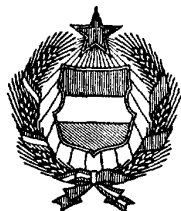


(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

Bejelentés naja: (22) 1982. 09. 20. (21) 2990/82

Unió elsőbbsége: (32) 1981. 09. 21. (31) (304 403),
(33) Amerikai Egyesült Államok

(41) (42) 1983. 11. 28.

Megjelent: (45) 1987. 11. 09.

(11)

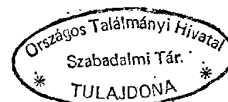
186972

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51)
NSzO₄

A 61 K 31/315

A 61 K 31/09



(72) Feltalálók:
CLINTON Albert James, vegyész, Indianapolis,
O'DOHERTY George Oliver Plunkett, kutatóvegyész, Greenfield,
Amerikai Egyesült Államok

(73) Szabadalmaz:
Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

(54) ELJÁRÁS KOKCIDIÓZIS-ELLENES SZINERGETIKUS HATÁSÚ KÉSZÍTMÉNY ÉS BAROMFI-PREMIX ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás kokcidiózis-ellenes készítmény előállítására.

A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy monenzint, annak valamely sóját vagy uretán-származékát és anilin-származékként 2,4-dinitro-N-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint, 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint vagy 2,4-dinitro-N-[4-(pentafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint 3:1 és 1:7 közötti arányban, valamint legalább egy, állatgyógyászatilag elfogadható hordozóanyagot összekeverünk.

A találmány szerinti kombinációs készítményben az anilin-származékok és poliéter típusú antibiotikumok kölcsönösen, szinergizmus révén erősítik egymás kokcidiózis-ellenes hatását.

A találmány tárgya egy poliéter típusú antibiotikum és egy anilin-származék kombinációját tartalmazó készítmény előállítására. E kombinációban az egyes összetevők egymásnak a kokcidiózis fertőzésekkel szemben mutatott hatását kölcsönösen erősítik.

A találmány tárgya eljárás olyan készítmény előállítására, amely poliéter típusú antibiotikumként monenzint, azaz 2-{5-[3,5-dimetil-6-hidroxi-6-hidroximetil-2-tetrahidropiranyl]-3-metil-2-tetrahidrofuril]-5-etil-2-tetrahidrofuril]-9-hidroxi- β -metoxi- α , γ , 2,8-tetrametil-1,6-dioxaspiro[4,5]dekán-7-ajsavat annak valamely sóját vagy uretán-származékát, és valamely anilin-származékként 2,4-dinitro-N-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint, 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint vagy 2,4-dinitro-N-[4-(pentafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint tartalmaz.

A találmány tárgya továbbá eljárás baromfitáp premix-készítmény előállítására, amely a fent említett kombinációt tartalmazza, valamely, takarmányozásra alkalmas, megfelelő vivőanyag, hígítószer vagy kötőanyag kíséretében.

A jelen találmány szerinti, kokcidiózis ellenes hatású készítmény valamennyi összetevője az irodalomból ismert. A poliéter típusú antibiotikumokat széles körben alkalmazzák a baromfiak kokcidiózis fertőzéseinek leküzdésére. A kokcidiózis-ellenes szerként legszélesebb körben használt poliéter típusú antibiotikum a monenzin-átrium (3 501 568. számú amerikai szabadalmi leírás). Legújabbban leírták, hogy a poliéter típusú antibiotikumok szinergizmus révén kölcsönösen erősítik a nikarbazin és a 4,4'-dinitro-karbanilid kokkuszelles fertőzésekkel szemben megmutatkozó hatékonyságát (4 218 438 számú amerikai szabadalmi leírás).

A jelen találmány szerinti készítményben szereplő kombináció másik összetevője egy 2,4-dinitro-N-[4-(fluor-alkoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilin-származék. Ilyen vegyületeket mint gombaellenes szereket írt le a 110 308. számú amerikai szabadalmi bejelentés és a 156. számú európai szabadalmi bejelentés. A 110 307. számú amerikai szabadalmi bejelentés ismerteti az ilyen vegyületeknek a kokkuszos fertőzések leküzdésére való alkalmazását.

