



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113756** (13) **C2**

(51) МПК (2017.01)

A01N 47/02 (2006.01)

A01N 53/00

A61K 31/215 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 33/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | |
|--|--|
| (21) Номер заявки: а 2014 10391 | (72) Винахідник(и): Сол Марк Дейвід (US), Пейт Джеймс (US), Бейкер Лайза А. (US) |
| (22) Дата подання заявки: 22.02.2013 | |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.03.2017 | |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/602,472 | (73) Власник(и): МЕРІАЛ, ІНК, 3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500, Duluth, Georgia 30096, United States of America (US) |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.02.2012 | (74) Представник: Слободянюк Алла Василівна, реєстр. №25 |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/092604 A2, 04.08.2011 US 2009/017084 A9, 15.01.2009 |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 25.12.2014, Бюл.№ 24 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.03.2017, Бюл.№ 5 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/US2013/027312, 22.02.2013 | |

(54) ТОПІЧНІ КОМПОЗИЦІЇ, ЩО МІСТЯТЬ ФІПРОНІЛ І ПЕРМЕТРИН, ТА СПОСОБИ ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

Винахід стосується топічної композиції для лікування й попередження ектопаразитичного зараження, що містить:

приблизно від 2 мас. % до 15 мас. % фіпронілу;

приблизно від 30 мас. % до 55 мас. % перметрину; і

нейтральну олію (олії) і N-метилпіролідон, де зазначені нейтральна олія (олії) і N-метилпіролідон присутні у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону, і де зазначена нейтральна олія (олії) являє собою тригліцериди C₈-C₁₀ фракціонованих рослинних жирних кислот.

UA 113756 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Предмет описаного тут винаходу відноситься до фармацевтичних і ветеринарних рецептур, які забезпечують несподіване посилення репелентної активності й чудову паразитоцидну ефективність. Система-розчинник рецептури забезпечує відмінну розчинність і зменшує кількість

5 фіпроніл-сульфону, що утворюється в широкому діапазоні умов.

Перехресне посилання на споріднені заявки

Дана заявка містить запит про пріоритет за попередньою заявкою на патент США, № 61/602,472, поданою 23 лютого 2012 р., яка повністю включена до даного винаходу як

10 посилання.

Рівень техніки

Тварини, такі як ссавці й птахи, часто заражаються паразитами. Зазначені паразити можуть бути ектопаразитами, такими як блохи, іксодові кліщі, комарі, кліщі, мухи, москіти й воші та ектопаразити, такі як круглі черви, анкілостоми, трематоди й серцеві нематоди. Свійські

15 тварини, у тому числі сільськогосподарські тварини, є особливо уразливими до паразитарних заражень і захворювань.

Паразитарні захворювання можуть бути викликані ектопаразитами або ектопаразитами. Термін ектопаразити відноситься до паразитів, які живуть усередині організму хазяїна (наприклад, у шлунку, легенях, серці, кишківнику тощо). Ектопаразитами є такі паразити, які живуть на зовнішній поверхні хазяїна, однак як і раніше висмоктують поживні речовини з

20 хазяїна. Ектопаразитарні захворювання можуть бути додатково розділені виходячи з класу паразита, який спричинив захворювання. Зазначені паразитарні зараження й захворювання часто пов'язані із хворобою й смертю або зі зниженою продуктивністю.

Приклади ектопаразитів, які заражають тварин, включають (але не обмежуються зазначеними) шлунково-кишкових паразитів з родів *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* і *Parascaris*, у

25 числі інших, та тих, які виявлені в кровоносних судинах або інших тканинах і органах, і включають *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca*, *Dirofilaria* і позакишкові стадії *Strongyloides*, *Toxocara* і *Trichinella*.

Ектопаразити, які заражають людей і свійських тварин, включають членистоногих, таких як іксодові кліщі, блохи, кліщі, комарі, воші, і тому подібні, причому зараження цими паразитами може приводити до передачі хвороботворних мікроорганізмів, які можуть викликати серйозні й

30 навіть смертельні хвороби.

Зараження ектопаразитарними членистоногими, які включають (але не обмежуються зазначеними) іксодових кліщів, кліщів, вошей, жигалок осінніх, коров'ячих жигалок, стервових мух, хатніх мух, бліх, комарів й тому подібних, також є серйозною проблемою. Зараження цими паразитами може приводити не тільки до втрати крові й уражень шкіри, але також може порушувати звичайне живлення, і таким чином, призводити до втрати ваги. Крім того, ектопаразитарні зараження хазяїна можуть приводити до передачі хвороботворних

35 мікроорганізмів, які викликають серйозні хвороби, включаючи (але не обмежуючись зазначеними) енцефаліт, анаплазмоз, бабезіоз, плямиста лихоманка Скелястих гір, хвороба Лайма, ерліхіоз, вірус Західного Нілу, свиняча віспа, малярія, жовта лихоманка та інші, багато з яких можуть бути смертельними для хазяїна. Разом з тим, тварини можуть бути заражені декількома видами паразитів, оскільки зараження одним паразитом може ослабити тварину й

45 збільшити її уразливість до зараження іншим видом паразитів.

Паразитом, найбільш характерним для свійських тварин, є *Stomoxys calcitrans* (жигалка осіння). Жигалка осіння може харчуватися кров'ю практично будь-якої теплокровної тварини, включаючи людей, свійських тварин й домашньої худоби. Протягом періоду високої активності жигалка осіння може сильно дратувати людей, тому ця комаха називається жалючою хатньою

50 мухою. Окремі мухи можуть живитися кілька разів на день. Звичайно піки активності живлення припадають на ранній ранок, а також пізній вечір. Жигалка осіння переважно жалить нижні частини тіла, такі як ноги хазяїна.

Самці, а також самки жигалки осінньої живляться кров'ю. Самкам кров потрібна для відкладання життєздатних яєць. Самки відкладають яйця в багатьох трупях тварин і в

55 рослинних відходах. Жигалка осіння розмножується в мокрому снізі, траві або фуражі, скупченнях сирих ферментованих бур'янів або обрізків трави, скупченнях зелених трісок, арахісових лушпайок й відкладеннях морських водоростей на пляжах, у брудній солом'яній підстилці, а іноді в кільцевих роздатниках кормового сіна. Кожна самка мухи може відкладати 500-600 яєць в 4 окремих серіях. З яєць через 2-5 доби виводяться личинки, які живляться й

60 дозрівають протягом 14-26 діб. Середній життєвий цикл становить 28 доби, у діапазоні від 22 до

58 діб, залежно від погодних умов.

Сільськогосподарські тварини можуть сильно страждати від жигалки осінньої. Оскільки мухи живляться їхньою кров'ю, тварини слабшають від втрати крові й безперервного подразнення. У таких тварин як свині, велика рогата худоба й коні, заражених жигалкою осінньою, серед інших негативних ефектів, може спостерігатися знижений приріст маси. Хоча одна жигалка осіння не приносить значної шкоди, 50-100 таких кровосисних паразитів, разом з 500 коров'ячими жигалками викликають значну втрату крові. Це може привести до значної щорічної втрати у виробництві молока й м'яса тваринами.

Іншим важливим паразитом є іксодові кліщі роду *Rhipicephalus*, особливо кліщі видів *microplus* (іксодові кліщі великої рогатої худоби), *decoloratus* і *annulatus*. Особливо важко контролювати іксодових кліщів, таких як *Rhipicephalus microplus*, оскільки вони живуть на пасовищах, де пасуться сільськогосподарські тварини. Інші важливі паразити великої рогатої худоби й овець перераховані нижче: м'ясні мухи, такі як *Dermatobia hominis* (відома як Берне у Бразилії) і *Cochliomyia hominivorax* (зелена падальниця); овечі м'ясні мухи, такі як *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (відомі як б'ючі м'ясні мухи в Австралії, Новій Зеландії й Південній Африці). Личинки цих мух є паразитами тварин; власне мухи, а саме ті, чиї дорослі особини є паразитами, такі як *Haematobia irritans* (жигалка коров'яча); воші, такі як *Linognathus vitulorum* тощо.; і кліщі, такі як *Sarcoptes scabiei* і *Psoroptes ovis*.

Серед домашніх тварин, таких як кішки й собаки, домінують наступні ектопаразити: блохи кішок і собак (*Ctenocephalides felis*, *C. canis*. та подібні), іксодові кліщі (роду *Rhipicephalus*, роду *Ixodes*, роду *Dermacentor*, роду *Amblyoma* та подібні), і кліщі (роду *Demodex*, роду *Sarcoptes*, роду *Cheyletiella*, роду *Otodectes* та подібні), воші (роду *Trichodectes*, роду *Linognathus* і тому подібні), комарі (роду *Aedes*, роду *Culex*, роду *Anopheles* і тому подібні) і мухи (роду *Hematobia*, роду *Musca*, роду *Stomoxys*, роду *Dermatobia*, роду *Cochliomyia* і тому подібні).

Блохи є особливою проблемою, оскільки вони не тільки завдають шкоди здоров'ю тварини або людини, але також викликають сильний психологічний стрес. Крім того, блохи також є носіями хвороботворних для тварин мікроорганізмів, таких як стьожкові черви собак (*Dipylidium caninum*) і людини.

Аналогічним чином, іксодові кліщі також завдають шкоди фізичному й психологічному здоров'ю тварин. Однак найбільш серйозна проблема, пов'язана з іксодовими кліщами, полягає в тому, що вони є носіями хвороботворних мікроорганізмів, тих агентів, які викликають захворювання, як у людей, так і у тварин. Основні захворювання, які викликаються іксодовими кліщами, включають бореліоз (хвороба Лайма, викликана *Borrelia burgdorferi*), бабезіоз (або піроплазмоз, викликаний родом *Babesia*) і рікетсіоз (також відомий, як плямиста лихоманка Скелястих гір). Крім того, іксодові кліщі виділяють токсини, які викликають запалення або параліч хазяїна. Періодично, зазначені токсини є смертельними для хазяїна.

Більше того, із кліщами й вошами досить важко боротися, оскільки є дуже мало активних речовин, які діють на зазначених паразитів, і потрібна часта обробка такими речовинами.

Наведений вище перелік ектопаразитів не є вичерпним, причому з рівня техніки добре відомі інші паразити, які є шкідливими для тварин і людей.

Хоча з рівня техніки відомо, що іноді можна комбінувати різні засоби для знищення паразитів, з метою розширення спектра дії цих засобів, заздалегідь неможливо передбачити, з яким-небудь ступенем надійності, які комбінації будуть ефективними для конкретної тварини або хворобливого стану. З цієї причини для різних комбінацій результати не завжди є успішними, і в рівні техніки існує потреба в більш ефективних рецептурах, які можна просто вводити тваринам і які мають необхідну розчинність, стабільність і біологічну доступність.

Рецептури, які містять різні активні речовини, особливо важко успішно комбінувати у зв'язку із проблемами досягнення необхідної розчинності, стабільності й біологічної доступності. Таким чином, у рівні техніки існує потреба в комбінації рецептур проти паразитів, які відповідають вимогам розчинності, стабільності й біологічної доступності тих засобів знищення паразитів, які входять до складу рецептури.

Короткий виклад винаходу

Розкритий в описі предмет винаходу відноситься до стабільних, високоефективних топічних рецептур, які містять піретроїд, такий як перметрин, N-арилпіразол, такий як фіпроніл і систему-розчинник, яка ефективно розчиняє ці два активні компоненти й обмежує окиснення фіпронілу до фіпронілсульфону, але яка є безпечною для топічного застосування. В одному варіанті здійснення, топічна рецептура має форму точкової рецептури. В іншому варіанті здійснення, топічна рецептура має форму рецептури, що поливається. В одному варіанті здійснення, рецептури містять приблизно від 30 до 55 мас.% перметрину й приблизно від 2 до 15 мас.% фіпронілу й систему-розчинник, яка містить N-метилпіролідон (NMP) і гліколь, простий ефір

гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію. У деяких варіантах здійснення, рецептури винаходу містять, щонайменше, близько 40 мас.% перметрину й, щонайменше, приблизно 5 мас.% фіпронілу в системі-розчиннику, що містить NMP і гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію, де NMP і гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія присутні у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 (за масою) до NMP. В інших варіантах здійснення, співвідношення (гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія) до NMP становить приблизно від 1:2,0 до 1:3,0, приблизно від 1:2,5 до 1:3,5, або приблизно від 1:2,5 до 1:3,0 (за масою).

При комбінації зазначених двох активних речовин в описаних кількостях у розчинниках, описаних у винаході, була виявлена наявність високої паразитоцидної активності й несподіване посилення здатності відлякувати жигалку осінню. Однак саме конкретна комбінація розчинників у рецептурах, описаних у винаході, після нанесення тварині, забезпечує необхідну розчинність і фізичну стабільність і обмежує окиснення фіпронілу до відповідного сульфону, що підтримує концентрацію активних речовин, і приводить до несподіваного збільшення здатності до відлякування й високої ефективності проти жигалки осінньої. Крім того, як описано у винаході, вирішальним є вибір розріджувача, який сполучається з NMP, для обмеження окиснення фіпронілу до фіпронілсульфону в рецептурах і підтримки ефективної концентрації.

У деяких варіантах здійснення винаходу, додаткові активні речовини можуть сполучатися в топічних рецептурах, які містять фіпроніл і перметрин. Додаткові активні речовини включають (але не обмежуються зазначеним): авермектин, мілбеміцин, спінозин, спінозоїд, бензimidазол, левамизол, пірантел, морантел, празиквантел, клозантел, клорзунол, аміноацетонітрильний активний агент, регулятор росту комах, неонікотинноїди або арилоазол-2-ілціаноетиламіновий активний агент, або їх комбінації.

Крім того, розкритий в описі предмет винаходу відноситься до способів застосування рецептур для пригнічення заражень ектопаразитами, включаючи (але без обмеження зазначеними) бліх, іксодових кліщів, комарів і різних типів паразитичних мух, таких як жигалка осіння, на (або навколо) ссавцях або птахам, і в навколишньому середовищі, де вони живуть. Ці способи передбачають введення ефективної кількості рецептури, описаної у винаході, особливо точкової або такої, що поливається, ссавцям або птахам. Тварини включають ссавців, таких як собаки, зебри й коні, велика рогата худоба, свині, яки, гризуни, олені, кози, вівці й лами та птахів, таких як кури, індички й перепілки. Навколишнє середовище включає приміщення для тварин, такі як собача підстилка, кінське стійло й куряче сміття.

Предмет даного винаходу також відноситься до способу одержання описаних тут композицій. Цей спосіб передбачає контактування одного або обох активних речовин з одним або декількома розчинниками, обраними з поміж N-метил-піролідону й гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії, де остаточна рецептура містить N-метил-піролідон і гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію. В одному варіанті здійснення, гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія й NMP сполучаються в співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5, приблизно від 1:2,0 до 1:3,0, приблизно від 1:2,5 до 1:3,5, або приблизно від 1:2,5 до 1:3,0 (за масою) (гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії) до NMP. Описані у винаході рецептури є стабільними й проявляють несподівано високу здатність відлякувати і ефективність проти жигалки осінньої.

Короткий опис креслень

Поданий нижче докладний опис, який наведений як приклад, але не призначений обмежувати винахід тільки описаними конкретними варіантами здійснення, можна найкраще зрозуміти в комбінації із прикладними кресленнями, на яких:

на Фігурі 1 показано утворення сульфону при 50 °C у рецептурах, які містять N-метилпіролідон (NMP) і моноетиловий ефір диетилгліколю (МЕДЕГ, TRANSCUTOL®) або MIGLYOL® 812 (нейтральну олію). Ці дані демонструють, що рецептура, яка містить МЕДЕГ, має концентрацію фіпронілсульфону на 10% вище, ніж рецептура, яка містить нейтральну олію. Кожна рецептура містить приблизно 6 мас.% фіпронілу, 45 мас.% перметрину й 33 мас.% NMP. Рецептура А містить (МЕДЕГ), скільки буде потрібно до 100% (~ 14-15 мас.%); рецептура В містить MIGLYOL® 812, скільки буде потрібно до 100% (~ 14-15 мас.%). У цьому дослідженні рецептури не містять добавку антиоксиданту.

На Фігурі 2 наведені дані для рецептур, які містять MIGLYOL® 812 або без антиоксиданту або з різною концентрацією антиоксиданту. З даних видно, що у всіх рецептурах концентрація фіпронілсульфону становить приблизно менше 2,950%. Рецептура, яка містить 0,10%

бутилгідрокситолуолу (БГТ) має концентрацію фіпронілсульфону близько 2,800%.

На Фігурі 3 показана здатність відлякувати москітів для рецептур, які містять фіпроніл/перметрин і NMP/МЕДЕГ або NMP/ MIGLYOL® 812.

На Фігурі 4 показана ефективність проти бліх для рецептур, які містять фіпроніл/перметрин і NMP/МЕДЕГ, NMP/MIGLYOL® 812 або N,N-диметилдеканамід (DMDA)/бутил-CELLOSOLVE™ ацетат (BCA) або один перметрин. Рецептури, які містять NMP/МЕДЕГ, є більш чутливими до розкладання фіпронілу.

На Фігурі 5 показана ефективність проти іксодових кліщів для рецептур, які містять фіпроніл/перметрин і NMP/МЕДЕГ, NMP/MIGLYOL® 812 або DMDA/BCA, або один перметрин.

На Фігурі 6 показана ефективність рецептур, які містять один перметрин або фіпроніл/перметрин, проти жигалки осінньої на пацюках.

На Фігурі 7 показана здатність відлякувати жигалку осінню для рецептур, які містять один перметрин або фіпроніл/перметрин, на пацюках.

На Фігурі 8 показана здатність відлякувати жигалку осінню для рецептури, яка містить фіпроніл і перметрин, через 1 годину після експозиції на собаці.

На Фігурі 9 показана ефективність рецептури проти жигалки осінньої, яка містить фіпроніл і перметрин, через 1 годину після експозиції на собаці.

На Фігурі 10 показана здатність відлякувати комарів *Culex ripiens* для рецептури, яка містить фіпроніл і перметрин, через 1 годину після експозиції.

Докладний опис винаходу

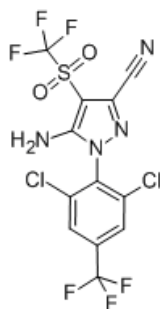
Розкритий у заявці предмет винаходу буде описаний надалі більш докладно. Однак багато модифікацій та інших варіантів здійснення винаходу, розкриті й викладені в заявці, напрошуються для фахівця в цій галузі техніки, який має відношення до розкритого в заявці предмета винаходу, з урахуванням переваги рекомендацій, представлених у попередньому описі. Тому можна зрозуміти, що розкритий у заявці предмет винаходу, не слід обмежувати описаними конкретними варіантами здійснення, і передбачається, що модифікації й інші варіанти здійснення входять до обсягу прикладеної формули винаходу.

Добре відомо, що введення активної речовини в точкову рецептуру або таку рецептуру, що поливається, є ускладненим. Ще більш складним є ефективне введення двох різних активних речовин у композицію, відповідно до чого обидві активні речовини залишаються в розчині й доступні в бажаній кількості. Оскільки у винаході показано, що комбінація має несподівано вдосконалену здатність відлякувати жигалку осінню, суттєво, що рецептура забезпечує необхідну розчинність і фізичну й хімічну стабільність; це забезпечує підтримування концентрації, що приводить до вдосконаленої здатності відлякувати, навіть після введення рецептури тварині.

У винаході розкрита унікальна комбінація системи-розчинника для застосування з композицією перметрину й фіпронілу, відповідно до чого компоненти рецептури присутні в заданому діапазоні й конкретних співвідношеннях між собою. Зазначені чисельні співвідношення не є виразно узагальненими кількостями, але є значеннями ефективних діапазонів і співвідношень для фіпронілу й перметрину. Переважно, описані у винаході системи-розчинники розчиняють більші кількості перметрину, причому розчини є сумісними з фіпронілом. Отже, активні речовини залишаються в розчині, не розкладаються значною мірою й доступні для боротьби із зараженням паразитами за ефективною концентрації в місцях, де може відбуватися зараження. Термін "фізична стабільність" і "фізично стабільний", які використовуються в описі відносяться до характеристики рецептури, у якій не утворюються значні кількості кристалів перметрину або фіпронілу за низької температури (у тому числі при -20 °C, 4 °C і 10 °C), причому активні компоненти залишаються в розчині навіть після нанесення. Фізична стабільність композицій може бути описана в термінах утворення кристалів, коли рецептура зберігається за конкретної температури протягом декількох діб, тижнів, місяців або навіть років. Крім того, система- розчинник забезпечує необхідний профіль безпеки для використання за призначенням.

