

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

265219

(11) (B2)

{13}

(51) Int. Cl.⁴

A 01 N 37/06
A 01 N 49/00

(22) Přihlášeno 12 05 86
(21) PV 3397-86.S
(30) Právo přednosti od 13 05 85 US (733 444)

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 15 12 89

(72) Autor vynálezu

KOHN GUSTAVE K., PALO ALTO, CALIFORNIA, GRANT DAVID L., MENLO PARK,
CALIFORNIA, RUDOLPH ROBIN R., GRAND PRAIRIE, TEXAS, STAAL GERARDUS B.,
PALO ALTO, CALIFORNIA (US)

(73) Majitel patentu

SANDOZ A. G., BASILEJ (CH)

(54) Prostředek k hubení švábů

(57) Nový prostředek k hubení švábů, obsahující jako účinnou látku (S)-(+)-enantiomer hydroprenu, tj. ethyl-(2E,4E)-3,7,11-trimethyl-2,4-dodekadienoátu inhibuje reprodukci populací švábů na základě účinnosti juvenilního hormonu, přičemž je několikanásobně účinnější než odpovídající prostředek s obsahem racemického hydroprenu.

CS 265219 B2

Vynález popisuje nové způsoby a prostředky k hubení populací švábů, za použití (S)-(+)-enantiomeru hydroprenu.

Názvem hydropren se označuje ethyl-(2E,4E)-3,7,11-trimethyl-2,4-dodekadienoát. Je známo, že tato látka vykazuje aktivitu juvenilního hormonu na hmyz, například na šváby, jako je rus domácí (*Blattella germanica*) [viz mj. J. Econ. Entom. (1975) 68, 46 až 48].

V poloze 7 obsahuje hydropren asymetrický atom uhlíku a může tedy existovat ve formě R- a S-enantiomerů. V J. Agric. Food. Chem. (1978) 26, 542 až 550 jsou popsány srovnávací testy juvenilní hormonální účinnosti (S)-(+)-hydroprenu, (R)-(-)-hydroprenu a příslušné racemické směsi na *Aedes aegypti* (komár), *Galleria mellonella* (zavijec voskový), *Tenebrio molitor* (potemník moučný), *Musca domestica* (moucha domácí) a *Heliothis virescens* (šedavka). Z těchto testů vyplývá, že (S)-(+)-enantiomer vykazuje proti shora uvedeným druhům hmyzu zhruba dvojnásobnou účinnost ve srovnání s racemickou směsí.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že (S)-(+)-hydropren vykazuje v porovnání s racemickým hydroprenem neočekávatelně vyšší aktivitu juvenilního hormonu na šváby.

V souhlase s tím tedy vynález popisuje způsob hubení populace švábů, který spočívá v aplikaci (S)-(+)-hydroprenu v množství inhibujícím reprodukci švábů na místo zamožené výše zmíněnou populací švábů.

Výrazem (S)-(+)-hydropren, používaným v tomto textu, se míní hydropren obsahující podstatně více než 50 % hmotnostních (S)-(+)-enantiomeru. S výhodou je hydropren používán ve smyslu vynálezu tvořen převážně (S)-(+)-hydroprenem, tj. obsahuje více než 75 % hmotnostních (S)-(+)-hydroprenu. Ještě výhodněji pak tento hydropren obsahuje méně než 10 %, zejména méně než 5 % hmotnostních (R)-enantiomeru a nejvýhodněji je v podstatě úplně prost (R)-enantiomeru (tj. obsahuje méně než 2 % hmotnostní (R)-enantiomeru).

Předmětem vynálezu pak je prostředek k hubení švábů, obsahující jako účinnou látku (S)-(+)-enantiomer hydroprenu.

Prostředek podle vynálezu obvykle obsahuje

- (a) (S)-(+)-hydropren
- (b) ředidlo a
- (c) v případě, že ředidlem je rozpouštědlo, alespoň jednu pomocnou látku vybranou ze skupiny zahrnující propelanty, povrchově aktivní činidla a zahušťovadla.

