

ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 24.10.94
(32) 25.10.93, 30.06.94
(31) 93/4336309, 94/4422881
(33) DE, DE
(40) 17.05.95

(21) 2625-94

(13) A3

6(51)

C 08 L 39/04

C 08 L 39/06

A 61 K 47/32

A 01 N 25/04

// (C 08 L 39/06, C 08 L 31:02)

(71) BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, Leverkusen, DE;

(72) Goossens John, Leverkusen, DE;
Penners Günther dr., Leverkusen, DE;
Dutzmann Stefan dr. ing., Hilden, DE;
Dehne Heinz-Wilhelm dr. ing., Bonn, DE;
Brüggen Kai-Uwe dr., Sprockhövel, DE;

(54) Koloidně dispergovatelné přípravky účinných
látek

(57) Použití kopolymerů na bázi vinylpyrrolidonu při formulaci
špatně ve vodě rozpustných a popřípadě v apolárních roz-
pouštědlech špatně rozpustných účinných látek.

Koloidně dispergovatelné přípravky účinných látek

Oblast techniky

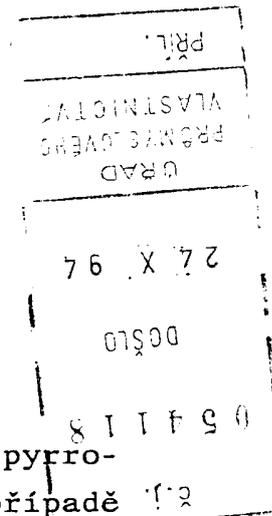
Vynález se týká použití kopolymerů na basi vinylpyrrolidonu při formulaci ve vodě těžko rozpustných a popřípadě v apolárních rozpouštědlech těžko rozpustných účinných látek.

Dosavadní stav techniky

Biovyužitelnost a tím účinek účinné látky je silně určován jeho rozpustností. Zpravidla může účinná látka rozvíjet svoje fyziologické účinky pouze v rozpuštěné formě. Z tohoto důvodu se často u těžko rozpustných účinných látek vyskytují těžkosti při zhotovování účinných prostředků pro aplikaci nebo ohledně výtěžku.

Různými volbami přípravků, které buď zlepšují rozpustnost účinné látky ve vodě nebo rychlost rozpouštění, se zkouší zvýšit biovyužitelnost těžko rozpustných látek a tím snížit potřebnou dávku.

Podle US-4 412 986 se výrobou amorfních koprecipitátů účinných látek s polymery kompatibilními s vodou, jako je polyvinylpyrrolidon (PVP), se rozpustnost účinné látky podstatně zvýší, neboť účinná látka se po rozpuštění koprecipitátu vyskytuje po dlouhou dobu v přesycené formě.



Polyvinylpyrrolidon, eventuelně v kombinaci s jinými pomocnými látkami, jako jsou například tensidy, se často používá při formulaci vodných přípravků účinných látek, stabilních vůči krystalisaci. Tak popisují EP 212 853 A2 , JP 04 018 015 , JP 04 018 022 , JP 04 149 132 , JP 03 287 535 a JP 02 264 716 přípravu polyvinylpyrrolidon obsahujících roztoků Phenytoinu, Clemastin-Fumaratu, Piroxicamu, Danazolu, Pranoprofenu a Tranilastu.

Jako alternativa je popsána výroba koloidních dispersí pomocí srážení z organických roztoků účinných látek. Srážením se dají v principu vyrobit koloidní vodné disperse, zvané také hydrosoly, jejichž velikost částic je $< 0,1 \mu$. Tak popisuje například M. List ve své inaugurační disertační práci 1987 na universitě v Baselu pod názvem "Hydrosoly, intravenosní léková forma pro výrobu injekcí a infusí ve vodě těžko rozpustných účinných látek" a DE 3 742 473 výrobu koloidních, intravenosně aplikovatelných dispersí. Výroba se provádí smísením roztoku ve vodě těžko rozpustné účinné látky v organickém rozpouštědle, mísitelném s vodou, s vodnou předlohou, přičemž jak organická, tak také vodná fáze může obsahovat stabilizátory, popřípadě jiná additiva.

US 4 826 689 popisuje výrobu monodispersních dávkovaným přídavkem vodného roztoku stabilizátoru k roztoku účinné látky v čisté nebo popřípadě kosolvent obsahující organické fázi, přičemž výrobní podmínky, jako jsou objemy vsázek, teplota a rychlost míchání a dávkování, silně ovlivňují kvalitu disperse.

Podle DD 293 727 A se dají vyrobit koloidní disperse účinné látky 2-hydroxy-5-methyl-laurofenonu za použití PVP jako stabilizátoru.

Uvedené, stavu techniky odpovídající principy formulace jsou však zatíženy některými nevýhodami. Koprecipitáty sice dávají po rozpuštění ve vodě přesycené roztoky účinných látek, stupeň přesycení je však ve většině případů relativně nepatrný. Kromě toho přesycené roztoky v průběhu času znovu vykrystalisují, což působí negativně na biovyužitelnost účinné látky. Tak jsou například v rozstříkovacích přístrojích, které se obvykle používají pro nanášení vodných přípravků činidel pro ochranu rostlin, přítomné různé filtry a trysky. Všechny tyto filtry, jakož i trysky, se mohou při nanášení vodných postříkových břeček na basi pevných účinných látek více nebo méně lehce ucpávat vykrystalisovanými účinnými látkami.

