

(19) DANMARK

(11) **DK 176371 B1**



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.[®]: **A 01 N 25/04 (2006.01)** **A 01 N 43/90 (2006.01)** **A 61 K 9/107 (2006.01)**
A 61 K 31/365 (2006.01)

(21) Patentansøgning nr: **PA 2004 02028**

(22) Indleveringsdag: **2004-12-30**

(24) Løbedag: **2004-12-30**

(41) Alm. tilgængelig: **2006-07-01**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2007-10-08**

(73) Patenthaver: **Cheminova A/S, P.O.Box 9, 7620 Lemvig, Danmark**

(72) Opfinder: **Morten Pedersen, Frejasvej 125, 7620 Lemvig, Danmark**
Henriette Sie Woldum, Storegade 34 C, 2. tv, 7620 Lemvig, Danmark

(74) Fuldmægtig: **Internationalt Patent-Bureau A/S, Rigsgade 11, 1316 København K, Danmark**

(54) Benævnelse: **Olie-i-vand-formulering af avermectiner, fremgangsmåde til fremstilling af en olie-i-vand-formulering af avermectiner samt anvendelse deraf**

(56) Fremdragne publikationer:

(57) Sammendrag:

Olie i vand-emulsionsformuleringer (EW) af avermectiner baseret på phthalater som organisk opløsningsmiddel og anvendelse af sådanne formuleringer til skadedyrsbekæmpelse.

Den foreliggende opfindelse angår olie-i-vand-emulsionsformuleringer (EW) af avermectiner baseret på phthalater som organisk opløsningsmiddel, fremgangsmåde til fremstilling af olie-i-vand-formuleringer af avermectiner og anvendelsen af sådanne formuleringer til skadedyrsbekæmpelse.

Baggrund

Abamectin er en forbindelse tilhørende den velkendte klasse af avermectiner, som er en gruppe af makrocycliske forbindelser afledt af fermenteringsprodukter fra en stamme af *Streptomyces avermitilis*, der besidder stærke ormebekæmpende og insekticide aktiviteter. De individuelle avermectiner, enten naturligt afledt eller fremstillet ved syntetiske metoder, er sædvanligvis blandinger af op til 8 hovedkomponenter benævnt A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a}, B_{2b} i forskellige forhold. For eksempel er Abamectin en blanding af de to tæt strukturelt forbundne komponenter benævnt B_{1a} og B_{1b} sædvanligvis i et 80:20 forhold, hvorimod den aktive forbindelse kendt som Aversectin C ydermere omfatter yderligere komponenter ud over dem i Abamectin.

Abamectin er kommercielt tilgængelig i form af emulgerbare koncentrationer (EC), det vil sige formuleringer, hvor det aktive stof er emulgeret i et organisk opløsningsmiddel. Ud fra et miljømæssigt synspunkt er sådanne formuleringer imidlertid ikke ønskelige på grund af den store mængde af organisk opløsningsmiddel, der anvendes. Derudover gør EC-produktet omfattende Abamectin, der sælges under varemærket Vertimec, brug af N-methyl-2-pyrrolidon, som mistænkes for at være teratogent. Det ville således være ønskeligt at tilvejebringe det aktive stof i en mere miljømæssig og brugervenlig form, fx at erstatte det organiske opløsningsmiddel fuldstændigt eller delvist med vand. Sådanne præparater er også attraktive ud fra et økonomisk synspunkt.

Olie-i-vand-formuleringer reducerer den anvendte mængde af opløsningsmiddel betydeligt, men som beskrevet af Mosin *et al* (Russian Journal of Ecology, Bind 29, nr. 2 1998, s. 127-129) har Aversectin C

eksempelvis en tendens til at nedbrydes betydeligt over tid i nærvær af vand, og der observeres en endnu hurtigere nedbrydning, hvis det udsættes for lys som beskrevet af Wislocki *et al* i *Ivermectin and Abamectin*, Cambell, W.C.; Red., New York: Springer-Verlag, 1989, især s. 184-5 185.

I europæisk patentpublikationsnr. EP 1210877-A1 og PCT publikationsnr. WO 02/43488-A1 foreslås det at formulere forskellige insekticider, især pyrethroider, som olie-i-vand-emulsioner under anvendelse af et eller flere opløsningsmidler fra gruppen af estere af alifatiske monocarboxylsyrer, estere af alifatiske dicarboxylsyrer, estere af aromatiske monocarboxylsyrer, estere af aromatiske dicarboxylsyrer og tri-n alkylphosphater, et emulgatorsystem omfattende et eller flere anioniske overfladeaktive midler og to eller flere non-ioniske overfladeaktive midler, og et eller flere filmdannende midler/fortykkingsmidler, og vand. Sådanne præparater siges at være stabile, men der er ikke fundet nogen lære omkring stabiliteten af det aktive stof (de aktive stoffer) i sig selv i beskrivelserne.

PCT publikationsnr. WO 95/31898-A1 beskriver formuleringer af forskellige insekticider, især pyrethroider, som olie-i-vand-emulsioner under anvendelse af et eller flere opløsningsmidler fra gruppen af estere af phthalater eller fedtsyreestere afledt af vegetabiliske olier, og en vandig fase omfattende et silicaderivat. Det foreslås imidlertid ikke, at sammensætningerne har en fordelagtig virkning på stabiliteten af det aktive stof (de aktive stoffer) i sig selv.

I US patent nr. 5,227,402 er der beskrevet vandige mikroemulsionsformuleringer af Abamectin (fx. eksempel 11). Selvom formuleringerne siges at være stabile, er der ikke fundet nogen lære omkring stabiliteten af det aktive stof i sig selv i beskrivelserne. Derudover omfatter den eksemplificerede anvendelse af cyclohexanon som organisk opløsningsmiddel en fare for miljøet.

Derudover kræver mikroemulsioner anvendelse af store mængder af overfladeaktive midler for at sikre stabilitet af nanomikrodråberne i den vandige fase, og så store mængder af overfladeaktivt middel har en tendens til at øge risikoen for hudgennemtrængning og omfatter som

5 sådan en fare under håndtering. Mens mikroemulsioner helt igennem forekommer som værende transparente eller halvtransparente præparater med oliemikrodråber sædvanligvis i størrelsesordenen 10-200 nm, er olie-i-vand-emulsioner ikke-transparente, og oliemikrodråberne er i størrelsesordenen 1-20 µm.

10

I europæisk patent beskrivelse nr. EP 45655-A2 er der tilvejebragt stabile mikroemulsioner af Ivermectin egnet til parental eller oral administration under anvendelse af co-opløsningsmidler valgt blandt glycerolformal, propylenglycol, glycerin eller polyethylenglycol. Mikroemulsionerne kan yderligere stabiliseres med inklusion af et eller flere substrater valgt blandt benzylalkohol, lidocain, et paraben eller cholin.

15

Det har nu overraskende vist sig, at EW-formuleringer af avermectiner med signifikant stabilisering af avermectinforbindelsen i sig selv kan fremstilles baseret på phthalater som organisk opløsningsmiddel.

