



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108881** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 261/04 (2006.01)
A01N 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

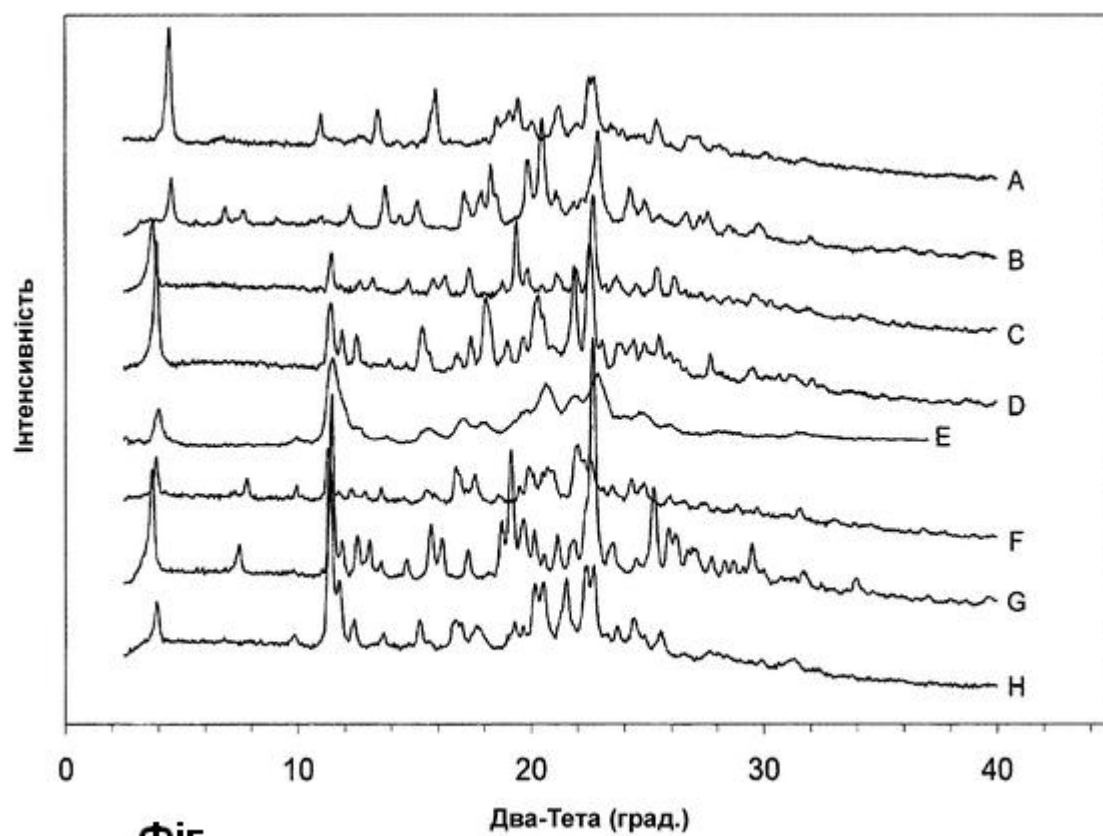
(21) Номер заявки:	а 2012 13547	(72) Винахідник(и):	Куррі Мартін Джеймс (US)
(22) Дата подання заявки:	19.05.2011	(73) Власник(и):	Е. І. ДЮ ПОН ДЕ НЕМУР ЕНД КОМПАНІ, 4417 Lancaster Pike, Barley Mill Plaza 25, Wilmington, DE 19809, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.06.2015	(74) Представник:	Пригоф Сергій Олександрович, реєстр. №213
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/348,958	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2009/126668 A2, 15.10.2009 WO 2009/002809 A2, 31.12.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	27.05.2010		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2013, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.06.2015, Бюл.№ 12		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/037083, 19.05.2011		

(54) КРИСТАЛІЧНА ФОРМА 4-[5-[3-ХЛОР-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)ФЕНІЛ]-4,5-ДИГІДРО-5-(ТРИФТОРМЕТИЛ)-3-ІЗОКСАЗОЛІЛ]-N-[2-ОКСО-2-[(2,2,2-ТРИФТОРЕТИЛ)АМІНО]ЕТИЛ]-1-НАФТАЛІНКАРБОКСАМІДУ

(57) Реферат:

Розкрита тверда форма 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду (Сполука 1). Також розкриті композиції, що містять тверду форму Сполуки 1, і методи боротьби з безхребетними шкідниками, що полягають у контакті безхребетних шкідників або їхнього оточення з біологічно ефективною кількістю твердої форми Сполуки 1 або суміші, що містить тверду форму Сполуки 1.

UA 108881 C2



Цей винахід стосується твердої форми 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду.

Передумова винаходу

В твердому стані хімічні сполуки можуть бути аморфними (немає дальнього порядку в розташуванні атомів) або кристалічними (тобто атоми розташовані в порядку, що регулярно повторюється). Тоді як для твердого стану багатьох сполук відома лише одна кристалічна форма, для деяких сполук були відкриті поліморфи. Термін «поліморф» відноситься до особливої кристалічної форми (тобто структури кристалічної ґратки) хімічної сполуки, яка в твердому стані може існувати більш, ніж в одній кристалічній формі. Поліморфи можуть розрізнятися за такими хімічними та фізичними (тобто фізико-хімічними) властивостями, як форма кристалів, щільність, твердість, колір, хімічна стійкість, температура плавлення, гігроскопічність, швидкість розчинення та суспендування, та такими біологічними властивостями, як біологічна активність.

Прогнозування таких фізико-хімічних властивостей, як температура плавлення кристалічної форми або кристалічних форм, у яких хімічна сполука може існувати в твердому стані, залишається неможливим. Крім того, навіть неможливе прогнозування, чи буде твердий стан сполуки представлений більше, ніж однією кристалічною формою.

Публікація патенту WO 09/002809 згідно з Договором про патентну кооперацію розкриває 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамід та методи його приготування, а також корисність цієї сполуки як засобу для боротьби з безхребетними шкідниками. Зараз відкрито нову тверду форму цієї сполуки.

Суть винаходу

Цей винахід стосується твердої форми 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду (Сполука 1). Докладніше, цей винахід спрямований на кристалічний поліморф Сполуки 1, що позначається як Форма В та на рентгенограмі рентгенівської порошкової дифрактометрії характеризується щонайменше 2 θ кутами відображення: 17,433; 18,586; 20,207; 20,791; 21,41; 22,112; 23,182; 24,567 та 27,844.

Також цей винахід відноситься до сумішей, що містять тверду форму Сполуки 1, та методів боротьби з безхребетними шкідниками, які полягають в контакті безхребетних шкідників або їхнього оточення з біологічно ефективною кількістю твердої форми Сполуки 1 або суміші, що містить тверду форму Сполуки 1.

Короткий опис малюнків

Малюнок 1 - рентгенограма рентгенівської порошкової дифрактометрії поліморфної та псевдополіморфної кристалічних форм Сполуки 1, де абсолютна інтенсивність фіксується як функція 2 θ кутів відображення.

Детальний опис винаходу

Використані в цьому тексті терміни «охоплює», «охоплюючи», «заключає (в собі)», «заключаючи (в собі)», «має», «маючи», «містить», «що містить» або будь-які інші їхні варіації застосовуються для вираження неексклюзивної інклюзії. Наприклад, суміш, процес, метод, виріб або апарат, що складається з перелічених елементів, необов'язково обмежений саме цими елементами, а може містити інші елементи, не перелічені прямо або властиві такій суміші, процесу, методу, виробу або апарату. Далі, якщо прямо не стверджується протилежне, «або» відноситься до інклюзивного «або», а не до ексклюзивного «або». Наприклад, умова «А» або «В» задовольняється будь-чим з наступного: «А» істинне (чи наявне), а «В» хибне (чи ненаявне); «А» хибне (чи ненаявне), а «В» істинне (чи наявне); і «А», і «В» істинні (чи наявні).

Крім того, вживання прихованої невизначеності при описі елементу або компоненту цього винаходу вважається таким, що не обмежує кількість варіантів (тобто випадків) елементу або компоненту. Тому таку невизначеність треба сприймати як «один» або «принаймні один», і опис елементу або компоненту в однині має на увазі також і множину, за винятком випадків, коли число явно вказує на одиницю.

Варіанти здійснення цього винаходу включають:

Варіант 1. Кристалічна тверда форма 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду, в якій поліморфна Форма В складає принаймні 90 % твердої форми.

Варіант 2. Кристалічна тверда форма 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду, в якій поліморфна Форма В складає принаймні 80 % твердої форми.

Варіант 3. Кристалічна тверда форма 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду, в якій поліморфна Форма В складає принаймні 70 % твердої форми.

5 Варіант 4. Кристалічна тверда форма 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду, в якій поліморфна Форма В складає принаймні 60 % твердої форми.

Варіант 5. Суміш, що містить Сполуку 1, де Сполука 1 у поліморфній Формі В присутня принаймні на 90 %, та принаймні одного додаткового компоненту, обраного з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів, причому вказана суміш може містити принаймні ще одну біологічно активну сполуку або реагент.

10 Варіант 6. Суміш, що містить Сполуку 1, де Сполука 1 у поліморфній Формі В присутня принаймні на 80 %, та принаймні одного додаткового компоненту, обраного з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів, причому вказана суміш може містити принаймні ще одну додаткову біологічно активну сполуку або реагент.

Варіант 7. Суміш, що містить Сполуку 1, де Сполука 1 у поліморфній Формі В присутня принаймні на 70 %, та принаймні одного додаткового компоненту, обраного з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів, причому вказана суміш може містити принаймні ще одну додаткову біологічно активну сполуку або реагент.

20 Варіант 8. Суміш, що містить Сполуку 1, де Сполука 1 у поліморфній Формі В присутня принаймні на 60 %, та принаймні одного додаткового компоненту, обраного з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів та рідких розріджувачів, причому вказана суміш може містити принаймні ще одну додаткову біологічно активну сполуку або реагент.

Кристалічний поліморф Сполуки 1, позначений як Форма В, та будь-які варіанти винаходу можуть використовуватися для захисту тварин від безхребетних шкідників шляхом введення сполуки в тварину.

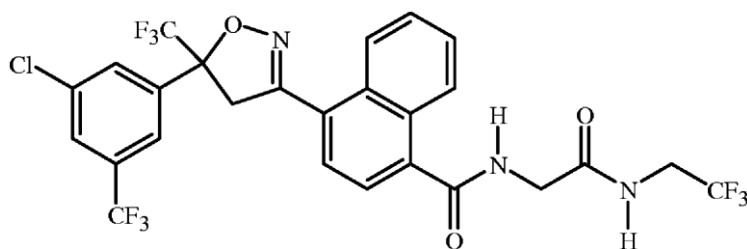
30 Таким чином, слід розуміти, що винахід включає в себе кристалічний поліморф Сполуки 1, позначений як Форма В, або будь-які варіанти цього винаходу для використання як ліків для тварин або, конкретніше, антипаразитарних ліків для тварин. Ці ліки можуть бути в будь-яких визнаних лікарських формах, включаючи пероральні, місцеві або парентеральні лікарські форми.

35 Також слід розуміти, що цей винахід включає в себе використання кристалічного поліморфу Сполуки 1, позначеного як Форма В, або будь-яких варіантів цього винаходу для виробництва ліків для захисту тварин від безхребетних шкідників. Ці ліки можуть бути в будь-яких визнаних лікарських формах, включаючи пероральні, місцеві або парентеральні лікарські форми.

40 Також слід розуміти, що цей винахід включає в себе кристалічний поліморф Сполуки 1, позначений як Форма В, або будь-які варіанти цього винаходу, упаковані та запропоновані для захисту тварин від безхребетних шкідників. Сполуки цього винаходу можуть бути упаковані та запропоновані для перорального, місцевого або парентерального застосування.

45 Також слід розуміти, що цей винахід включає в себе процес виготовлення суміші для захисту тварин від безхребетних паразитів, і характеризується тим, що кристалічний поліморф Сполуки 1, позначений як Форма В, або будь-які варіанти цього винаходу змішують принаймні з одним носієм. Сполуки цього винаходу можуть бути упаковані та запропоновані в будь-яких визнаних лікарських формах, включаючи пероральні, місцеві або парентеральні лікарські форми.

50 Сполука 1 - це 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксамід, який має наступну хімічну будову:



1

Сполука 1 може існувати більш, як в одній кристалічній формі (тобто поліморфі). Фахівці в даній області оціняють, що поліморф Сполуки 1 може проявляти позитивні ефекти (наприклад, придатність для приготування корисних рецептур, покращені біологічні характеристики) порівняно з іншим поліморфом або сумішшю поліморфів тієї самої Сполуки 1. Різниця щодо хімічної стійкості, здатності фільтруватися, розчинності, гігроскопічності, температури плавлення, щільності та текучості у твердій фазі може мати значний вплив на розробку методів виробництва і рецептур та на якість і ефективність реагентів для обробки рослин.

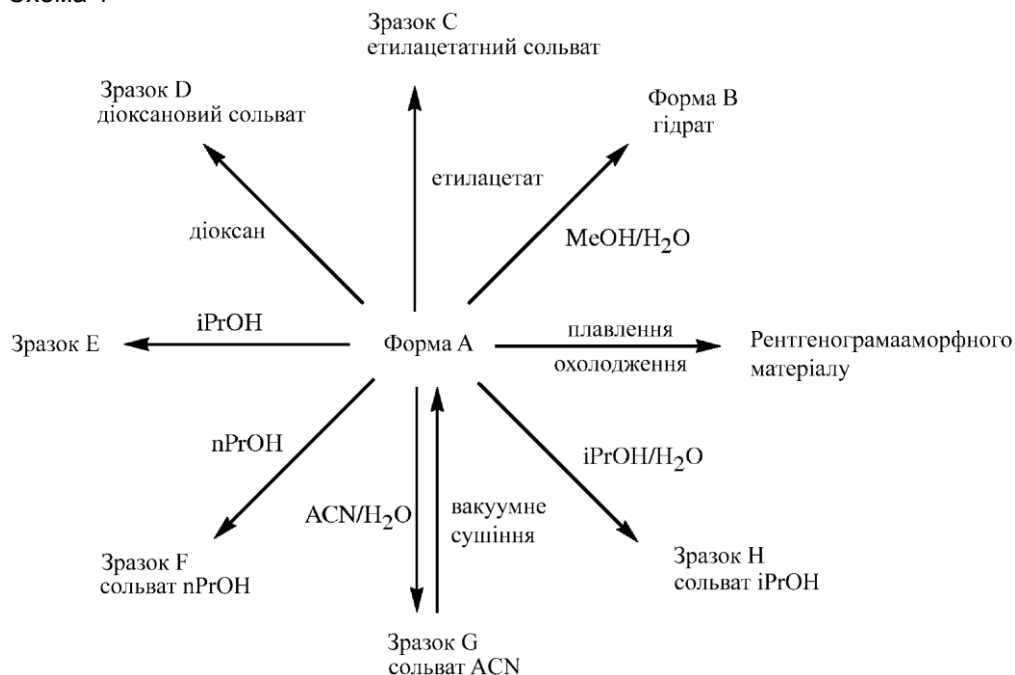
Молекулярна структура Сполуки 1 може існувати у вигляді двох окремих стереоізомерів (тобто енантіомерів). Цей винахід стосується рацемічної суміші Сполуки 1, що містить рівні кількості двох можливих енантіомерів.

Як зараз встановлено, Сполуку 1 можна синтезувати більш, як в одній твердій формі. Ці тверді форм включають в себе аморфну тверду форму, у якій немає дальнього порядку в розташуванні молекул (наприклад, піни та скло). Ці тверді форм також включають в себе кристалічні форми, в яких молекули розташовані в регулярно повторюваному порядку, що поширюється в усіх трьох просторових вимірах. Термін «поліморф» стосується особливої кристалічної форми хімічної сполуки, яка в твердому стані може мати більш, як одну кристалічну структуру (тобто тип ґратки). У цьому винаході кристалічні форми Сполуки 1 відносяться до варіантів, які включають єдиний поліморф (тобто єдину кристалічну форму) та до варіантів здійснення, які включають суміш поліморфів (тобто різні кристалічні форми). Поліморфи можуть розрізнятися за такими хімічними, фізичними та біологічними властивостями, як форма кристалів, щільність, твердість, колір, хімічна стійкість, температура плавлення, гігроскопічність, швидкість розчинення та суспендування та біологічна доступність. Фахівці в даній області оціняють, що поліморф Сполуки 1 може проявляти позитивні ефекти (наприклад, придатність для приготування корисних рецептур, покращені біологічні характеристики) порівняно з іншим поліморфом або сумішшю поліморфів Сполуки 1. Різниця щодо хімічної стійкості, здатності фільтруватися, розчинності, гігроскопічності, температури плавлення, щільності та текучості у твердій фазі може мати значний вплив на розробку методів виробництва і рецептур та на якість і ефективність реагентів для обробки рослин. Зараз досягнуто можливість приготування та виділення окремих поліморфів Сполуки 1.

Більшість поліморфів Сполуки 1 є псевдополіморфами (різні типи кристалів, отримані внаслідок гідратації або сольватації). Сольват - це кристалічна форма зі стехіометричною або нестехіометричною кількістю розчинника. Гідрат - це сольват, де в якості розчинника виступає вода.

Для вивчення характеристик кристалічної твердої фази Сполуки 1 застосовували різноманітні експериментальні процедури. Було отримано кристали з вісьмома унікальними рентгенограмами рентгенівської порошкової дифрактометрії (РПД), а також рентгенограма аморфного матеріалу. Рентгенограми РПД для різних твердих речовин показано на Малюнку 1. Більшість твердих фаз є сольватами або гідратами. Тверді речовини, про які відомо, що вони складаються з однієї фази, позначено як «Форма Х», а тверді речовини, позначені «Зразок Х», можуть являти собою суміш твердих форм. Ідентифікували два поліморфи (Форма А та Форма В). Експерименти по визначенню характеристик кристалічної твердої фази можна узагальнити, як показано на Схемі 1.

Схема 1



Сполука 1 може існувати як аморфне тверде тіло. Рентгенограма РПД аморфного твердого тіла не демонструє суттєвих сигналів, і, таким чином, її легко відрізнити від рентгенограм кристалічної Сполуки 1.

Аморфну форму Сполуки 1 також можна дослідити за допомогою циклічної диференційної скануючої калориметрії. Як описано в Дослідному Прикладі 2, визначили температуру склування аморфної форми Сполуки 1. Вона становить приблизно 72 °С. Аморфна форма Сполуки 1 фізично нестійка й легко кристалізується в чисту кристалічну форму (показано в Дослідному Прикладі 3).

Аморфну тверду форму отримали шляхом плавлення поліморфної Форми А з її наступним швидким охолодженням в бані з сухого льоду/ацетону.

Одну кристалічну поліморфну форму Сполуки 1 позначено як Форма А. Ця тверда форма є десольватованим сольватом. Десольватований сольват утворюється з сольватної кристалічної форми (що містить Сполуку 1 та молекули розчинника), яка під дією вакууму та нагрівання через канали в кристалі втрачає молекули розчинника, що призводить до утворення десольватованої кристалічної форми з таким самим розміщенням молекул, як і в материнській сольватній кристалічній формі. Форму А можна охарактеризувати за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії (РПД) та диференційної скануючої калориметрії (ДСК).

Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії поліморфної Форми А Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Відповідні 2θ значень занесені в Таблицю 1 Дослідного Прикладу 1. Поліморфну форму А Сполуки 1 можна ідентифікувати за рентгенограмою рентгенівської порошкової дифрактометрії, яка має принаймні 2θ кутів відображення

2θ
16,196
19,389
20,324
21,494
22,263
22,797
23,766
25,672
27,492

Поліморфну форму А Сполуки 1 також можна охарактеризувати за допомогою диференційної скануючої калориметрії. ДСК показує, що температура плавлення поліморфної Форми А складає приблизно 113 °С. Подрообиці експерименту ДСК наведені в Дослідному

Прикладі 2. Поліморфна Форма А є негігроскопічним і десольватованим сольватом, пов'язаним з твердою речовиною Зразок G, який є ацетонітрильним сольватом Форми А (показано у Дослідних Прикладах 3 та 5).

Поліморфну Форму А Сполуки 1 можна отримати за процедурою, описаною в публікації патенту WO 09/025983 згідно з Договором про патентну кооперацію (наприклад, див. Приклад синтезу 7). Зазвичай, перекристалізація необробленого твердого продукту з ацетонітрилу дає суміш твердого Зразка G та Форми А Сполуки 1. Перетворення змішаного сольватованого/десольватованого перекристалізованого продукту в Форму А можна досягнути вакуумним сушінням (50 °C, 4-24 години).

