



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77411 (13) C2

(51) МПК (2006)
C07D 277/20 (2006.01)
A01N 53/00
A61K 9/08
A61K 31/215 (2006.01)
A61K 31/426
A61K 31/44
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/53
A61K 31/535
A61K 47/02
A61K 47/10
A61K 47/12
A61K 47/22
A61P 33/14 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
C07D 277/32 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

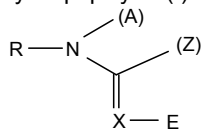
ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПАРАЗИТИЦИДНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ДЕРМАЛЬНОГО НАНЕСЕННЯ НА ТВАРИН

1

2

(21) 20031110065
(22) 02.04.2002
(24) 15.12.2006
(86) РСТ/ЕР02/03619, 02.04.2002
(31) 101 17 676.7
(32) 09.04.2001
(33) DE
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.
(72) Сірінян Кіркор, TR, Дорн Хуберт, DE, Гільгес Мартін, DE, Хансен Олаф, DE
(73) БАЕР ХЕЛСКЕР АГ, DE
(56) EP 0 682 869, A1, 22.11.1995
FR 2 784 011, A1, 07.04.2000
WO 9617520, A1, 13.06.1996
WO 0243494, A, 06.06.2002
(57) 1. Паразитицидний засіб, який відрізняється тим, що містить:
а) 35-60 мас. % перметрину,
б) 2,5-12,5 мас. % імідаклоприду або його аналога сполуки формули (I)



(I)

в якій
R означає водень, в разі необхідності заміщені залишки групи ацил, алкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероарилалкіл;
А означає монофункціональну групу з ряду водень, ацил, алкіл, арил або біфункціональну групу, зв'язану із залишком Z;
Е означає електроноакцепторний залишок;
Х означає залишки -CH= або =N-, причому залишок -CH= замість атома Н може бути зв'язаний із залишком Z;
Z означає монофункціональну групу з ряду алкіл, -O-R, -S-R,



або біфункціональну групу, зв'язану із залишком А або Х,
в) 27,5-62,5 мас. % N-метилпіролідону.
2. Паразитицидний засіб за п.1, який відрізняється тим, що додатково містить:
г) до 5 мас. % води,
д) до 0,5 мас. % фенольних антиоксидантів,
е) до 0,5 мас. % органічних кислот.

(13) C2

(11) 77411

(19) UA

3. Паразитицидний засіб за п.1, який **відрізняється** тим, що додатково містить

є) 2,5-10 мас. % співрозчинника.

Даний винахід стосується нових рідких композицій для дермального нанесення, які переносяться шкірою та містять перметрин та агоністи або антагоністи нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів комах для боротьби з паразитуючими комахами у тварин.

Застосування композицій, що містять перметрин, (3-феноксифеніл) метил 3-(2,2-дихлороетеніл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат [CAS, 52645-53-1] для боротьби з паразитуючими комахами у тварин, є відомим [VVO, 95/17090; JP, 07247203; EP, 567368, A; EP, 461962, A; US, 5236954; US, 5074252].

Агоністи або антагоністи нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів комах відомі, наприклад, з європейських публікацій [EP, 464830; EP, 428941; EP, 425978; EP, 386565; EP, 383091; EP, 375907; EP, 364844; EP, 315826; EP, 259738; EP, 254859; EP, 235725; EP, 212600; EP, 192060; EP, 163855; EP, 154178; EP, 136636; EP, 303570; EP, 302833; EP, 306696; EP, 189972; EP, 455000; EP, 135956; EP, 471372; EP, 302389], німецьких публікацій [DE, 3639877; DE, 3712307], японських публікацій [JP, 03220176; JP, 02207083; JP, 63307857; JP, 63287764; JP, 03246283; JP, 049371; JP, 03279359; JP, 03255072], американських заявках [US, 5034524; US, 4948798; US, 4918086; US, 5039686; US, 5034404], заявок PCT [WO, 91/17659; WO, 92/4965], французьких заявок [FR, 2611114], бразильських заявок [BR, 8803621]. Застосування на уражені ділянки композицій, що містять агоністи або антагоністи нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів комах для боротьби з паразитуючими комахами у тварин також відоме [WO, 98/27817; EP, 682869, A; EP, 0976328].

