



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88462 (13) C2

(51) МПК (2009)

A01N 43/90

A01N 43/78 (2006.01)

A01N 35/10 (2006.01)

A01P 7/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМБІНАЦІЯ АКТИВНИХ РЕЧОВИН ДЛЯ БОРОТЬБИ З ПАРАЗИТАМИ У ТВАРИН

1

2

(21) a200611055

(22) 05.03.2005

(24) 26.10.2009

(86) PCT/EP2005/002331, 05.03.2005

(31) 10 2004 013 527.4

(32) 19.03.2004

(33) DE

(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.

(72) ХАМЕЛЬ ХАНС-ДІТЕР, DE, ХАЙНЕ ЙОЗЕФ, DE, ХУБО КРИСТОФ, DE, ІРІЧКА ВОЛЬФГАНГ, DE, МЕРТИН ДІРК, DE

(73) БАЄР ЕНІМАЛ ХЕЛС ГМБХ, DE

(56) DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP00234142 retrieved from STN-INTERNATIONAL Database accession no.139:64829 CA abstract DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP00234143

DATABASE CHEMABS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP00234144

EP 0388122, A, 19.09.1990

GB 2220856, A, 24.01.1990

EP 0836851, A, 22.04.1998

(57) 1. Комбінація активних речовин для боротьби з паразитами у тварин, яка містить абамектин та циміазол.

2. Комбінація активних речовин за п. 1 для нанесення на шкіру тварин.

3. Комбінація активних речовин за пп. 1 або 2 для нанесення розливанням або розбризкуванням.

4. Комбінація активних речовин за одним із пп. 1-3 для нанесення розливанням або розбризкуванням після розрідження водою.

5. Комбінація активних речовин за одним із пп. 1-4 для одночасного, роздільного або послідовного використання.

Даний винахід стосується продуктів, що містять макроциклічний лактон та амідин, придатних для боротьби з паразитами, зокрема ектопаразитами, у тварин.

Макроциклічними лактонами є передусім відомі у ветеринарії засоби, які проявляють високу активність проти ендопаразитів, а також незначну активність проти актопаразитів.

Амідини, такі як, наприклад, амітраз або циміазол, також є відомими як інсектициди/акарициди.

Однак, при застосуванні проти ектопаразитів активні речовини цих двох груп при зовнішньому застосуванні мають певні недоліки, такі, наприклад, як недостатня активність або побічні впливи. Бажаною є майже 100%-на ефективність при мінімальному дозуванні з метою зменшення побічних ефектів.

Несподівано з'ясували, що при комбінованому застосуванні макроциклічних лактонів та амідинів ефективність проти ектопаразитів порівняно із окремим застосуванням монопрепаратів неочіку-

вано підвищується. Таким чином можна досягти високої ефективності проти ектопаразитів при низькому дозуванні. Крім того при комбінованому застосуванні значно підвищується сумісність.

Тому винахід стосується продуктів, що містять макроциклічний лактон та амідин.

Макроциклічними лактонами в рамках даного винаходу є зокрема івермектин, 22,23-дигідроавермектин В₁ (івермектин) або мілбеміцин,

Авермектини виділяють із мікроорганізму *Streptomyces avermitilis* як мікробні метаболіти [патент US 4310519], в основному вони можуть зустрічатися у вигляді сумішей, що складаються з восьми компонентів А_{1a}, А_{1b}, А_{2a}, А_{2b}, В_{1a}, В_{1b}, В_{2a} та В_{2b}, [I. Putter et al. Experientia 37 (1981) S. 963, Birkhäuser Verlag (Швейцарія)]. Крім того інтерес представляють також синтетичні похідні, зокрема 22,23-дигідроавермектин В-, (івермектин) [патент US 4199569]. Мілбеміцин В-41 D також може бути ферментативно виділений із *Streptomyces*

(13) C2

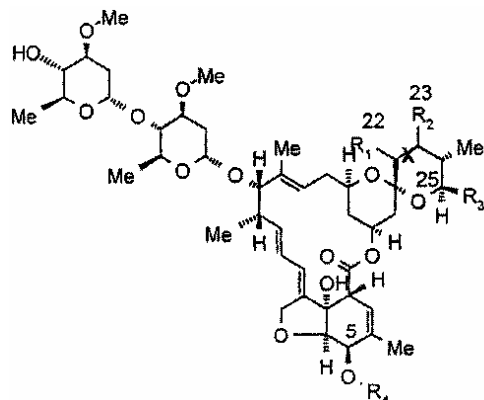
(11) 88462

(19) UA

hygroscopicus [див. "Milbemycin: Discovery and Development" I. Junya et al. Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 45 (1993), стор. 1-98; патент JP 8378549; GB 1390336].

Застосування авермектинів, 22,23-дигідроавермектинів В₁ (івермектинів) та мілбеміцинів із класу макроциклічних лактонів як засобів проти ендопаразитів є давно відомими, воно є об'єктом численних патентних заявок, а також оглядових статей [наприклад, Biologische Wirkungen in: "Ivermectin and Abamectin" W. C Campbell, Ed., Springer Verlag, New York, N. Y., 1989; "Avermectins and Milbemycins Part II" H. G. Davies et al. Chem. Soc. Rev. 20 (1991) стор. 271-339; Chemische Modifikationen in: G. Lukacs et al. (Eds.), Springer-Verlag, New York, (1990), Chapter 3; Cydectin™ [Moxidectin und Derivate]: G. T. Carter et al. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1987), стор. 402-404]; EP 423445-A1]. Відомим є також застосування дорамектину (Pfizer) як засобу проти ендопаразитів [див. "Doramectin.- a potent novel endectozide" A. C. Goudie et al. Vet. Parasitol. 49 (1993), стор. 5-15].

