

P0202786

KOZZÉTETELI  
PÉLDÁNY

A2

## KIVONAT

**Ektoparazitacid hatású, spinosin alapú készítmény,  
előállítása és alkalmazása**

A találmány szerinti készítmény komponensei:

- 1-15  $\mu\text{m}$  közötti részecske<sup>h</sup>méretre őrölt spinosin (A83453 faktor) az ektoparaziták elleni védekezésre hatásos mennyiségben;
- az őrölt részecskék nedvesítését elősegítő felületaktív anyag;
- diszpergálószer olyan mennyiségben, hogy a spinosin és a diszpergálószer tömegaránya (3:1) – (1:5) legyen
- víz.

82  
02/04/20

74.131/SZE

KÖZZÉTÉTELI  
PÉLDÁNY

A2

EKTOPARAZITICID HATÁSÚ, SPINOSIN ALAPÚ KÉSZÍTMÉNY,  
ELŐÁLLÍTÁSA ÉS ALKALMAZÁSA

(A SPINOSINOK EKTOPARAZITA ELLENI VIZES SZUSZPENZIÓ-  
KÉSZÍTMÉNYEI)

Számos ektoparazita elleni készítmény létezik. Ezek közé tartoznak az emulgeálható koncentrátumok, a nedvesíthető porok, a szerves oldószeres oldatok és szuszpenziók. Ezen készítmények közül sok szerves oldószer használatát teszi szükségessé. Például szerves oldószert kell használni egy olaj-vízben emulgeálható koncentrátum előállításakor. A szerves oldószereket azonban tipikusan környezetkárosító vagy káros ökológiai hatással rendelkező szereknek tartjuk, és hozzájárulhatnak a készítmény teljes toxicitásához. A nedvesíthető porok tartály keverék készítményekben diszpergálhatók szerves oldószerek nélkül, azonban ezek általában gyengébb minőségűek, mint a többi készítmény biológiai hatásukat és kezelési tulajdonságaikat tekintve. Ezért szükség van biztonságosabb készítményekre, például vizes készítményekre.

A spinosinok (A83453 faktorokként is ismertek) ismert mezőgazdasági rovarölőszerek. Állatokkal és emberekkel szembeni



alacsony toxicitásuk miatt a spinosinokat környezetbarát "zöld" peszticideknek tartják. Kívánatos a spinosinokat úgy formulálni, hogy ezt a "zöld" profilt továbbra is megtartsuk.

A spinosinokról ismert, hogy ektoparazita ellenes hatással is rendelkeznek, azaz *in vitro* aktivitást mutatnak szúnyoglárva, a fekete döglégyek lárvái és a kifejlett "istálló legyek" ellen, melyek a *Diptera* rovar rend tagjai és átmeneti szisztémás aktivitást mutatnak a lárva állapotú fekete dögléggel és a kifejlett "istálló legyekkel" szemben tengerimalacok és birkák esetében. Ezekhez a vizsgálatokhoz a spinosinokat vizes polivinil-pirrolidonban vagy polietilén-glikolban alkalmazták (lásd az 5.571.901 számú US Szabadalmi Bejelentés, 26-32 részben)

Nemrégiben azt találtuk, hogy a spinosinok hasznosak a birkák és a kísérletükben levő állatok ektoparazitái elleni védekezésben. Így az alacsony toxicitású és fokozott stabilitású spinosin készítmények potenciálisan értékesek lehetnek az ektoparaziták elleni küzdelemben, és így védelmet biztosíthatnak az ilyen rovarkártevők által gyakran hordozott betegségekkel szemben.

A spinosinok vizes készítményei lennének a legkívánatosabbak. Sajnos a spinosin gyengén oldódik vízben és vizes oldatban nem stabil.

A jelen találmány a spinosinhoz való megfelelő stabil vizes szuszpenzió készítményt biztosít. Ezek a vizes szuszpenzió készítmények számos előnyt biztosítanak a korábbi, nem vizes vagy oldószert tartalmazó spinosin készítményekhez képest. Az előnyeik közé tartoznak a jobb kémiai, biológiai és hőstabilitás és az egyszerűsített alkalmazás.

Az aktív anyag diszpergálószerhez való aránya a jelen találmány készítményeinek egyedülálló tulajdonsága. Általában a vizes szuszpenzió készítmények aktív anyag diszpergálószerhez viszonyított aránya körülbelül 5:1 - körülbelül 25:1. A jelen találmány készítményeiben azonban magasabb arányban szerepel a diszpergálószer, a



spinosin:diszpergálószer arányt körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5 arányra emelve. A spinosinok korábbi, a jelen találmány készítményeiben található magasabb koncentrációkhoz képest viszonylag alacsony koncentrációjú diszpergálószeret tartalmazó készítményeire általában nem jellemző a homogenitás és nem lehet előre megbecsülni a hígítás után várható koncentrációkat. Az eredmények azért meglepőek, mert úgy véltük, hogy a spinosinok ilyen alacsony koncentrációkban teljesen oldhatók.

A diszpergálószer vizes szuszpenziókban való koncentrációjának növelése egy másik nem várt eredményt hozott. Amikor a megnövelt diszpergálószer koncentrációjú készítményeket az 5 ppm - 25 ppm spinosin koncentrációjú vizes merítő oldatok létrehozásához hígítjuk, a hígított oldatokban a spinosin koncentrációk homogén eloszlást mutatnak a teljes merítő oldatban, ami nagyon előnyös hatás.

Részletesen, a jelen találmány olyan stabil ektoparazita ellenes vizes szuszpenzió készítményt biztosít, mely a spinosin vagy ennek egy fiziológiai szempontból elfogadható származéka vagy sója ektoparazita ellenes mennyiségét tartalmazza olyan méretűre őrölve, hogy az átlagos részecske méret körülbelül 1 - körülbelül 15 mikronos, a készítmény olyan mennyiségben tartalmaz egy felületaktív anyagot, mely hatékonyan elősegíti az őrölt részecskék nedvesítését, a készítmény diszpergálószeret tartalmaz olyan mennyiségben, ami ahhoz elegendő, hogy a spinosin:diszpergálószer aránya 3:1 - körülbelül 1:5 legyen és a készítmény vizet is tartalmaz.

A jelen találmány különösen hasznos stabil, ektoparazita elleni hatású, vizes szuszpenzió készítményei azok

a) melyekben a spinosin mennyisége a készítmény körülbelül 0,1 - körülbelül 50 tömeg%-a;

b) melyekben a diszpergálószer ionos,



c) melyekben a felületaktív anyag mennyisége a készítmény körülbelül 0,1 - körülbelül 10 tömeg%-a,

d) melyek tartalmaznak még körülbelül 0,3 - körülbelül 5 tömeg% ásványi dúsítót,

e) melyek tartalmaznak még körülbelül 0,05 - körülbelül 3 tömeg% gumit, és

f) melyek tartalmaznak még egy olyan mikrobaellenes anyagot, mely elfogadható a topikális állatorvosi alkalmazásokban, olyan mennyiségben, mely megakadályozza a mikrobák szaporodását a szuszpenzióban.

Az egyéb előnyös, spinosint tartalmazó készítmények 25 g/L spinosadot, diszpergálószerként kondenzált naftalén szulfonsavat, fagyásgátló anyagként és nedvesítő anyagként propilén-glikolt egy felületaktív anyagot, egy ásványi szuszpendálódást elősegítő anyagot, egy xantán gumi szuszpendálódást elősegítő anyagot, egy mikrobaellenes szert, egy habzásgátló anyagot és deionizált vizet (hordozót) tartalmaznak.

Az alkotórészek különböző arányokban keverhetők össze, hogy a kívánt jellemzőket érjük el a készítményben.

A jelen találmány készítményei vizes szuszpenziók. A "vizes" kifejezés azt jelenti, hogy a készítmény egy víz-alapú rendszer, azaz a készítményben nincs szerves oldószer.

Az a tény, hogy a jelen készítmények víz-alapúak, lényeges a kémiai stabilitás szempontjából. A jelen találmány 25 g/L spinosadot, tartalmazó vizes szuszpenzió készítményei legalább hat hónapig kémiailag stabilnak mutatkoznak környezeti és emelt hőmérsékleten, ahogy azt a HPLC-vel végzett elemzések jelzik. A készítmények fizikailag stabilak és könnyen diszpergálhatók vízben az alkalmazáshoz. A topikális merítésekhez, permetekhez és egyéb alkalmazásokhoz a vízben felhordott spinosin nagy előnyt jelent. A készítmények használhatók



hígítás nélkül (tisztán), ráönthető vagy vékony rétegű felhordásos készítményként, vagy hígíthatók egy homogén, vizes oldat létrehozásához, mely topikális meritő anyagként alkalmazható.

