ČESKÁ A SLOVENSKÁ FEDERATIVNÍ REPUBLIKA
(19)

FEDERÁLNÍ ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 00904-90.M

(13) A3

(22) 26.02.90

(32) 28.02.89

5(51) A 23 K 1/16

(31) 89/31662

(33) US

(40) 13.08.91

(71) AMERICAN CYANAMID COMPANY, Stamford, Connecticut, US

(72) Wood Irwin Boyden, Yardley, Pennsylvania, US
Toothill Richard Boardman, Warren, New Jersey, US
Dietz Joseph Charles, Terre Haute, US

(54) Bolus s plynulým uvolňováním účinný pro prodlouženou prevenci, ošetření nebo potlačení zamoření přežvýkavců nematody, akaricidy a endo- a ektoparazitickým hmyzem

(57) Bolusový přípravek s plynulým uvolňováním obsahující profylakticky účinné množství sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří LL-F28249 alfa, 23-/O-methyloxim/LL-F28249 alfa a jejich deriváty, který umožnuje způsob ochrany přežvýkavců po prodlouženou dobu proti zamoření nematody, akaricidy a endo- a ektoparazitickým hmyzem a který během této doby může také eliminovat počáteční populaci parazitů přítomných při ošetření. Řešení se také týká způsobu systemické kontroly zamoření přežvýkavců ektoparazitickým hmyzem orálním podáním bolusu s plynulým uvolňováním uvedeným zvířatům. Bolus obsahuje insekticidně účinné množství LL-F28249 alfa, 23-/O-methyloxim/LL-F28249 alfa nebo jejich derivátů, které se plynule uvolňují do bachoru ošetřeného zvířete v systemicky účinném množství LL-F28249 alfa, 23-/O-methyloxim/LL-F28249 alfa nebo jejich derivátů.

Předložený vynález se týká pilulek pro zvířata, které obsahují profylakticky účinné množství sloučeniny LL-F28249α , 23-/O-methyloxim/LL-F28249α nebo jejich derivátů a jejich podávání přežvýkavcům pro prevenci nebo kontrolu zamoření těchto zvířat nematody, endoparazitním hmyzem, ektoparazitním hmyzem nebo akaricidy po prodlouženou dobu.

Zvláště se předložený vynález týká nových pilulek pro zvířata s udržovaným uvolňováním, které obsahují asi 0,3 až 10,0 % hmotnostních LL-F28249α , 23-/O-methyloxim/-LL-F28249α nebo jejich derivátů, asi 10,0 % až 20,0 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,0 / až 10,0 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 70,0 % až 85,0 % hmotnostních síranu barnatého. Předložený vynález se také týká způsobu ochrany přežvýkavců po prodlouženou dobu vůči zamoření nematody, endo- a ektoparazitickým hmyzem a akaricidy a dekontaminace pastvin pdstraněním neúčinných stadií uvedených parazitů orálním podáváním pilulek pro zvířata uvedeným přežvýkavcům, jak je popsáno výše. Tyto pilulky kontinuálně uvolňují do bachoru ošetřovaných zvířat po prodlouženou dobu terapeuticky nebo profylakticky účinné množství LL-F28249α, 23-/O-methyloxim/LL-F28249α nebo jejich derivátů.

S překvapením bylo také zjištěno, že kontrola nebo prevence zamoření přežvýkavců nematody může být dosažena

extrémně nízkými hladinami LL-F28249 α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α podávanými v pilulkách pro zvířata podle předloženého vynálezu, obsahujícími asi 0,3 % až méně než 1,0 % hmotnostních LL-F28249 α , 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α nebo jejich derivátů; asi 14 % až 16 % hmotnostních glycerolmonostearátu; asi 3 % až 5 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 78,01 % až 82,7 % hmotnostních barytu.

Dále bylo zjištěno, že pilulky pro zvířata podle předloženého vynálezu jsou účinné pro provádění profylaktické kontroly parazitů, kteří napadají dobytek a že taková kontrola je zjevně odvozena od kontinuální přítomnosti mimořádně nízkých hladin LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/-LL-F28249 α. Je také možno pozorovat, že profylaktické ošetření přežvýkavců nejen zbavuje tato zvířata zamoření nematody, endoparazitickým hmyzem, ektoparazitickým hmyzem a akaricidy, ale dále také výrazně zvyšuje přírůstky hmotnosti ve srovnání s neošetřenými zvířaty nebo zvířaty ošetřenými jinými anthelmintickými, antibakteriálními nebo akaricidními činidly.

Výhodné pilulky pro zvířata účinné pro kontrolu a/nebo prevenci zamoření přežvýkavců jako jsou hovězí dobytek, ovce, kozy, bizoni, buvoli, vysoká zvěř a podobně, insekty, nematody a akaricidy, obsahují asi 1,0 až 8,5 % hmotnostních LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α , asi 14,0 % až 16,0 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,0 % až 5,0 % hmotnostních karnaubského vosku a asi

70,0 % až 80,5 % barytu.

Jedním z výhodných provedení předloženého vynálezu jsou pilulky s udržovaným uvolňováním pro orální podání přežvýkavcům, které jsou určeny pro účinnou ochranu uvedených zvířat po prodlouženou dobu /až do asi šesti měsíců/ před zamořením dospělci a larvami helmintů, endoparazitického hmyzu, ektoparazitického hmyzu a akaricidů, obsahující v podstatě asi 0,3 % až 10 % hmotnostních LL-F28249α , 23/O-methyloxim/LL-F28249α nebo jejich derivátů; asi 10 % až 20 % hmotnostních glycerolmonostearátu; asi 3,0 % až 10 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 70,0 % až 85 % hmotnostních síranu barnatého nebo barytu ve formě jemných částic. Zvláště výhodné pilulky pro zvířata s udržovaným uvolňováním obsahují v podstatě asi 0,3 % až méně než 1 % hmotnostní LL-F28249α nebo 23/O-methyloxim/LL-F28249α , asi 14 % až 16 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,0 % až 5,0 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 78,01 % až 82,7 % hmotnostních síranu barnatého nebo barytu ve formě jemných částic.

Profylaktické ošetření přežvýkavců /vyjímečně nízkou denní dávkou / působí překvapivě nejen při prevenci a/nebo kontrole nematodů, endo- a ektoparazitického hmyzu a akaricidů, ale také výrazně zvyšuje hmotnostní přírůstky ve srovnání s neošetřenými zvířaty nebo zvířaty ošetřenými jinými anthelmintickými, antibakteriálními nebo akaricidními činidly.