У рецептурах, які містять перметрин і додаткові активні компоненти, часто спостерігається фізична нестабільність. Перметрин, особливо у високій концентрації (вище 20 мас.%), має тенденцію до утворення кристалів у рецептурі. Коли другу активну речовину додають у рецептуру, фізична нестабільність може зростати в геометричній прогресії, тому що необхідно також розглядати фізичні властивості й вимоги до рецептури додаткового компонента. Другою кращою активною речовиною, описаною у винаході, є фіпроніл. Однак коли фіпроніл сполучається з N-метилпіролідом (NMP), який є ефективним розчинником за високої концентрації перметрину, спостерігається в значній мірі окиснення фіпронілу до фіпронілсульфону.

Фіпронілсульфон також є основним метаболітом фіпронілу *in vivo*. Він має наступну структуру:



Фіпроніл, який використовується для приготування рецептур, може містити фіпронілсульфон на момент складання рецептури. Інакше кажучи, може бути, що застосовані сорти фіпронілу містять деяку кількість фіпронілсульфону, який уже є присутнім як побічний продукт його одержання. В одному варіанті здійснення фіпроніл містить менше, ніж приблизно 3,5% фіпронілсульфону на момент складання рецептури з NMP. Деякі сорти фіпронілу можуть мати знижений вміст фіпронілсульфону, аж до 0%. Однак, як тільки фіпроніл контактує з NMP, вважаються, що в розчині може відновлюватися утворення фіпронілсульфону. Крім того, використання фіпронілу, у якому зовсім відсутній фіпронілсульфон, значно збільшує витрати. Однак для описаної у винаході рецептури переважно мінімізоване або значно уповільнене подальше утворення фіпронілсульфону в порівнянні з рецептурами, які містять інші розчинники, що звичайно використовуються в топічних композиціях, незалежно від того, скільки сульфону є присутнім на момент складання рецептури.

Описана у винаході система-розчинник була розроблена після виявлення того, що фіпроніл здатний утворювати фіпронілсульфон у присутності NMP. Без зв'язку з будь-якою конкретною теорією, автори вважають, що присутні в NMP пероксиди можуть сприяти утворенню фіпронілсульфону. Більше того, відомо, що NMP може генерувати пероксиди в присутності кисню (див. Drago і Riley, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 215-218; Reynolds та ін., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 101(2), стор. 761-776). Таким чином, виявлено, що NMP, хоча і є ефективним розчинником, створює технічні проблеми при використанні їх як розчинника для фіпронілу в концентрованій топічній рецептурі, такий як точкова рецептура. Необхідно звертати увагу на окиснення фіпронілу в NMP, тому що NMP є ефективним розчинником для перметрину на рівні концентрації, наявної в рецептурах запропонованих винаходом. Однак несподівано було виявлено, що при вмісті NMP у кількості, необхідній для рецептур винаходу, відбувається окиснення фіпронілу до фіпронілсульфону у небажано високому ступені.

N-метилпіролідон (NMP) є хімічною сполукою зі структурою 5-членного лактаму. NMP є прозорою, дещо жовтою рідиною, розчинною у воді й традиційних органічних розчинниках. Він є полярним апротонним розчинником і досить слабкою основою. Іншими назвами цієї сполуки є: 1-метил-2-піролідон, N-метил-2-піролідинон, м-пірол і PHARMASOLVE®. Незважаючи на ефективність NMP, його застосування в топічних аплікаціях може викликати проблеми для фахівця в галузі складання рецептур. У деяких випадках NMP може викликати подразнення шкіри, почервоніння або дерматит. Таким чином, хоча NMP є прийнятним для топічних рецептур, бажано, щоб його вміст був, як можна, невеликим.

Окиснення фіпронілу до фіпронілсульфону відбувається в небажаному ступені, коли NMP розведений традиційними розчинниками, які використовуються в топічних рецептурах у комбінації з фіпронілом, такими як моноетиловий ефір диетиленгліколю (TRANSCUTOL® або МЕДЕГ). Моноетиловий ефір диетиленгліколю звичайно використовується в багатьох топічних рецептурах, причому встановлено, що він є досить ефективним розчинником для використання при складанні топічних рецептур з фіпронілом. Коли МЕДЕГ і інші розріджувачі використовуються в комбінації з NMP, кількість NMP може бути знижена за умови, що залишаються незмінними необхідні фізичні характеристики композиції. Однак було виявлено, що коли NMP сполучається з співрозчинниками, які зазвичай використовуються з фіпронілом, такими як МЕДЕГ, фіпроніл окислюється до відповідного сульфону у небажано високому ступені. Отже, для мінімізації утворення фіпронілсульфону, потрібно використовувати антиоксидант у кількості, приблизно в 10 раз більшій, ніж ефективний вміст антиоксиданту в рецептурах запропонованих винаходом.

Несподівано було встановлено, що використання системи-розчинника, яка містить NMP у комбінації з нейтральною олією, включаючи MIGLYOL® 812 (тригліцерид каприлової/капринової кислоти), приводить до суттєво меншого утворення сульфону в порівнянні з іншими

розчинниками, які зазвичай використовуються в топічних рецептурах фіпронілу, відомих з рівня техніки. Вони є світло-безбарвними рідинами з нейтральним заходом і смаком.

Нейтральні олії типу MIGLYOL® є прозорими, дещо жовтуватими ефірами насичених жирних каприлової і капринової кислот, вироблених з кокосової кісточкової пальмової олії, і гліцерину або пропіленгліколю. Деякі нейтральні олії є тригліцеридами фракціонованих рослинних жирних кислот з довжиною ланцюга від C₈ до C₁₀. Відомі два промислово доступні продукти - MIGLYOL®810 і MIGLYOL®812. Іншою придатною нейтральною олією є тригліцерид фракціонованих рослинних жирних кислот з довжиною ланцюга C₈ і C₁₀, у комбінації з лінолевою кислотою (приблизно 4-5%). Промислово доступний продукт відомий як MIGLYOL® 818. Іншою придатною нейтральною олією є гліцериновий ефір фракціонованих рослинних жирних кислот з довжиною ланцюга C₈ і C₁₀ у комбінації з бурштиною кислотою. Промислово доступний продукт відомий як MIGLYOL® 829. Іншою придатною нейтральною олією є диефір пропіленгліколю й насичених рослинних жирних кислот з довжиною ланцюга C₈ і C₁₀ у комбінації з бурштиною кислотою. Промислово доступний продукт відомий як MIGLYOL® 840 (пропіленгліколевий ефір дикаприлової/дикапринової кислоти). Інші ефіри жирних кислот включають стеарил стеарат, пальмітат і міристат. Інші приклади придатних нейтральних олій і ефірів жирних кислот включають вуглеводневі рослинні олії, такі як рідкі тригліцериди жирних кислот, що містять від 4 до 24 атомів вуглецю (такі як тригліцериди, гептанова кислота й октанова кислота), соняшникова олія, кукурудзяна олія, соєва олія, гарбузова олія, олія виноградних кісточок, кунжутна олія, олія фундука, абрикосова олія, олія австралійського горіха, касторова олія, олія авокадо, олія жожоба й олія карите; синтетичні ефіри, такі як синтетичні ефіри жирних кислот, наприклад, такі як пурцелінова олія, ізонилізонаноат, ізопропілміристат, 2-етилгексилпальмітат, 2-октилдодецил-стеарат, 2-октилдодецилерукат та ізостеарилізостеарат. Як докладно описано у винаході, вимога до розріджувача полягає в тому, щоб він додатково не вносив значної кількості пероксидних часток у системі NMP/співрозчинник. Отже, утворення фіпронілсульфону пригнічується, і можна використовувати набагато менше антиоксидантів, щоб одержати комбіновану рецептуру перметрину й фіпронілу із тривалою стабільністю.

Описані у винаході фіпроніл/перметринові композиції, які містять NMP у комбінації з нейтральними оліями, будуть демонструвати значно менший ріст концентрації фіпронілсульфону, у порівнянні з фіпроніл/перметриновими композиціями, у яких використовуються різні системи NMP/співрозчинник. Вигідно, що композиції даного винаходу інгібують утворення фіпронілсульфону таким чином, що вміст фіпронілсульфону, приблизно через 3 місяці після складання рецептури збільшується не більше, ніж приблизно на 50% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури, наприклад, кількості сульфону, присутнього в нерозбавленому вихідному матеріалі фіпронілу, визначеного за площею піка (в %) фіпронілсульфону відносно піка фіпронілу, методом рідинної хроматографії високого тиску (PXBT). В одному варіанті здійснення система-розчинник запропонована винаходом інгібує утворення фіпронілсульфону в такому ступені, що на третій місяць після складання рецептури, вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 45% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури; або вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 40% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури; або вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 35% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури; або вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 30% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури; або вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 25% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури. В іншому варіанті здійснення, на третій місяць після складання рецептури вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 20% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури; або вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 15% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури. У ще одному варіанті здійснення, на третій місяць після складання рецептур вміст фіпронілсульфону збільшується не більше, ніж приблизно на 10% від вихідного вмісту фіпронілсульфону на момент складання рецептури.

Основна мета введення антиоксиданту в композиції полягає в пригніченні пероксидів, виявлених в NMP. Установлено, що при ретельному виборі розріджувача, який обмежує додаткове утворення шкідливих часток, що окислюють, таких як пероксидні частки, у композиції, краща кількість антиоксиданту можна підтримувати на рівні GRAS (звичайно розглядається як безпечний) або значно нижче. У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість антиоксиданту становить не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% . В іншому варіанті здійснення,

антиоксидант присутній у концентрації не більше, ніж приблизно: 0,2 мас.% ; 0,19 мас.% ; 0,18 мас.% ; 0,17 мас.% ; 0,16 мас.% ; 0,15 мас.% ; 0,14 мас.% ; 0,13 мас.% ; 0,12 мас.% або 0,11 мас.% . У ще одному варіанті здійснення, антиоксидант присутній у концентрації не більше, ніж приблизно 0,1 мас.% .

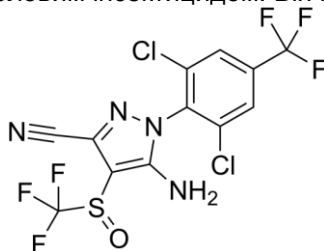
Інша проблема для концентрованих топічних рецептур полягає в тому, що будь-яка кількість кристалів у рецептурі може привести до настільки високої концентрації активної речовини (речовин) в осадженому матеріалі, яка є небезпечною для точкового топічного застосування. Більше того, оскільки при осадженні активна речовина (речовини) ефективно виводяться з розчину, концентрація активної речовини (речовин), що залишилися в розчині може бути

занадто низкою, і таким чином, не забезпечується ефективність, описана у винаході. Крім того, коли починається утворення кристалів, вони служать зародками для подальшого утворення кристалів. Цей процес приводить до збільшення осадження компонентів з системи-розчинника і до небажаного впливу на концентрацію активної речовини (речовин) у рецептурі.

Очевидно, що якщо одна або обидві активні речовини утворюють кристали або іншим чином осаджуються з розчину, або до, або після нанесення, відносні кількості активних речовин будуть змінюватися. Отже, можна чекати, що кількість активних речовин буде відхилятися від кількості, необхідної для вдосконаленої репелентної активності. Тому характеристика композицій винаходу, відповідно до якої кожна активна речовина залишається в розчині, навіть після нанесення на тварину, також дає внесок у заявлену вдосконалену активність проти жигалки осінньої. Як зазначено в документі WO2007/143298, який включений у винахід як посилання, важко одержати розчин перметрину високої концентрації. Однак композиції даного винаходу містять близько 30 мас.% перметрину, як мінімальну концентрацію, яка в деяких варіантах здійснення становить приблизно від 40 до 45 мас.% . Труднощі успішного складання рецептур перметрину з такими концентраціями дуже сильно зростають із додаванням другої, іншої активної речовини. Це особливо проявляється, коли активні речовини мають різні фізичні властивості. Несподівано було виявлено, що описані у винаході композиції демонструють різке вдосконалену здатність відлякувати і відмінну інсектицидну ефективність проти жигалки осінньої, при нанесенні на локалізовані ділянки тіла тварини. Таким чином, можна вважати, що заявлена вдосконалена здатність відлякувати є результатом концентрації кожної активної речовини, коли композиція розтікається по шерстному покриву й шкірі тварини. Несподіване поліпшення здатності відлякувати не буде обмежуватися ділянками, де композиція нанесена безпосередньо на тіло тварини, причому це важливо для ефективного контролю жигалки осінньої й інших ектопаразитів, тому що зазначені ектопаразити можуть жити на різних ділянках тіла тварини. Описані у винаході рецептури забезпечують ефективну кількість активних речовин композиції, навіть коли композиція переміщується на тілі тварини.

Хоча доступні багато систем-розчинників, фахівець в галузі складання рецептур не може передбачити, яка система буде працювати ефективно при заданій комбінації активних компонентів. Однак за допомогою системи-розчинника запропонованої даним винаходом вирішуються проблеми складання рецептур фіпронілу й перметрину, поряд з ефективними кількостями, які забезпечать несподівано вдосконалену здатність відлякувати певних паразитичних мух, у тому числі жигалки осінньої, де підтримуються ефективні концентрації фіпронілу й перметрину, що приводять до вдосконаленої здатності відлякувати.

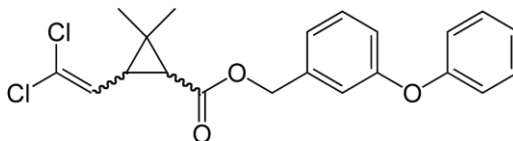
Фіпроніл (5-аміно-3-ціано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфеніл)-4-трифторметилсульфініл)піразол є 1-N-арилпіразоловим інсектицидом. Він має наступну структуру:



Фіпроніл є представником класу хімічних сполук, які добре відомі з рівня техніки, також як і способи їх застосування для пригнічення паразитів, включаючи комах-паразитів, таких як блохи, жигалки осінні, коров'ячі жигалки або комарі, і акаридних паразитів, таких як іксодові кліщі, кліщі й воші в ссавців, таких як свійська домашня худоба або тварин або птахів для спілкування, або індивідуально, або в комбінації з іншими засобами від паразитів, такими як регулятори росту комах. Наприклад, див. документи EP-A-295,217, EP 295 177, EP-A-840-686, EP-A-352,944, WO 00/35844, WO 98/39972, патенти США №№ 5,122,530 5,236,938, 5,232,940, 5,576,429 5,814,652,

5,567,429, 6,090,751 і 6,096,329, опис яких включено у винахід як посилання. Сполуки зазначених родин, які визначені в цих патентах, мають дуже сильну активність. Фіпроніл є особливо ефективним, але не винятково ефективним, проти бліх та іксодових кліщів. Однак не відомо, чи проявляє фіпроніл яку-небудь репелентну активність проти ектопаразитів.

5 Перметрин є представником піретроїдів. Він має наступну структуру:



Піретроїди відносяться до класу інсектицидів синтетичного походження. Ці сполуки є особливо ефективними проти комарів (*Culex* виду), які переносять вірус Західного Нілу. Піретроїди структурно відносяться до піретринів, піретрину I і піретрину II природного походження. Синтетичні піретроїди включають перметрин (патент США № 4,113,968), ресметрин і сумітрин (патент США №№ 3,934,023 і 2,348,930). Добре відомо, що перметрин проявляє репелентну ефективність проти різних членистоногих. Ці посилання повністю включені до даного винаходу.

Відомі комбінації фіпронілу й піретроїдів, таких як перметрин (зокрема, Реєстрація матеріалів поданих в EPA, доступна від ПДМС, база даних, доступна для пошуку; ім'я відправника: Virbac AH, Inc.) Продукт, проданий під торговою маркою EFFITIX® схвалено для США 18 листопада 2011. У таблиці даних про безпеку матеріалів (MSDS) зазначеного продукту видно, що він містить фіпроніл, перметрин і моноетиловий ефір диетиленгліколю. У документах WO 2001/065941 A1 і EP 1013170 A1 запропонована комбінація N-арилпіразолу й

піретроїду в галузі застосування проти рослинних паразитів. У документі JP 11049618 A2 використовуються аналогічні суміші для попередження пошкоджень дерев'яних споруд шкідниками. У документі WO 95/22902 A1 такі суміші використовують для безпосереднього контролю над термітами. У документі GB2396557 A1 рекомендується обробка ектопаразитів сумішами N-арилпіразолів і піретроїдів (якщо можливо, також з додаванням синергійних агентів, таких як MGK264 або піпероніл-бутоксид), яка можлива, з використанням рецептур концентрованих порошків. Усі ці посилання повністю включені до даного винаходу.

Однак для функціонування зазначених активних речовин важливо використовувати систему-розчинник, яка забезпечує необхідну розчинність, а також хімічну й фізичну стабільність, з метою забезпечення ефективної концентрації сполуки, відповідальної за вдосконалену репелентну ефективність, яка залишається в розчині після введення й доти, поки активні речовини ефективно покривають тіло тварини або досягають ділянки зараження. Відсутні будь-які повідомлення про компоненти рецептури, які необхідні для успішного складання рецептури фіпронілу й перметрину в комбінації, де є висока концентрація перметрину в точковій рецептурі або такій, що поливається, яка підтримує зазначені концентрації за різних умов і яка призводить до вдосконаленої здатності відлякувати певних ектопаразитів, включаючи (але без обмеження зазначеним) жигалку осінню. Навіть фахівець в галузі складання рецептур не може передбачити із прийнятною точністю, які комбінації й розчинники будуть, в остаточному підсумку, працювати спільно.

У варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до рецептури, яка містить перметрин у концентрації приблизно від 30 мас.% до 55 мас.% ; фіпроніл у концентрації приблизно від 2 мас.% до 15 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і b) N-метилпіролідон (NMP).

В іншому варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у концентрації приблизно від 30 мас.% до 55 мас.% ; фіпроніл у концентрації приблизно від 2 мас.% до 15 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і b) NMP, де а) одну або кілька нейтральних олій і b) NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:18 до 1:2,8 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту, його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

У ще одному варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у концентрації приблизно від 30 мас.% до 55 мас.% ; фіпроніл у концентрації приблизно від 2 мас.% до 15 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і b) NMP, де а) одну або кілька нейтральних олій і b) NMP перебувають у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

В одному варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у

концентрації, щонайменше, приблизно 40 мас.% ; фіпроніл у концентрації, щонайменше, приблизно 5 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP, де а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:1,18 до 1:2,8 або приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

В іншому варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у концентрації, щонайменше, приблизно 40 мас.% ; фіпроніл у концентрації, щонайменше, приблизно 5 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP, де а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

У ще одному варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у концентрації приблизно від 40 мас.% до 55 мас.% ; фіпроніл у концентрації приблизно від 5 мас.% до 15 мас.% ; а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP, де а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:1,8 до 1:2,8 або приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

У ще одному варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у концентрації приблизно від 40 мас.% до 55 мас.% ; фіпроніл у концентрації приблизно від 5 мас.% до 15 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP, де а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

У ще одному варіанті здійснення, винахід пропонує рецептуру, яка включає перметрин у концентрації приблизно від 40 мас.% до 50 мас.% ; фіпроніл у концентрації приблизно від 5 мас.% до 10 мас.% ; і а) одну або кілька нейтральних олій і б) NMP, де а) одна або кілька нейтральних олій і б) NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,0 за масою нейтральної олії (олій) до NMP. У цьому варіанті здійснення, за наявності антиоксиданту його концентрація може становити не більше, ніж приблизно 0,25 мас.% .