Kritická je při výrobě koloidních dispersí z účinných látek se silnou tendencí ke krystalisaci, srážení z organického roztoku, konverse přímo po srážení přítomných amorfních částic v termodynamicky stabilní krystalickou fázi.

Při postupu podle US 4 826 689 se kontrolou podmínek srážení účinná látka po nějakou dobu stabilisuje v tomto amorfním, metastabilním stavu. V tomto patentovém spise se však poukazuje na nutnost oddělení produktu srážení z dispersního media a následujícího sušení pro vyloučení rekrystalisace amorfních částic účinné látky. Pro výrobu hydrosolu, stabilního s ohledem na velikost částic, se musí rozpouštědlo po srážení odstranit.

Z inaugurační disertační práce P. Gaßmanna z r. 1990 na universitě v Baselu s názvem "Výroba a stabilisace hydrosolů pro intravenosní aplikaci" vyplývá, že při výrobě

hydrosolů z jedné a té samé třídy látek závisí stabilita silně na strukturálních a fyzikálně chemických znacích jednotlivých substancí. Tak se ukázalo při pokusech s dihydroropyridiny Darodipinem a Isradipinem, že hydrosoly z Isradipinu jsou až dvacetkrát stabilnější než srovnávací hydrosoly.

Ze stavu techniky vyplývá, že příprava přípravků těžko rozpustných látek, které se vyznačují dobrou účinností a dobrými vlastnostmi při aplikaci, na basi dostupných formulačních principů a za použití formulačních pomocných látek, je pouze těžko dosažitelná. Přípravkem podmíněné zvýšení účinnosti umožňuje však redukování potřebné dávky účinné látky, což opět dále vede ke snížení vedlejších účinků a poškozování životního prostředí.

Podstata vynálezu

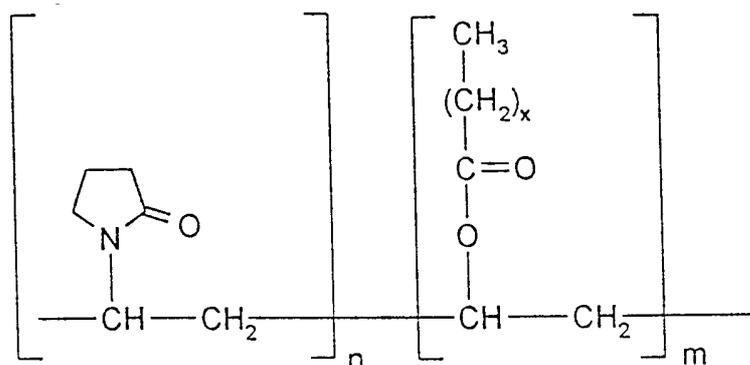
Předmětem předloženého vynálezu je použití hydrofobní komonomery obsahujícího vinylpyrrolidonu a/nebo vinylkaprolaktamových kopolymerů v přípravcích těžko rozpustných účinných látek.

Přípravky tvoří ve vodných mediích homogenní roztoky nebo koloidní disperse, které se vyznačují ve srovnání se současnými vodnými přípravky účinných látek podstatně zvýšenou stabilitou, lepšími vlastnostmi při aplikaci a zvýšenou účinností.

V podstatě obsahují přípravky podle předloženého vynálezu vedle účinné látky (A) vinylesterový kopolymer vinylpyrrolidonu a/nebo vinylkaprolaktamu (B) , tensid

(C) a popřípadě additiva (D) a/nebo rozpouštědla (E) .

Kopolymery (B) ve smyslu předloženého vynálezu jsou statistické kopolymery z alespoň jednoho vinylpyrrolidonu a/nebo vinylkaprolaktamu a hydrofobních vinylmonomerů. Jako příklady těchto vinylmonomerů je možno uvést výšecyklické vinylaktamy, na jádře alkylovaný vinylpyrrolidon, vinylkaprolaktam, vinylester, vinylether, styren, anhydrid kyseliny maleinové a monoestery nebo diestery kyseliny maleinové s lineárními nebo rozvětvenými alkoholy. Obzvláště výhodné jsou statistické kopolymery vinylpyrrolidonu a vinylesteru integrálního vzorce



ve kterém je x v rozmezí 0 až 16 m výhodně v rozmezí 0 až 6 a n a m jsou větší než 1, výhodně větší než 10 a hmotnostní podíl vinylesteru v celkovém polymeru činí 5 až 90 %, výhodně je v rozmezí 10 až 80 % a obzvláště výhodně 30 až 80 % .

Kopolymery z vinylpyrrolidonu a vinylacetátu ($x = 0$) jsou například na trhu dostupné pod obchodním označením Luviskol VA^R u firmy BASF a pod obchodním označením Agrimer

VA^R u firmy ISP .

Tyto kopolymery na bázi vinylpyrrolidonu jsou samy ve vodě pouze špatně rozpustné nebo nerozpustné. Proto je tím překvapivější, že se tyto kopolymery mohou použít při výrobě vodných dispersí a roztoků účinných látek a při tom se dosáhne podstatně lepší stability než u známých přípravků, které jako stabilisátor obsahují například čistý ve vodě rozpustný polyvinylpyrrolidon nebo pouze tensidy.