Váratlan előny, hogy ezek a készítmények teljes állat ektoparazita ellenes hatást mutatnak ha ráöntéses vagy vékony rétegű felhordásos alkalmazásokban használjuk. Amikor a készítményeket például topikális meritőszerként használjuk, könnyen lehetővé teszik a nagyobb testű állatok, például birkák, kecskék, tevéfélék stb. teljes kezelését, miközben a hígított meritőfolyadékából minimális a készítmény elhasználása a meritő folyadékban kezelt állatok számának növelése mellett is.

Ezen készítmények inszekticid alkotórésze a spinosin vagy ennek egy származéka vagy sója. A spinosinok természetes eredetű makrolidek, melyeket a *Saccharopolyspora spinosa* fermentációjával állítunk elő. A fermentációban számos tényezőt hozunk létre, ideértve a spinosin A-t és spinosin D-t (ezeket A83543A-nak és A8354D-nek is nevezik). A spinosin A és spinosin D két olyan spinosin, melyek leginkább inszekticidekként aktívak. A főként ezen két spinosint tartalmazó mezőgazdasági termék "spinosad" szabadjellel kapható a kereskedelemben a szántóföldi alkalmazásokhoz.

A spinosin A volt a *Saccharopolyspora spinosa* fermentációs tápleveséből izolált és azonosított első spinosin. A fermentációs tápleves további vizsgálata kiderítette, hogy a *S. spinosa* számos spinosint termel, melyeket spinosin A - J-nek (A83543A-J) neveztek el. További, K - W-nek nevezett spinosinokat azonosítottak a *S. spinosa* mutáns törzseiből. A különböző spinosinokat a tetraciklin gyűrű rendszer kiválasztott helyein és a 2N,3N,4N-(tri-O-metil)ramnóz-csoporton levő forosamin aminos csoportján található szubsztitúciós minták eltérései alapján jellemezték.

A "spinosin" kifejezés a találmány szerinti használatban egy vagy több spinosin faktorra (spinosin A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W vagy Y), egy vagy több spinosin faktor egy N-dimetil



származékára, vagy ezek kombinációjára utal. A kényelem kedvéért a "spinosin" vagy "spinosin alkotórész" kifejezéseket is spinosin faktorként, egy spinosin faktor fiziológiai szempontból elfogadható származékaként vagy sójaként, vagy ezek kombinációjaként használjuk.

Boeck és munkatársai a spinosin A-H-t és J-t (melyeket A83543 A, B, C, D, E, F, G, H és J faktorként írtak le) és sóikat az 5.362.634 számú (1994 nov. 8-án iktatták), az 5.496.932 számú (1996 márc. 5-én iktatott) és az 5.571.901 számú (1996 nov. 5-én iktatott) US Szabadalmi Bejelentésekben írták le. Mynderse és munkatársai a spinosin L-N-t (ezeket A83543 L, M és N faktoroknak nevezték) N-dimetil származékait és sóit írták le az 5.202.242 (1993 ápr. 13-án iktatott) US Szabadalmi Bejelentésben, és Turner és munkatársai a spinosin Q-T-t (melyet A83543 Q, R, S, és T faktoroknak neveztek), ezek N-dimetil származékait és sóit írták le az 5.591.606 számú (1997 január 7-én iktatott), és az 5.631.155 (1997 május 29-én iktatott) US Szabadalmi Bejelentésekben. A K, O, P, U, V, W és Y spinosinokat például Carl V. DeAmicis, James E. Dripps, Chris J. Hatton és Laura I. Karr írták le a következő publikációban az American Chemical Society's Symposium Series, Phytochemicals for Pest Control, Chapter 11, "Physical and Biological Properties of Spinosins, Novel Macrolide Pest Control Agents from Fermentation, p. 146-154 (1997).

A spinosinok a jelen találmány készítményeiben és módszereiben hasznos sók formájában izolálhatók. A sókat a sók előállítására használt standard eljárásokkal állítjuk elő. Például a spinosin A megfelelő savval semlegesíthető egy sav addíciós só létrehozásához. Reprezentatív, megfelelő sav addíciós sók közé tartoznak a szerves vagy szervetlen savakkal, például a kénsavval, a sósavval, a foszforsavval, az ecetsavval, a borostyánkőssavval, a citromsavval, a tejsavval, a maleinsavval, a fumrásavval, a kolsavval, a pamoinsavval, a glutaminsavval, a kámforsavval, a glutársavval, a glikolsavval, a ftálsavval, a borkőssavval, a



hangyasavval, a laurinsavval, a sztearinsavval, a szalicilsavval, a metánszulfonsavval, a benzénszulfonsavval, a szorbinsavval, a pikrinsavval, a benzoesavval, a fahéjsavval és más hasonló savakkal végzett reakciókkal létrehozott sók.

A jelen találmány készítményeinek előállításakor a spinosin tartalmat meg kell őrölni, hogy az átlagos részecske méret körülbelül 1 - körülbelül 15 mikron legyen a legmegfelelőbb szuszpenzió létrehozásához. Egy előnyös, átlagos részecske méret körülbelül 2 - körülbelül 7 mikron közötti, különösen 3 - 7 mikron közötti. Az őrlést "nedves őrléssel" végezzük, melynek során a spinosint elegendő mennyiségű felületaktív anyagnak tesszük ki ahhoz, hogy elősegítse az őrlött részecskék nedvesedését.

A jelen találmány készítményei a spinosin komponens ektoparazita ellenes mennyiségét tartalmazzák. Az "ektoparazita ellenes mennyiség" kifejezésen azt a mennyiséget értjük, mely hatékonyan szabályozza vagy pusztítja el a cél rovarokat, parazitákat vagy ektoparazitákat, egy emlősön való alkalmazás során, akár fertőzött az állat a rovarral, parazitával vagy ektoparazitával, akár csak a gyanúja áll fenn az ilyen fertőzésnek. Amint a tudomány e területén átlagosan képzett szakember tudja, az ektoparazita hatású spinosin mennyisége számos tényezőtől függően változik, ideértve a kontrollálandó rovar vagy parazitát, a kezelendő gazda állatot, a készítmény egyéb alkotórészeit és az alkalmazás módját.

Az ektoparazita elleni mennyiség és a megfelelő szuszpenzió biztosításához a spinosin koncentráció a készítmény körülbelül 0,02 - körülbelül 50 tömeg% mennyisége között kell legyen. Előnyösen a spinosin koncentráció a készítmény körülbelül 0,1 - körülbelül 50 tömeg% mennyisége között kell legyen. Még előnyösebben a spinosin komponens mennyisége a készítményben körülbelül 2 - körülbelül 5 tömeg%. Például, hasznos készítmény az, melyben a spinosin komponens mennyisége 25 g a készítmény liternyi mennyiségére számítva.



A jelen találmány készítménye egy diszpergálószer is tartalmaz. A diszpergálószer olyan vegyület, mely képes semlegesíteni a részecske-részecske vonzódást egy vizes szuszpenzió belül anélkül, hogy jelentősen csökkentené a vizes szuszpenzió hordozó felületi feszültségét (azaz, egy diszpergálószer készítményhez való hozzáadása nem csökkenti a víz felületi feszültségét 40 din/cm érték alá). A diszpergálószer olyan fiziko-kémiai tulajdonságokkal rendelkezik, mely lehetővé teszi, hogy a diszpergálószer az aktív alkotórész részecskéi közé kerüljön és a diszpergálószer részecske mérete és/vagy töltése révén csökkentse az aktív alkotórész részecskéinek egymás közötti kohéziós erejét vagy vonzását. A vizes keverék fizikai stabilitásának biztosításán túl a diszpergálószer hozzájárulhat a hígított permet keverék újra-diszpergálásához. A diszpergálószer gondosan kell kiválasztani és alkalmazni az olyan problémák elkerülése céljából, mint az agglomeráció, szedimentáció és flokkuláció. Bármely diszpergálószer, mely részecske mérete és/vagy töltése alapján beavatkozik a részecske-részecske vonzásba vagy kohéziós erőkre, hasznos diszpergálószer lehet a jelen találmány céljaihoz.

Az ionos és nem ionos diszpergálószer is hasznosak lehetnek a jelen találmány készítményeiben, azonban az ionos diszpergálószereket részesítjük előnyben. Ezek közé tartoznak a lignoszulfonsavak, és ezek sói, a polimerizált alkilok, aril-alkilok vagy a naftalén-szulfonsavak, a fésűs polimer diszpergálószerek (például az ATLOX 4913™, Uniqema), a kondenzált formaldehid/naftalén-szulfonsav és ezek sói, a nátrium-dioktil-szulfo-szukcinát és a nagy molekulatömegű anionos diszpergálószerek. Különösen hasznos diszpergálószer a kondenzált formaldehid/naftalén-szulfonsav vagy ennek sója. Egy megfelelő kondenzált naftalén-szulfonsav diszpergálószer szerezhető be a Kenkel Corp.-tól LOMAR PWA-ként.