Ismeretes ugyan, hogy a jelen találmány szerinti készítményben jelenlévő kompozíció egyes összetevői kokkuszelles hatást mutatnak, az irodalomban nem írják azonban le, hogy ezen összetevők kölcsönösen (szinergizmus révén) erősítik egymás hatását. Így a találmány tárgya egy szinergizmust mutató kokkuszelles hatású készítmény, valamint eljárás a baromfiak kokkuszos fertőzésének ilyen kombinációk alkalmazásával való leküzdésére.

Poliéter típusú antibiotikumokat termelnek bizonyos Streptomyces-fajok. A poliéter típusú vegyületekre jellemző, hogy molekulájukban nagyszámú gyűrűs éter található. Ilyen vegyületekről szóló összefoglaló cikkek: Kirk-Othmer: Encyclopedia of Chemical Technology (A kémiai technológia enciklopédiája), 3. kötet, 3. kiadás, John Wiley and Sons, Inc. 1978., 47. oldal; Annual Reports in Medicinal Chemistry, 10. kötet, Academic Press, N. Y. 1975., 246. oldal; és J. Chrom. Lib., 15. kötet, Elsevier Scientific Publishing Co., N. Y., 1978., 488. oldal.

Amint ez a fermentáció útján kapott termékeknél szokásos, a poliéter típusú antibiotikumok általában nem csak egyetlen vegyületből állnak. A találmány szerinti kombinációk körébe beletartoznak az ilyen, tiszta vegyületeket (faktorokat) tartalmazó kombinációk, valamint a faktorok keverékeit tartalmazó kombinációk is. Ezenkívül számos poliéter típusú antibiotikumnak ismeretesek bizonyos származékai, például észterei, éterei, sói, amidjai és más, hasonló származékai, és ezek általában önmagukban is hatásosak, vagy pedig in vivo körülmények között könnyen az antibiotikum aktív formájává alakulnak át. Ennek megfelelően a jelen találmány szerinti kombinációkban valamennyi ilyen származékot is használhatjuk. A hatáshoz csak az szükséges, hogy a poliéter típusú antibiotikum aktív molekuláris része bejusson a szervezetbe, és így elérje a kokkuszos fertőzés helyét.

A jelen találmány szerinti kombinációkat tartalmazó készítményekben alkalmazható tipikus poliéter típusú antibiotikumok a következők. A monenzint, amely az A-, B- és C-faktorokból, valamint ezek sóiból áll, a 3 501 568. számú amerikai szabadalmi leírás ismerteti. Leírták a monenzin számos származékát, például a 3 832 358. számú amerikai szabadalmi leírásban és a 11 859. számú európai szabadalmi leírásban. A jelen találmány szerinti egyik különösen előnyös kombináció a monenzin, mégpedig elsősorban az A- és B-faktor nátrium-sója, és valamely anilin-származék, különösen a tetrafluor-etoxi-anilin-származék kombinációja. Ugyancsak előnyös a 11 859. számú európai szabadalmi leírásban ismertetett monenzin-4-bróm-fenil-uretán, és valamely anilin-származék kombinációja.

A jelen találmány szerinti készítményben jelenlévő anilin-származék (I) általános képletében

R jelentése trifluor-metoxi-, 1,1,2,2-tetrafluor-etoxi- vagy pentafluor-etoxisoport.

Ilyen vegyületeket úgy állíthatunk elő, hogy 2,4-dinitro-6-trifluor-metil-fenil-klorid és valamely 4-(fluor-alkoxi)-anilin-származék molárisan körülbelül azonos mennyiségét valamely alkalmas oldószerben, mint például etanolban, valamely savmegkötő szer, mint például trietil-amin jelenlétében reagáltatjuk. Ilyen vegyületeket ismertet a 4 304 791. számú amerikai szabadalmi leírás.

