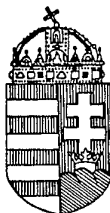


(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

## **SZABADALMI LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**208 623 B**

(21) A bejelentés száma: 171/92  
(22) A bejelentés napja: 1992. 01. 17.  
(30) Elsőbbségi adatok:  
P 41 01 540 1991. 01. 19. DE

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

**A 61 K 9/08**  
A 61 K 31/415  
A 61 L 15/64

(40) A közzététel napja: 1993. 05. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 12. 28. SZKV 93/12

(72) Feltalálók:

dr. Röchling, Hans, Bad Soden/Taunus (DE)  
dr. Düwel, Dieter, Hofheim/Taunus (DE)  
Schmid, Karlheinrich, Hofheim/Taunus (DE)

(73) Szabadalmas:

Hoechst Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

Danubia Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54)

### **Eljárás féregirtó hatású pour-on készítmény előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás féregirtó hatású, hatóanyagként valamely benzimidazol-, benzotiazol- vagy probenzimidazol-vegyületet tartalmazó pour-on készítmény előállítására oly módon, hogy a finom eloszlású

hatóanyagot egy penetrációt elősegítő szerben, segédanyagok és habzágátló anyag jelenlétében diszpergálják.

A találmány pour-on készítmények előállítására, vonatkozik, amelyek állatoknál féregirtásra alkalmazhatók.

Publikációk sora foglalkozik pour-on eljárással (mind a helyi ecseteléses, valamint a leöntési módszerrel egyaránt) állatoknál ektoparaziták irtására (Journ. Econ. Entomology, 53, (1960), S. 814–817, 045 424 számú európai szabadalmi leírás, 3 208 334 számú német szabadalmi leírás, 120 286 számú európai szabadalmi leírás, 311 180 számú európai szabadalmi leírás). Ezek a helyeken folyékony készítményeket ismertettek, amelyek inszekticid/akaricid hatású hatóanyagot tartalmaznak, és amelyeket mezőgazdasági haszonállatoknál, különösen marháknál a hátvonalon végig a martól a faroktőig bezárólag, öntéssel visznek fel.

A készítményeket úgy kell kialakítani, hogy szétosztásánál a kártevők elleni hatásukat a teljes testen kifejtse.

A pour-on készítmények, amelyek az ismertett felviteli módnál endoparaziták ellen hatásosak, szisztémásan aktív hatóanyagot kell hogy tartalmazzanak, amelyek az állat bőrén keresztül a vérkeringésbe jutnak. Ilyen készítményként ismert a Levamisol (137 627 számú európai szabadalmi leírás, 3 212 735 és 2 614 841 számú német szabadalmi leírások), valamint az Ivermectin (89 302 680 számú európai szabadalmi leírás). Mindkét vegyület vízben, illetve oldószerben jól oldható, így az állat bőrén keresztül való behatolás viszonylag könnyen elérhető.

Az endoparazita férgek ellen hatásos vegyületek igen fontos csoportját alkotják a szubsztituált benzimidazol- és benzotiazol-származékok, valamint az úgynevezett pro-benzimidazolok (olyan vegyületek, amelyek féregirtó hatású imidazol-származékokká metabolizálhatók), és amelyeket az (I), (II) és (III) általános képletekkel írunk le. Az (I) általános képletű vegyületek körébe tartoznak az (Ia) alcsoportba tartozó vegyületek, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése metoxi-karbonil-amino-csoport, és

R<sup>2</sup> jelentése n-propil-merkaptó-csoport (albendazol), fenil-merkaptó-csoport (fenbenzol), fenil-szulfonil-csoport (oxfendazol), benzoil-csoport (mabendazol), p-fluor-benzoil-csoport (flubendazol), p-fluor-fenil-szulfonil-oxi-csoport (luxabendazol), ciklopropil-karbonil-csoport (ciklobendazol), n-butil-csoport (parbendazol), n-propoxi-csoport (oxibendazol) vagy hidrogén (karbendazim),

vagy az (Ib) alcsoportba tartozó vegyületek, amelyek képletében

R<sup>1</sup> jelentése 4-tiazolil-csoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom (tiabendazol) vagy izopropoxi-karbonil-amino-csoport (cambendazol).