Příprava pilulek s kontrolovaným uvolňováním pro zvířata podle předloženého vynálezu se provede smísením /hmotnostně/ asi 0,3 % až 10 % účinné složky, asi 3,0 % až 10 % karnaubského vosku, asi 10 % až 20 % glycerolmonostearátu a asi 70 % až 85 % farmakologicky a farmaceuticky přijatelného plniva o vysoké hustotě vybraného ze skupiny tvořené síranem barnatým a barytem, při teplotě pod teplotou tání vosku nebo směsi. Směs může být použita ve stupni odlévání jako taková, nebo může být tato směs peletizována nebo vločkována za použití extrudéru nebo vločkovacího zařízení. a výsledné pelety nebo vločky mohou být použity pro odlévání.

Po mísení se směs vyjme a buď převede do peletizačního extrudéru nebo přímo do vstřikovacího formovacího stroje. Jestliže je pro dosažení homogenity požadována peletizace, může být směs peletizovana za použití třístupňového teplotního profilu, který zahrnuje stupeň plnění prováděný při teplotě pod teplotou tání vosku, horký přechodný stupeň prováděný při teplotě nad teplotou tání vosku a stearátu a dávkovací stupeň prováděný při teplotě pod teplotou tání vosku a stearátu, který je přímo spojený s matricí opatřenou drtící deskou, matrice opatřená drtící deskou se udržuje na teplotě ve stejném rozmezí jako je rozmezí teploty davkovacího stupně.

Výsledný extrudovaný materiál se ochladí vzduchem a vyseká na pelety požadované velikosti. Požadovaná ho-

mogenita může být také dosažena vločkováním směsi účinné složky, vosku a síranu barnatého nebo barytového plniva a pak hrudkováním nebo granulací vosku v běžně dostupném zařízení pro dosažení lepší homogenity.

Výsledné pelety a/nebo suchá směs materiálů se převedou do vstřikovacího formovacího zařízení, které pracuje za použití třístupňového teplotního profilu podobného tomu, který je používán při peletizaci; tj. stupeň plnění pod teplotou měknutí směsi, přechodný stupeň nad teplotou měknutí a stupeň vstřikování, při kterém je směs vstřikována do formy, při teplotě pod teplotou měknutí směsi. Forma se ochladí pro ztuhnutí pilulek pro zvířata . Takto získané pilulky pro zvířata se pak z formy odstraní a balí.

Jestliže se výše uvedené postupy provádějí se síranem barnatým nebo jinými plnivy a přídavnými činidly, jsou preferovány jemné částice barytu. Použití barytových jemných částic má některé přednosti před použitím síranu barnatého stupně čistoty podle USP, například použití barytu zvyšuje tvrdost pilulek pro zvířata a snižuje stupeň eroze bolu /pilulky pro zvířata/. Bolus tak vykazuje kontrolovanější stupeň eroze a lepší retardované uvolňování LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α.

Během výroby směsí obsahujících vosk, glycerolmonostearát a účinnou složku bylo zjištěno, že použití jemných částic barytu v porovnáním se síranem barnatým stupně

UPS poskytuje méně lepkavou a snadněji zpracovatelnou pevnou směs.

Příprava bolů podle předloženého vynálezu vstřikováním vyloučí nutnost kryogenního mletí pevné směsi nebo použití dalších lubrikantů používaných často v jiných metodách jako při lisování pevných látek do tablet. Další předností je to, že je vyloučeno recyklování částic zachycených na sítech s velikostí ok 100 mesh. Lisování tablet vyžaduje materiál velikosti 100 mesh pro lisování jelikož použití materiálu >100 mesh vede k rychlejšímu uvolňování účinných složek z bolusu.

Ve výhodném způsobu přípravy LL-F28249α a 23-/O-methyloxim/LL-F28249α bolů podle předloženého vynálezu vstřikováním se doby cyklu snižuje na asi 40 až 50 sekund. Plný výkon lze očekávat při udržování prováděcích podmínek pod 140 °C. Podmínky vedoucí k výše uvedeným skutečnostem zahrnují: a/ zvýšení teplotního profilu, tj. okolí bubnu 90 °C teploty hubice; b/ doba vstřiku 20 sekund; c/ vstřikovací tlak 0,5 tun psig a d/dobu chlazení 20 sekund. Tyto podmínky mají za následek teplotu tání mezi 89 až 90 °C, která je pod kritickou teplotou rozkladu. Teplotně-časové studie ukázaly, že je možné kontinuální recyklování licími kanálky a rozváděcími kanálky vzhledem k vynikající stabilitě. Boly připravené vstřikováním mají vyšší hustotu, jsou tvrdší a zdá se, že erodují nižší rychlostí /jak je stanoveno desintegrací v methanolu/ než lité boly. Rheologické údaje ukazují, že lepší "smáčitelnost" barytu chrání účinnou slož-

ku před teplotním rozkladem.

Jelikož vstřikování je výhodnou metodou pro přípravu bolů podle předloženého vynálezu bylo také prokázáno, že uvedené boly mohou být připraveny ručními vstřikovacími technikami. Bylo také třeba prokázat, že je možno výrazně měnit velikost bolů tak, aby byly získány velikosti vhodné pro všechny velikosti a druhy přežvýkavců. Při použití ruční vstřikovací techniky se smísí monostearát a karnaubský vosk, taví se a zahřejí na 105± 5 °C. K této tavenině se přidá účinná složka a smísí se do homogenní suspenze. Za kontinuálního míchání se přidá k této suspenzi baryt. V míchání se pokračuje až do získání homogenní krémovité směsi. Výsledný materiál se nalije do formy, nechá se zchladnout na teplotu místnosti a vyjme z formy. Velikost a hmotnost bolů je samozřejmě dána velikostí používaných forem.

Předložený vynález je dále ilustrován následujícími příklady, které jej nikterak neomezují.

Příklad 1

Příprava inokula

Typické medium použité pro růst různých stadií inokula se připraví v následujícím složení:

dextroza	1,0 %
dextrin	2,0 %
extrakt z kvasnic	0,5 %
NZ amin	0,5 %
uhličitan vápenatý	0,1 %

voda podle potřeby do 100 %

Medium se sterilizuje. 100 ml dávka tohoto sterilního media, v lahvi, se inokuluje myceliálním seškrabem Streptomyces cyaneogriseus noncyanogenus NRRL 15773 ze šikmého agaru. Medium se pak intenzívně třepe na rotační třepačce 48 az 72 hodin při 28 °C, získá se primární inokulum. Toto primární inokulum se pak použije pro inokulaci jednoho litru výše uvedeného sterilního media, které se pak kultivuje za aerobních podmínek při 28 °C po dobu 48 hodin, získá se sekundární inokulum.