Az ilyen vizes készítményekben használt víz típusa nem kritikus fontosságú. Például a víz lehet csapvíz, vagy deionizált víz. A víz pH értéke körülbelül 5 - körülbelül 10 között lehet, az ideális határérték 6 - 9 közötti.

A jelen találmány készítményeiben használt felületaktív anyag az őrölt részecskék kapott szuszpenzióját alacsony viszkozitáson kell tartsa és a feldolgozás után lehetővé kell tegye az őrölt, szilárd anyagok nagy arányú kinyerését. A felületaktív anyag olyan anyag, ami felület aktív és a víz felületi feszültségét 40 din/cm értékre vagy ezen érték alá csökkenti. Bár anionos, kationos, nem ionos, és amfoter felületaktív anyagok is felhasználhatók ezekben a készítményekben, a nem ionos felületaktív anyagokat részesítjük előnyben. A jelen találmányban különösen hasznos felületaktív anyagok példái közé tartoznak az egyenes vagy elágazó láncú oktil és nonil fenolok, az egyenes vagy elágazó láncú alkohol etoxilátok és alkil-aril-éter-etoxilátok.

A felületaktív anyag olyan mennyiségben kell jelen legyen, ami elősegíti a spinosin komponens őrölt részecskéinek nedvesedését. Általában, a felületaktív anyag mennyisége a készítmény körülbelül 0,1 - körülbelül 10 tömeg%-a. Előnyösen a felületaktív anyag mennyisége a készítmény körülbelül 0,1 - körülbelül 5 tömeg%-a.

Gyakran a nem ionos felületaktív anyagok hatékonyan nedvesítik a szilárd anyagokat, anélkül, hogy szolubilizálnák a mikron méretű részecskéket az őrlés után. A polioxi-propilén-polioxi-etilén bizonyos blokk kopolimerei, melyek etilén-oxidot tartalmaznak, különösen hasznosak felületaktív anyagok a készítményekben. Ezek a felületaktív anyagok a változó etilén-oxid tartalomtól függően térnek el nedvesítő képességükben. Példák a PLURONIC sorozat (BASF). A PLURONIC P-103™, PLURONIC P-104™ és a PLURONIC P-123™ felületaktív anyagok különösen előnyösek. Ezen felületaktív anyagok vízben végzett minőségi



nedvesítő tesztjei azt mutatják, hogy ezek az anyagok a technikai fokú spinosadot 30 másodpercnél rövidebb idő alatt képesek nedvesíteni.

Számos egyéb alkotórész adható a jelen találmány készítményeihez. Ezekre példák a következők:

szuszpendálódást elősegítő vagy dúsító anyagok

UV abszorbeáló anyagok

mikrobaellenes szerek

viszkozitást módosító vegyületek

habzásgátlók vagy habmentesítők

festékek

tartósság növelő anyagok

parfümök

fagyásgátló anyagok

dezodorok

nedvesítőszeres és

fiziológiailag vagy dermatológiailag elfogadható hordozók, hígítószeres, kötőanyagok vagy hatásjavítók.

A szuszpendálást elősegítő vagy dúsító anyagok a szerkezet képződést, valamint a vizes szuszpenzió készítmények reológiai épülését segítik elő. A dúsítók növelik a készítmény viszkozitását és így elősegítik az aktív alkotórész szuszpendálását. Számos dúsító áll rendelkezésünkre. Ezek közé tartoznak a gumik és a természetes poliszacharidok, az ásványi dúsítók és a szintetikus polimer dúsítók.

A dúsítók gumi és természetes poliszacharid osztálya a következőket foglalja magába: számos gumit, keményítőt, cellulózokat és egyéb poliszacharidokat. A gumikra és természetes poliszacharidokra példák a xantán gumi, a guar gumi, a szentjánoskenyér gumi, a karragén, a pektin, a tragantmészga és a tamarindusz gumi.

Az ásványi dúsítók példái közé tartoznak a szervetlen agyagok, a gőzölt és kicsapatott szilícium-dioxid, a kevert fém-hidroxidok és a kevert



fém-szilikátok. A szervetlen dúsítók közé tartozik számos a kereskedelemben beszerezhető szilícium-dioxid dúsító, ideértve a hidrofil-szilícium-dioxidokat és a hidrofób szilícium-dioxidokat. A hidrofób, amorf gőzölt szilícium-dioxidok szintén dúsító adalékként használhatók. A hidrofób szilícium-dioxidokra példák az AEROSIL R-972 és az AEROSIL R-974 (Degussa Corporation, Akron, Ohio).

Egy a készítményekben való alkalmazáshoz előnyös ásványi dúsító a komplex kolloid magnézium-alumínium-szilikát, melyet természetes szmektit agyagokból tisztítunk és származtatunk. Az R.T. Vanderbilt Co. készít egy megfelelő ásványi szuszpendálódást elősegítő anyagot, melyet VEEGUM-nak neveznek és egy xantán gumi szuszpendálódást elősegítő anyagot, melyet RHODOPOL 23-nak hívnak.

A szintetikus polimer dúsítók anionosak, nem ionosak, kationosak vagy hidrofóbosan módosított polimerek. A példák közé olyan vegyületek tartoznak, mint a nátrium-poliakrilátok, alkil- és alkiloxi-cellulózok (ideértve a nátrium-karboximetil-cellulózt, metil-cellulózt, etoxilált cellulózt, hidroxipropil-metil-cellulózt, hidroxietil-cellulózt, és a módosított hidroxietil-cellulózt), a mikrokristályos cellulóz, a keményítők és a módosított keményítők, a polivinil-pirrolidon, a 2000 - 4.000.000 molekulatömegű polietilén-glikolok és ezek keverékei. Előnyösen a polimer nátrium-poliakrilát, hidroxietil-cellulóz, cetil-hidroxietil-cellulóz, polivinil-pirrolidon és poli-kvaternium-10.

Dúsító anyagként, vagy szuszpendálódást elősegítő anyagként más vegyületek is hasznosak a készítményekben. Például, cukrok, sók, és más kis molekulák, például karbamid, alkalmazható a vizes készítményben használt víz sűrűségének növelésére, és így elősegítjük az aktív alkotórész részecskéinek szuszpendálódását. Ezek a vegyületek olyan mennyiségben adhatók a készítményhez, hogy növelhessék a vizes oldat sűrűségét oly módon, hogy semlegesítsék a szuszpenzió részecskéinek ülepedését elősegítő fizikai erőket.



A dúsító és szuszpendálódást elősegítő anyagok mennyisége és a szuszpendálódást elősegítő anyag a készítményben levő spinosin komponenshez való aránya a készítményben levő spinosin komponens kívánt koncentrációjától függ. Általában, a dúsító mennyisége a készítmény körülbelül 0,05 körülbelül 8 tömeg%-a. Például, egy 200 g/L spinosadot és 0,2 (tömeg/tömeg) % xantán gumit tartalmazó hasznos készítmény 1 (tömeg/tömeg) % komplex kolloid magnézium-alumínium-szilikátot (1:5 arány) tartalmaz, míg az alacsonyabb aktív vagy szilárd anyag tartalmú készítmények például az 50 g/L vagy 25 g/L spinosadot és 0,2 (tömeg/tömeg) % xantán gumit tartalmazó készítmények 2 (tömeg/tömeg) % komplex kolloid magnézium-alumínium-szilikátot (1:10 arány) tartalmaznak a végső készítményben.

Általános szabályként a magasabb szilárd anyag vagy aktív anyag tartalmú szuszpenziók sokkal hatékonyabbak a nedves őrléshez és hatékonyabban szuszpendálódnak vízben, mint az alacsony szilárd anyag vagy aktív alkotórészt tartalmazó szuszpenziók. Az alacsonyabb koncentrációjú aktív alkotórészt tartalmazó szuszpenziók nagy víztartalmúak, és ez szükségessé teszi az arányosan nagyobb mennyiségű szuszpendálódást elősegítő anyag hozzáadását a szilárd anyagok szuszpendálásának elősegítéséhez. A végső vizes szuszpenzió készítmény viszkozitása minimum olyan kell legyen, hogy az anyagot könnyen ki lehessen önteni a tartóból és könnyen össze lehessen keverni vízzel az alkalmazáshoz.

Mikrobaellenes anyagokat is gyakran hozzáadnak a készítményekhez a nem kívánatos mikrobiális szaporodás megakadályozása céljából, különösen, ha a készítmény alkotórészei elősegítik az ilyen szaporodást. Például, amikor xantán gumit alkalmazunk dúsító anyagként a szilárd anyagok szuszpendálásához és a viszkozitás növeléséhez, a mikrobellenes anyag készítményhez való



hozzáadása megakadályozza a mikrobák gumi ellen irányuló támadását és a termék viszkozitásának csökkentését.