В одному варіанті здійснення винаходу, вміст фіпронілсульфону в композиціях, описаних у винаході, становить приблизно менше 6% за площею відносно площі піка фіпронілу, визначеної методом рідинної хроматографії високого тиску (РХВТ), приблизно через три місяці після складання рецептури. В інших варіантах здійснення вміст фіпронілсульфону буде приблизно менше 5%, приблизно через три місяці після складання рецептури або приблизно менше 4%, приблизно через три місяці після складання рецептури. У ще інших варіантах здійснення, вміст фіпронілсульфону буде приблизно менше 3,5%, приблизно через три місяці після складання рецептури. В іншому варіанті здійснення, вміст фіпронілсульфону буде приблизно менше 3,2%, приблизно через три місяці після складання рецептури, приблизно менше 3,1%, приблизно через три місяці після складання рецептури, приблизно менше 3,0%, приблизно через три місяці після складання рецептури, приблизно менше 2,9%, приблизно через три місяці після складання рецептури, або приблизно менше 2,8%, приблизно через три місяці після складання рецептури. В інших варіантах здійснення, вміст фіпронілсульфону буде приблизно менше 2,7%, приблизно через три місяці після складання рецептури, приблизно менше 2,6%, приблизно через три місяці після складання рецептури, або приблизно менше 2,5%, приблизно через три місяці після складання рецептури. Ще в інших варіантах здійснення, вміст фіпронілсульфону буде приблизно менше 2,4%, приблизно через три місяці після складання рецептури, приблизно менше 2,3%, приблизно через три місяці після складання рецептури, приблизно менше 2,2%, приблизно через три місяці після складання рецептури. У ще іншому варіанті здійснення, вміст фіпронілсульфону буде приблизно менше 2,1%, приблизно через три місяці після складання рецептури або приблизно менше 2,0%, приблизно через три місяці після складання рецептури.

Вираз "приблизно через три місяці після складання рецептури", який тут використовується, означає період від 10 тижнів до 14 тижнів від моменту, коли фіпроніл вступає в контакт із іншими компонентами рецептури. Звичайно це час початку контакту фіпронілу з NMP. Вміст фіпронілсульфону визначають методом РХВТ відносно площі піка фіпронілу в зразку.

Саме співвідношення одного або декількох нейтральних олій до NMP забезпечує незвичайну стабільність двох активних компонентів - перметрину й фіпронілу в рецептурах, особливо коли нейтральна олія (олія) буде вибиратися таким чином, щоб виключати утворення значної кількості пероксидних часток. На відміну від індивідуальних рецептур, відомих з рівня

техніки для інших активних речовин, рецептури запропоновані винаходом здатні до солюбілізації перметрину й інгібування або попередження його кристалізації, і в той же час також обмежується утворення фіпронілсульфону в розчині. Отже, обидва активних компонента доступні в бажаній концентрації, які зазначені у винаході, щоб одержати несподіване поліпшення ефективності проти жигалки осінньої.

Ефективна концентрація фіпронілу в композиціях становить приблизно від 2 мас.% до 15 мас.% . В одному варіанті здійснення, фіпроніл присутній у концентрації приблизно від 3 мас.% до 10 мас.% . В іншому варіанті здійснення, фіпроніл присутній у концентрації приблизно від 4 мас.% до 8 мас.% . У ще іншому варіанті здійснення фіпроніл присутній у концентрації приблизно 6 мас.% .

Ефективна концентрація перметрину в композиціях запропонованих винаходом становить приблизно від 35 мас.% до 50 мас.% . В одному варіанті здійснення, перметрин присутній у концентрації приблизно від 40 мас.% до 48 мас.% . В іншому варіанті здійснення, перметрин присутній у концентрації приблизно від 42 мас.% до 47 мас.% . У ще одному варіанті здійснення, перметрин присутній у концентрації близько 45 мас.% .

У деяких варіантах здійснення, винахід пропонує наступні рецептури. Рецепт А): фіпроніл приблизно 6 мас.% ; перметрин близько 45 мас.% ; NMP близько 35 мас.% ; МЕДЕГ (моноетиловий ефір диетиленгліколю або TRANSCUTOL®) у кількості, достатній для завершення рецептури (QS або скільки буде потрібно) приблизно 10-15 мас.% і близько 0,1 мас.% БГТ; Рецепт В): фіпроніл приблизно 6 мас.% ; перметрин близько 45 мас.% ; NMP близько 35 мас.% ; MIGLYOL® 812 у кількості, достатній для завершення рецептури (QS), приблизно 10-15 мас.% і близько 0,1 мас.% БГТ. У деяких варіантах здійснення, кількість МЕДЕГ у рецептурі А) може становити приблизно 12-14%, близько 12 мас.%, близько 13 мас.% або близько 14 мас.%. В інших варіантах здійснення, кількість MIGLYOL® у Рецептурі В) може становити приблизно 12 мас.%, близько 13 мас.% або близько 14 мас.% .

Фахівець у цій галузі техніки може легко визначити дозування активних речовин. Однак, загалом, може бути достатньою доза приблизно від 0,001 до 100 мг на 1 кг маси тіла, більш типово приблизно від 0,01 мг до 50 мг/кг маси тіла, яку дають як однократну дозу або в окремих дозах протягом періоду від 1 до 5 доби, однак зазвичай, можуть бути випадки, коли зазначені підвищені або знижені діапазони доз, і ці випадки входять у діапазон цього спеціального періоду введення для конкретної ситуації. Слід розуміти, що дозований об'єм рецептури також можна визначати й потім регулювати за бажанням.

У деяких варіантах здійснення, композиція містить приблизно 6,0 мас.% фіпронілу й приблизно 45 мас.% перметрину. Крім того, зазначена композиція містить N-метилпіролідон і описану у винаході систему-розчинник нейтральної олії.

Визначення кількості компонентів - нейтральної олії (олій) і N-метилпіролідону - може бути здійснене в термінах відносних кількостей кожного компонента. У деяких варіантах здійснення, ефективні співвідношення нейтральної олії (олій) до NMP за масою становлять від 1:1,8 до 1:3,5; або приблизно від 1:2,0 до 1:3,5. В інших варіантах здійснення, величини співвідношення включають приблизно від 1:1,9 до 1:2,7; приблизно від 1:2,0 до 1:3,0; і приблизно від 1:2,5 до 1:3,0, нейтральної олії (олій) до NMP. В інших варіантах здійснення величини співвідношення включають: 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 і 1:3,5, нейтральної олії (олій) до NMP. У деяких інших варіантах здійснення, величини співвідношення включають приблизно від 1:2,2 до 1:2,4 нейтральної олії (олій) до NMP. В іншому варіанті здійснення, це співвідношення приблизно становить від 1:2,3 до 1:3,0, нейтральної олії (олій) до NMP. Зазначені співвідношення є відносними кількостями, але відповідним чином ґрунтуються на ефективній кількості нейтральної олії (олій) або NMP.

Ефективні концентрації NMP у композиціях становлять приблизно від 25 мас.% до 44 мас.% . В одному варіанті здійснення, концентрація NMP становить приблизно від 28 мас.% до 42 мас.% або приблизно від 31 мас.% до 39 мас.% . У деяких інших варіантах здійснення, концентрація NMP становить від 33 мас.% до 37 мас.% . У ще іншому варіанті здійснення, NMP присутній у концентрації близько 35 мас.% . Відповідну кількість розріджувача можна розрахувати за наявним або передбачуваним вмістом NMP.

У композиції міститься така кількість нейтральної олії, яка мінімізує утворення фіпронілсульфону в рецептурі, що містить фіпроніл і NMP. Кількість нейтральної олії, яка використовуються в рецептурах, може небагато відрізнитися від тієї кількості, яка використовується для завершення рецептури (QS). Ефективні концентрації нейтральної олії (олій) у композиціях винаходу включають (але не обмежуються зазначеним) приблизно від 11 мас.% до 18 мас.% . У деяких варіантах здійснення, концентрації нейтральної олії (олій) становлять приблизно від 12 мас.% до 17 мас.% і приблизно від 13 мас.% до 16 мас.% . В інших

варіантах здійснення, нейтральна олія (олії) присутня у концентрації приблизно від 12 мас.% до 14 мас.%, приблизно від 13 мас.% до 15 мас.%. В іншому варіанті здійснення, нейтральна олія присутня в концентрації близько 14 мас.%.

У кращих варіантах здійснення, вигідно, щоб антиоксидант був присутній у концентрації не більше, ніж приблизно 0,25 мас.%, хоча можна додавати більш значні концентрації. У деяких варіантах здійснення, концентрація становить не більше, ніж приблизно: 0,2 мас.% ; 0,19 мас.% ; 0,18 мас.% ; 0,17 мас.% ; 0,16 мас.% ; 0,15 мас.% ; 0,14 мас.% ; 0,13 мас.% ; 0,12 мас.% або 0,11 мас.%. В іншому варіанті здійснення, антиоксидант (якщо він є) присутній у концентрації не більше, ніж приблизно 0,1 мас.%. Придатні неорганічні антиоксиданти є, наприклад, сульфітами й бісульфітами, зокрема, бісульфітом натрію. В одному варіанті здійснення, антиоксидант є фенольним антиоксидантом, таким як анізол, бутилгідрокситолуол і бутилгідроксианізол, та їх сумішшю один з одним. В інших варіантах здійснення, антиоксидантами є традиційні агенти рівня техніки, які включають, наприклад, аскорбінову кислоту, метабісульфіт натрію, пропілгалат, тіосульфат натрію або суміш не більше, ніж двох із зазначених агентів. При використанні в рецептурах, які містять NMP і розріджувач, який не дає значного внеску пероксидних часток у рецептуру, кількість антиоксиданту доцільно підтримувати на суттєво меншому рівні, у порівнянні з необхідною кількістю для рецептур, які не містять вигідної системи-розчинника винаходу.

В інших варіантах здійснення, предмет даного винаходу відноситься до композиції проти паразитів, яка проявляє суттєву й несподівану здатність відлякувати паразитів, включаючи жигалку осінню, і містить приблизно від 2 мас.% до 15 мас.% фіпронілу; приблизно від 30 мас.% до 55 мас.% перметрину; гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон, де зазначений гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон перебувають у співвідношенні за масою приблизно від 1:1,8 до 1:2,8, приблизно від 1:2,0 до 1:3,5, приблизно від 1:2,0 до 1:3,0, приблизно від 1:2,5 до 1:3,5, або приблизно від 1:2,5 до 1:3,0; і необов'язковий антиоксидант.

В іншому варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до композиції проти паразитів, яка містить, щонайменше, приблизно 5 мас.% фіпронілу; щонайменше, близько 40 мас.% перметрину; гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон, де зазначений гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон перебувають у співвідношенні за масою приблизно від 1:2,0 до 1:3,5, приблизно від 1:2,0 до 1:3,0, приблизно від 1:2,5 до 1:3,5, або приблизно від 1:2,5 до 1:3,0; і необов'язково антиоксидант, де композиція забезпечує несподівано вдосконалену здатність відлякувати паразитичних мух, у тому числі жигалку осінню.

В іншому варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до композиції проти паразитів, яка містить приблизно від 5 мас.% до 15 мас.% фіпронілу; приблизно від 40 мас.% до 55 мас.% перметрину; гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й

N-метилпіролідон, де зазначений гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон перебувають у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5; і необов'язково антиоксидант.

В іншому варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до композиції проти паразитів, яка містить приблизно від 5 мас.% до 10 мас.% фіпронілу; приблизно від 40 мас.% до 50 мас.% перметрину; гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й

N-метилпіролідон, де зазначений гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон перебувають у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5; і необов'язково антиоксидант.

В іншому варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до композиції проти паразитів, яка містить приблизно 6 мас.% фіпронілу; близько 45 мас.% перметрину; гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон, де зазначений гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й N-метилпіролідон перебувають у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5; і необов'язково антиоксидант.

У цих рецептурах ефективні кількості перметрину й фіпронілу є такими, як описано вище. У деяких варіантах здійснення, описані вище рецептури забезпечують несподівано вдосконалену здатність відлякувати паразитичних мух, включаючи жигалку осінню, і чудову інсектицидну ефективність.

У цих варіантах здійснення концентрація присутнього антиоксиданту може становити

приблизно від 0,005 до 1 мас.% або приблизно від 0,01 до 0,05 мас.% . У деяких варіантах здійснення, концентрація присутнього антиоксиданту може становити приблизно від 0,01 до 1% за масою, або приблизно від 0,05% до 0,5% за масою. В іншому варіанті здійснення, антиоксидант присутній у концентрації приблизно від 0,075 до 0,2% за масою. Кількість антиоксиданту менша, ніж 0,2% за масою, може бути ефективною залежно від концентрації пероксида в обраному розріджувачі або в NMP.

Гліколі, застосовані в композиціях, включають диетиленгліколь, поліетиленгліколь (ПЕГ, включаючи всі, від низькомолекулярних до високомолекулярних ПЕГ), пропіленгліколь і поліпропіленгліколь. Гліколеві прості ефіри включають (але не обмежуються зазначеним) метилдигліколь, етилдигліколь, пропілдигліколь, бутилдигліколь, метилгліколь, етилгліколь, монометиловий ефір етиленгліколю, димометиловий ефір етиленгліколю, моноетиловий ефір диетиленгліколю, монометиловий ефір пропіленгліколю й ефір тетрагідрофурфурілового спирту й поліетиленгліколю (тетрагліколь або глікофурол). В одному варіанті здійснення, гліколевий ефір є моноетиловим ефіром диетиленгліколю. Гліколеві ефіри, які можуть бути використані в рецептурах, включають гліколеві ефіри карбонових кислот або прості гліколеві ефіри, у тому числі (але не обмежуючись зазначеним) ацетати гліколей і прості гліколеві ефіри, такі як ацетат моноетилового ефіру етиленгліколю (етил-CELLOSOLVE™ ацетат), ацетат монобутилового ефіру етиленгліколю (бутил-CELLOSOLVE™ ацетат), ацетат монометилового ефіру етиленгліколю тощо.

В описаному вище варіанті здійснення, який містить гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю або ефір жирної кислоти й NMP, концентрація NMP у композиціях винаходу може становити приблизно від 25 мас.% до 44 мас.% . В інших варіантах здійснення, NMP може мати концентрацію приблизно від 28 мас.% до 42 мас.% або приблизно від 31 мас.% до 39 мас.%. Ще в інших варіантах здійснення, NMP може перебувати в концентрації приблизно від 33 мас.% до 37 мас.%. В іншому варіанті здійснення, NMP може перебувати в концентрації приблизно 35 мас.%. Відповідну кількість розріджувача можна розрахувати за наявним або передбачуваним вмістом NMP.

Визначення кількості компонентів - гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти й N-метилпіролідону - може бути здійснене в термінах відносних кількостей кожного компонента. Ефективні співвідношення за масою гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти до NMP включають співвідношення від 1:2,0 до 1:3,5. В інших варіантах здійснення, ці співвідношення включають приблизно від 1:1,18 до 1:1,28, приблизно від 1:2,0 до 1:3,0; приблизно від 1:1,9 до 1:2,7; приблизно від 1:2,0 до 1:2,6; і приблизно від 1:2,5 до 1:3,0, гліколю, простого ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти до NMP. Ще в інших варіантах здійснення, співвідношення за масою гліколю, простого ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти до NMP можуть становити 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 або 1:3,5. В інших варіантах здійснення винаходу, співвідношення за масою гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти до NMP можуть становити приблизно від 1:2,5 до 1:3,0 або приблизно від 1:2,5 до 1:3,5. Зазначені співвідношення є відносними кількостями, але відповідним чином ґрунтуються на ефективній кількості гліколю, простого ефіру гліколю, або ефіру жирної кислоти, або NMP.

У деяких варіантах здійснення, композиції містять таку кількість гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти, яка мінімізує утворення фіпронілсульфону в рецептурі, що містить фіпроніл і NMP. Звичайна кількість гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти, яка використовується в рецептурах, буде такою кількістю, яка достатня для завершення рецептури (QS) і таким чином, може змінюватися незначно. Ефективні концентрації гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти, включають приблизно від 11 мас.% до 18 мас.% . В інших варіантах здійснення, концентрації гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю або ефіру жирної кислоти становлять приблизно від 12 мас.% до 17 мас.% або приблизно від 13 мас.% до 16 мас.% . Ще в інших варіантах здійснення винаходу, концентрації гліколю, простого ефіру гліколю, або ефіру жирної кислоти становлять приблизно від 12 мас.% до 14 мас.% або приблизно від 13 мас.% до 15 мас.%. В іншому варіанті здійснення, гліколь, гліколевий ефір або ефір жирної кислоти присутні в концентрації приблизно 14 мас.%.

У всіх варіантах здійснення, у рецептурах запропонованих винаходом можна використовувати інші розчинники й/або розріджувачі. В одному варіанті здійснення, можуть бути використані алкіламіді з довгим ланцюжком, за умови, що вони забезпечують необхідну розчинність і фізичну, і хімічну стабільність, щоб підтримувати бажану концентрацію фіпронілу й перметрину до й після нанесення. Ці речовини включають системи, у яких використовується

формаль гліцерину, деканаміди й октанаміди, такі як N,N-диметилдеканамід (ДМДА). Формаль гліцерину є сумішшю 5-гідрокси-1,3-диоксану й 4-гідроксиметил-1,3-диоксалану (60:40). В одному варіанті здійснення, формаль гліцерину, який додається в рецептуру винаходу, є стабілізованим формалем гліцерину. Звичайно стабілізований формаль гліцерину містить 0,02% динатрій-ЕДТУК, 0,02% N-пропілгалату й 0,01% тіопропіонової кислоти. Однак, у деяких варіантах здійснення для топінного нанесення, композиції можуть включати нейтральні олії як розріджувач.

Додаткові активні агенти

В одному варіанті здійснення, винахід пропонує топінні композиції, що містять фіпроніл і перметрин у комбінації з одним або декількома додатковими активними агентами. У деяких варіантах здійснення, додаткові активні агенти в комбінації з фіпронілом і перметрином можуть включати (але не обмежуються зазначеним) акарициди, антигельмінти, інсектициди та інші засоби для знищення паразитів різних класів, наведених у винаході.