В рівні техніки описані також комбінації перметрину з агоністами або антагоністами нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів комах для боротьби з паразитами [CN, 1245637; WO, 00/54591; US, 6080796; EP, 981955, A; US, 6033731; JP, 07089803].

Недолік композиції на основі перметрину, що наносять на уражені ділянки, полягає в її обмеженій ефективності у боротьбі з кліщами та блохами.

Композиції, що наносять на уражені ділянки, на основі агоністів або антагоністів нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів, як правило, проявляють дуже високу ефективність у боротьбі з блохами. Але їх недолік полягає в тому, що вони є неефективними у боротьбі з кліщами.

Відомі до цього часу композиції, які містять перметрин та агоністи або антагоністи нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів, на жаль не досить придатні для боротьби з паразитами у тварин, зокрема у малих тварин. Вони вимагають використання активної речовини у великих кількос-

тях та в багатьох випадках подразнюють шкіру. Перметрин є сильно апротонною сполукою, в той час як агоністи та антагоністи нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів, зокрема аналоги імідаклоприду, є протонними сполуками. Тому нелегко виявилось одержати рідкі композиції для термального нанесення, які б містили обидві активні речовини та мали такі властивості:

гарна розчинність активних речовин;

гарна переносність шкірою;

незначна токсичність;

незначне проникнення в шкіру (оскільки активні речовини переважно повинні проявляти несистематичний вплив);

висока ефективність.

Тому до цього часу з метою успішної боротьби з кліщами та блохами необхідно було двічі обробляти тварин описаною вище композицією, що наносять на уражені ділянки. З економічних та екологічних причин бажано замінити ці композиції такими, які добре переносяться шкірою та є нетоксичними, а також при невеликому об'ємі нанесення, наприклад, 0,1мл на 1,0кг ваги тіла тварини, характеризуються довготривалим впливом від щонайменше трьох до чотирьох тижнів, передусім при боротьбі з кліщами та блохами. Крім того така композиція повинна добре зберігатися в усіх кліматичних зонах, зазвичай щонайменше протягом трьох років, наприклад, в первинних тюбиках.

Тому задача даного винаходу полягає у одержанні нешкідливої для шкіри та для навколишнього середовища композиції для термального нанесення, яка містить перметрин та агоністи або антагоністи нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів комах, зручної у використанні та ефективною у боротьбі з паразитуючими комахами, зокрема з кліщами та блохами.

Ця задача згідно з винаходом вирішується наступним чином:

Даний винахід стосується

1. Засобів, які містять, мас. %:

активної речовини перметрину 35-60;

імідаклоприду або його аналогу 2,5-12,5;

N-метилпіролідону 27,5-62,5;

води 0-5;

фенольних антиоксидантів 0-0,5;

органічних кислот 0-0,5.

Дані а масових процентах стосуються загальної ваги.

Згідно з винаходом препарати представлені зазвичай у рідкій формі, вони придатні для термального нанесення, зокрема як композиції, що наносять на уражені ділянки лиття.

Згідно з винаходом ефективність препаратів, що містять перметрин у комбінації з імідаклопридом або його аналогом, для боротьби з ектопаразитами зазвичай є вищою, ніж ефективність окре-

мих компонентів. Тому завдяки використанню цих препаратів кількість використовуваної активної речовини можна зменшувати, а довготривалість дії - збільшувати. Їх використання надає економічні та екологічні переваги.

Препарати згідно з винаходом переважно застосовуються у боротьбі з паразитами. Паразитами є:

3 ряду воші, наприклад, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.;

3 ряду пухойди, наприклад, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.;

3 ряду двокрили, наприклад, *Aedes* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haemato-bosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmomyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomya* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfartia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oesteromyia* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippo-bosca* spp..

3 ряду блохи, наприклад, *Ctenocephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp..