Pod pojmem tensidy (C) přicházejí ve smyslu předloženého vynálezu v úvahu neionogenní, kationické a anionické emulgátory, jako jsou například estery mastných kyselin a polyoxyethylenu, ethery mastných alkoholů a polyoxyethylenu, alkylarylpolyglykoethery, alkylsulfonáty, alkylsulfáty, alkylarylsulfonáty a arylsulfáty. Příklady takovýchto tensidů jsou uvedeny v lexikonu pomocných látek (Fiedler, H. P. "Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete", Edice Cantor Aulendorf /1981/) . Mohou se používat jednotlivě nebo také ve směsi. Obzvláště vhodné tensidy jsou ve smyslu předloženého vynálezu ionické tensidy, jako je například natrium-dodecylsulfát, natrium-dioktylsulfosukcinát a monoethanolaminová sůl dodecylbenzensulfonové kyseliny.

Additiva (D) v přípravcích podle předloženého vynálezu jsou, pokud se zde jedná o přípravky účinných látek pro ochranu rostlin, stabilisátory vůči chladu, které zlepšují vlastnosti přípravků při skladování při nízkých teplotách a činidla pro zlepšení přilnavosti, která působí pozitivně na adhesi vodné postřikové břečky, vyrobené z těchto přípravků, na rostlinách. Jako příklady stabilisátorů vůči chladu je možno uvést močovinu, glycerol a propylenglykol.

Jako činidla pro zlepšení přilnavosti přichází výhodně v úvahu karboxymethylcelulosa, přírodní a syntetické polymery, jako je arabská guma, polyvinylalkohol a polyvinylacetát, jakož i přírodní fosfolipidy, například kefaliny a lecitiny a také syntetické fosfolipidy.

Jako rozpouštědla (E) se mohou použít všechna pro tyto účely obvykle použitelná polární a nepolární organická rozpouštědla. V úvahu přichází propylenglykol, polyethylenglykol s různou molekulovou hmotností, ketony, jako je methylisobutylketon a cyklohexanon, dále amidy, jako je dimethylformamid, cyklické sloučeniny, jako je N-methylpyrrolidon, N-methylkaprolaktam a butyrolakton, kromě toho silně polární rozpouštědla, jako je dimethylsulfoxid, aromatické uhlovodíky, jako je xylen, estery, jako je propylglykol-monoethylether-acetát, dibutylester kyseliny adipové, hexylester kyseliny octové, heptylester kyseliny octové, tri-n-butylester kyseliny citronové a di-n-butylester kyseliny ftalové, glykoethery, jako je propylenglykolmethylether a dále alkoholy, jako je ethylalkohol, n-propylalkohol, isopropylalkohol, n-butylalkohol, isobutylalkohol, n-amylalkohol, isoamylalkohol, benzylalkohol, tetrahydrofurylalkohol a 1-methoxy-2-propylalkohol. Jako obzvláště výhodné je možno uvést N-methylpyrrolidon, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, propylenglykol, polyethylenglykol, ethylalkohol a isopropylalkohol.

Principiálně se mohou přípravky podle předloženého vynálezu použít pro všechny účinné látky. Výhodně jsou však přípravky vhodné pro účinné látky (A), které mají při teplotě místnosti rozpustnost ve vodě $< 0,5$ g/100 ml, speciálně $< 0,1$ g/100 ml a obzvláště $< 0,01$ g/100 ml.

Příklady takovýchto účinných látek jsou známé dihydroropyridiny, jako je například nimodipin, nifedipin, nisoldipin, darodipin, isradipin, felodipin nebo

fungicidy :

2-anilino-4-methyl-6-cyklopropyl-pyrimidin ;
2',6'-Dibrom-2-methyl-4'-trifluor-methoxy-4'-trifluor-methyl-1,3-thiazol-5-carboxanilid ; 2,6-dichlor-N-(4-trifluormethylbenzyl)benzimid ; (E)-2methoxyimino-N-methyl-2-(2-fenoxyfenzyl)-acetamid ; 8-hydroxychinolinsulfát ;
Methyl-(E)-2-{2-[6-(2-kyanofenoxy)-pyrimidin-4-yloxy]-fenzyl}-3-methoxyakrylát ; Methyl-(E)-methoximino-[α -(o-tolyloxy)-o-tolyl]-acetát ; 2-fenylfenol (OPP),
Aldimorph, ampropylfos, Anilazin, Azaconazol,
Vanalaxyl, Benodanil, Benomyl, Binapacryl, Biphenyl,
Bitertanol, Blastacidin-S, Bromuconazole, Bupirimate,
Buthiobate,
Captafol, Captan, Carbendazim, Carboxin, Chinomethionat (Quinomethionat), Chloroneb, Chloropicrin, Chlorothalonil, Clozolinat, Cufraneb, Cymoxanil, Cyproconazole, Cyprofuram, Dichlorophen, Diclobutrazol, Diclofluanid, Diclomezin, Dicloran, Diethofencarb, Difenconazol, Dimethirimol, Dimethomorph, Diniconazol, Dinocap, Diphenylamin, Dipyrithion, Ditalimfos, Dithianon, Dodine, Drazoxolon, Edifenfos, Epoxyconazole, Ethirimol, Etridiazol, Fenarimol, Fenbuconazole, Fenfuram, Fenitropan, Fenpiclonil, Fenpropidin, Fenpropimorph, Fentinacetat, Fentinhydroxyd, Ferbam, Ferimzone, Fluazinam, Fludioxonil, Fluoromide, Fluquinconazole, Flusilazole, Flusulfamide, Flutolanil, Flutriafol, Folpet, Fosetyl-Aluminium, Fthalide, Fuberidazol, Furalaxyl, Furmecyclox, Guazatine,