Příklad 2

Fermentace

Připraví se fermentační medium následujícího složení:

dextrin	1,0 %
sojový pepton	1,0 %
melasa	2,0 %
uhličitan vápenatý	0,1 %
voda podle potřeby do	100 %

Toto medium se sterilizuje a pak se jeho 30 litrová dávka inokuluje jedním litrem sekundárního inokula připraveného postupem popsaným v příkladu 1. Fermentace se provádí při 30 °C, za průtoku sterilního vzduchu 30 litrů za minutu, tlaku 8 psig a míchání rotačním míchadlem při prekvenci otáčení 500 min^{-1} po dobu 91 hodin, po této době byla příprava ukončena.

Příklad 3

Izolace LL-F28249 α

Celkem 26 litrů rmutu připraveného podle příkladu 2 se smísí s 1500 g diatomické hlinky a filtruje se. Myceliální koláč se promyje 5 litry vody a filtrát a voda se odloží. Myceliální koláč se jednu hodinu míchá s 10 litry methanolu, pak se filtruje a promyje 5 litry methanolu. Methanolový extrakt a methanol s promývání se spojí a odpaří na vodný zbytek objemu asi 1 až 2 litrů. Tento vodný zbytek se smísí s dvojnásobkem svého objemu methylenchloridu a míchá se půl hodiny. Methylenchloridová fáze se oddělí a pak se zahustí na sirup surového materiálu v množství 27 g.

Těchto 27 g surového materiálu se rozpustí ve směsi methylenchloridu a methanolu, zfiltruje se přes bavlnu a bezvodý síran sodný a pak se odpaří. Získá se 7,0 g oleje.

170 g silikagelu se rozmíchá v methylenchloridu s obsahem 12,5 % ethylacetátu a nalije se do sloupce o rozměrech 2,5 x 58 cm. Olej se rozpustí v methylenchloridu s obsahem 12,5 % ethylacetátu a nanese se na sloupec. Sloupec se vymývá stejnou směsí rozpouštědel. Mobilní fáze se pohybuje rychlostí 1,3 ml/minutu a shromažďují se 15minutové frakce. Po 10 frakcích se průtoková rychlost sníží asi na 0,5 ml/minutu, takže frakce 1 až 10 jsou 20 mililitrové, další asi 10 mililitrové a frakce 11 až 98 jsou asi 7 mililitrové. U frakce 99 se průtoková rychlost

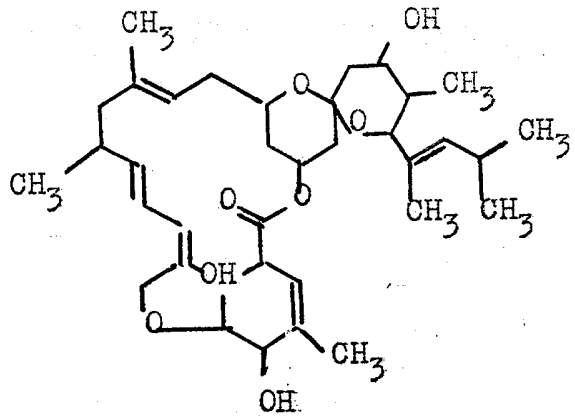
zvýší tak, že se za 10 minut získají 25mililitrové frakce. Shromáždí se celkem 105 frakcí. Tyto frakce se testují chromatografií na tenké vrstvě ve směsi ethylacetát :methylenchlorid /1:1/.

Frakce 55 až 62 se spojí a odpařením se získá 150 mg pevné látky obsahující LL-F28249α a β.

150 mg pevné látky obsahující LL-F28249α a β se chromatografuje preparativní HPLC za použití sloupce s reverzní fází /Whatman C8, 2,2x50 cm/ a vytěsňováním 80%/obj./obj./ methanolu ve vodě. Průtokova rychlost je asi 10 ml/minutu a shromažďují se frakce po 2 minutách.

Frakce 58-69 se spojí, methanol se odpaří , přidá se terc.butanol a směs se lyofilizuje, získá se 60 mg čistého LL-F28249α.

Tato sloučenina má následující vzorec:



Příklad 4

5-O-terc.butyldimethylsilyl-LL-F28249 α

V 500 ml dichlormethanu se míchá 70 g LL-F28249 α s 82,04 g imidazolu při 20 °C pod dusíkem. Pak se během 5 minut přidá 43 g terc.butyldimethylsilylchloridu ve 400 ml CH_2Cl_2. Po hodině, kdy je reakce ukončena podle vysokotlakové kapalinové chromatografie /HPLC/, za použití 50% CH_3CN/50 % H_2O v gradientové eluci během 10 minut na koloně Whatman Partisil CCS/C_8 při průtoku 8 ml/min. Přidají se další 3 g terc.butyldimethylsilylchloridu a po 3 hodinách směs obsahuje 92,3 % produktu, 0,3 % LL-F28249 α a 1,16 % desilylovaného materiálu. Směs se zředí dichlormethanem a nalije se do 2 litrů vody. Oddělí se vrstva dichlormethanu. Vodná část se extrahuje 2 l dichlormethanu a spojené organické vrstvy se suší síranem sodným. Dichlormethanová vrstva se odpaří ve vakuu, získá se 166 g titulní sloučeniny, která je identifikována hmotovou spektrometrií a nukleární magnetickou rezonancí /NMR/.

Příklad 5

5-O-terc.Butyldimethylsilyl-23-oxo-LL-F28249 α

V 5 litrech suchého dichlormethanu se míchá pod dusíkem 116 g 5-O-terc.butyldimethylsilyl LL-F28249 α a při 22 °C se přidá 540 g NaOAc, s následujícím přídavkem 172,5 g pyridiniumchlorchromátu /PCC/. Po jedné hodině se přidá dalších 15 g PCC poněvadž reakce podle HPLC

není ukončená. Po 2 hodinách se přidá dalších 10 g PCC a reakční směs se míchá celkem 5 hodin. Směs se nalije do 6 l směsi led-voda a oddělí se dichlormethan. Vodná vrstva se extrahuje CH_2Cl_2 a spojené vrstvy CH_2Cl_2 se promají vodou a suší síranem sodným. CH_2Cl_2 se odpaří ve vakuu, získá se 197,8 g surového produktu, který se rozpustí ve 2 litrech Et_2O a filtruje. Roztok Et_2O se promyje vodou / 2 x 1000 ml/, suší se síranem sodným a odpaří se do sucha, získá se 60 g titulní sloučeniny, která je identifikována hmotovou spektrometrií a NMR spektroskopií.

Použití pyridiniumdichromátu místo pyridiniumchlorchromátu rovněž vede k titulní sloučenině.

