vỡ bằng cách cơ học để tạo ra các mảnh góc cạnh có kích cỡ và hình dạng không đều. Do đó, sáng chế đề xuất các hạt monensin phân tán được trong nước được cải thiện và các quy trình cải tiến để điều chế các hạt monensin phân tán được trong nước. Sự kết hợp quy trình tạo hạt ướt và việc không có các chất gây vỡ trong sáng chế tạo ra chế phẩm hiệu quả hơn và ưu việt hơn so với các chế phẩm hạt phân tán được trong nước khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “monensin” để chỉ bazơ monensin, các muối được dùng của monensin, hoặc các muối khác của monensin. Thuật ngữ “muối

được dụng” chỉ muối cộng mà tồn tại cùng với phần axit hoặc bazơ của monensin. Các muối này gồm các muối được dụng được liệt kê trong HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002 đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, “monensin” là monensin natri.

Các muối được dụng của loại muối cộng axit được tạo ra khi monensin và chất trung gian bất kỳ của nó chứa nhóm chức bazơ được phản ứng với axit được dụng. Các axit được dụng thường được sử dụng để tạo ra các muối cộng axit này gồm các axit vô cơ và các axit hữu cơ. Các muối được dụng của loại muối cộng bazơ được tạo ra khi monensin và chất trung gian bất kỳ của nó chứa nhóm chức axit được phản ứng với bazơ được dụng. Các bazơ được dụng thường được sử dụng để tạo ra các muối cộng bazơ này gồm các bazơ vô cơ và các bazơ hữu cơ.

Ngoài các muối được dụng, các muối khác cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Chúng có thể đóng vai trò là các hợp chất trung gian trong quá trình tinh chế các hợp chất hoặc trong việc điều chế các muối được dụng khác, hoặc là hữu dụng trong việc nhận diện, đặc trưng hóa hoặc tinh chế.

Lượng monensin trong chế phẩm là thích hợp để đạt được tác dụng điều trị, như đã được biết trong lĩnh vực này. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu trong điều trị” chỉ lượng mà sẽ đem lại lợi ích mong muốn cho động vật và gồm cả việc điều trị và việc dùng để dự phòng. Lượng này sẽ thay đổi tùy theo mỗi đối tượng và sẽ phụ thuộc vào một số yếu tố, gồm tình trạng thể chất nói chung của động vật và nguyên nhân cơ bản của tình trạng bệnh lý cần điều trị. Lượng monensin được sử dụng cho liệu pháp sẽ đem lại tỷ lệ thay đổi chấp nhận được và duy trì đáp ứng mong muốn ở mức có lợi. Lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế có thể dễ dàng xác định được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các vật liệu và các quy trình có sẵn công khai.

Theo một số phương án, dạng monensin được ưu tiên là muối natri của axit (tức là, monensin natri), muối này thường có trên thị trường ở hai dạng, cụ thể là dạng tinh thể và dạng sợi. Cả dạng tinh thể và dạng sợi của monensin đều thích hợp theo sáng chế. Dạng sợi chỉ có khoảng 20% hoạt tính trong khi dạng tinh thể có hiệu lực

không dưới 800 µg/mg là dưới dạng vật liệu được thư chuẩn (ví dụ, USP), dạng này là được ưu tiên. Monensin natri tinh thể có thể sử dụng trong sáng chế là có bán trên thị trường từ nhiều nguồn, như Biovet và JSC, và tốt hơn là nên có hiệu lực không dưới 900 µg/mg.

Theo một số phương án của sáng chế, lượng monensin trong chế phẩm này có thể thay đổi. Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 80% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 10% đến khoảng 75% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 15% đến khoảng 70% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 20% đến khoảng 65% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 25% đến khoảng 60% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, trong đó monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 30% đến khoảng 55% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 35% đến khoảng 50% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 40% đến khoảng 45% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, monensin có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 43% (khối lượng/khối lượng).

Cụ thể liên quan đến monensin natri tinh thể, dạng này tương đương với khoảng 43% (khối lượng/khối lượng) của monensin bán trên thị trường vì các tạp chất có trong nguyên liệu thô (tức là, dưới 100% nguyên liệu là có hoạt tính). Theo một phương án cụ thể của sáng chế, monensin là monensin natri tinh thể có mặt với lượng khoảng 43% (khối lượng/khối lượng), lượng này được dự tính để cung cấp cho chế phẩm nồng độ hoạt chất khoảng 40% (khối lượng/khối lượng) sao cho chỉ 1 gram chế phẩm là cần thiết để cung cấp liều khoảng 400 mg/con vật/ngày. Do đó, mỗi kilogram chế phẩm dạng hạt được bọc lộ có thể chứa khoảng 400 gram monensin.

Monensin có thể tùy ý được phủ bằng chất hoạt động bề mặt để cải thiện khả năng phân tán trong nước của nó. Đối với chế phẩm hạt phân tán được trong nước chứa nồng độ hoạt chất cao, hoạt chất được phủ là được ưu tiên. Các chất hoạt động bề mặt được ưu tiên để phủ bao gồm các chất hoạt động bề mặt lỏng như các

polysorbat, polyetylen sorbitol este (ví dụ, TWEEN® 80), dầu thầu dầu polyetoxyl hóa, và lecithin. Lượng chất hoạt động bề mặt khoảng 1% (khối lượng/khối lượng) thường được sử dụng. Việc phủ có thể được thực hiện bằng cách phun và/hoặc trộn chất hoạt động bề mặt với monensin, hoặc chất hoạt động bề mặt có thể được nghiền cùng với monensin để phủ hoạt chất.

Để đạt được chế phẩm hạt phân tán được trong nước mong muốn theo sáng chế, đã phát hiện ra rằng có lợi nếu monensin có kích cỡ hạt nhỏ, tương đối đồng đều. Theo một số phương án, đường kính cỡ hạt trung bình của monensin là nhỏ hơn khoảng 30 micron và khoảng 80% số hạt monensin có đường kính cỡ hạt không lớn hơn khoảng 20 micron. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 1 đến khoảng 25 micron và khoảng 80% số hạt monensin có đường kính cỡ hạt không lớn hơn khoảng 20 micron. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 5 đến khoảng 20 micron. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 10 đến khoảng 15 micron. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 10 đến khoảng 12 micron. Với các dạng monensin có bán trên thị trường hiện tại, như monensin natri, mà có khoảng cỡ hạt từ khoảng 40 đến khoảng 90 micron, tốt hơn là nguyên liệu thô được nghiền hoặc được micron hóa đến kích cỡ hạt nhỏ hơn trong quá trình sản xuất chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất kháng sinh thể mang ion khác ngoài monensin và/hoặc một hoặc nhiều thành phần hoạt tính dược lý khác mà không ảnh hưởng đến hoặc nói cách khác là không cản trở đến hiệu lực của monensin. Ví dụ về các thành phần hoạt tính khác này có thể gồm các chất khoáng thiết yếu như đồng, selen, coban, iot, kẽm, bo, và mangan, v.v..