В іншому варіанті здійснення, топінні композиції також можуть включати ветеринарні терапевтичні агенти. Ветеринарні фармацевтичні агенти, які можуть бути включені в композиції запропоновані винаходом, добре відомі з рівня техніки (наприклад, див. довідник Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5^е видання, ред. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) або The Merck Veterinary Manual, 9^е видання, (January 2005)) і включають (але не обмежуються зазначеними) акарбоз, ацепромазин-малеат, ацетамінофен, ацетазоламід, ацетазоламід натрію, оцтову кислоту, ацетогідроксамову кислоту, ацетилцистеїн, ацитретин, ацикловір, альбендазол, альбутерол сульфат, алфентаніл, алопуринол, алпразолам, алтреногест, амантадин, амікацин сульфат, амінокапронову кислоту, амінопентамід гідросульфат, амінофілін/теофілін, аміодарон, амітриптин, амлодипін безилат, хлорид амонію, молібденат амонію, амоксицилін, клавуланат калію, амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В на основі ліпиду, ампицилін, ампролиум, антациди (оральні), антивенін, апоморфійон, апраміцин сульфат, аскорбінову кислоту, аспарагіназу, аспірінг, атенолол, атипамезол, атракуриум безилат, атропін сульфат, аурнофин, ауротіоглюкозу, азаперон, азатіоприн, азитроміцин, баклофен, барбітурати, беназеприл, бетаметазон, бетанехол хлорид, бісакоділ, субсаліцилат вісмуту, блеоміцин сульфат, болденон ундециленат, броміди бромкриптин мезилат, буденозид, бупренорфін, буспірон, бусулфан, буторфанол тартрат, каберголін, кальцитонін лосося, кальцитрол, солі кальцію, каптоприл, карбеніцилін-інданіл натрію, карбімазол, карбоплатина, карнітин, карпрофен, карведілол, цефадроксил, цефазолін натрію, цефіксим, клорзунол, цефоперазон натрію, цефотаксим натрію, динатрій цефотетан, цефокситін натрію, цефподоксим проксетил, цефтазидім, цефтіофур натрію, цефтіофур, цефтіаксон натрію, цефалексин, цефалоспорины, цефапірін, деревне вугілля (активоване), хлорамбуцил, хлорамфенікол, хлордiazепоксид, хлордiazепоксид +/-клідинійбромід, хлоротіазид, хлорфенираміні-малеат, хлорпромазин, хлорпропамід, хлортетрациклін, хоріонічний гонадотропін (HCG), хром, циметидін, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатина, солі лимонної кислоти, кларитроміцин, клемастин фумарат, кленбутерол, кліндаміцин, клофазимін, кломіпрамін, клаоназепам, клонідин, клопростенол натрію, дикалій клоразепат, клорзунол, клоксацилін, кодеїн-фосфат, колхіцин, кортикотропін (ACTH), косинтропін, циклофосфамід, циклоспорин, ципрогептадін, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин/актиноміцин D, далтерапін натрію, даназол, дантролен натрію, дапсон, декоквінат, дефероксамін мезилат, деракоксид, деслорелін ацетат, десмопресин ацетат, дезоксикортикостерон півалат, детомідин, дексаметазон, декспантенол, дексраазоксан, декстран, diaзепам, diaзоксид (оральний), дихлорфенамід, диклофенак натрію, диклоксацилін, диетилкарбамазин цитрат, диетилстилбестрол (DES), дифлоксацин, дигоксин, дигідротахістерол (DHT), дилтіазем, дименгідринат, димеракпрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамін, дифенілгідрамін, дизопірамід фосфат, добутамін, докузат/DSS, доласетрон мезилат, домперидон, допамін, дорабектин, доксапрам, докsepин, доксорубин, доксициклін, едетат кальцію, динатрій кальцій-ЕДТУК, едрофоній хлорид, еналаприл/еналаприлат, еноксапарин натрію, енрофлоксацин, ефедрин сульфат, епінефрин, епоетин/еритропоетин, еприномектин, еспипрантел, еритроміцин, есмолол, естрадіол ципіонат, етакринова кислота/етакринат натрію, етанол (спирт), етидронат натрію, етодолак, етомідат, агенти евтаназії w/пентобарбітал, фамотидін, жирні кислоти (незамінні/омега), фелбамат, фентаніл, сульфат заліза (II), філгастим, фінастерид, фіпроніл, флорфенікол, флуконазоле, флуцитозин, флуорокортизон ацетат, флумазенил, флуметазон, флуніксин меглумін, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказон пропіонат, флувоксамін малеат, фомепізол (4-MP), фуразолідон, фурсемид, габапентин, гемцитабін, гентаміцин сульфат, глімепірид, гліпізид, глюкагон, глюкокортикоїдні агенти, глюкозамін/хондроїтин сульфат, глютамін, глібуриде, гліцерин (оральний), глікопіролат,

гонадорелін, гризеофульвін, гвайфенезин, галотан, гемоглобін глютамер-200 (OXYGLOBIN®), гепарин, гідроксиетильований крохмаль, гіалуронат натрію, гідразалин, гідрохлортіазид, гідрокодон бітарtrat, гідрокортизон, гідроморфон, гідроксисечовина, гідроксизин, іфосфамід, імідаклоприд, імідокарб дипропінат, імпенем-циластатин натрію, іміпрамін, інамрінон лактат, інсулін, інтерферон альфа-2а (людський рекомбінант), йодид (натрію/калію), іпекак (сироп), іподат натрію, декстран заліза, ізофлуран, ізопротеренол, ізотретіноїн, ізоксуприн, ітраконазол, івермектин, каолін/пектин, кетамін, кетоконазолі, кетопрофен, кеторолак трометамін, лактулоза, лейпролід, левамизол, леветирацетам, левотироксин натрію, лідокаїн, лінкомицин, ліотиронін натрію, лізіноприл, ломустин (CCNU), луфенурон, лізин, магній, маніт, марбофлоксацин, мехлоретамін, меклізін, меклофенамінова кислота, медетомідин, тригліцериди з помірним ланцюжком, медроксипрогестерон-ацетат, мегестрол-ацетат, меларсомін, мелатонін, мелоксикан, мелфалан, меперідин, меркаптопурин, меропенем, метформін, метадон, метазоламід, метенамін манделат/гіппурат, метимазол, метіонін, метокарбамол, методекситал натрію, метотрексат, метоксифлуран, метиленовий синій, метилфенідат, метилпреднізолон, метоклопрамід, метопролол, метронідазол, мексилетин, миболерлон, мідазолам, мілбеміциноксим, мінеральна олія, міноциклін, мізопролол, мітотан, мітоксантрон, морфін-сульфат, моксидектин, налоксон, мендролон деканоат, напроксен наркотичний (опіатний) агоніст анальгетика, неоміцин сульфат, неостигмін, ніацинамід, нитазоксанид, нитенпірам, нітрофурантоїн, нітрогліцерин, нітропрусид натрію, нізатидін, новобіоцин натрію, нистатин, октреотид ацетат, олсалазин натрію, омепрозол, ондансетрон, опіати проти діареї, орбіфлоксацин, оксацилін натрію, оксазепам, оксипутинінхлорид, оксиморфон, окситетрациклін, окситоцин, динатрій памідронат, панкрепліпаза, панкуроній-бромід, паромоміцин сульфат, парозетин, пенциламін, пеніциліни загального призначення, пеніцилін G, калій-пеніцилін V, пентазоцин, пентобарбітал натрію, пентозан полісульфат натрію, пентоксифілін, перголід-мезилат, фенобарбітал, феноксibenзамін, фенілбутазон, фенілефрин, фенілпропаноламін, фенітоїн натрію, феромони, парентеральний фосфат, фітонадіон/вітамін K-1, пімобендан, піперазин, пірліміцин, піроксикам, полісульфований глікозаміноглікан, поназурил, хлорид калію, пралідоксим-хлорид, празозин, преднізолон/преднізон, примідон, прокаїнамід, прокарбазин, прохлорперазин, пропатеїн-бромід, ін'єкція пропіонібактриум акне, пропופол, пропранолол, протамін сульфат, псевдоефедрин, гідрофільний муцилоїд подорожника, піридогестамін бромід, піриламін малеат, піриметамін, акрихін, хінідин, ранітидин, рифампін, s-аденозил-метіонін (SAME), сольове/гіперосмотичне проносне, селамектин, селегелін/ l-депреніл, сертралін, севеламер, севофлуран, силімарин/морський будяк, бікарбонат натрію, полістиролсульфонат натрію, стибоглюконат натрію, сульфат натрію, тіосульфат натрію, соматотропін, соталол, спектиноміцин, спіронолактон, станозолол, стрептокіназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинілхолін хлорид, сукралфат, суфентаніл цитрат, сульфаклорпіридазин натрію, сульфадіазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметроприм, сульфадиметоксин, сульфадиметоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалін, тербінафлін, тербуталін сульфат, тестостерон, тетрациклін, тіацетарсамід натрію, тіамін, тіогуанін, тіопентал натрію, тіотепа, тіротропін, тіамулін, динатрій тикарцилін, тилетамін/золазепам, тілмоксин, тіопронін, тобраміцин сульфат, токаїнід, толазолін, толфенамова кислота, топірамат, трамадол, тримцінолон ацетонід, триентін, трилостан, тримепраксин тарtrat w/преднізолон, трипеленамін, тилозин, урдосиол, вальпроєва кислота, ванадій, ванкомицин, вазопресин, векуроній бромід, верапаміл, винбластин сульфат, вінкрисдин сульфат, вітамін E/селен, варфарин натрію, ксилазин, йохімбін, зафірлукаст, зидовудин (AZT), ацетат цинку/сульфат цинку, зонісамід та їх суміші.

В одному варіанті здійснення винаходу, у топічні композиції запропоновані винаходом можуть бути додатково включені арилпіразолові сполуки, такі як фенілпіразоли. Арилпіразоли відомі з рівня техніки і є придатними для комбінування з ізоксазоліновими сполуками в м'яких жувальних композиціях винаходу. Приклади таких арилпіразолових сполук включають (але не обмежуються зазначеними) описані в патентах США №№ 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954, 6,998,131 і 7,759,381 (опис яких включено до винаходу як посилання).

В іншому варіанті здійснення винаходу, один або кілька макроциклічних лактонів або лактамів, які діють як акарицид, антигельмінтний агент і/або інсектицид, можуть бути включені до композиції запропонованої винаходом. Щоб уникнути сумнівів, термін "макроциклічний лактон", який використовується у винаході включає сполуки авермектину й мілбеміцину як природного, так і синтетичного або напівсинтетичного походження.

Макроциклічні лактони, які можуть бути використані в композиціях запропонованих винаходом, включають (але не обмежуються зазначеним) сполуки авермектину природного

походження (наприклад компоненти, які включають, позначені як A₁a, A₁b, A₂a, A₂b, B₁a, B₁b, B₂a і B₂b) і сполуки мілбеміцину, напівсинтетичні мілбеміцини й мілбеміцини, авермектинові моносахаридні сполуки й агліконові сполуки авермектину. Приклади сполук макроциклічних лактонів, які можуть бути використані в композиціях, включають (але не обмежуються

5 зазначеним) абамаектин, димадектин, дорамаектин, емамаектин, еприномектин, івермектин, латидектин, лепимектин, селамектин, ML-1,694,554 і мілбеміцини, які включають (але без обмеження зазначеним) мілбемектин, мілбеміцин D, мілбеміцин A₃, мілбеміцин A₄, мілбеміцин оксим, моксидектин і немадектин. Крім того, включені 5-оксо- і 5-оксимні похідні зазначених авермектинів і мілбеміцинів.

10 Сполуки макроциклічних лактонів відомі з рівня техніки й можуть бути легко отримані в промисловості або за допомогою синтетичних прийомів, відомих з рівня техніки. Наведені посилання на загальнодоступні джерела технічної й промислової літератури. Наприклад, для авермектинів, івермектину й абамаектину, можна привести посилання на роботу "Ivermectin and Abamectin" (івермектин і абамаектин), 1989, автори M.H. Fischer і H. Mrozik, William C. Campbell,

15 видавництво Springer Verlag., або Albers-Schönberg та ін. (1981), "Avermectins Structure Determination" (Визначення структури авермектинів), J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Про дорамаектин можна одержати відомості в журналі "Veterinary Parasitology", том 49, № 1, July 1993, 5-15. Для мілбеміцину можна послатися, серед інших, на Davies H.G. та ін., 1986, "Avermectins and Milbemycins" (авермектини й мілбеміцини), Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. та ін., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins (Синтез мілбеміцинів з авермектинів), Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патент США № 4,134,973 і Євropатент EP 0 677 054, які обидва включені у винахід як посилання.

Структури авермектинів і мілбеміцинів тісно зв'язані, наприклад, шляхом спільного використання складного 16-членного кільця макроциклічного лактону. Авермектини природного походження розкриті в патенті США № 4,310,519, а 22,23-дигідроавермектинові сполуки розкриті в патенті США № 4,199,569. Крім того, вони згадані в патентах: США №№ 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Великобританії 1 390 336, EP 0 002 916 і Нової Зеландії № 237 086, серед інших. Мілбеміцини природного походження описані в патенті США № 3,950,360, а також у різних роботах, цитованих у довіднику "The Merck Index " 12^e видання., ред. S. Budavari, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описаний у документі "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, тому 17, № 4, с. 263- 286, (2003). Напівсинтетичні похідні сполук зазначених класів добре відомі з рівня техніки й описані, наприклад, у патентах США №№ 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 і EP 0 667 054, опис яких включено у винахід як посилання.

В одному варіанті здійснення, топічні композиції запропоновані винаходом містять ефективну кількість, щонайменше, одного з поміж абамаектину, димадектину, дорамаектину, емамаектину, еприномектину, івермектину, латидектину, лепімектину, селамектину, милбемектину, мілбеміцину D, мілбеміцину A₃, мілбеміцину A₄, мілбеміцинооксиму, моксидектину або немадектину, або їх комбінацію. В іншому варіанті здійснення, топічні ветеринарні композиції запропоновані винаходом можуть містити ефективну кількість, щонайменше, одного з поміж абамаектину, емамаектину, еприномектину, івермектину, дорамаектину або селамектину, або їх комбінацію. У ще одному варіанті здійснення, топічні композиції запропоновані винаходом можуть містити ефективну кількість, щонайменше, одного з поміж івермектину, милбемектину, мілбеміцинооксиму або моксидектину, або їх комбінацію.

В іншому варіанті здійснення винаходу, топічні композиції, які містять фіпроніл і перметрин, можуть включати клас активних речовин, відомих як регулятори росту комах (PPH). Сполуки, які належать до цієї групи, добре відомі фахівцям-практикам у цій галузі, і вони представляють широкий набір з різних класів хімічних сполук. Усі зазначені сполуки діють шляхом втручання в розвиток або ріст комах-паразитів. Регулятори росту комах описані, наприклад, у патентах США №№ 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, а також 6,096,329 і 6,685,954, EP 0 179 022 або Великобританії 2 140 010 (опис яких включено у винахід як посилання).

В одному варіанті здійснення композиції запропоновані винаходом можуть включати сполуку - PPH, яке імітує ювенільний гормон або яке корегує концентрацію ювенільних гормонів у комах. Приклади імітаторів ювенільних гормонів включають азадирахтін, діофенолан, феноксикарб, гідропрен, кінопрен, метопрен, пірипроксифен, тетрагідроазадирахтин і 4-хлор-2(2-хлор-2-метил-пропіл)-5-(6-йод-3-піридилметокси) піридазин-3(2H)-он.

В іншому варіанті здійснення, композиції запропоновані винаходом включають сполуку - PPH, яка є інгібітором синтезу хітину. Інгібітори синтезу хітину включають хлорофлуазурон, циромазин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлуморон,

луфенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенілсечовина, 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторетокси)-фенілсечовина й 1-(2,6-дифторбензоїл)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенілсечовина.

У деяких варіантах здійснення, композиції запропоновані винаходом можуть включати один або декілька антинематодних агентів, включаючи (але без обмеження зазначеним) активні речовини із класів сполук: бензимидазоли, імідазотіазоли, тетрагідропіримідини й органічні фосфати. У деяких варіантах здійснення, до композиції можуть бути введені бензимидазоли, включаючи (але без обмеження зазначеним) тіабендазол, камбендазол, парбендазол, оксibenдазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тіофанат і їх О,О-диметилові аналоги.

В інших варіантах здійснення, композиції можуть включати імідазотіазолові сполуки, включаючи (але без обмеження зазначеним) тетрамізол, левамізол і бутамізол.

Ще в інших варіантах здійснення, композиції запропоновані винаходом можуть включати тетрагідропіримідинові активні речовини, включаючи (але без обмеження зазначеним) пірантел, оксантел і морантел.

Придатні активні речовини – органічні фосфати включають (але не обмежуються зазначеним) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос і дихлорвос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, ТЕРР і тетрахлорвінфос.

В інших варіантах здійснення, композиції можуть включати антинематодні сполуки: фенотіазин, піперазин у вигляді нейтральних сполук і різних сольових форм, диетилкарбамазин, феноли, такі як дисофенол, мишьяковисті сполуки, такі як арсенамід; етаноламіни, такі як бефеній, теній клозилат і метирідин; ціанінові барвники, що включають первинний хлорид, первинний памоат і дитіазанін йодид; ізотіоціанати, що включають битосканат, сурамін натрію, фталофин, і різні природні продукти, включаючи (але без обмеження зазначеним) гігромацін В, альфа-сантонін і каїнову кислоту.

В інших варіантах здійснення, композиції запропоновані винаходом можуть включати антитрематодні агенти. Придатні антитрематодні агенти включають (але не обмежуються зазначеним) мірасили, такі як мірасил D і мірасан; празиквантел, колназепам та його 3-метильна похідна, олтипраз, лукантон, хікантон, оксамниквін, амосканат, ніридазол, нітросинил, різні бісфенольні сполуки, відомі з рівня техніки, що включають гексахлорофен, битіонол, битіонолсульфоксид і меніхлофолан; різні саліциланілідні сполуки, включаючи трибромсалан, оксиклозанід, кліоксанід, рафоксанід, нітросиніл, бротіанід, бромоксанід і клозантел; триклабендазол, диамфенетид, клорзунол, хетолін і еметин.

Сполуки проти стьожкових черв'яків бажано також можуть бути використані в композиціях запропонованих винаходом, включаючи (але без обмеження зазначеним) ареколін у різних сольових формах, бунамідин, ніклозамід, нітросканат, паромоміцин, паромоміцин II, празиквантел і ерсипрантел.

У ще інших варіантах здійснення, композиції запропоновані винаходом можуть включати інші активні речовини, які є ефективними проти членистоногих паразитів. Придатні активні речовини включають (але не обмежуються зазначеним) бромциклен, хлордан, ДДТ, ендосульфат, ліндан, метоксихлор, токсафен, бромфос, етилбромфос, карбофенотіон, хлорфенвінфос, хлорпірифос, кротоксифос, цитіоат, диазинон, дихлорентіон, диетомат, диоксатіон, етіон, фамфур, фенітротіон, фентіон, фоспірат, йодофенфос, малатіон, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетамфос, ронел, стирофос, алетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, піретрини, ресметрин, бензилбензоат, сірковуглець, кротамітон, дифлубензурон, дифеніламін, дисульфідрам, ізоборнілтіоціанато ацетат, метопрен, моносальфрам, піренонілбутоксид, ротенон, ацетат трифенілолова, гідроксид трифенілолова, диетил(мета)толуамід, диметилфталат і сполуки 1,5a,6,9,9a,9b-гексагідро-4a(4H)-добензофуранкарбоксальдегід (MGK-11), 2-(2-етилгексил)-3a,4,7,7a-тетрагідро-4,7-метано-1H-ізоіндол-1,3(2H)діон (MGK-264), дипропіл-2,5-піридиндикарбоксилат (MGK-326) і 2-(октилтіо)етанол (MGK-874).

В іншому варіанті здійснення, антипаразитичний агент, який може бути включений у топічну ветеринарну композицію, може бути біологічно активним пептидом або білком, включаючи (але без обмеження зазначеним) депсипептиди, які впливають на нервово-м'язове з'єднання шляхом стимуляції пресинаптичних рецепторів, які відносяться до родини секретинних рецепторів, що приводить до паралічу й смерті паразитів. В одному варіанті здійснення депсипептида, зазначений депсипептид є емодепсидом (див. Wilson та ін., Parasitology, Jan. 2003, 126 (частина 1), с. 79-86).

В іншому варіанті здійснення, топічні композиції запропоновані винаходом можуть включати активний агент із неонікотинічного класу засобів для знищення паразитів. Неонікотиніди

зв'язують та інгібують специфічні нікотинові ацетилхолінові рецептори комах. В одному варіанті здійснення, неонікотинοїдний інсектицидний агент, який може бути введений у топічні композиції запропоновані винаходом, є імідаклоприд. Агенти зазначеного класу описані, наприклад, у патенті США № 4,742,060 або в EP 0 892 060 (опис яких включено у винахід як посилання). В іншому варіанті здійснення, композиції запропоновані винаходом можуть містити нітенпірам, інший активний агент із класу неонікотинοїдних засобів від паразитів. Застосування нітенпіраму для пригнічення бліх описане в патенті США № 5,750,548, який повністю включений у винахід як посилання.

В інших конкретних варіантах здійснення винаходу, інсектицидний агент, який може сполучатися з композиціями винаходу є семікарбазоном, таким як метафлумізон.

В іншому варіанті здійснення, композиції запропоновані винаходом бажано можуть включати одну або декілька інших ізоксазолінових сполук, відомих з рівня техніки. Ці активні агенти, які є досить ефективними проти ектопаразитів, описані в патенті США № 7,964,204 і в документах WO 2007/079162; US 2010/0254960 A1, US 2011/0159107, US 2012/0309620, US 2012/0030841, US 2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7951828 & US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828; WO 2011/075591 і US 2011/0152312, і US 7,662,972, описи яких включені у винахід як посилання.

В іншому варіанті здійснення, у композиції запропоновані винаходом може бути додана нодуліспорова кислота та її похідні. Зазначені сполуки використовуються для лікування або попередження зараження людей і тварин, і вони описані, наприклад, у патентах США №№ 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 і 6,399,786, описи яких включені у винахід як посилання. Зазначені композиції можуть включати одне або декілька похідних нодуліспорової кислоти, відомих з рівня техніки, включаючи всі стереоізомери, такі які описані в процитованих вище документах.