20

Beskrivelse af opfindelsen

I ét aspekt af den foreliggende opfindelse er der tilvejebragt olie-i-vand-emulsionsformuleringer (EW) omfattende

25

- a) et eller flere aktive pesticidstoffer valgt blandt avermectiner
- b) et eller flere organiske opløsningsmidler valgt blandt phthalater
- c) et emulgatorsystem omfattende et eller flere overfladeaktive midler
- d) vand

30

Formuleringerne ifølge opfindelsen tilvejebringer en signifikant stabilisering af de aktive stoffer sammenlignet med olie-i-vand-formuleringer omfattende avermectiner ifølge kendt teknik og bibeholder fordelene ved olie-i-vand-emulsioner. Derudover reducerer formuleringerne

mærkbart nedbrydningen af avermectinet (avermectinerne), også når de udsættes for lys.

Som sådan tilvejebringer den foreliggende opfindelse en fremgangsmåde til stabilisering af avermectiner i olie-i-vand-emulsionsformuleringer under anvendelse af ovenstående sammensætning. Formuleringerne til-
5 tilvejebringer fortrinsvis stabilisering af avermectinet (avermectinerne) i en sådan grad, at mindre end 5%, mere foretrukket 3%, af den oprindelige koncentration af avermectinet (avermectinerne) er blevet nedbrudt, når formuleringerne har været opbevaret ved 54°C i 14 dage, el-
10 ler mindre end 10%, mere foretrukket 5%, af den oprindelige koncentration af avermectinet (avermectinerne) er blevet nedbrudt, når formuleringerne har været opbevaret ved 70°C i 14 dage.

Avermectinet (avermectinerne) er fx. valgt blandt Abamectin, Aversectin C, Doramectin, Emamectin (eventuelt i form af dets benzoatsalt),
15 Eprinomectin, Ivermectin og Selamectin og især valgt blandt Abamectin, Aversectin C, Ivermectin og Emamectin (eventuelt i form af dets benzoatsalt), hvor Abamectin er det mest foretrukne valg.

For så vidt angår denne opfindelse er alle procenter udtrykt heri vægt%,
20 med mindre andet specifikt er angivet.

Koncentrationen af avermectinet er generelt mellem 0,001 og 30%, fortrinsvis 0,1 og 10% og mere foretrukket 1 og 5%.

25 Phthalatet (phthalaterne), der anvendes som organisk opløsningsmiddel, er valgt blandt dialkyl- eller alkylarylesterne af 1,2-benzendicarboxylsyrer (underforstået at alkyl- eller alkylarylgrupperne kan være ens eller forskellige og alkylgrupperne ligekædede eller forgrenede) og omfatter diethylhexylphthalat, ethylhexylphthalat, dimethylphthalat, diethyl-
30 phthalat, butylbenzylphthalat, dibutylphthalat, diisononylphthalat og dioctylphthalat. Foretrukket er dimethylphthalat, diethylphthalat og diisononylphthalat og især diethylphthalat.

Mængden af phthalat er generelt mellem 10 og 60%, fortrinsvis 20-50%.

Emulgatorsystemet omfattende et eller flere overfladeaktive midler er valgt blandt anioniske, kationiske, non-ioniske, zwitterioniske og polymere overfladeaktive midler eller blandinger deraf.

- 5 Eksempler på egnede anioniske overfladeaktive midler omfatter alkali-, jordalkali- eller ammoniumsalte af fedtsyrerne, såsom kaliumstearat, alkylsulfater, alkylethersulfater, alkylsulfonater eller iso-alkylsulfonater, alkylbenzensulfonater, såsom natriumdodecylbenzenesulfonat, alkyl-
10 naphthalensulfonater, alkylmethylestersulfonater, acylglutamater, alkylsulfosuccinater, sarcosinater såsom natriumlauroylsarcosinat, taurater eller ethoxylerede og phosphorylerede styryl-substituerede phenoler. Eksempler på egnede kationiske overfladeaktive midler omfatter halo-
genider eller alkyltrimethylammoniumalkylsulfater, alkylpyridiniumhalo-
genider eller dialkyldimethylammoniumhalogenider eller dialkyldimethyl-
15 ammoniumalkylsulfater. Eksempler på egnede non-ioniske overfladeaktive midler omfatter alkoxylerede animalske eller vegetabiliske fedtstoffer og olier, såsom majsolieethoxylater, ricinusolieethoxylater, talofed-
ethoxylater, glycerolestere, såsom glycerolmonostearat, fedtalkoholal-
koxylater og oxoalkoholalkoxylater, fedtsyrealkoxylater, såsom oliesy-
20 reethoxylater, alkylphenolalkoxylater, såsom isononylphenolethoxylater, fede aminalkoxylater, fedtsyreamidalkoxylater, sukkeroverfladeaktive midler, såsom sorbitanfedtsyreestere (sorbitanmonooleat, sorbi-
tantristearat), polyoxyethylensorbitanfedtsyreestere, alkylpolyglycosi-
der, ethoxylerede styryl-substituerede phenoler, N-alkylgluconamider,
25 alkylmethylsulfoxider, alkyl-dimethylphosphinoxider, såsom tetradecyl-
dimethylphosphinoxid.

Eksempler på egnede zwitterioniske overfladeaktive midler omfatter alkylbetainer, alkylamidobetainer, amino-propionater, aminoglycinater, imidazoliumbetainer og sulfobetainer.

- 30 Eksempler på polymere overfladeaktive midler omfatter di-, tri- eller multiblokpolymerer af (AB)_x-, ABA- og BAB-typen, såsom polyethylenoxidblokpolypropylenoxid, polystyrenblokpolyethylenoxid, AB Graft-

polymerer, såsom polymethacrylat Graft-polyethylenoxid eller polyacrylat Graft-polyethylenoxid.

De nævnte overfladeaktive midler er alle kendte forbindelser.

Mængden af overfladeaktivt middel i formuleringerne er generelt mellem
5 0,1-20%, fortrinsvis mellem 0,5-15% og mere foretrukket mellem 1-10%.

Det er foretrukket som emulgatorsystem at anvende et eller flere overfladeaktive midler valgt blandt anioniske overfladeaktive midler, mere foretrukket ethoxylerede og phosphorylerede styryl-substituerede phenoler og alkylethersulfater.
10

Yderligere eventuelle hjælpestoffer som kan være indbefattet i enten den organiske eller vandige fase (afhængigt af opløselighed) omfatter co-opløsningsmidler, pH-regulerende midler, fortykningsmidler, filmdannende midler, antifrysemidler, konserveringsmidler, antiskumnings- og afskumningsmidler, stabilisatorer, spredemidler, klæbemidler, befugtningsmidler, strukturmidler, UV-beskyttelsesmidler og et eller flere yderligere insekticider. Sådanne hjælpestoffer er generelt kendt inden for formuleringskemien, og selvom en specifik bestanddel klassificeres
15 som værende inden for én kategori, kan den godt opfylde formålet med en hvilken som helst af de andre.
20

Egnede co-opløsningsmidler omfatter mineralske olier og vegetabiliske olier, fx. avocadoolie, kokosolie, rapsfrøolie, majsolie, sesamolie, olivenolie, sojabønneolie, palmeolie, vindrukerneolie, mandelolie, hørfrøolie, jordnøddeolie, valnøddeolie, tallolie, tidselfrøolie, hvedekimolie, solsikkeolie, valmuefrøolie, bomuldsfrøolie, persic-olie, abrikoskerneolie, jojobaolie, ricinusolie og sesamolie.
25

De pH-regulerende midler omfatter både syrer og baser af den organiske eller uorganiske type. Egnede pH-regulerende midler omfatter organiske syrer og alkalimetallforbindelser. De organiske syrer omfatter sådanne som citron-, æble-, adipin-, kanel-, fumar-, malein-, rav- og vinsyre, og mono-, di-, eller tribasiske salte af disse syrer er egnede orga-
30