Một số tá dược là cần thiết trong chế phẩm theo sáng chế để tạo ra chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước thành công với các đặc tính thích hợp về tính chảy, tính bờ, khả năng phân tán, và khả năng tái tạo huyền phù.

Chất hoạt động bề mặt là cần thiết để làm ướt monensin. Do các monensin là đặc biệt kỵ nước, chế phẩm lý tưởng phải có thể duy trì trạng thái được thấm ướt của monensin. Danh sách không giới hạn về các chất hoạt động bề mặt hoặc các chất làm ướt có thể sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm: các chất hoạt động bề

mặt anion (ví dụ, các alkyl sulphat như natri lauryl sulphat, các sulphonat như natri dodexylbenzen sulphonat, các carboxylat, dioctyl natri sulfosuccinat); các chất hoạt động bề mặt cation (ví dụ, các muối amoni bậc bốn như benzalkoni clorua); các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính (ví dụ, các alkyl betain và các cocamidoalkyl betain); các chất hoạt động bề mặt không ion (ví dụ, alkyl polyglucosit, polyoxyetylen glycol sorbitan alkyl este (hoặc các polysorbat) và các alkoxyat); và các kết hợp của chúng. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt là không ion. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt là alkyl polyglucosit. Alkyl polyglucosit thích hợp là C₈-C₁₀ alkyl polyglucosit. Alkyl polyglucosit có trên thị trường thích hợp theo sáng chế là Agnique® PG 8107 (CAS số 68515-73-1), chứa 70% (khối lượng/thể tích) alkyl polyglucosit trong dung dịch nước. Agnique® PG 8107 còn có tính chất của chất làm ướt.

Theo một số phương án của sáng chế, lượng chất hoạt động bề mặt trong chế phẩm có thể thay đổi. Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 10% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 2% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất hoạt động bề mặt có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 1% (khối lượng/khối lượng).

Danh sách không giới hạn về các chất kết dính thích hợp trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm: các chất kết dính anion (ví dụ, các lignosulphonat), các chất kết dính không ion (ví dụ, sucroza, các đường khác, mật đường, và một số muối như natri axetat), các chất kết dính polyme, và các kết hợp của chúng. Theo một số phương án, chất kết dính là anion. Theo một số phương án, chất kết dính là natri lignosulphonat, chất này cũng cung cấp hiệu quả phân tán tốt. Natri lignosulphonat có trên thị trường thích hợp theo sáng chế là Ultrazine NA (CAS số 8061-51-6). Ultrazine NA cũng có tính chất của chất gây phân tán.

Theo một số phương án của sáng chế, lượng chất kết dính trong chế phẩm có

thể thay đổi. Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 25% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 12% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 10% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 9% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 8% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất kết dính có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 7% (khối lượng/khối lượng).

Danh sách không giới hạn về các chất độn thích hợp trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm: lactoza monohydrat, glucoza, sucroza, đường, manitol, các đường cải biến, các xenluloza, magie silicat monohydrat, silicat và nhôm silic oxit vô định hình tổng hợp, nhôm oxit silicat chứa nước, và các kết hợp của chúng. Theo một số phương án, chất độn là kết hợp của magie silicat monohydrat và nhôm oxit silicat vô định hình. Magie silicat monohydrat có trên thị trường như Talc SF (Superfine) 15 (CAS số 14807-96-6). Talc SF 15 còn có các tính chất của chất chống kết khối, chất làm trơn, và chất gây phân tán. Nhôm oxit silicat vô định hình có trên thị trường như Harborlite® 200 (CAS số 93763-70-3), mà là peclit.

Theo một số phương án của sáng chế, lượng chất độn trong chế phẩm có thể thay đổi. Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 1% đến khoảng 85% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 5% đến khoảng 80% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 10% đến khoảng 75% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 15% đến khoảng 70% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 20% đến khoảng 65% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 25% đến khoảng 60% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 30% đến khoảng 55% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 35% đến khoảng 50% (khối

lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng từ khoảng 40% đến khoảng 45% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 29% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 28% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 27% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 26% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 24% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 22% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 20% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 18% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 16% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 14% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 12% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, chất độn có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 10% (khối lượng/khối lượng). Lượng chất độn được bổ sung vào chế phẩm sẽ thường được điều chỉnh theo lượng monensin có trong chế phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế không cần các chất gây rã. Các chất gây rã chủ yếu được sử dụng trong công nghiệp được phẩm làm thành phần của các viên nén được sản xuất bằng cách nén bột bằng máy tạo viên nén cao áp. Các chất gây rã thường là các vật liệu không tan. Các chất gây rã trương phồng lên khi các hạt hoặc các viên nén được nén khô trở nên ướt và khiến cho các chế phẩm này rã ra tạo điều kiện cho các thành phần hoạt tính trở nên khả dụng. Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế được điều chế bằng quy trình tạo hạt ướt. Các chất gây rã thường không thích hợp để sử dụng trong các quy trình tạo hạt ướt. Việc đưa vào các chất gây rã thông thường trong các quy trình tạo hạt ướt không phải là quy trình thực hành chuẩn vì các chất gây rã trương phồng lên khi tiếp xúc với nước được sử dụng để tạo hạt. Khi làm khô các hạt này, các hạt chất gây rã co lại, tạo ra chỗ trống, sau đó nở ra trở lại vào chỗ trống khi các hạt này hydrat hóa sau đó và khiến cho tác dụng gây rã là không hiệu quả. Hơn nữa, tùy thuộc vào loại chất gây rã, cỡ hạt, và lượng chất gây

rã được sử dụng, hỗn hợp trộn trước ẩm của quy trình tạo hạt ướt có thể trở nên dai như cao su và khó gia công xử lý. Danh sách không giới hạn về các chất gây bã mà không thích hợp theo một số phương án về các chế phẩm theo sáng chế bao gồm: xenluloza vi tinh thể, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, natri tinh bột glycolat, croscarmellose natri, hydroxypropyl xenluloza, đất sét bentonit trương nở, natri carboxymetyl xenluloza liên kết ngang, polyvinylpyrrolidon, tinh bột được cải biến khác, và xenluloza được cải biến, và các kết hợp của chúng, v.v..