A (II) általános képletben

R<sup>3</sup> jelentése metoxi-karbonil-amino-csoport, és

R<sup>4</sup> jelentése n-propoxi-csoport (tiooxidazol).

A (III) általános képletben

R<sup>5</sup> jelentése  $-N=C(NHCOOCH_3)_2$ , R<sup>6</sup> jelentése  $-NHCOCH_2OCH_3$ , R<sup>7</sup> jelentése fenil-merkaptó-csoport és

R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom (febantel), vagy

R<sup>5</sup> jelentése



5



R<sup>6</sup> jelentése NO<sub>2</sub>, R<sup>7</sup> jelentése H és R<sup>8</sup> jelentése N-propil-merkaptó-csoport (metobinín), vagy

R<sup>5</sup> és R<sup>6</sup> mindegyikének jelentése

10

$-NHCSNH-CO-OC_2H_5$ , R<sup>7</sup> és R<sup>8</sup> mindegyikének jelentése hidrogénatom (tiofanat).

Ezek a hatóanyagok azonban igen nehezen oldható anyagok, úgyhogy mind ez ideig nem sikerült felhasználással alkalmas oldószerben pour-on készítményt előállítani. Ezért mind ez ideig a férgekkel fertőzött állatoknál (például szarvasmarhák vagy birkák) az úgynevezett drench-eljárást kellett alkalmazni vagy pedig a hatóanyagokat orálisan, bolus készítmények formájában adagolták.

20

Nagyobb nyájak esetében azonban a pour-on eljárás jelentősen gazdaságosabb, mivel lényegesen kevesebb időt igényel és kevésbé munkaigényes. Az állatokat nem szükséges rögzíteni, a kezelendő állatok veszélyeztetettsége a mozgásuk révén csekélyebb, továbbá a stresszhatás is kisebb.

25

Meglepetésszerűen azt találtuk, hogy a fentiekben megnevezett benzimidazol-, benzotiazol- és pro-benzimidazol-vegyületek alkalmas penetrációt elősegítő olajokban készült finom eloszlású diszperziója (szuszpenziója) pour-on alkalmazás esetén transzdermális úton a szervezetbe képes jutni, ahol az emésztő traktusban vagy a szövetekben jelen lévő parazita nematódák, valamint azok különböző stádiumai ellen igen jó hatást képes kifejteni. Megfelelő dozírozás esetén elegendő a készítményt az állatok hátára egy sáv formájában felvinni.

30

A fentieknek megfelelően a találmány tárgya eljárás féregirtó hatású készítmény előállítására, amely hatóanyagként legalább egy féregirtó hatású benzimidazol-, benzotiazol- vagy pro-benzimidazol-vegyületet tartalmaz penetrációt elősegítő szerrel készült finom eloszlású diszperzióban. Hatóanyagként a fentiekben megnevezett vegyületek keverékét is alkalmazhatjuk.

40

A találmány szerinti készítményben a hatóanyag részecskék mérete 0,05 – kb. 30 μ, előnyösen 0,5–10 μ közötti tartományban kell hogy legyen.

45

Penetrációt elősegítő olajként például a következőket alkalmazhatjuk: telített növényi zsírsavak trigliceridjei, például Miglyol 812<sup>R</sup>, triglicerin-izosztearát, vagy hosszú szénláncú savak észterei, például oleil-oleát, izopropil-mirisztát, izopropil-palmitát, 2-etil-hexil-palmitát, izooktil-sztearát, izopropil-sztearát, laurinsav-hexil-észter vagy di-n-butil-adipát, továbbá hosszú szénláncú alkoholok, így például hexil-alkohol, oktil-alkohol, decil-alkohol, oleil-alkohol, 2-oktil-dodekanol, 2-hexil-dekanol vagy 2-oktil-dekanol. Az említett penetrációt elősegítő szereket keverékeik formájában is alkalmazhatjuk. Különösen előnyösen hosszú szénláncú alkoholt és ezeken belül is különösen 2-alkil-