Používaným výrazem "ředidlo" se míní libovolný kapalný nebo pevný zemědělsky přijatelný materiál, který je možno přidávat k účinné složce a převést ji tak do snadnější nebo lépe aplikovatelné formy. Mezi tato ředidla náleží nosiče a rozpouštědla, jako jsou například uhličitán vápenatý, mastek, kaolin, jíl, infusoriová hlínka, pryskyřice (jako polyvinylchlorid, polyester-urethany, ethylen-vinylacetát, polypropylen), polyethylen, xylén a ropná rozpouštědla (včetně ligroinu, benzínu, nafty a uhlovodíků, jako pentanu, hexanu a oktanu), alkanoly, jako isopropanol, chlorované uhlovodíky (například dichlormethan nebo 1,1,1-trichlorethan), nemoalkylethery glykolu, voda apod.

Výrazem "propelant" se míní zemědělsky přijatelný zkapalněný plyn uzavřený pod vlastním tlakem v zásobníku opatřeném ventilem a obsahujícím prostředek podle vynálezu, kterýžto plyn po otevření ventilu vypuzuje ze zásobníku jeho obsah.

Výrazem "povrchově aktivní činidlo" se míní zemědělsky přijatelný materiál zlepšující emulgovatelnost, distribuci, směšivost, dispergovatelnost nebo jiné vlastnosti prostředku podle vynálezu, spojené s modifikací povrchu tohoto prostředku.

Výrazem "zahušťovadlo" se míní materiál zvyšující viskozitu kapaliny.

(S)-(+)-hydropren je možno získat o sobě známým způsobem rozštěpením hydroprenu na (S)- a (R)-enantiomery nebo syntézou z rozštěpeného výchozího materiálu.

(S)-(+)-hydropren vykazuje jedinečnou kombinaci vlastností v porovnání s jinými juvenoidy, která z něj činí pozoruhodně účinné činidlo k hubení populací švábů.

Shora zmíněná účinná látka je stálá v podmínkách a v oblastech výskytu švábů, je dostatečně těkavá, takže se může přemísťovat z jednoho povrchu na druhý a pronikat tak do míst, která švábi vyhledávají jako útočiště, tam se znovu rozptýlit a působit proti populacím švábů usazeným v těchto místech. Dále pak (S)-(+)-hydropren vyvolává u švábů sterilitu a vykazuje i jiné juvenoidní účinky. Tato vlastnost má základní význam pokud jde o účinné vyhubení švábů. Konečně pak (S)-(+)-hydropren má vysokou účinnost. Jeho daleko vyšší účinnost v porovnání s racemickým hydroprenem znamená, že použití enatiomeru podle vynálezu je mnohem ekonomičtější a vede k menší kontaminaci potravin, krmiva a lidských obydlí ve srovnání s použitím racemické směsi.

Bylo zjištěno, že v podstatě čistý (S)-(+)-hydropren v laboratorních podmínkách inhibuje reprodukci rusa domácího při aplikaci v již tak nízkém množství, jako je několik desítek mikrogramů na čtvereční metr. Pro hubení populací jiných druhů švábů, jako jsou *Periplaneta americana* (šváb americký) a *Blatta orientalis* (šváb obecný) může být zapotřebí aplikovat vyšší dávky. Rovněž při aplikaci přímo v terénu se používají vyšší dávky než v laboratorních podmínkách. V závislosti na charakteru povrchů v místech výskytu švábů a v závislosti na potíraném druhu se tedy v praxi budou účelně používat aplikační dávky (S)-(+)-hydroprenu v rozmezí od 0,3 mg/m² do 40 mg/m², výhodně od 3 mg/m² do 30 mg/m².

(S)-(+)-hydropren se obvykle aplikuje ve formě prostředku vhodného k hubení švábů. Jako příklady vhodných prostředků lze uvést aerosoly (ať už ve formě aerosolových preparátů v zásobnicích nebo ve formě prostředků, z nichž se vhodným zařízením na místě samém připravuje mlha), návnadové přípravky, popraše, emulgovatelné koncentráty, postřiky vhodné k okamžitému použití, prostředky vhodné k postřikové aplikaci za použití ultranízkeho objemu, aromatisované kotouče, pásy proti švábům apod. Tyto prostředky je možno připravovat obvyklým způsobem. Prostředek podle vynálezu se účelně aplikuje na místo výskytu švábů. Mezi tato místa náleží lidská obydlí, místa kde se skladuje nebo připravuje potrava či krmivo a průmyslová zařízení.

Pro použití (S)-(+)-hydroprenu v aerosolové formě se účinná látka účelně kombinuje s neškodným těkavým rozpouštědlem a propellantem.

Jako příklady vhodných těkavých rozpouštědel se uvádějí chlorované alkany, jako methylenchlorid nebo 1,1,1-trichlorethan.