Các chế phẩm theo sáng chế có thể gồm các tá dược và/hoặc các chất phụ gia khác như thuốc nhuộm, chất màu, chất độn, chất pha loãng, chất chống kết khối, chất chống tạo bọt, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất làm ổn định, và các chất phụ gia phụ trợ khác như có thể được mong muốn bởi người sử dụng cuối cùng.

Theo một số phương án của sáng chế, chế phẩm chứa:

từ khoảng 20% đến khoảng 60% (khối lượng/khối lượng) của monensin;

từ khoảng 1% đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) của một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ các alkyl sulphat, natri lauryl sulphat, các sulphonat, natri dodecylbenzen sulphonat, các carboxylat, dioctyl natri sulfosuccinat, các muối amoni bậc bốn, benzalkoni clorua, các alkyl betain, các cocamidoalkyl betain, các polyoxyetylen glycol sorbitan alkyl este, alkyl polyglucosit, các polysorbat, các alkoxyat, và các kết hợp của chúng;

từ khoảng 1% đến khoảng 10% (khối lượng/khối lượng) của một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ các lignosulphonat, natri lignosulphonat, và các kết hợp của chúng; và

từ khoảng 10% đến khoảng 70% (khối lượng/khối lượng) của một hoặc nhiều chất độn được chọn từ lactoza monohydrat, glucoza, sucroza, các đường, manitol, các đường được cải biến, các xenluloza, magie silicat monohydrat, nhôm oxit silicat vô định hình, và các kết hợp của chúng.

Theo một số phương án của sáng chế, chế phẩm chứa:

từ khoảng 35 đến khoảng 55% (khối lượng/khối lượng) của monensin,

từ khoảng 1% đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) của alkyl polyglucosit,

từ khoảng 5% đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng) của natri lignosulphonat,

từ khoảng 20% đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng) của magie silicat monohydrat, và

từ khoảng 10% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng) của nhôm oxit silicat vô định hình.

Theo một số phương án của sáng chế, chế phẩm chứa monensin với lượng khoảng 43% (khối lượng/khối lượng), alkyl polyglucosit với lượng khoảng 1% (khối lượng/khối lượng), natri lignosulphonat với lượng khoảng 8% (khối lượng/khối lượng), và magie silicat monohydrat với lượng khoảng 18% (khối lượng/khối lượng), và nhôm oxit silicat vô định hình với lượng khoảng 27% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, nước sót sẽ có mặt trong chế phẩm. Sau khi nước được loại bỏ trong quy trình sản xuất (làm khô), một lượng nước sót sẽ vẫn còn lại. Theo một số phương án, đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng) nước có mặt trong chế phẩm. Theo một số phương án, đến khoảng 1% (khối lượng/khối lượng) nước có mặt trong chế phẩm.

Sáng chế đề xuất các hạt có kích cỡ và hình dạng đồng đều. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “kích cỡ và hình dạng đồng đều” chỉ các hạt mà có kích cỡ gần nhau và có tỷ trọng khối nhất quán một cách hợp lý để người sử dụng có thể đo chúng một cách chính xác bằng thể tích. Việc đo thể tích các hạt phân tán được trong nước là được ưu tiên bởi người sử dụng vì nó thuận tiện hơn việc phải cân lượng cần thiết trong trường hợp sử dụng trên hiện trường. Không giống như hầu hết các quy trình tạo hạt khác, quy trình tạo hạt ướt theo sáng chế tạo ra các hạt có kích cỡ nhất quán trong khoảng kích cỡ mong muốn. Kích cỡ hạt trung bình có thể được thay đổi bằng cách thay đổi cấu hình của máy tạo hạt. Theo một số phương án, hiệu suất thu hồi sản phẩm hạt điển hình là tối thiểu 90% trong khoảng cỡ đường kính từ khoảng 0,75 đến khoảng 1,75 milimét. Theo một số phương án, hiệu suất thu hồi sản phẩm hạt điển hình là tối thiểu 95% theo khối lượng trong khoảng cỡ đường kính từ khoảng 0,75 đến khoảng 1,75 milimét. Trong các khoảng này, lượng nhỏ các hạt quá cỡ và dưới cỡ được loại bỏ bằng cách sàng và được đưa trở lại quy trình. Hình dạng và kết cấu bề mặt của các hạt theo sáng chế cũng là quan trọng. Các hạt có kết cấu mịn tạo ra sự

chảy dễ dàng hơn các hạt loại mảnh góc cạnh có kết cấu xù xì và có tính kháng nhiều hơn đối với sự cọ mòn trong quá trình vận chuyển và xử lý dẫn đến sự tạo bụi ít hơn.

Các phương án khác của sáng chế sử dụng các chế phẩm hạt phân tán được trong nước gồm:

từ khoảng 40% đến khoảng 50% (khối lượng/khối lượng) monensin natri,

từ khoảng 1% đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) alkyl polyglucosit,

từ khoảng 5% đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng) natri lignosulphonat,

từ khoảng 20% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng) magie silicat monohydrat,

từ khoảng 10% đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng) nhôm oxit silicat vô định hình, và

nước lên đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng).

Theo một số phương án, monensin natri có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 43% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, alkyl polyglucosit có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 1% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, natri lignosulphonat có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 8% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, magie silicat monohydrat có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 18% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, nhôm oxit silicat vô định hình có mặt trong chế phẩm với lượng khoảng 27% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, nước có mặt trong chế phẩm với lượng lên đến khoảng 1% (khối lượng/khối lượng). Theo một số phương án, các hạt phân tán được trong nước có kích cỡ và hình dạng đồng đều.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm lỏng chứa lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế được phân tán trong nước hoặc sữa. Theo một phương án, chất lỏng là nước.

Các chế phẩm theo sáng chế được thiết kế để dễ dàng phân tán được trong nước sao cho chúng có thể được bổ sung trực tiếp hoặc gián tiếp (thông qua hệ phân tán như DOSATRON® hoặc NutriDose) vào các hệ thống nước uống của động vật như máng, hoặc sao cho chúng có thể được trộn với nước và được cho động vật dùng thông qua liều thuốc thú y. Nếu chế phẩm được bổ sung vào hệ thống nước uống của

động vật thì khi bỏ sung vào nước, chế phẩm phân tán một cách dễ dàng để tạo ra dung dịch ổn định một cách đáng kể chứa monensin đồng đều trong nước, nhờ đó động vật nhận lượng hữu hiệu trong điều trị của monensin khi uống. Do đó, sáng chế còn mô tả các phương pháp dùng chế phẩm theo sáng chế cho động vật. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp cung cấp monensin cho động vật bao gồm việc trộn lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế với chất lỏng và cho động vật dùng chế phẩm này qua đường miệng. Theo một số phương án, chất lỏng này là nước. Theo một số phương án, chất lỏng này là sữa. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò. Theo một số phương án, động vật là bò sữa.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp dùng monensin cho động vật bao gồm việc cung cấp lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế vào nước uống của động vật. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò. Theo một số phương án, động vật là bò sữa.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp dùng chế phẩm theo sáng chế cho động vật, trong đó việc dùng này là thông qua hệ thống phân phối nước. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò. Theo một số phương án, động vật là bò sữa.