50

55

60

szubsztituált alkoholokat alkalmazunk. A készítmé-

nyekben az olaj mennyisége általában 5–95 tömeg%, előnyösen 30–90 tömeg%. A finom részecskeméretű hatóanyagot vízben is diszpergálhatjuk, amelyben a penetrációt elősegítő olajat emulgeáltuk, az ilyen diszperziók víztartalma max. 50 tömeg%, előnyösen max. 30 tömeg%.

Emulgeátorként és nedvesítőszerként például a következőket alkalmazhatjuk: alkil-aril-poliglikol-éter-alkoholok, így például <sup>R</sup>Triton-típusok, <sup>R</sup>Sapogenát-T, <sup>R</sup>Arkopal-típusok; zsíralkohol-poliglikol-éterek, így például <sup>R</sup>Emulgogén M, A és MS12, <sup>R</sup>Genapol X-080; alkil-diglikol-éter-szulfát-nátriumsó, mint például <sup>R</sup>Genapol LRO, Na-lauril-szulfát, például <sup>R</sup>Texapon K12; etoxilált ricinuszolaj-típusok, így például <sup>R</sup>Emulgogen EL; 3–20 szénatomos alkohol-propilén-oxid-blokk-oxalkilátok, így például HOE S 3510 és HOE S 2436, xilenol-oxetilát, amely 4–5 EO csoportot tartalmaz, trisztirol-fenol-poliglikol-éter és trisztirol-fenol-poliglikol-éter-foszfát, így például HOE S 3474 és HOE S 3775, alkil-aril-szulfonsav, kalcium- és nátriumsók, így például fenil-szulfonát-Ca(70), szorbitán-zsír-sav-észter, így például <sup>R</sup>Span 60 és 80, polioxietilén-szorbitán-zsír-sav-észter, például <sup>R</sup>Tween 60 és 80, továbbá polioxietilén-sztearát, <sup>R</sup>Myrj 45, 49 és 51.

Diszpergálószerként például az alábbiakat alkalmazhatjuk: ligninszulfonát, így például <sup>R</sup>Vanisperse CB és polimerizált aril-alkil-szulfonsavak, mint például <sup>R</sup>Darvan No. 3, magnézium és alumínium-sztearát, előnyösen alumínium-monosztearát. Az említett segédanyagokat általában 0,5–30 tömeg%, előnyösen 1–10 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

Habzágatlószerként többek között például szilikon-Entschämer SE2-t alkalmazhatunk.

A készítmények hatóanyag-tartalma általában 1–60 tömeg%, előnyösen 5–20 tömeg%.

A találmány szerinti pour-on készítmények előállításánál különböző eljárásokat alkalmazhatunk. Így például:

1. A benzimidazol-, benzotiazol- vagy pro-benzimidazol-csoportba tartozó hatóanyagot nedvesítőszer adagolása mellett golyós malomban vízben finomra őröljük, majd a penetrációt elősegítő olajjal emulgeátor jelenlétében elkeverjük és a kapott vizes hatóanyag diszperziót emulgeáljuk. Ily módon szuszpo-emulziót nyerünk, amelyben a finom eloszlású hatóanyag vízben van szuszpendálva és ebben van a penetrációt elősegítő olaj emulgeálva.
2. A hatóanyagot nedvesítő- és diszpergálószer jelenlétében a penetrációt elősegítő olajban golyós malomban őröljük.
3. Amennyiben a főreagáló hatású hatóanyag a kívánt részecskeméretben rendelkezésre áll, azaz például egy alkalmas aprítási módszerrel vagy száraz őrléssel már megőröltük, akkor ezt az anyagot nedvesítő- és diszpergálószer jelenlétében nedves őrlés nélkül, vízben homogenizáljuk. Az olajat ezután az 1. pontban leírtak szerint a vizes diszperzióban emulgeáljuk. A hatóanyag száraz őrléséhez légáramlásos malmot, így például spirál áramlású malmot alkalmazunk.