Příklad 6

23-Oxo-LL-F28249α

V 1,5 l MeOH se za žahřívaní rozpustí 60 g 5-O-terc. butyldimethylsilyl-23-oxo-LL-F28249 α a při 0 °C se přidá 30 g kyseliny p-toluensulfonové ve 300 ml MeOH. Směs se míchá 3 hodiny a nalije se do 6 litrů nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného v 6 litrech vody. Po míchání se směs extrahuje 4 l EtOAc a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se nasytí NaCl a extrahuje se 2 x 6 l EtOAc. První EtOAc vrstva se promyje nasyceným roztokem NaCl, spojí se s dalšími EtOAc extrakty a suší se síranem sodným. EtOAc se odpaří ve vakuu, získá se 148,1 g tmavého zbytku. Surový materiál se pak chromatografuje HPLC na 1200 g oxidu kře-

mičitého za použití 1 % isopropanolu v CH_2Cl_2 jako elučního činidla, monitoruje se ultrafialovým detektorem/254 nm filtr. Frakce 39 až 42 se spojí a odpaří se do sucha, získá se 12,65 g titulní sloučeniny, mající následující analýzu:

Pro $C_{36}H_{50}O_8$ vypočteno 70,79 % C, 8,25 % H

nalezeno 70,33 % C, 8,31 % H.

Titulní sloučenina byla dále identifikována hmotovou spektrometrií a NMR spektroskopií.

Příklad 7

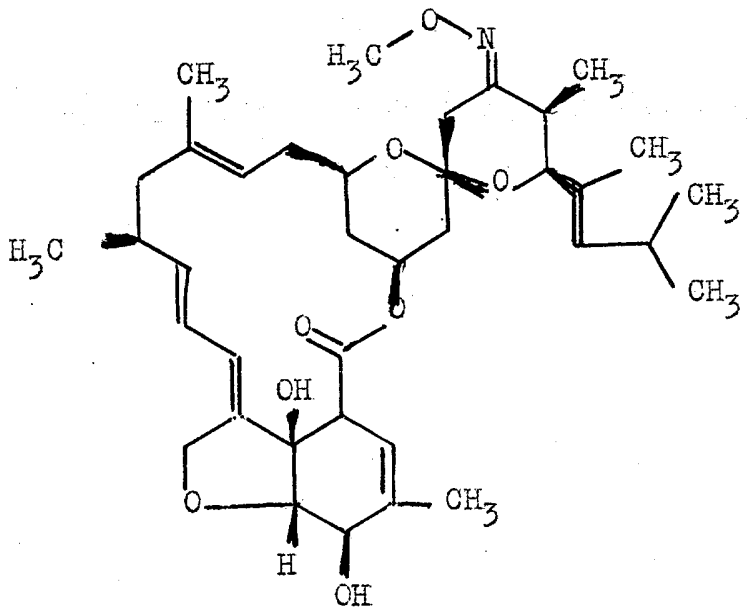
23-O-Methyloxim-LL-F28249α

Do 930 ml suchého dioxanu se při teplotě místnosti přidá 70 g 23-oxo-LL-F28249α, 11,8 g NaOAc, 11,8 g CH_3ONH_2. HCl a 2,1 ml HOAc. Směs se pod dusíkem míchá tři dny a když již není detegován HPLC žádný výchozí materiál, odpaří se za vakua 650 ml dioxanu. Zbytek se nalije do 5 litrů vody a produkt se extrahuje dichloemethanem /4 x 2 l/. Spojené extrakty se promyjí vodou, suší síranem sodným a odpaří do sucha. Zbytek se rozpustí v 1500 ml Et_2O, roztok se promyje vodou, suší síranem sodným a odpaří se do sucha. Získá se 11,84 g titulní sloučeniny, která se identifikuje hmotovou spektrometrií a NMR spektroskopií. Byla zjištěna následující elementární analýza:

Pro $C_{37}H_{53}O_8N.1,5H_2O$: vypočteno: 66,64 % C, 8,46 % H, 2,10 % N

nalezeno :66,82 % C, 8,13 % H, 2,32 % N.

Tato sloučenina je představena následujícím vzorcem:



Příklad 8

Příprava bolů s plynulým uvolňováním

Boly se připraví tak, že mají následující složení:

Složky	%
23-/O-methyloxim/LL-F28249 ∝ /89 % skuteč./	0,34
glycerolmonostearát	15,95
karnaubský vosk	3,96
baryt	79,75

Monostearát a karnaubský vosk se smísí, taví a zahřívají na 105 ± 5 °C. K této tavenině se přidá účinná složka a smísí se na homogenní suspenzi. K této suspenzi se za nepřetržitého míchání přidá baryt. V míchání se pokračuje až do získání homogenní krémovité směsi. Vzniklý materiál se nalije do formy, nechá vychladnou na teplotu místnosti a vyjme z formy. Výsledné boly váží mezi 51 a 53 gramy. Každý bolus je na obou koncích vypouklý a 19,5 mm silný při šířce 22,22 mm a délce 76,2 mm.

Specifikace pro glycerolmonostearát udávají, že tento materiál má být bílý prášek nebo zrnka v podstatě prostá cizích látek. Velikost částic nemá přesáhnout 5 % na US standardním sítu č. 20 a má kyselost 2-3,0 a obsah vlhkosti ne větší než 1,5 %. Celkové monoglyceridy mají přesáhnout 40 %, ale volné kyseliny nemají přestoupit 1,5 %.

Karnaubský vosk má být žlutý prašek v podstatě prostý cizích přísad. 100 % vosku by mělo projít US standardním sítem č. 80. Číslo kyselosti vosku by mělo být 2,0 - 6,0 a pryskyřičný materiál rozpustný při 15 °C v acetonu by neměl přesáhnout 5,0 %.

Baryt by měl být šedý prášek v podstatě prostý cizích látek o sypné hustotě asi 150 liber na krychlovou stopu. Velikost částic by měla být taková, že na sítu č. 200 US standard se nezadrží více než 4 % materiálu a ne více než 80 % projde standardním sítem US č 325. Chemická analýza pro přijatelný produkt je $BaSO_4$ 90 - 94 %, SiO_2

7 - 8 % a Fe_2O_3 0,1 až 0,2 %. Hustota bolů podle tohoto vynálezu má být asi mezi 2,35 a 2,6± 0,6.

Jiné bolové přípravky připravené stejným způsobem jsou uvedeny v tabulce I.

Tabulka I

Bolové přípravky s pomalým uvolňováním

Složka	A	B	C	D	E	F	G	H
23-(O-methyloxim)-LL-F28249 (89 % skut.)	0,34	1,69	8,44	1,70				
23-(O-methyloxim) LL-F28249 (90 % skut.)					1,63	3,26	4,90	6,50
glycerolmonostearát	15,95	15,73	14,65	15,70	14,40	14,40	14,40	14,40
karnaubský vosk	3,96	3,93	3,66	3,90	3,60	3,60	3,60	3,60
baryt	79,75	78,65	73,25	78,70	80,37	78,74	77,10	75,50
	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Příklad 9

Stanovení erozní rychlosti bolů podle předloženého vynálezu

Rychlost uvolňování léčiva z bolů označených A,B a C v tabulce I se stanoví tak, že se nejprve stanoví obsah sloučeniny 23-/O-methyloxim/LL-28249α v bolech, které budou podávány telatům vybraným pro tento test. Tato analýza ukazuje, že boly, které byly hodnoceny, obsahují 0, 713, 1035 nebo 1260 mg 23-/O-methyloxim/LL-28249α. 50 až 53 gramové boly byly rozlomeny na polovinu, zváženy a podány orálně, jedna polovina bolu na každé tele. Ošetřená telata jsou pak označena a krmena a napájena způsoby obvyklými při chování dobytka. Potrava pro všechna zvířata byla obvyklá pro dobytek.