Sáng chế cũng mô tả các phương pháp điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp gia tăng năng suất sản xuất sữa ở động vật bao gồm việc cho động vật cần gia tăng năng suất sản xuất sữa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “gia tăng năng suất sản xuất sữa” chỉ sự gia tăng mức sản xuất các chất rắn bán ra thị trường của động vật trên một đơn vị thức ăn tiêu thụ. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò. Theo một số phương án, động vật là bò sữa.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ketosis ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế. “Phòng ngừa” chỉ việc làm giảm khả năng mà bệnh nhân sẽ bị hoặc phát triển tình trạng bệnh lý bất kỳ trong số các tình trạng

bệnh lý được mô tả ở đây và gồm việc dùng dự phòng. Thuật ngữ “phòng ngừa” đặc biệt có thể áp dụng cho động vật mà dễ mắc tình trạng bệnh lý cụ thể. “Điều trị” chỉ việc làm giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh lý và phòng ngừa, đẩy lùi các tác động trên lâm sàng của bệnh, làm giảm nhẹ sự tiến triển xa hơn của nó, hoặc làm cải thiện các triệu chứng đi kèm với bệnh hoặc tình trạng bệnh. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò. Theo một số phương án, động vật là bò sữa.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh chướng hơi ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chướng hơi” chỉ tình trạng rất có hại mà do sự tích tụ khí quá mức trong dạ cỏ. Động vật bị bệnh không thể xả bỏ khí bằng sự ợ hơi do khí bị bẫy trong bọt bèn. Độ bọt của dạ cỏ là yếu tố nguy cơ của bệnh chướng hơi. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò. Theo một số phương án, động vật là bò sữa.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế được dùng cho động vật nhai lại. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “động vật nhai lại” chỉ động vật thuộc bộ guốc chẵn mà có dạ dày 3 khoang hoặc 4 khoang phức tạp và thường nhai lại những gì mà chúng đã nuốt trước đó. Một số ví dụ không toàn diện về động vật nhai lại bao gồm bò, cừu, dê, bò đực, bò xạ, lạc đà không bướu, lạc đà alpaca, lạc đà guanaco, nai, bò rừng bizon, linh dương, lạc đà, và hươu cao cổ. Theo một số phương án, động vật nhai lại là bò. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bò” chỉ trâu bò, bò sữa, bò rừng bizon, trâu châu Phi, trâu nước, bò Tây Tạng, và linh dương, v.v. Theo một số phương án, động vật là bò sữa. Theo một số phương án, động vật nhai lại là dê.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong trị liệu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong việc cung cấp monensin cho động vật bao gồm việc trộn lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm với chất lỏng và cho động vật dùng chế phẩm này qua đường miệng. Theo một số phương án, chất lỏng này là nước hoặc sữa. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong việc cấp monensin cho động vật bao gồm việc cung cấp lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm vào nước uống của động vật. Theo một

số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong việc gia tăng năng suất sản xuất sữa ở động vật bao gồm việc cho động vật cần gia tăng năng suất sản xuất sữa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ketosis ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh chướng hơi ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò sữa. Theo một số phương án, việc dùng là thông qua hệ phân phối nước.

Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc cung cấp monensin cho động vật bao gồm việc trộn lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm với chất lỏng và cho động vật dùng chế phẩm này qua đường miệng. Theo một số phương án, chất lỏng này là nước hoặc sữa. Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc cấp monensin cho động vật bao gồm việc cung cấp lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm vào nước uống của động vật. Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc gia tăng năng suất sản xuất sữa ở động vật bao gồm việc cho động vật cần gia tăng năng suất sản xuất sữa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm. Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ketosis ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm. Sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh chướng hơi ở động vật bao gồm việc cho động vật cần điều trị hoặc phòng ngừa dùng lượng hữu hiệu trong điều trị của chế phẩm. Theo một số phương án, động vật là động vật nhai lại. Theo một số phương án, động vật là bò sữa. Theo một số phương án, việc dùng là thông qua hệ phân phối nước.

Như sẽ được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, động vật sẽ uống nước đã được xử lý một cách tùy thích, nhưng dự tính rằng chúng sẽ nhận một cách đáng kể lượng hữu hiệu trong điều trị của monensin dựa vào lượng nước trung bình mà động vật thường uống mỗi ngày. Do đó, quan trọng là monensin vẫn ở

trạng thái hòa tan ổn định một cách đáng kể trong nước uống và với nồng độ chấp nhận được. Cũng quan trọng là monensin vẫn được phân tán đồng đều trong suốt toàn bộ nước uống trong thời gian đủ để cung cấp dạng điều trị an toàn và thiết thực.

Sáng chế còn đề xuất quy trình để sản xuất các hạt monensin phân tán được trong nước. Quy trình theo sáng chế tạo ra các hạt có kích cỡ và hình dạng đồng đều với hiệu suất thu hồi cao qua xử lý một lần. Như được sử dụng ở đây, cụm từ “hiệu suất thu hồi cao qua xử lý một lần” có nghĩa là trong quy trình theo sáng chế, chỉ cần một bước tạo hạt của sản phẩm trộn (tức là, monensin cộng với các tá dược), vì ít nhất khoảng 90%, và tốt hơn nữa là ít nhất khoảng 95%, theo khối lượng, các hạt là nằm trong khoảng kích cỡ mong muốn. Các hạt phân tán được trong nước được sản xuất bằng quy trình theo sáng chế có chất lượng cao đến mức mà các hạt này không cần trải qua các bước tạo hạt bất kỳ ngoài một bước tạo hạt cần thiết duy nhất. Theo một số phương án, tối thiểu 90% số hạt được sản xuất bằng quy trình theo sáng chế nằm trong khoảng kích cỡ từ 0,75 đến 1,75mm với tối đa 10% số hạt quá cỡ và dưới cỡ được loại bỏ bằng cách sàng và được đưa trở lại quy trình tạo hạt.