Другу кристалічну поліморфну форму Сполуки 1 позначено як Форма В. Ця тверда форма є гідратом.

Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії поліморфної Форми В Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Відповідні 2 θ значень занесені в Таблицю 2 Дослідного Прикладу 1. Поліморфну форму В Сполуки 1 можна ідентифікувати за рентгенограмою рентгенівської порошкової дифрактометрії, яка має принаймні 2 θ кутів відображення

2 θ
17,433
18,586
20,207
20,791
21,41
22,112
23,182
24,567
27,844

Поліморфну форму В Сполуки 1 також можна охарактеризувати за допомогою диференційної скануючої калориметрії. ДСК показує, що температура плавлення поліморфної Форми В складає приблизно 147 °C. Подрообиці експерименту ДСК наведені в Дослідному Прикладі 2. Поліморфна Форма В фізично стабільна й гідратована в своїй чистій твердій формі (показано в Дослідному Прикладі 3). Підвищена температура плавлення поліморфної Форми В створює переваги для використання в рецептурах, що включають розмелювання активного інгредієнту або його суспензію в рідких носіях.

Повільна перекристалізація Форми А з суміші метанол/вода спочатку дає вихід очищених кристалів Форми В, як описано в Препаративному Прикладі 1. Також поліморфну Форму В отримували суспендуванням поліморфної Форми А в суміші метанол/вода (1:2) при 60 °C на протязі 3 днів і наступним охолодженням до 22 °C та фільтрацією. Ефективному великомасштабному приготуванню Форми В сприяє додавання до розчину Сполуки 1 в суміші метанол/вода попередньо підготовлених зародкових кристалів Форми В для спонукання кристалізації продукту в поліморфній Формі В (див. Препаративні Приклади 2 та 3).

Відносну стабільність поліморфних Форм А та В Сполуки 1 дослідили в експериментах із взаємного перетворення в суспензії (див. Дослідний Приклад 4). Відносна фізична стабільність твердих форм Сполуки 1 залежить від розчинника, використаного в експериментах із суспендування. Тверда речовина Зразка G є найстабільнішою твердою формою в ацетонітрилі. В ацетонітрилі поліморфна Форма А є метастабільною твердою формою відносно твердого Зразка G, і іноді в ацетонітрилі утворюється в суміші з твердим Зразком G. Твердий Зразок G може бути перетворений в поліморфну Форму А шляхом десольватації вакуумним сушінням. Поліморфна Форма В є найстабільнішою твердою формою в сумішах органічний розчинник/вода, особливо в суміші метанол/вода.

Іншу кристалічну тверду форму Сполуки 1 позначено як твердий Зразок С. Твердий Зразок С характеризується за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії та диференційної скануючої калориметрії. Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії Зразка С Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Діаграма ДСК твердого Зразка С має єдину ендотерму при 101 °C, яка супроводжується втратою 9,4 % ваги. За допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії в зразку виявлено етилацетат, що свідчить про те, що ця тверда речовина є етилацетатним сольватом. Твердий Зразок С приготовано розчиненням Сполуки 1 в етилацетаті при 80 °C з наступним повільним охолодженням до 22 °C та фільтрацією.

Іншу кристалічну тверду форму Сполуки 1 позначено як твердий Зразок D. Твердий Зразок D характеризується за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії та диференційної

скануючої калориметрії. Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії Зразка D Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Діаграма ДСК твердого Зразка D має єдину ендотерму при 105 °С, яка супроводжується втратою 5,1 % ваги. За допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії в зразку виявлено діоксан, що свідчить про те, що ця тверда речовина є діоксановим сольватом.

5 Твердий Зразок D приготовано розчиненням Сполуки 1 в діоксані з наступним швидким випаровуванням у струмені азоту при 22 °С.

Іншу кристалічну тверду форму Сполуки 1 позначено як твердий Зразок Е. Твердий Зразок Е характеризується лише за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії (Малюнок 1). Твердий Зразок Е приготовано розчиненням Сполуки 1 в ізопропіловому спирті з наступним швидким випаровуванням у струмені азоту при 22 °С.

10 Іншу кристалічну тверду форму Сполуки 1 позначено як твердий Зразок F. Твердий Зразок F характеризується за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії та диференційної скануючої калориметрії. Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії Зразка F Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Діаграма ДСК твердого Зразка F має єдину ендотерму при 87 °С, яка супроводжується втратою 10 % ваги. За допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії в зразку виявлено 1пропанол, що свідчить про те, що ця тверда речовина є 1пропанольним сольватом. Твердий Зразок F приготовано суспендуванням Сполуки 1 в суміші 1пропанол/вода (9:1) при 40 °С на протязі 4 днів з наступним охолодженням до 22 °С та фільтрацією.

20 Іншу кристалічну тверду форму Сполуки 1 позначено як твердий Зразок G. Твердий Зразок G характеризується за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії та диференційної скануючої калориметрії. Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії Зразка G Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Діаграма ДСК твердого Зразка G має єдину ендотерму при 73 °С, яка супроводжується втратою 7 % ваги. За допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії в зразку виявлено ацетонітрил, що свідчить про те, що ця тверда речовина є ацетонітрильним сольватом. Твердий Зразок G приготовано суспендуванням Сполуки 1 в суміші ацетонітрил/вода (1:1) при 40 °С з наступним повільним охолодженням до 22 °С та фільтрацією. 25 Твердий Зразок G було послідовно приготовано з ацетонітрилу за різних умов перекристалізації.

30 Іншу кристалічну тверду форму Сполуки 1 позначено як твердий Зразок H. Твердий Зразок H характеризується за допомогою рентгенівської порошкової дифрактометрії та диференційної скануючої калориметрії. Рентгенограму рентгенівської порошкової дифрактометрії Зразка H Сполуки 1 показано на Малюнку 1. Діаграма ДСК твердого Зразка H має єдину ендотерму при 97 °С, яка супроводжується втратою 3,5 % ваги. За допомогою ¹H ЯМР-спектроскопії в зразку виявлено ізопропанол, що свідчить про те, що ця тверда речовина є ізопропанольним сольватом. 35 Твердий Зразок H приготовано суспендуванням Сполуки 1 в суміші ізопропанол/вода (1:1) при 40 °С на протязі 4 днів з наступним охолодженням до 22 °С та фільтрацією.

Дослідний приклад 1

Експерименти з рентгенівської порошкової дифрактометрії

40 Для ідентифікації кристалізованих фаз Сполуки 1 застосовано рентгенівську порошкову дифрактометрію. Аналіз методом рентгенівської порошкової дифрактометрії (РПД) проведено з використанням дифрактометра Inel XRG-3000, обладнаного детектором CPS (Curved Position Sensitive) з діапазоном 2θ - 120°. Використовувалися щілини 5 мм на 160 мкм.

Також аналіз РПД проведено з використанням Shimadzu XRD-6000 з випромінюванням Cu (Kα).

45 Параметри випромінювання Cu (Kα) складали 40 кВ, 30 мА. Порошкові зразки розміщено в обертовому капілярі. Дані збиралися при 2θ кутах з еквівалентною величиною кроку 0,03°, а час накопичення складав 300 секунд.

Таблиця 1

2θ максимумів рентгенівських променів для Поліморфу А Сполуки 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7,937	18,804	24,97	32,824	40,012	49,287
11,233	19,389	25,672	33,443	41,447	50,022
13,021	20,324	27,492	34,197	43,486	75,486
13,707	21,494	28,262	34,963	44,001	
14,574	22,263	29,586	36,598	44,675	
16,196	22,797	30,335	37,908	45,726	
16,797	23,766	30,969	38,338	47,079	
17,203	24,218	31,955	39,073	48,453	

Таблиця 2

2θ максимумів рентгенівських променів для Поліморфу В Сполуки 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
9,393	17,433	23,182	28,828	39,273	48,635
11,117	18,586	24,567	29,967	40,593	50,172
12,452	20,207	25,103	32,39	42,034	59,533
14,023	20,791	25,853	34,83	43,237	
14,744	21,41	26,942	36,301	44,906	
15,361	22,112	27,844	37,286	47,078	

Дослідний приклад 2

5 Експерименти з диференційної скануючої калориметрії

Диференційну скануючу калориметрію здійснювали на диференційному скануючому калориметрі Thermal Analysis Q2000. Пробу розмістили на алюмінієвій чашці для ДСК і точно виміряли її вагу. Кювету для проби врівноважено при 25 °С або -30 °С і при продуванні азотом нагріто до кінцевої температури 250 °С із швидкістю 10 °С на хвилину. В якості калібрувального стандарту застосовано металевий індій.

10

Циклічні експерименти з ДСК також проведено з використанням диференційного скануючого калориметра Thermal Analysis Q2000. Пробу розмістили на алюмінієвій чашці для ДСК і точно виміряли її вагу. Кювету для проби врівноважено при 25 °С і при продуванні азотом нагріто до кінцевої температури 140 °С із швидкістю 10 °С на хвилину, швидко охолоджено до -40 °С і знов нагріто до кінцевої температури 250 °С. В якості калібрувального стандарту застосовано металевий індій. При половині висоти піку визначено температуру склування (T_g) аморфного зразку Сполуки 1. Вона становила 72 °С.

15

Спостерігалось, що крива ДСК для поліморфної Форми А Сполуки 1 виявляє різку ендотерму при 113 °С.

20

Спостерігалось, що крива ДСК для поліморфної Форми В Сполуки 1 виявляє різку ендотерму при 147 °С.

Дослідний приклад 3

Експерименти з визначення стабільності твердих форм Сполуки 1

Було досліджено фізичну стабільність аморфного матеріалу. Аморфну Сполуку 1 під ацетонітрилом при 25 °С протягом 2 днів оброблено паром під тиском, що призвело до формування нерегулярних фрагментів кристалів, які за допомогою РПД було визначено як матеріал Зразка G. Також аморфна Сполука 1 була суспендована в суміші метанол/вода (1:1) протягом 5 днів при 60 °С, що призвело до виникнення нерегулярних фрагментів кристалів, визначених за допомогою РПД як Форма В. Це свідчить про те, що аморфна тверда речовина фізично нестабільна й легко кристалізується.

25

30

Було досліджено фізичну стабільність поліморфної Форми А. Проби Форми А, витримані при відносній вологості від 5 до 95 % при 25 °С (5 годин), показали лише незначну зміну ваги, що свідчить про те, що матеріал є негігроскопічним.

35

Було досліджено фізичну стабільність поліморфної Форми В. Проби Форми В протягом 1 місяця витримано під тиском при відносній вологості 75 % (40 °С) та відносній вологості 60 %

(25 °C); згідно з даними РПД вони також залишилися незмінними, що свідчить про те, що при вказаних умовах тестування Форма В є стабільною.

Дослідний приклад 4

Експерименти з відносної стабільності для поліморфної Форми А та Форми В

- 5 Експерименти із взаємного перетворення в суспензіях проведено в різних розчинниках при різних температурах. Достатню кількість Сполуки 1 додано до розчинників у пробірках так, щоб залишився надлишок твердої речовини. Суміші збовтано в закритих пробірках при певній температурі, і через певний час тверду фазу відфільтровано й проаналізовано за допомогою РПД. Сполука 1, суспендована в ацетонітрилі протягом 3 днів при 83 °C або протягом 8 днів при 10 0 °C, дала твердий Зразок G. Сполука 1, суспендована в суміші ацетонітрил/вода (9:1) протягом 3 днів при 83 °C, дала поліморфну Форму В. Сполука 1, суспендована в суміші ацетонітрил/вода (9:1) протягом 8 днів при 0 °C, дала твердий Зразок G.

Дослідний приклад 5

Експеримент з вакуумного сушіння

- 15 Перетворення твердого Зразка G у Форму А досягалося вакуумним сушінням (4,80-9,07 Па (36-68 мторр)) твердого Зразка G при 50 °C протягом 4 годин. Вакуумне сушіння (6,80 Па (51 мторр)) при 70 °C протягом 5 годин перетворювало твердий Зразок G на тверду склоподібну речовину.

- 20 Сполука 1 може бути синтезована відповідно до процедур, описаних у публікаціях патентів WO 09/025983) та WO 09/126668 згідно з Договором про патентну кооперацію.

Препараційний приклад 1

Початкове приготування поліморфної Форми В Сполуки 1

- 25 Необроблена Сполука 1 (10,2 г) додавалася до киплячого метанолу (60 мл). Потроху додавали воду (12 мл), а потім невелику кількість метанолу. Після припинення нагрівання реакційну суміш залишали на короткий час охолотитися, а потім додавали зародкові кристали Форми А Сполуки 1. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури (зародкові кристали додавали знов, доки вони не припиняли розчинюватися), а потім далі охолоджували до приблизно 0 °C протягом 24 годин. Реакційна суміш фільтрувалася, даючи на виході 6,0 г білої твердої речовини з температурою плавлення 100-105 °C (ЯМР свідчить про домішку розчинника).

- 30 Фільтрат від вищеописаної процедури був залишений відстоюватися приблизно на 30 днів при кімнатній температурі, що призвело до формування другої порції (виходу) кристалів. Кристали було відділено фільтрацією, промито водою, піддано недовгому сушінню на повітрі і нарешті висушено під вакуумом при 50 °C, що дало на виході 2,9 г білої твердої речовини з температурою плавлення 144-150 °C.

Препараційний приклад 2

Приготування поліморфної Форми В Сполуки 1 з поліморфної Форми А

- 40 Сполуку 1 у Формі А (15,3 г) було додано до метанолу (120 г) та води (50,4 г). Реакційну суміш було нагріто до 40 °C і через 10 хвилин було додано зародкові кристали Сполуки 1 (Форма В). Реакційну суміш перемішували при 35 °C протягом 72 годин, охолодили до кімнатної температури й відфільтрували. Відділену тверду фазу осушували у вакуумній печі при 50-60 °C і отримували 13,4 г білої твердої речовини з температурою плавлення 147-149 °C.

Препараційний приклад 3

Приготування поліморфної Форми В Сполуки 1 з використанням зародкових кристалів

- 45 Сполуку 1 (95 г) було додано до метанолу (408 г). Суміш перемішували механічною мішалкою й нагрівали до 30 °C, доки тверда фаза не розчинювалася повністю. Додавали по краплях воду (129 г), доки розчин не помутнішав, і вносили зародкові кристали Форми В. Суміш залишили охолотитися до 25 °C і перемішували протягом 3,5 годин. Почав випадати щільний білий твердий осад, і потім суміш нагрівали до 45 °C протягом 1 години і охолоджували до 25 °C понад 45 хвилин. Суміш знов нагрівали до 45 °C протягом 50 хвилин і знов охолоджували до 25 °C понад 40 хвилин і відфільтровували. Циклічна температурна обробка забезпечила ріст кристалів до більшого розміру для кращої фільтрації. Кристали було промито холодною сумішшю метанол/вода (95 мл у співвідношенні 3:1) та висушено у вакуумній печі при 50 °C протягом 16 годин, що дало 82 г білої твердої речовини, яка плавилася при 145-148 °C.

- 55 Агрономічні рецептури/застосування

- 60 Сполука цього винаходу назагал буде використовуватися як активний інгредієнт для боротьби з безхребетними шкідниками, який входить до сумішей, тобто рецептур, разом принаймні з одним додатковим компонентом, обраним з групи, що містить поверхнево-активні речовини, тверді розріджувачі та рідкі розріджувачі, що слугують в якості носія. Рецептуру або інгредієнти суміші підбирають так, щоб вони були сумісними з фізичними властивостями

активного інгредієнта, методом застосування та довколишніми фактори, такими як тип ґрунту, вологість та температура.

Корисні рецептури включають як рідкі, так і тверді суміші. Рідкі суміші включають розчини (включаючи концентрати для емульсій), суспензії, емульсії (включаючи мікроемульсії та/або суспензії) та подібне, які при нагоді можуть бути загущені до стану гелю. Головними типами водних рідких сумішей є розчинний концентрат, суспензійний концентрат, капсульована суспензія, концентрована емульсія, мікроемульсія та суспензована емульсія. Головними типами неводних рідких композицій є емульсифікований концентрат, мікроемульсифікований концентрат, диспергований концентрат та олійна дисперсія.

Головними типами твердих сумішей є порошки, пили, гранули, кульки, дробинки, таблетки, пігулки, наповнені плівки (включаючи покриття насіння) і т.п., придатні до диспергування у воді («змочувані») або водорозчинні. Плівки та покриття, сформовані з розчинів, здатних утворювати плівки, або з текучих суспензій, особливо корисні для обробки насіння. Активний інгредієнт може бути (мікро)інкапсульований і далі утворювати суспензію або тверду суміш; альтернативно рецептурний склад з активним інгредієнтом в цілому може бути інкапсульований (або «одягнений»). Інкапсуляція може нормувати або затримувати вивільнення активного інгредієнту. Емульсифікована гранула суміщає переваги рецептури концентрату для емульсій з перевагами сухої гранулярної рецептури. Сильнодіючі суміші головним чином використовуються як проміжні продукти для подальших рецептур.

Рецептури для обприскування звичайно розподіляються в придатному середовищі перед обприскуванням. Такі рідкі та тверді рецептури укладаються так, щоб вони легко розчинювалися в обприскувальному середовищі, зазвичай у воді. Об'єми обприскувальної суміші можуть складати від приблизно одного до кількох тисяч літрів на гектар, але типовішим є діапазон від приблизно десяти до кількох сотень літрів на гектар. Обприскувальні рецептури можуть бути змішані в цистернах з водою або іншим придатним середовищем для обробки листя повітряним чи наземним застосуванням або для застосування до середовища, в якому зростають рослини. Рідкі та сухі рецептури можуть дозовано розподілятися безпосередньо в крапельні іригаційні системи або дозуватися по борознах під час висаджування. Рідкі та сухі рецептури можуть наноситися на насіння збіжжя та іншої бажаної рослинності як засіб для обробки насіння перед сівбою для захисту майбутнього коріння й інших підземних частин рослин та/або листя через поглинання в масштабі цілого організму.

Як правило, рецептури мають містити ефективні кількості активного інгредієнта, розріджувача та поверхнево-активної речовини приблизно в наступних межах, які сумуються до 100 вагових відсотків.

	Вагові відсотки		Поверхнево-активна речовина
	Активний інгредієнт	Розріджувач	
Здатні до диспергування у воді гранули, таблетки, порошки	0,001-90	0-99,999	0-15
Олійні дисперсії, водні суспензії	1-50	40-99	0-50
Пили	1-25	70-99	0-5
Гранули та кульки	0,001-95	5-99,999	0-15
Сильнодіючі суміші	90-99	0-10	0-2

Серед твердих розріджувачів, наприклад, глини, такі як бентоніт, монтморилоніт, палигорський (атапульгіт) і каолін, гіпс, целюлоза, діоксид титану, оксид цинку, крохмаль, декстрин, сахари (напр., лактоза, сахароза), кремнезем, тальк, слюда, діатоміт, сечовина, карбонат кальцію, карбонат та бікарбонат натрію та сульфат натрію. Типові тверді розріджувачі описані в: Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Серед рідких розріджувачів, наприклад, вода, N,N-диметилалканаміди (напр., N,N-диметилформамід), лімонен, диметилсульфоксид, Налкілпіролідони (напр., Nметилпіролідіон), етиленгліколь, триетилгліколь, пропіленгліколь, дипропіленгліколь, поліпропіленгліколь, пропіленкарбонат, бутиленкарбонат, парафіни (напр., білі мінеральні оливи, нормальні парафіни, ізопарафіни), алкілбензоли, алкілнафталіни, гліцерин, триацетат гліцерину, сорбіт, ароматичні вуглеводні, деароматизована аліфатика, алкілбензоли, алкілнафталіни, кетони, як-от циклогексанон, 2гептанон, ізофорон та 4гидрокси-4-метил-2-пентанон; ацетати, як-от ізоамілацетат, гексилацетат, гептилацетат, октилацетат, нонілацетат, тридецилацетат та ізорборнілацетат; інші естери (складні ефіри), як-от алкіловані лактатестери, двоосновні естери

та γ -бутиролактон; і спирти, які можуть бути лінійні, розгалужені, насичені чи ненасичені, як-от метанол, етанол, нпропанол, ізопропіловий спирт, нбутанол, ізобутиловий спирт, нгексанол, 2-етилгексанол, ноктанол, деканол, ізодециловий спирт, ізооктадеканол, цетиловий спирт, лауриловий спирт, тридециловий спирт, олеїловий спирт, циклогексанол, тетрагідрофурфуриловий спирт, діацетоновий спирт та бензиловий спирт. Рідкі розріджувачі також включають гліцеринові естери насичених та ненасичених жирних кислот (зазвичай C_6 - C_{22}), як-от олії з насіння рослин та з фруктів (напр., олії з маслини, рицини, льону, кунжуту, кукурудзи (маїсу), арахісу, соняшника, виноградних зерен, сафлору, бавовняного насіння, соєвих бобів, насіння ріпаку, кокосових горіхів та пальмової серцевини), жири тваринного походження (напр., яловичий жир, свинячий жир, смалець, масло з тріскової печінки, риб'ячий жир) та суміші з цього. Рідкі розріджувачі також включають алкіловані жирні кислоти (напр., метильовані, етильовані, бутильовані), де ці жирні кислоти можуть бути отримані гідролізом гліцеринових естерів рослинного та тваринного походження та очищені перегонкою. Типові рідкі розріджувачі описані в: Marsden, Solvents Guide, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Тверді та рідкі суміші цього винаходу часто включають одну чи більше поверхнево-активних речовин. Будучи додані до рідини, поверхнево-активні речовини (також відомі як ПАР), загально кажучи, змінюють, найчастіше знижують, поверхневий натяг рідини. Залежно від природи гідрофільних та ліпофільних груп у молекулі поверхнево-активної речовини ПАР можуть бути корисними як змочувальні засоби, диспергуючі агенти, емульсифікатори або піногасники.