- niske syresalte. Egnede salte af disse syrer er de opløselige eller smeltelige salte og omfatter de salte, hvor en eller flere sure protoner er erstattet med en kation, såsom natrium, kalium, calcium, magnesium og ammonium. Alkalimetallforbindelser omfatter hydroxider af alkalimetaller, såsom natriumhydroxid og kaliumhydroxid, carbonater af alkalimetaller, såsom natriumcarbonat og kaliumcarbonat, hydrogencarbonater af alkalimetaller, såsom natriumhydrogencarbonat, og alkalimetallphosphater, såsom natriumphosphat.
- 5
- 10 Mængden af tilsætning af pH-regulerende midler til sammensætningen er valgfri, men det har vist sig, at pH-værdien af emulsionerne, dvs. inden fortynding, til en vis grad har indflydelse på stabiliteten af avermectinet, og de valgfrie pH-regulerende midler er hensigtsmæssigt til stede i mængder til at sikre en pH-værdi af emulsionerne fra 3 til 10, fortrins-
- 15 vis 4-9 og endnu mere foretrukket 5-8. Man behøver imidlertid ikke nødvendigvis at tilsætte pH-regulerende midler, eftersom emulgatorsystemet i sig selv eller de eventuelle hjælpestoffer, afhængigt af valg af komponenter, kan sikre, at pH-værdien er inden for det foretrukne område.
- 20
- Fortykningsmidler og filmdannende midler omfatter stivelser, gummier, casein og gelatine, polyvinylpyrrolidoner, polyethylen og polypropylen-glycoler, polyacrylater, polyacrylamider, polyethyleniminer, polyvinylalkoholer, polyvinylacetater og methyl-, hydroxyethyl- og hydroxypropyl-
- 25 celluloser og derivater deraf.
- Eksempler på antifrysemidlet omfatter ethylenglycol, diethylenglycol, propylenglycol og lignende.
- 30 Typiske konserveringsmidler omfatter methyl- og propylparahydroxybenzoat, 2-brom-2-nitro-propan-1,3-diol, natriumbenzoat, formaldehyd, glutaraldehyd, O-phenylphenol, benzisothiazolinoner, 5-chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on, pentachlorphenol, 2,4-dichlorbenzylalkohol og sorbinsyre og derivater deraf.

Foretrukne anti-skumnings- og afskumningsmidler er silikonebaserede forbindelser, fx polyalkylsiloxaner.

- 5 Det valgfrie yderligere insekticid (herunder acaricider og nematicider) kan med fordel indbefattes, for eksempel til udvidelse af virkningspektret eller til at forhindre opbygningen af resistens. Egnede eksempler på sådanne yderligere insekticider er fx:
- acephat, acetamiprid, acrinathrin, alanycarb, aldicarb, alphamethrin,
 10 amitraz, azadirachtin, azinphos, azocyclotin,
Bacillus thuringiensis, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, betacyfluthrin, bifenazat, bifenthrin, bistrifluron, BPMC, brofenprox, bromophos, bufencarb, buprofezin, butocarboxin, butylpyridaben,
 cadusafos, carbaryl, carbofuran, carbophenothion, carbosulfan, cartap,
 15 chloethocarb, chlorethoxyfos, chlorfenapyr, chlorfenvinphos, chlorflua-
 zuron, chlormephos, chlorpyrifos, chromafenozid, cis-resmethrin,
 clothianidin, clocythrin, clofentezin, cyanophos, cycloprothrin, cyfluthrin,
 cyhalothrin, cyhexatin, cypermethrin, cyromazin,
 deltamethrin, demeton, difenthiuron, diazinon, dichlofenthion, dichlor-
 20 vos, dicliphos, dicrotophos, diethion, diflubenzuron, dimethoat, di-
 methylvinphos, dinotefuran, dioxathion, disulfoton,
 edifenphos, esfivalerat, ethiofencarb, ethion, ethofenprox, ethopro-
 phos, etoxazol, etrimphos,
 fenamiphos, fenzaquin, fenbutatinoxid, fenitrothion, fenobucarb, fe-
 25 nothiocarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenpyrad, fenpyroximat,
 fenthion, fenvalerat, fipronil, flonicamid, fluazinam, fluazuron, flucyclo-
 xuron, flucythrinat, flufenoxuron, flufenprox, fluvalinat, fonophos, for-
 mothion, fosthiazat, fubfenprox, furathiocarb,
 gamma-cyhalothrin,
 30 HCH, heptenophos, hexaflumuron, hexythiazox,
 imidacloprid, indoxacarb, iprobenfos, isazophos, isofenphos, isoprocarb,
 isoxathion,
 lambda-cyhalothrin, lufenuron,

- malathion, mecarbam, mevinphos, mesulfenphos, metaldehyd, methacrifos, methamidophos, methidathion, methiocarb, methomyl, methoxyfenzid, metolcarb, milbemectin, monocrotophos, moxidectin, naled, nitenpyram,
- 5 omethoat, oxamyl, oxydmethon M, oxydprofos, parathion A, parathion M, permethrin, phenthoat, phorat, phosalon, phosmet, phosphamidon, phoxim, pirimicarb, pirimiphos, profenofos, promecarb, propaphos, propoxur, prothiofos, prothoat, pymetrozin, pyrachlophos, pyridaphenthion, pyresmethrin, pyrethrum, pyridaben, pyrimidifen, pyriproxifen,
- 10 quinalphos, salithion, sebufos, silafluofen, spinosad, spiroadiclofen, sulfotep, sulprofos, tebufenozid, tebufenpyrad, tebupirimiphos, teflubenzuron, tefluthrin, temephos, terbam, terbufos, tetrachlorvinphos, thiacloprid, thiafenox,
- 15 thiamethoxam, thiodicarb, thiofanox, thiomethon, thionazin, thuringiensin, tralomethrin, triarathen, triazophos, triazuron, trichlorfon, triflumuron, trimethacarb, vamidothion, XMC, xylylcarb, zetamethrin.

20

Det foretrækkes at inkludere et eller flere insekticider valgt blandt de naturlige eller syntetiske pyrethroider fx som fundet ovenfor og især valgt blandt acrinathrin, cypermethrin, cyfluthrin, cyhalothrin, deltamethrin, fenvalerat og tefluthrin, herunder en hvilken som helst af de

25 tidligere nævnte forbindelser i sin delvist eller helt adskilte isomerform. Særligt foretrukket er acrinathrin.

Erstatningen af det yderligere insekticid og/eller yderligere tilsætning af andre kendte aktive forbindelser, såsom herbicider, fungicider, gødningsmidler eller vækstregulatorer, er også mulig.

30

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde til fremstilling af en olie-i-vand-emulsionsformulering som beskrevet heri omfattende trinnene:

- a) fremstilling af en organisk fase omfattende phthalatet (phthalaterne), avermectinet (avermectinerne) og eventuelt yderligere hjælpestoffer i den organiske fase,
- b) fremstilling af en vandig fase omfattende vand, emulgatorsystemet og eventuelt yderligere hydrofile hjælpestoffer,
- c) blanding af den organiske fase og den vandige fase under omrøring til opnåelse af en olie-i-vand-emulsion.