Theo một số phương án, có hai bước xử lý sơ bộ là bước nghiền và bước trộn, và một bước xử lý tạo hạt.

Bước nghiền xử lý sơ bộ bao gồm việc nghiền monensin đến cỡ hạt mong muốn. Các tác giả đã phát hiện ra rằng cỡ hạt của monensin là điều quan trọng để sản xuất chế phẩm hạt phân tán được trong nước với các đặc tính tính chảy, tính bở, khả năng phân tán, và khả năng tái tạo huyền phù. Bước nghiền có thể được thực hiện bằng cách sử dụng quy trình nghiền ướt hoặc nghiền khô. Ví dụ về quy trình nghiền ướt thích hợp theo sáng chế là quy trình nghiền bi. Các quy trình nghiền khô mà thích hợp theo sáng chế bao gồm nghiền không khí, nghiền khí nén, micron hóa, và nghiền sử dụng năng lượng động, v.v.. Thấy rằng cách thích hợp bất kỳ để nghiền ướt hoặc nghiền khô monensin đến cỡ hạt mong muốn đều có thể sử dụng theo sáng chế.

Khi monensin đã được nghiền đến cỡ hạt mong muốn, sản phẩm được nghiền có thể đem đi như là sản phẩm trung gian (ví dụ, sản phẩm sau nghiền) để sử dụng tiếp theo trong bước trộn. Theo một số phương án, monensin được nghiền sẽ được trộn với tất cả các tá dược sau khi nghiền. Theo một số phương án, bước này được thực hiện bằng cách bổ sung các phần nhỏ của mỗi thành phần vào thùng trộn riêng

rẽ và lần lượt và trộn cho đến khi hỗn hợp đồng nhất được tạo ra. Thời gian trộn sẽ thay đổi tùy thuộc vào cỡ mẻ. Cỡ mẻ khoảng 45kg cần ít nhất 5 phút trộn. Máy trộn băng gián đoạn là ví dụ về thiết bị trộn thích hợp theo sáng chế.

Sau khi các thành phần của chế phẩm đã được trộn, các sản phẩm trộn được tạo hạt. Bước tạo hạt có thể được thực hiện bằng cách chỉ sử dụng quy trình tạo hạt ướt. Quy trình tạo hạt ướt là được ưu tiên, vì đã phát hiện ra rằng quy trình này sản xuất chế phẩm thành công nhất về mặt các đặc tính mong muốn của hạt phân tán được trong nước thu được (tức là, sự phân bố cỡ hạt, độ bền và tính bền của hạt, khả năng phân tán trong nước, và độ ổn định của thành phần hoạt tính cả trong bản thân dạng hạt và khi phân tán nó trong nước). Các ví dụ về các quy trình tạo hạt ướt mà thích hợp theo sáng chế gồm các quy trình tạo hạt dùng chảo và trống, đun, và sấy phun, v.v.. Loại quy trình tạo hạt ướt bất kỳ đều được dự tính theo sáng chế. Máy tạo hạt Jackson & Crockett No. 4 là ví dụ về thiết bị tạo hạt ướt thích hợp theo sáng chế. Các quy trình tạo hạt khô là không thích hợp theo sáng chế. Việc sử dụng quy trình nén khô cao áp dẫn đến sự tạo ra bánh đặc và việc phá vỡ bánh đặc này bằng cách cơ học dẫn đến việc tạo ra các mảnh góc cạnh có kích cỡ và hình dạng ngẫu nhiên.

Khi bột mịn đã được đưa vào máy tạo hạt ướt để tạo thành các hạt, có một bước rây tùy ý để loại bỏ các hạt lớn hơn và để đảm bảo rằng các hạt thu được là có kích cỡ nhất quán. Các hạt lớn hơn sau đó có thể được đưa trở lại máy tạo hạt để được xử lý lại. Rây rung động là ví dụ về thiết bị rây thích hợp theo sáng chế.

Các phương án khác nhau của sáng chế sử dụng các quy trình để điều chế chế phẩm theo sáng chế bao gồm bước tạo hạt monensin với chất hoạt động bề mặt, chất kết dính, và chất độn để tạo ra các hạt bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt, trong đó monensin đã được nghiền đến đường kính cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 30 micron trước khi tạo hạt. Theo một số phương án, quy trình tạo hạt ướt là quy trình tạo hạt ướt áp suất thấp. Theo một số phương án, quy trình này còn bao gồm bước rây các hạt. Theo một số phương án, bước rây là quy trình khô. Theo một số phương án, bước rây là quy trình ướt. Theo một số phương án, monensin được nghiền bằng quy trình nghiền ướt trước khi tạo hạt. Theo một số phương án, monensin được nghiền bằng quy trình nghiền khô trước khi tạo hạt. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 1 đến khoảng 25 micron và khoảng 80% số

hạt monensin có đường kính cỡ hạt không lớn hơn khoảng 20 micron. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 5 đến khoảng 20 micron. Theo một số phương án, monensin có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 10 đến khoảng 15 micron. Theo một số phương án, monensin đã nghiền có đường kính cỡ hạt trung bình từ khoảng 8 đến khoảng 12 micron. Theo một số phương án, các hạt phân tán được trong nước có kích cỡ và hình dạng đồng đều.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không giới hạn về các chế phẩm theo sáng chế sẽ được mô tả dưới đây, và các chế phẩm trong mỗi trong số các ví dụ này có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả trên đây.

Ví dụ 1

Thành phần	Chức năng của thành phần	Nồng độ (% khối lượng/khối lượng)
Monensin natri được nghiền	Chất kháng sinh thể mang ion	43,48
Agnique® PG 8107	Chất hoạt động bề mặt/chất thấm ướt	2,00 (1,4 khô)
Ultrazine NA	Chất kết dính/chất gây phân tán	12,00
Talc SF 15	Chất độn/chất chống kết khối/chất làm trơn/chất trợ giúp phân tán	24,12
Harborlite® 200	Chất độn/chất trợ giúp phân tán	18,00

* Nước tạo hạt được sử dụng trong mẻ dưới dạng chất hỗ trợ/môi trường tạo hạt ở mức 28,0 phần nước tạo hạt trên một trăm (Parts per Hundred - PPH).

Ví dụ 2

Thành phần	Chức năng của thành phần	Nồng độ (% khối lượng/khối lượng)

Monensin natri được nghiền	Chất kháng sinh thể mang ion	43,48
Agnique® PG 8107	Chất hoạt động bề mặt/chất thấm ướt	2,00 (1,4 khô)
Ultrazine NA	Chất kết dính/chất gây phân tán	10,00
Talc SF 15	Chất độn/chất chống kết khối/chất làm trơn/chất trợ giúp phân tán	26,12
Harborlite® 200	Chất độn/chất trợ giúp phân tán	18,00

* Nước tạo hạt được sử dụng trong mẻ dưới dạng chất hỗ trợ/môi trường tạo hạt ở mức 27,5 phần nước tạo hạt trên một trăm (Parts per Hundred - PPH).