В іншому варіанті здійснення, до композицій запропонованих винаходом можуть бути додані антигельмінтні сполуки аміноацетонітрильного класу (AAD) сполук, таких як монепантел (ZOLVIX) і тому подібні. Ці сполуки описані, наприклад, у патенті США № 7,084,280, автори Duscay та ін. (включений у винахід як посилання); Sager та ін., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, с. 49-54; Kaminsky та ін., *Nature* тому 452, 13 березня 2008, с. 176-181.

Крім того, композиції запропоновані винаходом можуть включати арилоазол-2-іл-ціаноетиламінові сполуки, такі як описані в патенті США № 8,088,801 і заявці US 2010/0125089, автори Soll та ін. (який включений у винахід як посилання), і тіоамідні похідні цих сполук, які описані в патенті США № 7,964,621 автор Le Hir de Fallois, який також включений у винахід як посилання.

Композиції запропоновані винаходом можуть включати також парагерквamidні сполуки й похідні цих сполук, включаючи дерквантел (див. Ostlind та ін., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, с. 260-61; і Ostlind та ін., *Medical i Veterinary Entomology*, 1997, 11, с. 407-408). Сполуки із родини парагерквamidів є відомим класом сполук, які включають спіродіоксепіно-індолове ядро, і проявляють активність проти певних паразитів (див. Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, і J. Antibiotics 1991, 44, 492). Крім того, структурно споріднена родина маркфортинових сполук, таких як маркфортини А-С, також відомі й можуть сполучатися з рецептурами запропонованими винаходом (див. J. Chem. Soc. – Chem. Comm. 1980, 601 і Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Додаткові посилання на парагерквamidні похідні можна знайти, наприклад, у документах WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 і US 2010/0197624, і в патентах США №№ 5,703,078 і 5,750,695, описи яких включені у винахід як посилання.

В іншому варіанті здійснення винаходу, композиції можуть включати спінозинові активні агенти, продуковані ґрунтовими актиноміцетами *Saccharopolyspora spinosa* (див., наприклад Salgado V.L. і Sparks T.C. "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in *Comprehensive Molecular Insect Science*, том. 6, с. 137-173, 2005), або напівсинтетичні спінозоїдні активні агенти. Звичайно спінозини називаються факторами або компонентами А, В, С, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W або Y, і будь-якими із зазначених компонентів або їх комбінаціями, і можуть бути використані в композиціях

запропонованих винаходом. Спінозинові сполуки можуть бути 5,6,5-трициклічною кільцевою системою, конденсованою з 12-членним макроциклічним лактоном, нейтральним цукром (рамнозою) і аміносахаром (форозаміном). Ці та інші природні спінозинові сполуки, що включають 21-бутенілспінозин, продукovanі бактеріями *Saccharopolyspora ragosa*, які можуть бути використані в композиціях запропонованих винаходом, можуть вироблятися шляхом ферментації традиційними прийомами, відомими з рівня техніки. Інші спінозинові сполуки, які можуть бути використані в композиціях запропонованих винаходом, розкриті в патентах США №№ 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 і 6,001,981, опис яких включено у винахід як посилання. Спінозинові сполуки можуть включати (але не обмежуються зазначеним) спінозин А, спінозин D, спіносад, спінеторам, або їх комбінації. Спіносад є комбінацією спінозину А і спінозину D, і спінеторам є комбінацією 3'-етокси-5,6-дигідроспінозину J і 3'-етоксиспінозину L.

У цілому, додатковий активний агент уводиться в одиничну дозу винаходу в кількості приблизно між 0,1 мкг і 1000 мг. Звичайно активний агент може бути введений у кількості приблизно від 10 мкг до 500 мг, приблизно від 10 мкг до 400 мг, приблизно від 1 мг до 300 мг, приблизно від 10 мг до 200 мг або приблизно від 10 мг до 100 мг. Більш типово, активний агент може бути присутнім у композиціях запропонованих винаходом в кількості приблизно від 5 мг до 50 мг.

Звичайно концентрація додаткового активного агента (агентів) у топічних композиціях винаходу буде становити приблизно від 0,01% до 30 мас.%, залежно від сили активного агента. У деяких варіантах здійснення, для дуже сильних активних речовин, включаючи, але не обмежуючись активним агентом – макроциклічним лактоном, концентрація активного агента звичайно буде становити приблизно від 0,01% до 10 мас.%, приблизно від 0,01 до 1 мас.%, приблизно від 0,01% до 0,5 мас.%, приблизно від 0,1% до 0,5 мас.% або приблизно від 0,01% до 0,1 мас.%. В інших варіантах здійснення, концентрація активного агента звичайно буде становити приблизно від 0,1% до 2 мас.% або приблизно від 0,1% до 1 мас.%. .

В інших варіантах здійснення, додатковий активний агент (агенти) звичайно буде присутній у більш високій концентрації, для досягнення бажаної ефективності. У деяких варіантах здійснення, активний агент буде присутній у концентрації приблизно від 1% до 30 мас.%, приблизно від 1% до 20 мас.% або приблизно від 1% до 15 мас.%. Ще в інших варіантах здійснення, активний агент буде присутній у композиції в концентрації приблизно від 5% до 20 мас.% або приблизно від 5% до 15 мас.%. .

У різних варіантах здійснення винаходу, додатковий активний агент може бути введений у композицію для утворення дози приблизно від 0,001 мг/кг до 50 мг/кг або приблизно від 0,5 мг/кг до 50 мг/кг на масу тіла тварини. В інших варіантах здійснення, активний агент звичайно буде присутній у кількості, достатній для утворення дози приблизно від 0,05 мг/кг до 30 мг/кг, приблизно від 0,1 мг/кг до 20 мг/кг. В інших варіантах здійснення, активний агент буде присутній у кількості, достатній для утворення дози приблизно від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг, приблизно від 0,1 мг/кг до 1 мг/кг або приблизно від 0,5 мг/кг до 50 мг/кг на масу тіла тварини.

У деяких варіантах здійснення винаходу, де додатковий активний агент є дуже сильною сполукою, такою як макроциклічний лактон або інші сильні сполуки, активний агент буде присутній у концентрації, яка буде забезпечувати дозу приблизно від 0,001 мг/кг до 5 мг/кг, приблизно від 0,001 мг/кг до 0,1 мг/кг або приблизно від 0,001 мг/кг до 0,01 мг/кг. У ще інших варіантах здійснення, активний агент присутній у кількості, достатній для утворення дози приблизно від 0,01 мг/кг до 2 мг/кг або приблизно від 0,1 мг/кг до 1 мг/кг на масу тіла тварини. У ще інших варіантах здійснення, додатковий активний агент може бути присутнім у кількості, щоб утворювати дозу приблизно від 1 мкг/кг до 200 мкг/кг або приблизно від 0,1 мг/кг до 1 мг/кг від маси тварини.

Способи та їх застосування

У варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до способу лікування й/або пригнічення зараження тварини паразитами. Спосіб передбачає введення тварині ефективної кількості рецептури, описаної у винаході. Несподівано було виявлено й розкрито у винаході, що у конкретних концентраціях, фіпроніл і перметрин проявляють неочевидно поліпшену репелентну активність проти жигалки осінньої. В одному варіанті здійснення, несподівано було виявлено, що рецептури винаходу, які містять комбінацію фіпронілу й перметрину, проявляють значно більш високу репелентну ефективність проти жигалки осінньої в порівнянні з рецептурою, яка містить один перметрин, за тієї ж самої концентрації введеної для подачі такої ж дози. Поліпшена репелентна ефективність, яка при цьому спостерігається є несподіваною, оскільки відомо, що фіпроніл, хоча й дуже сильний інсектицидний агент, не проявляє репелентної ефективності проти ектопаразитів. Відповідно, один спосіб винаходу відноситься

до боротьби із зараженнями паразитичними мухами, включаючи жигалку осінню (*Stomoxys calcitrans*) і жигалку коров'ячу (*Haematobia irritans*), серед мух інших видів.

В інших варіантах здійснення, способи винаходу та їх застосування призначені для лікування й/або попередження зараження паразитами й/або зараження від паразитів, що включають шкідників з ряду вошей, наприклад, *Haematopinus* виду, роду *Linognathus*, роду *Solenopotes*, роду *Pediculus*, роду *Pthirus*; і ряду пухкоїдів, наприклад, роду *Trimenopon*, роду *Menopon*, роду *Eomenacanthus*, роду *Menacanthus*, роду *Trichodectes*, роду *Felicola*, роду *Damalinea*, роду *Bovicola*; з ряду двокрилих, підряду коротковусі, наприклад, роду *Chrysops*, роду *Tabanus*, роду *Musca*, роду *Hydrotaea*, роду *Muscina*, роду *Haematobosca*, роду *Haematobia*, роду *Stomoxys*, роду *Fannia*, роду *Glossina*, роду *Lucilia*, роду *Calliphora*, роду *Auchmeromyia*, роду *Cordylobia*, роду *Cochliomyia*, роду *Chrysomyia*, роду *Sarcophaga*, роду *Wohlfahrtia*, роду *Gasterophilus*, роду *Oedemagena*, роду *Hypoderma*, роду *Oestrus*, роду *Rhinoestrus*, роду *Melophagus*, роду *Hippobosca*; із ряду двокрилих, підряду нематоцера, наприклад, роду *Culex*, роду *Aedes*, роду *Anopheles*, роду *Culicoides*, роду *Phlebotomus*, роду *Simulium*; із ряду бліх, наприклад, роду *Ctenocephalides*, роду *Echidnophaga*, роду *Ceratophyllus*, роду *Pulex*; із ряду іксодові кліщі, наприклад, роду *Hyalomma*, роду *Rhipicephalus*, роду *Boophilus*, роду *Amblyomma*, роду *Haemaphysalis*, роду *Dermacentor*, роду *Ixodes*, роду *Argas*, роду *Otobius*; із ряду гамазодні кліщі, наприклад, роду *Dermanyssus*, роду *Ornithonyssus*, роду *Pneumonyssus*; із ряду Prostigmata, наприклад, роду *Cheyletiella*, роду *Psorergates*, роду *Myobia*, роду *Demodex*, роду *Neotrombicula*; із ряду Astigmata, наприклад, роду *Acarus*, роду *Myocoptes*, роду *Psoroptes*, роду *Chorioptes*, роду *Otodectes*, роду *Sarcoptes*, роду *Notoedres*, роду *Knemidocoptes*, роду *Neoknemidocoptes*, роду *Cytodites*, роду *Laminosioptes*; і блохи (*Siphonaptera*, наприклад, роду *Ctenocephalides*, роду *Echidnophaga*, роду *Ceratophyllus*, роду *Pulex*), іксодові кліщі (*Hyalomma*, роду *Rhipicephalus*, роду *Boophilus*, роду *Amblyomma*, роду *Haemaphysalis*, роду *Dermacentor*, роду *Ixodes*, роду *Argas*, роду *Ornithodoros*, роду *Otobius*) і особливо із ряду двокрилих, згаданих вище (роду *Chrysops*, роду *Tabanus*, роду *Musca*, роду *Hydrotaea*, роду *Muscina*, роду *Haematobosca*, роду *Haematobia*, роду *Stomoxys*, роду *Fannia*, роду *Glossina*, роду *Lucilia*, роду *Calliphora*, роду *Auchmeromyia*, роду *Cordylobia*, роду *Cochliomyia*, роду *Chrysomyia*, роду *Sarcophaga*, роду *Gasterophilus*, роду *Oedemagena*, роду *Hypoderma*, роду *Oestrus*, роду *Rhinoestrus*, роду *Melophagus*, роду *Hippobosca*).

В іншому варіанті здійснення, розкритий в описі предмет винаходу відноситься до способу очищення шерстних покривів і шкіри тварин шляхом видалення присутніх у ній паразитів, і їх виділень і випорожнень, і введення тварині рецептури описаної у винаході. Оброблені в такий спосіб тварини мають шерстний покрив більш приємний для очей і більш приємний на дотик.

Термін "тварина", який використовується у винаході, відноситься до будь-яких ссавців або птахів. Зокрема, введення композицій, описаних у винаході, приносить користь великій рогатій худобі, вівцям, коням, свиням, курям, і собакам, оскільки вони можуть бути заражені паразитами, які ефективно пригнічуються композиціями винаходу. Корисними об'єктами тваринництва є ссавці, такі як, наприклад, велика рогата худоба, коні, зебри, вівці, свині, кози, верблюди, яки, водяні буйволи, осли, європейські лані, північні олені, гризуни; хутрові тварини, такі як, наприклад, норки, шиншили, єноти; птахи, такі як, наприклад, куріпки, кури, гуси, індички, перепілки й качки. Свійські тварини включають собак, причому особливий акцент робиться на обробку собак.

Різні способи складання паразитоцидних рецептур відомі з рівня техніки. Ці способи відносяться до оральних рецептур, добавок до раціону, порошків, шкірних розчинів (таких, що поливаються або точковим), розчинів, що розпилюються, поливальних установок, ванн, душових, розбризкувачів, порошків, мазям, шампуней і кремів.

Особливий інтерес представляють рецептури локального топічного нанесення паразитоцидно активних речовин, відомих з рівнів техніки як точкові рецептури або такі, що поливаються. Кожний тип рецептури має певні властивості. Наприклад розчини, що поливаються, містять похідні 1-N-фенілпіразолу, такі як фіпроніл, відомі з рівня техніки й описані, наприклад, у патентах США №№ 6,010,710, 6,413,542, 6,001,384 і 6,413,542. Точкові рецептури є добре відомим прийомом для топічної подачі певних антипаразитичних агентів з необхідними фізико-хімічними характеристиками на обмежену ділянку тіла хазяїна. Наприклад, у патенті США № 5,045,536 описані такі рецептури для ектопаразитів. Інші точкові рецептури описані в патентах США №№ 6,426,333 і 6,482,425. Усі ці посилання повністю включені до даного винаходу.

В одному варіанті здійснення, композиція є точковою рецептурою, яка містить приблизно від 2 мас.% до 10 мас.% фіпронілу; приблизно від 30 мас.% до 55 мас.% перметрину; і гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію й N-

Топічна композиція винаходу може бути введено декількома способами. Введення передбачає контакт шерстного покриву й/або шкіри зазначеної тварини із зазначеною композицією. В одному варіанті здійснення, рецептура є точковою рецептурою або такою, що поливається. Ці рецептури наносять на спину тварини, уздовж спини для рецептури, що

5

полывається або в одній або двох точках на спині для точкового продукту. В одному варіанті здійснення, рецептуру можна наносити тварині на сильно локалізовану ділянку її тіла, бажано між лопатками. В іншому варіанті здійснення, ця локалізована ділянка має площу поверхні менше, ніж 10 см², особливо площа між 5 і 10 см². Зазначений контакт або нанесення можна здійснювати як профілактично, так і терапевтично.

10

Уведення рецептур можна здійснювати час від часу, наприклад, щодня, щотижня, через

два тижні, раз на місяць, через місяць, раз на квартал або навіть з більш тривалими перервами. Період часу між обробками залежить від таких факторів, як цільовий паразит (паразити), ступінь

15

зараження, тип оброблюваного ссавця або птаха й навколишнього середовища, де вони живуть. Визначення конкретного періоду введення для окремої ситуації цілком відповідає

компетенції фахівця-практика в цій галузі. Способи, описані у винаході, відносяться до постійної

боротьби з паразитами в навколишньому середовищі, у якому тварина зазнає сильного

паразитичного впливу, причому в цьому випадку частота введення набагато менша, ніж

щоденне введення. Наприклад, в одному варіанті здійснення згідно з винаходом обробка таких

ссавців, як собаки буде проводитися раз на місяць.

20

У деяких варіантах здійснення, рідкі рецептури запропоновані винаходом придатні для

використання шляхом розпилення, де нанесення того розчину, що розпорошується, можна

здійснювати, наприклад, з використанням розпорошувального насоса або аерозольного

розпилення (стисненого розчину, що розпорошується). При конкретних симптомах рецептури

25

також можуть бути використані після розведення водою, як розчини для нанесення; у цьому

випадку рецептура повинна містити емульгуючі добавки. В одному варіанті здійснення,

композиції застосовуються, як такі, що поливаються й точкові рецептури. Точкове нанесення є

особливо бажаним. Рецептури запропоновані винаходом відрізняються відмінною сумісністю із

традиційними пластиковими піпетками для "одноразової дози" і стабільністю при зберіганні в

різних кліматичних зонах. Вони мають низьку в'язкість і легко наносяться.

30

Рідкі рецептури запропоновані винаходом можуть бути приготовлені шляхом змішування

відповідних кількостей компонентів між собою з використанням, наприклад, традиційних

ємностей, що перемішуються, або інших придатних обладнань. Якщо це потрібно для

інгредієнтів, то також можна працювати в захисній атмосфері або з іншими способами

35

виключення кисню. Точкові рецептури можуть бути приготовлені шляхом розчинення активних

компонентів у фармацевтично або ветеринарно прийнятному засобі поширення. В

альтернативному варіанті, точкова рецептура може бути приготовлена шляхом герметизації

активного компонента, який залишає частину терапевтичного агента на поверхні тіла тварини.

Такі рецептури можуть змінюватися з урахуванням маси терапевтичного агента в комбінації,

залежно від виду тварини-хазяїна, яка буде оброблятися, серйозності й типу інфекції й маси

40

тіла хазяїна.

У деяких варіантах здійснення, описані у винаході композиції не містять видимих твердих

речовин і є прозорими (але не обов'язково прозорими як вода) розчинами, що мають зазначені

синергетичні кількості фіпронілу й перметрину, які повністю розчиняються в композиції.

45

Двокомпонентна система-розчинник вирішує задачу відсутності кристалізації на шерстному

покриві й збереження косметичних характеристик шерсті, без тенденції до появи клейкості або

липкого зовнішнього вигляду, незважаючи на високу концентрацію активних речовин у

композиції.

У деяких варіантах здійснення, описані у винаході рецептури також можуть містити

синергічні агенти. У цьому винаході термін синергічні агенти слід розуміти, як такий, що означає

50

сполуки, які самі не мають бажаної активності, але які, будучи компонентами суміші, підвищують

активність діючої речовини. Як приклад тут можуть бути згадані піперонілбутоксид, МГК264,

вербутин, S,S,S-трибутилтритіофосфат.

Композиції можуть додатково включати підсилювач стабільності, хоча це необов'язково.

55

"Підсилювач стабільності" є сполукою, яка підсилює стабільність активного агента в порівнянні

зі стабільністю активного агента за відсутності підсилювача стабільності. Приклади

підсилювачів стабільності включають формаль гліцерину й поліетиленгліколь (наприклад, ПЕГ

200). З рівня техніки добре відомі інші підсилювачі стабільності. У конкретних варіантах

здійснення, можна додавати невелика кількість формалю гліцерину, наприклад, 5% або менше.

У деяких варіантах здійснення, може бути доцільним додавати ПЕГ 200 до рецептури винаходу,

60

для підтримування посилення стабільності й розчинюючої дії формалю гліцерину.

Крім того, винахід передбачає титрування кількості підсилювача стабільності, який додається до рецептури винаходу. Наприклад, у варіантах здійснення, де підсилювач стабільності є формалем гліцерину, можна титрувати кількість формалю гліцерину таким чином, щоб добитися оптимальної стабільності композиції фіпронілу й перметрину в рецептурі.

5 Кількість підсилювача стабільності, присутнього в рецептурі винаходу, може бути невеликою, такою як приблизно 5% вага/об'єм або менше (наприклад, 1,5% вага/об'єм). В інших варіантах здійснення, підсилювач стабільності буде присутній у кількості приблизно 5-25% вага/об'єм, такий як, наприклад, 15% вага/об'єм.

10 У деяких варіантах здійснення розчини запропоновані винаходом, які є олійними, крім гліколевого ефіру, можуть містити розріджувач або засіб поширення, а також розчинник (органічний розчинник) для активного агента (агентів). Однак, завдяки здатності двокомпонентної системи-розчинника, описаної у винаході, розчиняти як перметрин, так і фіпроніл, доцільне використання підсилювачів розчинності може бути мінімальним.