Som fagmanden let vil forstå, er rækkefølgen af tilsætning af de forskellige stoffer, der anvendes i både den organiske og vandige fase, af mindre betydning. Dette gælder også rækkefølgen for kombineret af den organiske fase med den vandige fase. Nogle af de eventuelle hjælpestoffer kan endda tilsættes efter blanding af den organiske og vandige fase. En fagmand vil yderligere forstå, at et hvilken som helst af en række apparater kan anvendes til gennemførelse af blandingstrinnet. Der kræves ikke intensiv homogenisering. I alle ovenstående trin kan der påføres varme for at lette dannelsen af en homogen fase.

Opfindelsen angår yderligere anvendelsen af olie-i-vand-emulsionsformuleringer som beskrevet heri til ikke-terapeutisk skadedyrsbekæmpelse, hvor anvendelsen omfatter påføring af emulsionen, fortrinsvis i fortyndet form (fx vandig fortyndet form), på skadedyr eller på planter, jord, overflader og lignende, der er angrebet af skadedyr eller har sandsynlighed for at blive indtaget af skadedyr. Mens sådan anvendelse generelt er rettet mod at beskytte afgrøder mod skadedyr, udgør andre anvendelser også en del af den foreliggende opfindelse fx husholdningsanvendelser og veterinære anvendelser herunder skadedyrsbekæmpelse på kæledyr. Ved anvendelse i afgrødebeskyttelse kan formuleringerne ifølge den foreliggende opfindelse anvendes til at bekæmpe skadedyr, såsom for eksempel bladlus, mider, blodmider, nematoder, acarinae, kakerlakker, myrer og lignende.

Formuleringerne ifølge opfindelsen viser bioeffektivitet, der er sammenlignelig med den af sædvanlige EC-formuleringer, men undgår på sam-

me tid anvendelsen af store mængder farlige organiske opløsningsmidler og er som sådan mere miljø- og brugervenlige. Derudover reducerer formuleringerne mærkbart nedbrydningen af avermectinet (avermectinerne), også når det (de) udsættes for lys.

5

Formuleringerne ifølge opfindelsen har de følgende karakteristika: En volumenoverfladegennemsnitsdiameter i intervallet 1-20 μm , fortrinsvis 1-10 μm , ingen tydelig lugt, højt flammepunkt og er hvide og frit flydende (200-55000 cP, fortrinsvis 200-25000 cP afhængigt af den særlige sammensætning af formuleringen) efter fremstilling.

10

Mens koncentrerede formuleringer er mere foretrukket som kommercielt tilgængelige varer, benytter slutforbrugeren som regel fortyndede sammensætninger. Sådanne sammensætninger er en del af den foreliggende opfindelse.

15

Opfindelsen er illustreret med de følgende eksempler, som er tilvejebragt udelukkende for beskrivende formål og ikke bør betragtes som værende begrænsende:

20

Eksempel 1

1,90g Abamectin (94,55%) opløses i 25g dimethylphthalat, og en samlet mængde på 6,8g konserveringsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmiddel og co-opløsningsmiddel tilsættes og opløses. 73,3g vandig fase bestående af et buffermiddel, en anionisk emulgator (1,5% vægt/vægt af emulsionen) og vand fremstilles. Emulgeringen udføres på én af to måder, der begge resulterer i en olie-i-vand-emulsion med sammenlignelig elektrisk ledningsevne og volumenoverfladegennemsnitsdiameter af emulsionsmikrodråberne. 1) Under kraftig omrøring (3000-4000 rpm) tilsættes den vandige fase til den organiske fase, og omrøring fortsættes, indtil volumenoverfladegennemsnitsdiameteren er i intervallet 1-20 μm . 2) Under kraftig omrøring (3000-4000 rpm) tilsættes den organiske fase til den vandige fase, og omrøring fortsættes, indtil volumenoverfladegennemsnitsdiameteren er i intervallet 1-20 μm . Regulering af pH og

25

30

viskositet foretages, når det er relevant, efter emulgeringsprocessen. Præparaterne fremkommer som hvide ikke-transparente emulsioner.

Eksempel 2

- 5 Abamectin 18 g/l olie-i-vand-emulsioner indeholdende forskellige oliefaser blev fremstillet i overensstemmelse med fremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 under anvendelse af inerte stoffer af bedste kvalitet og en optimal kombination af emulgeringsmidler i hver fremstillet emulsion. Kun den nødvendige mængde af organiske opløsningsmidler blev anvendt for at holde Abamectinet opløst i oliefasen. Omrøringshastigheden i løbet af emulsionsdannelsen blev reguleret, således at volumenoverfladegennemsnitsdiameteren var i intervallet 1-20 μm efter fremstilling. Mens eksempler A og B i tabel 1 er udarbejdet ifølge opfindelsen, er eksempler C til K komparative.

Tabel 1

Stof	Stoffunktion	Eksempel nr.					
		A	B	C	D	E	F
Abamectin	Aktivt stof	1,64	1,61	1,66	1,46	1,94	1,621
Diethylphthalat	Opløsningsmiddel	30,7					
Diisononylphthalat	Opløsningsmiddel		23-47				
Teknisk malathion	Opløsningsmiddel			30			
N-methylpyrrolidon	Opløsningsmiddel				3,5	4,2	
Octanol	Opløsningsmiddel				3,9		
Norpar 15 (mineralsk olie)	Co-opløsningsmiddel				10	0,9	
Agnique ME 890 G (methyleret fedtsyre)	Opløsningsmiddel						
1-hexanol	Opløsningsmiddel					4,2	
Genagen 4296 (dimethylamid af fedtsyre)	Opløsningsmiddel						30,7
Shell fluid 2613 (mineralolie)	Co-opløsningsmiddel	16	6				
Propylenglycol	Antifrysemiddel	1,6	1,5	7,4			16
Soprophor FLK (anionisk)	Emulgator						1,6
Emulgatorbland. I (an- og non-ionisk blanding)	Emulgator						
LFH (anionisk)	Emulgator				0,72		
Phenylsulphonat CA (anionisk)	Emulgator				1,1	6,7	
Emulgator bland. II (an- og non-ionisk blanding)	Emulgator					0,18	
BHT (2,6-di-tert-butyl-4-methylphenol)	Stabilisator						
Hydrogenperoxid	Stabilisator			0,4			
Rhodopol 23 (xanthangummi)	Fortykkelsesmiddel	0,22	0,21				0,22
Carbopol 980 (polyacrylsyre)	Fortykkelsesmiddel			0,4			
Sipernat S22 (et silica)	Struktur	1,5					1,5
Van gel 4% opløsning (ler)	Struktur	6,25					6,25
Propylparahydroxybenzoat	Konserveringsmiddel	0,1	0,09				0,1
Citronsyredehydrat	pH-regulerende middel	0,1	0,09	0,28			0,1
Agrimer AL 10 (PVP-derivat)	Klæbemiddel	0,5	0,5				0,5
Rhodorsil 426R og Rhodorsil 416 (silikoneolie)	Afskumningsmiddel	0,25					0,25
Vand op til		100	100	100	100	100	100
pH af emulsion		4,0	3,2	5,0	2,5	6,7	4,2
Abamectinindhold efter lagring i 14 dage ved 54°C		1,61 (98,2)	1,58 (gnsn.) (98,1)	1,48 (89)	0,03 (2)	1,59 (82)	1,506 (92,9)

Værdier i () står for den resterende del aktivt stof efter lagring udtrykt som procent af oprindelig koncentration.