Ví dụ 3

Thành phần	Chức năng của thành phần	Nồng độ (% khối lượng/khối lượng)
Monensin natri được nghiền	Chất kháng sinh thể mang ion	43,48
Agnique® PG 8107	Chất hoạt động bề mặt/chất thấm ướt	2,00 (1,4 khô)
Ultrazine NA	Chất kết dính/chất gây phân tán	9,00
Talc SF 15	Chất độn/chất chống kết khối/chất làm trơn/chất trợ giúp phân tán	27,12
Harborlite® 200	Chất độn/chất trợ giúp phân tán	18,00

* Nước tạo hạt được sử dụng trong mẻ dưới dạng chất hỗ trợ/môi trường tạo hạt ở mức 28,0 phần nước tạo hạt trên một trăm (Parts per Hundred - PPH).

Ví dụ 4

Thành phần	Chức năng của thành phần	Nồng độ (% khối lượng/khối lượng)
Monensin natri được nghiền	Chất kháng sinh thể mang ion	43,48
Agnique® PG 8107	Chất hoạt động bề mặt/chất thấm ướt	2,00 (1,4 khô)
Ultrazine NA	Chất kết dính/chất gây phân tán	8,00
Talc SF 15	Chất độn/chất chống kết khối/chất làm trơn/chất trợ giúp phân tán	28,12
Harborlite® 200	Chất độn/chất trợ giúp phân tán	18,00

* Nước tạo hạt được sử dụng trong mẻ dưới dạng chất hỗ trợ/môi trường tạo hạt ở mức 29,5 phần nước tạo hạt trên một trăm (Parts per Hundred - PPH).

Ví dụ 5

Thành phần	Chức năng của thành phần	Nồng độ (% khối lượng/khối lượng)
Monensin natri được nghiền	Chất kháng sinh thể mang ion	43,48
Agnique® PG 8107	Chất hoạt động bề mặt/chất thấm ướt	2,00 (1,4 khô)
Ultrazine NA	Chất kết dính/chất gây phân tán	7,00
Talc SF 15	Chất độn/chất chống kết khối/chất làm trơn/chất trợ giúp phân tán	29,12

Harborlite® 200	Chất độn/chất trợ giúp phân tán	18,00
-----------------	------------------------------------	-------

* Nước tạo hạt được sử dụng trong mẻ dưới dạng chất hỗ trợ/môi trường tạo hạt ở mức 32,0 phần nước tạo hạt trên một trăm (Parts per Hundred - PPH).

Ví dụ 6

Thành phần	Chức năng của thành phần	Nồng độ (% khối lượng/khối lượng)
Monensin natri được nghiền	Chất kháng sinh thể mang ion	43,48
Agnique® PG 8107	Chất hoạt động bề mặt/chất thấm ướt	1,40
Ultrazine NA	Chất kết dính/chất gây phân tán	8,50
Talc SF 15	Chất độn/chất chống kết khối/chất làm trơn/chất trợ giúp phân tán	27,62
Harborlite® 200	Chất độn/chất trợ giúp phân tán	18,00
Nước sót	Nước được loại bỏ trong quy trình sản xuất (bước làm khô) tuy nhiên một lượng nước sót vẫn còn lại	Khoảng 1

Các chế phẩm ví dụ trên đây là thích hợp để bổ sung vào hệ thống nước uống của động vật cần điều trị, hoặc chúng có thể được trộn với nước hoặc sữa để tạo ra chế phẩm liều thuốc thú y.

Thử nghiệm 1: Tính tương thích

Các thử nghiệm có thể được thực hiện để kiểm tra tính tương thích của chế phẩm theo ví dụ 1 với các nguyên liệu khác mà thường được bổ sung vào nước uống của bò sữa. Các nguyên liệu mà có thể được kiểm tra bao gồm kẽm sulphat heptahydrat, magie clorua hexahydrat, đồng sulphat pentahydrat, và Bloatenz Plus. Các thử nghiệm này minh họa rằng chế phẩm theo ví dụ 1 chứng minh tính tương thích mong muốn với tất cả các muối và Bloatenz Plus. Tính tương thích này được chứng minh bằng việc không một hỗn hợp nào thể hiện dấu hiệu bất kỳ về sự kết bông, sự kết tủa quá mức, hoặc phản ứng phụ khác. Dung dịch magie clorua thể hiện là tạo ra một sức nổi nhất định cho các hạt và cho các hạt nhỏ được phân tán trong giai đoạn đầu của thử nghiệm.

Thử nghiệm 2: Triển khai quy trình

Mẻ trong phòng thí nghiệm 1,3kg chế phẩm theo ví dụ 1 được điều chế thông qua máy tạo hạt “Grantrol” phòng thí nghiệm để sử dụng trong chương trình kiểm tra tính tương thích và thử nghiệm độ ổn định giai đoạn ngắn (2 tháng). Quy trình tạo hạt Grantrol là quy trình mà qua đó máy tạo hạt nạp liệu liên tục được sử dụng để chuyển hóa hỗn hợp ướt nước trộn kỹ của thành phần hoạt tính loại công nghiệp, các chất hoạt động bề mặt hoặc các thành phần khác nếu có thể áp dụng đưa vào trong các hạt có kích cỡ và tỷ trọng nhất quán trong quy trình xử lý một lần.

Ultrazine NA và Agnique® PG 8107 được áp dụng trong dung dịch với phần nước được sử dụng để tạo hạt theo tỷ lệ được nêu trong bảng 1.

Bảng 1

Thành phần	% khối lượng/khối lượng
Ultrazine NA	36,00
Agnique® PG 8107	6,00
Nước 50 độ C	58,00

Các thành phần khô được trộn và dung dịch chất hoạt động bề mặt được bổ sung với tỷ lệ 33,33g/100g hỗn hợp khô đã được trộn kỹ. Nước được bổ sung dần dần và được trộn cho đến khi hỗn hợp trộn trước ảm đều màu với độ nhất quán thích hợp được tạo ra. Hỗn hợp trộn trước ảm được cho qua máy tạo hạt hai lần để xử lý nén. Lượng nước là khoảng đúng ở lần qua thứ nhất, nhưng rất gần biên ở lần qua thứ hai. Sự tạo hạt ở tốc độ rất nhanh. Các phần đùn ra là dính và vỡ ra rất tốt. Các hạt ướt được làm khô ở 45°C và được sàng qua các sàng cỡ lỗ 0,750mm và 1,7mm. Có rất ít hạt quá cỡ hoặc hạt mịn được tạo ra, thường dưới khoảng 5%, và tốt hơn nữa là dưới khoảng 4,6% khối lượng. 1,24kg được thu hồi sau các tổn hao vào máy tạo hạt và sàng. Thời gian để phân tán ở 20°C là 65 giây, đây là mức tốt theo đặc tính kỹ thuật và chất lượng trực quan của huyền phù là tuyệt vời. Kết quả được nêu trong bảng 2.