Hexachlorobenzol, Hexaconazol, Hymexazol,
Imazalil, Imibenconazol, Iminoctadin, Iprobenfos (IBP),
Iprodion, Isoprothiolan,
Kasugamycin
Mancopper, Macozeb, Maneb, Mepanipirim, Mepronil, Metalaxyl,
Metconazol, Methasulfocarb, Methfuroxam, Metriam,
Metsulfovax, Myclobutanil,
Nickel-dimethyldithiocarbamat, Nitrothal-isopropyl, Nuari-
mol,
Ofurance, Oxadixyl, Oxamocarb, Oxycarboxin,
Pefurazoat, Penconazol, Pencycuron, Phosdiphen, Pimaricin,
Piperalin, Polyoxin, Probenazol, Prochloraz, Procymidon,
Propamocarb, Propiconazole, Propineb, Pyrazophos, Pyrifenox,
Pyrimethanil, Pyroquilon,
Quintozen (PCNB),
Tebuconazol, Tecloftalam, Tecnazen, Tetraconazol, Thia-
bendazol, Thicycofen, Thiophanat-methyl, Thiram, Tolclo-
phos-methyl, Tolyfluanid, Triadimefon, Triadimenol,
Triazoxid, Trichlamid, Tricycloazol, Tridemorph, Triflu-
mizol, Triforin, Triticonazol,
Validamycin A, Vinclozolin,
Zineb, Ziram,

insekticidy, akaricidy, nematicidy :

Abamectin, Acephat, Acrinathrin, Alanycarb, Aldicarb,
Alphamethrin, Amitraz, Avermectin, AZ 60541, Azadirachtin,
Azinphos A, Azinphos M, Azocyclotin, 4-brom-2-(4-chlorfe-
nyl)-1-(ethoxymethyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrrol-3-carbo-
nitril,
Bendiocarb, Benfuracarb, Bensultap, Betacyluthrin,
Bifenthrin, BPMC, Brofenprox, Bromophos A, Bufencarb,
Buprofezin, Butocarboxin, Butyl-pyridaben,

Cadusafos, Carbaryl, Carbofuran, Carbophenothion, Carbo-
sulfan, Cartap, Chlorethocarb, Chlorethoxyfos, Chlorethoxy-
fos, Chlorfenvinphos, Chlorfluazuron, Chlormephos,
N-[(6-chlor-3-pyridinyl)-methyl]-N'-methyl-ethanimidamid,
Chlorpyrifos, Chlorpyrifos M, Cis-Resmethirin, Clócyrthrin,
Clofentezin, Cyanophos, Cycloprothrin, Cyfluthrin,
Cyhalothrin, Cyhexatin, Cypermethrin, Cyromazin,
Deltamethrin, Demeton M, Demeton S, Demeton-S-methyl,
Diafenthiuron, Diazinon, Dichlofenthion, Dichlorvos,
Dicliphos, Dicrotophos, Diethion, Diflubenzuron, Dimethoat,
Dimethylvinphos, Dioxathion, Disulfoton,
Edifenphos, Emamectin, Esfenvalerat, Ethiofencarb, Ethion,
Ethofenprox, Ethoprophos, Etrimphos,
Fenamiphos, Fenazaquin, Fenbutatinoxid, Fenitrothion,
Fenobucarb, Fenothiocrb, Fenoxycarb, Fenpropathrin,
Fenpyrad, Fenpyroximat, Fenthion, Fenvalerate, Fiprnil,
Fluazinam, Fluazuron, Flucycloxuron, Flucythrinat,
Flufenoxuron, Flufenprox, Fluvalinate, Fonophos, Formothion,
Fosthizat, Fubfenprox, Furathiocarb,
HCH, Heptenophos, Hexaflumuron, Hexythiazox,
Imidacloprid, Iprobenfos, Isazophos, Isofenphos, Isoprocarb,
Isoxathion, Ivemectin,
Lamda-cyhalothrin, Lufenuron.
Malathion, Mecarbam, Mervinphos, Mesulfenphos, Metaldehyd,
Methacrifo, Methamidophos, Methidiathion, Methiocarb,
Methomyl, Methocarb, Milbemectin, Monocrotophos, Moxidectin,
Naled, NC 184, Nitenpyram,
Omethoat, Oxamyl, Oxydemethon M, Oxydeprofos,
Parathion A, Parathion M, Permethrin, Phentoat, Phorat,
Phosalon, Phosmet, Phosphamdon, Phoxim, Pirimicarb,
Pirimiphos M, Pirimiphos A, Profenofos, Profenophos,
Promecarb, Propaphos, Propoxur, Prothiofos, Prothoat,
Pymetrozin, Pyrachlophos, Pyraclofos, Pyraclophos,