A találmány értelmében a poliéter típusú antibiotikumot és az anilin-származékot olyan mennyiségekben kombináljuk, amely mennyiségek egymás hatását szinergizmus révén kölcsönösen erősítik legalább egy, kokkuszos fertőzést kiváltó mikroorganizmussal szemben. E hatóanyagok akkor erősítik egymás hatását szinergizmus révén, ha a kombinációban körülbelül 1 súlyrész és körülbelül 10 súlyrész közötti mennyiségű, poliéter típusú antibiotikum, és körülbelül 10 súlyrész és körülbelül 1 súlyrész közötti mennyiségű anilin-származék van jelen. A találmány szerinti eljárás jellemző módon abban áll, hogy baromfiak kokkuszos fertőzésének leküzdésére a baromfiaknak, általában orális adagolásban olyan baromfitápot adunk, amelyben körülbelül 5 ppm és körülbelül 125 ppm közötti mennyiségű anilin-származék, valamint annyi poliéter típusú antibiotikum van jelen, amely az anilin-származékkal egymás hatását kölcsönösen, szinergizmus révén erősítik, például legalább egy, kokkuszos fertőzést okozó Eimeria-törzzsel szemben. A jellemző, poliéter típusú

antibiotikumokból például az alábbi mennyiségeket alkalmazhatjuk:

körülbelül 20 ppm és körülbelül 120 ppm közötti mennyiségű monenzin;

körülbelül 24 ppm és körülbelül 100 ppm közötti mennyiségű narazin;

körülbelül 35 ppm és körülbelül 125 ppm közötti mennyiségű lazalocid;

körülbelül 25 ppm és körülbelül 100 ppm közötti mennyiségű szalinomicin;

körülbelül 1 ppm és körülbelül 50 ppm közötti mennyiségű A-204 jelzésű antibiotikum;

körülbelül 50 ppm és körülbelül 100 ppm közötti mennyiségű dianemicin;

körülbelül 40 ppm és körülbelül 80 ppm közötti mennyiségű ionomicin;

körülbelül 10 ppm és körülbelül 120 ppm közötti mennyiségű monenzin A-faktor, 4-nitro-fenil-uretán;

körülbelül 30 ppm és körülbelül 200 ppm közötti mennyiségű laidlomycin;

körülbelül 15 ppm és körülbelül 95 ppm közötti mennyiségű grizorixin;

körülbelül 25 ppm és körülbelül 150 ppm közötti mennyiségű 1-(fenil-merkaptometil)-1-dekarboxi-lazalocid;

körülbelül 20 ppm és körülbelül 95 ppm közötti mennyiségű lenoremicin;

körülbelül 15 ppm és körülbelül 150 ppm közötti mennyiségű mutalomycin;

körülbelül 50 ppm és körülbelül 200 ppm közötti mennyiségű nigericin;

körülbelül 10 ppm és körülbelül 120 ppm közötti mennyiségű X-206 jelzésű antibiotikum.

Habár a találmány szerinti kombinációs készítmény egyik előnyös kiviteli alakjában egyetlen poliéter típusú antibiotikum és egyetlen anilin-származék szerepel kokkuszellenes szerként, e kombinációs készítmény tartalmazhat egynél több poliéter típusú antibiotikumot és egynél több anilin-származékot is. Így például a találmány szerinti készítmény egyik előnyös kiviteli alakja tartalmazhat körülbelül 1 súlyrésznyi anilin-származékot, körülbelül 5 súlyrésznyi lazalocidot és körülbelül 5 súlyrésznyi szalinomicint. A találmány szerinti kombinációs készítmény egyik legelőnyösebb kiviteli alakjában azonban körülbelül 1 súlyrész és 2 súlyrész közötti mennyiségű anilin-származék és körülbelül 1 súlyrész és körülbelül 10 súlyrész közötti mennyiségű monenzin, és különösen monenzin A- és B-faktor nátrium-só van jelen. A találmány értelmében különösen előnyös baromfiaknak a találmány szerinti azon kombinációs készítményt adagolni, amely körülbelül 5 ppm és körülbelül 50 ppm közötti mennyiségű anilin-származékot és körülbelül 30 ppm és körülbelül 80 ppm közötti mennyiségű, a kereskedelemben kapható monenzint tartalmaz. A jelen találmány szerinti kombinációs készítményben anilin-származékként legelőnyösebben 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint alkalmazunk.