Під авермектинами розуміють речовини або суміші речовин макролідних лактонів загальної формули (I)



в якій

залишки R¹-R⁴ мають вказані в таблиці 1 значення та X може означати простий або подвійний зв'язок між C₂₂- та C₂₃-положеннями (-C₂₂R¹-X-C₂₃R²-)

У випадку подвійного зв'язку жоден замісник (R¹, R²) не знаходиться у C₂₂- та C₂₃-положенні.

Таблиця 1

Макроциклічний лактон	-C ₂₂ R ¹ -X-C ₂₃ R ² -	R ³	R ⁴
Авермектин A _{1a}	-CH=CH-	-н-Bu	-Me
Авермектин A _{1b}	-CH=CH-	-ізо-Pr	-Me
Авермектин A _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-н-Bu	-Me
Авермектин A _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-ізо-Pr	-Me
Авермектин В _{1a}	-CH=CH-	-н-Bu	-H
Авермектин В _{1b}	-CH=CH-	-ізо-Pr	-H
Авермектин В _{2a}	-CH ₂ -CHOH-	-н-Bu	-H
Авермектин В _{2b}	-CH ₂ -CHOH-	-ізо-Pr	-H
22,23-дигідроавермектин В _{1a}	-OH ₂ -CH ₂ -	-н-Bu	-H
22,23-дигідроавермектин В _{1b}	-CH ₂ -CH ₂ -	-ізо-Pr	-H
Дорамектин	-CH=CH-	-Chx	-H

22,23-дигідроавермектин В₁ означає івермектин В₁;

н-Bu=вторинний бутил; ізо-Pr=ізо-пропіл; Chx=циклогексил; -Me=метил

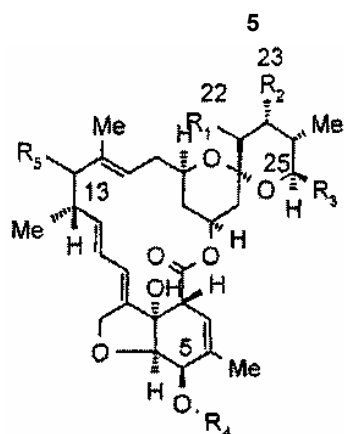
Авермектини та 22,23-дигідроавермектин В₁ (івермектин) загальної формули (I), як правило, застосовують як суміші. Особливий інтерес при цьому представляє продукт абамектин, який в основному містить авермектин В₁ а продуктом гідратування якого є 22,23-дигідроавермектин В₁ (івермектин).

Позначені "b" сполуки макроциклічних лактонів, які в C₂₅-положенні містять ізо-пропільний залишок, необов'язково відділяти від "a" сполук, які в C₂₅-положенні містять н-бутильну групу. Загалом виділяють суміш обох речовин, яка містить >80мас.% похідної н-бутилу (В_{1a}) та <20мас.% похідної ізо-пропілу (В_{1b}), яка може бути застосована згідно з винаходом. Крім того у випадку стереоізо-

мерів замісники в C₁₃- та C₂₃-положеннях мають як α-, так і β-конфігурація відносно кільцевої системи, тобто знаходиться вище або нижче молекулярного рівня. В кожному випадку згідно з винаходом необхідно враховувати всі стереоізомери.

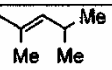
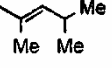
Мілбеміцини мають таку ж макролідну кільцеву структуру, що і авермектини або 22,23-дигідроавермектин В₁ (івермектини), однак в положенні 13 (R⁵=водень) вони не мають ніяких замісників (тобто відсутній дисахаридний фрагмент олеандрози).

Як приклад мілбеміцинів з класу макроциклічних лактонів слід назвати сполуки загальної формули (II)



(II)

Таблиця 2

Макроциклічний лактон	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
Мілбецідин В41 D	-H	-H	-ізо-Pr	-H	-H
Немадектин	-H	-OH		-H	-H
Моксидектин	-H	=N-O-Me		-H	-H

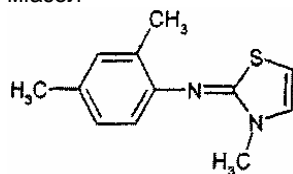
ізо-Pr = ізо-пропіл

Зі сполук формул (I) та (II) особливий інтерес згідно з винаходом представляють такі макроциклічні лактони:

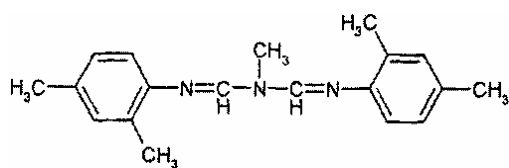
авермектин В_{1а}/В_{1б} (або абамектин)
22,23-дигідроавермектин В_{1а}/В_{1б} (або івермектин В_{1а}/В_{1б})
дорамектин
моксидектин

Абамектином в літературних джерелах називають 4:1-суміш авермектину В_{1а} та авермектину В_{1б}, особливо переважно згідно з винаходом застосовують абамектин.