Pyradaphenthion, Pyresmethrin, Pyrethrum, Pyridaben,
Pyrimidifen, Pyriproxifen,
Quinalphos,
Salithion, Sebufos, Silafluofen, Sulfotep, Sulprofos,
Tebufenozide, Tebufenpyrad, Tebupirimphos, Teflubenzuron,
Tefluthrin, Temephos, Terbam, Terbufos, Tetrachlorvinphos,
Thiafenox, Thiodicarb, Thiofanox, Thiomethon, Thionazin,
Thuringiensin, Tralomethrin, Triarathen, Triazophos,
Triazuron, Trichlorfon, Triflumoron, Trimethacarb,
Vamidothion, XMC, Xalylocarb,
Zetamethrin,

herbicity:

anilidy, jako je například Diflufenican a Propanil; akrylkarboxylové kyseliny jako je například dichlorpikolinová kyselina, Dicamba a Picoloram; aryloxyalkanové kyseliny jako je například Fluroxypyr a Triclopyr, estery kyseliny aryloxy-phenoxy-alkanové, jako je například Diclofop-methyl, Fenoxaprop-ethyl, Fluazifop-butyl, Haloxyfop-methyl a Quizalofopethyl; azinony, jako je například Chloridazon a Norflurazon; karbamáty, jako je například Chlorpropham, Desmedipham, Phenmedipham a Propham; chloracetanilidy, jako je například Alachlor, Acetochlor, Butachlor, Metazachlor, Metolachlor, Pretilachlor a Propachlor; dinitroaniliny, jako je například Oryzalin, Pendimethalin a Trifluralin; difenylethery, jako je například Acifluorfen, Bifenox, Fluoroglycofen, Formesafen, Halosafen, Lactofen a Oxyfluorfen; močoviny jako je například Clortoluron, Diuron, Fluometuron, Isoproturon, Linuron a Methabenzthiazuron; hydroxylaminy, jako je například Alloxydim, Clethodim, Cycloxydim, Sthoxydim a Tralkoxydim; imidazolinony, jako je například Imazethypyr, Imazamethabenz, Imazapyr a Imazaquin;

nitrily, jako je například Bromoxynil, Dichlobenil a Ioxynil; oxyacetamidy, jako je například Mefenacet; sulfonylmočoviny, jako je například Amidosulfuron, Bensulfuron-methyl, Chlorimuron-ethyl, Chlorsulfuron, Cinosulfuron, Metsulfuron-methyl, Nicosulfuron, Primisulfuron, Pyrazosulfuron-ethyl, Thifensulfuron-methyl, Triasulfuron a Tribenuron-methyl; thiolkarbamáty, jako je například Butylate, Cycloate, Diallate, EPTC, Esprocarb, Molinate, Prosulfocarb, Thiobencarb a Triallate; triaziny, jako je například Atrazin, Cyanazin, Simazin, Simetryne, Terbutryne a terbutylazin; triazinony, jako je například Hxazinon, Metamitron a Metribuziny a ostatní, jako je například Aminotriazol, Benfuresate, Bentazone, Cinmethylin, Clomazone Clopyralid, Difenzoquat, Dithiopyr, Ethofumesate, Fluorochloridone, Glufosinate, Glyphosyte, Isoxaben, Pyridate, Quinchlorac, Quinmerac, Sulphosate a Tridiphane.

Účinné látky mohou být v přípravcích obsažené jednotlivě nebo v kombinaci s jinými rozpustnými nebo nerozpustnými účinnými látkami.

Přípravky podle předloženého vynálezu se vyrobí jednoduchým smísením za případného zahřátí.

Přípravky podle předloženého vynálezu se mohou používat jako takové ve formě koncentrátů nebo ve formě prostředků pro ochranu rostlin nebo léčiv pro orální, parenterální a transdermální aplikaci. Při ochraně rostlin je možno použít jak aplikaci na list, půdu a kmeny, tak se může ošetřovat osivo.

Dispergací přípravků podle předloženého vynálezu do vodné fáze se tvoří, vždy podle druhu použitých polymerů (B)

a použitého tensidu (C) , homogenní roztoky nebo koloidní disperse, které se vyznačují vysokou stabilitou. Tyto vodné systémy představují aplikační formu přípravků. Koncentrace účinné látky ve vodné aplikační formě je v rozmezí 0,0001 až 3 % hmotnostní , výhodně v rozmezí 0,001 až 2 % hmotnostní. Pro výrobu takovýchto vodných roztoků, popřípadě dispersí, se přípravek podle předloženého vynálezu za případného míchání a/nebo čerpání smísí s požadovaným množstvím vodné fáze. Použití speciálních dispergačních zařízení, jako jsou stříhové homogenisátory, zde není potřebné.

Poměr účinné látky (A) a polymeru (B) se může pohybovat v širokém rozmezí a je lehce zjistitelný pomocí předběžných pokusů. Všeobecně je hmotnostní poměr účinné látky k polymeru vždy podle účinné látky v rozmezí 1 : 0,2 až 1 : 10 , výhodně v rozmezí 1 : 0,2 až 1 : 3 . Množství dalších přídavných látek se může v přípravku podle předloženého vynálezu pohybovat v širokém rozmezí. Je ho třeba však nastavit tak, aby přípravek po jednoduchém smísení s vodou tvořil homogenní roztok nebo koloidní dispersi s částicemi o velikosti v rozmezí 0,01 až 0,4 μm , výhodně v rozmezí 0,03 až 0,2 μm .

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení slouží k bližšímu objasnění vynálezu.