Tabel 1 (fortsat)

Stof	Stoffunktion	Eksempel nr.					
		G	H	I	J	K ¹	
Abamectin	Aktivt stof	1,575	1,67	1,627	1,21	1,80	
Genagen 4166 (dimethylamid af fedtsyre)	Opløsningsmiddel	30,7					
Agsolex 8 (N-octylpyrrolidon)	Opløsningsmiddel		30,7				
Agsolex 12 (N-dodecylpyrrolidon)	Opløsningsmiddel			30,7			
Agnique? ME 890 G (methyleret fedtsyre)	Opløsningsmiddel				7		
Diisopropylbiphenyl	Opløsningsmiddel				3,8		
Propylenglycol	Antifrysemiddel	16	16	16			
LFH (anionisk)	Emulgator				1,0		
Phenylsulphonat CA (anionisk)	Emulgator				0,8		
Soprophor FLK (anionisk)	Emulgator	1,6	1,6	1,6			
Rhodopol 23 (xanthangummi)	Fortykkelsesmiddel	0,22	0,22	0,22			
Sipernat S22 (et silica)	Struktur	1,5	1,5	1,5			
Van gel 4% opløsning (ler)	Struktur	6,25	6,25	6,25			
Propylparahydroxybenzoat	Konserveringsmiddel	0,1	0,1	0,1			
Citronsyredehydrat	pH-regulerende middel	0,1	0,1	0,1			
Agrimer AL 10 (PVP-derivat)	Klæbemiddel	0,5	0,5	0,5			
Rhodorsil 426R og Rhodorsil 416 (silikoneolie)	Afskumningsmiddel	0,25	0,25	0,25			
Vand op til		100	100	100	100		
pH af emulsion		4,3	4,2	4,0	2,7		
Abamectinindhold efter lagring i 14 dage ved 54°C		1,467 (93,1)	1,505 (90,1)	1,485 (91,3)	0,09 (7,4)	(>97)	

¹ Eksempel K står for kommerciel Abamectin 18 g/l EC-formulering.

Eksempel 3

Olie-i-vand-emulsioner af Abamectin som aktivt stof og dimethylphthalat som organisk opløsningsmiddel fremstilles som beskrevet i eksempel 1 med et antal pH-værdier, og stabiliteten af det aktive stof i accelererede lagingsforsøg ved 54°C og 70°C i 14 dage bestemmes, se tabel 2. Sammensætningen af den undersøgte emulsion er som følger: 1,68% Abamectin, 23,4% dimethylphthalat, 5,6% co-opløsningsmiddel (Shell fluid 2613), 0,86% konserveringsmiddel, antiskumningsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmiddel og citronsyre, 1,5% anionisk emulgator (Soprophor FLK) og vand op til 100%. pH reguleres ved anvendelse af NaOH.

Tabel 2

Accelererede stabilitetsdata for Abamectin olie-i-vand under anvendelse af dimethylphthalat som organisk opløsningsmiddel ved forskellige pH-værdier.

pH	Oprindeligt indhold af Abamectin (% vægt/vægt)	Indhold af abamectin efter lagring i 14 dage ved 54°C I parentes % af resterende Abamectin	Indhold af abamectin efter lagring i 14 dage ved 70°C I parentes % af resterende Abamectin
3,33*	1,71	1,58 (92,4)	1,40 (81,9)
5,15	1,71	1,64 (95,9)	1,59 (93,0)
6,01	1,73	1,67 (96,5)	1,62 (93,6)
7,19	1,69	1,68 (99,4)	1,66 (98,2)
8,02	1,68	1,68 (100)	1,68 (100)

*pH ikke reguleret efter emulgering

Stabiliteten af det aktive stof i den fremstillede EW-formulering forøges ved regulering af pH, hvilket resulterer i et acceptabelt niveau af nedbrydning på mindre end 2% ved pH 7 og pH 8, selv for lagring ved 70°C i 14 dage. For lagring ved 54°C behøver pH-værdien kun reguleres til pH 5 til opnåelse af denne forbedring i stabilitet.

Eksempel 4

Olie-i-vand-emulsioner af Abamectin som aktivt stof og diethylphthalat som organisk opløsningsmiddel fremstilles som beskrevet i eksempel 1 med et antal pH-værdier, og stabiliteten af det aktive stof ved accelereret lagring ved 54°C og 70°C i 14 dage bestemmes, tabel 3. Sammensætningen af den undersøgte emulsion er som følger: 1,7% Abamectin, 23,4% diethylphthalat, 5,6% co-opløsningsmiddel (Shell fluid 2613),

0,86% konserveringsmiddel, antiskumningsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmiddel og citronsyre, 1,5% anionisk emulgator og vand op til 100%. pH reguleres med NaOH.

5 Tabel 3

Accelererede stabilitetsdata for Abamectin olie-i-vand-formuleringer under anvendelse af diethylphthalat som organisk opløsningsmiddel ved forskellige pH-værdier.

pH	Oprindeligt indhold af Abamectin (% vægt/vægt)	Indhold af Abamectin efter lagring i 14 dage ved 54°C I parentes % af resterende Abamectin	Indhold af Abamectin efter lagring i 14 dage ved 70°C I parentes % af resterende Abamectin
3,34*	1,70	1,52 (89,4)	1,38 (81,2)
5,00	1,70	1,65 (97,1)	1,59 (93,5)
5,95	1,67	1,67 (100)	1,63 (97,6)
7,04	1,72	1,70 (98,8)	1,67 (97,1)
8,05	1,71	1,69 (98,8)	1,66 (97,1)

*pH ikke reguleret efter emulgering

- 10 Stabiliteten af det aktive stof i den fremstillede EW-formulering forøges ved regulering af pH, hvilket resulterer i et acceptabelt niveau af nedbrydning på mindre end 3% ved pH 6 og over, selv for lagring ved 70°C i 14 dage. For lagring ved 54°C behøver pH-værdien kun reguleres til pH 5 til opnåelse af denne forbedring i stabilitet.

15

Eksempel 5

- Olie-i-vand-emulsioner af Abamectin som aktivt stof og diisononylphthalat som organisk opløsningsmiddel fremstilles som beskrevet i eksempel 1 med et antal pH-værdier, og stabiliteten af det aktive stof ved accelereret lagring ved 54°C og 70°C i 14 dage bestemmes (tabel 4). Sammensætningen af den undersøgte emulsion er som følger (% vægt/vægt): 0,70% Abamectin, 43,9% diisononylphthalat, 5,6% copløsningsmiddel (Shell fluid 2613), 0,86% konserveringsmiddel, antiskumningsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmiddel og citronsyre, 1,5% anionisk emulgator og vand op til 100%. pH reguleret under anvendelse af NaOH.
- 20
- 25

Tabel 4

Accelererede stabilitetsdata for Abamectin olie-i-vand-formuleringer under anvendelse af diisononylphthalat som organisk opløsningsmiddel ved forskellige pH-værdier.

pH	Oprindeligt indhold af Abamectin (% vægt/vægt)	Indhold af abamectin efter lagring i 14 dage ved 54°C I parentes % resterende Abamectin	Indhold af abamectin efter lagring i 14 dage ved 70°C I parentes % resterende Abamectin
3,19*	0,712	0,639 (89,7)	0,491 (69,0)
5,1	0,702	0,713 (100)	0,702 (99,9)
5,98	0,746	0,710 (95,1)	0,679 (95,6)
7,04	0,735	0,723 (98,3)	0,716 (97,4)
7,99	0,737	0,687 (93,2)	0,637 (86,4)

*pH ikke reguleret efter emulgering

5

Stabiliteten af det aktive stof i den fremstillede EW-formulering er acceptabel i pH-værdiområdet 5-7, selv for lagring ved 70°C i 14 dage.