Számos mikrobaellenes anyag használható ebből a célból. Bizonyos kémiai anyagok, mint például az 1-(3-klór-allil)-3,5,7-triaza-1-azonia-adamantán-klorid és az 1,2-benz-izotiazolin-3-on a különösen hasznos mikrobaellenes anyagok példái. Az előbbi vegyület a Dow Chemical Company-től szerezhető be DOWICIL 75™ tartósítószerként, és az utóbbi di(propilén-glikol)-ban levő vizes oldata a Zeneca Biocides-től szerezhető be PROXEL GXL™-ként. Az utóbbi mikrobaellenes szer stabil aminok és amint tartalmazó vegyületek, például spinosad jelenlétében és mikroorganizmusok széles spektruma ellen mutat aktivitást.

Amikor a mikrobaellenes komponens folyadék és a dúsító anyagot például propilén-glikolban szuszpendáljuk hidratálás előtt, kényelmes, ha a mikrobaellenes szert a szuszpendáló anyagba tesszük.

Tipikusan a jelen találmány vizes, folyóképes készítményei körülbelül 0,01 - körülbelül 0,5 tömeg% mikrobaellenes anyagot tartalmazhatnak, előnyösen körülbelül 0,04 - körülbelül 0,3 tömeg% mennyiséget. Például, a jelen találmány egy készítménye dúsítóként xantángumit tartalmaz és 1,2-benz-izotiazolin-3-on vizes oldatát di(propilén-glikol)-ban 0,2 (tömeg/tömeg) %-ban (2000 ppm). Ez a mikrobaellenes anyag szint hatékony védi meg a gumit.

Egy habzásgátló vagy habmentesítő anyag a jelen készítmények hasznos, tetszés szerinti alkotórésze. Különösen hasznosak a poli(dimetil-sziloxán) habzásgátló anyagok. Ezek a spinosad őrölt töltetében tehetők a habzás szabályozásának céljából. Ilyen anyagokra példák az ANTIFOAM A™ és az ANTIFOAM C™, melyek a Dow Corning-től szerezhetők be. Az előbbi egy 100 %-os aktív habzásgátló anyag. Az utóbbi, mely poli(dimetil-sziloxán) vízben levő 30 %-os emulziója, hatékonyabbnak bizonyult az eljárásban. Ez előnyösen beépíthető a készítménybe körülbelül 0,2 (tömeg/tömeg) % mennyiségben. A jelen



találmány készítményeiben hasznos és a kereskedelemben beszerezhető habzásgátló anyagok egyéb példái közé tartoznak az ANTIFOAM FG-10, az ANTIFOAM DB-100 és az ANTIFOAM AF-100 (melyek a Dow Corning-tól szerezhetők be). Más habzásgátló anyagok is hasznosak lehetnek a jelen készítményekben.

A tartósság növelő anyag olyan egyéb alkotórész, mely hozzáadható a jelen készítményekhez. A "tartósság növelő anyag" kifejezés egy olyan vegyületet jelöl, mely növeli az aktív anyag stratum corneum felszíni rétegéhez vagy a szőrhöz való kötődését vagy retencióját (ebben az esetben a spinosin komponensét). Az előnyös tartósság növelő anyagok segítenek megakadályozni az aktív komponens vízzel vagy fizikai érintkezéssel, például dörzsöléssel való eltávolítását. A hasznos tartósság növelő anyagok példái közé tartoznak az akrilátok, a polivinil-acetátok és a polivinil-alkoholok.

A jelen találmány egy stabil ektoparazita ellenes, vizes szuszpenzió készítmény előállítási módszerével is kapcsolatos, az említett módszer a következőket foglalja magába:

(1) egy spinosint, vagy ennek fiziológiailag elfogadható származékát vagy sóját tartalmazó nedvesen őrölt készítményt, egy felületaktív anyaggal, egy diszpergálószerrel, egy habzásgátló anyaggal és vízzel együtt nedvesen őröljük, egy olyan "őrölt készítmény" létrehozása céljából, melyben a spinosin átlagos részecske mérete körülbelül 1 - körülbelül 15 mikron közötti;

(2) körülbelül 2 - körülbelül 10 tömeg % ásványi dúsítót tartalmazó vizes szuszpenziót összekeverünk egy 2-4 szénatomos allilén-diolban levő, körülbelül 1 - körülbelül 4 tömeg % gumit tartalmazó diszperziós készítménnyel egy "hidratált szuszpenzió készítmény" létrehozása céljából, mely körülbelül 0,5 - körülbelül 8 tömeg% ásványi dúsítót tartalmaz, és



(3) az őrölt készítmény első térfogatát a hidratált szuszpenzió készítmény egy olyan második térfogatával hígítjuk, mely elegendő ahhoz, hogy biztosítsuk a kívánt spinosin koncentrációt.

Másik lehetőségként, a jelen találmány készítményét előállíthatjuk úgy, hogy (1) a spinosin komponensből előállítunk egy koncentrált szuszpenziót, (2) a koncentrátumot a megfelelő spinosin koncentrációkra hígítjuk egy ráöntéses, vékony rétegű felhordásos, vagy merítéses koncentrátumként való használathoz, és ezt követően (3) elegendő mennyiségű diszpergálószer adunk hozzá, hogy a spinosin:diszpergálószer körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5 arányok között legyen.

Egy nem ionos felületaktív anyag (például a PLURONIC P-123™) egy előnyös, a spinosin vizes szuszpenziójába keverendő felületaktív anyag. Egy megfelelő "hidratált szuszpenzió töltetet" hozunk létre oly módon, hogy összekeverjük egy komplex kolloid magnézium-alumínium-szilikát szuszpendálást elősegítő anyag (például a VEEGUM) hidratált szuszpenzióját propilén-glikolban (például RHODOPOL 23™-ban) hidratált xantán gumival. A hidratált szuszpenzió töltetet és a további szükség szerinti mennyiségű vizet összekeverjük az őrölt töltettel a szinerézis, vagy a tiszta vizes folyadék fázis szuszpendált őrölt, szilárd anyagtól való szeparálódása megakadályozása céljából. A készítmény teljessé tételéhez az őrölt töltettel összekeverendő hidratált szuszpenzió töltet megfelelő mennyiségét a részecske méret csökkentés után az őrölt töltet százalékos kinyerésére alapozva határozzuk meg.

A készítmény inert anyagainak a következő hozzáadási sorrendjét javasoljuk a hidratált szuszpenzió előállításakor, melyet a termék viszkozitásának szabályozására és az őrölt spinosad szinerézisének megakadályozására használunk: (1) hozzáadjuk az összes komplex kolloid magnézium-alumínium-szilikátot a deionizált vízhez nagy sebességű keverés mellett és hagyjuk, hogy az anyag teljes mértékben



hidratálódjon, (2) hozzáadjuk a xantán gumit a propilén-glikolhoz keverés mellett, a gumi glikolban való teljes diszperziójának elősegítése céljából, és (3) azonnal hidratáljuk a xantán gumit vízben a (2)-es tétel és az (1)-es tétel keverés melletti hozzáadásával. Nem juttatunk nagyobb mennyiségű levegőt a szuszpenzióba.

Egy másik aspektusban a jelen találmány egy terméket biztosít, mely magába foglalja a csomagoló anyagot és egy kis kérődzőn vagy az ő társaságában levő állaton található ektoparazita fertőzés ellen való készítményt az említett csomagolóanyagban, ahol az említett készítmény az alábbiakat tartalmazza:

(a) egy spinosin, vagy ennek fiziológiailag elfogadható származéka vagy sója egy ektoparazita ellenes mennyiségének egy egység dózisát, ahol az anyagot körülbelül 1 - körülbelül 15 mikronos átlagos részecske méretűre őröltük, valamint egy felületaktív anyagot olyan mennyiségben, mely hatékonyan segíti elő az őrölt részecskék nedvesedését,

(b) egy diszpergálószer olyan mennyiségben, mely ahhoz elegendő, hogy egy körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5 spinosin:diszpergálószer arányt biztosítson, és

(c) vizet és

ahol az említett csomagolóanyagon jelölés, vagy a csomagolásban egy használati útmutató található az állatok dozírozására.

A jelen találmány magába foglal egy kis kérődzőn vagy az ő társaságában levő állaton található ektoparazita fertőzés elleni módszert, melynek során az állat egy olyan készítményt kap, mely tartalmazza egy spinosin, vagy ennek egy fiziológiailag elfogadható származéka vagy sója ektoparazita ellenes mennyiségét, melyben az anyagot körülbelül 1 - körülbelül 15 mikronos átlagos részecske méretre őröltük, egy felületaktív anyagot olyan mennyiségben, mely elősegíti az őrölt részecskék nedvesedését, és egy diszpergálószer olyan mennyiségben, mely



elegendő ahhoz, hogy a spinosin:diszpergálószer arány körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5 legyen és vizet.