P ř í k l a d 1

1 hmotnostní díl Nimodipinu, 5 hmotnostních dílů kopolymeru ze 30 % hmotnostních vinylpyrrolidonu a 70 % hmotnostních vinylacetátu a 0,225 hmotnostních dílů natriumdodecylsulfátu se rozpustí v 19 hmotnostních dílech ethylalkoholu (96%) . Tento koncentrát se disperguje ve 225 hmotnostních dílech vody. Při dispergování se předloží vodná fáze a koncentrát se za míchání přidá najednou. Ačkoli je jak účinná látka, tak také použitý polymer v čisté formě ve vodě nerozpustný, vznikne čirý roztok, který se ani po delší době nezakalí.

Jako míra pro krystalizační tendence účinné látky ve vodné dispersi se stanovuje obsah rozpuštěné účinné látky po definované době stání 24 hodin při teplotě místnosti. Při tom se postupuje následujícím způsobem : 24 hodin po vyrobení disperse se ze vsázky odebere vzorek a pro odstranění eventuelních podílů vykryštalizované účinné látky se přefiltruje přes 0,45 μm -filtr. Definované množství filtrátu se rozpustí v ethylalkoholu a obsah účinné látky se stanoví spektrofotometricky. Srovnáním experimentálně stanoveného obsahu účinné látky s obsahem teoretickým se může zjistit podíl rozpuštěné a/nebo koloidně se vyskytující účinné látky.

Obsah filtrovatelné účinné látky činí po 24 hodinách 82 % výchozí koncentrace 4 mg/ml .

Srovnávací příklad 1

Podle příkladu 1 se vyrobí koncentrát, obsahující účinnou látku, avšak kopolymer se nahradí stejným hmotnost-

ním podílem čistého ve vodě rozpustného polyvinylpyrrolidonu (Luviskol K 30 firmy BASF) . Ihned po výrobě se vodná fáze zakalí, což je způsobeno silnou krystalisací účinné látky. Již po jedné hodině tvoří krystalisující účinná látka silnou usazeninu na dně a kapalina nad usazeninou je čirá a prakticky bezbarvá, z čehož se dá usoudit, že proběhla kvantitativní krystalisace účinné látky. Obsah filtrovatelné účinné látky 24 hodin po výrobě činí 0 % .

P ř í k l a d 2

1 hmotnostní díl Nimodipinu, 4 hmotnostní díly kopolymeru ze 20 % hmotnostních vinylpyrrolidonu a 80 % hmotnostních vinylacetátu a 0,225 hmotnostních dílů natriumdodecylsulfátu se rozpustí v 15 hmotnostních dílech ethylalkoholu (96%) . Tento koncentrát se disperguje ve 225 hmotnostních dílech vody. Při dispergování se předloží vodná fáze a koncentrát se za míchání přidá najednou. Vytvoří se koloidní opalescentní disperse, která se po čtyřiaadvacetihodinovém stání visuelně nemění. Obsah filtrovatelné účinné látky činí po 24 hodinách 87 % výchozí koncentrace 4 mg/ml .

P ř í k l a d 3 až 8

1 hmotnostní díl nimodipinu, 5 hmotnostních dílů kopolymeru, vyrobeného z vinylpyrrolidonu a vinylacetátu v množstvích, uvedených v následující tabulce 1 , jakož i 0,0113 hmotnostních dílů natriumdodecylsulfátu, se rozpustí v 19 hmotnostních dílech ethylalkoholu (96%) . Tento koncentrát se podle příkladu 1 disperguje ve 225 hmotnostních dílech vody. Vždy podle poměru monomerů v použitém polymeru se tvoří homogenní roztoky nebo koloidní opalescentní

disperse, které svůj vzhled po 24 hodinách nemění, nebo také prakticky kvantitativně vykristalisují. Obsahy filtrovatelné účinné látky se stanovuje po čtyřiaadvacetihodinovém stání podle příkladu 1. Ukázalo se, že s přibývajícím podílem vinylacetátu vzrůstá krystalisaci inhibující účinek kopolymeru. Čistý vinylacetát je však pro výrobu přípravků podle předloženého vynálezu nevhodný. Výsledky jsou uvedené v následující tabulce 1.

T a b u l k a 1

Př.	poměr monomerů v polymeru (% hmot.)	vzhled vodné směsi		obsah účinné látky po 24 h
		po výrobě	po 24 h	
3	vinylpyrrolidon 100 vinylacetát 0	čirý	krystaly s čirou kap.	3
4	vinylpyrrolidon 60 vinylacetát 40	čirý	krystaly s čirou kap.	9
5	vinylpyrrolidon 50 vinylacetát 50	čirý	krystaly s opal. kap.	29
6	vinylpyrrolidon 30 vinylacetát 70	opalesc.	opalesc.	82
7	vinylpyrrolidon 20 vinylacetát 80	opalesc.	opalesc.	88
8	vinylpyrrolidon 0 vinylacetát 100	hrubě partikul.	hrubě partikul.	0

Srovnávací příklad 2

Disperse tohoto srovnávacího příkladu se vyrobí v podstatě podle příkladu 1 DE 37 42 473 , Darodipin se však nahradí Nimodipinem ze třídy dihydropyridinů.

Ve 40 ml ethylalkoholu (96%) se rozpustí 1 g ethylcelulosity N7 (DOW Chemical) a 0,4 g Nimodipinu. Tento roztok se za silného míchání rychle vlije do 200 ml destilované vody při teplotě 20 °C . V rotační odparce se při teplotě 50 °C za sníženého tlaku po dobu 5 minut odpaří ethylalkohol. Podle příkladu 1 se stanoví po 24 hodinách obsah účinné látky po filtraci přes filtr 0,45 μm . Obsah účinné látky činí 21 % teoretického maximálního obsahu.