A találmány tárgya továbbá eljárás állatok kokkusz fertőzésének leküzdésére. Ezen eljárást alkalmazhatjuk a kokcidiózis megelőzésére, például oly módon, hogy a kokcidiózis veszélyének kitett állatoknak rendszeresen és folyamatosan a jelen találmány szerinti

kombinációs készítmény hatásos dózisát adagoljuk, valamint az eljárást alkalmazhatjuk a kokkusz fertőzést szenvedett állatok gyógykezelésére is. A találmány szerinti kombináció egyes összetevőit kiszoríthatjuk és/vagy adagolhatjuk külön-külön is, de előnyösen együtt szereljük ki valamely olyan formában, amely alkalmas módon adagolható az állatoknak, mégpedig többféle úton, így orálisan (szájon át), intramuszkulárisan (izomba adva), intravénásan (vénába adva), szubkután (bőr alá adva) és más, hasonló utakon. A hatóanyagokat előnyösen olyan készítmények formájában szereljük ki, amelyek segítségével e hatóanyagokat bejuttathatjuk az állatok, mint például a szarvasmarha szervezetébe. Amint ezt már a fentiekben említettük, a jelen találmány szerinti egyik eljárás előnyös kivitelezési változata abban áll, hogy a találmány szerinti kombinációs készítményeket baromfiak kokkusz fertőzése leküzdésére használjuk. A jelen találmány szerinti kombinációs készítmények különösen jól alkalmazhatók a baromfiakban az *Eimeria necatrix*, *E. tenella*, *E. acervulina*, *E. brunetti*, *E. mivati* és *E. maxima* által kiváltott kokkusz fertőzése kezelésére és megelőzésére. A találmány szerinti eljárás nagyon alkalmas a broiler-csirkék kokcidiózisának megelőzésére.

A baromfiaknak a jelen találmány szerinti eljárással való kezelésére a hatóanyagok kombinációját előnyösen orális adagolásra alkalmas készítmény formájában szereljük ki, például valamely tápba, az állatok szokásos napi tápjához keverjük. Ideális esetben a kokkuszellenes készítmény egyenletesen oszlik el a kész tápban. Az ilyen, hatóanyagot is tartalmazó tápkeveréket ezután ad libitum adjuk az állatoknak, például csirkéknek vagy pulykáknak. A tápban jelenlévő hatóanyagok kombinációjának szokásos koncentrációja tonnáként körülbelül 20 g és körülbelül 500 g között, és előnyösebben körülbelül 100 g és körülbelül 300 g között van. A baromfiak naponta általában körülbelül 5 g és körülbelül 250 g közötti mennyiségű tápot fogyasztanak, méretüktől és koruktól függően. A találmány szerinti hatóanyag-kombináció számára alkalmas vívívóanyag vagy hígítószer lehet sokféle baromfitáp. Ilyen tápok az alábbiak:

45 Broiler indítótáp

Összetevők	%
Kukorica, sárga, őrölt	50,0
50 Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	30,9
Állati zsiradék	6,5
Oldható halliszt (60 %)	5,0
Kukorica desztillációs maradék	4,0
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	1,8
55 Kalcium-karbonát (őrölt mézskő)	0,8
Vitamin premix TK—01 (1,03) ¹	0,5
Só (NaCl)	0,3
Nyomelem premix TK—01 (1,02) ²	0,1
Metionin-hidroxanalóg	0,1
60 Összesen:	100,0

Broiler nevelőtáp

Összetevők	%
Kukorica, sárga, őrölt	57,7
Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	31,7
Állati zsiradék (marhafaggyú)	6,0
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	2,7
Kalcium-karbonát (őrölt mészkő)	0,9
Vitamin premix TK—01 (1,03) ¹	0,5
Só (NaCl)	0,2
Metionin-hidroxi-analóg	0,2
Nyomelem premix TK—01 (1,02) ²	0,1
Összesen:	100,0

Csirke indítótáp, kis testsúlyú tenyészet

Összetevők	%
Kukorica, sárga, őrölt	56,3
Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	17,9
Búza dara	10,0
Kukorica desztillációs maradék	5,0
Oldható halliszt	5,0
Dehidratált lucernaliszt (17 %)	2,5
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	1,3
Kalcium-karbonát	0,9
Vitamin premix ¹	0,5
Só (NaCl)	0,3
Metionin-hidroxi-analóg	0,2
Nyomelem premix ²	0,1
Összesen:	100,0