Під амідинами в рамках даного винаходу розуміють сполуки амідину, які проявляють активність проти членистоногих. Йдеться про добре відомі фахівцям класи. Типовими амідинами є циміазол



та амітраз



в якій залишки R¹-R⁵ мають вказані в таблиці 2 значення:

Під застосовуваними, в разі необхідності, активними речовинами в рамках даного винаходу розуміють також їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати та проліки.

Засоби згідно з винаходом є придатними для боротьби з паразитами, зокрема ектопаразитами, такими як членистоногі, переважно комахами та павукоподібними, які зустрічаються при розведенні та утримуванні сільськогосподарської худоби, племінних та хатніх тварин. При цьому вони проявляють активність про ти всіх або окремих стадій розвитку шкідників, а також проти стійких видів та видів з нормальною чутливістю.

Боротьба з тваринними шкідниками дозволяє запобігати виникненню захворювань та їх перенесенню, летальним випадкам та зниженню продуктивності (наприклад, по м'ясу, молоку, шкірі, яйцях) таким чином, що завдяки застосуванню активних речовин стає можливим більш економічне та просте утримання тварин, особливо в певних областях.

До шкідників належать:

3 ряду воші, наприклад, Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes spp.;

3 ряду двокрили, наприклад, Haematobia spp.;

3 ряду метастигматичних кліщів, наприклад, Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermanyssus spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

3 ряду мезостигматичних кліщів, наприклад, Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp.;

З ряду тромбідіформних кліщів Prostigmata, наприклад, *Demodex* spp.;

З ряду тромбідіформних кліщів Astigmata, наприклад, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Neoknemidocoptes* spp..

Переважають продукти згідно з винаходом застосовують для боротьби з *Boophilus* spp., зокрема *Boophilus microplus*.

До домашніх та сільськогосподарських тварин належать, наприклад, велика рогата худоба, вівці, коні, коні, свині, собаки, коти, верблюди, буйволи; птиця, така як, наприклад, кури.

До хатніх тварин належать собаки та коти.

Переважним є застосування для собак, коней, овець, кіз та дичини, особливо переважним є застосування для сільськогосподарських тварин, зокрема великої рогатої худоби.

Застосування може бути як профілактичним, так і терапевтичним.

Застосування активних речовин здійснюють безпосередньо або у формі придатних композицій, зокрема, шляхом зовнішнього застосування.

Зовнішнє застосування здійснюють, наприклад, шляхом занурення, розбризкування, купання, миття, поливання (зверху), втирання та опудрювання.

Придатними композиціями є:

розчини, наприклад, розчини для нанесення на шкіру або в порожнини тіла, розливні композиції, гелі;

емульсії та суспензії, напівтверді композиції;

тверді композиції, такі як, наприклад, порошки, премікси або концентрати, грануляти.

Розчини для нанесення на шкіру накрапають, намазують, втирають, розбризкують, розпилюють або наносять шляхом занурення (замочування, купання або миття). Ці розчини одержують шляхом розчинення активної речовини у придатному розчиннику та, в разі необхідності, додавання необхідних добавок, таких як агенти, що сприяють розчиненню, кислоти, основи, буферні солі, антиоксиданти, консерванти; при цьому від роботи в стерильних умовах можна відмовитись.

Як розчинники слід назвати: фізіологічно прийнятні розчинники, такі як вода, спирти, такі як етанол, бутанол, бензиловий спирт, гліцерин, вуглеводні, пропіленгліколь, поліетиленгліколі, N-метилпіролідон, а також їх суміші.

Активні речовини, в разі необхідності, можуть бути розчинені також у фізіологічно прийнятних рослинних оліях або синтетичних маслах, які є фармацевтично придатними.

Як агенти, що сприяють розчиненню, слід назвати розчинники, які сприяють розчиненню активної речовини у основному розчиннику або запобігають її випаданню в осад. Прикладами є полівінілпіролідон, поліоксиетильована касторова олія, поліоксиетильований естер сорбіту.

Консервантами є бензиловий спирт, трихлорбутанол, естер п-гідроксибензойної кислоти, н-бутанол.

Вигідним при одержанні може виявитися застосування загусника. Загусниками є: неорганічні загусники, такі як бентоніти, колоїдна кремнієва кислота, моностеарат алюмінію, органічні загусни-

ки, такі як похідні целюлози, полівінілові спирти та їх співполімери, акрилати та метакрилати.

Гелі наносять або намазують на шкіру або наносять в порожнини тіла. Гелі одержують таким чином: у розчині, одержані як описано вище, додають таку кількість загусника, при якій утворюється прозора маса мазеподібної консистенції. Як загусники застосовують описані вище загусники.

Розливні композиції розливають або розбризкують лише на обмежені ділянки шкіри, причому активна речовина проникає через шкіру та проявляє систематичну дію або розподіляється по поверхні тіла.

Розливні композиції одержують шляхом розчинення, суспендування або емульгування активної речовини у придатному розчиннику або суміші розчинників, які не подразнюють шкіру. В разі необхідності, додають інші допоміжні речовини, такі як барвники, речовини, які сприяють поглинанню, антиоксиданти, фотостабілізатори, засоби, що покращують адгезію.