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

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

3 ряду тромбидіформних кліщів, наприклад, *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp., *Acarus* spp., *Myocoptes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Neoknemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Lamino-siotes* spp..

Препарати згідно з винаходом застосовуються зокрема для боротьби з ектопаразитами, переважно з кліщами та/або блохами, у тварин, зокрема у теплокровних тварин. Переважно препарати згідно з винаходом застосовуються на малих тваринах. До малих тварин тут, зокрема, відносять собак, котів та інших теплокровних тварин, які за розміром не більші, ніж собака. Особливо переважно препарати згідно з винаходом застосовуються на собаках та котках.

Оскільки тварини, оброблені даними препаратами, певну кількість застосовуваного препарату, як правило, розповсюджують у своєму оточення, наприклад, шляхом тертя або викачування у бруді, дія препарату згідно з винаходом розповсюджується не лише безпосередньо на тварину, але й у відповідній кількості на оточення.

Для одержання рідких композицій згідно з винаходом можуть застосовуватись всі звичайні суміші ізомерів активної речовини перметрин. Переважна суміш ізомерів складається з, мас. %:

цис-перметрину 35-45;

транс-перметрину 55-65.
Особливо переважна суміш ізомерів складається з, мас. %:

цис-перметрину 37,5-42,5;

транс-перметрину 57,5-62,5.

Вміст перметрину у препараті згідно з винаходом можна варіювати в діапазоні 35-60 мас. %. Переважно вміст перметрину у препараті згідно з винаходом становить 45-60 мас. %, особливо переважно - 47,5-55 мас. %.

Вміст імідаклоприду або його аналогу також можна варіювати у діапазоні від 2,5-12,5 мас. %, причому переважно їх вміст становить 5,0-10,0 мас. %. Особливо переважно вміст імідаклоприду або його аналогу у препаратах згідно з винаходом становить 7,5-10 мас. %. Описані вище композиції можуть звичайно містити й інші активні речовини, їх прикладами можуть бути інгібітори росту та синергісти пірипроксифен {2-[1-метил-2-(4-феноксифенокси)етокси]піридини [CAS, 95737-68-1], метопрен (E,E)-1-метилетил-11-метокси-3,7,11-триметил-2,4-додекадієноати [CAS, 40596-69-8] та трифлумурон {2-хлоро-М-[[[4-(трифторметокси)феніл]аміно]карбоніл]бензаміди [CAS, 64628-44-0]}.

Агоністами або антагоністами нікотинергічних ацетилхінолінових рецепторів комах є переважно аналоги імідаклоприду.

Аналогами імідаклоприду є сполуки формули (I)



де:

R - водень, в разі необхідності заміщені залишки групи ацил, алкіл, арил, аралкіл, гетероарил або гетероарилалкіл;

A - монофункціональна група з ряду водень, ацил, алкіл, арил або біфункціональну групу, зв'язану із залишком Z;

E - електроніоакцепторний залишок;

X - залишки -CH= або =N-, причому залишок -CH= замість атома Н може бути зв'язаний із залишком Z;

Z - моно функціональна група з ряду алкіл, -O-R, -S-R



або біфункціональну групу, зв'язану із залишком A або X.

Особливу перевагу надають сполукам формули (I), в якій залишки мають такі значення:

R означає водень, а також необов'язково заміщені залишки з ряду ацил, алкіл, арил, аралкіл, гетероарил, гетероарилалкіл.

Як залишки бацилу використовують формалін, алкіл карбоніл, арилкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, (алкіл-)-(арил-)-фосфорил, які можуть бути заміщені.

Як алкіл використовують C₁₋₁₀-алкіл, зокрема C₁₋₄-алкіл, в окремих випадках метил, етил, і-

пропіл, втор.- або трет.-бутил, які можуть бути заміщені.

Як арил використовують феніл, нафтил, зокрема феніл.

Як ар алкіл використовують фенілметил, фенілетил.

Як гетероарил використовують гетероарил, який містить до 10 кільцевих атомів та N, O, S, зокрема N як гетероатом. В окремих випадках використовують тіоніл, фурил, тiazоліл, імідазоліл, піридин, бензтіазоліл.