4. Ha a hatóanyag megfelelő részecskeméretben rendelkezésre áll, akkor nedves őrlés nélkül megfelelő nedvesítő- és diszpergálószer, valamint alkalmas keverőberendezés alkalmazásával a penetrációt elősegítő olajban diszpergáljuk.

A következőkben a fenbendazol hatóanyag felhasználásával a korlátozás szándéka nélkül az említett 1. és 4. pont szerinti eljárást illusztráljuk.

A hatóanyag nedves őrlését a Netzsch-Feinmahltechnik GmbH PE 075 típusú keverős őrlőmalmában végeztük.

A homogenizáláshoz a Janke és Kunkel cég Ultra Turrax<sup>R</sup> típusú gyorsjáratú keverőjét alkalmaztuk.

#### 1. példa

7,5% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény  
Egy keverős malomban a fenbendazol a nedvesítő- és diszpergálószerrel, valamint a habzágálóval együtt őröljük addig, amíg a részecskék 85%-a kisebb mint 1 µm méretű lesz, ehhez kb. 4 óra őrlési idő szükséges. Az őrléshez 2 mm átmérőjű üvegyöngyöt alkalmaztunk, ezek mennyisége a fenbendazol tömegének kétszerese volt.

1. Fenbendazol-diszperzió  
40 tömeg% fenbendazol, 99,8%  
4 tömeg% <sup>R</sup>Genapol X080  
7 tömeg% <sup>R</sup>Vanisperse CB  
2 tömeg% <sup>R</sup>Darvan Nr. 3  
1 tömeg% Siliconentschäumer SE2  
46 tömeg% víz
2. Keverés és enyhe, 35–40 °C hőmérsékletű melegítés mellett az emulgeátorokat az olajban oldjuk:  
2. Emulgeátor-oldat  
9,38 tömeg% fenil-szulfonát-Ca (70)  
4,37 tömeg% HOE S 510  
6,25 tömeg% HOE S 3474–2  
40 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
21,25 tömeg% <sup>R</sup>Miglyol 812  
18,75 tömeg% fenti 1. pont szerinti fenbendazol-diszperziót keverés közben az emulgeátor-oldathoz adagolunk, amikor is egy jól önthető, tárolható szuszpo-emulziót nyerünk, amelyet pour-on készítményként alkalmazhatunk.

#### 2. példa

10 tömeg% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény  
2 mm átmérőjű üvegyöngyök felhasználásával a következő összetételt keverős malomban addig őrölünk, amíg a részecskék 80%-a 1 µm alatti lesz:

1. fenbendazol-diszperzió  
35 tömeg% fenbendazol, 99,8%  
4 tömeg% <sup>R</sup>Genapol X-080  
7 tömeg% <sup>R</sup>Vanisperse CB  
2 tömeg% <sup>R</sup>Darvan Nr. 3  
1 tömeg% <sup>R</sup>Siliconentschäumer SE2  
51 tömeg% víz
2. Keverés és enyhe, 35–40 °C hőmérsékletű melegítés közben az emulgeátorokat az olajban oldjuk:  
2. Emulgeátor-oldat  
9,38 tömeg% fenil-szulfonát-Ca (70)

4,37 tömeg% HOE S 3510  
 6,25 tömeg% HOE S 474-2  
 30 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 21,4 tömeg% <sup>R</sup>Miglyol 812

A fenti emulgeátor-oldathoz lassan és keverés közben 28,6 tömeg% fenti 1. pont szerint előállított vizes fenbendazol-diszperziót adagolunk. Ily módon jól önthető, tárolható fenbendazol tartalmazó pour-on készítményt nyerünk.