A "szabályozás" kifejezés a jelen fertőzés kizárását vagy enyhítését vagy egy fogékony állaton a fertőzés kialakulásának megelőzését jelenti. Az "állat" kifejezésen egy kis kérődzőt vagy az ő társaságában levő állatot értjük. A kis kérődzők közé tartoznak a birkák, kecskék, és a tevefélék. A társaságukba levő állatok közé tartoznak a kutyák, macskák, lovak és más kedvencek, melyek az ember-állat kötődés részeként szoros közelségben élnek az emberekkel.

Az ezen módszerben előnyös készítmény egy olyan vizes szuszpenzió, mely körülbelül 1 - körülbelül 50 tömeg% spinosint, egy diszpergálószer (olyan mennyiségben, hogy a spinosin:diszpergálószer körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5 arányban legyen) és felületaktív anyagot (közelítőleg 0,1 - körülbelül 5 tömeg% mennyiségben) tartalmaz.

A jelen módszerben a vizes szuszpenziót előnyösen topikálisan alkalmazzuk ráöntéssel, vagy vékony rétegű felhordásos kezelési eljárással. A ráöntéssel vagy vékony rétegű felhordásos kezelésben a készítményt közvetlenül az állatok szőrén/bőrén alkalmazzuk a fejen, nyakon, vállakon, vagy a háton, amennyiben a kezelendő terület az állat bőrének vagy szőrének kevesebb, mint 10 %-át teszi ki.

A ráöntéssel vagy vékony rétegű felhordásos készítményként használandó vizes szuszpenzióhoz tetszés szerint hozzáadható egyéb alkotórészek tartalmazhatnak körülbelül 1 - körülbelül 5 tömeg% szuszpendálódást elősegítő anyagot, mely lehet ásványi dúsító és gumi, körülbelül 0,5 - körülbelül 2 tömeg% ionos diszpergálószer, akár 10 tömeg% polimer tartósság növelő anyagot, mely a készítmény tartósságát növeli a szőrön és/vagy a bőrön, és egy mikrobaellenes szer, olyan mennyiségben, mely megakadályozza a mikroorganizmusok szaporodását a vizes szuszpenzióban.



A jelen módszer és a jelen találmány vizes szuszpenzióinak egyik előnye az, hogy a spinosint csupán hetente vagy kéthetente kell alkalmazni. Ez lehetővé teszi, hogy az állatok gondozói minimálisra csökkentsék az állatokon levő ektoparaziták elleni küzdelmet, mivel megnő az alkalmazások közötti időtartam. Másik előny az, hogy a készítmények gyorsan és könnyen alkalmazhatók. Ezenkívül, az ezen készítményekhez való adagoló berendezés költsége nagyon alacsony az egyéb ektoparazita ellenes készítményekhez szükséges berendezésekéhez képest.

A ráöntéses vagy vékony rétegű felhordásos alkalmazásokon kívül a jelen találmány vizes spinosin szuszpenziói felhasználhatók vízben hígítható merítoszerekként és permet alkalmazásokként. Ezenkívül, a vizes szuszpenzió készítmények felhasználhatók az aktív alkotórész szisztémás alkalmazásához, például feletetéshez vagy injektálható készítményekben.

Az alábbi példák a jelen találmány készítményeit illusztrálják. A példákban a használt spinosad ("spinosad, technikai fokú") egy a kereskedelemben a Dow Agrosience-től beszerezhető termék. A készítmények előállításához a spinosadot megőröljük, hogy részecske mérete 3 - 7 mikron között legyen.

#### 1. példa

##### A diszpergálószer hatása a spinosad koncentrációra

Annak vizsgálatához, hogy egy diszpergálószer hozzáadása elősegíti-e a hígított koncentrációk megjósolhatóságát, ha diszpergálószer mentes vizes szuszpenziókkal hasonlítjuk össze, olyan laboratóriumi vizsgálatokat hajtunk végre, melyekben a vizes szuszpenziókat értékelünk a diszpergálószer jelenlétében és hiányában. 25 g/l spinosadot tartalmazó vizes szuszpenziók két csoportját állítjuk elő,



az egyik csoport tartalmazza a diszpergálószer, a másik nem. Az alkalmazott diszpergálószer a szulfonált naftalén kondenzátum ammónium sója, mely körülbelül 45% szilárdanyagot tartalmaz. Ezt 4 - 5 % (tömeg/tömeg) koncentrációban használjuk, hogy körülbelül 2 % aktív diszpergálószer koncentrációt eredményezzen a szilárdanyag tartalomra nézve.

A szuszpenziókat különböző pH értékű csapvíz vagy deionizált víz megfelelő mennyiségeiben hígítjuk oly módon, hogy a spinosad elméleti koncentrációja 100 ppm legyen. A mintákat közvetlenül a hígítás és a hígítás után 24 órával értékeljük a tényleges spinosad koncentráció szempontjából.

Az 1. táblázatban a spinosad koncentrációkat hasonlítjuk összes két víztípusban három pH értéken az elméleti 100 ppm-re való hígítás után azonnal, majd a hígítás után 24 órával.

#### 1. táblázat

A diszpergálószer hatása a spinosad koncentrációra

Víz	Spinosad (ppm)			
	Kezdeti koncentráció		Koncentráció 24 órával a hígítás után	
	nincs diszp.	Diszp.-szer	nincs diszp.	Diszp.-szer
<b>Deioniz.víz</b>				
pH = 4,0	74,1	92,7	59,7	70,4
pH = 7,0	65,1	92,2	27,8	73,0
pH = 10,0	60,5	86,3	29,1	71,2
<b>Csapvíz</b>				
pH = 4,0	68,2	90,2	32,0	66,1
pH = 7,0	72,1	85,2	23,5	65,9
pH = 10,0	76,7	94,1	37,4	64,6



Ahogy az 1. táblázat mutatja, egy diszpergálószer alkalmazása jelentősen javítja a spinosad koncentrációt a vizes készítményben 4, 7 és 10 pH értéken lágy (deionizált) és kemény vízben (csapvíz) egyaránt. A diszpergálószer jó hatással van a készítmények reszuszpenziós tulajdonságaira is (az újrakeverési tulajdonságokra), miután a szuszpenzióból a szilárd anyagok a nyugalom hatására leülepednek.

## 2. példa

A Spinosad (1 g/l) vizes szuszpenzió készítményeinek hatékonysága ectoparazitaellenes szerként.

Egy merítős vizsgálatot végzünk el a *Bovicola ovis* Hartley törzs elleni védekezéshez birkákon. Ebben a vizsgálatban spinosad 1 g/L mennyiségét tartalmazó vizes szuszpenzió (AS) készítményt állítunk elő és 1 5000 arányban hígítjuk vízzel, hogy olyan merítős oldatot hozzunk létre, melyben a spinosin koncentráció 0,2 ppm. A vizsgálat időtartama 56 nap, a tetűszámot 7, 14, 28, 42 és 56 nappal a kezelés után számoljuk meg.

A 2. táblázat ezen vizsgálat eredményeit foglalja össze.

## 2. táblázat

Tetű elleni védekezés birkákon spinosad AS merítős készítménnyel

Csoport	tetű szám (geometriai középérték)					
	0	7	14	28	42	56
Napok száma*						
kontroll	203,4	187,3	180,1	219,8	208,5	199,1
vizes szuszp. (0,2 ppm)	188,5	6,5	5,8	11,4	18,5	18,3

Az eltelt napok száma a kezelés után



Amint a 2. táblázat mutatja, a 0,2 ppm spinosadot tartalmazó merítő készítmény kiváló tetű ellenes szernek bizonyul birkák esetében a kezelés elején és 56 nappal a kezelés után is. A 100 %-os hatékonyságú tetű elleni védelemhez a merítő folyadékban levő spinosad előnyös koncentrációját 1,0 ppm értékűnek tartjuk, 5-szörös megbízhatósági faktor lehetővé tételéhez.

### 3. példa

#### Spinosad készítmény stabilitási vizsgálatok

##### 1. vizsgálat

Számos spinosadot tartalmazó merítő készítményt vetünk alá megnyújtott tárolásnak 40°C hőmérsékleten egy kémiai tárolási stabilitási vizsgálatban. Az 1-es és 2-es merítő készítmények a spinosad emulgeálható koncentrátumai. Az 1-es merítő készítményben a spinosadot aromás szénhidrogénes oldószerben formulázzuk, mely szernek a fajsúlya 0,9 60 F fokon (Aromás 150), és a 2-es merítő készítményben a spinosadot oldószerként metil-oleátban formulázzuk. A 3-as merítő készítmény a spinosad egy vizes szuszpenziója. A készítményekben jelen levő spinosad koncentrációt akkor mérjük, amikor a készítményt kitesszük ezen emelt hőmérséklet hatásának 0, 7, 14, 28 és 87 napra. A méréseket analitikai HPLC-vel végezzük. A kezdeti (0. napos) méréseket 100 %-ként adjuk meg a jelen levő alkotórészek későbbi időpontokban való koncentrációival való összehasonlítás céljából. Ezen vizsgálat eredményeit a 3. táblázatban mutatjuk be.