Як гетероарилалкіл використовують гетероарилметил, гетероарилетил, який містить до 6 кільцевих атомів та N, O, S, зокрема N як гетероатом.

Як замісники використовують, наприклад, та переважно такі сполуки:

Алкіл, який містить переважно 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю, наприклад, метил, етил, н- та і-пропіл та н-, і- та м-бутил; алкокси, що містить переважно 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю, наприклад, метокси, етокси, н- та і-пропілокси та н-, і- та м-бутилокси; алкілтіо, який переважно містить 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю, наприклад, метилтіо, етилтіо, н- та і-пропілтіо та н-, і- та м-бутилтіо; галоген алкіл, який містить переважно 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю та переважно 1-5, зокрема 1-3 атоми галогену, причому атоми галогену є однаковими або різними, як атоми галогену використовують переважно фтор, хлор або бром, зокрема фтор, наприклад, трифторметил; гідрокси; галоген, переважно фтор, хлор, бром та йод, зокрема фтор, хлор та бром; ціано; нітро; аміно; моноалкіл- та діалкіламіно, що містить переважно 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю на кожен алкілну групу, наприклад, метиламіно, метилетил-аміно, н- та і-пропіламіно та метил-н-бутиламіно; карбоксил; карбалкокси, що містить переважно 2-4, зокрема 2 або 3 атоми вуглецю, наприклад, карбометокси та карбоетокси; сульфо(-SO₃H); алкілсульфоніл, що містить переважно 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю, наприклад, метилсульфоніл та етилсульфоніл; арилсульфоніл, що містить переважно 6 або 10 атомів арилвуглецю, наприклад, фенілсульфоніл, а також гетероариламіно та гетероарилалкіламіно, наприклад, хлорпіридиламіно та хлорпіридилметиламіно.

А особливо переважно означає водень, а також, в разі необхідності, заміщені залишки з ряду ацил, алкіл, арил, які переважно мають значення, наведені для R. Крім того А означає біфункціональні групи, наприклад, в разі необхідності, заміщений алкілен, що містить 1-4, зокрема 1-2 атоми вуглецю, причому як замісники використовують наведені вище замісники та причому алкіленові групи можуть бути перервані гетероатомами з ряду N, O, S.

А та Z разом з атомами, з якими вони зв'язані, можуть означати насичене або ненасичене гетероциклічне кільце. Гетероциклічне кільце може крім того містити 1 або 2 однакових або різних гетероатомів та/або гетерогрупи. Як гетероатоми переважно використовують кисень, сірку або азот, а як гетеро групи - N-алкіл, причому алкіл N-

алкільної групи переважно містить 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю. Як алкіл використовують метил, етил, н- та і-пропіл та н-, і- та м-бутил. Гетероциклічне кільце містить 5-7, переважно 5 або 6 кільцевих членів.

Прикладом гетероциклічного кільця є піролідон, піперидин, піперазин, гексаметиленімін, гексагідро-1,3,5-триазин, морфолін, які, в разі необхідності, переважно можуть бути заміщені метилом.

Е означає електроноакцепторний залишок, зокрема NO₂, CN, галогеналкілкарбоніл, як, наприклад, 1,5-галоген-C₁₋₄-карбоніл, зокрема COCF₃.

X означає -CH= або -N=

Z означає заміщені, в разі необхідності, залишки, наприклад, алкіл, -OR, -SR, -NRR, причому R та замісники переважно мають наведені вище значення.