### 3. példa

10 tömeg% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény

Az 1. és 2. példában leírtak szerint az alábbi összetételű készítményt állítjuk elő:

10,02 tömeg% fenbendazol 99,8%  
 1 tömeg% <sup>R</sup>Genapol X-080  
 1,75 tömeg% <sup>R</sup>Vanisperse CB  
 0,5 tömeg% <sup>R</sup>Darvan Nr. 3  
 0,25 tömeg% <sup>R</sup>Siliconentschäumer SE2  
 11,48 tömeg% víz  
 9,37 tömeg% fenil-szulfonát-Ca (70)  
 6,25 tömeg% HOE S 3474-2  
 4,38 tömeg% HOE S 3510  
 35 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 20 tömeg% <sup>R</sup>Miglyol 812

A kapott készítmény jól önthető, tárolható, homogén és a hatóanyag is stabil.

### 4. példa

Az 1. és 2. példában leírtak szerint fenbendazol-diszperziót állítunk elő 4 órás, golyós malomban végzett őrléssel, ekkor a részecskék 82%-a kisebb mint 1 µm:

1. Fenbendazol-diszperzió  
 40 tömeg% fenbendazol 99,8%  
 4 tömeg% <sup>R</sup>Genapol LRO-Paste  
 56 tömeg% víz

Keverés és enyhe, 35–40 °C közötti hőmérsékleten végzett melegítéssel az emulgeátorokat a 2-oktil-dodekanol és Miglyol 812<sup>R</sup> keverékében oldjuk:

2. Emulgeátor-oldat  
 9,38 tömeg% fenil-szulfonát-Ca (70)  
 4,37 tömeg% HOE S 3510  
 6,25 tömeg% HOE S 3474-2  
 35 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 20 tömeg% <sup>R</sup>Miglyol 812

A kapott emulgeátor-oldathoz ezután 25 tömeg% mennyiségben az 1. pont szerint előállított fenbendazol-diszperziót adagoljuk lassan, keverés közben, amikor is jól adagolható, fenbendazol tartalmazó pour-on készítményt nyerünk.

### 5. példa

40%-os fenbendazol vizes diszperziót állítunk elő először, őrlési idő 4 óra, részecskeméret 80%-a kisebb mint 1 µm.

1. Fenbendazol-diszperzió  
 40 tömeg% fenbendazol 99,8%  
 4 tömeg% <sup>R</sup>Genapol LRO-Paste  
 56 tömeg% víz

A fentiek szerinti fenbendazol-diszperzióból 25 tömeg%-nyi mennyiséget keverés közben 70 tömeg% 2-oktil-dodekanollal keverünk el, amelyhez még 5 tömeg% vizet is adagolunk, szintén keverés közben. Ily módon 10 tömeg% fenbendazol tartalmazó pour-on készítményt nyerünk, amelynek jó az önthetősége és a tárolhatósága.

### 6. példa

10 Az 5. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy a fenbendazol-diszperziót csak homogenizáljuk, de nem őrljük, így módon a fenbendazol hatóanyagot olyan szemcseméretben alkalmazzuk, mint ahogy azt az előállításnál nyertük: a részecskék 50%-a kisebb mint 6 µm.

10% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény  
 10 tömeg% fenbendazol 99,98%  
 1 tömeg% <sup>R</sup>Texapon K12  
 19 tömeg% víz

20 70 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 A kapott készítmény tárolható és jól felvihető.

### 7. példa

25 Az 5. példában leírtak szerint járunk el, a fenbendazol részecskemérete: 80% kisebb mint 1 µm.

10 tömeg% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%  
 1 tömeg% <sup>R</sup>Texapon K12

30 24 tömeg% víz  
 25 tömeg% <sup>R</sup>Miglyol 812  
 40 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 Ily módon jól tárolható és jól felvihető pour-on készítményt nyerünk.

### 8. példa

A 6. példában leírtak szerint járunk el, a fenbendazol részecskemérete: 50% kisebb mint 6 µm.