### 3. táblázat

Spinosad stabilitás három merüléssel készítményben 40°C hőmérsékleten

Spinosad koncentráció, a kezdeti érték százaléká



	1. merítő készítm. koncentrációk		2. merítő készítm. koncentrációk		3. merítő készítm. koncentrációk	
	0,2 g/L	1 g/L	0,2 g/L	1 g/L	0,2 g/L	1 g/L
Első nap	100	100	100	100	100	100
7. nap	114,2	86,2	91,3	92,9	105,8	103,6
14. nap	95,2	76,7	86,9	89,7	100	95,1
28. nap	80,9	59,4	85,6	85	105,8	100
87. nap	19	43,1	82,6	110,2	111,7	97,5

Ahogy a 3. táblázat mutatja, az emulgeálható koncentrált készítmények nem stabilak, azonban a vizes szuszpenzió készítmények kémiailag stabilak.

## 2. vizsgálat

Két, 25 g/L spinosadot tartalmazó készítményt állítunk elő, az egyik egy vizes szuszpenzió (AS), a másik egy vizes oldat. Ezeket környezeti hőmérsékleten (azaz szobahőmérsékleten) és 50°C hőmérsékleten tároljuk a két készítmény stabilitásának összehasonlítása céljából. HPLC mennyiségi mérést használunk a spinosad koncentrációk méréséhez, különböző időpontokban. Ezen vizsgálat eredményeit a 4. táblázatban adjuk meg.

## 4. táblázat

A spinosad stabilitása 25 g/L koncentrációban vizes szuszpenzióban és oldat készítményekben

napok száma	Spinosad koncentráció, a kezdeti érték százaléká			
	Vizes szuszpenzió		Vizes oldat	
	Környezeti h.	50 °C	Környezeti h.	50 °C
0	100	100	100	100



7	107,7	100	100,3	93,4
14	115,4	107,7	98,6	88,9
21	102,3	119,2	99,3	77,9
28	95,7	97,7	96,9	73,4
42	97,7	98,5	96,7	67,1
70	101,5	105,4	79,9	50,8
98	103,8	104,2	56,9	-

Ebben a vizsgálatban kimutattuk, hogy a 25 g/L koncentrációjú spinosad vizes szuszpenzió 98 napig stabil a környezeti és megközelítően 50°C határértékek közötti hőmérsékleten, azonban a spinosad vizes oldatai nem mutatnak hosszú távú kémiai stabilitást sem környezeti sem emelt hőmérsékleten.

#### 4. példa

##### A spinosad eltávolítása a merítő vízből

Két kísérletet végzünk el annak meghatározása céljából, hogy milyen mértékben távolítjuk el a spinosadot a merítő vízből a juhok merítése után. A kísérletekben 50 ppm-es és 5 ppm-es spinosad merítő tartály koncentrációt állítunk elő 25 g/L spinosadot tartalmazó vizes szuszpenzióból. Mindkét kísérletben 10 Dorset-keresztelésű nyírt birkát merítünk 70 gallon (265 liter) mennyiségű kezelő vízbe. Minden állatot 30 másodpercig merítünk a folyadékba, a fejüket kétszer merítjük. Merítő víz mintákat veszünk és ezeket HPLC analízisnek vetjük alá, kezdetkor és az egyes birkák merítése után. A víz pH értékét minden állít merítés után meghatározzuk. Az 5 ppm-es spinosad merítő tartály koncentráció is tetű ellenes hatással kell rendelkezzen birkák esetében. A spinosad valódi oldatban van 5 és 50 ppm koncentrációban.



Az 50 ppm-es kísérletben megközelítően 1,5 gallon (5,7 liter) mennyiségű merítővizet veszünk a merítő tartályból az egyes állatok merítése után. A merítő folyadék pH értéke az egyes állatok merítése után nő a tartályban. A spinosad koncentrációja a merítő vízben megközelítően 4 %-kal csökken 10 birka merítése után.

Az 5 ppm-es kísérletben megközelítően 2,1 gallon (8 liter) mennyiségű merítő vizet veszünk a merítő tartályból az egyes állatok merítése után. Ismét, a merítő víz pH értéke az egyes állatok merítése után nő a merítő tartályban. A merítő vízben levő spinosad koncentrációja megközelítően 14 %-kal csökken 10 birka merítése után.

Így a vizsgálatok hasonló változásokat mutatnak a hígított vizes szuszpenzióba merített állatokkal kapcsolatos pH értékben és az aktív anyag koncentrációban az 50 és az 5 ppm-es végső koncentrációk esetében. Ezek a birkával elvégzett vizsgálatok azt jelzik, hogy minimális spinosad mennyiséget veszünk el a hígított merítő vízből korlátozott számú állat merítése után.

#### 5. példa

A tételenként, nedves őrlési eljárással készített spinosad (25 g/L) vizes szuszpenzió készítménye

Egy 25 g/L-es koncentrált spinosad oldatot állítunk elő, mely a következő alkotórészeket tartalmazza:

<u>Alkotórész</u>	<u>Mennyiség (% , tömeg/tömeg)</u>
Spinosad, technikai tisztaság 92,0 %	2,7
Diszpergálószer oldat (LOMAR PWA)(44%)	4,5
Ásványi dúsító (VEEGUM)	1,0
Mikrobaellenes Szer (PROXEL GXL)	0,2
Propilén-glikol	10,0
Xantán gumi (RHODOPOL 23)	0,2



Felületaktív anyag (PLURONIC P123)	1,0
Habzástgátló, 30 %-os oldat (ANTIFOAM C)	0,2
Deionizált víz	80,2

Három különböző törzsoldatot állítunk elő kevertetett, rozsdamentes acél tartályokban. Előállítjuk a felületaktív anyag egy 10 %-os törzsoldatát (A oldat). A használt felületaktív anyag pasztaszerű 20°C hőmérsékleten, így 50°C hőmérsékletre melegítjük, hogy folyékonyá tegyük. Mérsékelt keverésre van szükség vízben való feloldására/diszpergálására.

Az ásványi dúsító 5-10 %-os hidrátjának második törzsoldatát (B oldat) vízben hozzuk létre, nagy nyírási teljesítményű keverő készüléket (például Cowles diszpergáló készüléket) használva a disszolúció/diszperzió biztosításához. A szükséges ciklus idő megközelítően 4 óra.

A harmadik törzsoldatban (C oldat) a xantán gumit úgy hidratáljuk, hogy a száraz porból iszapot készítünk propilén-glikolban, mely tartalmazza a mikrobaellenes anyag teljes mennyiségét és az iszapot vízzel diszpergáljuk mérsékelt nyírási teljesítmény mellett. Tipikusan a xantán gumi hidrátumokat 1-2 tömeg% szinten állítjuk elő, az 1,5 % szint az előnyös. Ebben a fázisban az összes propilén-glikol felhasználható, vagy valamennyi hozzáadható az anyaghoz az őrlés előtt is, ha szükséges.

Az A oldatot, a diszpergálószeret, a deionizált vizet és a habzástgátlót egy elő-őrlő tartályba adagoljuk. A C oldat előállításához nem használt bármilyen mennyiségű propilén-glikol is ekkor adható hozzá. A tartály tartalmát a homogén állapot eléréséig keverjük. A B oldat teljes mennyiségét ebben az állapotban adhatjuk hozzá, vagy későbbre, az őrlés utáni anyag kinyerése utánra, halaszthatjuk.



Ezt követően, spinosadot adunk hozzá, lassan, mérsékelt keverés mellett. A hozzáadás befejezése után, szükség van a nyírási teljesítmény növelésére a lebegés megakadályozására és a nedvesedés biztosítása céljából. A megfelelő nedvesedés és a spinosad csomók képződésének csökkentése biztosításához rozsdamentes acél rotor/sztátor homogenizátor használata a javasolt, melyben az elfolyó anyagot visszakeringetjük az elő-örlő tartályba.

Az elő-örlő tartály tartalmát egy nedves örlő műveletnek vetjük alá (rozsdamentes acél gyöngy malom, előnyösen horizontális), hogy további részecske méret csökkenést érjünk el. Az örlött anyagot és az örlési öblített anyagot egy kevertetett, lemért rozsdamentes acél tartályban összegyűjtjük (örlés utáni tartály). Az örlés után nyert anyag mennyiséget feljegyezzük és az elméleti kinyeréshez viszonyítjuk a százalékos kinyerés meghatározásához.