Jérce nevelőtáp

Összetevők	%
Kukorica, sárga, őrölt	73,5
Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	21,9
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	2,5
Kalcium-karbonát	1,0
Vitamin premix ¹	0,5
Só (NaCl)	0,3
Metionin-hidroxi-analóg	0,2
Nyomelem premix ²	0,1
Összesen:	100,0

Jérce hizlalótáp

Összetevők	%
Kukorica, sárga, őrölt	67,5
Dió, egész, őrölt	15,0
Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	13,4
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	2,1
Kalcium-karbonát	1,0
Vitamin premix ¹	0,5
Metionin-hidroxi-analóg	0,3
Só (NaCl)	0,2
Nyomelem premix ²	0,1
Összesen:	100,0

Pulyka indítótáp

Összetevők	%
Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	40,7
Kukorica, sárga, őrölt	39,7
Oldható halliszt	5,0
Marhafaggyú	5,0
Kukorica desztillációs maradék	2,5
Dehidratált lucernaliszt (17 %)	2,5
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	2,5
Kalcium-karbonát	1,2
Vitamin premix ¹	0,5
Só (NaCl)	0,2
Nyomelem premix ²	0,1
Metionin-hidroxi-analóg	0,1
Összesen:	100,0

Pulyka befejező táp

Összetevők	%
Kukorica, sárga, őrölt	71,2
Hántolt szójaliszt, oldószerrel kivonatolt (50 %)	9,9
Kukorica desztillációs maradék	5,0
Dehidratált lucernaliszt (17 %)	5,0
Állati zsiradék	3,0
Oldható halliszt	2,5
Dikalcium-foszfát, táp-minőségű	1,7
Kalcium-karbonát	0,5
Vitamin premix ¹	0,5
Só (NaCl)	0,4
Metionin-hidroxi-analóg	0,2
Nyomelem premix ²	0,1
Összesen:	100,0

35 = vitamin premix: a teljes táp 1 kg-jára számítva:

3000 NE A-vitamin
900 NE B-vitamin
40 mg E-vitamin
0,7 mg K-vitamin

40 1000 mg kolin
70 mg niacin
4 mg pantoténsav
4 mg riboflavin
0,10 mg B₁₂-vitamin
0,10 mg biotin és
125 mg etoxikvin.

² = nyomelem premix: a teljes táp 1 kg-jára:

75 mg mangán
50 mg cink
25 mg vas és
1 mg jód.

A találmány szerinti, kokkuszellenes hatású kombinációs készítményt hozzákeverhetjük bármely ilyen baromfitáphoz, mégpedig olyan mennyiségben, hogy a kész táp tonnánként körülbelül 20 g és körülbelül 500 g közötti mennyiségű anilin-származékot tartalmazzon.

Így például a találmány szerinti eljáráshoz használhatunk valamely olyan, fent említett broiler-csirke nevelőtápot, amelyhez tonnánként körülbelül 100 g 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint, és 200 g narazint adunk. Hasonló mó-

don, a kombinációban szerepelhet 100 g anilin-származék és körülbelül 400 g monenzin vagy valamely monenzin-uretan-származék, és ezt a kombinációt egyenletesen elkeverhetjük körülbelül 1 tonnányi, fent leírt pulyka befecéző táppal.