V intervalech 70, 119 a 167 dní po podaní byla čtyři zvířata z každé ošetřené skupiny pitvána, boly byly vyňaty a jejich povrch byl zkoumán, zda je drsný nebo hladký a pak byly boly zváženy. Výsledky byly zaznamenány a vyhodnoceny. Tento postup se opakuje 119 dní po ošetření ve druhé skupině zvířat z každého ošetření a pak se opakuje vždy 167 den se třetí skupinou zvířat z každého ošetření.

Výsledky získané v každé ošetřené skupině, čtyři telata na skupinu, byly zprůměrovány a jsou přehledně uvedeny v tabulce II.

Tabulka II

Erozní rychlost bolů A, B a C z tabulky I

Průměrný obsah 23-(O-methyloxim)-LL-F28249alfa(mg) v bolusu	průměrná počáteční hmotnost bolusu (mg)	dny odebrání bolusu	průměrné uvolňování 23-(O-methyloxim)LL-F28249 alfa(mg) (mg/zvíř./den)	prům.hmotn. zvíř.v období pokusu (kg)	rychlost uvolňování mg/kg/den 23-(O-methyloxim)LL-F 28249alfa za 1 den do odebrání bolusu	prům. rychlost mg/kg/den uvolňování 23-(O-methyloxim)LL-F28249alfa mezi dny 70 až 119 a 119 až 167
713	26,7	70	6,07	113,4	0,054	-
713	26,7	119	4,95	119,6	0,041	0,028
713	27,1	167	3,45	122,4	0,028	0,0014
1035	26,2	70	8,59	121,8	0,071	-
1035	26,7	119	6,19	111,0	0,056	0,025
1035	26,1	167	5,31	129,7	0,041	0,0
1260	25,8	70	10,41	129,0	0,081	-
1260	25,6	119	6,67	113,3	0,059	0,012
1260	25,8	167	7,09	129,2	0,055	0,06

Příklad 10

Příprava bolů s plynulým uvolňováním a jejich hodnocení při potlačování gastrointestinálních helmintů a klíštěte Boophilus microplus u hovězího dobytka

Bolové přípravky s plynulým uvolňováním obsahující v podstatě 23-/O-methyloxim/LL-F28249λ, glycerolmonostearát, karnaubský vosk a baryt se připraví smísením příslušných množství každé složky v mísiči udržovaném na asi 80 °C po dobu 10 minut.

Po smísení se směs vyjme a přenese do peletizačního extrudéru a/nebo přímo do odlévacího zarízení.

Jestliže se provádí peletizace, směs se pak peletizuje za použití zvonovitě tvarovaného teplotního profilu, který má chlazenou plnící sekci /50 až 60 °C/, horkou přechodovou sekci /100 až 110 °C/ a chlazenou dávkovací sekci /5 až 60 °C/ přímo sponeou s 1/8" matricí opatřenou 20 mesh mřížkovou drtící deskou. Matrice je udržována při teplotě 55 až 60 °C. Výsledný vytlačený provaz se ochladí na vzduchu /proud vzduchu přiváděný k otvorům matrice/ a řeže se za použití horkého nože na pelety dlouhé 1/4".

V případě přímého plnění do suchého mísiče, může být použit plnící systém jako je Vibra-Screen, pro dopravu materiálu do odlévacího systému, využívající horký dopravníkový systém a uzavírací hubice. Podmínky pro odlévání by měly mít zvonovitý teplotní profil popsaný výše pro peletizační operaci, tj. doba plnění /10 až 20 s/, doba odlé-

vání /10 až 20 s/, tlak při vstřikování 0,5 tun psig, a doba zdržení /5 až 10 s/, výsledné boly váží asi 51 g každý a mají hustotu asi 2,5 g/cm^3 a tvrdost měřenou na Delamar-lisu asi 77 až 80 kg.

Boly připravené touto metodou jsou uvedeny dále.

Bolové přípravky připravené vstřikováním.

	% hmotnostní			
Složka	bol I	J	K	L
23-/O-methyloxim/ LL-F28249 α	0,0	3,24	4,84	6,46
glycerolmonostearát	14,40	14,40	14,40	14,40
karnaubský vosk	3,60	3,60	3,60	3,60
baryt	82,00	78,76	77,16	75,54
	hmotnost v gramech			
23-/O-methyloxim/ LL-F28249 α	0	28,49	42,15	26,49
glycerolmonostearát	125,28	125,28	125,28	59,04
karnaubský vosk	31,32	31,32	31,32	14,76
baryt	713,60	685,21	671,29	309,71

Pro vyhodnocení výše uvedených přípravků při hubení helmintů gastrointestinálního traktu a zamoření hovězího dobytka klíšťaty, byly provedeny následující testy.

Padesát dvatelat ustájených a na pastvě /mladších jednoho roku/ byly zvoleno pro hodnocení bolů popsaných výše a označených I,J,K a L.

Boly obsahují 0, 713, 1035 nebo 1260 mg 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α na 1/2 bolusu o hmotnosti asi 25 gramů.

Během týdne před ošetřením se telata zamoří dvěma různými počty vajíček nematodů /odděleně/ a odhadne se stupeň zamoření klíšťů. Zvířata se opatří ušní visačkou, zváží a rozdělí se do čtyř ošetřených skupin, 12 telat na skupinu. Pátá skupina se také opatří ušními visačkami 4 zvířata/ a zváží. Tato skupina se použije pro studium možnosti znovuzavedení bolů získaných po nekropsii jiných zvířat.

Různé počty vajíček nematodů se podávají jeden týden, dva týdny, jeden měsíc a měsíčně po dobu 5 měsíců nebo dokud není další adekvátní kontrola.

Získané údaje jsou uvedeny v tabulkách III a IV dále, je zřejmé, že kontrolní zvířata neošetřená po prvních 67 dní pokusu jsou velmi silně zamořena dávkou v této periodě pokusu. Tato zvířata se pak ošetří levamisolem a zamoření nematody se velmi výrazně sníží. Zvířata, která dostala boly podle předloženého vynálezu obsahující 713 až 1260 mg 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α jsou v podstatě prosta zamoření nematody od 28 dní do 167 dní po ošetření.