Поверхнево-активні речовини класифікуються на неіонні, аніонні та катіонні. Неіонні ПАР, корисні для розглянутих композицій, включають наступні сполуки (але не обмежені ними): спиртові алкоксилати, як-от спиртові алкоксилати на основі природних чи синтетичних спиртів (які можуть бути розгалужені або лінійні) та приготовані зі спиртів та оксиду етилену, оксиду пропілену, оксиду бутілену або їхніх сумішей; амінітоксилати, алканоламіди та етоксильовані алканоламіди; алкоксильовані тригліцериди, як-от етоксильована соєва, рицинова та ріпакова олія; алкілфенолалкоксилати, як-от октилфенолетоксилати, нонілфенолетоксилати, динонілфенолетоксилати та додецилфенолетоксилати (синтезовані з фенолів та оксиду етилену, оксиду пропілену, оксиду бутілену або їхніх сумішей); блок-полімери, синтезовані з оксиду етилену або оксиду пропілену, та обернені блок-полімери, в яких кінцеві блоки отримані з оксиду пропілену; етоксильовані жирні кислоти; етоксильовані жирні естери та оливи; етоксильовані метилові естери; етоксильовані тристирилфеноли (включаючи такі, що синтезовані за допомогою оксиду етилену, оксиду пропілену, оксиду бутілену або їхніх сумішей); естери жирних кислот, естери гліцерину, похідні ланоліну, поліетоксильовані естери, як-от поліетоксильовані сорбітанові естери жирних кислот, поліетоксильовані сорбітолові естери жирних кислот та поліетоксильовані гліцеринові естери жирних кислот; інші сорбітанові похідні, як-от сорбітанові естери; полімерні ПАР, як-от неупорядковані співполімери, блок-співполімери, алкідні ПЕГ-смоли (ПЕГ - поліетиленгліколь), прищеплені або гребінцеві полімери та зірчасті полімери; поліетиленгліколі (ПЕГі); поліетиленглікольні естери жирних кислот; поверхнево-активні речовини на основі кремнію; похідні сахарів, як-от естери сахарози, алкілполіглікозиди та алкілполісахариди.

Корисні аніонні ПАР включають наступні сполуки (але не обмежені ними): алкіларильні сульфонові кислоти та їхні солі; карбоксильовані етоксилати спиртів або алкілфенолів; похідні дифенілсульфонату; лігнін та похідні лігніну, як-от лігносульфонати; малеїнова або янтарна кислота або їхні ангідриди; олефінсульфонати; фосфатні естери, як-от фосфатні естери алкоксилатів спиртів, фосфатні естери алкоксилатів алкілфенолів та фосфатні естери етоксилатів стирилфенола; поверхнево-активні речовини на основі білків; похідні саркозину; сульфат стирилфенолового ефіру; сульфати та сульфонати олив та жирних кислот; сульфати та сульфонати етоксильованих алкілфенолів; сульфати спиртів; сульфати етоксильованих спиртів; сульфонати амінів та амідів, як-от N,N-алкілтаурати; сульфонати бензолу, кумолу, толуолу, ксилолу та додецил- і тридецилбензолів; сульфонати конденсованих нафталінів; сульфонати нафталіну та алкілнафталінів; сульфонати фракціонованої нафти; сульфосукцинамат; сульфосукцинати та їхні похідні, як-от солі діалкілсульфосукцинатів.

Корисні катіонні ПАР включають наступні сполуки (але не обмежені ними): аміді та етоксильовані аміді; аміни, як-от N-алкілпропандіаміни, трипропілентриаміни та дипропілентетрааміни, та етоксильовані аміни, етоксильовані діаміни та пропоксильовані аміни (синтезовані з амінів та оксиду етилену, оксиду пропілену, оксиду бутілену або їхніх сумішей); солі амінів, як-от амінацетати, та солі діамінів; четвертинні амонійні солі, як-от четвертинні солі, етоксильовані четвертинні солі та дичетвертинні солі; оксиди амінів, як-от оксиди алкілдиметиламінів та оксиди біс-(2-гідроксиетил)-алкіламінів.

Також корисними для цих рецептур є суміші неіонних та аніонних поверхнево-активних

речовин або суміші неіонних та катіонних поверхнево-активних речовин. Неіонні, аніонні та катіонні поверхнево-активні речовини та рекомендовані їхні застосування описано в багатьох опублікованих довідниках, включаючи публікацію McCutcheon під назвою *Emulsifiers and Detergents*, щорічні американські та міжнародні видання, що публікує McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, *Encyclopedia of Surface Active Agents*, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; та A. S. Davidson та B. Milwidsky, *Synthetic Detergents*, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Суміші цього винаходу можуть містити також допоміжні та додаткові компоненти рецептур, відомі для фахівців у даній області як помічники рецептур (деякі з них можна розглядати також як такі, що функціонують у ролі твердих розріджувачів, рідких розріджувачів або поверхнево-активних речовин). Такі допоміжні та додаткові компоненти можуть регулювати: pH (буфери), піноутворення під час обробки (піногасники, як-от поліорганосилоксани), седиментацію активних інгредієнтів (суспензуючі агенти), в'язкість (тиксотропні загусники), ріст мікроорганізмів у контейнері (антимікробні препарати), замерзання продукту (антифризи), колір (дисперсії барвників/пігментів), змив (утворювачі плівок або приліплювачі), випаровування (сповільнювачі випаровування) та інші показники рецептури. До утворювачів плівок відносяться, наприклад, полівінілацетати, співполімери полівінілацетатів, співполімери полівінілпіролідону та вінілацетату, полівінілові спирти, співполімери полівінілових спиртів з восками. Приклади допоміжних та додаткових компонентів рецептури наведено, зокрема, в: публікації McCutcheon під назвою *Volume 2: Functional Materials*, щорічних американських та міжнародних виданнях, що публікує McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co., та в публікації патенту WO 03/024222 згідно з Договором про патентну кооперацію.

Сполука з Формулою 1 та будь-які інші активні інгредієнти, як правило, вводяться в ці композиції шляхом розчинення активного інгредієнта в розчиннику або розмелюванням у рідкому чи сухому розріджувачі. Розчини, включаючи концентрати для емульсій, можна приготувати простим змішуванням інгредієнтів. Якщо розчинник рідкої суміші, що застосовується як концентрат для емульсій, не змішується з водою, зазвичай додають емульгатор, щоб емульсифікувати розчинник, який містить активний інгредієнт, шляхом розведення водою. Суспензії активного інгредієнта з діаметром частинок до 2000 мкм можна розмолоти мокрим способом, використовуючи середовищні млини, й отримати частинки з середнім діаметром менше 3 мкм. Водні суспензії можна переробити на кінцевий концентрат суспензії (див., наприклад, патент США № 3060084) або далі обробляти розпилювальним сушінням, отримуючи гранули, які диспергуються у воді. Сухі рецептури, як правило, потребують процесу сухого розмелювання, який дає середні діаметри частинок у діапазоні від 2 до 10 мкм. Порошки та пили можна приготувати змішуванням та звичайно здрібнюванням (як-от за допомогою молоткового млина або струминного млина). Гранули та кульки можна приготувати розпилюванням активного матеріалу на попередньо приготовані гранулярні носії або за агломераційними методиками. Див.: Browning, "Agglomeration", *Chemical Engineering*, 04 грудня 1967, стор. 147-48, Perry's *Chemical Engineer's Handbook*, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, стор. 8-57 і наступні, та WO 91/13546. Кульки можна приготувати, як описано в патенті США № U.S. 4172714. Гранули, що диспергуються або розчинюються у воді, можна приготувати, як навчають у патентах США №№ U.S. 4144050, U.S. 3920442 та у патенті Німеччини № DE 3246493. Таблетки можна приготувати, як навчають у патентах США №№ U.S. 5180587, U.S. 5232701 та U.S. 5208030. Плівки можна приготувати, як навчають у патенті Великобританії № GB 2095558 та патенті США № U.S. 3299566.

Подальшу інформацію, що стосується уміння готувати рецептури, див.: T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" в *Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge*, T. Brooks та T. R. Roberts, Eds., *Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, стор. 120-133. Див. також: патент США № U.S. 3235361, від стовп. 6, рядок 16 до стовп. 7, рядок 19, та Приклади 10-41; патент США № U.S. 3309192, від стовп. 5, рядок 43 до стовп. 7, рядок 62, та Приклади 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 та 169-182; патент США № U.S. 2891855, від стовп. 3, рядок 66 до стовп. 5, рядок 17, та Приклади 1-4; Klingman, *Weed Control as a Science*, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, стор. 81-96; Hance et al., *Weed Control Handbook*, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; та *Developments in formulation technology*, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

В наступних прикладах всі рецептури готуються звичайними способами. Без подальшого уточнення вважається, що фахівці в даній області можуть, користуючись попереднім описом, використати цей винахід найповніше. Наступні приклади належить, таким чином, тлумачити як просто ілюстративні і не обмежені в розкритті будь-яким чином будь-чого. Відсотки вагові, крім

випадків, коли зазначено інше.

Приклад А	
Сильнодіючий концентрат	
Сполука 1	98,5 %
аерогель кремнезему	0,5 %
синтетичний аморфний	
очищений оксид кремнію	1,0 %
Приклад В	
5 Змочуваний порошок	
Сполука 1	65,0 %
поліетиленгліколевий естер	
додецилфенолу	2,0 %
лігнінсульфонат натрію	4,0 %
сілікоалюмінат натрію	6,0 %
монтморилоніт (прожарений)	23,0 %
Приклад С	
Гранули	
Сполука 1	10,0 %
гранули атапульгіту	
(низьколетка речовина,	
0,71/0,30 мм; сита U.S.S. № 25-	
50)	90,0 %
Приклад D	
Екструдована кулька	
Сполука 1	25,0 %
безводний сульфат натрію	10,0 %
необроблений лігнінсульфонат	
кальцію	5,0 %
алкілнафталінсульфонат натрію	1,0 %
кальційовий/магнійовий бентоніт	59,0 %
10 Приклад Е	
Концентрат для приготування емульсії	
Сполука 1	10,0 %
сорбітолгексаолеат	
поліоксиетилену	20,0 %
метиловий естер C ₆ -C ₁₀ жирних	
кислот	70,0 %
Приклад F	
Мікроемульсія	
Сполука 1	5,0 %
співполімер полівінілпіролідон-	
вінілацетат	30,0 %
алкілполіглікозид	30,0 %
моноолеат гліцерину	15,0 %
вода	20,0 %
Приклад G	
15 Суміш для просочення насіння	
Сполука 1	20,00 %
співполімер полівінілпіролідон-	
вінілацетат	5,00 %
монтановий кислий віск	5,00 %
лігнінсульфонат кальцію	1,00 %
блок-співполімер	
поліоксиетилен/поліоксипропілен	1,00 %
стеариловий спирт (POE 20)	2,00 %
поліорганосилан	0,20 %
червоний барвник	0,05 %
вода	65,75 %
Приклад Н	
Добриво у формі паличок	

	Сполука 1	2,50 %
	співполімер піролідон-стирол	4,80 %
	16-етоксилат тристирилфенілу	2,30 %
	тальк	0,80 %
	кукурудзяний крохмаль	5,00 %
	добриво повільного вивільнення	36,00 %
	каолін	38,00 %
	вода	10,60 %
	Приклад I	
	Концентрат суспензії	
	Сполука 1	35 %
	блок-співполімер	
	бутилполіоксиетилен/поліпропілен	4,0 %
	співполімер стеаринова	
	кислота/поліетиленгліколь	1,0 %
	стиролакриловий полімер	1,0 %
	ксантанова смола	0,1 %
	пропіленгліколь	5,0 %
	піногасник на основі кремнію	0,1 %
	1,2-бензіотіазолін-3-он	0,1 %
	вода	53,7 %
	Приклад J	
	Водна емульсія	
	Сполука 1	10,0 %
	блок-співполімер	
	бутилполіоксиетилен/поліпропілен	4,0 %
	співполімер стеаринова	
	кислота/поліетиленгліколь	1,0 %
	стиролакриловий полімер	1,0 %
	ксантанова смола	0,1 %
	пропіленгліколь	5,0 %
	піногасник на основі кремнію	0,1 %
	1,2-бензіотіазолін-3-он	0,1 %
	ароматичний вуглеводень	
	нафтового походження	20,0
	вода	58,7 %
5	Приклад K	
	Оливна дисперсія	
	Сполука 1	25 %
	сорбітолгексаолеат	
	поліоксиетилену	15 %
	органічно модифікована	
	бентонітова глина	2,5 %
	метиловий естер жирної кислоти	57,5 %
	Приклад L	
	Суспоемульсія	
	Сполука 1	10,0 %
	фіпроніл (другий активний	
	інгредієнт)	5,0 %
	блок-співполімер	
	бутилполіоксиетилен/поліпропілен	4,0 %
	співполімер стеаринова	
	кислота/поліетиленгліколь	1,0 %
	стиролакриловий полімер	1,0 %
	ксантанова смола	0,1 %
	пропіленгліколь	5,0 %
	піногасник на основі кремнію	0,1 %
	1,2-бензіотіазолін-3-он	0,1 %
	ароматичний вуглеводень	
	нафтового походження	20,0 %

вода

53,7 %

Сполуки цього винаходу демонструють активність проти широкого спектру безхребетних шкідників. Ці шкідники включають безхребетних, які живуть у різноманітних середовищах, як-от, наприклад, листя рослин, коріння, ґрунт, зібране збіжжя або інші харчові продукти, будівельні споруди або зовнішній покрив тварин. Ці шкідники включають, наприклад, безхребетних, що живляться листям (власне листами, стеблами, квітами та плодами), насінням, деревиною, текстильними волокнами або кров'ю чи тканинами тварин, а внаслідок цього завдають збитків та шкоди, наприклад, агрономічним культурам, що ростуть або вже зібрані, лісам, тепличним культурам, декоративним рослинам, розсадникам, запасеним харчовим або волокнистим продуктам, або будинкам, або іншим структурам чи їхньому вмісту, або шкідливі для здоров'я тварин або громадського здоров'я. Фахівці в даній області візьмуть до уваги, що не всі сполуки рівною мірою ефективні проти всіх вікових стадій всіх шкідників.

Ці представлені сполуки та суміші корисні, таким чином, в агрономічному відношенні для захисту польового збіжжя від безхребетних шкідників-фітофагів, а також у неагрономічному - для захисту інших садівничих культур та рослин від безхребетних шкідників-фітофагів. Це використання включає захист сільськогосподарчих культур та інших рослин (тобто як агрономічних, так і неагрономічних), які містять генетичний матеріал, впроваджений засобами генетичної інженерії (тобто трансгенний) або модифіковані шляхом мутагенезу, щоб забезпечити вигідні особливості. Приклади таких особливостей включають стійкість до гербіцидів, опірність шкідникам-фітофагам (напр., комахам, кліщам, попелицям, павукам, нематодам, слимакам, рослинопатогенним грибам, бактеріям та вірусам), покращений ріст рослин, підвищена стійкість до умов, шкідливих для зростання, як-от високі чи низькі температури, висока чи низька вологість ґрунту, висока солоність, підвищення цвітіння чи плодоношення, більша врожайність, швидкіше созрівання, вища якість та/або харчувальна цінність зібраного продукту, покращені умови зберігання та обробки зібраних продуктів. Трансгенні рослини можна модифікувати, виявляючи численні особливості. Приклади рослин, які мають особливості, забезпечені генетичною інженерією або мутагенезом, включають в себе різновиди кукурудзи, бавовни, сої та картоплі, що виробляють інсектицидний токсин *Bacillus thuringiensis*, як-от YIELD GARD®, KNOCKOUT®, STARLINK®, BOLLGARD®, NuCOTN® та NEWLEAF®, та толерантні до гербіцидів різновиди кукурудзи, бавовни, сої та ріпака, як-от ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI®, STS® та CLEARFIELD®, так само як культури, що виробляють Нацетилтрансферазу (GAT) для забезпечення резистентності до гербіциду гліфосату, або культури, що містять ген HRA, що забезпечує резистентність до гербіцидів, які інгібують ацетолактатсинтазу (ALS). Представлені сполуки та суміші можуть взаємодіяти синергетично з особливостями, закладеними генетичною інженерією або модифікованими мутагенезом, таким чином збільшуючи фенотипічну експресію або ефективність цих особливостей або збільшуючи ефективність цих сполук та сумішей щодо боротьби з безхребетними шкідниками. Зокрема, ці сполуки та суміші можуть синергетично взаємодіяти з фенотипічною експресією протеїнів або інших натуральних продуктів, отруйних для безхребетних шкідників, із забезпеченням більшого, ніж адитивний, впливу на цих шкідників.

Суміші цього винаходу також можуть факультативно містити в собі поживні для рослин речовини, напр., добривна композиція, що містить принаймні одну поживну для рослин речовину, вибрану зсеред азоту, фосфору, калію, сірки, кальцію, магнію, заліза, міді, бору, мангану, цинку та молібдену. Заслужують уваги суміші, що містять принаймні одну добривну суміш, що містить принаймні одну поживну для рослин речовину, вибрану зсеред азоту, фосфору, калію, сірки, кальцію та магнію. Суміші цього винаходу, які далі містять у собі принаймні одну поживну для рослин речовину, можуть бути в рідкій або твердій формі. Заслужують уваги тверді рецептури в формі гранул, маленьких паличок або таблеток. Тверді рецептури, що містять добривну суміш, можна приготувати змішуванням сполуки або суміші цього винаходу з добривною композицією разом із рецептурними інгредієнтами й наступним приготуванням рецептури такими методами, як грануляція чи екструзія. Альтернативно тверді рецептури можна приготувати розприскуванням розчину або суспензії сполуки або суміші цього винаходу в леткому розчиннику на попередньо підготовлену добривну композицію у формі розмірно стабільних сумішей, напр., гранул, маленьких паличок або таблеток, а потім випаровуванням розчинника.