Як розчинники слід назвати: воду, спирти, такі як етанол, ізопропанол, 2-гексилдеканол, октилдодеканол та тетрагідрофурфуриловий спирт, гліколі, такі як гліцерол, пропіленгліколь, поліетиленгліколі, поліпропіленгліколі, ароматичні спирти, такі як бензиловий спирт, фенілетанол, феноксиметанол, естери, такі як етилацетат, бутилацетат, бензилбензоат, дибутиладипат, дикаприлкарбонат, діетилгексилкарбонат, пропіленкарбонат, етери, такі як дикаприлловий етер, алкілові етери алкіленгліколю, наприклад, монометильовий етер дипропіленгліколю, моноетильовий етер діетиленгліколю, кетони, такі як ацетон, метилетилкетон, метилізобутилкетон, ароматичні та/або аліфатичні вуглеводні, рослинні олії або синтетичні масла, такі як арахісова, оливкова, рапсова, кунжутна, соєва, соняшникова олія, гліцирилрицинолеат, тригліцериди з ланцюгом середньої довжини, пропіленглікольдикаприлат/дикапрат, пропіленглікольдипеларгонат та пропіленглікольлаурат, інші естери жирних кислот, такі як 2-октилдодецилміристанат, цетеарилізононоанат, цетеарилгексаноат, цетилетилгексаноат, кококаприлат/капрат, децилкокоат, децилолеат, етилолеат, ізоцетилпальмітат, ізопропілміристанат, ізопропілпальмітат, ізостеарилізостеарат, октилпальмітат, октилстеарат, олеїлрукат; силіконові масла, такі як цетилдиметикон, диметикон та симетикон; диметилформамід, диметилацетамід, гліцеролформаль, глікофурол, 2-піролідон, N-метилпіролідон, 2-диметил-4-гідроксиметил-1,3-діоксолан, діоктилциклогексан.

Барвниками є всі барвники, придатні для застосування на тваринах, які можуть бути розчинені або суспендовані.

Речовинами, які сприяють поглинанню, є, наприклад, DMSO, здатні до розтікання масла, такі як ізопропілміристанат, ізопропілпальмітат, дипропіленглікольпеларгонат, силіконові масла, естери жирних кислот, тригліцериди, жирні спирти.

Антиоксидантами є сульфіти або метабісульфіти, такі як метабісульфіт калію, аскорбінова кислота, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол, токоферол.

Фотостабілізаторами є, наприклад, речовини з класу бензофенонів або новантізолової кислоти.

Засобами, що покращують адгезію, є, наприклад, похідні целюлози, похідні крохмалю, поліакрилати, природні полімери, такі як альгірати, желатини.

Емульсіями можуть бути емульсії води у маслі або масла у воді.

Їх одержують таким чином: активну речовину розчиняють у гідрофобній або у гідрофільній фазі та при додаванні придатних емульгаторів та, в разі необхідності, інших допоміжних речовин, таких як барвники, речовини, які сприяють поглинанню, консерванти, антиоксиданти, фотостабілізатори, речовини, що підвищують в'язкість, гомогенізують її з розчинником іншої фази.

Гідрофобною фазою (маслами) є: парафінові масла, силіконові масла, природні олії рослинного походження, такі як кунжутна олія, мигдалева олія, касторова олія, синтетичні тригліцериди, такі як тригліцерид каприл/капринової кислоти, суміш тригліцеридів та жирних кислот рослин із довжиною ланцюга C_{8-12} або інших спеціально зазначених природних жирних кислот, часткові гліцеридні суміші насичених або ненасичених жирних кислот, які, в разі необхідності, можуть також містити гідроксильні групи, моно- та дигліцериди C_8/C_{10} -жирних кислот.

Естерами жирних кислот є етилстеарат, ди-н-бутириладипат, гексилловий естер лауринової кислоти, дипропіленглікольпеларгонат, естери розгалуженої жирної кислоти із середньою довжиною ланцюга та насичених жирних спиртів із довжиною ланцюга C_{16-18} , ізопропілміристант, ізопропілпальмітат, естери каприл/капринової кислоти та насичених жирних спиртів із довжиною ланцюга C_{12-18} , ізопропілстеарат, олеїловий естер олеїлової кислоти, дециловий естер олеїлової кислоти, етилолеат, етиловий естер молочної кислоти, воскоподібні естери жирних кислот, такі як синтетичний жир залози качиної гузки, дибутилфталат, діізопропіловий естер адипінової кислоти та його споріднені суміші естерів і т.д.

Жирними спиртами є, наприклад, ізотридециловий спирт, 2-октилдодеканол, цетилстеариловий спирт, олеїловий спирт.

Жирними кислотами є, наприклад, олеїлова кислота та її суміші.

Гідрофільною фазою є:

вода, спирти, такі як, наприклад, етанол, ізопропанол, пропіленгліколь, гліцерин, сорбіт та їх суміші.