Bảng 2

Thử nghiệm		Kết quả
Thời gian để phân tán		65 giây
Khả năng tạo huyền phù		82% tổng lượng chất rắn
Phần còn lại khi rây ướt (% khối lượng/khối lượng được giữ lại, dồn lại)	150µm	0,003%
	75µm	0,055%
	45µm	0,660%
Tỷ trọng khối	Không chặt	501,5g/L
	Gỗ	575,5g/L
Độ pH		7,37
Thử nghiệm		433 mg/g (43,3% khối lượng/khối lượng)
LOD		1,1%
Khả năng kháng cọ mòn		99,1%

Khả năng	Không xoáy trộn	40 giây
thấm ướt	Có xoáy trộn	4-5 giây

5kg mẻ chế phẩm theo ví dụ 1 được sản xuất để kiểm tra quy trình sản xuất trước khi tiến tới mẻ có quy mô lớn hơn. Chất lỏng nhớt mà được tạo ra bằng cách hòa tan tất cả Ultrazine NA trong phần đáng kể của nước tạo hạt, có thể là không thể phun được một cách hiệu quả qua các vòi phun được ưu tiên của hệ thống phân phối chất lỏng trộn quy mô thí điểm. Việc chỉ để 3kg nước bổ sung trên 100kg hỗn hợp trộn trước khô không cung cấp tính linh hoạt đủ để điều chỉnh lượng nước trong quy trình thương mại như có thể được yêu cầu để bù đắp các thay đổi về cỡ hạt và khả năng hấp thụ của các nguyên liệu bột thô cũng như các điều kiện môi trường (nhiệt độ và độ ẩm).

Mẻ thử nghiệm 45kg chế phẩm theo ví dụ 6 có thể được sản xuất. Ví dụ, tất cả các nguyên liệu thô đều được xác định khối lượng trước như nêu rõ trong bảng 3. Tiếp theo, 1,00kg nước cất (nhiệt độ môi trường) và Agnique® PG 8107 có thể được bổ sung vào thùng 20L sạch. Sử dụng máy khuấy cơ học với cánh khuấy, Agnique® PG 8107 được phân tán. Sau đó, Harborlite® 200, Ultrazine NA, Talc Superfine 15, và monensin natri đã nghiền, như được nêu rõ trong bảng 3, được bổ sung vào máy trộn bằng gián đoạn. Tiếp theo, máy trộn bằng gián đoạn được bật lên và trộn trong khoảng 5 phút. Trong khi trộn, 1,80kg dung dịch Agnique® PG 8107 được bơm vào máy trộn bằng gián đoạn qua các vòi phun. Tiếp theo, thùng chứa dung dịch Agnique® PG 8107, các đường ống, và các vòi phun được xối tráng bằng khoảng 9kg nước cất đổ vào máy trộn bằng gián đoạn trong khi trộn. Nước cất bổ sung có thể được bổ sung nếu cần. Việc trộn các thành phần được tiếp tục cho đến khi đạt được hỗn hợp đồng nhất. Khi hoàn thành việc trộn, hỗn hợp trộn trước ẩm này được đưa vào băng chuyền nhào trộn. Tiếp theo, nạp hỗn hợp trộn trước vào máy tạo hạt, hỗn hợp trộn trước được cho qua máy tạo hạt và máy điều tiết/máy nén, và hỗn hợp trộn trước này được đưa vào thùng chứa của máy sấy. Sau đó, thùng chứa của máy sấy được đặt vào máy sấy tầng sôi, và hỗn hợp trộn trước được sấy ở 50°C cho đến khi nhiệt độ đầu ra đạt 50°C. Khi hoàn thiện quá trình sấy, máy sấy và các vòi chỉ gió lốc được tắt đi, goòng sấy được lấy ra, và các hạt được kiểm tra sự có mặt của bụi. Tiếp theo, thùng chứa

được lấy ra khỏi máy sấy và xoay xung quanh phễu tháo của thùng chứa. Phễu này được tháo ra hoàn toàn vào phễu trữ. Việc rây được bắt đầu và sản phẩm được nạp vào thùng 20L cho đến khi phễu này trống rỗng.

Bảng 3

Thành phần	Lượng cần thiết (kg)
Agnique® PG 8107	2,00
Harborlite® 200	8,10
Ultrazine NA	3,83
Talc Superfine 15	12,43
Monensin natri được nghiền	19,57

Sau đây là những gì có thể kết luận từ mẻ thử nghiệm này. Sản phẩm kết hạt tốt nhờ máy tạo hạt Jackson & Crockett No. 4 với việc không xuất hiện sự kết tụ. Điều này chỉ ra rằng lượng Ultrazine ở mức 8,5% (khối lượng/khối lượng) và lượng nước được sử dụng là chấp nhận được. Tuy nhiên, việc tạo ra ít khối kết tụ trong máy điều tiết đã chỉ ra lượng nước hơi nhiều đã được sử dụng. Sự tạo ra các khối kết tụ có thể được bù đắp nếu thời gian lưu trong máy điều tiết đã được giảm. Thông số cài đặt 3,5 ở máy sấy tầng sôi thể hiện là chấp nhận được và không gây ra sự tạo thành bụi quá mức. Độ đồng nhất của monensin trong hỗn hợp trộn trước ẩm đã được trộn được xem như là chấp nhận được, điều này thể hiện rằng máy trộn băng là có khả năng tạo ra hỗn hợp trộn đồng nhất trước khi tạo hạt. Độ đồng nhất của monensin trong sản phẩm đã sấy cuối cùng được xem như là chấp nhận được, điều này thể hiện rằng việc xử lý mà diễn ra sau máy trộn băng không có tác động tiêu cực đến độ đồng nhất. Cỡ lỗ rây rung động được sử dụng thể hiện là thích hợp để loại bỏ bụi và các khối kết tụ mà không làm tổn thất sản phẩm tốt. Khuyến nghị là lượng nước nên được giảm khoảng 300g cho mẻ 45kg.