Агрономічні та неагрономічні шкідники

Приклади агрономічних та неагрономічних безхребетних шкідників включають у себе яйця, личинок та дорослих особин ряду *Lepidoptera*, як-от похідні (листогризучі) совки, підгризаючі совки, п'ядуни та геліотини у родині *Noctuidae* (напр., рожевий стебловий точильник (*Sesamia inferens* Walker), середземноморський довгоносик (*Sesamia nonagrioides* Lefebvre), південна

совка (*Spodoptera eridania* Cramer), кукурудзяна листяна совка (*Spodoptera frugiperda* J. E. Smith), карадрина (*Spodoptera exigua* Hübner), єгипетська бавовникова совка (*Spodoptera littoralis* Boisduval), жовтосмугаста совка (*Spodoptera ornithogalli* Guenée), совка іпсилон (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), гусениця оксамитових бобів (*Anticarsia gemmatalis* Hübner), зелена плодожерка (*Lithophane antennata* Walker), капустина совка (*Barathra brassicae* Linnaeus), соєвий п'ядун (*Pseudoplusia includens* Walker), капустяний п'ядун (*Trichoplusia ni* Hübner), тютюнова листовійка (*Heliothis virescens* Fabricius)); точильники, чохлоноски, метелики, гусениці яких будують павутинні гнізда, метелики, гусениці яких живляться шишками шпилькових дерев, капустині метелики та метелики, гусениці яких скелетизують листя, залишаючи лише жилки, з родини Pyralidae (напр., європейський кукурудзяний (стебловий) метелик (*Ostrinia nubilalis* Hübner), апельсинова вогнівка (*Amyelois transitella* Walker), вогнівка кукурудзяна (*Crambus caliginosellus* Clemens), дернові павутинні моли (Pyralidae: Crambinae), як-от лучний метелик (*Herpetogramma licarsialis* Walker), точильник цукрової тростини (*Chilo infuscatellus* Snellen), томатна вогнівка, або томатний малий точильник (*Neoleucinodes elegantalis* Guenée), зелена листовійка (*Snaphalocerus medinalis*), виноградна вогнівка (*Desmia funeralis* Hübner), огіркова (диняча) міль (*Diaphania nitidalis* Stoll), качанова міль (*Hellula hydralis* Guenée), жовтий рисовий стебловий точильник (*Scirpophaga incertulas* Walker), ранній паростковий точильник (*Scirpophaga infuscatellus* Snellen), білий рисовий стебловий точильник (*Scirpophaga innotata* Walker), верхівковий паростковий точильник (*Scirpophaga nivella* Fabricius), темноголовий рисовий точильник (*Chilo polychrysus* Meyrick), капустина гронувата міль (*Crociodolomia binotalis* English)); листовійки, брунькоїди, зерножерки та плодожерки в родині Tortricidae (напр., яблунева плодожерка (*Cydia pomonella* Linnaeus), листовійка виноградна (*Endopiza viteana* Clemens), східна плодожерка (*Grapholita molesta* Busck), цитрусова несправжня плодожерка (*Cryptophlebia leucotreta* Meyrick), цитрусовий точильник (*Ecdytolopha aurantiana* Lima), червоносмугаста листовійка (*Argyrotaenia velutinana* Walker), скісносмугаста листовійка (*Choristoneura rosaceana* Harris), яснобрунатна яблунева міль (*Eriphyas postvittana* Walker), дволітна листокрутка (*Eupoecilia ambiguella* Hübner), яблунева брунькова міль (*Pandemis pyrusana* Kearfott), всеїдна листовійка (*Platynota stultana* Walsingham), кривовуса смородинова листокрутка (*Pandemis cerasana* Hübner), кривовуса вербова листокрутка (*Pandemis heparana* Denis & Schiffmüller)); та багато інших практично важливих лускокрилих (напр., капустина міль (*Plutella xylostella* Linnaeus), бавовникова міль (*Pectinophora gossypiella* Saunders), непарний шовкопряд (*Lymantria dispar* Linnaeus), персикова плодожерка (*Carposina niponensis* Walsingham), фруктова міль смугаста (*Anarsia lineatella* Zeller), картопляна міль (*Phthorimaea operculella* Zeller), плямиста стрічкова мінующая міль (*Lithocolletis blancardella* Fabricius), азійська яблунева мінующая міль (*Lithocolletis ringoniella* Matsumura), рисова мінующая міль (*Lerodea eufala* Edwards), глодова кружкова міль (*Leucoptera scitella* Zeller)); яйця, німфи та дорослі особини ряду Blattodea, в тому числі тарганів з родин Blattellidae та Blattidae (напр., чорний тарган (*Blatta orientalis* Linnaeus), азійський тарган (*Blattella asahinai* Mizukubo), тарган-прусак (*Blattella germanica* Linnaeus), бурополосатий тарган (*Supella longipalpa* Fabricius), тарган американський (*Periplaneta americana* Linnaeus), тарган коричневий (*Periplaneta brunnea* Burmeister), мадейський тарган (*Leucophaea maderae* Fabricius), димчастий коричневий тарган (*Periplaneta fuliginosa* Service), тарган австралійський (*Periplaneta australasiae* Fabr.), мармуровий тарган (*Nauphoeta cinerea* Olivier) та гладкий тарган (*Symploce pattens* Stephens)); яйця, личинки та дорослі особини ряду Coleoptera, які живляться листям, фруктами, корінням, насінням та провідниковими тканинами та включають в себе довгоносиків родин Anthribidae, Bruchidae та Curculionidae (наприклад, бавовняний довгоносик (*Anthonomus grandis* Boheman), рисовий водяний довгоносик (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), довгоносик амбарний звичайний (*Sitophilus granarius* Linnaeus), рисовий довгоносик (*Sitophilus oryzae* Linnaeus), довгоносик мятлика однорічного (*Listronotus maculicollis* Dietz), довгоносик мятлика (*Sphenophorus parvulus* Gyllenhal), рискаючий довгоносик (*Sphenophorus venatus vestitus*), денверський довгоносик (*Sphenophorus cicatristriatus* Fahraeus)); блошки, листоїди, кореневі жуки, листогризи, картопляні жуки та мінуючи мушки з родини Chrysomelidae (наприклад, колорадський жук (*Leptinotarsa decemlineata* Say), кукурудзяний кореневий жук (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); хрущі та інші жуки з родини Scarabaeidae (наприклад, хрущик японський (*Popillia japonica* Newman), східний хрущ (*Anomala orientalis* Waterhouse, *Exomala orientalis* (Waterhouse) Baraud), північний хрущик (*Cyclocephala borealis* Arrow), південний хрущик (*Cyclocephala immaculata* Olivier або *C. lurida* Bland), гнойовий жук та білі личинки (*Aphodius* spp.), чорний хрущ (*Ataenius spretulus* Haldeman), хрущ блискучий зелений (*Cotinis nitida* Linnaeus), хрущик азійський садовий (*Maladera castanea* Arrow), хрущі травневі/червневі (*Phyllophaga* spp.) та хрущ європейський (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); кожеїдів шубних з родини Dermestidae; дротянок з родини Elateridae; жуків

короїдів з родини Scolytidae та хрущаків борошняних з родини Tenebrionidae. Крім того, агрономічні і неагрономічні шкідники включають: яйця, дорослих особин і личинок ряду Dermaptera, що включає в себе уховертки з родини Forficulidae (наприклад, уховертка звичайна (*Forficula auricularia* Linnaeus), уховертка чорна (*Chelisoches morio* Fabricius)); яйця, статевонезрілі особини, дорослі особини та німфи рядів Hemiptera та Homoptera, таких як рослинні клопи з родини Miridae, цикади з родини Cicadidae, цикадки (наприклад, *Empoasca* spp.) з родини Cicadellidae, постільні клопи (наприклад, *Cimex lectularius* Linnaeus) з родини Cimicidae, рослинні цикадки з родин Fulgoroidae та Delphacidae, цикадки-горбатки з родини Membracidae, листоблішки з родини Psyllidae, білокрилки з родини Aleyrodidae, види тлі з родини Aphididae, філоксера з родини Phylloxeridae, червці з родини Pseudococcidae, щитівки/червці з родин Coccidae, Diaspididae та Margarodidae, клопи-мереживниці з родини Tingidae, клопи-щитівки з родини Pentatomidae, клопи-наземники (наприклад, пшеничний клоп-черепашка (*Blissus leucopterus hirtus* Montandon) та південний клоп-черепашка (*Blissus insularis* Barber)) та інші клопи з родини Lygaeidae, пінніци з родини Cercopidae, клопи-ромбовики з родини Coreidae, а також красноклопи і красноклопи бавовняні з родини Pyrrhocoridae. Також включають яйця, личинки, німфи та дорослі особини родини Acari (кліщі), такі як павутинні кліщі та червоні кліщі родини Tetranychidae (наприклад, кліщик павутинний волосяний (*Panonychus ulmi* Koch), кліщик павутинний двоплямистий (*Tetranychus urticae* Koch), кліщик Макденієла (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)); плоскі кліщі з родини Tenuipalpidae (наприклад, цитрусовий плоский кліщ (*Brevipalpus lewisi* McGregor)); галові та брунькові кліщі родини Eriophyidae та інші листоїдні кліщі та кліщі, що мають вплив на здоров'я людей і тварин, тобто пилові кліщі з родини Epidermoptidae, кліщі-залізничі з родини Demodicidae, зернові кліщі з родини Glycyphagidae; кліщі родини Ixodidae, більш відомі як тверді кліщі (наприклад, чорноногий кліщ (*Ixodes scapularis* Say), австралійський кліщ, що викликає параліч (*Ixodes holocyclus* Neumann), американський собачий кліщ (*Dermacentor variabilis* Say), кліщ «одинокі зорі» (*Amblyomma americanum* Linnaeus)) та кліщі родини Argasidae, більш відомі як м'які кліщі (наприклад, аргасові кліщі (*Ornithodoros turicata*), звичайний птичий кліщ (*Argas radiatus*)); кіньські та чесоточні кліщі родини Psoroptidae, Pyemotidae та Sarcoptidae; яйця, статевонезрілі та дорослі особини ряду Orthoptera, включаючи види коників, сарани та цвіркунів (наприклад, сарана перелітна (наприклад, *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), сарана американська (наприклад, *Schistocerca americana* Drury), сарана пустельна (*Schistocerca gregaria* Forskal), сарана перелітна (*Locusta migratoria* Linnaeus), коники (*Zonocerus* spp.), хатній цвіркун (*Acheta domesticus* Linnaeus), капустиянки (наприклад, рудувато-коричнева капустиянка (*Scapteriscus vicinus* Scudder) та південна капустиянка (*Scapteriscus borellii* Giglio-Tos)); яйця, статевонезрілі та дорослі особини ряду Diptera, включаючи мушки-мінери (наприклад, *Liriomyza* spp., такі як овочевий листовий мінер (*Liriomyza sativae* Blanchard)), гнус, фруктові мушки (Tephritidae), мушки шведські (наприклад, *Oscinella frit* Linnaeus), ґрунтові личинки, хатні мухи (наприклад, *Musca domestica* Linnaeus), мухи (наприклад, *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), жигалки осінні (наприклад, *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), хризомій, жигалок коров'ячий, формій (наприклад, *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.), та інші мохнаті мухи-шкідники, ґедзі (наприклад, *Tabanus* spp.), оводи (наприклад, *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), бичачі смугасті оводи (наприклад, *Hypoderma* spp.), мухи оленячі (наприклад, *Chrysops* spp.), рунці овечі (наприклад, *Melophagus ovinus* Linnaeus) та інші Brachycera, комарі (наприклад, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), мошки (наприклад, *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), мокреці, москїти, листові комаріки та інші Nematocera; яйця, статевонезрілі та дорослі особини ряду Thysanoptera, включаючи тютюнові трипси (*Thrips tabaci* Lindeman), пшеничні/квіткові трипси (*Frankliniella* spp.) та інші трипси, що харчуються листям; комахи-шкідники ряду Hymenoptera, включаючи мурашок Родини Formicidae, що включають флоридських деревоїдних мурах (*Camponotus floridanus* Buckley), червоних деревоїдних мурах (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), пенсильванських деревоїдних мурах (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), мурах домашніх (*Technomyrmex albipes* fr. Smith), мурах фейдоле (*Pheidole* sp.), мураху-привид (*Tarpinoma melanoccephalum* Fabricius); фараонових мурах (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), маленьких вогняних мурах (*Wasmannia auropunctata* Roger), вогняних мурах (*Solenopsis geminata* Fabricius), червоних імпортованих мурах (*Solenopsis invicta* Buren), аргентинських мурах (*Iridomyrmex humilis* Mayr), скажених мурах (*Paratrechina longicornis* Latreille), дернових мурах (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), кукурудзяних мурах (лазій американський мураха) та пахучих хатніх мурах (*Tarpinoma sessile* Say). Інші Hymenoptera включають бджіл (включаючи бджіл-тєслярів), шершнів, складчатокрылих ос, ос та пильщиків (*Neodiprion* spp.; *Cephus* spp.); комах-шкідників ряду Isoptera, включаючи термітів родини Termitidae (наприклад, *Macrotermes* sp., *Odontotermes obesus* Rambur), родини Kalotermitidae (наприклад, *Cryptotermes* sp.) та родини Rhinotermitidae

(наприклад, *Reticulitermes* sp., *Coptotermes* sp., *Heterotermes tenuis* Hagen), східного жовтоного терміта (*Reticulitermes flavipes* Kollar), західного жовтоного терміта (*Reticulitermes hesperus* Banks), тайванського підземного терміта (*Coptotermes formosanus* Shiraki), західноіндійського деревного терміта (*Incisitermes immigrans* Snyder), терміта-деревогриза (*Cryptotermes brevis* Walker), суходревесного терміта (*Incisitermes snyderi* Light), південного підземного терміта (*Reticulitermes virginicus* Banks), західного суходревесного терміта (*Incisitermes minor* Hagen), деревесних термітів, таких як *Nasutitermes* sp. та інших економічно важливих термітів; комах-шкідників роду *Thysanura*, таких як лусківниця звичайна (*Lepisma saccharina* Linnaeus) та термобія (*Thermobia domestica* Packard); комах-шкідників роду *Mallophaga*, що включають головних вошей (*Pediculus humanus capitis* De Geer), людських вошей (*Pediculus humanus* Linnaeus), пухоїдів (*Menacanthus stramineus* Nitzsch), собачого власоїда (*Trichodectes canis* De Geer), курячих пухоїдів (*Goniocotes gallinae* De Geer), овечих вошей (*Bovicola ovis* Schrank), бичачих вошей (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), довгоногих кровосисних вошей великої рогатої худоби (*Linognathus vituli* Linnaeus) та інших сосучих і жуйних паразитичних пухоїдів і вошей, які вражають людей і тварин; комах-шкідників роду *Siphonoptera*, що включає щурячих бліх (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), котячих бліх (*Ctenocephalides felis* Bouche), собачих бліх (*Ctenocephalides canis* Curtis), курячих бліх (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), бліх, що присмоктуються (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), людських бліх (*Pulex irritans* Linnaeus) та інших бліх, що вражають ссавців та птахів. Додатково членистоногі шкідники включають: павуків з роду *Araneae*, таких як коричневий павук-відлюдник (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) і павук «чорна вдова» (*Latrodectus mactans* Fabricius), та багатоніжок з роду *Scutigera*, таких як мухоловка звичайна (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Сполуки даного винаходу також проявляють активність у відношенні до представників класів *Nematoda*, *Cestoda*, *Trematoda* та *Acanthocephala*, що включають економічно важливих представників родів *Strongylida*, *Ascaridida*, *Oxyurida*, *Rhabditida*, *Spirurida* та *Enoplida*, таких як (але без обмеження) економічно важливих сільськогосподарських шкідників (тобто кореневі нематоди роду *Meloidogyne*, вражаючі нематоди роду *Pratylenchus*, короткі кореневі нематоди *Trichodorus* і т.д.) та шкідників, що впливають на здоров'я людей і тварин (тобто всіх економічно важливих сисунів, стрічкових та круглих черв'яків, таких як *Strongylus vulgaris* у коней, *Toxocara canis* у собак, *Haemonchus contortus* у овець, *Dirofilaria immitis* Leidy у собак, *Anoplocephala perfoliata* у коней, *Fasciola hepatica* Linnaeus у жуйних тварин і т.д.).

Сполука 1 цього винаходу демонструє особливо високу активність проти шкідників роду *Lepidoptera* (наприклад, *Alabama argillacea* Hübner (совка бавовняна), *Archips argyrospila* Walker (листовійки плодів дерев), *A. rosana* Linnaeus (листовійки європейські) та інші види *Archips*, *Chilo suppressalis* Walker (рисовий точильник), *Snaphalocrosis medinalis* Guenée (листовійка рисова), *Crambus caliginosellus* Clemens (вогнівка кукурудзяна), *Crambus teterrellus* Zincken (метелик лугового мятлика), *Cydia pomonella* Linnaeus (яблунева плодожерка), *Earias insulana* Boisduval (колючі совки), *Earias vittella* Fabricius (плямисті совки), *Helicoverpa armigera* Hübner (американська совка), *Helicoverpa zea* Boddie (гусениця совки бавовняної), *Heliothis virescens* Fabricius (тютюнова листовійка), *Herpetogramma licarsialis* Walker (лучний метелик), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (гронова листовійка), *Pectinophora gossypiella* Saunders (рожевий коробковий хробак бавовнику), *Phyllocnistis citrella* Stainton (цитрусовий листовий мінер), *Pieris brassicae* Linnaeus (капустяний білан), *Pieris rapae* Linnaeus (ріпаківний білан), *Plutella xylostella* Linnaeus (капустяна міль), *Spodoptera exigua* Hübner (карадрина), *Spodoptera litura* Fabricius (гусениця озимої совки, гусениці кластерів), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (кукурудзяна листяна совка), *Trichoplusia ni* Hübner (капустяний п'ядун) та *Tuta absoluta* Meyrick (овочевий листовий мінер)).

Також Сполука 1 цього винаходу має вплив на представників роду *Homoptera*, серед яких: *Acyrtosiphon pisum* Harris (тля горохова), *Aphis craccivora* Koch (тля люцернова), *Aphis fabae* Scopoli (тля чорна бобова), *Aphis gossypii* Glover (тля бавовняна, тля баштанна), *Aphis pomi* De Geer (тля яблунева), *Aphis spiraeicola* Patch (тля таволгова), *Aulacorthum solani* Kaltentbach (тля картопляна звичайна), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (тля полунична), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (тля ячмінна), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (тля яблунева зелена), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (тля яблунева кров'яна), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (тля сливова запилена), *Lipaphis erysimi* Kaltentbach (тля ріпна), *Metopolophium dirrhodum* Walker (тля зернова), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (тля картопляна), *Myzus persicae* Sulzer (тля персиково-картопляна, тля зелена персикова), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (тля салатна), *Pemphigus* spp. (тля коренева і тля галова), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (тля кукурудзяна листова), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (тля черемшино-вівсяна), *Schizaphis graminum* Rondani (тля злакова звичайна), *Sitobion avenae* Fabricius (тля англійська листовка), *Therioaphis maculata*

Buckton (тля конюшинова), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (чорна цитрусова тля) та *Toxoptera citricida* Kirkaldy (тля цитрусова); *Adelges* spp. (adelgids); *Phylloxera devastatrix* Pergande (філоксера гікори); *Bemisia tabaci* Gennadius (білокрилка тютюнова, білокрилка бататова), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (білокрилка срібляста), *Dialeurodes citri* Ashmead (білокрилка цитрусова) і *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (білокрилка теплична); *Empoasca fabae* Harris (цикадка картопляна), *Laodelphax striatellus* Fallen (цикадка коричнева мала), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (цикадка зірчаста), *Nephotettix cincticeps* Uhler (цикадка зелена), *Nephotettix nigropictus* Stål (цикадка рисова), *Nilaparvata lugens* Stål (цикадка коричнева), *Peregrinus maidis* Ashmead (цикада кукурудзяна), *Sogatella furcifera* Horvath (цикадка білоспинна), *Sogatodes orizicola* Muir (дельфіїд рисовий), *Typhlocyba pomaria* McAtee (цикадка біла яблунева), *Erythroneoura* spp. (виноградна цикадка); *Magiciada septendecim* Linnaeus (цикада 17-річна); *Icerya purchasi* Maskell (червець австралійський жолобчастий), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (щитівка каліфорнійська); *Planococcus citri* Risso (червець цитрусовий); *Pseudococcus* spp. (інші складні червці); *Cacopsylla pyricola* Foerster (мідйаниця грушева), *Trioza diospyri* Ashmead (листоблішка хурмова).

Також Сполука 1 цього винаходу має вплив на представників роду Hemiptera, серед яких: *Acrosternum hilare* Say (зелений щитник), *Anasa tristis* De Geer (клоп-ромбовик сумний), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (пшеничний клоп), *Cimex lectularius* Linnaeus (клоп ліжковий), *Corythuca gossypii* Fabricius (клоп бавовняний), *Cyrtopeltis modesta* Distant (клоп томатний), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schäffer (красноклоп бавовняний), *Euchistus servus* Say (клоп-щитник коричневий), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (клоп-щитник одноплемовий), *Graptosthetus* spp. (спільноти клопів-наземників), *Leptoglossus corculus* Say (клоп-крайовик насіння сосни), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (клопик луговий), *Nezara viridula* Linnaeus (південний зелений щитник), *Oebalus pugnax* Fabricius (рисовий щитник), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (клоп молочайний), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (сліпняк бавовняний). Інші роди комах, на які впливають сполуки цього винаходу, включають *Thysanoptera* (наприклад, *Frankliniella occidentalis* Pergande (західні квіткові трипси), *Scirtothrips citri* Moulton (цитрусові трипси), *Sericothrips variabilis* Beach (трипси соєві), а також *Thrips tabaci* Lindeman (тютюнові трипси); і рід *Coleoptera* (наприклад, *Leptinotarsa decemlineata* Say (жук колорадський), *Epilachna varivestis* Mulsant (зернівка бобова мексиканська) та дротянки, що належать до родів *Agriotes*, *Athous* або *Limonius*).

Зверніть увагу, що деякі сучасні системи класифікації розміщують Homoptera як підрід в складі роду Hemiptera.