A százalékos kinyerésből kiszámítjuk a végső termék biztosításához szükséges C oldat (hidratált xantán gumi) pontos mennyiségét. Ha a B oldatot nem adjuk hozzá az elő-örlési fázisban, a C oldatnál használt számítást használjuk a most hozzáadandó B oldat mennyiségének meghatározásához. A C oldat kiszámított mennyiségét (és ha szükséges, a B oldatét) hozzáadjuk az örlés-utáni anyaghoz enyhe kevertetés mellett (propeller lapátot durván 500 rpm fordulatszámra állítjuk) és 1 órán keresztül kevertetjük. A végső termékből mintát veszünk és megvizsgáljuk a viszkozitást, a részecske méretet és a fajsúlyt.

## 6. példa

A spinosad (0,2 g/L) vizes szuszpenzió készítménye

Egy 0,2 g/L spinosadot tartalmazó vizes szuszpenziót állítunk elő az alábbiak szerint:



Alkotórész	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	Töltet (g)
Spinosad, technikai, 92,1 %	0,02	0,03
Diszpergálószer	0,1	0,15
Propilén-glikol	10	15
Felületaktív anyag	2	3
Ásványi dúsító	2	3
Mikrobaellenes szer	0,2	0,3
Xantán gumi	0,2	0,3
Víz, deionizált	85,38	128,07
Habzágátló	0,1	0,15
	100	150

A 0,2 g/L koncentrációjú vizes szuszpenzió előállításához a következő lépéseket tesszük, technikai tisztaságú spinosadot (0,03 g) keverünk össze 3,0 g felületaktív anyaggal, 0,15 g diszpergálószerrel, 7,52 g deionizált vízzel és 0,15 g habzágátló anyaggal, majd a keveréket egy golyósmalomban nedves őröljük egy őrölt töltet létrehozása céljából.

Elkülönülten, egy hidratált szuszpenzió töltetet is előállítunk az alábbiak szerint: 0,3 g xantán gumit adunk 15 g propilén-glikolhoz és 0,3 g mikrobaellenes szerhez, keverés mellett. 3 g ásványi dúsítót adunk 120,55 g deionizált vízhez, keverés mellett. Hagyjuk, hogy a xantán gumi teljesen diszpergálódjon a propilén-glikollal, majd keverés mellett hozzáadjuk a xantán gumi/propilén-glikolt a hidratált ásványi dúsítóhoz.

A végső vizes szuszpenzió termék létrehozásához az őrölt töltetet a hidratált oldat olyan mennyiségéhez, mely elegendő ahhoz, hogy 0,2 g/L-es végső spinosad koncentrációjú vizes szuszpenziót hozzon létre.



## 7. példa

Egy tartósság növelő anyagot tartalmazó, spinosad (100 g/L) vizes szuszpenzió ráöntéses készítménye

100 g/L koncentrációjú spinosadot tartalmazó vizes szuszpenzió készítményt és polivinil-acetát hozunk léte. A polivinil-acetát tapadást fokozó anyag/kötőanyag alkotórészként hat, hogy növelje a készítmény szórzethez való tapadását, amikor ráöntéses készítményként alkalmazzuk.

A szuszpenzió komponensei a következők:

Alkotórész	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	Töltet (g)
Spinosad, technikai	11,04	5,52
Diszpergálószer, 44% oldat	8	4
Propilén-glikol	20	10
Felületaktív anyag	1	0,5
Ásványi dúsító	2	1
Polivinil-acetát	10	5
Víz, deionizált	47,66	23,83
Mikrobaellenes anyag	0,2	0,1
Habzágató	0,1	0,05
	100	50

Ehhez a készítményhez az őrölt töltetet a spinosad felületaktív anyagot, diszpergálószer oldatot és 0,05 g habzágató anyagot tartalmazó 10 g deionizált vízben való nedves őrlésével állítjuk elő. Az őrölt töltetet további 5 g vízzel öblítjük. Az őrölt töltet kinyerése 90,46 %-os.



A hidratált szuszpenziót az ásványi dúsító mikrobaellenes szert tartalmazó, 8,83 g vízbe való keverésével állítjuk elő. A polivinil-acetátot hozzáadjuk a propilén-glikolhoz. Az ásványi dúsító hidrátumot és a polivinil-acetát/propilén-glikol keveréket összekeverjük, hogy hidratált szuszpenziót hozzunk létre.

A hidratált szuszpenziót hozzáadjuk az őrölt töltethez és a homogén állag eléréséig kevertetjük.

#### 8. példa

A spinosad (100 g/L) vizes szuszpenzió ráöntéses készítménye

100 g/L spinosadot tartalmazó ráöntéses készítményt állítunk elő az alábbiak szerint:

Alkotórész	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	Töltet (g)
Spinosad, technikai	11,04	5,52
Diszpergálószer, 44% oldat	8	4
Propilén-glikol	10	5
Felületaktív anyag	1	0,5
Ásványi dúsító	2	1
Polivinil-alkohol, 10 % oldat	20	10
Víz, deionizált	47,66	23,83
Mikrobaellenes anyag	0,2	0,1
Habzágátló	0,1	0,02
	100	50

Az őrölt töltetet a spinosad felületaktív anyagot, diszpergálószer, és a habzágátló anyagot tartalmazó 10 g deionizált vízben való nedves



őrlésével hozzuk létre. Az őrölt töltetet további 5 g vízzel öblítjük. Az őrölt töltet kinyerése 88,56 %-os.

A polivinil-alkohol (AIRVOL 125™, Air Products) 10 (tömeg/tömeg) %-os oldatát úgy hozzuk létre, hogy azt deionizált vízben melegítjük 96°C hőmérsékletűre, míg az anyag oldatba kerül, majd hagyjuk, hogy az oldat szobahőmérsékletűre hűljön.

A hidratált szuszpenzió töltet a propilén-glikol, az ásványi dúsító, a mikrobaellenes anyag, a polivinil-alkohol és a deionizált víz (8,83 g) összekeverésével állítjuk elő.

A végső terméket a hidratált szuszpenzió 88,65 %-ának őrölt töltethez való hozzáadásával állítjuk elő, majd az anyagot a homogén állapot elérésig kevertetjük.

#### 9. példa

25 g/L koncentrációjú spinosad vizes szuszpenzió készítménye polimer dúsítóval és polimer diszpergálószerrel

A spinosad egy vizes szuszpenzióját az alábbiak szerint állítjuk elő:

Alkotórész	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	Töltet (g)
Spinosad, technikai (92%)	2,6	26
Mikrobaellenes szer	0,25	2,5
Habzágató	0,1	1
Felületaktív anyag	2	20
Polimer diszpergálószer	3	30
Polimer dúsító	4	40
Propilén-glikol	6	60
víz, deionizált	82,05	820,5
	100	1000



Az őrölt töltetet úgy hozzuk létre, hogy a spinosadot nedvesen őröljük mikrobaellenes anyagot, 0,1 g habzástgátlót, 2 g felületaktív anyagot, 2 g polimer diszpergálószerrel és 2,5 g polimer dúsítót tartalmazó 64,9 g deionizált vízzel. Az őrölt töltet kinyerése 91 %-os. Tipikus polimer felületaktív anyag az ATLOX 4894 és hasznos polimer diszpergálószer az ATLOX 9413 (mindkettőt az Uniqema gyártja).

Egy lecsapolt (letdown) töltetet hozunk létre külön, 0,9 g habzástgátló anyag, 18 g felületaktív anyag, 28 g polimer diszpergálószer, 37,5 g polimer dúsító, a propilén-glikol és 755,6 g deionizált víz összekeverésével. A végső terméket úgy hozzuk létre, hogy hozzákeverünk 819 g lecsapolt (letdown) töltetet az őrölt töltethez és homogén állag eléréséig kevertetjük.

#### 10. példa

A spinosad (480 g/l) vizes szuszpenzió készítménye

480 g/L spinosadot tartalmazó vizes szuszpenziót hozunk létre az alábbiak szerint:

Alkotórészek	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	töltet (g)
Spinosad, technikai (91,4%)	49,14	196,56
Propilén-glikol	3	12
Felületaktív anyag	3	12
Lignoszulfonát diszpergálószer	14	56
Xantán gumi	0,05	0,2
Ásványi dúsító	0,35	1,4
Víz, deionizált	29,76	119,04
Mikrobaellenes szer	0,2	0,8



habzágátló	0,5	2
	100	400

A spinosadot összekeverjük a felületaktív anyaggal, a diszpergálószerrel, a deionizált vízzel (90,74 g) és 2 g habzágátló anyaggal, majd nedvesen őröljük golyósmalomban, hogy őrölt töltetet hozzunk létre. Egy megfelelő lignoszulfonát diszpergálószer, a Reax 88B, (Westvaco Corporation, Inc.). Az őrölt töltet kinyerési aránya 66,20 %.