Pro výrobu zkušební roztoku se zředí zkoušený přípravek vodou na požadovanou koncentraci. Postřikové břečky následujících přípravků, vhodných k použití, jsou všechny transsudentní. Když se v přípravcích podle předloženého vynálezu vypustí polymer nebo se tento smísí s čistým polyvinylpyrrolidonem, potom vznikají hrubé disperse, kalné a nestabilní postřikové břečky.

P ř í k l a d 9

Účinná látka 1-methylethylester kyseliny [2-methyl-1-[[[1-(4-methylfenyl)ethyl]amino]karbonyl]propyl]-karbamino-
vé se zpracuje jako organický koncentrát podle předloženého vynálezu za použití součástí, jejichž množství je uvedeno v následující tabulce 2. Po naředění koncentrátu vodou se získá koloidní disperse, prostupná pro světlo, která je odolná

vůči krystalisaci a sedimentaci. Když se vynechá polymer Luviskol VA^R, nebo když se nahradí čistým polyvinylpyrrolidonem, jako je Luvisol K 30^R, získá se po naředění koncentrátu vodou kalná disperze s hrubými částicemi, která se během několika minut usadí. Pro srovnání biologické účinnosti se připraví standardní přípravek koncentrátu účinné látky ve formě suspence, jak je uvedeno v následující tabulce 2.

T a b u l k a 2

Přípravek podle vynálezu	standardní přípravek
	25% smáčivý prášek
15 % účinné látky	25 % účinné látky
5 % emulgátoru 1	16 % emulgátoru 2
3 % emulgátoru 2	5 % emulgátoru 3
5 % Luviskolu VA 64	5 % Ultrasilu VN 3
	1 % bezvodé kys. citronové
zbytek : n-methylpyrrolidon	zbytek : Sillitin Z

Emulgátor 1 : monoethanolaminová sůl kyseliny dodecylbenzensulfonové
Emulgátor 2 : nonylfenol-10-glykoether
Emulgátor 3 : alkylarylpolyglykoether
Ultrasil VN 3 : vysoce dispersní amorfní oxid křemičitý
Sillitin Z : rozemletá kyselina křemičitá

Luviskol VA 64 : kopolymer vinylpyrrolidonu a vinylacetátu
(60/40) .

Vyhodnocení biologického účinku

Pro zkoušení účinnost účinné látky v přípravcích podle předloženého vynálezu se postříkují mladé rostliny rajčat vodnými přípravky prostředků s různými koncentracemi až do kapičkové mokrosti. Pro srovnání se další rostliny rajčat separátně zpracují vodnými přípravky standardního prostředku ve srovnatelné koncentraci účinné látky. Po oschnutí postřiku se všechny rostliny inokulují vodnou suspenzí houby *Phytophthora infestans*. Rostliny se umístí v inkubační kabině při teplotě 20 °C a 100% relativní vlhkosti. Vyhodnocení napadení rostlin v závislosti na koncentraci účinné látky se provádí za 3 dny po inokulaci.

Při tomto testu se dosáhne účinku přípravku podle předloženého vynálezu při koncentraci účinné látky, která je o faktor 2 nižší, než je u standardního přípravku.

P ř í k l a d 10

Účinná látka 4-chlor-N-3'-bis(4-chlorfenyl)-4'5'-di-hydro-(1,4'-bi-1H-pyrazol)-1'-karboxamid se zpracuje jako organický koncentrát podle předloženého vynálezu za použití součástí, jejichž množství je uvedeno v následující tabulce 3 . Po naředění koncentráту vodou se získá koloidní disperse, prostupná pro světlo, která je odolná vůči krystalisaci a sedimentaci. Když se vynechá polymer Luviskol VA^R , nebo když se nahradí čistým polyvinylpyrrolidonem, jako je Luvisol K 30^R , získá se po naředění koncentráту vodou kalná disperse s hrubými částicemi, která se

během několika minut usadí. Pro srovnání biologické účinnosti se připraví standardní přípravek koncentráту účinné látky ve formě suspence, jak je uvedeno v následující tabulce 3 .

T a b u l k a 3

Přípravek podle vynálezu	standardní přípravek 1 SC 200
rozpouštědlo : 54,0 % N-methylpyrrolidon	Rozpouštědlo : 20,0 % BP Enerthen 2367 10,0 % propandiol
emulgátor : 13,0 % emulgátor 1	emulgátor : 5 % emulgátor PS 29 0,5 % Renex 36
polymer : 13,0 % Luviskol VA 64 podíl účinné látky : 20,0 %	zředovadlo : 0,1 % Kalzan S
	mikrobicid : 0,1 % Preventol D2 podíl účinné látky : 19 %
	zbytek : odsolená voda

Vyhodnocení biologické účinnosti

a) *Phaedon cochleariae*

Pro zkoušku účinnosti účinné látky v přípravku podle

předloženého vynálezu proti *Phaedon cochleariae* se listy zelí namáčejí ve vodném přípravku prostředku s různými koncentracemi. Pro srovnání se další zelné listy separátně zpracují vodným přípravkem standardního prostředku se srovnatelnými koncentracemi účinné látky. Po tomto zpracování se na listy položí larvy *Phaedon cochleariae*. Po 7 dnech se vyhodnotí hodnota úmrtnosti larev. Jako míra relativní biologické účinnosti přípravku podle předloženého vynálezu ve srovnání se standardním přípravkem se stanovuje poměr koncentrací při hodnotě úmrtnosti 50 % podle následující rovnice :

$$\text{relativní účinnost} = \text{LD 50 (přípravek podle vynálezu)} / \text{LD 50 (standardní přípravek)}.$$