Емульгаторами є неіоногенні поверхнево-активні речовини, наприклад, поліоксиетильована касторова олія, поліоксиетильований моноолеат сорбіту, моностеарат сорбіту, моностеарат гліцерину, поліоксиетилстеарат, полігліколевий етер алкілфенолу;

амфолітичні поверхнево-активні речовини, такі як ди- $Na-N$ -лаурил- β -імінодипропіонат або лецитин;

аніоноактивні поверхнево-активні речовини, такі як Na -лаурилсульфат, етерсульфати жирних спиртів, моноетаноламонієва сіль моно-/діалкілполігліколевого етеру естер ортофосфорної кислоти;

катіонні поверхнево-активні речовини, такі як хлорид цетилтриметиламонію. Іншими допоміжними речовинами є: речовини, які підвищують в'язкість та стабілізують емульсію, такі як карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза та інші похідні целюлози та похідні крохмалю, поліакрилати, альгірати, желатини, гуміарабік, полівінілпіролідон, полівініловий спирт, співполімери метилвінілового етеру та ангідриду малеїнової кислоти, поліетиле-нгліколі, воски, колоїдна кремнієва кислота або суміші вказаних вище речовин.

Суспензії одержують шляхом суспендування активної речовини у рідині-носії, в разі необхідності, при додаванні інших допоміжних речовин, таких як змочувачі, барвники, речовини, які сприяють поглинанню, консерванти, стабілізатори, антиоксиданти, фотостабілізатори.

Рідинами-носіями є всі однорідні розчинники та суміші розчинників. Змочувачами (диспергаторами) є вказані вище поверхнево-активні речовини. Як інші допоміжні речовини застосовують описані вище речовини. Напівтверді композиції відрізняються від описаних вище суспензій та емульсій лише їх вищою в'язкістю.

Для одержання твердих композицій активну речовину змішують із придатними носіями, в разі необхідності, при додаванні допоміжних речовин та надають бажану форму.

Як носії застосовують всі фізіологічно прийнятні тверді інертні речовини. Як такі використовують неорганічні та органічні речовини. Неорганічними речовинами є, наприклад, хлористий натрій, карбонати, такі як карбонат кальцію, гідрокарбонати, оксиди алюмінію, кремнієві кислоти, глиноземи, осажденний або колоїдний оксид кремнію, фосфати.

Органічними речовинами є, наприклад, цукор, целюлоза, харчові продукти та кормові речовини, такі як сухе молоко, тваринна мука, зернова мука та шрот, крохмалі.

Допоміжними речовинами є консерванти, антиоксиданти, барвники, які були зазначені вище.

Іншими придатними допоміжними речовинами є "внутрішні" та "зовнішні" змазки, такі як, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, бентоніти, речовини, які сприяють розпаду, такі як крохмаль або зшитий полівінілпіролідон, зв'язувальні речовини, такі як, наприклад, крохмаль, желатини або лінійний полівінілпіролідон, а також сухі зв'язувальні речовини, такі як мікрокристалічна целюлоза.

Активні речовини у композиціях можуть бути представлені також у формі сумішей із синергістами або іншими активними речовинами.

Готові до застосування композиції містять активні речовини у концентраціях від 10 до 25мас.%; макроциклічний лактон застосовують переважно у концентраціях від 0,01 до 5мас.%, особливо переважно від 0,1 до 2мас.%; амідин застосовують переважно у концентраціях від 1 до 20мас.%, особливо переважно від 5 до 15мас.%.

Композиції, які перед застосуванням розділюють, містять активні речовини у концентраціях від 0,5 до 90мас.%, переважно від 5 до 50мас.%.

Загалом переважним для досягнення ефективних результатів виявилось застосування актив-

них речовин у кількості від 0,01 до 100мг активної речовини на кг ваги тіла на день, переважна добова доза у випадку макроциклічного лактону становить від 0,05 до 5мг/кг, особливо переважно від 0,1 до 3мг/кг; у випадку амідину - переважно від 1 до 30мг/кг, особливо переважно від 5 до 15мг/кг.

Згідно з винаходом особливо переважними є розливні або розбризкувані композиції. Такі композиції містять макроциклічний лактон у кількості від 0,01 до 10мас.%, переважно від 0,1 до 1мас.%.

Вміст амідину, як правило, становить від 0,5 до 25мас.%, переважно від 5 до 15мас.%.

Як розчинники для розливних або розбризкуваних композицій придатними є зазначені вище розчинники.

Переважними при цьому є розчинники, які характеризуються дуже високою розчинністю макроциклічних лактонів та амідинів, такі як етанол, ізопропанол, пропіленгліколь, 2-гексилдеканол, октилдодеканол, дибутиладипат, тригліцериди з ланцюгом середньої довжини, пропіленглікольдикаприлат/дикапрат, пропіленглікольлаурат, ізопропілміристант, ізопропілпальмітат, пропіленкарбонат, монометиловий етер дипропіленгліколю, моноетиловий етер діетиленгліколю та кетони.

Переважними є також розчинники, які характеризуються гарною здатністю до розтікання, такі як 2-гексилдеканол, октилдодеканол, 2-октилдодецилміристант, цетеарилізонаноат, цетеарилдоктаноат, цетилетилгексаноат, кококаприлат/капрат, децилкокоат, децилолеат, етилолеат, ізоцетилпальмітат, ізопропілміристант, ізопропілпальмітат, ізоцетеарилізоцетеарат, октилпальмітат, октилстеарат, олеїлерукат, тригліцериди з ланцюгом середньої довжини, пропіленглікольдикаприлат/дикапрат, монометиловий етер дипропіленгліколю, моноетиловий етер діетиленгліколю, цетилдиметикон, диметикон та симетикон.