10 tömeg% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%  
 1 tömeg% <sup>R</sup>Texapon 12

40 24 tömeg% víz  
 25 tömeg% <sup>R</sup>Miglyol 812  
 45 40 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 A kapott készítmény jól tárolható és jól önthető.

### 9. példa

50 A 4. példában leírtak szerint járunk el, részecskeméret: 82% kisebb mint 1 µm.

10 tömeg% fenbendazol tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%  
 1 tömeg% <sup>R</sup>Genapol LRO

55 39 tömeg% víz  
 15 tömeg% Emulsogen A  
 35 tömeg% 2-oktil-dodekanol  
 Ily módon jól tárolható és jól felvihető készítményt 60 nyerünk.

*10. példa*

A 4. példában leírtak szerint járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-oktil-dodekanolban 80–90 °C hőmérsékleten oldott Span 60 segédanyagot alkalmazunk. A fenbendazol részecskemérete: 82% kisebb mint 1 µm.

10 tömeg% fenbendazol 99,98%

0,89 tömeg% <sup>R</sup>Texapon K12

21,33 tömeg% víz

1 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

66,78 tömeg% 2-oktil-dodekanol

A kapott készítmény tárolható és jól adagolható.

*11. példa*

Először keverés közben a 2-oktil-dodekanolban 80–90 °C hőmérsékleten a Span 60-at oldjuk, majd lehűtjük kb. 50 °C-ra, ekkor hozzáadjuk a fenbendazol hatóanyagot, részecskeméret 50% kisebb mint 60 µm.

10 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%

10 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

80 tömeg% 2-oktil-dodekanol

A kapott keveréket gyorsjáratú Ultra Turrax típusú keverőben homogenizáljuk.

*12. példa*

A 11. példában leírtak szerint járunk el, a fenbendazol részecskemérete: 50% kisebb mint 60 µm.

7,5 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

7,50 tömeg% fenbendazol 99,98%

10 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

82,50 tömeg% 2-oktil-dodekanol

A kapott keveréket gyorsjáratú Ultra Turrax típusú keverőben homogenizáljuk.

*13. példa*

A 4. és 10. példában leírtak szerint járunk el, fenbendazol részecskemérete: 50% kisebb mint 60 µm.

10 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%

1 tömeg% <sup>R</sup>Texapon K12

24 tömeg% víz

1 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

64 tömeg% 2-oktil-dodekanol

Jól felvihető készítményt nyerünk.

*14. példa*

A 2-oktil-dodekanolban 140–150 °C hőmérsékleten alumínium-monosztearátot oldunk, 30 percig keverés közben ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd lehűtjük 50 °C-ra és hozzáadjuk a fenbendazolt, majd gyorsjáratú Ultra Turrax típusú keverőben homogenizáljuk. A fenbendazol részecskemérete: 50% kisebb mint 6 µm.

10 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%

1 tömeg% alumínium-monosztearát

89 tömeg% 2-oktil-dodekanol

Jól önthető szuszpenziót nyerünk.

*15. példa*

A 2-oktil-dodekanolban 140–150 °C hőmérsékleten 30 perc alatt keverés közben feloldjuk az alumínium-monosztearátot, majd a keveréket 100 °C-ra lehűtjük, hozzáadjuk a Span 60-at, majd 50 °C-on a fenbendazolt, mindkettőt keverés közben, végül a kapott keveréket gyorsjáratú Ultra Turrax típusú keverőben homogenizáljuk. A fenbendazol részecskeméret: 50% kisebb mint 6 µm.

10 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

10 tömeg% fenbendazol 99,98%

1 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

2,50 tömeg% alumínium-monosztearát

86,50 tömeg% 2-oktil-dodekanol

A fentiek szerint jól tárolható és jól önthető készítményt nyerünk.

*16. példa*

A 15. példában leírtak szerint járunk el, fenbendazol részecskeméret: 50% kisebb mint 6 µm

20 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

20 tömeg% fenbendazol 99,98%

1 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

1,5 tömeg% alumínium-monosztearát

77,5 tömeg% 2-oktil-dodekanol

*17. példa*

A 15. példában leírtak szerint járunk el, fenbendazol részecskeméret: 50 tömeg% kisebb mint 6 µm.