15 Крім того, хоча це не є обов'язково потрібним, за бажанням, у композиції можуть бути використані інгібітори кристалізації. Зазначені інгібітори включають: полівінілпіролідон, полівінілові спирти, співполімери вінілацетату й вінілпіролідону, поліетиленгліколі, бензиловий спирт, маніт, гліцерин, сорбіт або поліоксиетильованні ефіри сорбіту; лецитин або натрій-карбоксиметилцелюлозу; або акрилові похідні, такі як метакрилати та інші, аніонні поверхнево-активні речовини, такі як лужні стеарати, особливо стеарати натрію, калію або амонію; стеарат кальцію або стеарат триетаноламіну; абістат натрію; алкілсульфати, зокрема, лаурилсульфат натрію й цетилсульфат натрію; додецилбензолсульфонат натрію або диоктилсульфосукцинат натрію; або жирні кислоти, зокрема, кислоти, вироблені з кокосової олії, катіонні поверхнево-активні речовини, такі як розчинні у воді солі четвертинного амонію формули $N^+R'R''R'''Y^-$, у якій радикали R' , R'' , R''' і R'''' є однаковими або різними необов'язково гідроксильованими вуглеводневими радикалами й Y^- є аніоном сильної кислоти, таким як галідний, сульфатний і сульфонатний аніон; бромід цетилтриметиламонію є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані; амініні солі формули $N^+HR'R''R'''Y^-$, у якій радикали R' , R'' і R''' є однаковими або різними необов'язково гідроксильованими вуглеводневими радикалами і Y^- є таким, як зазначено вище; гідрохлорид октадециламіну є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані; неіоногенні поверхнево-активні речовини, такі як необов'язково поліоксиетильованні ефіри сорбіту, зокрема, Полісорбат 80, або поліоксиетильованні алкілефіри; поліетиленгліколь стеарат, поліоксиетильованні похідні касторової олії, полігліцеринові складні ефіри, поліоксиетильованні жирні спирти, поліоксиетильованні жирні кислоти або співполімери етиленоксиду й пропіленоксиду, амфотерні поверхнево-активні речовини, такі як лаурилзаміщені сполуки бетаїну, або суміші, щонайменше, двох з перерахованих вище сполук.

30 Можуть бути використані парні інгібітори кристалізації. Такі пари включають, наприклад, комбінацію плівкоутворювального агента полімерного типу й поверхнево-активного агента. Зазначені агенти можна вибрати, зокрема, із сполук, згаданих вище, таких як інгібітори кристалізації. У деяких варіантах здійснення винаходу, плівкоутворювальні агенти полімерного типу включають різні сорти полівінілпіролідону, полівінілових спиртів, поліетиленгліколей і співполімерів вінілацетату й вінілпіролідону. В одному варіанті здійснення, поверхнево-активні речовини включають речовини, отримані з неіоногенних поверхнево-активних речовин, які включають поліоксиетильованні ефіри сорбіту й поліоксиетильованні похідні касторової олії, і зокрема, різні сорти полісорбату, наприклад Полісорбат 80.

45 Зокрема, плівкоутворювальний агент і поверхнево-активний агент можуть бути введені в близьких або однакових кількостях, у межах загальної кількості інгібітору кристалізації, зазначеної в іншому місці.

Альтернативні або додаткові органічні розчинники, які можуть бути використані у винаході, включають ацетилтрибутилцитрат, ефіри жирних кислот, такі як диметилловий ефір, діізобутиладипат, ацетон, ацетонітрил, бензиловий спирт, бутилдигліколь, диметилацетамід, диметилформамід, диметилсульфоксид (ДМСО), диетилсебацинат, диметилізосорбід, н-бутиловий ефір дипропіленгліколю, етанол, ізопропанол, метанол, моноетиловий ефір етиленгліколю, монометиловий ефір етиленгліколю, монометилацетамід, монометиловий ефір дипропіленгліколю, рідкі поліоксиетилгліколі, пропіленгліколь, 2-піролідон, етиленгліколь; гліколеві складні ефіри, що включають ацетат моноетилового ефіру етиленгліколю, ацетат монобутилового ефіру етиленгліколю, ацетат монометилового ефіру етиленгліколю й тому подібні; і диетилфталат, або суміш, щонайменше, двох із зазначених розчинників.

60 Крім того, можуть бути згадані, зокрема, інші можливі інгредієнти, такі як рослинні олії: соєва олія, арахісова олія, касторова олія, кукурудзяна олія, бавовняна олія, маслинова олія, олія

виноградних кісточок, соняшникова олія тощо; мінеральні олії, такі як петролатум, парафінова, силіконова олія тощо; аліфатичні або циклічні вуглеводні або як альтернатива, наприклад, тригліцериди із середнім ланцюжком (особливо C8 - C12).

Крім того, може бути доданий пом'якшувач засіб, і/або агент, що збільшує плинність, і/або плівкоутворювальний агент, причому зазначений агент конкретно обирають із: полівінілпіролідону, полівінілових спиртів, співполімерів вінілацетату й вінілпіролідону, поліетиленгліколів, бензилового спирту, маніту, гліцерину, сорбіту, поліоксиетильованих ефірів сорбіту; лецитину, натрій-карбоксиметилцелюлози, силіконової олії, полідіорганосилоксанової олії, особливо полідиметилсилоксанової (ПДМС) олії, наприклад олій, які містять силанольні функціональні групи, або олії 45V2, аніонних поверхнево-активних речовин, таких як лужні стеарати, зокрема, стеарати натрію, калію або амонію; стеарат кальцію, триетаноламінстеарат; абіетат натрію; алкілсульфатів, зокрема, лаурилсульфату натрію й цетилсульфату натрію; додецилбензолсульфонату натрію, диоктилсульфосукцинату натрію; жирних кислот, зокрема, кислот, виділених з кокосової олії, катіонних поверхнево-активних речовин, таких як розчинні у воді солі четвертинного амонію солі формули $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, у якій радикали R' , R'' , R''' і R'''' є необов'язково гідроксильованими вуглеводневими радикалами й Y^- є аніоном сильної кислоти, таким як галідний, сульфатний і сульфонатний аніони; цетилтриметиламонійбромід є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані; аміні солі формули $N^+HR'R''R'''R''''Y^-$, у якій радикали R' , R'' і R''' є необов'язково гідроксильованими вуглеводневими радикалами й Y^- приймає зазначені вище значення; октадециламінгідрохлорид є однією з катіонних поверхнево-активних речовин, які можуть бути використані; неіоногенні поверхнево-активні речовини, такі як ефіри сорбіту, які необов'язково є поліоксиетильованими, зокрема, Полісорбат 80, поліоксиетильовані алкілефіри; поліоксипропільовані жирні спирти, такі як поліоксипропілен-стироловий ефір; поліетиленгліколь стеарат, поліоксиетильовані похідні касторової олії, полігліцеринові ефіри, поліоксиетильовані жирні спирти, поліоксиетильовані жирні кислоти, співполімери етиленоксиду й пропіленоксиду, амфотерні поверхнево-активні речовини, такі як лаурилзаміщенні сполуки бетаїну; або суміші, щонайменше, двох зазначені агентів. Пом'якшувач засіб може бути використаний в концентрації від 0,1 до 10%, зокрема, від 0,25 до 5%, за об'ємом.

У деяких варіантах здійснення, рідкий носій буде містити органічний розчинник і необов'язково органічний співрозчинник. В одному варіанті здійснення, органічний розчинник для рідкого носія засобу поширення може мати діелектричну проникність приблизно між 10 і 35. В іншому варіанті здійснення, органічний розчинник може мати діелектричну проникність приблизно між 20 і 30, причому вміст зазначеного розчинника у всій композиції складає решту до 100% композиції. Вибір придатного розчинника на основі цих параметрів цілком відповідає компетенції фахівця-практика в цій галузі.

У деяких варіантах здійснення, органічний співрозчинник для рідкого носія може мати температуру кипіння меншу, ніж приблизно 100 °C. В іншому варіанті здійснення, органічний співрозчинник може мати температуру кипіння меншу, ніж приблизно 80 °C, і може мати діелектричну проникність приблизно між 10 і 40. У ще одному варіанті здійснення, органічний співрозчинник може мати діелектричну проникність приблизно між 20 і 30. Цей співрозчинник бажано може міститися в композиції за співвідношенням мас співрозчинник/розчинник приблизно між 1/15 і 1/2. В одному варіанті здійснення, співрозчинник може бути летким, щоб зокрема, виконувати функцію висушувального промотору і змішується з водою й/або з розчинником. Вибір придатного розчинника на основі цих параметрів, і в цьому випадку, цілком відповідає компетенції фахівця-практика в цій галузі.

Органічний розчинник для рідкого носія звичайно включає прийнятні органічні розчинники, відомі з галузі складання рецептур. Ці розчинники можна знайти, наприклад, у довіднику Remington Pharmaceutical Science, 16-е видання (1986). Зазначені розчинники включають, наприклад, ацетон, етилацетат, метанол, етанол, ізопропанол, диметилформамід або дихлорметан. Кращими є ті розчинники, які зручні для топічного нанесення.

В іншому варіанті здійснення, розкритий тут винахід відноситься до системи-розчинника, яка містить А) NMP і В) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію, де N-метил-піролідон і гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія присутні в співвідношенні приблизно від 1:1,8 до 1:2,8 за масою, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP, де в системі-розчиннику розчиняються дві активні речовини, обрані з поміж одного N-арилпіразолу й одного піретроїду. У такому варіанті здійснення, предмет даного винаходу відноситься до рецептури, яка містить, один піретроїд у концентрації приблизно від 30 мас.% до 55 мас.%; один N-арилпіразол у

концентрації приблизно від 2 мас.% до 10 мас.%; і А) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію й В) NMP, де гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія й NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:1,8 до 1:2,8 за масою, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP.

В іншому варіанті здійснення, рецептура містить один піретроїд у концентрації, щонайменше, приблизно 40 мас.%; один N-арилпіразол у концентрації, щонайменше, приблизно 5 мас.%; і А) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію й В) NMP, де гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія й NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:1,8 до 1:2,8 або приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP.

В іншому варіанті здійснення, рецептура містить один піретроїд у концентрації, щонайменше, приблизно 40 мас.%; один N-арилпіразол у концентрації, щонайменше, приблизно 5 мас.%; і А) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію й В) NMP, де гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія й NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,0 за масою, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP.

В іншому варіанті здійснення, рецептура містить один піретроїд у концентрації, щонайменше, приблизно 40 мас.%; один N-арилпіразол у концентрації, щонайменше, приблизно 5 мас.%; і А) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію й В) NMP, де гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія й NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,5 за масою, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP.

В іншому варіанті здійснення, рецептура містить один піретроїд у концентрації, щонайменше, приблизно 40 мас.%; один N-арилпіразол у концентрації, щонайменше, приблизно 5 мас.%; і А) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію й В) NMP, де гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія й NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,0, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP.

У конкретних аспектах цього варіанта здійснення, предмет даного винаходу відноситься до композиції проти паразитів, що містить: приблизно від 2 мас.% до 15 мас.% N-арилпіразолу; приблизно від 30 мас.% до 55 мас.% піретроїду; А) гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральну олію, і В) NMP, де зазначені гліколь, простий ефір гліколю, складний ефір гліколю, ефір жирної кислоти або нейтральна олія і NMP присутні в співвідношенні приблизно від 1:1,8 до 1:2,8 або приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою, приблизно від 1:2,0 до 1:3,0, приблизно від 1:2,5 до 1:3,5 або приблизно від 1:2,5 до 1:3,0, гліколю, простого ефіру гліколю, складного ефіру гліколю, ефіру жирної кислоти або нейтральної олії до NMP; і необов'язково антиоксидант.

Ефективна концентрація N-арилпіразолу в композиції становить приблизно від 2 мас.% до 15 мас.%. В іншому варіанті здійснення, концентрація N-арилпіразолу становить приблизно від 3 мас.% до 10 мас.% або приблизно від 4 мас.% до 8 мас.%. У ще одному варіанті здійснення, концентрація N-арилпіразолу становить приблизно 6 мас.%. .

Ефективна концентрація піретроїду в композиціях запропонованих винаходом становить приблизно від 35 мас.% до 50 мас.%. В іншому варіанті здійснення, піретроїд присутній у концентрації приблизно від 40 мас.% до 48 мас.%. У ще іншому варіанті здійснення, концентрація піретроїду становить приблизно від 42 мас.% до 47 мас.%. В іншому варіанті здійснення, концентрація піретроїду в композиції становить приблизно 45 мас.%. .

N-арилпіразоли і їх паразитоцидна й акарицидна активність відомі з документів US 20060014802 A1, WO2005090313 A1, FR2834288 A1, WO9828277, US6069157, WO0031043, DE19824487, WO9804530, WO9962903, EP0933363, EP0911329, WO9856767, US5814652, WO9845274, WO9840359, WO9828279, WO9828278, DE19650197, WO9824767, EP0846686, EP0839809, WO9728126, EP0780378, GB2308365, US5629335, WO9639389, US5556873, EP0659745, US5321040, EP0511845, EP0234119, EP0295117, і WO 98/24769. Ці посилання повністю включені до даного винаходу.

Подібним чином піретроїди мають відносно широкий спектр паразитоцидної дії, причому деякі представники також можуть демонструвати гарні акарицидні ефекти. Як описано вище,

для застосованих матеріалів з різними фізико-хімічними характеристиками потрібні спеціальні рецептури. Однак було показано, що описана у винаході система-розчинник розчиняє перметрин у високій концентрації, у комбінації з фіпронілом.

У деяких варіантах здійснення композиції, які містять комбінацію N-арилпіразолів і піретроїдів, можуть містити один або декілька ціанопіретроїдів (наприклад, флуметрин), піретроїд типу-1 (наприклад, перметрин) або піретроїд неефірного типу (етофенпрокс). В інших варіантах здійснення, композиції можуть включати один або декілька піретроїдів типу α -ціанопіретроїдів (наприклад, альфа-суперметрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, суперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин, тау-флувалінат); піретроїди типу-1 (наприклад, алетрин, біоалетрин, перметрин, фенотрин, ресметрин, тетраметрин, трансфлутрин); і неефірні піретроїди (наприклад, етофенпрокс, галфенпрокс, силафлуофен).

Більше того, також можливе використання активних сполук у формі їх сольватів, зокрема, гідратів. Слід розуміти, що сольвати означають сольвати, зокрема, гідрати самих активних сполук, а також сольвати, зокрема, гідрати їх солей.

Крім того, розглядаються фармацевтично або ветеринарно прийнятні солі кислот або основ, де це може бути застосовним, активних сполук, передбачених у винаході. Термін "кислота" охоплює всі фармацевтично або ветеринарно прийнятні неорганічні або органічні кислоти. Неорганічні кислоти включають мінеральні кислоти, такі як гідрогалогенні кислоти, наприклад, бромистоводневу й хлористоводневу кислоти, сірчану кислоту, фосфорну кислоту й азотну кислоту. Органічні кислоти включають усі фармацевтично або ветеринарно прийнятні аліфатичні, аліциклічні й ароматичні карбонові кислоти, дикарбонові кислоти, трикарбонові кислоти, і жирні кислоти. Кращими кислотами є кислоти з лінійним ланцюгом або розгалужені, насичені або ненасичені C1-C20 аліфатичні карбонові кислоти, які необов'язково заміщені галогеном або гідроксильними групами, або C6-C12 ароматичні карбонові кислоти. Прикладами зазначених кислот є оцтова кислота, вугільна кислота, мурашина кислота, фумарова кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, ізопропіонова кислота, валеріанова кислота, α -гідроксикислоти, такі як гліколева кислота й молочна кислота, хлороцтова кислота, бензойна кислота, метансульфонова кислота, і саліцилова кислота. Приклади дикарбонових кислот включають щавлеву кислоту, яблучну кислоту, бурштинову кислоту, винну кислоту й малеїнову кислоту. Прикладом трикарбонної кислоти є лимонна кислота. Жирні кислоти включають усі фармацевтично або ветеринарно прийнятні насичені або ненасичені аліфатичні або ароматичні карбонові кислоти, які мають від 4 до 24 атомів вуглецю. Приклади включають масляну кислоту, ізомасляну кислоту, втор-масляну кислоту, лауринову кислоту, пальмітинову кислоту, стеаринову кислоту, олеїнову кислоту, лінолеїнову кислоту, ліноленову кислоту, і фенілстеаринову кислоту. Інші кислоти включають глюконову кислоту, глікогептонову кислоту, лактобіонову кислоту, метансульфонову кислоту, 4-толуолсульфонову кислоту, галактуронову кислоту, ембонову кислоту, глютамінову кислоту або аспарагінову кислоту.

Термін "основа" включає всі фармацевтично або ветеринарно прийнятні неорганічні або органічні основи. Зазначені основи включають, наприклад, солі лужних металів і лужноземельних металів, такі як солі літію, натрію, калію, магнію або кальцію. Органічні основи включають солі звичайних вуглеводневих амінів і гетероциклічних амінів, які включають, наприклад, солі морфоліну й піперидину.

В одному варіанті здійснення, рідкий носій також може включати мікроемульсію. Мікроемульсії також цілком придатні як рідкі носії засобу поширення. Мікроемульсії є четвертинними системами, які містять водну фазу, олійну фазу, поверхнево-активну речовину й спільну поверхнево-активну речовину. Вони можуть бути напівпрозорими й ізотропними рідинами.

Мікроемульсії складаються зі стабільних дисперсій мікрокрапель водної фази в олійній фазі, або навпаки, мікрокрапель олійної фази у водній фазі. Розмір цих мікрокрапель становить менше 200 нм (від 1000 до 100000 нм для емульсій). Міжфазна плівка складається з молекул, що чергуються, поверхнево-активних (ПАР) і спільних поверхнево-активних речовин (с-ПАР), які за рахунок зменшення поверхневого натягу, забезпечують спонтанне утворення мікроемульсії.

Зокрема, олійна фаза може утворюватися з мінеральних або рослинних олій, з ненасичених поліглікозильованих гліцеридів, або із тригліцеридів, або як альтернатива, із сумішей зазначених сполук. Олійна фаза може містити тригліцериди, які включають тригліцериди із середнім ланцюжком, наприклад, тригліцериди C8-C10 каприлової/капринової кислот. У деяких варіантах здійснення олійна фаза може бути присутня, зокрема, у концентрації приблизно від 2 до 15%, приблизно від 7 до 10%, або приблизно від 8 до 9%, від об'єму мікроемульсії.

У деяких варіантах здійснення, водна фаза включає, наприклад воду або гліколеві похідні,

такі як пропіленгліколь, гліколеві ефіри, поліетиленгліколі або гліцерин. Пропіленгліколь, моноетиловий ефір диетиленгліколю й моноетиловий ефір дипропіленгліколю є особливо бажаними. Звичайно водна фаза буде становити частку приблизно від 1 до 4% від об'єму мікроемульсії.

5 Поверхнево-активні речовини для мікроемульсії включають моноетиловий ефір диетиленгліколю, монометиловий ефір дипропіленгліколю, полігліколізовані C8-C10 гліцериди або полігліцерил-6 діолеат. Додатково до зазначених поверхнево-активних речовин, спільні поверхнево-активні речовини включають низькомолекулярні спирти, такі як етанол і пропанол.

10 Деякі речовини є спільними для розглянутих вище трьох компонентів, наприклад, водна фаза, поверхнево-активна речовина й спільна поверхнево-активна речовина. Однак використання інших сполук для кожного компонента такої ж рецептури, цілком відповідає компетенції фахівця-практика в цій галузі.

15 В одному варіанті здійснення, співвідношення спільної поверхнево-активної речовини до поверхнево-активної речовини може становити приблизно від 1/7 до 1/2. В іншому варіанті здійснення, концентрація поверхнево-активної речовини може становити приблизно від 25 до 75% за об'ємом, і концентрація спільної поверхнево-активної речовини може становити приблизно від 10 до 55% від об'єму мікроемульсії.

20 Аналогічно, співрозчинники також добре відомі фахівцям в галузі складання рецептур. У деяких варіантах здійснення, співрозчинниками є речовини, які сприяють висушуванню й включають, наприклад, абсолютний етанол, ізопропанол (2-пропанол) або метанол.

Для хімічного одержання продуктів винаходу, вважається, що фахівець у цій галузі техніки має у своєму розпорядженні, серед іншого, повний вміст рефератів "Chemical Abstracts" і документів, які там цитуються.