Klíšťi se odstraní během jednoho týdne po ošetření boly obsahujícími 1035 mg až 1260 mg 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α. Zvířata, která dostala boly obsahující 713 mg účinné složky se zbavila klíšťů za dva týdny. Kontrolní

zvířata byla ponořena do roztoku působícího proti klíš-
tům pro prevenci mortality. Ošetřená zvířata jsou prosta
klíšťů po dobu 97 dní az do období chladného počasí,
ve kterém se kontrolní zvířata zbaví zamoření klíšti.

Tabulka III

Hodnocení bolů obsahujících 23-(O-methyloxim)LL-F28249)alfa pro prodloužené potlačení zamoření hovězího dobytka nematody

Dny po ošetření	0 mg bolus		713 mg bolus		1035 mg bolus		1260 mg bolus	
	zvířata WB/Tl	prům. EPG	zvířata WB/Tl	prům. EPG	zvířata WB/Tl	prům. EPG	zvířata WB/Tl	prům. EPG
0	12/12	519	12/12	873	12/12	5582	12/12	581
28	11/11	1041	12/12	0	12/12	0	12/12	0
44	11/11	1465	12/12	0	12/12	0	10/10	0
65	10/10[x]	2043	12/12	0	12/12	0	10/10	0
97	7/7	108	8/8	0	8/8	0	6/6	0
116	7/7	308	7/8	25	8/8	0	6/6	0
140	3/3	317	4/4	25	5/5	0	3/3	0
167	2/3	717	4/4	0	3/5	0	1/3	100

WB/Tl = s boly/zvířata celkem

x kontrolní zvířata ošetřená levamisolem (3,75 mg/kg) po 67 dnech pokusu

EPG = vajíčka nematodů na gram výkalů

Tabulka IV

Hodnocení bolů obsahujících 23-(O-methyloxim)LL-F28249alfa při prodloužené kontrole populace nematodů u hovězího dobytka

Nekropsie konc. den po ošetření	počet zvířat s bolusem	mg*	HAEMONCHUS celkem	HAEMONCHUS dospělci	HAEMONCHUS larvy	OSTERTAGIA dospělci	OSTERTAGIA larvy	COOPERIA dospělci	COOPERIA larvy	OESOPHAGOSTOMUM dospělci	DICTYOC larvy
			Procenta snížení								
70	1260	4/4	100	100		100		100	-	100	100
	1035	4/4	100	100		100		99.9	-	100	100
	713**	4/4	100	100		100		100	-	100	100
	0	4/4	4617	542		200		35783	0	665	67
			(4000-6167)	(333-667)		(66-533)		(19600-51033)		(310-1072)	(5-11
119	1260	3/3	100	100		100	100	100	100	100	100
	1035	3/3	100	100		100	100	100	100	100	100
	713**	3/4	100	100		100	100	98.8	97.2	100	100
	0	3/3	1752	674		441	74	23959	1322	228	120
			(500-2400)	(67-1155)		(67-756)	(0-133)	(18778-32500)	(433-2533)	(60-400)	(0-31
167	1260	1/3+	98.5	97.3		92.8		73.4	100	100	100
	1035	3/5	99.3	100		100		99.4	100	100	100
	713**	4/4	100	100		100		99.5	100	100	100
	0	2/3	2067	617		10130		29567	400	413	2
			(1467-2533)	(533-1881)		(3200-22898)		(14033-59667)	(33-933)	(88-880)	(0-5

* na zvíře (v polovině bolusu 25 gramů)
** počet nematodů: počet v () znamená rozsah
\+ zvíře s bolusem nemá červy

Příklad 11

Hodnocení bolů s pomalým uvolňováním pro profylaxi psoroptického svrabu hovězího dobytka

Vstřikovací technikou popsanou v příkladu 10 se připraví boly obsahující v 1/2 bolusu 23-/O-methyloxim/LL-F28249α. Připravené boly mají následující složení:

Složky	% hmotnostní	gramy
23-/O-methyloxim/-LL-F28249α	1,53	1,61
glycerolmonostearát	15,73	16,52
karnaubský vosk	3,93	4,12
baryt	78,81	82,75
	100,00	105,00

Hovězímu dobytku ošetřovanému boly, se podá polovina 50 gramového bolu obsahujícího 750 mg 23-/O-methyloxim/LL-R28249α.

Pro pokus se vyberou jalovice. Zvířata se umístí na suchý pozemek a započne se s ozdravovacím programem pro ochranu před běžnými zdravotními problémy. Zvířata se označí ušní visačkou a umístí do stájových ohlávek , aby se zabránilo zamoření svrabem olizováním.

Živí roztoči se pak přenesou na kazdé zvíře. Přenos se provede přenesením seškrabu z těžce zamořených dárců na pokusná zvířata.

Ze zvířat,se vyberou náhodně čtyři nezamořená zvířata, která nebudou umístěna ve stodole. Tato čtyři zvířata jsou ošetřena boly a infikována o jeden týden později. Na každé z těchto zvířat se umístí roztoči, šestkrát během příštích dvou týdnů.

Dbá se na to, aby nedocházelo k přenosu infekce mezi zvířaty. Seškrab se provádí v týdenních intervalech a hodnotí se tentýž den.

Spočítají se roztoči za použití 20-30x dělícího mikroskopu. Bolus obsahující 375 mg chrání před psoroptickým svrabem hovězí dobytek, který dostal šest silných dávek roztočů.

Získané údaje jsou uvedeny v tabulce V.

Tabulka V

Průměrný počet živých roztočů (Psoroptes ovis) na zvíře

Ošetření	1 den před ošetřením	Dny po ošetření 8	16	22	29	34	43	47	56
bolus obsahující	XX	-	-	0	0	Ø	Ø	0	0
375 mg 23-(O-methyloxim)-	XX	-	-	0	0	0	0	0	0
LL-F28249 alfa	XX	-	-	0	0	0	0	0	0
	XX	-	-	0	0	0	0	0	0
neošetřená kontrola	274	130	421	757	285	464	zemřelí		
	123	149	50	403	218	zemřelí			
	69	66	39	20	6	27	14	16	14
	1	4	3	9	1	5	9	16	16

XX = skupina s boly nebyla zamořena během 1 týdne po počátku testu; pak bylo zjištěno, že kolonie roztočů se nemohou na zvířatech ošetřených boly vytvořit. Hodnoty jsou stanoveny ze vzorků 2 seškrabů z jednoho zvířete.

_ = kolonie roztočů se nemohou vytvořit.

Příklad 12

Hodnocení bolů obsahujících 23-/O-methyloxim/LL-F28249 α na veš savou a stav výkalů

Boly použité v tomto testu byly připraveny vstřikovací technikou popsanou v příkladu 10. Připravené boly mají následující složení.