Eksempel 6

- 10 En Abamectin 1,64% olie-i-vand-emulsion indeholdende 30,7% diethylphthalat og en Abamectin 1,78% mikroemulsion blev anvendt på barberet rottehud anbragt i Franz-diffusionsceller. Mikroemulsionen indeholdt, ud over Abamectin, 22 % cyclohexanon, 15 % tristyrylphenol oxetyleret med 20 mol EO phosphoryleret og neutraliseret med
- 15 triethanolaminemulgator, 3% natriumsalt af et alkyldiglycoether-sulfat, og 58% de-mineraliseret vand (fremstillet ifølge fremgangsmåden angivet i US 5,227,402 - eksempel 11).

Ifølge tabel 5 trængte der mindre Abamectin gennem den barberede rotterud fra olie-i-vand-emulsionen end fra mikroemulsionen, $p < 0,05$, Student's t-test). I gennemsnit trængte der 48,4 mikrogram og 17,8 mikrogram Abamectin gennem rotte huden fra henholdsvis mikroemulsionen og olie-i-vand-emulsionen. En lav Abamectin-gennemtrængningsgrad gennem pattedyrhud er særdeles ønskelig.

25 En anden ønskelig egenskab er et højt flammepunkt for formuleringen, så den kan håndteres med mindre risiko. Flammepunktet af olie-i-vand-emulsionen blev bestemt til at være højere end 95°C, for mikroemulsionen var flammepunktet 53°C, og af den kommercielt tilgængelige Abamectin EC-formulering blev det bestemt til at være 70°C (Petrotest, closed cup flash point tester, Pensky-Martens, Tyskland).

30

Tabel 5

Abamectin (μg) trængt gennem rottehud anbragt i Franz-diffusionsceller, 48 timer efter formuleringerne, dvs. ME ~ mikroemulsion og EW ~ olie-i-vand-emulsion, blev påført på huden.

Forsøg nr.	ME (μg)	EW (μg)	Forskel (μg)	Gennemsnitsforskel (μg)	STDEV (μg)	t-værdi
1	103,4	28,67	74,73	30,613	42,369	2,798
2	44,65	38,54	6,11			
3	19,74	46,06	-26,32			
4	27,73	0	27,73			
5	49,82	6,11	43,71			
6	87,89	0	87,89			
7	70,5	23,5	47,0			
8	37,6	14,1	23,5			
9	23,5	79,9	-56,4			
10	0	0	0			
11	0	4,7	-4,7			
12	94	5,17	88,83			
13	42,77	11,75	31,02			
14	41,83	5,17	36,66			
15	83,19	3,76	79,43			
Gen-nemsnit	48,441	17,829				

5 $t_{0,95}(14) = 1,761$

Eksempel 7 (Komparativt)

Stabiliteten af Abamectin i vand ved forskellige pH-værdier og temperaturer blev bestemt. 194,4 mg abamectin blev opløst i 10 ml methanol, og 1 ml af opløsningen blev overført til 100 ml demineraliseret vand, og en del af dette blev overført til en bufferopløsning. Prøven blev holdt i mørke, og opløsningen blev analyseret under anvendelse af en HPLC. Resultaterne er vist i tabel 6.

15 **Tabel 6**

Nedbrydning af Abamectin i vand ved forskellige pH-værdier og temperaturer. Buffer pH 4: Kaliumbiphthalat/NaOH; pH 7: Natriumphosphat/Kaliumphosphat; pH 9: Natriumtetraborat.

Temperatur ($^{\circ}\text{C}$)	Tidspunkt for måling (dage)	Abamectinkoncentration (ppm)		
		pH 4,0	pH 7,0	pH 9,0
50	Første	3,495	3,327	3,555
	7	1,054	2,952	1,265
	14	0,383	2,780	0,519
	21	0,123	2,194	0,205
	28	0,0609	1,949	0,0628
25	Første	3,495	3,327	3,555
	7	3,130	3,188	3,005
	14	2,782	3,040	2,596

	21	2,566	2,829	2,380
	28	2,524	2,676	2,287

Eksempel 8 (Komparativt)

Stabiliteten af Abamectin i vand udsat for lys ved forskellige pH-værdier blev bestemt. 194,4 mg Abamectin blev opløst i 10 ml methanol, og 1 ml af opløsningen blev overført til 100 ml demineraliseret vand, og en del af dette blev overført til en bufferopløsning. Opløsningen blev udsat for lys (5000-6000 lux) ved 25°C og analyseret under anvendelse af en HPLC. Resultaterne er vist i tabel 7.

10 Tabel 7

Nedbrydning af Abamectin i vand ved forskellige pH-værdier med eller uden udsættelse for lys ved 25°C.

Buffer pH 4: Kaliumbiphthalat/NaOH; pH 7: Natriumphosphat/Kaliumphosphat; pH 9: Natriumtetraborat.

Tilstand	Tidspunkt for måling (dage)	Abamectinkoncentration (ppm)		
		pH 4,0	pH 7,0	pH 9,0
Lys	Første	3,495	3,327	3,555
	7	2,923	2,941	3,163
	14	2,332	2,529	2,810
	21	1,961	2,223	2,360
	28	1,666	2,034	2,173
Mørke	Første	3,495	3,327	3,555
	7	3,130	3,188	3,005
	14	2,782	3,040	2,596
	21	2,566	2,829	2,380
	28	2,524	2,676	2,287

15

Eksempel 9

Olie-i-vand-emulsioner, som indeholdt enten 0,85% Abamectin og 3,55% Acrinathrin, formulering I, eller 0,22% Abamectin og 6,87% Acrinathrin, formulering II, blev fremstillet. Fremstillingsfremgangsmåden beskrevet i eksempel 1 blev fulgt strengt, og indholdet af inert stof i de foreliggende blandingsformuleringer var som beskrevet i tabel 1, eksempel A.

Ifølge et accelereret stabilitetsforsøg var den kemiske stabilitet af både Acrinathrin og Abamectin udmærket i de foreliggende blandingsformuleringer. Resultaterne er vist i tabel 8.

25

Tabel 8

Kemisk stabilitet af Acrinathrin og Abamectin i olie-i-vand-emulsioner, diethylphthalat blev anvendt som opløsningsmiddel for begge aktive stoffer i emulsionerne.

Formulering	Oprindeligt indhold af Acrinathrin % (vægt/vægt)	Oprindeligt indhold af Abamectin % (vægt/vægt)	Indhold af Acrinathrin efter lagring i 14 dage ved 54°C % (vægt/vægt)	Indhold af Abamectin efter lagring i 14 dage ved 54°C % (vægt/vægt)
I	3,55	0,85	3,55	0,83
II	6,87	0,22	6,87	0,22

5 Eksempel 10

Abamectin olie-i-vand-emulsioner blev fremstillet ved anvendelse af den i Eksempel 1 beskrevne fremstillingsfremgangsmåde. En mineralolie, Shell fluid 2613, eller et spredemiddel, Lutensol A07, blev inkluderet i henholdsvis den organiske fase og vandfasen af emulsionerne.

10

Virkingen af formuleringerne blev målt på *Tetranychus urticae* mider ved anvendelse af et drivhusforsøg. De fortyndede formuleringer blev sprøjtet på bønneplanter i et sprøjtekabinet, og mider blev overført til planterne lige efter bladoverfladerne var blevet tørre.