A fenti kombinációkat hozzáadhatjuk táp-premixekhez is. A „táp-premix” olyan készítmény, amely a találmány szerinti kombinációt és valamely tápértékű vivőanyagot, hígítószer vagy töltőanyagot, továbbá kívánt esetben valamely alkalmas kötőanyagot, porzástgátló anyagot és más, hasonlókat tartalmaz. Így például az anilin-származék és a lazalocid kombinációját hozzákeverhetjük olyan, lényegében semleges tápértékű vivőanyagokhoz, mint például az őrölt rizshéjhoz, szójasziszthez, búzadarához, fermentációs micéliumhoz és más hasonlókhöz. Tápértékű vivőanyagként alkalmazhatunk gabonaféléket is. Alkalmazhatunk kötőanyagokat, mint például keményítőt, zselatint, szójafehérjét és más, hasonlókat. Porzástgátló szerekként 1–5 súly %-nyi mennyiségben kukoricaolajat vagy szójaolajat is használhatunk. A vivőanyagok és a kokkuszelles kombinációk ilyen keverékei előnyösen körülbelül 5 súly % és körülbelül 90 súly % közötti, és előnyösebben körülbelül 10 súly % és körülbelül 70 súly % közötti mennyiségű kokkuszelles hatású kombinációt tartalmaznak. Egy különösen előnyös premix körülbelül 5 súly % és körülbelül 10 súly % közötti mennyiségű poliéter típusú antibiotikumot, és körülbelül 5 súly % és körülbelül 10 súly % közötti mennyiségű anilin-származékot tartalmaz. Ha kötőanyagot alkalmazunk, akkor ennek mennyisége általában körülbelül 1 súly % és körülbelül 5 súly % között van. Az ilyen premix készítményeknek olyan mennyiségét keverjük azután a szokásos takarmány-adaghoz, hogy a hatóanyag mennyisége 1 tonna súlyú kész tápban körülbelül 1 g és körülbelül 500 g közötti legyen.

A találmány értelmében a találmány szerinti kombinációt olyan formában is alkalmazhatjuk, hogy a találmány szerinti kombinációt lényegében az ivóvízben oldjuk fel, például a baromfiak, mint például csirkék és pulykák ivóvizében. Ilyen alkalmazási mód esetén adott esetben előnyös, ha a hatóanyagok élettanilag elfogadható sóit, mint például nátrium- vagy káliumsóit alkalmazzuk, e sók általában vízben oldhatók. Az ilyen alkalmazás esetében gyakran kényelmes, ha az anilin-származék és a poliéter típusú antibiotikum kombinációját bizonyos vivőanyagokkal, mint például dextrózzal, szaccharózzal, dimetil-szulfoxiddal vagy más, alkalmas hígítószerrel keverjük, és így vízben oldható vagy vízben diszpergálható porokat állítunk elő. Az ilyen készítményekben a találmány szerinti kombináció körülbelül 0,01 súly % és körülbelül 30 % közötti mennyiségben van jelen. Az ilyen por vagy folyadék-készítményeket egyszerűen az alkalmazás helyén hozzáadjuk a baromfiak ivóvizéhez.

A jelen találmány szerinti kombinációk kokkuszelles hatását a szokásos in vivo vizsgálati módszerekkel határozzuk meg csirkéken. Ilyen méréseket ismeretnek az alábbi példák.

1. példa

Egyhetes broiler-csirkéket ötösével ketrecekben tar-

tunk. Az állatoknak hatóanyagot is tartalmazó vagy hatóanyagot nem tartalmazó tápot adunk, és általában egy nap múlva valamely, kokcidiózt okozó mikroorganizmus oocisztáival fertőzzük őket. A csirkéket a fertőzés után megfelelő ideig, általában 7 napig a megfelelő táppal etetjük. Általában minden egyes kezelési módot 3 állatcsoporton alkalmazunk. A kokkuszelles hatást általában a belekben és a vakbélben megfigyelhető fertőzésre mérvadó pontszámok alapján értékeljük ki, de alkalmazhatunk a hatékonyság mérésére más vizsgálati módszereket is. A fertőzések súlyosságát leíró pontszámok megállapítása céljából az állatokat leöljük és a fertőzés súlyossági fokát 0-tól 4-ig terjedő pontszámmal jellemezzük. A fertőzésmentes állatok pontszáma 0, a különlegesen súlyos fertőzés pontszáma 4, és az e közé eső fertőzöttség esetében 1, 2 vagy 3 pontszámot állapítunk meg. Egy adott kezelés alá vont valamennyi állat pontszámát átlagoljuk (a belekben megfigyelhető fertőzéseket a belek három szakaszán figyeljük meg, így az összes lehetséges pontszám a belekre nézve: 12).