Jako příklady vhodných propellantů lze uvést nízkovroucí alkany, jako propan či butan nebo fluorované uhlovodíky.

Pro použití (S)-(+)-hydroprenu k postřikové aplikaci, například k výrobě emulgovatelného koncentrátu nebo postřiku k přímému použití, se účinná složka účelně kombinuje s emulgátorem a rozpouštědlem.

Jako příklady vhodných emulgátorů lze uvést sorbitol, estery mastných kyselin, polyethoxylované estery mastných kyselin s alkoholy nebo fenoly, dodecalbenzoát vápenatý apod.

Jako příklady vhodných rozpouštědel se uvádějí aromatické uhlovodíky, jako xylen.

Pevné prostředky, jako popraše nebo prášky, obsahují (S)-(+)-hydropren a pevný nosič.

Jako příklady vhodných pevných nosičů lze uvést uhličitán vápenatý, infusoriovou hlinku, jííl apod.

(S)-(+)-hydropren je možno rovněž aplikovat ve formě pevného prostředku, z něhož se účinná látka odpařuje, například ve formě aromatisovaných kotoučů nebo pásek, zejména posledně jemnovaných prostředků.

Pevné prostředky, jako aromatisované kotouče a pásky, sestávají ze (S)-(+)-hydroprenu, polymeru a výhodně plastifikátoru.

Jako příklady vhodných polymerů (pryskyřic) se uvádějí polyvinylchlorid, polyethylen, polyurethany, polypropylen, polyakryláty a nylon, zejména polyvinylchlorid.

Pro použití (S)-(+)-hydroprenu ve formě návnadového prostředku se účinná složka účelně kombinuje s poživatinou.

Vhodnými poživatinami pro přípravu těchto návnad jsou kukuřičná mouka, krmivo pro psy, kukuřičný sirup apod.

(S)-(+)-hydropren lze rovněž použít v mikroenkapsulované formě. Tyto mikrokapsle jsou účelně želatinového nebo nylonového typu. Prostředek ve formě mikrokapslí účelně obsahuje zahušňovadlo, jako xantan.

Prostředky podle vynálezu s obsahem (S)-(+)-hydroprenu mohou obsahovat vhodné přísady, jako stabilizátory proti UV záření, stabilizátory proti účinkům tepla, antioxidanty, pigmenty apod. Tyto prostředky mohou rovněž obsahovat konvenční insekticidy, jako organofosfáty a pyrethroidy, které na místě aplikace přímo zničí část populace švábů nebo jiného hmyzu. Prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známým způsobem a účelně obsahují od 0,01 do 80 % hmotnostních (S)-(+)-hydroprenu.

Účelně obsahují aerosoly od 0,01 do 10 % hmotnostních, emulgovatelné koncentráty a prostředky pro postřikovou aplikaci v ultra nízkém objemu od 0,3 do 80 % hmotnostních, postřiky vhodné k okamžitému použití od 0,5 do 10 % hmotnostních a návnady a pásky proti švábům od 1 do 15 % hmotnostních (S)-(+)-hydroprenu.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech se všemi díly, pokud není uvedeno jinak, míní díly hmotnostní.

V následující části jsou uvedeny příklady složení různých typů prostředků podle vynálezu.

1. Aerosol

složka	A	B	C
(S)-(+)-hydropren (100%)	0,021	0,064	0,1
dichlormethan	17,646	16,936	16,9
1,1,1-trichlorethan	54,333	55	55
propan/isobutan do tlaku 490 kPa	28	28	28

2. Emulgovatelný koncentrát

složka	
(S)-(+)-hydropren (100 %)	10
antioxidant (butylovaný hydroxytoluen)	0,2

emulgátor (ester polyoxyethylovaného sorbitolu)	30,8
rozpouštědlo (alifatický uhlovodík)	59,0

3. Postřik k okamžitému použití

složka	
(S)-(+)-hydropren (100 %)	0,4
voda	91,86
antioxidant (butylovaný hydroxytoluen)	0,44
emulgátor (ester polyoxyethylovaného sorbitolu)	2,0
chelatační činidlo (sodná sůl ethylendiamintetraoctové kyseliny)	5,0
pufr (citronová kyselina)	0,3

4. Návnadový prostředek

složka	
(S)-(+)-hydropren (100%)	1,0
dichlormethan	5,0
kukuřičná mouka	94,0

5. Popraš

složka	
(S)-(+)-hydropren (100%)	10,0
ethylenglykol	4,5
antioxidant (butylovaný hydroxytoluen)	0,5
oxid křemičitý	85

V následující části jsou popsány provedení a výsledky testů účinnosti prostředků podle vynálezu.