Bolus	I		II		III	
Složky	% hmotn.	gramy	% hmotn.	gramy	% hmotn.	gramy
23-/O-methyloxim/LL-F28249α	1,62	6,64	3,24	28,49	4,84	42,15
glycerolmonostearát	14,40	59,04	14,40	125,28	14,40	125,28
karnaubský vosk	3,60	14,76	3,60	31,32	3,60	31,32
baryt	80,38	329,56	78,76	685,21	77,16	671,29

Pro hodnocení byly boly rozlomeny na polovinu.

Bolus I obsahuje 375 mg AI/půl bolusu

Bolus II obsahuje 750 mg AI/půl bolusu

Bolus III obsahuje 1125 mg AI/půl bolusu

AI = účinná složka

Před ošetřením byla všechna zvířata zvážena, opatřena ušními visačkami a prohlídkou u nich byly zjišťovány vši. Počet vší byl odhadnut na základě vizuální prohlídky 2-3 cm ochlupené části každého z následujících míst: uši, oči, čenich, tlama, hrudi, laloku, zad, zadku, ocasního konce a beder. Zvířata byla náhodně rozdělena do skupin

po pěti, tři skupiny byly ošetřeny a jedna byla kontrolní. Skupiny I,II a III obdržely boly obsahující pokusné sloučeniny, skupina 1 byla neošetřena.Všechna zvířata byla uzavřena na 2 akrových pozemcích a podle potřeby krmena vojtěškou a minerálními přísadami. Vši na zvířatech byly odhadnuty po 7, 14, 28 dnech a vždy po dvou měsících v průběhu testu.

Odhad vší byl proveden tak, že zvířata byla držena v ohlávce za umělého osvětlení.

Vzorky výkalů /asi 10 g/ byly zkoumány na obsah nematodů 7., 28.den a každý měsíc později. Vzorky byly uchovany při -10 ^{o}C.

Všechny boly použité při ošetření /375 mg, 750 mg a 1125 mg/ výrazně snížily počet vší, Solenoptes capillatus 1 týden po ošetření.

Kompletní potlačení vši savé /Solenoptes capillatus/ u dobytka ošetřeného boly bylo dosaženo po 100 dnech.

Příklad 13

Hodnocení bolů s pomalým uvolňováním pro potlačení Hypoderma spp. u hovězího dobytka v prodloužené době

Boly použité při tomto hodnocení byly připraveny vstřikováním podle příkladu 10. Hodnocené boly mají následující složení:

Složky	hmotn.	gramy
23-/O-methyl-oxim/LL-F28249α	1,6	3,2
glycerolmonostearát	14,4	28,8
karnaubský vosk	3,6	7,2
baryt	80,4	160,8
	100,0	200,0

V těchto testech byla narozená telata /nerozdělená podle pohlaví/ zamořená prvním instarstadiem Hypoderma spp. náhodně rozdělena do čtyř skupin po 4 telatech. Jedna skupina slouží jako neošetřená kontrola, jiná skupina dostala polovinu 50 až 54 gramového bolu obsahujícího 375 mg 23-/O-methyloxim/LL-F28249α . Polovina bolusu se telatům podává kuličkovou pistolí.

Účinnost po podání se stanoví vizuálním hodnocením a palpací hřbetu telat, po týdnech, pro přítomnost střečků. Ošetření 23-/O-methyloxim/LL-F28249α boly je plně účinné vůči Hypoderma spp. Žádné larvy nebyly zjištěny na zádech telat, která dostala 375mg boly obsahující výše uvedenou sloučeninu během 72 dní pokusu;nicméně neošetře-

ná kontrolní zvířata měla průměrne 12 /rozsah 4 - 19/ larev/tele při maximu počtu 58.den a 8,8 po 72 dnech.

Příklad 14

Hodnocení bolů obsahujících od 75 do 1875 mg LL-F28249 α pro prodloužené potlačovaní nematodů a vší u hovězího dobytka

Boly pro hodnocení byly připraveny následovně: Monostearát a karnaubský vosk byly smíseny, roztaveny a zahřáty na 105± 5 °C. K této tavenině se přidá účinná látka a promísí se na homogenní suspenzi. K této suspenzi se za plynulého míchání přidá baryt. V míchání se pokračuje až do získání homogenní krémovité směsi. Výsledný materiál se nalije do formy, nechá se vychladnout na teplotu místnosti a vyjme se z formy. Výsledné boly váží mezi 51 a 53 gramy. Každý bolus je na obou koncích zaoblený a silný 19,05 mm, široký 22,225 mm a dlouhý 76,2 mm.

Polovina bolusu /hmotnost 25,5 až 27,0 g/ se podá telatům na pastvě. Účinnost se sleduje během 120 dní stanovením počtu vnitřních a vnějších parazitů.

Složení	% hmotn.	g	% hmotn.	g	% hmotn.	g
LL-F28249α	0,34	5,1	1,69	25,35	8,44	126,6
glycerol-monostearát	15,95	239,25	15,73	235,95	14,65	219,75
karnaubský vosk	3,96	59,40	3,93	58,95	3,66	54,90
baryt	79,75	1196,25	78,65	1178,75	73,25	1098,75

Bolus I obsahuje 75 mg LL-F28249α na polovinu bolusu, bolus II obsahuje 375 mg LL-F28249α na polovinu bolusu a bolus III obsahuje 1875 mg LL-F28249α na polovinu bolusu.

V tomto testu se zvířata na pastvě rozdělí náhodně do skupin po 5 zvířatech a označí ušními visačkami. Výkaly/zvířat se zkouší před započetím testu za účelem stanovení průměrného počtu vajíček nematodů na gram výkalů testovaných zvířat. U všech telat bylo zjištěno mezi 2700 a 3000 vajíček na gram výkalů. Test začal tím, že všechna zvířata dostala polovinu bolusu o hmotnosti asi 25 až 27 gramů. Kontrolní zvířata dostala 3,75 mg/kg tělesné hmotnosti levamisolu na počátku testu a 62. den; jiné ošetřované skupiny dostaly polovinu bolů I,II nebo III popsaných výše, obsahujících 75, 375 nebo 1875 mg LL-F28249α. Zvířata byla pak umístěna do individuálních ohrazených pastvin a v určitých intervalech po 120 dní testována. 7.,16., 32., 62.,91. a 106. den po ošetření byly shromážděny vý-

kaly každého zvířete a byl stanoven průměrný počet vajíček nematodů na gram výkalů. Získané údaje dokazují, že 75mg bolus snižuje počet vajíček nematodů a zatížení nematody na nižší hladinu, než dvě ošetření levamisolem. 375mg a 1875mg boly poskytly 99,9% snížení nematodových vajíček během jednoho týdne a poskytly 99,9% snížení nematodů. Vynikající hmotnostní přírůstky u zvířat, která dostala 375 a 1875mg boly, jsou vysoce výrazné. Hmotnost zvířat, která dostala 75mg bolus byla ekvivalentní kontrolnímu pokusu s levamisolem.