Слід зазначити, що використання Сполучки 1 цього винаходу є важливим для впливу на білокрилку сріблясту (*Bemisia argentifolii*). Слід зазначити, що використання Сполучки 1 цього винаходу є важливим для впливу на західні квіткові трипси (*Frankliniella occidentalis*). Слід зазначити, що використання Сполучки 1 цього винаходу є важливим для впливу на цикадку картопляну (*Empoasca fabae*). Важливим є використання Сполучки 1 цього винаходу для впливу на капустяну міль (*Plutella xylostella*). Важливим є використання Сполучки 1 цього винаходу для впливу на кукурудзяну листяну совку (*Spodoptera frugiperda*).

Агрономічні суміші/рецептури

Сполуки цього винаходу також можуть бути змішані з однією або більше біологічно активною сполукою або реагентом, включаючи інсектициди, фунгіциди, нематоциди, бактерициди, акарициди, гербіциди, антидоти гербіцидів, регулятори росту, як-от інгібітори линяння комах та стимулятори укорінення, хімічні стерилізатори, семіохімічні речовини, репеленти, аттрактанти, феромони, стимулятори годування, інші біологічно активні сполуки або ентомопатогенні бактерії, віруси або гриби, задля отримання багатокомпонентного пестициду, що даватиме навіть ширший спектр агрономічного та неагрономічного застосування. Таким чином, цей винахід також стосується суміші, що містить біологічно ефективну кількість сполучки Формули 1 та ефективну кількість принаймні одної додаткової біологічно активної сполучки або реагенту і може далі містити принаймні одну з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів або рідких розріджувачів. Для сумішей цього винаходу інші біологічно активні сполуки або реагенти можуть бути включені до рецептури разом із згаданими сполуками, в тому числі сполукою Формули 1, для формування преміксу, або можна укласти рецептуру із інших біологічно активних компонентів, окремо від розглянутих сполук, в тому числі й сполуки Формули 1, і дві рецептури з'єднати перед застосуванням (напр., у цистерні для розбризкування) або, в інших варіантах здійснення, застосовувати їх послідовно.

Сполука 1 цього винаходу також може бути змішана з однією або більше біологічно активною сполукою або реагентом, включаючи інсектициди, фунгіциди, нематоциди, бактерициди, акарициди, гербіциди, антидоти гербіцидів, регулятори росту, як-от інгібітори

линяння комах та стимулятори укорінення, хімічні стерилізатори, семіохімічні речовини, репеленти, аттрактанти, феромони, стимулятори годування, інші біологічно активні сполуки або ентомопатогенні бактерії, віруси або гриби, задля отримання багатокomпонентного пестициду, що даватиме навіть ширший спектр агрономічного та неагрономічного застосування. Таким чином, цей винахід також стосується суміші, що містить біологічно ефективну кількість сполуки Формули 1, принаймні один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих розріджувачів або рідких розріджувачів, та принаймні одну додаткову біологічно активну речовину або реагент. Для сумішей цього винаходу інші біологічно активні сполуки або реагенти можуть бути включені до рецептури разом із згаданими сполуками, в тому числі сполукою Формули 1, для формування преміксу, або можна укласти рецептуру із інших біологічно активних компонентів, окремо від розглянутих сполук, в тому числі й сполуки Формули 1, і дві рецептури з'єднати перед застосуванням (напр., у цистерні для розбризкування) або, в інших варіантах здійснення, застосовувати їх послідовно.

Прикладами таких біологічно активних сполук або реагентів, з якими сполуки цього винаходу можуть бути поєднані в одній рецептурі, є інсектициди, як-от абабектин, ацефат, ацехіноцил, ацетаміприд, акрінатрин, амідофлумет, амітраз, авермектин, азадирахтин, азинфос-метил, біфентрин, біфеназат, бістрифлурон, борат, Збром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-N-[4-ціано-2-метил-6-[(метиламіно)карбоніл]феніл]-1H-піразол-5-карбоксамід, бупрофезин, кадусафос, карбарил, карбофуран, картап, карзол, хлорантраніліпрол, хлорфенапір, хлорфлуазурон, хлорпіріфос, хлорпіріфос-метил, хромафенозид, клофентезин, клотіанідин, цифлуметофен, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, гамма-цигалотрин, лямбда-цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, дзета-циперметрин, циромазин, дельтаметрин, діафентіурон, діазинон, дільдрин, дифлубензурон, димефлутрин, димегіпо, диметоат, динотефуран, діофенолан, емабектин, ендосульфат, есфенвалерат, етипрол, етофенпрокс, етоксазол, оксид фенбутатину, фенотіокарб, феноксикарб, фенпропатрин, фенвалерат, фіпроніл, флонікамід, флубендіамід, флуцитринат, флуфенерим, флуфеноксурон, флувалінат, тау-флувалінат, фонофос, форметанат, фостіазат, галофенозид, гексафлумурон, гекситіазокс, гідраметилнон, імідаклоприд, індоксакарб, інсектицидні мила, ізофенфос, луфенурон, малатіон, метафлумізон, метальдегід, метамідофос, метіадаіон, метіодикарб, метоміл, метопрен, метоксихлор, метоксифенозид, метофлутрин, мілбеціциноним, монокротофос, нікотин, нітенпірам, нітіазин, новалурон, новіфлумурон, оксаміл, паратіон, паратіон-метил, перметрин, форат, фосалон, фосмет, фосфамідон, піримікарб, профенофос, профлутрин, пропаргіт, протрифенбут, піметрозин, пірафлупрол, піретрин, піридабен, піридаліл, пірифлухіназон, пірипрол, пірипроксифен, ротенон, ріанодин, спінеторам, спіносад, спіродиклофен, спіромезифен, спіротетрамат, сульпрофос, тебуфенозид, тебуфенпірад, тефлубензурон, тефлутрин, тербуфос, тетрахлорвінфос, тетраметрин, тіаклоприд, тіаметоксам, тіодикарб, тіосультап-натрій, толфенпірад, тралометрин, триазамат, трихлорфон, трифлумурон, дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis*, ентомопатогенні бактерії, ентомопатогенні віруси та ентомопатогенні гриби.

Визначними є такі інсектициди, як абабектин, ацетаміприд, акрінатрин, амітраз, авермектин, азадирахтин, біфентрин, Збром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-N-[4-ціано-2-метил-6-[(метиламіно)карбоніл]феніл]-1H-піразол-5-карбоксамід, бупрофезин, кадусафос, карбарил, картап, хлорантраніліпрол, хлорфенапір, хлорпіріфос, клотіанідин, цифлутрин, бета-цифлутрин, цигалотрин, гамма-цигалотрин, лямбда-цигалотрин, циперметрин, альфа-циперметрин, дзета-циперметрин, циромазин, дельтаметрин, дільдрин, динотефуран, діофенолан, емабектин, ендосульфат, есфенвалерат, етипрол, етофенпрокс, етоксазол, фенотіокарб, феноксикарб, фенвалерат, фіпроніл, флонікамід, флубендіамід, флуфеноксурон, флувалінат, форметанат, фостіазат, гексафлумурон, гідраметилнон, імідаклоприд, індоксакарб, луфенурон, метафлумізон, метіодикарб, метоміл, метопрен, метоксифенозид, нітенпірам, нітіазин, новалурон, оксаміл, піметрозин, піретрин, піридабен, піридаліл, пірипроксифен, ріанодин, спінеторам, спіносад, спіродиклофен, спіромезифен, спіротетрамат, тебуфенозид, тетраметрин, тіаклоприд, тіаметоксам, тіодикарб, тіосультап-натрій, тралометрин, триазамат, трифлумурон, дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis*, всі штами *Bacillus thuringiensis* та всі штами вірусів *Nucleo polyhydrosis*.

В одному варіанті здійснення біологічні агенти для змішування зі сполуками цього винаходу включають ентомопатогенні бактерії, як-от *Bacillus thuringiensis*, та інкапсульзовані дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis* (напр., Cellcar, MPV, MPVII); ентомопатогенні гриби, як-от грибок зеленої мускардини, та ентомопатогенні (як наявні в природі, так і генетично модифіковані) віруси, в тому числі бакуловірус, нуклеополіедровірус (NPV), як-от нуклеополіедровірус *Helicoverpa zea* (HzNPV), нуклеополіедровірус *Anagrapha falcifera* (AfNPV);

та грануловірус (GV), як-от грануловірус *Cydia pomonella* (CpGV).

Особливе значення мають такі суміші, в яких інший активний інгредієнт для боротьби з безхребетними шкідниками належить до іншого хімічного класу або має іншу ділянку впливу, ніж сполука Формули 1. В певних випадках суміш принаймні з одним активним інгредієнтом для боротьби з безхребетними шкідниками, який має подібний спектр дії, але іншу ділянку впливу, буде особливо сприятливою для керування опірністю. Так, суміш цього винаходу може далі містити біологічно ефективну кількість принаймні одного додаткового активного інгредієнту для боротьби з безхребетними шкідниками, який має подібний спектр дії, але належить до іншого хімічного класу або має іншу ділянку впливу. Ці додаткові біологічно активні сполуки або агенти включають (але не обмежуються ними) модулятори натрієвих каналів, як-от біфентрин, циперметрин, цигалотрин, лямбда-цигалотрин, цифлутрин, бета-цифлутрин, дельтаметрин, димефлутрин, есфенвалерат, фенвалерат, індоксакарб, метофлутрин, профлутрин, піретрин та тралометрин; інгібітори холінестерази, як-от хлорпірифос, метоміл, оксаміл, тіодикарб та триазамат; неонікотиноїди, як-от ацетаміпрід, клотіанідин, динотефуран, імідаклопрід, нітенпірам, нітіазин, тіаклопрід та тіаметоксам; макроциклічні лактони інсектицидної дії, як-от спінеторам, спіносад, абамектин, авермектин та емаектин; антагоністи ГАМК-залежних хлоридних каналів (ГАМК - γ -аміномасляна кислота), як-от авермектин, або блокатори ГАМК-залежних хлоридних каналів, як-от етипрол та фіпроніл; інгібітори синтезу хітину, як-от бупрофезин, циромазин, флуфеноксурон, гексафлумурон, луфенурон, новалурон, новіфлумурон та трифлумурон; імітатори ювенільних гормонів, як-от діофенолан, феноксикарб, метопрен та пірипроксифен; ліганди октопамінових рецепторів, як-от амітраз; інгібітори линяння та агоністи екдизону, як-от азадирахтин, метоксифенозид та тебуфенозид; ліганди ріанодінових рецепторів, як-от ріанодин, діаміди антранілової кислоти, як-от хлорантраніліпрол (див. патент США № U.S. 6747047, публікації згідно з Договором про патентну кооперацію WO 2003/015518 та WO 2004/067528) та флубендіамід (див. патент США № U.S. 6603044); аналоги нерейстоксину, як-от картап; інгібітори мітохондріального електронного транспорту, як-от хлорфенапір, гідраметилнон та піридабен; інгібітори ліпідного біосинтезу, як-от спіродиклофен та спіромезифен; циклодієнові інсектициди, як-от дільдрин або ендосульфат; піретроїди; карбамати; сечовини інсектицидної дії та біологічні агенти, включаючи нуклеополієдровіруси (NPV), штами *Bacillus thuringiensis*, інкапсульовані дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis* та інші наявні в природі або генетично модифіковані інсектицидні віруси.

Подальші приклади біологічно активних сполук або агентів, з якими сполуки цього винаходу можуть бути об'єднані в рецептурі, це: фунгіциди, як-от ацибензолар, альдиморф, аметоктрадин, амисульбром, азаконазол, азоксистробін, беналаксил, беноміл, бентіавалікарб, бентіавалікарб-ізопропіл, біноміал, біфеніл, бітертанол, бластицидинS, бордоська рідина (лужний сульфат міді), боскалід/нікобіфен, бромуконазол, бупіримат, бутіобат, карбоксин, карпропамід, каптафол, каптан, карбендазим, хлоронеб, хлороталоніл, хлосолінат, клотримазол, оксихлорид міді, солі міді, як-от сульфат міді та гідроксид міді, ціазофамід, цифлунамід, цимоксаніл, ципроконазол, ципродиніл, диклофлуанід, диклоцимет, дикломезин, диклоран, діетофенкарб, дифенокконазол, диметоморф, димоксистробін, диніконазол, диніконазолM, динокап, дискостробін, дитіанон, додеморф, додин, еконазол, етаконазол, едифенфос, епоксиконазол, етабоксам, етиримол, етридіазол, фамоксадон, фенамідон, фенаримол, фенбуконазол, фенкарамід, фенфурам, фенгексамід, феноксаніл, фенпіклоніл, фенпропідин, фенпропіморф, фентинацетат, фентингідроксид, фербам, ферфуразоат, феримзон, флуазилам, флудіоксоніл, флуметовер, флуопіколід, флуоксастробін, флухінконазол, флухінконазол, флусилазол, флусульфамід, флутоланіл, флутриафол, фолпет, фосетил-алюміній, фуберидазол, фураксил, фураметаліп, гексаконазол, гімексазол, гуазатин, імазаліл, імібенконазол, іміноктадин, йодикарб, іпконазол, іпробенфос, іпродіон, іпровалікарб, ізоконазол, ізопротіолан, касугаміцин, крезоксим-метил, манкозеб, мандипропамід, манеб, мапаніпірін, мефеноксам, мепроніл, металаксил, метконазол, метасульфокарб, метирам, метоміностробін/феноміностробін, мепаніпірим, метрафенон, міконазол, міклобутаніл, нео-азозин (метанарсенат тривалентного заліза), нуаримол, октилінон, офурац, орисастробін, оксациксил, оксолінова кислота, окспоконазол, оксикарбоксин, паклобутразол, пенконазол, пенцикурон, пенфлуфен, пентіопірад, перфуразоат, фосфонова кислота, фталід, пікобензамід, пікоксистробін, поліоксин, пробеназол, прохлораз, процимідон, пропамокарб, пропамокарб-гідрохлорид, пропіконазол, пропінеб, прохіназид, протіокконазол, піраклостробін, піраметостробін, піраоксистробін, піразофос, пірифенокс, піриметаніл, пірифенокс, піролінтрин, пірохілон, хінконазол, хіноксифен, хінтозен, силтіофам, симеконазол, спіроксамін, стрептоміцин, сірка, тебуконазол, тебуфлорин, техразен, теклофталам, текназен, тетраконазол, тіабендазол, тифлузамід, тіофанат, тіофанат-метил, тирам, тіадиніл, толклофос-метил, толілфлуанід,

триадимефон, триадименол, триаримол, триазоксид, тридеморф, триморфамід, трициклазол, трифлосистробін, трифорін, тритиконазол, уніконазол, валідаміцин, валіфеналат, вінклозолін, зинеб, зирам та зоксамід; нематоциди, як-от альдикарб, іміціяфос, оксаміл та фенаміфос; бактерициди, як-от стрептоміцин; акарициди, як-от амітраз, хінметіонат, хлорбензилат, цигексатин, диклофол, дієнохлор, етоксазол, феназахін, фенбутатин-оксид, фенпропатрин, фенпіроксимат, гекситіазокс, пропаргіт, піридабен та тебуфенпірад.

В певних випадках суміш сполуки цього винаходу з іншими біологічно активними (особливо відносно безхребетних шкідників) речовинами або агентами (тобто активними інгредієнтами) може дати більший, ніж адитивний ефект (тобто синергетичний). Зменшувати кількість активних інгредієнтів, що вивільняються в довкілля при забезпеченні ефективної боротьби зі шкідниками, є завжди бажаним. Коли синергізм активних інгредієнтів боротьби з безхребетними шкідниками має місце при нормах застосування, що забезпечують агрономічно задовільні рівні контролю безхребетних шкідників, такі суміші можуть бути вигідними для зменшення витрат на виробництво сільськогосподарчих культур та скорочення навантаження на середовище.

Сполуки цього винаходу та суміші з ними можуть застосовуватися до генетично модифікованих рослин, що виробляють протеїни, токсичні для безхребетних шкідників (як-от дельта-ендотоксини *Bacillus thuringiensis*). Таке застосування може забезпечити ширший спектр захисту рослин і бути сприятливим для керування опірністю. Ефект екзогенно застосованих сполук цього винаходу, що впливають на безхребетних шкідників, може бути синергетичним з вироблюваними токсичними протеїнами.

Загальні довідники з цих сільськогосподарчих засобів захисту (тобто інсектицидів, фунгіцидів, нематоцидів, акарицидів, гербіцидів та біологічних агентів) включають: The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 та The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Для варіантів здійснення, у яких застосовується одна або більше з цих різних складових, вагове відношення цих різних складових (в цілому) до сполуки Формули 1, як правило, лежить у діапазоні від приблизно 1:3000 до приблизно 3000:1. Особливо важливі вагові відношення від приблизно 1:300 до приблизно 300:1 (наприклад, відношення між приблизно 1:30 та приблизно 30:1). Фахівці в цій області можуть через нескладний експеримент легко визначити біологічно ефективні кількості активного інгредієнта, потрібного для бажаного спектра біологічної активності. Безперечно, включення цих додаткових компонентів може розширити спектр безхребетних шкідників, на яких діятиме суміш, за межі спектру дії однієї лише сполуки Формули 1.

У Таблиці А перелічено окремі комбінації сполуки Формули 1 та інших агентів боротьби з безхребетними шкідниками як ілюстрацію сумішей, композицій та методик цього винаходу. В першому стовпчику Таблиці А наводиться конкретний агент боротьби з безхребетними шкідниками (наприклад, «абамектин» у першому рядку). Другий стовпчик Таблиці А містить шлях дії (якщо він відомий) або хімічний клас агентів боротьби з безхребетними шкідниками. Третій стовпчик Таблиці А містить варіант(и) діапазонів вагового відношення для кількості, у якій агент боротьби з безхребетними шкідниками може бути застосований відносно кількості сполуки Формули 1 (наприклад, «50:1 до 1:50» абамектину відносно сполуки Формули 1 за вагою). Так, наприклад, перший рядок Таблиці А конкретизує, що сполуку Формули 1 разом з абамектином можна застосовувати у ваговому співвідношенні від 50:1 до 1:50. Решту рядків Таблиці А треба тлумачити подібним же чином. Надалі важливо, що в Таблиці А перелічено характерні комбінації сполуки Формули 1 та інших агентів боротьби з безхребетними шкідниками як ілюстрацію сумішей, композицій та методик цього винаходу та включено додаткові варіанти діапазонів вагових співвідношень для рівнів застосування.