Test 1

Do mlžné komory o obsahu 85 m³ se za použití zamlžovacího zařízení aplikuje ve formě mlhy 15 mg resp. 45 mg (S)-(+)-hydroprenu upraveného na příslušný prostředek podle shora uvedeného příkladu 1A resp. 1B. V době zamlžení komora obsahuje cigaretové papírky a tři různé druhy substrátů (povrchově upravená vinylová destička, sklo a nenatřená překližka) umístěné ve vzdálenostech 1,8, 2,7 a 3,7 m od zamlžovacího zařízení. Mlha se nechá 20 minut usazovat, načež se cigaretové papírky a substráty z komory vyjmou. Papírky se extrahují a extrakty se podrobí analýze k zjištění množství (S)-(+)-hydroprenu (v $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ substrátu) usazeného na substrátech ve shora zmíněných třech vzdálenostech. Usazená množství se pohybují v rozmezí od 0,005 do 0,053 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Po vyjmutí ošetřených substrátů z komory se substráty přenesou do laboratoře, kde se dále uchovávají za normálních laboratorních podmínek. Do jedné hodiny od vyjmutí z komory se na každý z ošetřených substrátů vloží 10 až 12 exemplářů rusa domácího (5. až 6. instar). Pokusným zvířatům se poskytne potrava, voda a možnost úkrytu.

Během prvních 10 dnů se klece s pokusným hmyzem denně prohlížejí. Při těchto prohlídkách se podle potřeby doplní potrava a voda. Během prvních deseti dnů testu se všechna zvířata,

která se svléknou do stadia adultů, odstraní a usmrtí (švábi v údobí posledních deseti dnů posledního instaru před svlékáním nejsou na juvenoidy citliví).

Po uplynutí deseti dnů se pak klece kontrolují každých 7 až 14 dnů a zaznamenávají se následující informace:

celkový počet přežívajících švábů
stav každého švába (adult nebo nymfa)
pohlaví všech dospělých švábů
účinek juvenilního hormonu na dospělé šváby, pokud se nějaký projevil
nošená ootheka
životaschopnost odložený oothek
produkce potomstva F_1

Finální vyhodnocení se provádí ve 12 týdnů po desetidenním intervalu po ošetření.

Na základě shora uvedených zjištění se vyhodnotí celkový účinek juvenilního hormonu.

Celkový účinek juvenilního hormonu v případě (S)-hydroprenu je výrazně lepší než obdobný účinek racemické směsi, která se používá jako standard. Velmi důležitá je skutečnost, že výsledky docílené při zjišťování počtu celkem vzniklých nymf F_1 a počtu nymf F_1 na jednu samici švába, která měla možnost se spářit a mít mladé, svědčí o tom, že aktivita (S)-(+)-hydroprenu, pokud jde o inhibici reprodukce, je zhruba sedmkrát vyšší než odpovídající aktivita racemické směsi.

Test 2

Na skleněné a překližkové desky se nakapáním z injekční stříkačky nanese acetonové roztoky (S)-(+)-hydroprenu a racemického hydroprenu o koncentraci odpovídající zředovací řadě. Ošetřené desky se používají jako podlázky v klecích pro pokusný hmyz. V každé kleci je upraven úkryt pro pokusný hmyz. Do každé klece se vloží voda, potrava a 50 exemplářů rusa domácího (*Blattella germanica*; 4. instar). Klece se pak dále uchovávají 2 měsíce při teplotě 27 °C, šestnáctihodinovém osvětlovacím cyklu a 50% relativní vlhkosti. Na základě morfologických efektů a 100% inhibici reprodukce se vypočítá inhibiční účinnost. Při shora popsaném testu vede (S)-(+)-hydropren k 100% inhibici reprodukce při aplikaci v množství 0,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, zatímco nejnižší množství racemického hydroprenu, které má za následek 100% inhibici reprodukce, činí v případě skla 10 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ a v případě překližky 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Prostředek k hubení švábů, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje (S)-(+)-enantiomer ethyl-(2E,4E)-3,7,11-trimethyl-2,4-dodekadienoátu.