Az alábbi táblázatokban bemutatjuk azon kísérleteink eredményeit, amelyekben a 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilin és monenzin különféle kombinációit alkalmaztuk. A broiler-csirkéket az Eimeria tenella, Eimeria acervulina vagy Eimeria maxima oocisztáival fertőztük. A táblázatokban megadott eredmények a kezelés után 7 nappal meghatározott bél- és vakbél-fertőzések pontszámai.

A táblázatokban az adatokat felső indexbe tett betűjelekkel láttuk el. Azok az adatok, amelyek mellett nincs betűjel, szignifikánsan eltérőek ($p=0,05$). E kísérletekben anilin-származékként 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint alkalmazunk.

I. táblázat

Bélfertőző pontszámok

Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
	0	25	50	100
0	5,60 ^d	4,50 ^c	0,90 ^{ab}	0,00 ^a
8	6,00 ^d	0,87 ^{ab}	0,00 ^a	
15	1,87 ^b	0,00 ^a	0,00 ^a	
30	0,20 ^a			

II. táblázat

Vakbél-fertőző pontszámok

Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
	0	25	50	100
0	3,55 ^c	3,50 ^c	1,73 ^b	0,00 ^a
8	3,75 ^c	2,87 ^c	1,12 ^b	
15	3,30 ^b	1,73 ^b	0,93 ^b	
30	1,73 ^b			

III. táblázat

Bélfertőzőési pontszámok

Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
	0	25	50	100
0	5,42 ^a	3,00 ^b	0,32 ^c	0,00 ^c
20	0,00 ^c	0,00 ^c	0,00 ^c	
30	0,00 ^c	0,00 ^c	0,00 ^c	
40	0,00 ^c			

IV. táblázat

Vakbél-fertőzőési pontszámok

Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
	0	25	50	100
0	3,25 ^a	3,10 ^a	1,45 ^{bc}	0,00 ^{de}
20	2,00 ^b	0,82 ^{ce}	0,20 ^{de}	
30	1,10 ^{ed}	0,63 ^{ce}	0,00 ^e	
40	1,00 ^{ed}			

Amint ez a fenti adatokból nyilvánvalóan kitűnik, a találmány szerinti kombinációs készítmények összetevői egymásnak a kokkuszelles fertőzésekkel szemben mutatott hatását kölcsönösen, szinergizmus révén erősítik.

E kombinációk jótékony hatással vannak az állatok súlygyarapodására is. Így például a baromfiaknak ilyen kombinációkat adunk, akkor ezek súlygyarapodása nagyobb lesz, mintha a kombináció egyes összetevőit külön-külön adagoljuk, ezenkívül a súlygyarapodás/elfogyasztott takarmány arányuk is előnyösebb. Az alábbiakban megadott adatok azt szemléltetik, hogy monenzin-nátrium-só és 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilin kombinációjával kezelt broiler-kiskakasok súlygyarapodása és takarmány-hasznosítása jobb, mint az egyes összetevőkkel külön-külön kezelt állatoké.

V. táblázat

A túlélők átlagos súlygyarapodása grammban

Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
	0	25	50	100
0	162,1	165,7	207,9	217,8
20	205,6	220,8	216,6	
30	220,8	194,8	203,8	
40	186,8			

VI. táblázat

A túlélők átlagos súlygyarapodása grammban

Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
	0	25	50	100
0	106,9	173,8	226,0	228,7
8	138,2	216,1	236,2	
15	180,1	221,7	228,5	
30	205,0			

6

VII. táblázat

Átlagos takarmányhasznosítás

5	Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
		0	25	50	100
	0	1,633	1,973	1,787	1,680
	20	1,796	1,709	1,726	
	30	1,655	1,793	1,781	
	40	1,953			

VIII. táblázat

Átlagos takarmányhasznosítás

15	Anilin-származék (ppm)	Monenzin (ppm)			
		0	25	50	100
	0	2,900	1,964	1,737	1,596
	8		1,715	1,615	
	15	1,863	1,635	1,623	
	30	1,796			

Amint erre a fentiekben rámutattunk, a jelen találmány szerinti kombinációkat előnyösen baromfitáp premix készítmények formájában alkalmazzuk. Az alábbiakban példaképpen megadjuk néhány, a találmány szerinti tipikus premix összetételét.