Таблиця А

Агент боротьби з безхребетними шкідниками	Шлях дії або хімічний клас	Типове вагове співвідношення
Абамектин	макроциклічні лактони	50:1 до 1:50
Ацетаміприд	неонікотиноїди	150:1 до 1:200
Амітраз	ліганди октопамінових рецепторів	200:1 до 1:100
Авермектин	макроциклічні лактони	50:1 до 1:50
Азадирахтин	агоністи екдизону	100:1 до 1:120
Бета-цифлутрин	модулятори натрієвих каналів	150:1 до 1:200
Біфентрин	модулятори натрієвих каналів	100:1 до 1:10

Таблиця А

Агент боротьби з безхребетними шкідниками	Шлях дії або хімічний клас	Типове вагове співвідношення
Бупрофезин	інгібітори синтезу хітину	500:1 до 1:50
Картап	аналоги нерестоксину	100:1 до 1:200
Хлорантраніліпрол	ліганди ріанодинових рецепторів	100:1 до 1:120
Хлорфенапір	інгібітори мітохондріального електронного транспорту	300:1 до 1:200
Хлорпірифос	інгібітори холінерастери	500:1 до 1:200
Клотіанідин	неонікотиніди	100:1 до 1:400
Цифлутрин	модулятори натрієвих каналів	150:1 до 1:200
Цигалотрин	модулятори натрієвих каналів	150:1 до 1:200
Циперметрин	модулятори натрієвих каналів	150:1 до 1:200
Циромазин	інгібітори синтезу хітину	400:1 до 1:50
Дельтаметрин	модулятори натрієвих каналів	50:1 до 1:400
Дільдрин	циклодієнові інсектициди	200:1 до 1:100
Динотефуран	неонікотиніди	150:1 до 1:200
Діофенолан	інгібітори линяння	150:1 до 1:200
Емаектин	макроциклічні лактони	50:1 до 1:10
Ендосульфат	циклодієнові інсектициди	200:1 до 1:100
Есфенвалерат	модулятори натрієвих каналів	100:1 до 1:400
Етипрол	блокатори ГАМК-залежних хлоридних каналів	200:1 до 1:100
Фенотіокарб		150:1 до 1:200
Феноксикарб	імітатори ювенільних гормонів	500:1 до 1:100
Фенвалерат	модулятори натрієвих каналів	150:1 до 1:200
Фіпроніл	блокатори ГАМК-залежних хлоридних каналів	150:1 до 1:100
Флонікамід		200:1 до 1:100
Флубендіамід	ліганди ріанодинових рецепторів	100:1 до 1:120
Флуфеноксурон	інгібітори синтезу хітину	200:1 до 1:100
Гексафлумурон	інгібітори синтезу хітину	300:1 до 1:50
Гідраметилнон	інгібітори мітохондріального електронного транспорту	150:1 до 1:250
Імідаклопруд	неонікотиніди	1000:1 до 1:1000
Індоксикарб	модулятори натрієвих каналів	200:1 до 1:50
Лямбда-цигалотрин	модулятори натрієвих каналів	50:1 до 1:250
Луфенурон	інгібітори синтезу хітину	500:1 до 1:250
Метафлумізон		200:1 до 1:200
Метоміл	інгібітори холінерастери	500:1 до 1:100
Метопрен	імітатори ювенільних гормонів	500:1 до 1:100
Метоксифенозид	агоністи екдизону	50:1 до 1:50
Нітенпірам	неонікотиніди	150:1 до 1:200
Нітіазин	неонікотиніди	150:1 до 1:200
Новалурон	інгібітори синтезу хітину	500:1 до 1:150
Оксаміл	інгібітори холінерастери	200:1 до 1:200
Піметрозин		200:1 до 1:100
Піретрин	модулятори натрієвих каналів	100:1 до 1:10
Піридабен	інгібітори мітохондріального електронного транспорту	200:1 до 1:100
Піридаліл		200:1 до 1:100
Пірипроксифен	імітатори ювенільних гормонів	500:1 до 1:100
Ріанодин	ліганди ріанодинових рецепторів	100:1 до 1:120
Спінеторам	макроциклічні лактони	150:1 до 1:100
Спіносад	макроциклічні лактони	500:1 до 1:10
Спіродиклофен	інгібітори біосинтезу ліпідів	200:1 до 1:200

Таблиця А

Агент боротьби з безхребетними шкідниками	Шлях дії або хімічний клас	Типове вагове співвідношення
Спіромезифен	інгібітори біосинтезу ліпідів	200:1 до 1:200
Тебуфенозид	агоністи екдизону	500:1 до 1:250
Тіаклоприд	неонікотиніди	100:1 до 1:200
Тіаметоксам	неонікотиніди	1250:1 до 1:1000
Тіодикарб	інгібітори холінергери	500:1 до 1:400
Тіосультап-натрій		150:1 до 1:100
Тралометрин	модулятори натрієвих каналів	150:1 до 1:200
Триазамат	інгібітори холінергери	250:1 до 1:100
Трифлумурон	інгібітори синтезу хітину	200:1 до 1:100
Bacillus thuringiensis	біологічні агенти	50:1 до 1:10
Дельта-ендотоксин Bacillus thuringiensis	біологічні агенти	50:1 до 1:10
NPV (напр., Gemstar)	біологічні агенти	50:1 до 1:10
(a)	ліганди ріанодинових рецепторів	100:1 до 1:120

(a) 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-N-[4-ціано-2-метил-6-[(метиламіно)карбоніл]-феніл]-1H-піразол-5-карбоксамід

Важливою є суміш цього винаходу, в якій принаймні одна додаткова біологічно активна сполука або агент вибрана з агентів для боротьби з безхребетними шкідниками, наведеними в Таблиці А вище.

Вагові відношення сполуки, в тому числі сполуки Формули 1, до додаткового агенту для боротьби з безхребетними шкідниками в типовому випадку лежать між 1000:1 та 1:1000, причому в одному варіанті здійснення - між 500:1 та 1:500, в другому - між 250:1 та 1:200 та ще в одному - між 100:1 та 1:50.

В Таблиці В нижче наведені варіанти окремих сумішей, що містять сполуку Формули 1 та додатковий агент для боротьби з безхребетними шкідниками.

Таблиця В

Сполука №	Суміш №	та	Агент боротьби з безхребетними шкідниками
A-1	1	та	Абамектин
A-2	1	та	Ацетаміприд
A-3	1	та	Амітраз
A-4	1	та	Авермектин
A-5	1	та	Азадирахтин
A-6	1	та	Бета-цифлутрин
A-7	1	та	Біфентрин
A-8	1	та	Бупрофезин
A-9	1	та	Картап
A-10	1	та	Хлорантраніліпрол
A-11	1	та	Хлорфенапір
A-12	1	та	Хлорпірифос
A-13	1	та	Клотіанідин
A-14	1	та	Цифлутрин
A-15	1	та	Цигалотрин
A-16	1	та	Циперметрин
A-17	1	та	Циромазин
A-18	1	та	Дельтаметрин
A-19	1	та	Дільдрин
A-20	1	та	Динотефуран
A-21	1	та	Діофенолан
A-22	1	та	Емаектин
A-23	1	та	Ендосульфат
A-24	1	та	Есфенвалерат

Таблиця В

Сполука №	Суміш №	та	Агент боротьби з безхребетними шкідниками
A-25	1	та	Етипрол
A-26	1	та	Фенотіокарб
A-27	1	та	Феноксикарб
A-28	1	та	Фенвалерат
A-29	1	та	Фіпроніл
A-30	1	та	Флонікамід
A-31	1	та	Флубендіамід
A-32	1	та	Флуфеноксурон
A-33	1	та	Гексафлумурон
A-34	1	та	Гідраметилнон
A-35	1	та	Імідаклоприд
A-36	1	та	Індоксикарб
A-37	1	та	Лямбда-цигалотрин
A-38	1	та	Луфенурон
A-39	1	та	Метафлумізон
A-40	1	та	Метоміл
A-41	1	та	Метопрен
A-42	1	та	Метоксифенозид
A-43	1	та	Нітенпірам
A-44	1	та	Нітіазин
A-45	1	та	Новалурон
A-46	1	та	Оксаміл
A-47	1	та	Піметрозин
A-48	1	та	Піретрин
A-49	1	та	Піридабен
A-50	1	та	Піридаліл
A-51	1	та	Пірипроксифен
A-52	1	та	Ріанодин
A-53	1	та	Спінеторам
A-54	1	та	Спіносад
A-55	1	та	Спіродиклофен
A-56	1	та	Спіромезифен
A-57	1	та	Тебуфенозид
A-58	1	та	Тіаклоприд
A-59	1	та	Тіаметоксам
A-60	1	та	Тіодикарб
A-61	1	та	Тіосультап-натрій
A-62	1	та	Тралометрин
A-63	1	та	Триазамат
A-64	1	та	Трифлумурон
A-65	1	та	Bacillus thuringiensis
A-66	1	та	Дельта-ендотоксин Bacillus thuringiensis
A-67	1	та	NPV (напр., Gemstar)
A-68	1	та	(а)

(а) 3-бром-1-(3-хлор-2-піридиніл)-N-[4-ціано-2-метил-6-[(метиламіно)карбоніл]-феніл]-1H-піразол-5-карбоксамід

Окремі суміші, наведені в таблиці В, типово поєднують сполуку Формули 1 з іншим агентом для боротьби з безхребетними шкідниками в співвідношеннях, конкретизованих у Таблиці А.

Агрономічне застосування

Безхребетних шкідників знешкоджують в агрономічних та неагрономічних ужитках, застосовуючи сполуку цього винаходу, зазвичай у формі суміші, в біологічно ефективній кількості, до середовища шкідників, у тому числі агрономічних та/або неагрономічних уражених локусів (територій), зони, яку треба захистити, або безпосередньо до шкідників, які підлягають

знешкодженню.

Таким чином, цей винахід містить метод боротьби з безхребетними шкідниками в агрономічних та/або неагрономічних ужитках, який полягає в контакті безхребетного шкідника або його доквілля з біологічно ефективною кількістю одного або більше сполук цього винаходу, або з сумішшю, що містить принаймні одну таку сполуку, або сумішшю, що містить принаймні одну таку сполуку та біологічно ефективну кількість принаймні одної додаткової біологічно активної сполуки або агента. Серед прикладів придатних сумішей, що містять сполуку цього винаходу та біологічно ефективну кількість принаймні одної додаткової біологічно активної сполуки або агента, - гранульовані суміші, в яких додаткова активна сполука присутня на той самій гранулі, що й сполука цього винаходу, або на гранулах, окремих від гранул сполуки цього винаходу.

Щоб досягнути контакту зі сполукою або сумішшю цього винаходу для захисту польового збіжжя від безхребетних шкідників, сполуку або суміш зазвичай застосовують до насіння сільськогосподарчих культур перед сівбою, до листя (включаючи власне листя, стебла, квіти, плоди) сільськогосподарчих культур або до ґрунту чи іншого середовища, на якому вони ростуть, перед тим або після того, як культури посіяно.

В одному з варіантів здійснення методом контакту є обприскування. В іншому варіанті здійснення гранульована суміш, що містить сполуку цього винаходу, можна застосувати до листя рослини або до ґрунту. Сполука цього винаходу також може бути ефективно надана до поглинання рослиною шляхом контакту рослини з сумішшю, яка містить сполуку цього винаходу, через просякання ґрунту рідкою композицією, внесення гранульованої композиції до ґрунту, обробку ящиків для розсади або занурюванням саджанців. Важливою є суміш цього винаходу в формі рідкої рецептури для просякання ґрунту. Також важливим є метод знешкодження безхребетних шкідників, який полягає в контакті безхребетного шкідника або його середовища з біологічно ефективною кількістю сполуки цього винаходу або суміші, що містить біологічно ефективну кількість сполуки цього винаходу. Додатково важливим є цей метод, коли середовищем є ґрунт, а суміш застосовується до ґрунту як рецептура для просякання. Додатково важливим є те, що сполуки цього винаходу також ефективні при місцевому застосуванні до враженого шкідниками локусу. Серед інших методів контакту - застосування сполуки або суміші цього винаходу за допомогою безпосереднього або залишкового обприскування, авіаційного обприскування, гелів, нанесення покривного шару на насіння, мікроінкапсуляції, поглинання в масштабі цілого організму, принад, вушних бирок, кульок, туманоутворювачів, фумігантів, аерозолів, пилу та багатьох інших форм і засобів. В одному з варіантів здійснення методом контакту є постійна за розміром гранула, паличка або таблетка добрива, що містить сполуку або суміш цього винаходу. Сполукою цього винаходу можна також просочувати матеріали для створення пристроїв знешкодження безхребетних (наприклад, сітка для комах).

Сполука 1 цього винаходу також корисна в обробці насіння для захисту насіння від безхребетних шкідників. В контексті цього опису і пунктів формули винаходу обробка насіння означає контакт насіння з біологічно ефективною кількістю сполуки цього винаходу, що, як правило, виступає як складова суміші цього винаходу. Ця обробка насіння захищає насіння від безхребетних ґрунтових шкідників і назагал може також захищати коріння та інші частини рослин, що перебувають у контакті з ґрунтом паростка, який розвивається при пророщуванні насіння. Обробка насіння може також забезпечити захист листя шляхом перенесення сполуки цього винаходу або другого активного інгредієнту всередині рослини, що розвивається. Обробка насіння може бути застосована до всіх типів насіння, в тому числі того, з якого проростатимуть рослини, генетично модифіковані з метою отримання спеціалізованих особливостей. Серед показових прикладів - рослини, що виробляють протеїни, токсичні для безхребетних шкідників, як-от токсин *Bacillus thuringiensis*, або забезпечують стійкість до гербіцидів, як-от гліфосатацетилтрансфераза, яка забезпечує опірність до гліфосату.

Одним з методів обробки насіння є обприскування або запорошення насіння сполукою цього винаходу (тобто рецептурною сумішшю) перед засівом насіння. Суміші, укладені для обробки насіння, переважно містять плівкоутворювач або адгезивний агент. Таким чином, типовою є суміш цього винаходу для нанесення покривного шару на насіння, яка містить біологічно ефективну кількість сполуки Формули 1 та плівкоутворювач або адгезивний агент. Насіння можна покрити, розприскуючи концентрат текучої суспензії безпосередньо на розсипаний шар насіння і потім висушуючи насіння. У іншому варіанті здійснення на насіння можна розприскувати інші типи рецептур, як-от змочувані порошки, розчини, суспензії, емульсії, емульсифіковані концентрати та емульсії у воді. Цей процес особливо корисний для нанесення покривного шару на насіння. Фахівцям у даній області доступні різні прилади та процеси для

нанесення покривного шару. Серед придатних процесів - ті, що наведені в: P. Kusters et al., Seed Treatment: Progress and Prospects, 1994 BCPC Mongraph No. 57 та літературі, яка там цитується.

Оброблене насіння в типовому випадку містить сполуку цього винаходу в кількості від приблизно 0,1 г до 1 кг на 100 кг насіння (тобто від приблизно 0,0001 до 1 % від ваги насіння до обробки). Текуча суспензія, укладена для обробки насіння, в типовому випадку містить від приблизно 0,5 до приблизно 70 % активного інгредієнту, від приблизно 0,5 до приблизно 30 % адгезиву, що утворює плівку, від приблизно 0,5 до приблизно 20 % диспергатора, від 0 до приблизно 5 % загущувача, від 0 до приблизно 5 % пігменту та/або барвника, від 0 до приблизно 2 % піногасника, від 0 до приблизно 1 % консерванту та від 0 до приблизно 75 % леткого рідкого розчинника.

Сполука 1 цього винаходу може бути впроваджена до суміші-принади, яку споживають безхребетні шкідники, або використана в таких пристроях, як-от пастка, батарея з принадами тощо. Така суміш-принада може бути в формі гранул, що містять: (a) активні інгредієнти, а саме біологічно ефективну кількість сполуки Формули 1, Ноксид або його сіль; (b) один або більше харчових матеріалів; факультативно (c) аттрактант та факультативно (d) один або більше зволожувачів. Важливими є гранули або суміші-принади, що містять приблизно 0,001-5 % активних інгредієнтів, близько 40-99 % харчового матеріалу та/або аттрактанту та факультативно близько 0,05-10 % зволожувачів, які ефективні в захисті від ґрунтових безхребетних шкідників при дуже низьких нормах застосування, особливо при дозах активного інгредієнту, які летальні при прийомі їжі радше, ніж при поверховому контакті. Деякі харчові матеріали можуть виступати як у ролі джерела харчування, так і аттрактанту. Харчові матеріали включають вуглеводи, білки та ліпіди. Прикладами харчових матеріалів є рослинне борошно, цукор, крохмалі, тваринний жир, рослинна олія, екстракт дріжджів та тверді речовини молока. Прикладами аттрактантів є одоранти та ароматизатори, як-от екстракти плодів та рослин, парфуми або інші тваринні або рослинні компоненти, феромони або інші агенти, відомі як приваблювачі намічених безхребетних шкідників. Прикладами зволожувачів, тобто речовин, що затримують вологу, є гліколи та інші багатоатомні спирти, гліцерин та сорбіт. Важливою є суміш-принада (і метод, що використовує таку суміш-принаду), яку вживають для боротьби з принаймні одним безхребетним шкідником, вибраним з групи, що складається з мурах, термітів та тарганів. Пристрій для знешкодження безхребетних шкідників може включати в себе цю принаду-суміш та корпус, пристосований для того, щоб вмістити принаду-суміш, причому корпус має принаймні один отвір такого розміру, який дозволяє безхребетному шкідникові пройти крізь отвір так, щоб безхребетний шкідник міг отримати доступ до суміші-принади ззовні корпусу, і при тому корпус додатково пристосований до розміщення на або поблизу місця потенційної або відомої активності безхребетних шкідників.

Сполука 1 цього винаходу може застосовуватися без інших допоміжних засобів, але частіше вживатимуться рецептури, що містять один або більше активних інгредієнтів з придатними носіями, розріджувачами та поверхнево-активними речовинами і, можливо, в суміші з поживою - залежно від передбаченого кінцевого вжитку. Один з методів застосування включає розприскування водної дисперсії або розчину в рафінованій олії сполуки цього винаходу. Суміші з оліями для обприскування, концентрація олії для обприскування, поширювальні клейові речовини, допоміжні засоби, інші розчинники та синергісти, як-от піперонілбутоксид, часто-густо підвищують ефективність сполуки. Для неагрономічного вжитку такі обприскувальні суміші можуть поширюватися з обприскувальних контейнерів, як-от балон, пляшка або інша посуда, або за допомогою помпи, або випусканням їх з посудини під тиском, наприклад, з балону підвищеного тиску для розприскування аерозолів. Такі суміші для обприскування можуть мати різноманітні форми, наприклад, спреї, тумани, піни, дими або щільні тумани. Такі розприскувальні суміші, відповідно, можуть далі містити пропеленти, агенти піноутворення і т.д. відповідно до можливої потреби. Важливою є розприскувальна суміш, що містить біологічно ефективну кількість сполуки або суміші цього винаходу та носій. В одному з варіантів здійснення така розприскувальна суміш містить біологічно ефективну кількість сполуки або суміші цього винаходу та пропелент. Характерні пропеленти включають наступні сполуки (але не обмежені ними): метан, етан, пропан, бутан, ізобутан, бутен, пентан, ізопентан, неопентан, пентен, фторовані вуглеводні, хлорфторкарбони, диметиловий ефір та суміші перелічених. Важливою є розприскувальна суміш (та метод застосування такої розприскувальної суміші вивільненням її з розприскувального контейнеру) для захисту принаймні від одного безхребетного шкідника, вибраного з групи, до якої входять комарі, мошки, жигалки, гедзі роду Chrysops, гедзі родини Tabanidae, оси, оси родин Vespula та Dolichovespula, шершні, іксодові кліщі, павуки, мурахи, гнус та подібні, в тому числі індивідуально або в різних комбінаціях.

Неагрономічне та ветеринарне використання

Неагрономічне використання відноситься до боротьби з безхребетними шкідниками в інших місцях, ніж лани сільськогосподарчих культур. Неагрономічні використання цих сполук та сумішей включають у себе боротьбу з безхребетними шкідниками в запасах збіжжя, бобових та інших продуктів, а також у текстилі, як-от одяг та килими. Неагрономічне використання цих сполук та сумішей також включає боротьбу з безхребетними шкідниками в декоративних рослинах, лісах, у дворах, вздовж доріг і залізничних смуг відчуження та на дернових просторах, як-от галявини, гольфові поля та пасовиська. Неагрономічні використання цих сполук та сумішей також включають боротьбу з безхребетними шкідниками в будинках та інших будівлях, в яких можуть перебувати люди та/або хатні, свійські тварини, тварини з великих ферм, зоопарків або інші. Неагрономічні використання цих сполук та сумішей також включають боротьбу з такими шкідниками, як терміти, які можуть пошкоджувати деревину або інші будівельні матеріали, використовувані в спорудах.

Неагрономічні використання цієї Сполуки 1 та сумішей також включають захист людського та тваринного здоров'я шляхом знешкодження безхребетних шкідників, які є паразитами або переносниками інфекційних хвороб. Знешкодження паразитів тварин включає знешкодження зовнішніх паразитів, що паразитують на поверхні тіла тварини-хазяїна (наприклад, плечах, пахах, животі, внутрішніх частинах стегон), та внутрішніх паразитів, що паразитують всередині тіла тварини-хазяїна (наприклад, у шлунку, кишках, легенях, венах, під шкірою, у лімфатичній тканині). Зовнішні шкідники-паразити або переносники хвороб включають, наприклад, кліщів-тромбікулідів, іксодових кліщів, вошей, комарів, мух, кліщів та бліх. Внутрішні паразити включають серцевих хробаків, нематод та гельмінтів. Сполуки та суміші цього винаходу особливо придатні для боротьби з зовнішніми паразитами або шкідниками-переносниками хвороб. Сполука 1 та суміші цього винаходу придатні для системного та/або несистемного контролю інвазії або інфекції паразитами на тваринах.

Сполука 1 та суміші цього винаходу придатні для боротьби з паразитами, що перебувають на тваринах, включаючи диких, худобу та сільськогосподарчих робочих тварин, як-от велика рогата худоба, вівці, кози, коні, свині, віслюки, верблюди, буйволи, кролі, кури, індики, качки, гуси та бджоли (наприклад, ті, яких вигодовують задля м'яса, молока, масла, яєць, хутра, шкіри, пір'я та/або вовни). Завдяки боротьбі з паразитами зменшуються смертність та скорочення продуктивності (відносно м'яса, молока, вовни, шкіри, яєць, меду і т.д.), так що застосування суміші, що включає сполуку цього винаходу, робить тваринництво економічнішим та простішим.

Сполука 1 та суміші цього винаходу особливо придатні для боротьби з паразитами, які перебувають на свійських та хатніх тваринах (наприклад, собаки, коти, ручні птахи та акваріумні риби), дослідних та експериментальних тваринах (наприклад, хом'яки, свійські кавії, пацюки та миші), так само як і тваринах, утримуваних в межах/для зоопарків, середовищ природного (дикого) проживання та/або цирків.