15

Ifølge virkningsdataene i tabel 9 forbedrede inklusionen af mineralolie, Shell fluid 2613, eller spredemidlet, Lutensol A07, aktiviteten af Abamectin olie-i-vand-emulsionen.

20

Tabel 9

Virkning (ED 50 g/ha) af Abamectin olie-i-vand-emulsioner i et løvdrivhusforsøg på bønneplanter mod *Tetranychus urticae*.

Formulering/ stof	Indhold (%vægt/v ægt)	ED 50 (g/ha)	Konfidensinterval (95%)
A: Abamectin Diethylphthalat Soprophor FLK Rhodopol 23 Propylpara-hydroxy-benzoat Citronsyredihydrat Agrimer AL 10 Vand op til	1,706 28,7 1,5 0,21 0,09 0,09 0,5 100	10,9	3,4 - 35,3
B: Som A Shell fluid 2613	3	5,5	3,2 - 9,2
C: Som A Shell fluid 2613	6	1,6	0,7 - 3,6
D: Som A Lutensol A07	2	6,5	3,6 - 11,6
E: Som A Lutensol A07	4	4,8	2,8 - 8,1
F: Som A Lutensol A07	6	2,9	1,6 - 5,5
Kommerciel Abamectin 18 g/l EC-formulering	-	5,4	2,7 - 10,8

5 Eksempel 11

Abamectin olie-i-vand-emulsioner blev fremstillet ved anvendelse af den i Eksempel 1 beskrevne fremstillingsfremgangsmåde. Emulsioner blev fremstillet ved at tilsætte vandfasen til den organiske fase eller omvendt. Efter fremstilling blev pH-værdien af emulsionerne reguleret til 5,0 med 1M NaOH, og ledningsevne målinger blev foretaget for at sikre, at de færdige produkter var olie-i-vand- og ikke vand-i-olie-emulsioner. Sammensætningen af emulsionerne er opstillet i tabelform nedenfor, tabel 10. Ifølge de kemiske stabilitetsdata i tabel 10, gav begge fremstillingsfremgangsmåder, dvs. tilsætning af vandfase til olie fase eller tilsætning af olie fase til vandfase, formuleringer med udmærket kemisk

stabilitet. Derudover forekom inklusion af en mineralolie, fx. Shell fluid 2613, at forbedre den kemiske stabilitet af Abamectin i emulsionerne. Biologisk aktivitet af formuleringerne over for *Tetranychus urticae* mider blev studeret som beskrevet i eksempel 10. Både de friske formuleringer og formuleringerne lagret i 14 dage ved 54°C viste udmærket aktivitet over for miderne.

Tabel 10

10 Kemiske stabilitetsdata og virkningsdata (ED 50 g ai/ha) for Abamectin olie-i-vand-emulsioner. Virkningen blev målt i et løvdrivhusforsøg på bønneplanter over for *Tetranychus urticae*.

Formulering/Stof	Indhold (%vægt/vægt)	Emulsionsteknik	% resterende Abamectin efter lagring i 14 dage ved 54°C	ED 50 g ai/ha Konfidensinterval 95% Friskt produkt (Produkt lagret i 14 dage ved 54°)
A: Abamectin Diethylphthalat Soprophor FLK Rhodopol 23 Propylparahydroxybenzoat Citronsyredihydrat Agrimer AL 10 Vand op til	1,682 28,7 1,5 0,21 0,09 0,09 0,5 100	Oliefase tilsat til vandfase	97,8	1,28 0,58 - 2,61 (1,79) (0,80 - 4,90)
B: Som A		Vandfase tilsat til oliefase	97,6	0,20 - 0,65 (0,68) (0,23 - 1,59)
C: Som A Shell fluid 2613	6	Oliefase tilsat til vandfase	98,0	0,44 0,12 - 1,07 (0,30) (0,07 - 0,73)
D: Som A Shell fluid 2613	6	Vandfase tilsat til oliefase	97,9	0,89 0,35 - 2,68 (0,43) (0,10 - 1,14)
E,				1,59 0,74 - 3,49

Som A Shell fluid 2613	12	Oliefase tilsat til vandfase	98,5	(1,31) (0,55 - 4,16)
F: Som A Shell fluid 2613	12	Vandfase tilsat til oliefase	98,8	1,01 0,43 - 2,39 (1,19) (0,51 - 3,42)

Eksempel 12

- En Abamectin 18 g/l olie-i-vand-emulsion indeholdende diethylphthalat som organisk opløsningsmiddel blev fremstillet ved anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 1 under anvendelse af inerte stoffer af bedste kvalitet og et emulgeringsmiddel. Omrøringshastigheden under emulsionsdannelsen blev reguleret, således at volumenoverfladegennemsnitsdiameteren var i intervallet 1-20 µm efter fremstilling.
- Virksomheden af formuleringerne blev målt i en drivhusanalyse og i en markanalyse. For drivhusanalysen blev de fortyndede formuleringer sprøjtet på bønneplanter i et sprøjtekabinet, og mider blev overført til planterne, lige efter bladoverfladerne var blevet tørre. Formuleringen viste sig at være sammenlignelig med en sædvanlig emulgerbar koncentratformulering (EC-formulering) af Abamectin i toksicitet over for to plettede edderkopmider (*Tetranychus urticae*) på bønneplanter i en drivhusanalyse som indikeret ved de opnåede ED50 værdier vist i tabel 11. Over for roehærorme (*Spodoptera exigua*) på tradescantis-blade viste EW-formuleringen sig at være endnu mere toksisk end den sædvanlige EC-formulering i drivhusanalysen.

Tabel 11

- Sammensætnings- og toksicitetsdata for en 18g/l Abamectin olie-i-vand-formulering med diethylphthalat som organisk opløsningsmiddel opnået i en drivhusanalyse. Data for en Abamectin EC-formulering er indbefattet med henblik på sammenligning. 95%-konfidensintervallet for hver værdi er angivet i parenteser.

Sammensætning Anvendte inerte stoffer (%vægt/vægt)	ED50 af <i>Tetranychus urticae</i> på bønneplanter	ED50 af <i>Spodoptera exigua</i> på tradescantis-blade
Abamectin 1,72 Diethylphthalat 28,7 Emulgator 1,5 Konserveringsmiddel, anti-	3,7 (2,1-6,5)	2,36 (0,2-6,6)

skumningsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmidler, buffermiddel 0,86 Vand op til 100		
Abamectin 18 g/l EC kommerciel	3,6 (1,8-7,1)	13,94 (8,16-25)

Der blev også udført markforsøg med olie-i-vand-formuleringen, som viser, at EW-formuleringerne og de kommercielle EC-formuleringer havde sammenlignelig virkninger over for to plettede eddekopmider (*Tetranychus urticae*) på aubergine (*Solanum melongena* L.), som rapporteret i tabel 12.

Tabel 12

10 Sammensætning og virkning af en 18 g/l Abamectin olie-i-vand-formulering med diethylphthalat som opløsningsmiddel opnået i markforsøg. Målarterne var to plettede edderkopmider (*Tetranychus urticae*), og den anvendte afgrøde var aubergine (*Solanum melongena* L.). Resultater for den konventionelle Abamectin EC-formulering er inkluderet med henblik på sammenligning. DAA = dage efter sprøjtning, DAB = dage efter anden sprøjtning, som foregik 28 dage efter første sprøjtning, dvs. 28DAA. Dataene (angivet som virkning i Abbott%) er opdelt i tre intervaller: <60% utilstrækkelig virkning, 60-85% tilfredsstillende virkning og >85% god til udmærket virkning.