Thử nghiệm 3: Độ ổn định

Các thử nghiệm độ ổn định tăng tốc được thực hiện để xác định hạn sử dụng chấp nhận được của chế phẩm hạt monensin phân tán được trong nước theo sáng chế chứa khoảng 43% (khối lượng/khối lượng) monensin hoạt tính. Mẫu thí nghiệm 1,3kg của chế phẩm được mô tả trong ví dụ 1 được đem thử nghiệm độ ổn định tăng tốc 60 ngày ở 54°C. Thử nghiệm này được thiết kế để kiểm tra độ ổn định của chế phẩm sẽ như thế nào trong các điều kiện khắc nghiệt. Tất cả các kết quả phù hợp với các đích hoặc các đặc tính kỹ thuật về độ ổn định thăm dò, điều này thể hiện rằng chế phẩm là ổn định và có thể tồn tại qua thời gian dài hơn trong các điều kiện kém khắc nghiệt hơn. Kết quả được nêu trong bảng 4.

Giả định rằng sản phẩm được sản xuất trên quy mô thương mại có hàm lượng ban đầu là 400mg/g monensin natri, kết quả thể hiện là sản phẩm sẽ vẫn trong đặc tính kỹ thuật về độ ổn định thăm dò khi kết thúc thời hạn sử dụng vì mức giảm là nhỏ hơn 15% so với kết quả ở ngày 0 (tức là, kết quả nằm trong khoảng từ 85 đến 115% so với kết quả của ngày 0). Tình huống giả định nêu trên là 60 ngày ở 54°C là tương đương với 36 tháng ở 30°C.

Bảng 4

Kiểm tra	Đặc tính kỹ thuật về độ ổn định thăm dò	0 ngày	30 ngày ở 54°C	60 ngày ở 54°C
Thời gian để phân tán (giây)	NMT 90 giây	65	60	70
Khả năng tạo huyền phù (% tổng lượng chất rắn)	NLT 60% hoạt chất được tạo huyền phù	82	81	76

Khả năng tạo huyền phù (% hoạt chất)	NLT 60% hoạt chất được tạo huyền phù				
Phần còn lại khi rửa ướt (% khối lượng/khối lượng được giữ lại, dồn lại)	150µm 75µm 45µm	Đích 0,3% tối đa 2,0% tối đa 3,0% tối đa	0,003 0,055 0660	0,006 0,067 0,683	0,004 0,076 0,687
Monensin natri (mg/g)	340 đến 460mg/g	433	391	388	
Monensin natri (theo % so với mức 0 ngày)	Đích 85 đến 115% so với mức 0 ngày	100	90,3	89,6	
Khả năng thấm ướt không có xoáy trộn (giây)	Đích NMT 120 giây	40	NT	25	
Khả năng thấm ướt có xoáy trộn (giây)	Đích NMT 120 giây	4 - 5	NT	5 – 6	
LOD (% khối lượng/khối lượng)	NMT 3,0% khối lượng/khối lượng	1,1	0,9	0,8	

Mẻ thử nghiệm 45kg của chế phẩm được mô tả trong ví dụ 1 được đem thử nghiệm độ ổn định tăng tốc 14 ngày ở 54°C. Tất cả các kết quả đều phù hợp với các

đích hoặc các đặc tính kỹ thuật về độ ổn định thăm dò và có thể so sánh với thử nghiệm 60 ngày nêu trên. Kết quả được nêu trong bảng 5.

Bảng 5

Kiểm tra		Đặc tính kỹ thuật về độ ổn định thăm dò	0 ngày	14 ngày ở 54°C
Thời gian để phân tán (giây)		NMT 90 giây	75	85
Khả năng tạo huyền phù (% tổng lượng chất rắn)		NLT 60% hoạt chất được tạo huyền phù	81	75
Phần còn lại khi rây ướt (% khối lượng/khối lượng được giữ lại, dồn lại)	150µm	Đích lên tới 0,3% tối đa	0,004	0,009
	75µm	lên tới 2,0% tối đa	0,006	0,019
	45µm	lên tới 3,0% tối đa	0,030	0,287
Khả năng thấm ướt không có xoáy trộn (giây)		Đích NMT 120 giây	25	15
Khả năng thấm ướt có xoáy trộn (giây)		Đích NMT 120 giây	2	3

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm hạt phân tán được trong nước chứa:

từ khoảng 5% đến khoảng 80% (khối lượng/khối lượng) của monensin;

từ khoảng 1% đến khoảng 20% (khối lượng/khối lượng) của một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt được chọn từ các alkyl sulphat, natri lauryl sulphat, các sulphonat, natri dodexylbenzen sulphonat, các carboxylat, dioctyl natri sulfosuccinat, các muối amoni bậc bốn, benzalkoni clorua, các alkyl betain, các cocamidoalkyl betain, các polyoxyetylen glycol sorbitan alkyl este, alkyl polyglucosit, các polysorbat, các alkoxyat, và các kết hợp của chúng;

từ khoảng 1% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng) của một hoặc nhiều chất kết dính được chọn từ các lignosulphonat, natri lignosulphonat, và các kết hợp của chúng;

từ khoảng 1% đến khoảng 90% (khối lượng/khối lượng) của một hoặc nhiều chất độn được chọn từ lactoza monohydrat, glucoza, sucroza, các đường, manitol, các đường được cải biến, các xenluloza, magie silicat monohydrat, nhôm oxit silicat vô định hình, và các kết hợp của chúng; và

nước lên đến khoảng 2% (khối lượng/khối lượng); trong đó chế phẩm này không chứa chất gây rã.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

từ khoảng 35 đến khoảng 55% (khối lượng/khối lượng) của monensin,

từ khoảng 1% đến khoảng 5% (khối lượng/khối lượng) của alkyl polyglucosit,

từ khoảng 5% đến khoảng 15% (khối lượng/khối lượng) của natri lignosulphonat,

từ khoảng 20% đến khoảng 40% (khối lượng/khối lượng) của magie silicat monohydrat, và

từ khoảng 10% đến khoảng 30% (khối lượng/khối lượng) của nhôm oxit silicat vô định hình.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa monensin với lượng khoảng 43% (khối lượng/khối lượng), alkyl polyglucosit với lượng khoảng 1% (khối lượng/khối lượng), natri lignosulphonat với lượng khoảng 8% (khối lượng/khối lượng), và magie silicat monohydrat với lượng khoảng 18% (khối lượng/khối lượng), và nhôm oxit silicat vô định hình với lượng khoảng 27% (khối lượng/khối lượng).