Tabulka VI

Hodnocení bolů obsahujících 75, 375 a 1875 mg LL-F28249 alfa pro potlačení nematodů u hovězího dobytka

Průměrný počet vajíček nemtodů na gram výkalů

Ošetření (doporučená dávka)	x zvířat	dny	0	7	62	119
levamisol den 0 a den 62	10	(2850)		5 (99,9 %)	755 (levamisol)	146
bolus I (75 mg)	10	(2850)		940 (67 %)	205	5
bolus II (375 mg)	10	(2850)		0 (100 %)	0	5[x]
bolus III (1875 mg)	10	(2850)		0 (100 %)	0	5[xx]

[x] 1 zvíře 25 EPG

[xx] 6 zvířat s bolusem mělo 0 EPG; 4 zvířata bez bolusu měla pozitivní EPG.

Tabulka VII

Účinnost LL-F28249 bolusu vůči nematodům u hovězího dobytka, % kontroly nematodů

Ošetření	x dobytka	Haemonchus	Ostertagia	Cooperia	Oesophlogostonum
75 mg bolus	10	92	100	0	25
375 mg bolus	10	100	100	97	99+
1875 mg bolus	10	100	100	99+	100
levamisol	10	2325	729	5937	117
kontrola prům. počet červů (odčerveno 57 dní předtím)					

Tabulka VIII

Hmotnostní přírůstek hovězího dobytka ošetřeného levamisolem 3,75 mg/kg v den 0 a 62 a boly obsahujícími LL-F28249 alfa a uvolňujícími 0,37 mg/zvíře/den, 1,96 mg/zvíře/den nebo 3,76 mg/zvíře/den LL-F28249 alfa

	Průměrný hmotnostní přírůstek (kg) ode dne 0		
Ošetření	dny 7	62	110
levamisol (3,75 mg/kg na den 0 a den 62)	7	0	21
bolus I 75 mg (0,0031 mg/kg/den)	5	7	24
bolus II 375 mg (0,016 mg/kg/den)	6	11	37
bolus III 1875 mg (0,031 mg/kg/den)	8	15	40

904-904

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY
Přil.
26. II. 90
Došlo
89600

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Bolus s plynulým uvolňováním pro orální podání přežvýkavcům, účinný pro ochranu těchto zvířat po prodloužen dobu před zamořením dospělci nebo larvami helmintů, endoparazitického hmyzu, ektoparazitického hmyzu a akaricidy, vyznačující se tím, že obsahuje hmotnostně asi 0,3 až 10 % LL-F28249α, 23-/O-methyloxim/LL-F28249α nebo jejich derivatů, asi 10 až 20 % glycerolmonostearátu, asi 3,0 až 10 % karnaubského vosku a asi 70,0 % až 85 % síranu barnatého nebo jemných částic barytu.

2. Bolus s plynulým uvolňováním podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje asi 1,0 až 8,5 % hmotnostních 23-/O-methyloxim/LL-F28249α nebo LL-F28249α, asi 14 % až 16 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,0 % až 5,0 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 70 až 80 % hmotnostních barytu.

3. Bolus splynulým uvolňováním účinný pro potlačení nebo prevenci zamoření helminty u přežvýkavců, vyznačující se tím, že obsahuje asi 0,3 % až 1,0 % hmotnostní LL-F28249α nebo 23-/Omethyloxim/LL-F28249α, asi 14 % až 16 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,0 % až 5,0 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 78,01 % až 82,7 % hmotnostních síranu barnatého nebo jemných částic

barytu.

4. Způsob ošetření přezvýkavců jednou dávkou pro jejich ochranu před zamořením helminty, endoparazitickým hmyzem, ektoparazitickým hmyzem a akaricidy, ze 120 na 180 dní, vyznačující se tím, že se uvedeným zvířatům, která se chrání, podá orálně bolus s plynulým uvolňováním, který plynule uvolňuje do zažívacího traktu uvedených přežvýkavců asi 0,04 mg/kus/den až 15,63 mg/kus/den LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že uvedený bolus uvolňuje do zažívacího traktu uvedených přežvýkavců asi 0,2 mg/kus/den až 10,4 mg/kus/den LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α.

6. Způsob prevence nebo inhibice zamoření hovězího dobytka nematody nebo vešmi až po 167 dní, vyznačující se tím, že se orálně uvedenému dobytku podá bolus s plynulým uvolňováním obsahující od 75 mg do 1875 mg LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α dispergovaného ve směsi obsahující asi 14,00 % až 16 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,00 % až 5,0 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 70,00 % až 80,5 % hmotnostních síranu barnatého nebo jemných částic barytu.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že uvede-

ný bolus uvolňuje do zažívacího traktu uvedených přežvýkavců od asi 0,001 mg/kg živé hmotnosti na den až asi 0,075 mg/kg živé hmotnosti na den LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α.

8. Způsob systemické kontroly zamoření přezvýkavců ektoparazitickým hmyzem, vyznačující se tím, že se orálně uvedeným zvířatům poda bolus s plynulým uvolňovaním obsahující účinné množství LL-F28249α, 23-/O-methyloxim/LL-F28249α, nebo jejich derivatů, který plynule uvolňuje do bachoru ošetřeného zvířete systemicky účinné množství LL-F28249α, 23-/O-methyloxim/LL-F28249α, nebo jejich derivátů.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že uvedený bolus obsahuje asi 375 mg až 1875 mg LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α, asi 14 % až 16 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3 % až 5 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 70 % až 80 % hmotnostních barytu.

10. Způsob snížení nebo prevence kontaminace pastvin přežvýkavců infekčními stadii nematodů, endoparazitického hmyzu, ektoparazitického hmyzu a akaricidů, která zamořují uvedená zvířata, vyznačující se tím, že se uvedeným přežvýkavcům orálně podá bolus s plynulým uvolňováním,

účinný pro ochranu uvedených zvířat po prodlouženou dobu před zamořením helminty, endoparazitickým hmyzem, ektoparazitickým hmazem a akaricidy, obsahující asi 0,3 % až 10 % hmotnostních LL-F28249α nebo 23-/O-methyloxim/LL-F28249α, asi 10 % až 20 % hmotnostních glycerolmonostearátu, asi 3,0 % až 10 % hmotnostních karnaubského vosku a asi 70,0 % až 85 % hmotnostních báranu barnatého nebo jemných částic barytu, přičemž uvedené ošetření usmrcuje uvedené endo- a ektoparazity a/nebo inhibuje jejich reprodukční cyklus tím, že odstraňuje vajíčka uvedených parazitů z výkalů ošetřených zvířat.

Zastupuje:

MP-128-90-Če