Při tomto testu vykázal přípravek podle vynálezu více než osmkrát vyšší účinnost.

b) *Plutella xylostella*

Pro zkoušku účinnosti účinné látky v přípravku podle předloženého vynálezu proti *Plutella xylostella* se listy zelí namáčejí ve vodném přípravku prostředku s různými koncentracemi. Pro srovnání se další zelné listy separátně zpracují vodným přípravkem standardního prostředku se srovnatelnými koncentracemi účinné látky. Po tomto zpracování se na listy položí housenky *Plutella xylostella*. Po 7 dnech se vyhodnotí hodnota úmrtnosti housenek způsobem, popsáným v příkladě 10a) . Při tomto testu vykázal přípravek podle vynálezu relativní účinnost 30 .

c) *Sporoptera frugiperda*

Pro zkoušku účinnosti účinné látky v přípravku podle předloženého vynálezu proti *Sporoptera frugiperda* se listy

zelí namáčejí ve vodném přípravku prostředku s různými koncentracemi. Pro srovnání se další zelné listy separátně zpracují vodným přípravkem standardního prostředku se srovnatelnými koncentracemi účinné látky. Po tomto zpracování se na listy položí housenky *Sporoptera frugiperda*. Po 7 dnech se vyhodnotí hodnota úmrtnosti housenek způsobem, popsáním v příkladě 10a) . Při tomto testu vykázal přípravek podle vynálezu relativní účinnost 20 .

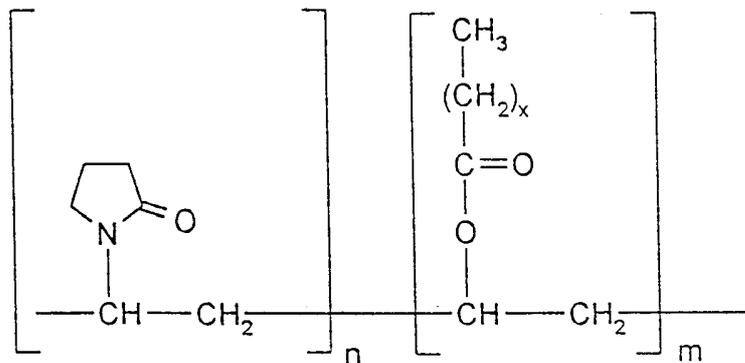
d) *Heliotis viriscens*

Pro zkoušku účinnosti účinné látky v přípravku podle předloženého vynálezu proti *Heliotis viriscens* se listy zelí namáčejí ve vodném přípravku prostředku s různými koncentracemi. Pro srovnání se další zelné listy separátně zpracují vodným přípravkem standardního prostředku se srovnatelnými koncentracemi účinné látky. Po tomto zpracování se na listy položí housenky *Heliotis viriscens*. Po 7 dnech se vyhodnotí hodnota úmrtnosti housenek způsobem, popsáním v příkladě 10a) . Při tomto testu vykázal přípravek podle vynálezu relativní účinnost 7,5 .

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Koloidně dispergovatelné kapalně přípravky účinných látek, obsahující jako komponentu A těžko rozpustnou účinnou látku, jako komponentu B kopolymer z vinylpyrrolidonu a/nebo vinylkaprolaktamu a alespoň jednoho hydrofobního komonomeru, který snižuje rozpustnost polymeru ve vodě, jako komponentu C jeden nebo několik tensidů, popřípadě další přísady a/nebo zředovadla, mísitelné s komponentami A a B , popřípadě D jako komponenty d , popřípadě E .

2. Dispergovatelné kapalně přípravky podle nároku 1 , obsahující jako komponentu B statistický kopolymer z vinylpyrrolidonu a vinylesteru vzorce



ve kterém

X značí číslo 0 až 16 a

REL.
LASINOTR
REKONSTRUKČNÍ
BRNO
76 X 72
0100
8 1 1 8
112

Úřad
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

Čl.	101470
Doslo	10.1.95

n a m jsou větší než 1 .

3. Přípravek podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že hmotnostní podíl hydrofobního komonomeru v polymeru je 5 až 90 % .
4. Přípravky podle nároku 1 ,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že komponenta A představuje účinnou látku ze skupiny zahrnující dihydropyridiny, azoly, nitromethylen, arylpyrazoliny, valinamidkarbamáty, benzthiofenkarboxamidy a/nebo benzoylmočovinu.
5. Přípravky podle nároku 1 ve formě koncentrátů nebo po zředění vodou pro výrobu léčiv.
6. Použití přípravků účinné látky podle nároku 1 ve formě koncentrátů nebo po zředění vodou jako prostředků pro ochranu rostlin.
7. Vodné prostředky pro ochranu rostlin, obsahující ~~př~~pravek účinné látky podle nároku 1 .
8. Vodné léčivo, obsahující přípravek účinné látky podle nároku 1 .
9. Způsob výroby vodných přípravků těžko rozpustných účinných látek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že se účinná látka (A) smísí s kopolymerem (B) z vinylpyrrolidonu a hydrofobního komonomeru a s tensidem (C) ve vodě.