25 Залежно від природи й положення замісників, активні речовини, якщо є придатними, можуть бути присутніми у різних стереоізомерних формах, зокрема, у вигляді енантіомерів і рацематів. Згідно з винаходом, можуть бути використані як чисті стереоізомери, так та їх суміші.

Предмет даного винаходу додатково описаний тут за допомогою наступних, не обмежувальних прикладів, які додатково ілюструють винахід, але вони не передбачають, що вони повинні інтерпретуватися для обмеження обсягу винаходу.

30 Приклади

Приклад 1. Здатність відлякувати осінню жигалку і паразитоцидна ефективність для пацюків.

У цьому дослідженні оцінюється ефективність рецептури винаходу, яка містить фіпроніл і перметрин, після одноразового введення, для відлякування й знищення мух *Stomoxys calcitrans* на пацюках. У другій групі обробки пацюків обробляли один раз, у день 0, топичною рецептурою винаходу, яка містить 9,2 мас.% фіпронілу й 41,5 мас.% перметрину в системі-розчиннику, що містить ДМДА й МЕДЕГ у співвідношенні ДМДА до МЕДЕГ рівній 0,73:1, для утворення дози 30 мг/кг перметрину й 6,7 мг/кг фіпронілу. Пацюків у групі 3 обробляли рецептурою, яка містить один перметрин, для утворення дози 30 мг/кг. Тварин в обох групах обробки порівнювали з контрольною групою, обробленою системою-розчинником плацебо.

40 Мухи контактують із обробленими пацюками протягом 1 години, і потім їх видаляють. Мертвих мух підраховують наприкінці періоду експозиції через 4 і 24 години після експозиції. У групі, обробленій (фіпронілом + перметрином) спостерігається дуже високий рівень ефективності в кожен момент часу вимірювання. Більше того, у групі, обробленій (фіпронілом + перметрином) спостерігається значно більш висока здатність відлякувати, визначена через 24 години після експозиції, у порівнянні із групою, обробленою лише перметрином, за такої ж концентрації дози. Ці дані важливі, оскільки відомо, що фіпроніл не має репелентної активності.

45 Ефективність рецептур для двокрилих комах показана в таблиці 1 і представлена на Фігурі 6. Дані здатності відлякувати показані в таблиці 2 і представлені на Фігурі 7.

Таблиця 1

| Обробка | Доза (мг/кг) | КПЕ, % ефективності | 4 год, % ефективності | 24 год, % ефективності |
|----------------------|--------------|---------------------|-----------------------|------------------------|
| Перметрин | 30,0 | 74,2 | 82,0 | 74,7 |
| Фіпроніл + Перметрин | 6,7 30,0 | 95,8 | 95,7 | 95,6 |

КПЕ = кінець періоду експозиції

Таблиця 2

| Обробка | Доза (мг/кг) | % Здатність відлякувати |
|-------------------------|--------------|-------------------------|
| Перметрин | 30,0 | 41,2 |
| Фіпроніл + Перметрин | 6,7 30,0 | 55,9 |

Приклад 2. Здатність відлякувати осінню жигалку і паразитоцидна ефективність для собак
У цьому дослідженні оцінюється ефективність (фіпронілу+перметрину) після одноразового введення, для відлякування й знищення мух *Stomoxys calcitrans* на собаках.

- 5 Здатність відлякувати і паразитоцидна активність рецептури винаходу для мух оцінювалася на десяти собаках. Собак випадково розподіляли між двома групами за допомогою лотереї. Собак у групі 1 не обробляли; собаки в групі 2 одержували топічну рецептуру винаходу, яка містить комбінацію фіпронілу й перметрину, як описано нижче в таблиці 3, яку вводили 1 раз топічно в день 0, у вигляді одної плями, з подачею дози приблизно 6,70 мг фіпронілу/кг і 30,15 мг перметрину/кг.
- 10

Таблиця 3

Рецептура

| Інгредієнт | % вага/об'єм | мас.% |
|--|--------------|-------|
| Фіпроніл | 10 | 9,2 |
| Перметрин | 45 | 41,5 |
| Відношення диметилдеканамід (ДМДА): моноетиловий ефір диетиленгліколю (МЕДЕГ) дорівнює 0,7:3:1 (за масою) | QS | ~49 |

QS – скільки буде потрібно до 100%

- В 1-й, 14, 21 і 28-й дні на собак випускали приблизно 100 мух *S. Calcitrans* віком від трьох до семи діб. Через приблизно 60 хвилин, живих мух видаляли в пробірку, а мертвих мух збирали в клітках. Після збирання всіх мух, живих мух убивають, підраховують усіх мух (живих і мертвих) і роздають, щоб вивчити їх живлення (які живилися кров'ю, а які не живилися). Через невідповідну появу мух, їх експозицію на 7-у добу не визначали.
- 15

- Здатність відлякувати визначали за числом мух, які харчувалися кров'ю в обробленій групі собак, у порівнянні з контрольною групою, протягом кожного періоду експозиції. Здатність відлякувати на оброблених собаках становила 99% у перший день і 85,9%, 84,6%, і 61,7% на 14-й, 21 і 28-й дні відповідно.
- 20

- Паразитоцидну ефективність визначали за числом живих мух в обробленій групі собак, у порівнянні з контрольною групою, наприкінці кожного періоду експозиції. Паразитоцидна ефективність на оброблених собаках становила 100% у перший день і 98,7%, 95,5%, і 81,3% на 14-й, 21 і 28-й дні відповідно. Відсоток ефективності зазначений в таблиці 3.
- 25

У цьому дослідженні композиція, яка містить (фіпроніл+перметрин), забезпечує здатність відлякувати >84,6% і паразитоцидну ефективність >95,5% проти *S. calcitrans* (жигалка осіння) протягом трьох тижнів після обробки. Узагальнені дані для композиції (фіпроніл + перметрин) наведені в таблиці 4:

Таблиця 4

Узагальнені дані

| Доба | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 |
|--------------------------|-------|-------------|------|------|------|
| Здатність відлякувати | 99,0 | немає даних | 85,9 | 84,6 | 61,7 |
| Доба | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 |
| Паразитоцидна активність | 100,0 | немає даних | 98,7 | 95,5 | 81,3 |

30

Приклад 3. Кристалізація активної речовини

Були приготовлені 4 експериментальні рецептури, які містять 6 мас.% фіпронілу й 44,9 мас.% перметрину й різні кількості допоміжного N-диметилдеканаміду (ДМДА) і моноетилового ефіру диетиленгліколю (МЕДЕГ). Концентрація ДМДА змінювалася між 5-20 мас.% . Ці рецептури охолоджували до різних знижених температур, включаючи -20 °C, 4 °C і 10 °C; у деякі зразки вводили кристали-ініціатори, які були вирощені в попередніх завантаженнях. Кристалізація спостерігалася у всіх рецептурах за різних умов.

Рецептуру фіпронілу й перметрину, яка містить ДМДА, як описано у винаході, охолоджували до знижених температур. У деякі зразки вводили кристали-ініціатори. Кристали вирощували в рецептурі ДМДА.

Розчинники оцінювали за їхньою сумісністю з перметрином і здатністю підтримувати перметрин у розчині. Зведення даних випробування й результати наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

| Розчинник | Кристали |
|---|---------------|
| Captex 170 (ефіри каприлової/капринової кислот) | 100% |
| Олеїнова кислота | 100% |
| Пропіленгліколь | Не змішується |
| Бензилбензоат | Менше ніж 5% |
| Пропіленкарбонат | 100% |
| Формаль гліцерину | 100% |
| Етанол | 40% |
| Ізопропіловий спирт | Не змішується |
| Моноетиловий ефір диетиленгліколю (МЕДЕГ) | 100% |
| N,N-диметилдеканамід (ДМДА) | Менше ніж 5% |

З даних випробування випливає, що бензилбензоат і N,N-диметилдеканамід є найбільш сумісними з перметрином у цьому експерименті.

Крім оцінки розчинників за їхньою сумісністю з перметрином, приготовлено кілька експериментальних партій, які всі містять 44,9 мас.% перметрину й 6 мас.% фіпронілу. Результати для цих препаратів показані в таблицях 6 і 7.

Таблиця 6

| Розчинник | Результат |
|--|--|
| МЕДЕГ, етанол, полісорбат 80, PVP | Зразки з ініціатором і без ініціатору зберігали при 4 °C: кристалізація 100% протягом 24 годин |
| N-метилпіролідон | Зразки з ініціатором і без ініціатору зберігали при 4 °C: ріст кристалів відсутній через 5 діб |
| Диметиліzosорбід/ диізопропіладипінат | Розчин стає мутним після додавання всіх інгредієнтів |
| Диметиліzosорбід/бензилбензоат | Фіпроніл не розчиняється |
| Триацетин/диізопропіладипінат | Фіпроніл не розчиняється |
| Триацетин/бензилбензоат | Фіпроніл не розчиняється |

Із усього набору найкращу фізичну стабільність має рецептура, яка містить N-метилпіролідон.

Таблиця 7

| Рецептура (мас.% або грами на 100 г розчину) | | | | Кристалізація на 8-й день | |
|---|---------------|-----------|----------------------|---------------------------|---|
| Система-розчинник | Фіпро- ніл | Перметрин | Дата приготування | Без ініціатора | Із ініціатором |
| МЕДЕГ 24,5 диізопропіладипінат 24,5 | 6 | 45 | день 1 | немає | є |
| Полісорбат 80 3,0 МЕДЕГ 23,0 диізопропіладипінат 23,0 | 6 | 45 | день 1 | немає | є |
| МЕДЕГ 32 диізопропіладипінат 17 | 6 | 45 | день 2 | немає | є |
| ДМДА 23,5 диізопропіладипінат 25,5 | 6 | 45 | день 3 | немає | є |
| ДМДА 16 диізопропіладипінат 33 | 6 | 45 | день 3 | немає | є |
| NMP 14,5 диізопропіладипінат 34,5 | 6 | 45 | день 4 | немає | є, дуже мала кількість кристалів |
| NMP 49 | 6 | 45 | день 5 | немає | немає |
| NMP 44 диізопропіладипінат 5 | 6 | 45 | день 5 | немає | немає |
| NMP 44 Триацетин 5 | 6 | 45 | день 5 | немає | немає |

Примітка: 1) ці результати є приблизними й засновані на даних лабораторної оцінки. 2) кількість МЕДЕГ, ДМДА й NMP є приблизною і буде залежати від аналізу активних речовин. 3) у цих експериментах і розрахунках прийнято, що кількісний вміст усіх активних речовин дорівнює 100%.

Приклад 4. Одна рецептура винаходу, докладно описана тут, показана в таблиці 8.

Таблиця 8

| Інгредієнт | мас.% | % вага/об'єм |
|--------------|-----------|--------------|
| NMP | 35 | 39,4 |
| БГТ | 0,10 | 0,11 |
| Фіпроніл | 6,0 | 6,8 |
| Перметрин | 44,9 | 50,5 |
| MIGLYOL® 812 | QS (~ 14) | QS (~ 15) |

QS – скільки буде потрібно до 100%

Приклад 5. Ефективність проти бліх (*Ctenocephalides felis*) та іксових кліщів (*Rhipicephalus sanguineus*) на собаках.

Проведене дослідження для оцінки ефективності трьох різних рецептур винаходу, які містять фіпроніл і перметрин у кількості, що забезпечує відповідну подачу доз $\geq 6,7$ мг/кг і $\geq 50,3$ мг/кг, у порівнянні з рецептурою, яка містить один перметрин у кількості для утворення дози $\geq 50,3$ мг/кг.

Були сформовані п'ять груп обробки, по шість собак у кожній. Собак у групі 1 не обробляли. У день 0 собакам у групах 2, 3 і 4 точечно наносили рецептуру винаходу, яка містить 6,0 мас.% фіпронілу й 44,9 мас.% перметрину в різних системах-розчинниках. Собак у групі 5 обробляли в день 0 точковою рецептурою, яка містить тільки 44,9 мас.% перметрину. Ефективність обробки вимірювали відносно контрольної групи 1 для кожного результату спостереження. Компоненти рецептури зазначені нижче, у таблиці 9.

Таблиця 9

| Інгредієнт | Група 2 (мас.%) | Група 3 (мас.%) | Група 4 (мас.%) | Група 5 (мас.%) |
|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Фіпроніл | 6,0 | 6,0 | 6,0 | |
| Перметрин | 44,9 | 44,9 | 44,9 | 44,9 |
| NMP | 35 | 35 | | 35 |
| МЕДЕГ | QS (~12,5) | | | QS (~18,7) |
| MIGLYOL® 812 | | QS (~12,4) | | |
| BCA | | | 25 | |
| ДМДА | | | QS (~22,6) | |
| БГТ | 0,1 | 0,1 | | 0,1 |

QS – скільки буде потрібно до 100%

Усіх собак заражали приблизно 100 блохами *C. felis* в 1-й, 8-й, 15, 22 і 29-й день. Кількість бліх визначали в 1-й, 9-й, 16, 23 і 30-й день. Крім того, собак заражали приблизно 50 кліщами *Rhipicephalus sanguineus* в 1-й, 14 і 28-й день. Іксодових кліщів підраховували візуально на 15-у й 29-у добу, і вважали й видаляли в 1-у, 16-у й 30-у добу.

Ефективність проти бліх у групах 2, 3 і 4 була близькою, у діапазоні 95-100% протягом 30 доби. Ефективність у групі 5 становила 51% в 1-й день і досягала піка 96% на 9-й день, потім падала до 13% на 30-у добу.

Ефективність проти іксодових кліщів через 24 години після обробки становила 69,1%, 89,9%, 94,7% і 70,2% відповідно в групах 2, 3, 4 і 5. Ефективність проти іксодових кліщів через 24 години після зараження перебувала в діапазоні 91-99% для всіх груп обробки на 15-й день і від 56 до 81% на 29-й день. Ефективність проти іксодових кліщів через 48 годин після зараження становила в діапазоні 96-100% для всіх груп обробки на 16-й день і від 74 до 85% на 30-й день.

Це дослідження демонструє, що рецептури винаходу забезпечують високу ефективність проти комарів *C. felis* і *R. sanguineus* у порівнянні з рецептурами, що містять один перметрин. Дані ефективності також наведено на Фігурах 4 і 5.

Приклад 6. Здатність відлякувати і ефективність проти москітів *Phlebotomus perniciosus* на собаках

У цьому дослідженні оцінюється ефективність двох рецептур винаходу, які містять фіпроніл і перметрин, для відлякування й знищення *Phlebotomus perniciosus* на собаках, після одноразового нанесення.

Відповідно до методики, дуже схожої на методику, описану в прикладі 2, досліджували здатність відлякувати і інсектицидну ефективність рецептур. Були створені три групи обробки, по п'ять собак у кожній. Собак у групі 1 не обробляли. У день 0 собак у групах 2 і 3 один раз обробляли рецептурами винаходу, описаними нижче в таблиці 10 для утворення дози фіпронілу $\geq 6,7$ мг/кг і перметрину $\geq 50,3$ мг/кг.

Таблиця 10

| Інгредієнт | Група 2 (мас.%) | Група 3 (мас.%) |
|--------------|-----------------|-----------------|
| Фіпроніл | 6,0 | 6,0 |
| Перметрин | 44,9 | 44,9 |
| NMP | 35 | 35 |
| МЕДЕГ | QS (~ 12,5) | |
| MIGLYOL® 812 | | QS (~ 12,4) |
| BCA | | |
| ДМДА | | |
| БГТ | 0,1 | 0,1 |

QS – скільки буде потрібно до 100%

В 1-й, 7-й, 14, 21, 29 і 35-й дні на собак випускали 80 (± 5) самок москіта *P. perniciosus*. Через 60 хвилин, москітів видаляли й розподіляли по категоріях: живі (насичені кров'ю або не насичені кров'ю), мертві (насичені кров'ю або не насичені кров'ю). Ефективність оцінювали, визначаючи кількість мертвих комарів приблизно через чотири години після експозиції й на 2-у, 8-у, 15-у, 22-у і 29-у добу приблизно через 24 години після експозиції. Здатність відлякувати визначали шляхом

порівняння кількості комах, насичених кров'ю (живих або мертвих) у групах обробки із числом комах, насичених кров'ю, у контрольній групі.

Визначена здатність відлякувати комах на собаках у групі обробки 2 в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й і 35-й день становить 97,0%, 90,1%, 96,0%, 80,0%, 96,4% і 79,6%, відповідно. Встановлено, що здатність відлякувати комах на собаках у групі 3 на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 29-у і 35-у добу становить 94,4%, 94,7%, 99,3%, 88,6%, 97,3% і 82,5%, відповідно.

Ефективність для групи 2 через 4 години після експозиції в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й і 35-й день становила 99,8%, 100,0%, 94,0%, 63,2%, 91,1% і 65,8%, відповідно. Ефективність для групи 3 через 4 години після експозиції в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й і 35-й день становила 99,6%, 100,0%, 92,3%, 56,3%, 90,6% і 70,0%, відповідно.

Ефективність для групи 2 через 24 години після експозиції на 2-й, 8-й, 15-й, 22-й, 30-й і 36-й день становила 100,0%, 99,4%, 94,4%, 66,3%, 91,7% і 69,6%, відповідно. Ефективність для групи 3 через 24 години після експозиції на 2-й, 8-й, 15-й, 22-й, 30-й і 36-й день становила 99,6%, 100,0%, 92,6%, 58,0%, 93,1% і 70,7%, відповідно.

Це дослідження демонструє, що рецептури винаходу забезпечують відмінну здатність відлякувати, щонайменше, протягом 35 доби й відмінну інсектицидну ефективність, щонайменше, протягом 30 доби проти *Phlebotomus perniciosus* на собаках, після одної обробки. Крім того, ці дані представлені на Фігурі 3.

Приклад 7. Здатність відлякувати і ефективність проти жигалки осінньої (*Stomoxys calcitrans*) на собаках

Це дослідження проведене для оцінки здатності відлякувати й ефективності точкової рецептури винаходу, описаної вище в таблиці 8, яка містить комбінацію фіпронілу й перметрину проти жигалки осінньої *Stomoxys calcitrans* після єдиного топічного нанесення.

Відповідно до методики, подібної до методики, описаної вище в прикладі 2, були сформовані дві групи, по вісім собак у кожній. Собак у групі 1 не обробляли, вони використовувалися як контроль. У день 0 собак у групі 2 один раз обробляли рецептурою, описаною в таблиці 8, для утворення дози фіпронілу 6,8 мг/кг і перметрину 50,5 мг/кг. На собак випускали приблизно 100 жигалок осінніх в 1-й, 7-й, 14, 21, 28 і 35-й день, приблизно на 60 хвилин, потім комах (живих або мертвих) збирають і досліджують, для дослідження живлення. За результатами досліджень здатність відлякувати для рецептури, уведеної собакам у групі 2, становить 100,0%, 100,0%, 99,2%, 97,3%, 96,6% і 88,7% на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 28-у і 35-у добу, відповідно. За результатами досліджень інсектицидна ефективність для рецептури, уведеної собакам у групі 2, становить 100,0%, 99,9%, 99,4%, 99,6%, 98,3% і 98,3% на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у, 28-у і 35-у добу, відповідно. Дані здатності відлякувати й ефективності представлені на Фігурах 8 і 9.

Дуже високий рівень здатності відлякувати й інсектицидної ефективності проти *Stomoxys calcitrans*, із тривалістю дії, щонайменше, 35 доби для рецептур прикладу 8 є несподіваним для топічних рецептур, які містять перметрин на рівні застосованої дози. Наприклад, Fourie та ін. повідомляли, що топічна рецептура, яка містить 10% імідаклоприду й 50% перметрину (така ж концентрація перметрину в рецептурі, що і в даному прикладі) захищає собак тільки від укусів 82% *S. calcitrans* протягом 4 тижнів після обробки, причому в середньому спостережувана ефективність становила 85,6% протягом періоду оцінки 29 днів (див. статтю "The Efficacy of a Topically Applied Combination of Imidacloprid and Permethrin Against *Stomoxys calcitrans* on Dogs," Intern. J. Appl. Res. Vet. Med., 2006, vol. 4(1), pp. 29-33). У цьому дослідженні найвища здатність відлякувати, яка спостерігається протягом періоду оцінки 29 днів, становила 90,2% в 1-й день після обробки, у той час як здатність відлякувати в інші моменти спостереження була нижче 90%. Здатність відлякувати і ефективність, які демонструє рецептура запропонована винаходом, несподівано перевершують

інші топічні рецептури, що містять таку ж концентрацію перметрину в комбінації з різними активними агентами проти паразитів. Ця висока здатність відлякувати є особливо дивною, оскільки відомо, що фіпроніл не проявляє будь-якої репелентної активності.