У варіанті здійснення цього винаходу тварина є переважно хребетна, а ще переважніше - ссавець, птах або риба. В окремому варіанті здійснення тварина є ссавцем (включаючи людиноподібних мавп, як-от люди). Інші ссавці включають приматів (наприклад, мавп), бикових (наприклад, воли або молочні корови), свиневих (наприклад, кабани або свині), козових (наприклад, кози або вівці), коневих (наприклад, коні), псових (наприклад, собаки), котових (наприклад, свійські коти), верблюдів, оленів, віслюків, буйволів, антилоп, кролів та гризунів (наприклад, свійські кавії, білки, пацюки, миші, піщанки та хом'яки). До птахів відносяться Anatidae (лебеді, качки та гуси), Columbidae (наприклад, горлиці та голуби), Phasianidae (наприклад, куріпки, рябчики та індики), Thesienidae (наприклад, свійські кури), Psittacines (наприклад, довгохвості папуги, ари та папуги), перната дичина та страусоподібні (наприклад, страуси).

Птахи, яких можна лікувати або захищати винайденими сполуками, можуть бути пов'язані або з промисловим, або з непромисловим птахівництвом. Вони включають Anatidae, як-от лебеді, качки та гуси, Columbidae, як-от горлиці та свійські голуби, Phasianidae, як-от куріпки, рябчики та індики, Thesienidae, як-от свійські кури, та Psittacines, як-от довгохвості папуги, ари та папуги, що їх розводять як хатніх улюбленців або для продажу колекціонерам, між іншим.

Для цілей цього винаходу термін «риба» буде розумітися з включенням без обмежень групи риб Teleostei, тобто костистих риб. Як ряд Salmoniformes (який включає родину Salmonidae, лососевих), так і ряд Perciformes (який включає родину Centrarchidae, вухаті окуні) містяться в групі Teleostei. Прикладами риб-потенційних одержувачів серед інших є Salmonidae, Serranidae, Sparidae, Cichlidae та Centrarchidae.

Як передбачається, інші тварини також одержуватимуть користь з винайдених методів, включаючи сумчастих (як-от кенгуру), рептилій (як-от вирощуваних на фермах черепах) та

інших економічно важливих свійських тварин, для яких винайдені методи є безпечними та ефективними в лікуванні або запобіганні паразитарній інфекції або інвазії.

Шкідники/паразити здоров'я тварин

Приклади безхребетних паразитів, на яких впливає введення паразитоцидно ефективної кількості сполуки цього винаходу тварині, яка має бути захищена, включають ектопаразитів (членистоногі, кліщі тощо) та ендopазитів (гельмінти, наприклад, нематоди, трематоди, цестоди, акантоцефали і т.д.).

Хвороба або група хвороб, яку загально описують як гельмінтоз, обумовлена інфекцією тварини-хазяїна паразитичними червами, відомими як гельмінти. Мається на увазі, що термін «гельмінти» включає нематод, трематод, цестод та акантоцефалів. Гельмінтоз - поширена й серйозна економічна проблема для одомашнених тварин, як-от свині, вівці, коні, велика рогата худоба, кози, собаки, коти та свійська птиця.

Серед гельмінтів група червів, які зветься нематодами, викликає широко розповсюджені та часом серйозні інфекції в різних видах тварин. Нематоди, щодо яких передбачається, що на них впливатимуть сполуки цього винаходу та винайдені методи, включають, без обмежень, наступні роди: *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Dioctophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllbothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* та *Wuchereria*.

З названих вище найбільш поширені роди нематод, що інфікують вищезгаданих тварин, це: *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* та *Parascaris*. Деякі з них, як-от *Nematodirus*, *Cooperia* та *Oesophagostomum*, вражають в першу чергу кишковий тракт, у той час як інші, як-от *Haemonchus* та *Ostertagia*, переважають у шлунку, а інші, як-от *Dictyocaulus*, знаходяться в легенях. Ще інші паразити можуть дислокуватися в інших тканинах, як-от серце та кровоносні судини, підшкірні та лімфатичні тканини та подібне.

Трематоди, щодо яких передбачається, що на них впливатимуть Сполука 1 цього винаходу та винайдені методи, включають, без обмежень, наступні роди: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* та *Schistosoma*.

Цестоди, щодо яких передбачається, що на них впливатимуть Сполука 1 цього винаходу та винайдені методи, включають, без обмежень, наступні роди: *Diphyllbothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* та *Taenia*.

Найбільш поширеними родами паразитів шлунково-кишкового тракту людей є *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* та *Enterobius*. Інші значущі з точки зору медицини роди паразитів, які можна знайти в крові або інших тканинах та органах поза шлунково-кишковим трактом, це філяріальні черви, як-от *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* та *Loa*, а також *Dracunculus* та позакишкові стадії кишкових червів *Strongyloides* та *Trichinella*.

Численні інші роди та види гельмінтів відомі фахівцям і також, як передбачається, викликані ними гельмінтози лікуватимуться сполуками цього винаходу. Вони з великою детальністю перелічені в: *Textbook of Veterinary Clinical Parasitology*, том 1, *Helminths*, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; *Helminths, Arthropods and Protozoa*, (6th Edition of Monnig 's Veterinary Helminthology and Entomology), E. J. L. Soulsby, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

Також передбачається, що винайдена сполука ефективна проти багатьох ектопаразитів тварин, наприклад, членистоногих ектопаразитів ссавців та птахів, хоча також визнається, що деякі членистоногі можуть бути також і ендopазитами.

Таким чином, шкідники-комахи та кліщі включають, наприклад, кусючих комах, як-от мухи та комарі, свербуни, іксодові кліщі, воші, блохи, клопи, паразитичні личинки та подібне.

Дорослі особини мух включають, наприклад, малу коров'ячу жигалку, або *Haematobia irritans*, гедзя, або *Tabanus* spp., жигалку осінню, або *Stomoxys calcitrans*, мошку, або *Simulium* spp., оленячого гедзя, або *Chrysops* spp., овечого рунця, або *Melophagus ovinus*, муху цеце, або *Glossina* spp. Паразитичні личинки мух включають, наприклад, носоглоткового гедзя (*Oestrus ovis* та *Cuterebra* spp.), синю м'ясну муху, або *Phaenicia* spp., м'ясну муху, або *Cochliomyia hominivorax*, підшкірного гедзя, або *Hypoderma* spp., падлову муху та *Gastrophilus* коней. Комарі включають, наприклад, *Culex* spp., *Anopheles* spp. та *Aedes* spp.

Кліщі включають *Mesostigmata* spp., наприклад, мезостигматид, як-от курячий кліщ, *Dermanyssus gallinae*; коростяних свербунів, як-от *Sarcoptidae* spp., наприклад, *Sarcoptes*

scabiei; шкіроїдів, як-от *Psoroptidae* spp., в тому числі *Chorioptes bovis* та *Psoroptes ovis*; кліщів-тромбікулідів, наприклад, *Trombiculidae* spp., наприклад, північноамериканський тромбікулід, *Trombicula alfreddugesi*.

Іксодові кліщі включають, наприклад, м'якотілих кліщів, в тому числі *Argasidae* spp., наприклад, *Argas* spp. та *Ornithodoros* spp.; твердотілих кліщів, в тому числі *Ixodidae* spp., наприклад, *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* та *Boophilus* spp.

Воші включають, наприклад, сосучих вошей, наприклад, *Menopon* spp. та *Bovicola* spp.; кусючих вошей, наприклад *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. та *Solenopotes* spp.

Блохи включають, наприклад, *Ctenocephalides* spp., як-от собача блоха (*Ctenocephalides canis*) та котяча блоха (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., як-от східна пацюкова блоха (*Xenopsylla cheopis*), та *Pulex* spp., як-от людська блоха (*Pulex irritans*).

Клопи (блощиці) включають, наприклад, *Cimicidae* або, наприклад, ліжкову блощицю (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp., в тому числі триатомових клопів, також відомих як поцілункові клопи; наприклад, *Rhodnius prolixus* та *Triatoma* spp.

В цілому мухи, блохи, воші, комарі, гнус, кліщі, іксодові кліщі та гельмінти спричиняють величезні втрати серед худоби та хатніх тварин-компаньйонів. Членистоногі паразити також створюють прикрість людям та можуть переносити хвороботворні організми в людей та тваринах.

Численні інші членистоногі шкідники та ектопаразити відомі цій галузі знання, і Сполука 1 цього винаходу може, як передбачається, слугувати засобом проти них. Вони з великими подробицями перелічені в: *Medical and Veterinary Entomology*, D. S. Kettle, John Wiley & Sons, New York and Toronto; *Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology*, R. O. Drummand, J. E. George, та S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

Також передбачається, що Сполука 1 та суміші цього винаходу можуть бути ефективними проти багатьох найпростіших ендopазитів тварин, в тому числі наведених у Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

Типові одноклітинні паразити та пов'язані з ними людські хвороби

Тип	Підтип	Характерні роди	Людська хвороба або розлад
<i>Sarcomastigophora</i> (з джгутиками, псевдоподіями або і з тими, й з тими)	<i>Mastigophora</i> (джгутикові)	Лейшманії	Внутрішня, шкірна та слизово-шкірна інфекція
		<i>Trypanosoma</i>	Сонна хвороба
			Хвороба Шагаса
		<i>Giardia</i> (лямблії)	Діарея
		Трихомонади	Вагініт
	<i>Sarcodina</i> (псевдоподії)	<i>Entamoeba</i>	Дизентерія, абсцес печінки
		<i>Dientamoeba</i>	Коліт
		<i>Naegleria</i> та <i>Acanthamoeba</i>	Виразки центральної нервової системи та рогівки
		<i>Babesia</i>	Піроплазмоз
<i>Apicomplexa</i> (апикальний комплекс)		<i>Plasmodium</i>	Малярія
		<i>Isospora</i>	Діарея
		<i>Sarcocystis</i>	Діарея
		<i>Cryptosporidium</i>	Діарея
		<i>Toxoplasma</i>	Токсоплазмоз
		<i>Eimeria</i>	Курячий кокцидіоз
<i>Microspora</i>		<i>Enterocytozoon</i>	Діарея
<i>Ciliophora</i> (з війками)		<i>Balantidium</i>	Дизентерія
Некласифіковані		<i>Pneumocystis</i>	Пневмонія

Зокрема, Сполука 1 цього винаходу ефективна проти ектопаразитів, у тому числі: мух, як-от *Haematobia* (*Lyperosia*) *irritans* (мала коров'яча жигалка), *Stomoxys calcitrans* (жигалка осіння),

Simulium spp. (мошка), *Glossina* spp. (муха цеце), *Hydrotaea irritans* (зубоніжка), *Musca autumnalis* (муха-корівниця), *Musca domestica* (хатня муха), *Morellia simplex* (потова муха), *Tabanus* spp. (гедзі), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (зелена падальна муха), *Calliphora* spp. (м'ясна муха), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (носоглотковий гедзь),
 5 *Culicoides* spp. (мокреці), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus instestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* та *Gastrophilus nasalis*; вошей, як-от *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* та *Trichodectes canis*; овечі кліщі, як-от *Melophagus ovinus*; кліщі, як-от *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. та
 10 *Otodectes cyanotis* (вушні кліщі); іксодові кліщі, як-от *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp. та *Haemaphysalis* spp., та блохи, як-от *Ctenocephalides felis* (котяча блоха) та *Ctenocephalides canis* (собача блоха).

Суміші для ветеринарії

Біологічно активна Сполука 1 або агенти, корисні в сумішах цього винаходу, включають
 15 фосфорорганічні пестициди. Цей клас пестицидів має дуже широкий спектр дії у функції інсектицидів, а в окремих випадках - протигельмінтну дію. Серед фосфорорганічних пестицидів, наприклад, дикротофос, тербуфос, диметоат, діазинон, дисульфотон, трихлорфон, азинфосметил, хлорпірифос, малатіон, оксидеметон-метил, метамідофос, ацефат, етилпаратіон, метилпаратіон, мевінфос, форат, карбофентіон та фосалон. Також передбачається включити
 20 комбінації винайдених методів та сполук з пестицидами типу карбаматів, у тому числі, наприклад, карбарилом, карбофураном, альдикарбом, молінатом, метомілом, карбофураном тощо, а також комбінації з пестицидами хлорорганічного типу. Далі передбачається включити комбінації з біологічними пестицидами, в тому числі репелентами, піретринами (а також їхніми синтетичними варіаціями, наприклад, алетрином, резметрином, перметрином, тралометрином)
 25 та нікотинном, який часто застосовують як акарицид. Інші комбінації, що передбачаються - це комбінації з різноманітними пестицидами, в тому числі: *Bacillus thuringiensis*, хлорбензилат, формамідини (наприклад, амітраз), сполуки міді (наприклад, гідроксид міді та сульфат-гідроксихлорид міді), цифлутрин, циперметрин, дикофол, ендосульфат, есенфенвалерат, фенвалерат, лямбда-цигалотрин, метоксихлор та сірка.

Важливими є додаткові біологічно активні сполуки або агенти, відібрані з відомих у галузі антигельмінтиків, як-от, наприклад, авермектини (наприклад, івермектин, моксидектин, мільбемицин), бензімідазоли (наприклад, альбендазол, триклабендазол), саліциланіліди (наприклад, клозантел, оксиклозанід), заміщені феноли (наприклад, нітроксиніл), піримідини (наприклад, пірантел), імідазотіазоли (наприклад, левамизол) та празіквантел.

35 Інші біологічно активні сполуки або агенти, корисні в сумішах цього винаходу, можна вибрати зсеред регуляторів росту комах (IGR) та аналогів ювенільних гормонів (JHA), як-от дифлубензурон, трифлумурон, флуазурон, циромазин, метопрен тощо, тим самим забезпечуючи як початковий, так і довготерміновий контроль за паразитами (на всіх стадіях розвитку комах, включаючи яйця) на тварині, яку охороняють, так само як і в довколишньому
 40 середовищі цієї тварини.

Заслужують на увагу біологічно активні сполуки або агенти, корисні в сумішах цього винаходу, вибрані зсеред антипаразитарного класу авермектинових сполук. Як зазначено вище, авермектинова родина сполук - це низка дуже сильнодіючих антипаразитарних реагентів, про які відомо, що вони корисні проти широкого спектру ендопаразитів та ектопаразитів ссавців.

45 Найбільшу серед цих сполук перевагу для використання в сфері цього винаходу має івермектин. Івермектин - це напівсинтетичне похідне авермектину, що зазвичай виробляється як суміш принаймні 80 % 22,23-дигідроавермектину B_{1a} та менш ніж 20 % 22,23-дигідроавермектину B_{1b} . Івермектин описано в патенті США № U.S. 4199569.

Абамектин - це авермектин, який описано як авермектин B_{1a}/B_{1b} в патенті США № U.S. 4310519. Абамектин містить принаймні 80 % авермектину B_{1a} та не більш 20 % авермектину B_{1b} .

Іншим пріоритетним авермектином є дорамектин, також відомий як 25-циклогексилавермектин B_1 . Структуру та синтез дорамектину описано в патенті США № U.S. 5089480.

55 Іншим пріоритетним авермектином є моксидектин. Моксидектин, також відомий як LL-F28249 альфа, відомий з патенту США № U.S. 4916154.

Іншим пріоритетним авермектином є селамектин. Селамектин - це моносахарид 25-циклогексил-25-де(1метилпропіл)-5-дезоксид-22,23-дигідро-5-(гідроксиіміно)-авермектину B_1 .

Мільбемицин, або B41, - це речовина, яку виділено з ферментаційного бульйону штаму
 60 *Streptomyces*, який виробляє мільбемицин. Мікроорганізм, умови ферментації та процедури

виділення повніше описано в патентах США № U.S. 3950360 та № U.S. 3984564.

Емаектин (4"-дезоксид-4"-епі-метиламіноавермектин В₁), який можна приготувати, як описано в патентах США № U.S. 5288710 та № U.S. 5399717, є сумішшю двох гомологів, 4"-дезоксид-4"-епі-метиламіноавермектину В_{1а} та 4"-дезоксид-4"-епі-метиламіноавермектину В_{1б}. Використовують переважно сіль емаектину. Без обмежень приклади солей емаектину, які можна використати в цьому винаході, описано в патенті США № U.S. 5288710, наприклад, солі, утворені з бензойною кислотою, з заміщеною бензойною кислотою, бензолсульфоною кислотою, цитриною кислотою, фосфорною кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою тощо. Найпоширенішою сіллю емаектину, використаною в цьому винаході, є бензоат емаектину.

Еприномектин відомий у хімії як 4"епі-ацетиламіно-4"-дезоксидавермектин В₁. Еприномектин було спеціально розроблено для використання серед усіх класів та вікових груп худоби. Це був перший авермектин, який продемонстрував активність широкого спектру як проти ендопаразитів, так і проти ектопаразитів, одночасно залишаючи мінімальні рештки в м'ясі та молоці. В нього є додаткова перевага: він дуже сильнодіючий при місцевому застосуванні.

Суміш цього винаходу факультативно може містити комбінацію одної або більше з наступних антипаразитарних сполук: імідазо[1,2-b]піридазинові сполуки, як описано в патентній заявці США № U.S. 11/019597, зареєстрованій 22 грудня 2004 р.; 1(4-моно- та дигалометилсульфонілфеніл)-2-ацетиламіно-3-фторпропаноліві сполуки, як описано в патентній заявці США № U.S. 11/018156, зареєстрованій 21 грудня 2004 р.; похідні трифторметансульфонанілідоксимоного ефіру, як описано в патентній заявці США № 11/231423, зареєстрованій 21 вересня 2005 р.; та н[(фенілокси)феніл]-1,1,1-трифторметансульфонамід та похідні н[(фенілсульфаніл)феніл]-1,1,1-трифторметансульфонамід, як описано в тимчасовій заявці США № 60/688898, зареєстрованій 9 червня 2005 р.

Суміші цього винаходу далі можуть також містити один з флукицидів (протитрематодних препаратів). Серед придатних флукицидів, наприклад, триклабендазол, фенбендазол, альбендазол, клорсулон та оксбендазол. Буде враховано, що вищенаведені суміші можуть далі включати суміші антибіотиків, антипаразитарних та протитрематодних активних сполук.

На додаток до вищеназваних сумішей також передбачається забезпечити комбінування винайдених методів та сполук, як тут описано, з іншими ветеринарними ліками, як-от мікроелементи, протизапалювальні, протиінфекційні, гормональні, дерматологічні препарати, в тому числі антисептики та дезінфекційні засоби, та імунобіологічні агенти, як-от вакцини та антисироватки для запобігання хворобам.

Наприклад, такі протиінфекційні засоби включають один або більше антибіотиків, які факультативно вводяться разом у процесі лікування, використовуючи винайдені сполуки або методи, наприклад, у комбінованій суміші та/або в окремих дозованих формах. Відомі в галузі антибіотики, придатні для цієї мети, включають, наприклад, наведені нижче.

Одним з корисних антибіотиків є флорфенікол, також відомий як D(трео)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-2-дихлорацетамідо-3-фтор-1-пропанол. Інша пріоритетна антибіотична сполука - це D(трео)-1-(4-метилсульфонілфеніл)-2-дифторацетамідо-3-фтор-1-пропанол. Іншим корисним антибіотиком є тіамфенікол. Процеси виробництва цих антибіотичних сполук та проміжні продукти, корисні в таких процесах, описано в патентах США №№ U.S. 4311857; U.S. 4582918; U.S. 4973750; U.S. 4876352; U.S. 5227494; U.S. 4743700; U.S. 5 567844; U.S. 5105009; U.S. 5382673; U.S. 5352832 та U.S. 5663361. Було описано інші аналоги та/або проліки флорфеніколу, і такі аналоги також можна використати в сумішах та методах цього винаходу (див., наприклад, публікацію патентної заявки США № U.S. 2004/0082553 та патентну заявку США № U.S. 11/016794).

Іншою корисною антибіотичною сполукою є тильмікозин. Тильмікозин - це макролідний антибіотик, який хімічно визначається як 20-дигідро-20-дезоксид-20-(цис-3,5-диметилпіперидин-1-іл)-десмікозин і який, як відомо, описаний в патенті США № U.S. 4820695.

Іншим корисним антибіотиком для використання в цьому винаході є тулатроміцин. Тулатроміцин можна ідентифікувати як 1окса-6-азациклопентадекан-15-он, 13-[(2,6-дидезокси-3-С-метил-3-О-метил-4-С-[(пропіламіно)метил]-альфа-L-рибо-гексапіранозил]окси]-2-етил-3,4,10-тригідрокси-3,5,8,10,12,14-гексаметил-11-[[3,4,6-тридезоксид-3-(диметиламіно)-бета-D-ксило-гексапіранозил]окси], (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). Тулатроміцин можна приготувати у відповідності до процедур, викладених у патентній публікації США № 2003/0064939 А1.