Особливо переважними є при цьому розчинники, які характеризуються дуже високою розчинністю макроциклічних лактонів та амідинів, а також гарною здатністю до розтікання, такі як 2-гексилдеканол, октилдодеканол, дибутиладипат, монометиловий етер дипропіленгліколю, моноетиловий етер діетиленгліколю, тригліцериди з ланцюгом середньої довжини, пропіленглікольдикаприлат/дикапрат, пропіленглікольлаурат, ізопропілміристант та ізопропілпальмітат.

Розчинники можуть бути застосовані окремо або у комбінації. Їх загальна концентрація становить, як правило, від 10 до 98мас.%, переважно від 30 до 95мас.%.

Крім того переважні розливні або розбризкуванні композиції можуть містити звичайні фармацевтичні добавки та допоміжні речовини. Переважно для стабілізації активних речовин можуть бути застосовані речовини, що проявляють основну активність, такі як аміак, гідроксид натрію або триетаноламін, як правило, у концентраціях від 0,1 до 3мас.%, переважно від 0,1 до 2мас.%.

Згідно з переважною формою виконання як розчинники для засобів згідно з винаходом застосовують суміші спирту, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, етанолу або, зокрема, ізопропанолу, та аліфатичного естеру жирної кис-

лоти, зокрема такого естеру жирної кислоти, як естер аліфатичного спирту, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, та C₁₂₋₁₈-жирної кислоти, наприклад, етилолеату, ізопропілміристанту або ізопропілпальмітату та парафінового масла, зокрема, рідкого парафінового масла. Особливо переважними є суміші цих трьох компонентів у рівних вагових долях. Як було зазначено вище, в разі необхідності, у цю суміш розчинників додають основу, таку як триетаноламін.

Розливні або розбризкувані композиції можуть також бути приготовані у формі концентратів емульсій. При цьому активні речовини у підвищеній концентрації розчиняють у розчиннику разом з агентом, що сприяє диспергуванню. Певну кількість цього концентрату додають у воду, в якій спонтанно або після струшування утворюється емульсія. Як розчинники можуть бути застосовані зазначені вище речовини, а як агенти, що сприяють диспергуванню - зазначені вище іоногенні та неіоногенні емульгатори.

Застосування у комбінації означає, що амідини та макроциклічні лактони можна застосовувати окремо або поступово через певні проміжки часу. У цьому випадку амідини та макроциклічні лактони одержують у формі окремих лікарських засобів. Можливим є також одночасне застосування; згідно з винаходом переважно амідин та макроциклічний лактон готують разом у складі одного засобу.

Нижче наведені придатні приклади приготування застосовуваної згідно з винаходом комбінації активних речовин, не обмежуючи обсяг охорони даного винаходу:

Приклади

У прикладах застосовувані кількості вказані у грамах на 100 мілілітрів готової композиції.

Приклад 1

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
40г тригліцеридів з ланцюгом середньої довжини (Miglyol 812),
40г ізопропілміристанту.

Тригліцериди з ланцюгом середньої довжини та ізопропілміристант змішують та нагрівають до приблизно 50°C. У суміші послідовно розчиняють абамектин та циміазол. Одержують трохи мутний, жовтуватий розчин.

Приклад 2

0,5г абамектину,
5г циміазолу,
43г тригліцеридів з ланцюгом середньої довжини (Miglyol 812)
43г ізопропілміристанту.

Одержання як у прикладі 1

Приклад 3

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
0,5г триетаноламіну,
25г ізопропілміристанту,
25г ізопропанолу,
25г рідкого парафіну.

Абамектин, триетаноламін та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Потім додають ізопропілміристант та рідкий парафін. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 4

0,5г абамектину,
5г циміазолу,
0,5г триетаноламіну,
26г ізопропілміристату,
26г ізопропанолу,
26г рідкого парафіну.

Одержання як у прикладі 3

Приклад 5

0,5г абамектину,
10г циміазолу
86г дибутиладипату (Cetiol B).

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють у дибутиладипаті при нагріванні до 50°C. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 6

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
82г пропіленглікольлаурату (Lauroglycol FCC).

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють у пропіленглікольлаураті при нагріванні до 50°C. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 7

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
25г ізопропілпальмітату,
25г ізопропанолу,
25г рідкого парафіну.

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Потім додають ізопропілпальмітат та рідкий парафін. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 8

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
71г ізопропанолу.

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 9

0,5г абамектину
10г циміазолу,
0,5г цистеаміну,
40г ізопропілпальмітату,
40г пропіленглікольлаурату.

Абамектин, цистеамін та циміазол послідовно розчиняють у пропіленглікольлаураті при нагріванні до 50°C. Потім додають ізопропілпальмітат. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 10

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
0,05г бутилгідрокситолуолу (БГТ),
40г ізопропілпальмітату,
40г пропіленглікольлаурату.

Абамектин, БГТ та циміазол послідовно розчиняють у суміші ізопропілпальмітату та пропіленглікольлаурату при нагріванні до 50°C. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 11

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
40г соєвої олії,
40г ізопропілпальмітату.

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють у суміші соєвої олії та ізопропілпальмітату при

нагріванні до 50°C. Одержують мутний жовтуватий розчин.

