



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0121/84

(22) Indleveringsdag: 11 jan 1984

(41) Alm. tilgængelig: 13 jul 1984

(44) Fremlagt: 04 jan 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 jan 1983 DE 3300793

(71) Ansøger: *BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 5090 Leverkusen, DE

(72) Opfinder: Herbert *Voegel; DE

(51) Int.Cl.5

A 61 K 31/53
//A 61 K 31/53,
A 61 K 47:18)

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Vandblandbare opløsninger, deres fremstilling og anvendelse

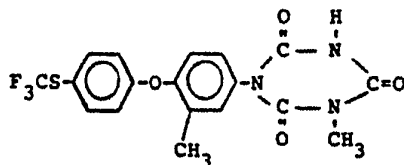
(56) Fremdragne publikationer

DK pat. nr. 116839

(57) Sammendrag:

121-84

Vandblandbare opløsninger af 1-[3-methyl-4-(4'-trifluor-methylthiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-
-(1H, 3H, 5H)-trion

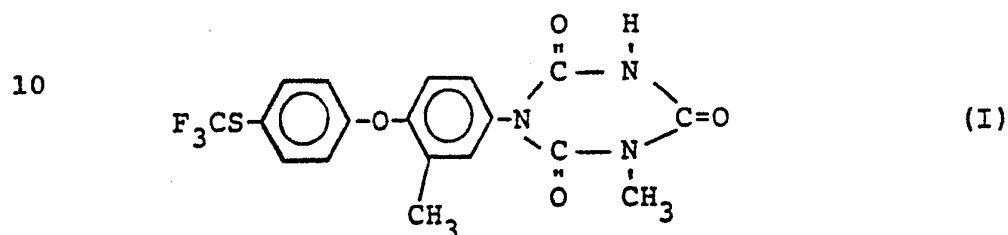


anvendes til bekæmpelse af coccidiose, idet opløsningerne tilsættes drikkevandet.

Koncentraterne af aktiv forbindelse fremstilles ved, at det aktive stof opløses i et polært, eventuelt alkalisk reagerende, vandblandbart opløsningsmiddel, og opløsningens pH-værdi indstilles på 8-11 ved eventuelt at opløse eller suspendere alkalisk reagerende tilsætningsstoffer.

Den foreliggende opfindelse angår vandblandbare opløsninger af 1-[3-methyl-4-(4'-trifluormethylthiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trion, en fremgangsmåde til deres fremstilling og deres anvendelse som koncentrater ved fremstilling af brugsfærdig drikkevand til bekæmpelse af coccidiose.

Ovennævnte forbindelse, hvis kemiske strukturformel gengives i det følgende



er kendt som aktiv forbindelse imod coccidiosesygdomme og lignende sygdomme hos dyr. Hidtil er dette aktive stof ved behandlingen tilsat dyrenes foder i krystallinsk, formalet form. Til en behandling via drikkevandet, for hvilket der mange steder er et stort behov, har der hidtil ikke kunnet findes en brugbar anvendelsesform. For at sikre en sikker anvendelse via drikkevandet skal et sådant aktivt stof foreligge homogent fordelt i vandet i ca. 24 timer. Det aktive stof er kun opløseligt til ca. ≤ 5 ppm i vand, hvilket ikke er tilstrækkeligt. Hvis det aktive stof hældes i vandet som en suspension, sedimenterer det i dette tidsrum i anvendelseskoncentrationen.

Anvendelseskoncentrationen kan alt efter sværhedsgraden af sygdommen ligge mellem 5 og 500 ppm, for det meste dog mellem 20 og 200 ppm.

Den aktive forbindelse med formlen (I) er udmærket opløselig i forskellige organiske opløsningsmidler, f.eks. acetone, mælkesyreethylester eller N-methylpyrrolidon. Ved fortynding af en sådan opløsning i dyrenes drikkevand til anvendelseskoncentrationen udfældes det aktive stof imidlertid straks eller efter kort tid. Heller ikke en solubilisering med solubilisatorer, såsom polyoxyetyleret ricinusolie eller polyoxethylen-sorbi-

tan-fedtsyreestere, giver resultat. Udfældningen af det aktive stof forsinkes ganske vist nogle timer, men ikke i 24 timer.

Det har nu overraskende vist sig, at opløsninger af den aktive forbindelse med formlen I, som indeholder ét eller flere polære opløsningsmidler, og som reagerer basisk, kan fortyndes i drikkevand til dyr til anvendelseskoncentrationerne uden udfældning de første 24 timer.