2. példa

Táp-premix összetétele

Összetevő	Súly %
Monenzin-nátrium-só	5,0
2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetra-fluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilin	5,0
Keményítő	2,0
Szójaolaj	1,0
Búzadara	87,0
	100,0

A fenti összetevőket egyenletesen összekeverve olyan premixet kapunk, amelynek minden fontnyi mennyiségében körülbelül 45 g hatóanyag van. Ezután ezt a premixet alaposan összekeverjük valamely táppal, például jérce nevelőtáppal, mégpedig olyan mennyiségben, hogy a táp tonnánként körülbelül 2 font és körülbelül 3 font közötti mennyiségű premixet tartalmazzon.

3. példa

Táp-premix összetétele

Összetevő	Súly %
Monenzin-4-bróm-fenil-uretán	8,0

2,4-dinitro-N-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]- -6-(trifluor-metil)-anilin	5,0
Cellulóz	3,0
Kukoricaolaj	2,0
Rizshéj	30,0
Cirokliszt	52,0
	<u>100,0</u>

A fenti összetevőket egyenletesen összekeverjük, és így egy olyan baromfitáp premixet kapunk, amely a premix 1 fontnyi mennyiségében körülbelül 59 g hatóanyag-kombinációt tartalmaz. Ezután a premixet alaposan összekeverjük valamely táppal, mint például pulyka befejezőtáppal, mégpedig olyan mennyiségben, hogy a két táp tonnánként körülbelül 2 fontnyi mennyiségű premixet tartalmazzon.

Szabadalmi igénypontok

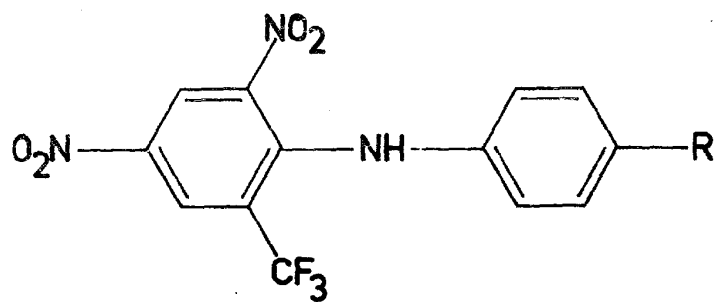
1. Eljárás kokcidiózis-ellenes készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy 2-{5-[3,5-dimetil-6-hidroxi-6-hidroximetil-2-tetrahydro-piranil]-3-metil-2-tetrahydrofuril]-5-etil-2-tetrahydrofuril}-9-hidroxi-

-β-metoxi-α, γ, 2,8-tetrametil-1,6-dioxa-spiro[4,5]-dekán-7-vajsavat, azaz monenzint, annak valamely sóját vagy uretán-származékát és anilin-származékként 2,4-dinitro-N-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint, 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint vagy 2,4-dinitro-N-[4-(pentafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint 3:1 és 1:7 közötti arányban, valamint legalább egy, állatgyógyászatiilag elfogadható hordozóanyagot összekeverünk.

2. Eljárás baromfitáp-premix készítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy 3:1 és 1:7 közötti súlyarányban 2-{5-[3,5-dimetil-6-hidroxi-6-hidroximetil-2-tetrahydro-piranil]-3-metil-2-tetrahydrofuril]-5-etil-2-tetrahydrofuril}-9-hidroxi-β-metoxi-α, γ, 2,8-tetrametil-1,6-dioxa-spiro[4,5]dekán-7-vajsavat, azaz monenzint, annak valamely sóját vagy uretán-származékát, és anilin-származékként 2,4-dinitro-N-[4-(1,1,2,2-tetrafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint, 2,4-dinitro-N-[4-(trifluor-metoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint vagy 2,4-dinitro-N-[4-(pentafluor-etoxi)-fenil]-6-(trifluor-metil)-anilint keverünk össze legalább egy, önmagában ismert vivőanyaggal és/vagy baromfi táppal.

1 db rajz 1 képlettel

186972
Nemzetközi osztályozás
A 61 K 31/315
A 61 K 31/09



(I)