Külön, állítjuk elő a hidratált szuszpenzió töltetet az alábbiak szerint. A xantán gumit hozzáadjuk a propilén-glikolhoz, keverés mellett, ezután hozzáadjuk az ásványi dúsítót 28,3 g deionizált vízhez és a mikrobaellenes szerhez és összekeverjük. Hagyjuk, hogy a xantán gumi teljesen diszpergálódjon a propilén-glikolban, mielőtt keverés mellett hozzáadjuk a xantán gumi/propilén-glikolt a hidratált ásványi dúsítóhoz.

A végső terméket úgy hozzuk létre, hogy hozzáadunk 28,27 g hidratált szuszpenziót az őrölt töltethez és homogén állagig kevertetjük.

#### 11. példa

A spinosad (100 g/L) vizes szuszpenzió ráöntéses készítménye szacharózzal

Az alábbi alkotórészeket használjuk fel ebben a készítményben:

Alkotórész	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	Töltet (g)
Spinosad, technikai (90 %)	9,55	28,65
Propilén-glikol	5	15
Felületaktív anyag	1,5	4,5
Diszpergálószer, 44 %-os oldat	8	24
Szacharóz oldat, 40 %	75,55	226,65



Mikrobaellenes anyag	0,2	0,6
Habzástgátló anyag	0,2	0,6
	100	300

Az őrölt töltet létrehozásához összekeverjük a spinosadot, a felületaktív anyagot, a diszpergálószer, a habzástgátló anyagot és a 40 %-os vizes szacharóz oldatot és nedvesen őröljük a kívánt spinosad közepes részecske méret eléréséig. Az őrölt anyagot kinyerjük a malomból és meghatározzuk a kinyerési arányt. A kinyert, őrölt anyaghoz hozzáadjuk a propilén-glikol és a mikrobaellenes szer megfelelő mennyiségét, hogy a spinosad végső koncentrációját 100 g/L értékre állítsuk.

#### 12. példa

A spinosad (200 g/L) vizes szuszpenzió ráöntéses készítménye karbamiddal

Az alábbi alkotórészeket használjuk ezen készítményhez:

Alkotórész	Mennyiség	
	% (tömeg/tömeg)	Töltet (g)
Spinosad, technikai (90 %)	19,7	59,1
Propilén-glikol	5	15
Felületaktív anyag	2	6
Diszpergálószer, 44 %-os oldat	14	42
Karbamid, vizes oldat, 50 %	58,9	176,7
Mikrobaellenes anyag	0,2	0,6
Habzástgátló anyag	0,2	0,6
	100	300



Az őrölt töltet létrehozásához összekeverjük a spinosadot, a felületaktív anyagot, a diszpergálószeret, a habzásgátló anyagot és a karbamid oldatot, majd nedves őrlésnek vetjük alá, a kívánt spinosad közepes részecske méret eléréséhez. Kinyerjük az őrölt anyagot a malomból, és meghatározzuk a kinyerési arányt. A kinyert, őrölt anyaghoz hozzáadjuk a propilén-glikol és a mikrobaellenes anyag megfelelő mennyiségét, hogy a spinosad végső koncentrációját 200 g/L értékre állítsuk.



## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy stabil ektoparazita ellenes vizes készítmény azzal jellemezve, hogy: egy spinosint vagy ennek egy fiziológiailag elfogadható származékát vagy sóját ektoparazita elleni mennyiségben, olyan méretűre őrölve, hogy a részecske méret körülbelül 1 - körülbelül 15 mikron nagyságú legyen, valamint egy felületaktív anyagot, olyan mennyiségben, ami elősegíti az őrölt részecskék nedvesedését, egy diszpergálószer, olyan mennyiségben, hogy a spinosin diszpergálószer tömeg aránya körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5, és vizet tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a spinosin átlagos részecske mérete körülbelül 2 - körülbelül 7 mikron között van.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a spinosin mennyisége a készítmény körülbelül 0,02 - körülbelül 50 tömeg%-át képviseli.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a spinosin mennyisége a készítmény körülbelül 2 - körülbelül 5 tömeg%-át képviseli.

5. Az 1 - 4. igénypontok szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a spinosin spinosin A-t jelent.

6. Az 1 - 5. igénypontok szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a diszpergálószer ionos tulajdonsággal rendelkezik.

7. Az 1 - 6. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy



- a) körülbelül 0,1 - körülbelül 10 tömeg% felületaktív anyagot;
- b) körülbelül 0,3 - körülbelül 5 tömeg% ásványi dúsítót;
- c) körülbelül 0,05 - körülbelül 3 tömeg% gumit; és
- d) egy a topikális állatorvosi alkalmazásokban elfogadható mikrobaellenes anyag olyan mennyiségét tartalmazza, mely a szuszpenzióban a mikrobiális szaporodást hatékonyan megakadályozza.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a felületaktív anyag a készítményben körülbelül 0,1 - körülbelül 5 tömeg% mennyiségben található.

9. A 7. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a spinosin körülbelül 25 g/L mennyiségben van jelen a készítményben, a diszpergálószer kondenzált formaldehid/naftalén-szulfonsav vagy ennek sója, a gumi xantán gumi, és a víz deionizált víz, és a készítmény a továbbiakban még propilén-glikolt és habzásszabályozó anyagot is tartalmaz.

10. Egy gyártott termék azzal jellemezve, hogy csomagolóanyagot és egy kis kérődzőn vagy kísérő állaton előforduló ektoparazita fertőzés elleni készítményt tartalmaz az említett csomagoló anyagon belül, ahol az említett készítmény az 1 - 9. igénypontok szerinti készítmény egység dózisát tartalmazza, valamint az említett csomagolóanyagon az állaton való alkalmazáshoz való instrukciókat feltüntetjük, vagy azt a csomagolóanyagon belül elhelyezzük.

11. Módszer egy stabil ektoparazita elleni vizes szuszpenzió készítmény előállítására azzal jellemezve, hogy a módszer az alábbi lépésekből áll:



a) nedves-őrünk egy spinosint vagy ennek egy fiziológiai szempontból elfogadható származékát vagy sóját tartalmazó készítményt, egy felületaktív anyagot, egy diszpergálószeret, egy habzágátló anyagot és vizet, hogy olyan "őrölt készítményt" hozzunk létre, melyben a spinosin átlagos részecske mérete körülbelül 1 - körülbelül 15 mikron határok között van;

b) körülbelül 2 - körülbelül 10 tömeg% ásványi dúsító anyagot tartalmazó vizes szuszpenziót egy körülbelül 1 - körülbelül 4 tömeg% gumit 2-4 szénatomos alkén-diolban tartalmazó diszperziós készítményt összekeverünk, hogy "hidratált szuszpenzió készítményt" hozzunk létre, mely körülbelül 0,5 - körülbelül 8 tömeg% ásványi dúsító anyagot tartalmaz, és

c) az őrölt készítmény első térfogatát összekeverjük a hidratált szuszpenzió készítmény második térfogatával, mely elegendő ahhoz, hogy a kívánt spinosin koncentrációt elérjük.

12. Egy kis kérődző állaton vagy a társaságában levő állaton az ektoparazita fertőzés elleni védelem biztosításához való módszer azzal jellemezve, hogy az állatoknak az 1 - 9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény hatékony mennyiségét adjuk.

13. A 12. igénypont szerinti módszer azzal jellemezve, hogy a készítményt vékony rétegű felhordásos vagy ráöntéses eljárással az állat fején, nyakán, vállán vagy hátán alkalmazzuk.

14. Az 1 - 9. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy kis állatok vagy az ezek társaságában levő állatok ektoparazita fertőzése elleni gyógyszer előállításában alkalmazzuk.

14. Egy stabil ektoparazita elleni vizes szuszpenzió készítmény azzal jellemezve, hogy lényegében az itt leírtak és a példák bármelyikében hivatkozottak szerint ektoparazita hatást kiváltó mennyiségben spinosint, vagy ennek egy fiziológiailag elfogadható származékát vagy sóját tartalmazza, olyan méretűre őrölve, hogy az átlagos részecskeméret körülbelül 1 - körülbelül 15 mikron, egy felületaktív anyagot tartalmaz olyan mennyiségben, mely elegendő ahhoz, hogy elősegítse az őrölt részecskék megnedvesítését, egy diszpergálószer tartalmaz olyan mennyiségben, mely elegendő ahhoz, hogy a spinosin:diszpergálószer tömegaránya körülbelül 3:1 - körülbelül 1:5 legyen, és vizet tartalmaz.

A meghatalmazott.

**ifj. Szentpéteri Ádám**  
 szabadalmi ügyvivő  
 az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvívői Iroda  
 tagja  
 H-1067 Budapest, Andrássy út 143.  
 Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

+  $\Phi$  rajt oldal  
 sz'  
 02110117