Et lignende, flydende koncentrat til bekæmpelse af coccidiose hos fjerkræ indeholdende diaveridin og sulfaquinoxalin som aktive stoffer er kendt fra DK-patentskrift nr. 116.839. Som opløsningsmiddel i dette kendte koncentrat anvendes et hydroxysubstitueret carbonhydrid, som er blandbart med vand i alle forhold. Når koncentratet sættes til dyrenes drikkevand, forbliver det opløst i vandet.

Opfindelsen angår vandblandbare opløsninger af 1-[3-methyl-4-(4'-trifluormethyl-thiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trion, som er ejendommelige ved, at de indeholder ét eller flere polære opløsningsmidler og reagerer basisk.

Til fremstilling af opløsningerne ifølge opfindelsen opløses det aktive stof i et polært, eventuelt alkalisk reagerende, vandblandbart opløsningsmiddel, og opløsningens pH-værdi indstilles på 8-11 ved eventuelt at opløse eller suspendere alkalisk reagerende tilsætningsstoffer. Disse sidste opløses ligeledes fordelagtigt i opløsningsmidlet, men kan også være suspenderet i opløsningsmidlet og først opløses i drikkevandet. Herved skal drikkevandet efter tilsætning af opløsningen af aktiv forbindelse have en pH-værdi på over 7, men fortrinsvis en pH-værdi på over 8.

Koncentratopløsningen af aktiv forbindelse må ikke overskride en pH-værdi på 11 og må ikke gå ned under pH 8.

Koncentrationen af det aktive stof kan ligge i området 0,5-50%, men fortrinsvis i området 1-25%.

0 På tale som opløsningsmiddel kommer alle vandop-
løselige opløsningsmidler, i hvilke det aktive stof er
opløseligt i tilstrækkelig koncentration, og som er fy-
siologisk uskadelige.

5 Disse opløsningsmidler er fra rækken af mono-
og polyvalente alkoholer f.eks. ethylalkohol, isopro-
pylalkohol, benzylalkohol, glycerol, propylenglycol,
polyethylenglycoler, poly(oxyethylen)-poly(oxypropylen)-
-polymere eller basiske alkoholer, såsom mono-, di- og
10 triethanolamin.

Egnede ketoner er desuden eksempelvis acetone og
methylethylketon, og fra rækken af estere er f.eks. mæl-
kesyreethylester egnet. Ligeledes kan andre opløsnings-
midler, såsom N-methylpyrrolidon, dimethylacetamid og di-
15 methylformamid, anvendes.

Som baser til indstilling af den basiske pH-værdi
anvendes fortrinsvis organiske baser, f.eks. basiske ami-
nosyrer, såsom L- eller D,L-arginin og L- eller D,L-ly-
sin, men også cholin, methylglucosamin, glucosamin og
20 2-amino-2-hydroxymethylpropandiol-(1,3). Også diaminer
er egnede hertil, f.eks. danner N,N,N',N'-tetrakis-(2-
-hydroxypropyl)-ethylendiamin eller polyethertetrol på
basis af ethylendiamin (molekylvægt 480-420, OH-tal 432-
467) ligeledes klare opløsninger i det angivne pH-område.
25 Der kan også anvendes uorganiske baser, f.eks. ammoniak
eller natriumcarbonat, eventuelt under tilsætning af vand.

Indgives stoffer og midler, som er egnet til pro-
fylakse og/eller medikation, samtidigt med coccidiosemid-
ler til dyrene, kan de yderligere tilsættes præparater-
30 ne for derved at tjene som basisk komponent i præparatet,
f.eks. aminoglycosidantibiotika, såsom streptomycin,
gentamycin, sisomycin og eomycin, eller makrolidanti-
biotika, såsom tylosin og kitasamycin, eller natriumsal-
te af sulfonamider.

35 Stoffer, som ellers anvendes som emulgatorer el-
ler solubilisatorer, og som er kolloidalt opløselige i

0

vand, kan i dette tilfælde anvendes som polære opløsningsmidler, såfremt der dertil yderligere sættes et basisk hjælpestof.