Приклад 12

1,5г абамектину,
30г циміазолу,
10г PEG-35 касторової олії (Cremophor EL),
56г пропіленглікольлаурату (Lauroglycol FCC).

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють у пропіленглікольлаураті при нагріванні до 50°C. Потім додають касторову олію PEG-35. Одержують трохи мутний, жовто-коричневий розчин. При змішуванні однієї частини цього розчину та двох частин води одержують готову до застосування розливну емульсію.

Приклад 13

1,5г абамектину,
30г циміазолу,
10г PEG-40 гідрованої касторової олії (Emulgin HRE 40),
56г пропіленглікольлаурату (Lauroglycol FCC).

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють в пропіленглікольлаураті при нагріванні до 50°C. Потім додають PEG-40 гідровану касторову олію. Одержують трохи мутний, жовто-коричневий розчин (концентрат емульсії). При змішуванні однієї частини цього розчину та двох частин води одержують готову до застосування розливну емульсію.

Приклад 14

1,5г абамектину,
30г циміазолу,
10г полісорбату 80 (Tween 80)
25г метилізобутилкетону,
25г ізопропілміристату.

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють у суміші метилізобутилкетону та ізопропілміристату при нагріванні до 50°C. Потім додають полісорбат 80. Одержують мутний жовто-коричневий розчин. При змішуванні однієї частини цього розчину та двох частин води одержують готову до застосування розливну емульсію.

Приклад 15

1,5г абамектину,
30г циміазолу,
10г полісорбату 60 (Crillet 3 Super),
25г метилізобутилкетону,
25г ізопропілміристату.

Абамектин та циміазол послідовно розчиняють у суміші метилізобутилкетону та ізопропілміристату при нагріванні до 50°C. Потім додають полісорбат 60. Одержують мутний жовто-коричневий розчин. При змішуванні однієї частини цього розчину та двох частин води одержують готову до застосування розливну емульсію.

Приклад 16

0,5г івермектину,
10г циміазолу,
0,5г триетаноламіну,
25г ізопропілпальмітату,
25г ізопропанолу,
25г рідкого парафіну.

Івермектин, триетаноламін та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Потім додають ізопропілпальмітат та рідкий парафін. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 17

0,5г моксидектину,
10г циміазолу,
25г ізопропілпальмітату,
25г ізопропанолу,
25г тригліцеридів з ланцюгом середньої довжини (Miglyol 812).

Моксидектин та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Потім додають ізопропілпальмітат та тригліцериди з ланцюгом середньої довжини. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 18

0,5г абамектину,
10г амітразу,
0,5г триетаноламіну,
25г ізопропілміристату,
25г ацетону,
25г рідкого парафіну.

Абамектин, триетаноламін та амітраз послідовно змішують в ізопропанолі. Потім додають ізопропілміристат та рідкий парафін. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 19

0,33г абамектину
6,67г циміазолу
0,5г триетаноламіну,
25,7г ізопропілміристату,
25,7г ізопропанолу,
25,7г рідкого парафіну.

Абамектин, триетаноламін та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Потім додають ізопропілміристат та рідкий парафін. Одержують жовтуватий розчин.

Приклад 20

0,5г абамектину,
10г циміазолу,
0,5г триетаноламіну,
25г ізопропілпальмітату,
25г ізопропанолу,
25г рідкого парафіну.

Абамектин, триетаноламін та циміазол послідовно розчиняють в ізопропанолі. Потім додають ізопропілпальмітат та рідкий парафін. Одержують жовтуватий розчин.

Біологічний приклад

Дослідження дії *Boophilus microplus* in vivo на великій рогатій худобі. Перед початком експерименту велику рогату худобу протягом двох тижнів тримають в окремих загонах. Після адаптації кожну тварину на -24, -21, -19, -17, -14, -12, -10, -7, -5, -3 та -1 день заражають 5000 личинками (0,25г) *Boophilus microplus* (польовий штам), віком від 7 до 21 дня. На нульовий день здійснюють обробку. Кліщів, які насмокталися, збирають на -3 - 51 день після обробки.

На основі середньої кількості особин *Boophilus microplus* жіночої статі, зібраних на -3, -2 та -1 день, тварини поділяють на блоки, число яких відповідає кількості досліджуваних груп. В блоках тварини випадково поділяють на окремі досліджувані групи.

Експеримент 1:

Група	Кількість рогатої худоби	Обробка
A	5	Контрольна група
B	5	Приклад 5
C	5	Приклад 6
D	5	Приклад 1
E	5	Приклад 2

Експеримент 2:

Група	Кількість рогатої худоби	Обробка
A	5	Приклад 3
B	5	Циміазол моно # 1
C	5	Циміазол моно # 2
D	5	Контрольна група
E	5	Циміазол моно # 3
F	5	Приклад 2
G	5	Торговий продукт абамектин
H	5	Приклад 1
I	5	Приклад 4

Склад препаратів циміазол моно (показники в мас. %):

циміазол моно #1	
циміазол	10,0%,
триетаноламін	0,5%,
ізопропанол	24,8%,
ізопропілміристат	24,8%,
рідкий парафін	24,8%
циміазол моно #2	
циміазол	10,0%,
тригліцериди з ланцюгом середньої довжини	40,4%,
ізопропілміристат	40,4%,
циміазол моно #3	
циміазол	5,0%,
триетаноламін	0,5%,
ізопропанол	26,1%,
ізопропілміристат	26,1%,
рідкий парафін	26,1%

Ефективність кожної обробки в % підраховують за такою формулою:

$$\text{Ефективність(в\%)} = 1 - \frac{T_a \times C_b}{T_b \times C_a} \times 100$$

в якій

T_a означає середню кількість кліщів, зібраних з оброблених тварин після обробки;

T_b означає середню кількість кліщів, зібраних з тварин протягом 3 днів до обробки;

C_a означає середню кількість кліщів, зібраних з тварин контрольної групи після обробки;

C_b означає середню кількість кліщів, зібраних з тварин контрольної групи протягом 3 днів до обробки.