Приклад 8. Здатність відлякувати комарів (*Culex pipiens*) на собаках

Це дослідження проведене для оцінки здатності відлякувати й ефективності точкової рецептури винаходу, описаної вище в таблиці 8, проти *Culex pipiens* після одного топічного нанесення.

Відповідно до методики, подібної до методики, описаної вище в прикладі 2, були сформовані дві групи, по вісім собак у кожній. Собак у групі 1 не обробляли, вони використовувалися як контроль. У день 0 собак у групі 2 один раз обробляли рецептурою, описаною в таблиці 8, для утворення дози фіпронілу 6,8 мг/кг і перметрину 50,5 мг/кг. На кожну собаку випускали приблизно 100 самок комарів *Culex pipiens* в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й і 28-й день,

приблизно протягом 60 хвилин, потім комарів (живих, а також мертвих) збирають і досліджують, для вивчення живлення.

За результатами досліджень здатність відлякувати для рецептури, уведеної собакам у групі 2, становить 99,4%, 98,9%, 94,7%, 91,7% і 90,4% на 1-у, 7-у, 14-у, 21-у і 28-у добу, відповідно.

Дані про здатність відлякувати представлені на Фігурі 10.

По всьому тексту опису й формули винаходу, слова "містять", "містить" і "утримує" використовуються в не виключному сенсі, крім випадків, коли контекст вимагає інше.

Термін "приблизно", який використовується в описі, коли він відноситься до величини, передбачає, що охоплюються варіації від заданої кількості, у деяких варіантах здійснення $\pm 20\%$, у деяких варіантах здійснення $\pm 10\%$, у деяких варіантах здійснення $\pm 5\%$, у деяких варіантах здійснення $\pm 1\%$, у деяких варіантах здійснення $\pm 0,5\%$, і в деяких варіантах здійснення $\pm 0,1\%$, оскільки такі варіації відповідають здійсненню описаних способів або застосуванню розкритих композицій.

Усі публікації, заявки на патенти, та інші джерела включені до даного винаходу як посилання в такій же мірі, як ніби кожна окрема публікація, заявка на патент, патент, та інші джерела були спеціально й окремо зазначені для включення як посилання. Слід розуміти, що, хоча у винаході є посилання на ряд заявок на патенти, патенти, і інші джерела, вказані як посилання не передбачають допущення, що кожний із цих документів становить частину загальновідомих знань рівня техніки.

Хоча в попередньому тексті предмет винаходу був докладно описаний за допомогою ілюстрацій і прикладів з метою ясного розуміння, фахівець у цій галузі техніки може зрозуміти, що на практиці можуть бути здійснені деякі зміни й модифікації, в межах прикладеної формули винаходу.

Таким чином, після докладного опису певних варіантів здійснення даного винаходу, можна зрозуміти, що винахід, який визначений у вищевказаних параграфах, не слід обмежувати конкретними деталями, викладеними вище в описі, оскільки можливими є багато варіацій цих деталей, без відхилення від сутності або обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Топічна композиція для лікування й попередження ектопаразитичного зараження, яка містить: приблизно від 2 мас. % до 15 мас. % фіпронілу; приблизно від 30 мас. % до 55 мас. % перметрину; і нейтральну олію (олії) і N-метилпіролідон, де зазначені нейтральна олія (олії) і N-метилпіролідон присутні у співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону, і де зазначена нейтральна олія (олії) являє собою тригліцериди C₈-C₁₀ фракціонованих рослинних жирних кислот.

2. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фіпроніл присутній у концентрації приблизно від 4 мас. % до 8 мас. %.

3. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фіпроніл присутній у концентрації приблизно 6 мас. %.

4. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений перметрин присутній у концентрації приблизно від 35 мас. % до 50 мас. %.

5. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений перметрин присутній у концентрації приблизно від 40 мас. % до 48 мас. %.

6. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений перметрин присутній у концентрації приблизно від 45 мас. %.

7. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначений фіпроніл присутній у концентрації приблизно 6,0 мас. %, і зазначений перметрин присутній у концентрації приблизно 45 мас. %.

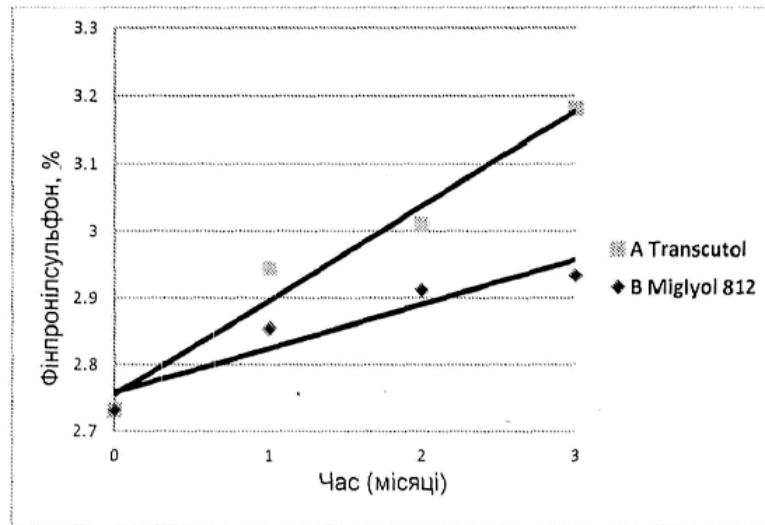
8. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена нейтральна олія (олії) і зазначений N-метилпіролідон присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,0 до 1:3,0 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону.

9. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена нейтральна олія (олії) присутня у концентрації приблизно від 12 мас. % до 14 мас. % і зазначений N-метилпіролідон присутній у концентрації приблизно 35 мас. %.

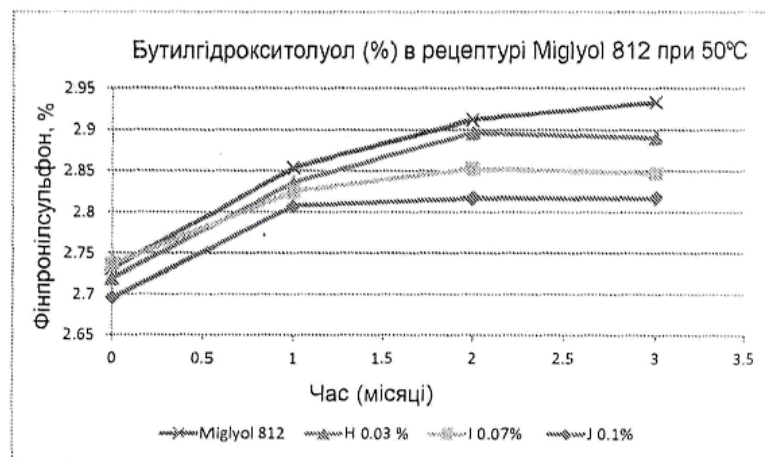
10. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена нейтральна олія (олії) і зазначений N-метилпіролідон присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,0 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону.

11. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена нейтральна олія (олії) і зазначений N-метилпіролідон присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,5 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону.
12. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена нейтральна олія (олії) і зазначений N-метилпіролідон присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,2 до 1:2,4 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону.
13. Композиція за пунктом 1, яка **відрізняється** тим, що зазначена нейтральна олія (олії) і зазначений N-метилпіролідон присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:2,8 за масою нейтральної олії (олій) до N-метилпіролідону.
14. Композиція за пунктом 1, яка містить:
приблизно 6 мас. % фіпронілу;
приблизно 45 мас. % перметрину;
приблизно від 12 мас. % до 14 мас. % тригліцеридів фракціонованих рослинних жирних кислот, які мають довжину ланцюга C₈ і C₁₀;
приблизно 35 мас. % N-метилпіролідону; і
приблизно 0,1 мас. % бутилгідрокситолуолу.
15. Композиція за будь-яким з пунктів 1-14, яка **відрізняється** тим, що додатково містить антиоксидант.
16. Композиція за пунктом 15, яка **відрізняється** тим, що зазначений антиоксидант є бутилгідрокситолуолом.
17. Композиція за будь-яким з пунктів 1-16, яка **відрізняється** тим, що додатково містить один або декілька додаткових активних агентів.
18. Композиція за пунктом 17, яка **відрізняється** тим, що один або декілька додаткових активних агентів є авермектином, мілбеміцином, спінозинмом, спінозоїдом, бензimidазолом, левамизолом, пірантелом, морантелом, празиквантелом, клозантелом, клорзунолом, аміноацетонітрильним активним агентом, регулятором росту комах, неонікотиніоїдом або арилоазол-2-ілціаноетиламінім активним агентом або їх комбінацією.
19. Точкова композиція для лікування й попередження ектопаразитичного зараження, яка містить:
приблизно від 2 мас. % до 15 мас. % фіпронілу;
приблизно від 30 мас. % до 55 мас. % перметрину; і
нейтральну олію (олії) і N-метилпіролідон, де зазначена нейтральна олія (олії) являє собою тригліцериди C₈ і C₁₀ фракціонованих рослинних жирних кислот, де зазначена нейтральна олія (олії) і N-метилпіролідон присутні в співвідношенні приблизно від 1:2,5 до 1:3,5 за масою, і де зазначена композиція є рідиною, що має об'єм приблизно від 1 мл до 10 мл.
20. Композиція за пунктом 1 або 19, яка **відрізняється** тим, що додатково містить фіпронілсульфон приблизно менше 3,5 % за площею відносно площі піка фіпронілу, визначеної методом РХВТ приблизно через 3 місяці після складання композиції.
21. Композиція за пунктом 1 або 19, яка **відрізняється** тим, що додатково містить фіпронілсульфон, де зазначена кількість фіпронілсульфону, приблизно через 3 місяці після складання композиції, збільшується не більше ніж на 50 % від вихідної кількості зазначеного фіпронілсульфону, присутнього на момент складання композиції.
22. Композиція для лікування або профілактики ектопаразитичного зараження, що містить:
приблизно від 2 мас. % до 15 мас. % фіпронілу;
приблизно від 30 мас. % до 55 мас. % перметрину;
нейтральна олія (олії) і N-метилпіролідон;
і фіпронілсульфон,
де зазначена нейтральна олія (олії) являє собою тригліцериди C₈-C₁₀ фракціонованих рослинних жирних кислот, та,
де зазначена кількість фіпронілсульфону, приблизно через 3 місяці після складання композиції, збільшується не більше ніж на 50 % від вихідної кількості зазначеного фіпронілсульфону, присутнього на момент складання композиції,
23. Спосіб лікування й/або захисту тварини від зараження паразитами, який передбачає введення тварині ефективної кількості композиції за пунктом 1.
24. Спосіб за пунктом 23, який **відрізняється** тим, що зазначене введення передбачає контакт шерстного покриву й/або шкіри зазначеної тварини із зазначеною композицією.
25. Застосування комбінації фіпронілу й перметрину разом з NMP і нейтральною олією, де зазначена нейтральна олія являє собою тригліцериди C₈-C₁₀ фракціонованих рослинних жирних кислот, у виробництві лікарського препарату для лікування й/або захисту тварини від зараження паразитами.

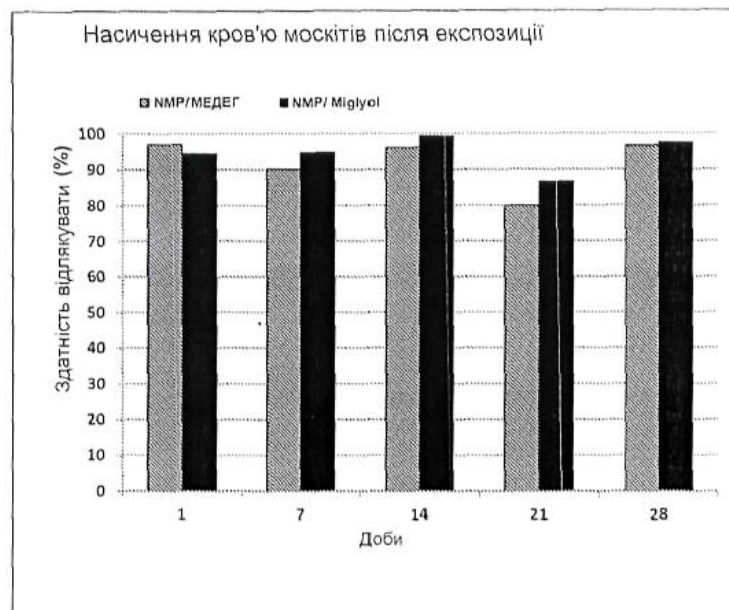
26. Застосування композиції за пунктом 1 для лікування й попередження паразитичного зараження тварини.



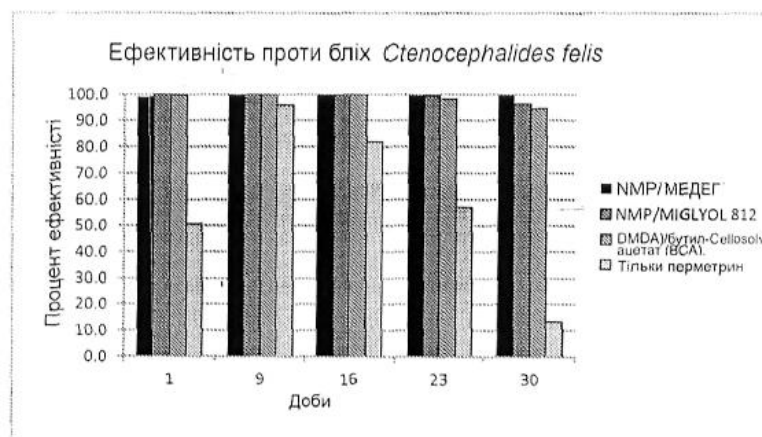
Фіг. 1



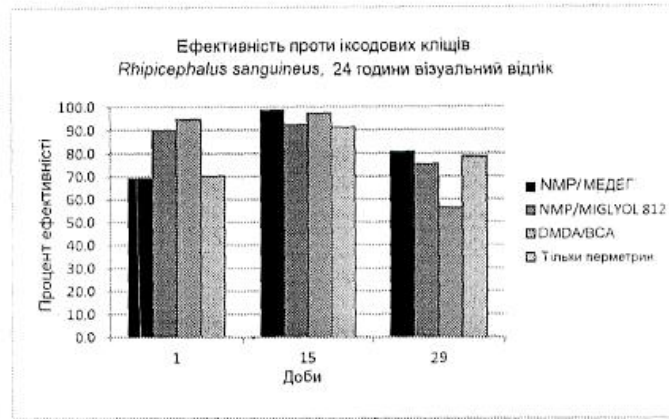
Фіг. 2



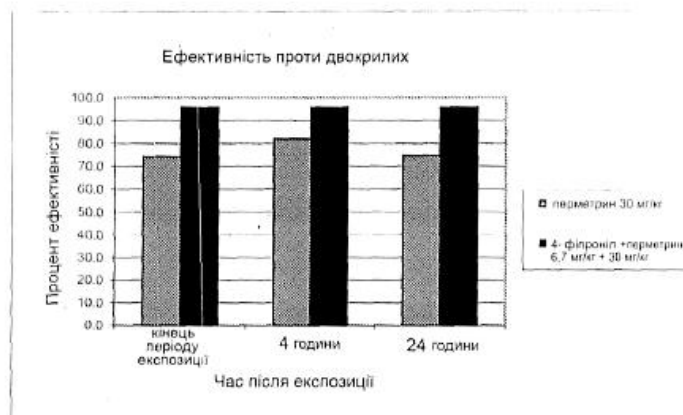
Фіг. 3



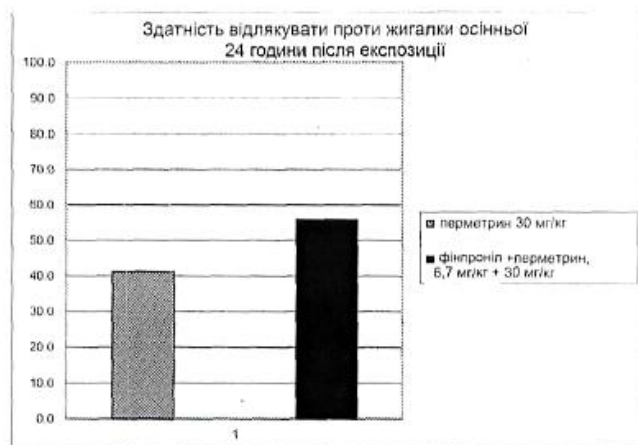
Фіг. 4



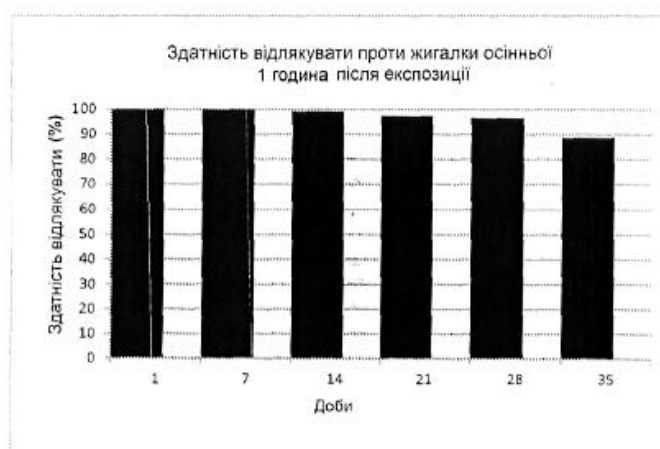
Фіг. 5



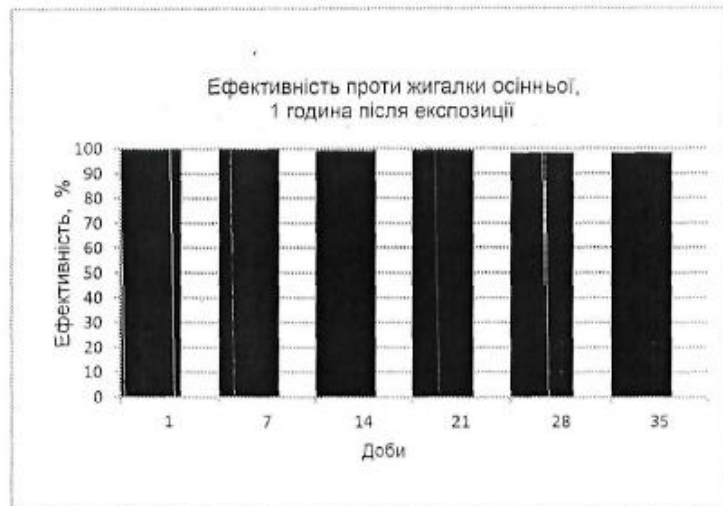
Фіг. 6



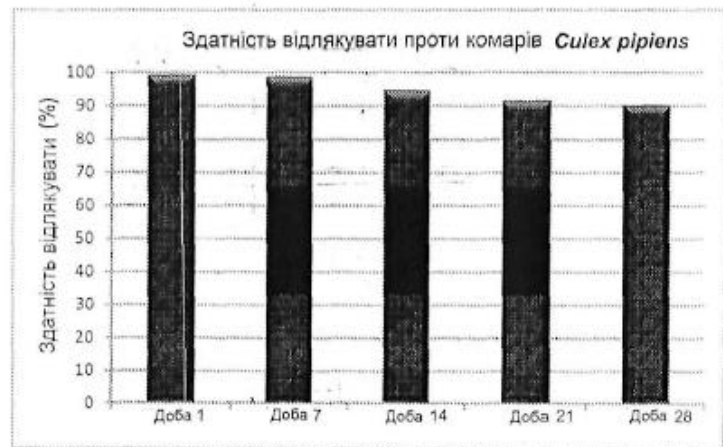
Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601