Серед подальших антибіотиків для використання в цьому винаході - цефалоспорини, як-от, наприклад, цефтіофур, цефхіном і т.д. Концентрація цефалоспорину в рецептурі цього

винаходу факультативно варіює між приблизно 1 мг/мл та 500 мг/мл.

Серед інших корисних антибіотиків - фторхіноліни, як-от, наприклад, енрофлосаксин, данофлосаксин, дифлосаксин, орбіфлосаксин та марбофлосаксин. У випадку енрофлосаксину його можна вживати в концентраціях приблизно 100 мг/мл. Данофлосаксин може бути присутній у концентраціях приблизно 180 мг/мл.

Інші корисні макролідні антибіотики включають сполуки з класу кетолідів або, вужче, азалідів. Такі сполуки описано, наприклад, у патентах США №№ U.S. 6514945, U.S. 6472371, U.S. 6270768, U.S. 6437151, U.S. 6271255, U.S. 6239112, U.S. 5958888, U.S. 6339063 та U.S. 6054434.

Інші корисні антибіотики включають тетрацикліни, зокрема хлортетрациклін та окситетрациклін. Інші антибіотики можуть включати β-лактами, як-от пеніциліни, наприклад, пеніцилін, ампіцилін, амоксицилін, або комбінацію амоксициліну з клавулановою кислотою чи іншим інгібітором бета-лактамази.

Ветеринарні рецептури/застосування

Неагрономічне застосування в ветеринарному секторі здійснюється загальноприйнятими способами, як-от ентеральним введенням в формі, наприклад, таблеток, капсул, напоїв, просочувальних препаратів, гранулятів, паст, болюсів, годувальних процедур або супозиторіїв; або парентеральним введенням, як-от ін'єкціями (включаючи внутрішньом'язові, підшкірні, внутрішньовенні, внутрішньочеревні) або імплантами; введенням через ніс; місцевим введенням, наприклад, у формі занурювання, обприскування, омивання, покривання порошком або прикладання до малої ділянки тіла тварини, та за допомогою таких предметів, як нашійники, вушні бирки, хвостові пов'язки, пов'язки на кінцівки або недоуздки, які містять сполуки або суміші цього винаходу.

Сполука 1 цього винаходу або придатна комбінація із цією сполукою може застосовуватися безпосередньо щодо тварини та/або опосередковано шляхом дії на локальне середовище, в якому тварина живе (як-от підстилка, стійло або подібне). Пряме застосування включає контакт шкіри, хутра або пір'я тварини зі сполукою або годування чи ін'єкції для введення сполуки до організму тварини.

Сполука 1 цього винаходу може застосовуватися у формі контрольованого вивільнення, наприклад, у підшкірній рецептурі повільного вивільнення або у формі пристрою контрольованого вивільнення, зафіксованого на тварини, як-от протиблошиний нашійник. Нашійники для контрольованого вивільнення інсектицидного агента для довготривалого захисту хатніх тварин проти бліх відомі в галузі та описані, наприклад, патентами США №№ U.S. 3852416, U.S. 4224901, U.S. 5555848 та U.S. 5184573.

Зазвичай антипаразитарна композиція цього винаходу містить суміш сполуки Формули 1 з одним або більше фармацевтично або ветеринарно прийнятним носієм, що містить наповнювачі та допоміжні речовини, вибрані відповідно до гаданого шляху вживання (наприклад, орального, місцевого або парентерального введення, як-от ін'єкція) та згідно зі стандартною практикою. Додатково обирається прийнятний носій на основі сумісності з одним або більше активними інгредієнтами суміші, включаючи такі міркування, як стійкість відносно рН та вмісту вологи. Таким чином, береться до уваги суміш для захисту тварини від безхребетних паразитів, яка включає антипаразитарно ефективну кількість сполуки цього винаходу та принаймні один носій.

Для парентерального введення, включаючи внутрішньовенні, внутрішньом'язові та підшкірні ін'єкції, сполука цього винаходу може входити до рецептури суспензії, розчину або емульсії в олійних або водяних розріджувачах та може містити допоміжні засоби, як-от суспензуючі, стабілізуючі та/або диспергуючі агенти. Сполуки цього винаходу можуть також входити до рецептур для струминних ін'єкцій та безперервних інфузій. Фармацевтичні композиції для ін'єкцій включають водні розчини водорозчинних форм активних інгредієнтів (наприклад, сіль активної сполуки), бажано в фізіологічно сумісних буферах, що містять інші наповнювачі та допоміжні речовини, які відомі з фармацевтичної галузі. Додатково можуть бути приготовані суспензії активної сполуки в ліпофільному розріджувачі. Придатні ліпофільні розріджувачі включають жирні олії, як-от кунжутну олію, синтетичні естери жирних кислот, як-от етилолеат та тригліцериди, або такі матеріали, як ліпосоми. Водні суспензії для ін'єкцій можуть містити речовини, що збільшують в'язкість суспензії, як-от натрій-карбоксиметилцелюлозу, сорбіт або декстран. Рецептури для ін'єкцій можуть бути представлені в однодозовій формі, наприклад, в ампулах, або в багатодозових контейнерах. В інших варіантах здійснення активний інгредієнт може бути в формі порошку для розріджування придатним розріджувачем, наприклад, стерильною, вільною від пірогенів водою, перед використанням.

На додаток до препаратів, описаних вище, Сполука 1 цього винаходу також може входити

до складу композицій як депо препарат. Такі препарати тривалої дії можуть бути введені шляхом імплантації (наприклад, підшкірно або внутрішньом'язово) або внутрішньом'язової або підшкірної ін'єкції. Для такого шляху введення Сполуку 1 цього винаходу можна скомпонувати з придатними полімерними або гідрофобними матеріалами (як варіант, в емульсії з фармакологічно прийнятними маслами), з іонообмінними смолами, або як помірно розчинні похідні, такі як, без обмежень, помірно розчинна сіль.

Для введення шляхом інгаляції Сполука 1 цього винаходу може бути доставлена у формі аерозолі з використанням балону з надлишковим тиском або розпилювача та придатного пропелента, наприклад, без обмеження, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану або діоксиду вуглецю. У випадку аерозолі під тиском дозування можна регулювати за допомогою клапану, що постачатиме відведену кількість. Капсули і патрони, наприклад, з желатину, які застосовуються в інгаляторах або інжекторах, можна приготувати з порошкової суміші сполуки і придатної порошкової основи, наприклад, лактози або крохмалю.

Було виявлено, що Сполука 1 цього винаходу має сприятливі фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості, що забезпечують системну доступність від перорального введення та прийому всередину з їжею. Тому після прийому їжі твариною антипаразитарні ефективні концентрації сполук винаходу в крові захищають оброблених тварин від кровосисних шкідників, таких як бліх, кліщів і вошей. Тому слід зауважити, що суміш для захисту тварин від безхребетних паразитів у формі для перорального введення на додаток до антипаразитарної ефективної кількості сполуки винаходу містить один чи кілька носіїв, обраних з в'язучих речовин і наповнювачів, придатних для перорального введення, і носіїв концентрату корму.

Для перорального введення у формі розчинів (найбільш доступний для поглинання форми), емульсій, суспензій, паст, гелів, капсул, таблеток, болюсів, порошоків, гранул, брикетів, що утримуються в рубці, їстівних/питних брикетів і брикетів для лизання, сполука цього винаходу може бути скомпонована з в'язучими речовинами/наповнювачами, відомими в даній області і придатними для композицій для перорального введення, такими як цукор і похідні цукру (наприклад, лактоза, сахароза, маніт, сорбіт), крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, пшеничний крохмаль, рисовий крохмаль, картопляний крохмаль), целюлоза та її похідні (наприклад, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, етилгідроксицелюлоза), похідні білків (наприклад, зеїн, желатин) і синтетичні полімери (наприклад, полівініловий спирт, полівінілпіролідон). При бажанні можна додати мастильні матеріали (наприклад, стеарат магнію), розпушувачі (наприклад, зшитий полівінілпіролідон, агар, альгінову кислоту) та барвники або пігменти. Для забезпечення контакту суміші з ротовою порожниною і її утрудненого виштовхування пасту і гелі часто також містять клейкі речовини (наприклад, камедь, альгінову кислоту, бентоніт, целюлоза, ксантанова смола, колоїдний алюмосилікат магнію).

Якщо антипаразитарні суміші виготовляються у формі харчового концентрату, то зазвичай носій вибирається серед високопродуктивних кормів, кормових зернових або білкових концентратів. Такий харчовий концентрат, що містить суміш, на додаток до антипаразитарних активних інгредієнтів може містити добавки для росту чи зміцнення здоров'я тварин, поліпшення якості м'яса тварин для забою або інші добавки, корисні для тваринництва. Ці добавки можуть включати в себе, наприклад, вітаміни, антибіотики, хіміотерапевтичні, бактеріостатичні, фунгістатичні, кокцидіостатичні препарати та гормони.

Сполука Формули 1 також може бути скомпонована у вигляді ректальних композицій, таких як супозиторії або клізми, з використанням, наприклад, звичайних супозиторних основ, таких як масло какао або інші гліцериди.

Препарати для місцевого застосування, як правило, випускаються у формі порошку, крему, суспензії, спрею, емульсії, піни, пасту, аерозолі, мазі, мастила або гелю. Більш типовим для місцевого застосування є водорозчинний розчин, що може перебувати у формі концентрату, який необхідно розбавити перед використанням. Антипаразитарні суміші, що придатні для місцевого введення, зазвичай містять сполуку цього винаходу і один або більшу кількість носіїв, придатних для місцевого застосування. При місцевому застосуванні антипаразитарної суміші на тілі тварини у вигляді лінії або плями (наприклад, обробка «нанесенням плям») активний інгредієнт мігрує по поверхні тварини, щоб покрити всю або майже всю зовнішню поверхню. В результаті оброблена тварина повністю захищена від безхребетних шкідників, які живляться через епідерміс тварин, таких як кліщі, блохи та воші. Тому препарати для місцевого застосування часто містять щонайменше один органічний розчинник для полегшення транспортування активних інгредієнтів по шкірі та/або проникнення в епідерміс тварин. Носії таких препаратів включають в себе пропіленгліколь, парафіни, ароматичні вуглеводні, складні ефіри, як-от ізопропілміристант, гліколеві ефіри, спирти, як-от етанол, н-пропанол, 2-

октилдодеканол або олеїловий спирт; розчини складних ефірів монокарбонових кислот, як-от ізопропілмірикат, ізопропілпальмітат, щавлевий ефір лауринової кислоти, олеїловий ефір олеїнової кислоти, дециловий ефір олеїнової кислоти, гексиллаурат, олеїлолеат, децилолеат, складні ефіри насичених жирних спиртів капронової кислоти з довжиною ланцюга C_{12} - C_{18} ;

5 розчини складних ефірів дикарбонових кислот, як-от дибутилфталат, диізопропіловий ізофталат, диізопропіловий ефір адипінової кислоти, ди-н-бутиловий ефір адипінової кислоти або розчини складних ефірів аліфатичних кислот, наприклад, гліколі. Перевагою стане присутність інгібітора кристалізації або диспергатора, що використовується в фармацевтичній або косметичній промисловості.

10 Для контролю паразитів у тварин сільськогосподарського призначення може бути виготовлений Пур-он препарат (препарат для безперервної подачі). Пур-он препарати цього винаходу можуть перебувати у формі рідини, порошку, емульсії, піни, пасти, аерозолу, мазі, медичного мастила або гелю. Як правило, Пур-он препарат є рідиною. Ці Пур-он препарати можуть ефективно застосовуватися для овець, великої рогатої худоби, кіз, інших жуйних тварин,

15 верблюжних, свиней та коней. Як правило, Пур-он препарати застосовуються шляхом нанесення одної або декількох ліній або плям на дорсальну середню лінію (спину) або на плече тварини. Більш типовим є заливання препарату вздовж хребта по спині тварини. Також препарат може наноситись на тварин іншими традиційними методами, в тому числі протиранням принаймні невеликої площі тварини просоченим матеріалом або нанесенням з використанням комерційно

20 доступного аплікатора, за допомогою шприца, шляхом розпилення або за допомогою розпилюючої насадки. Пур-он препарати включають в себе носій, а також можуть включати в себе один або кілька додаткових інгредієнтів. Придатними додатковими інгредієнтами можуть бути стабілізатори, такі як антиоксиданти, розповсюджувачі, консерванти, підсилювачі адгезії, активні солюбілізатори, такі як олеїнова кислота, модифікатори в'язкості, УФ-блокатори або

25 поглиначі і барвники. В ці препарати також можуть бути включені поверхнево-активні речовини, в тому числі аніонні, катіонні, неіонні і амфолітні поверхнево-активні речовини.

Препарати даного винаходу зазвичай включають в себе антиоксиданти, такі як БГТ (бутильований гідрокситолуол). Зазвичай кількість антиоксиданта складає 0,1-5 % (ваг./об.). Деякі препарати для розчинення активної речовини вимагають застосування солюбілізаторів,

30 таких як олеїнова кислота, особливо, якщо використовується спіносад. Загальними розповсюджувачами, що використовуються в цих Пур-он препаратах, є: ізопропілмірикат, ізопропілпальмітат, складні ефіри насичених жирних спиртів каприлової/капринової кислот C_{12} - C_{18} , олеїнова кислота, олеїловий ефір, етилолеат, тригліцериди, силіконові масла і дифенілметил. Пур-он препарати даного винаходу отримують у відповідності з відомими методами. Якщо Пур-он препарат є розчином, паразитицид/інсектицид змішують з носієм або розріджувачем при нагріванні і перемішуванні там, де це необхідно. Допоміжні або додаткові інгредієнти можуть бути додані у суміш активної речовини і носія, або вони можуть бути змішані з активним агентом перед додаванням до носія. Якщо Пур-он препарат являє собою емульсію або суспензію, ці препарати так само отримують, використовуючи відомі методи.

40 Щодо гідрофобних фармацевтичних сполук можуть бути використані інші системи доставки. Ліпосоми і емульсії є добре відомими прикладами засобів доставки або носіїв для гідрофобних ліків. Додатково, в разі потреби можуть використовуватися органічні розчинники, такі як диметилсульфоксид.

При агрономічному застосуванні норма витрати, необхідна для ефективного контролю («біологічно активна кількість»), буде залежати від таких факторів, як вид безхребетних, які підлягають контролю, життєвий цикл шкідника, стадії життя, розмір шкідника, місце розташування, пора року, культура або тварина-хазяїн, харчова поведінка, шлюбна поведінка, вологість навколишнього середовища, температура тощо. При нормальних обставинах для боротьби зі шкідниками в агрономічних екосистемах достатньо норми витрати від 0,01 до 2 кг

50 активних інгредієнтів в розрахунку на гектар, але може статися, що буде достатньо лише 0,0001 кг/га або може знадобитися цілих 8 кг/га. При неагрономічному застосуванні ефективні норми використання коливатимуться приблизно від 1,0 до 50 мг/квадратний метр, але так само може статися, що буде достатньо лише 0,1 мг/квадратний метр або може знадобитися цілих 150 мг/кв.м. Фахівці у даній області можуть легко визначити біологічно ефективну кількість, необхідну для досягнення бажаного рівня контролю за безхребетними шкідниками.

55 В цілому для ветеринарного застосування сполуку Формули 1 вводять в антипаразитарній кількості, ефективній для тварин, які повинні бути захищені від безхребетних паразитів. Антипаразитарна ефективна кількість являє собою кількість активного інгредієнта, необхідну для досягнення видимого ефекту зниження виникнення або активності безхребетних паразитів, проти яких направлена обробка. Фахівці в даній області оцінять, що для різних сполук і

60

композицій цього винаходу ефективна антипаразитарна доза може варіюватися в залежності від бажаного антипаразитарного ефекту і тривалості дії, цільових видів безхребетних шкідників і тварин, що підлягають захисту, способу застосування тощо. Кількість, необхідну для досягнення конкретного результату, можна визначити за допомогою простого експерименту.

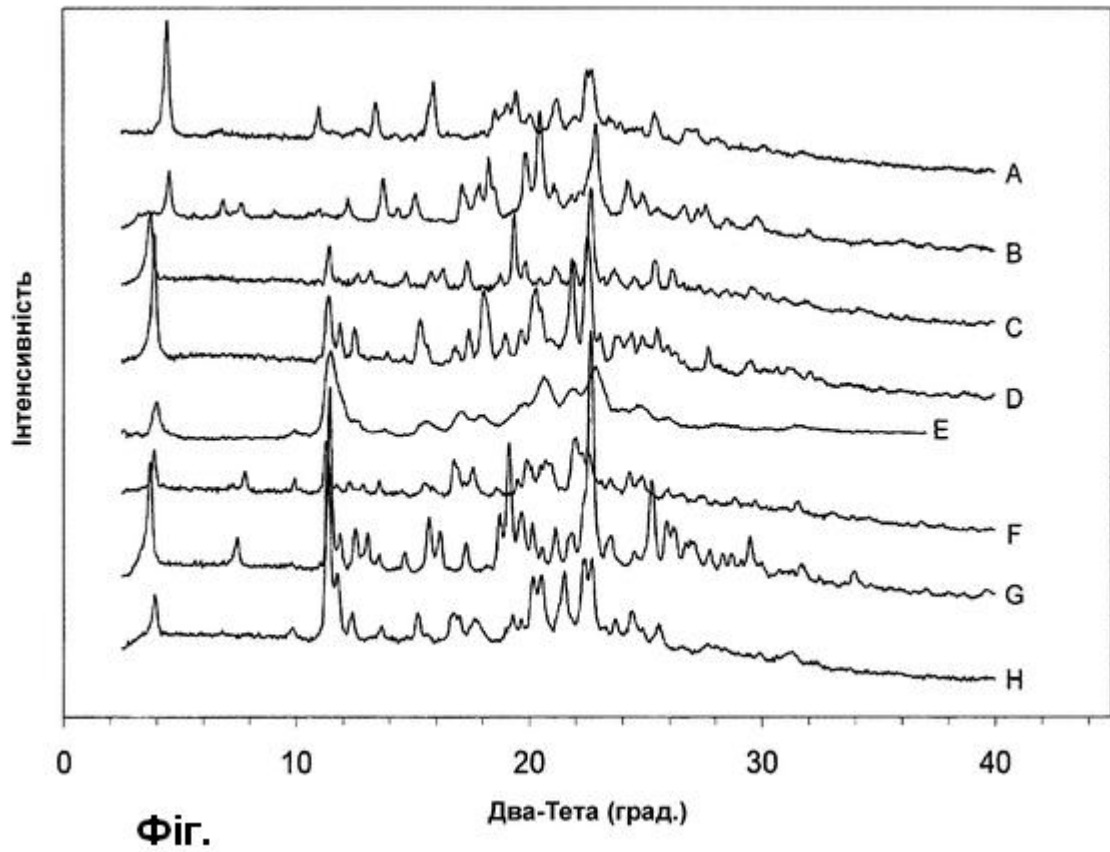
- 5 При пероральному введенні для теплокровних тварин добова доза Сполуки 1 цього винаходу зазвичай становить приблизно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг, частіше від приблизно 0,5 мг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла тварини. Для місцевого введення (наприклад, нанесення на шкіру) травильні розчини та спреї зазвичай містять від приблизно 0,00005 % до приблизно 0,5 %, частіше від приблизно 0,00001 % до приблизно 0,3 %
- 10 Сполуки 1 цього винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 15 1. Кристалічний поліморф 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)феніл]-4,5-дигідро-5-(трифторметил)-3-ізоксазоліл]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]етил]-1-нафталінкарбоксаміду, що позначається як Форма В та на рентгенограмі рентгенівської порошкової дифрактометрії характеризується щонайменше 2 θ -кутами відображення

2 θ
17,433
18,586
20,207
20,791
21,41
22,112
23,182
24,567
27,844

- 20 2. Суміш, що містить поліморфну Форму В за п. 1 та принаймні один додатковий компонент, вибраний з групи, що складається з поверхнево-активних речовин, твердих та рідких розріджувачів, причому вказана суміш може далі містити принаймні ще одну біологічно активну сполуку або реагент.
3. Суміш для захисту тварин від безхребетних паразитів, що містить антипаразитарно ефективну кількість поліморфу Форми В за п. 1 і щонайменше один носій.
4. Суміш за п. 3 в лікарській формі для перорального введення.
- 25 5. Спосіб боротьби з безхребетними шкідниками, в якому піддають контакту безхребетних шкідників або їхнє оточення з біологічно ефективною кількістю поліморфу Форми В за п. 1.
6. Спосіб за п. 5, в якому оточенням є рослина.
7. Спосіб за п. 5, з якому оточенням є тварина.



Комп'ютерна верстка А. Крулевський

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