5 Som omtalt ovenfor lykkes det ikke uden tilsætning af basisk virkende stoffer at holde det aktive stof i slutkoncentrationen i opløsning i længere tid ved solubilisering. Sådanne emulgatorer kan imidlertid tilsættes de ovenfor nævnte opløsninger, for f.eks. at lette fordelingen i vand eller at befugte suspenderede
10 hjælpestoffer. Her kommer især polyoxyethylerede stoffer på tale, f.eks. polyoxyethyleret ricinusolie, polyethylenglycolsorbitanmonooleat, polyethylenglycolnonylphenyl, polyethylenglycolstearat eller polyethylenglycolether. Særligt fordelagtige er her basiske derivater, såsom polyethylenglycol-alkylaminer.
15

Opløsninger eller suspensioner af den ovenfor omtalte art kan også indeholde 0,1-20 vægt-%, fortrinsvis 0,1-10 vægt-%, af andre præparathjælpestoffer, såsom antioxidant, andre tensider, suspensionsstabilisatorer
20 og fortykningsmidler, såsom methylcellulose, kolloidal kiseltsyre og andet. Det er ligeledes muligt at tilsætte farve-, aroma- og mineralstoffer til dyrenes ernæring. Her skal også nævnes syrer, som sammen med den foreliggende base danner et puffersystem, eller som reducerer opløsningens pH-værdi.
25

De følgende eksempler skal vise arten af opfindelsen.

Til fremstilling af opløsningerne ifølge opfindelsen afvejes stofferne i en beholder med røreværk og
30 omrøres under opvarmning, indtil der er fremkommet en klar opløsning. I de anførte eksempler er det aktive stof stabilt over en måned ved 50°C. Fortyndes opløsningerne fra eksemplerne i forholdet 1:1000 med vand, ligger vandets pH i det ovenfor beskrevne område, som er over 8.
35

0

Eksempel 1

2,5 g aktiv forbindelse opløses til 100 ml i triethanolamin under opvarmning.

Den klare opløsning har en pH-værdi på 10,2.

5

Eksempel 2

2,5 g aktiv forbindelse og

12, 5 g mælkesyre opløses til 100 ml i triethanolamin under opvarmning og omrøring.

10

Opløsningens pH-værdi er 8,3.

Eksempel 3

10,0 g aktiv forbindelse opløses til 100 ml i monoethanolamin.

15

Den klare opløsnings pH-værdi er 11.

Eksempel 4

Aktiv forbindelse	5,0 g
Propylenglycol	50,0 g
Natriumcarbonat	5,0 g
Vand	til 100 ml

Opløsningens pH: 9,9.

25

Eksempel 5

Aktiv forbindelse	5,0 g
D,L-lysinbase	25,0 g
polyethylenglycol 400	til 100 ml

30

Opløsningens pH: 9,8.

Eksempel 6

Aktiv forbindelse	25,0 g
Monoethanolamin	10,0 g
N-Methylpyrrolidon	til 100 ml

35

Opløsningens pH-værdi: 10,8.

0

P a t e n t k r a v .

5

1. Vandblandbare opløsninger af 1-[3-methyl-4-(4'-trifluormethylthiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H, 3H, 5H)-trion, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder ét eller flere polære opløsningsmidler og reagerer alkalisk.

2. Vandblandbare opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningernes pH-værdi andrager fra 8 til 11.

10

3. Vandblandbare opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der som opløsningsmiddel er anvendt et alkalisk reagerende polært opløsningsmiddel.

4. Vandblandbare opløsninger ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at ethanolamin er anvendt som opløsningsmiddel.

15

5. Vandblandbare opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder 1-[3-methyl-4-(4'-trifluormethyl-thiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion i koncentrationer på 0,5-50 vægt-%.

20

6. Vandblandbare opløsninger ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de indeholder det aktive stof i en koncentration på 1-25 vægt-%.

25

7. Fremgangsmåde til fremstilling af vandblandbare opløsninger af 1-[3-methyl-4-(4'-trifluormethylthiophenoxy)-phenyl]-3-methyl-1,3,5-triazin-2,4,6-(1H,3H,5H)-trion, k e n d e t e g n e t ved, at det aktive stof opløses i et polært, eventuelt alkalisk reagerende, vandblandbart opløsningsmiddel, og opløsningens pH-værdi indstilles på 8-11 ved eventuelt at opløse eller suspendere alkalisk reagerende tilsætningsstoffer.

30

8. Anvendelse af vandblandbare opløsninger ifølge krav 1 som koncenterter til fremstilling af brugsfærdigt drikkevand til dyr.

35