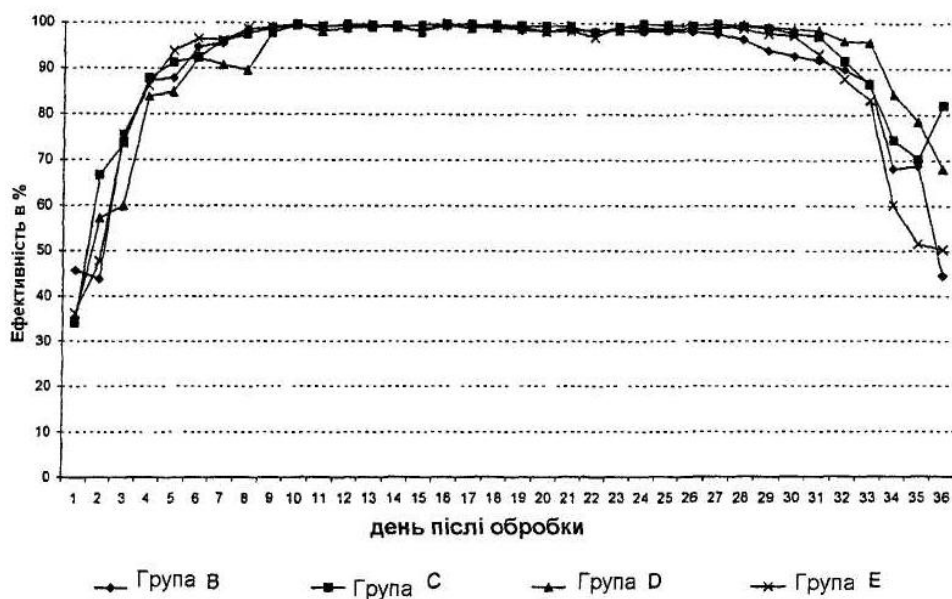
Результати представлені на фігурах:

Фіг. 1: експеримент 1: ефективність суміші циміазол/абамектин (в %) проти *Boophilus microplus*, досліджувана на експериментально зараженій великій рогатій худобі (середнє арифметичне на 1-36 день),

Фіг.2а: експеримент 2: ефективність суміші циміазол/абамектин (в %) проти *Boophilus microplus*, досліджувана на експериментально зараженій великій рогатій худобі (змінне середнє значення на 3-44 день),

Фіг 2b: експеримент 2: ефективність суміші циміазол/абамектин (в %) проти *Boophilus microplus*, досліджувана на експериментально зараженій великій рогатій худобі (змінне середнє значення на 3-44 день).

Фіг. 1:



Фіг 2а:

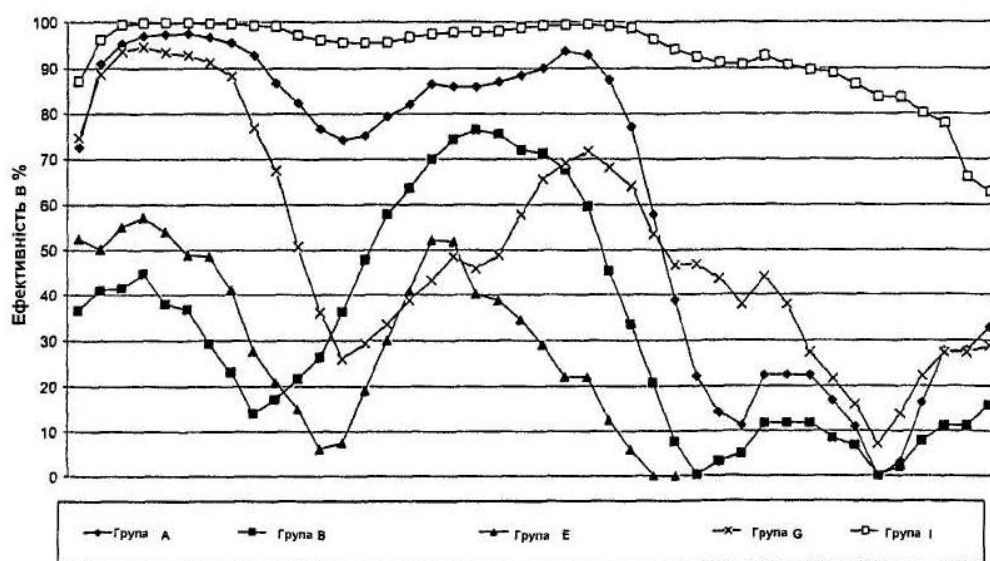


Fig. 2b