11,37 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

11,35 tömeg% fenbendazol 99,98% = 100 g/l

1,14 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

2,85 tömeg% alumínium-monosztearát

84,64 tömeg% 2-oktil-dodekanol

*18. példa*

8,53 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

8,53 tömeg% fenbendazol 99,98% = 75 g/l

1,14 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

2,85 tömeg% alumínium-monosztearát

87,48 tömeg% 2-oktil-dodekanol

*19. példa*

5,75 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

5,75 tömeg% fenbendazol 99,87% = 50 g/l

1,15 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

2,88 tömeg% alumínium-monosztearát

90,22 tömeg% 2-oktil-dodekanol

A 16–19. példák szerint nyert készítmények tárolhatósága igen jó mind a fázisátváltást, mind a hatóanyag stabilitást illetően, könnyen önthetők és ily módon pour-on készítményként alkalmazhatók.

**20. példa**

11,37 tömeg% fenbendazolt tartalmazó pour-on készítmény

11,37 tömeg% fenbendazol 99,98% = 100 g/l

2,30 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

1,70 tömeg% alumínium-monosztearát

84,62 tömeg% 2-oktil-dodekanol

A 15. példában leírtak szerint járunk el, a felhasznált fenbendazolt előzőleg spirál áramlású malomban addig őröltük, amíg a részecskék 50%-a a kisebb mint 2,8 µm-t elérte.

**21–26. példa**

A 11. példában leírtak szerint járunk el.

10 tömeg% féregirtó hatású vegyület (I. I. táblázat)

10 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

80 tömeg% 2-oktil-dodekanol

Tiabendazol felhasználásával 5 tömeg% alábbi készítményt állítunk elő:

5 tömeg% tiabendazol

10 tömeg% <sup>R</sup>Span 60

85 tömeg% 2-oktil-dodekanol

**I. táblázat**

Példa száma	Hatóanyag	Ált. képlet
21	oxibendazol	Ia
22	parbendazol	Ia

5

Példa száma	Hatóanyag	Ált. képlet
23	albendazol	Ia
24	mebendazol	Ia
25	tiabendazol	Ib
26	febantel	III

10

**Biológiai hatásosság**

A vizsgálatokat szarvasmarhákön végeztük, amelyeket a következő, a kérődzőknél leggyakrabban előforduló gyomor-bélrendszeri nematódákkal mesterségesen megfertőztünk:

Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Trichostrongylus colubriformis és Cooperia oncophora. A hatásosságot a féreg peték számának meghatározásával állapítottuk meg, amelyet a kezeletlen kontrollhoz viszonyítottunk. A kezelést a találmány szerinti készítményeknek az állatok hátvonalára való felvitelével végeztük a fertőzést követő 14. napon. Erre az időpontra a nematódák még fejletlenek voltak és különösen nehezen befolyásolhatók féregirtó szerekkel.

20

A vizsgálatokat a WAAVP (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology; Powers, K.G. és mtársai, Vet. Parasitol. (1982) 10, 265–284) előírásai szerint végeztük.

A következő II. táblázatban összefoglaljuk a kísérleti eredményeket.

25

**II. táblázat**

Fenbendazol tartalmazó tal. szerinti pour-on készítmények hatásossága éretlen stádiumú gyomor-bélrendszeri nematódák ellen szarvasmarhánál