Sammensætning Anvendte inerte stoffer (%vægt/vægt)	Abamectin 1,72 Diethylphthalat 28,7 Emulgator 1,5 Konserveringsmiddel, anti-skumningsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmidler, buffermiddel 0,86 Vand op til 100	Abamectin 18 g/l EC kommerciel
1DAA	Tilfredsstillende	Tilfredsstillende
3DAA	God til udmærket	God til udmærket
7DAA	God til udmærket	God til udmærket
14DAA	God til udmærket	God til udmærket
21DAA	God til udmærket	God til udmærket
28DAA	God til udmærket	God til udmærket
3DAB	God til udmærket	God til udmærket
7DAB	God til udmærket	God til udmærket
14DAB	God til udmærket	God til udmærket
21DAB	God til udmærket	God til udmærket

Eksempel 13

20 Olie-i-vand-emulsioner af Abamectin som aktivt stof og dimethylphthalat som organisk opløsningsmiddel fremstilles som beskrevet i eksempel 1 under anvendelse af forskellige co-opløsningsmidler, pH reguleret til 7 under anvendelse af NaOH. Resultaterne er vist i tabel 13.

Tabel 13

Stof	Mængde (vægt/vægt%)	
	A	B
Organisk fase:		
Shell fluid 2613	6,0	
Solsikkeolie	3,5	14,0
Abamectin	1,64	1,60
Propylparabenzot	0,1	0,1
Agrimer AL 10	0,5	0,5
dimethylphthalat	23,4	23,3
Rhodopol 23	0,2	0,2
Vandfase:		
Citronsyremonohydrat	0,1	0,1
Soprophor FLK	1,5	1,5
Demineraliseret vand op til	100	Til 100
Abamectinindhold efter lagring i 14 dage ved 54°C	1,57 (95,7)	1,54 (96,3)

Eksempel 14

- En olie-i-vand-formulering af Abamectin fremstilles ifølge eksempel 1.
- 5 Sammensætningen af emulsionerne er som følger: 1,8% Abamectin, 25,0% dimethylphthalat, 0,9% konserveringsmiddel, antiskumningsmiddel, klæbemiddel, fortykningsmiddel og buffer, 6% copløsningsmiddel (Shell fluid 2613), 6,6 % samlet af to anioniske emulgatorer (Soprophor FLK og LFS) og vand op til 100%. En mikroemulsion
- 10 (ME) af Abamectin også indeholdende lidocain fremstilles ifølge europæisk patent nr. 45655-A2, eksempel 1. For hver emulsion overføres der 1 ml emulsion til 4 krystallisationskåle og efterlades til tørring i mørke. To skåle udsættes for lys fra en xenonlampe (400 lux) i 10 timer, og to skåle efterlades i mørket også i 10 timer. Efter udsættelse opløses formuleringen i 10ml ethanol, og den resterende mængde af Abamectin
- 15 bestemmes ved HPLC-analyse. Forsøget gentages under anvendelse af en kommerciel 18 g/l EC-formulering af Abamectin til sammenligning. Tabel 14 viser stabiliteten af begge fremstillede emulsioner sammen med resultaterne af den konventionelle EC-formulering af Abamectin.
- 20 Tabellen indikerer, at stabiliteten af Abamectin under lysbestrålingen er større for emulsionen fremstillet ifølge eksempel 1 end for den komparative mikroemulsion og den kommercielle EC-formulering.

Tabel 14

Stabilitet af Abamectin ved udsættelse for lys fra en xenonlampe i en periode på 10 timer. Den anvendte mængde af Abamectin svarer til en koncentration på 18 ppm i den endelige analyse.

	Indhold af Abamectin efter 10 timer i mørke (ppm)	Indhold af Abamectin efter 10 timers lyseksponering (ppm)	% resterende Abamectin efter eksponering for lys
ME (EP 45655-A2)	12,2	6,4	52,9
EC kommerciel	16,3	12,1	74,0
EW	20,3	18,1	89,2

5 Resultaterne er gennemsnit af to forsøg i hvert tilfælde.

P A T E N T K R A V

1. Olie-i-vand-emulsionsformulering omfattende
 - a) et eller flere aktive pesticidstoffer valgt blandt avermectiner
 - 5 b) et eller flere organiske opløsningsmidler valgt blandt phthalater
 - c) et emulgatorsystem omfattende et eller flere overfladeaktive midler
 - d) vand
- 10 2. Formulering ifølge krav 1, hvor avermectinet (avermectinerne) er valgt blandt Abamectin, Aversectin C, Doramectin, Emamectin (eventuelt i form af dets benzoatsalt), Eprinomectin, Ivermectin, Lepimectin og Selamectin.
 3. Formulering ifølge krav 2, hvor avermectinet er Abamectin.
 - 15 4. Formulering ifølge krav 1, hvor phthalatet (phthalaterne) er valgt blandt dialkyl- eller alkylarylesterne af 1,2-benzendicarboxylsyre.
 5. Formulering ifølge krav 4, hvor phthalatet er valgt blandt dimethylphthalat, diethylphthalat og diisononylphthalat.
 6. Formulering ifølge et hvilket som helst af de foregående
 - 20 krav, som yderligere omfatter et eller flere yderligere hjælpestoffer valgt blandt grupperne af co-opløsningsmidler, UV-beskyttelsesmidler, pH-regulerende midler, fortykningsmidler, filmdannende midler, antifrysemidler, konserveringsmidler, stabilisatorer, antiskummidler, spredemidler, klæbemidler, befugtningsmidler, strukturmidler og yderligere in-
 - 25 sekticider.
 7. Formulering ifølge krav 6, hvor det (de) yderligere insekticid (insekticider) er valgt blandt pyrethroider.
 8. Formulering ifølge krav 7, hvor pyrethroidet er acrinathrin.
 9. Formulering ifølge krav 6, hvor pH-værdien af emulsionen
 - 30 inden fortykning er mellem 3-10.
 10. Formulering ifølge krav 9, hvor pH-værdien er mellem 4-9.
 11. Formulering ifølge krav 10, hvor pH-værdien er mellem 5-8.

12. Formulering ifølge krav 6, hvor et eller flere co-opløsningsmidler er indbefattet og fortrinsvis valgt blandt mineralske olier og vegetabiliske olier.

13. Fremgangsmåde til fremstilling af en olie-i-vandemulsionsformulering ifølge krav 1 til 12, omfattende trinnene:

a) fremstilling af en organisk fase omfattende phthalatet (phthalaterne), avermectinet (avermectinerne) og eventuelt yderligere hjælpestoffer i den organiske fase,

b) fremstilling af en vandig fase omfattende vand, emulgatorsystemet og eventuelt yderligere hydrofile hjælpestoffer,

c) blanding af den organiske fase og den vandige fase under omrøring til opnåelse af en olie-i-vand-emulsion.

14. Fremgangsmåde til ikke-terapeutisk skadedyrsbekæmpelse omfattende påføring af en olie-i-vand-emulsionsformulering ifølge krav 1 til 12, på skadedyr, på planter, på dyr, jord eller overflader angrebet af skadedyr.

15. Fremgangsmåde ifølge krav 14, hvor formuleringen anvendes i fortyndet form.

16. Fremgangsmåde ifølge krav 15, hvor formuleringen er anvendes til planter.