Készítmény száma	Dózis mg/kg	Állatok száma	Lerakott peték %-os csökkenése a kontrollhoz viszonyítva			
			Ostertagia ostertagi	Trichostrongylus		Cooperia oncophora
				axei	colubriformis	
1	3,75	4	99	98	100	100
	7,50	4	72	94	100	94
2	3,75	4	98	99	98	100
	7,50	4	86	92	94	93
3	3,75	4	98	99	100	99
	7,50	4	99	100	100	100
peték száma a kontroll csoportnál (n = 9)			3922	480	132	274
4	7,50	3	–	–	100	99,8
5	7,50	3	78	88	100	100
6	7,50	3	91	80	100	100
7	7,50	3	36	–	99	99
8	7,50	3	60	20	98	100
9	7,50	3	99	100	100	100
peték száma a kontroll csoportnál (n = 3)			2610	260	1067	1957
10	7,50	7	99	99	100	99
11	7,50	7	98	99	99	99
peték száma a kontroll csoportnál (n = 7)			6753	649	479	2279

Készítmény száma	Dózis mg/kg	Állatok száma	Lerakott peték %-os csökkenése a kontrollhoz viszonyítva			
			Ostertagia ostertagi	Trichostrongylus		Cooperia oncophora
				axei	colubriformis	
11	5,0	7	82	92	100	99
	7,5	7	70	93	99	98
13	5,0	7	66	86	100	98
	7,5	7	91	99	99	99
14	5,0	7	68	97	99	99
	7,5	7	84	98	99	99
15	5,0	7	>80	>90	>98	>98
	7,5	7	>90	>95	>98	>98
peték száma a kontroll csoportnál (n = 7)			5763	490	1589	3867

Tájékoztató vizsgálatok érdekében vizsgáltuk a találmány szerinti, fenbendazol, oxibendazol, parbendazol, albendazol, mebendazol, tiabendazol és febantel tartalmazó találmány szerinti készítmények (20–25. előállítási példák) hatásosságát rágcsálóknál (*Meriones unguiculatus*) *Trichostrongylus colubriformis* esetén.

Az adagolás a következő volt: 0,2 ml állatonként, illetve 0,4 ml tiabendazol és emellett még 0,1 és 0,5 ml

fenbendazol. Ezt a mennyiséget az állatok leborotvált nyakszirtjére helyeztük. A felviteli hely lokalizálásával valamint az egyenkénti adagolással lehetőség volt annak megakadályozására, hogy a hatóanyagot az állatok lenyalják.

25 A kapott eredményeket a III. táblázatban foglaljuk össze.

### III. táblázat

A találmány szerinti pour-on készítmény hatása rágcsálóknál (*Meriones unguiculatus*) *T. colubriformis* esetén

Hatóanyag	Előáll. pld.	Konc.	Felvitt menny. (ml/állat)	Dózis mg/kg	Peték	Állatok	Hatás %
Fenbendazol	11	10%	0,2	ca. 300	0	11	100
Fenbendazol	11	10%	0,1	ca. 150	0	5	100
Fenbendazol	11	10%	0,05	ca. 75	0	4	100
Albendazol	23	10%	0,2	ca. 300	0	5	100
Febantel	26	10%	0,2	ca. 300	0	5	100
Mebendazol	24	10%	0,2	ca. 300	0	5	100
Oxibendazol	21	10%	0,2	xa. 300	0	5	100
Parbendazol	22	10%	0,2	ca. 300	0	5	100
Tiabendazol	25	5%	0,4	ca. 300	0	5	100
Kezelés nélk. kontroll	–	–	–	–	67	9	–

### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás főlegirító hatású, hatóanyagként valamely benzimidazol-, benzotiazol- vagy pro-benzimidazol-vegyületet tartalmazó pour-on készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a finom eloszlású hatóanyagot 5–95 t% penetrációt elősegítő szerben 0,5–30 t% segédanyag, előnyösen emulgeátor, nedvesítőszer és/vagy diszpergálószer és 3–60 t% habzágátló jelenlétében diszpergáljuk és a kapott diszperziót a kívánt adagolási formára alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy 0,05–30 µm közötti részecskeméretű hatóanyagot alkalmazunk.

3. Az 1–2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hatóanyagot 1–60 tömeg%, előnyösen 5–20 tömeg% mennyiségben alkalmazzuk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként fenbendazol alkalmazunk.