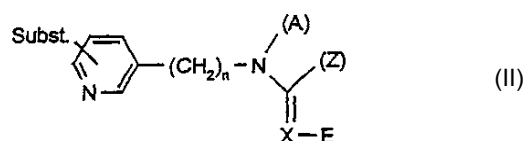
Z крім зазначеного вище кільця, разом з атомом, з яким він зв'язаний, та разом із залишком



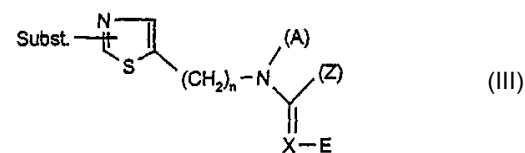
у положенні X може утворювати насичене або ненасичене гетероциклічне кільце. Гетероциклічне кільце може також містити 1 або 2 однакових або різних гетероатомів та/або гетерогрупи. Гетероатомами є переважно кисень, сірка або азот, а гетеро групами - N-алкіл, причому алкільна або N-алкільна група містить переважно 1-4, зокрема 1 або 2 атоми вуглецю. Як алкіл використовують метил, етил, н- та і-пропіл та н-, і- та м-бутил. Гетероциклічне кільце містить 5-7, переважно 5 або 6 кільцевих членів.

Прикладами гетероциклічного кільця є піролідин, піперидин, піперазин, гексаметиленімін, морфолін та N-метилпіперазин.

Найбільш переважними сполуками, які застосовуються згідно з винаходом, є сполуки загальної формули (II)



та формули (III):



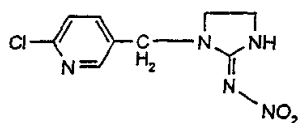
де:

n - означає 1 або 2;

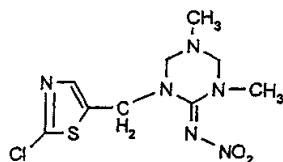
Subst. - означає один з наведених вище замісників, зокрема галоген, найбільш переважно хлор;

A, Z, X, E - мають наведені вище значення.

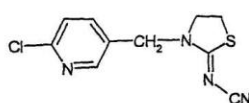
Зокрема найбільш переважно використовують наведені нижче сполуки (імідаклоприд та його аналоги):



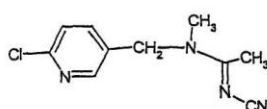
Імідаклоприд



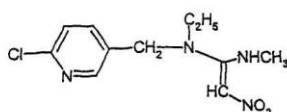
AKD 1022



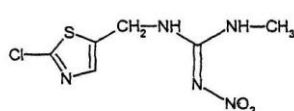
Тіаклоприд



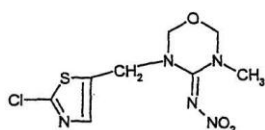
Ацетаміприд



Ti 304



Ti 435



Тіаметоксам

Кількість N-метилпіролідону може варіюватися у межах 27,5-62,5 мас. %, переважно від 35 до 50 мас. %, особливо переважно від 40 до 45 мас. %.

Кількість застосовуваних антиоксидантів може широко варіюватися в межах 0-0,5 мас. %, переважно 0,05-0,55 мас. %. Для одержання сполук згідно з винаходом використовують антиоксиданти особливо переважно в кількості 0,05-0,15 мас. %. Використовуються будь-які антиоксиданти, перевагу надають фенольним антиоксидантам, таким як, наприклад, бутилгідрокситолуол, бутилгідроксіанізол, токоферол.

Кількість застосовуваної органічної кислоти може варіюватися в межах від 0 до 0,5 мас. %,

переважно 0,05-0,25 мас. %. Для одержання речовин згідно з винаходом використовують 0,05-0,15 мас. %. Придатними для застосування у сполуках згідно з винаходом є всі фармацевтично прийнятні органічні солі, такі як, наприклад, лимонна кислота, винна кислота, молочна кислота, бурштинова кислота та яблучна кислота. Особливу перевагу надають лимонній та яблучній кислоті, найбільшу перевагу - лимонній кислоті. Їх кількість може широко варіюватися в межах 0,05-0,25 мас. %, особливо переважно від 0,075 до 0,15 мас. %.

Кількість співрозчинника може варіюватися в межах 2,5-10 мас. %, переважно від 2,5 до 7,5 мас. %, особливо переважно 3,5-6,0 мас. %.

Як співрозчинники використовують органічні розчинники з температурою кипіння $>80^{\circ}\text{C}$ та температурою спалаху $>75^{\circ}\text{C}$. Переважно співрозчинники сприяють розтіканню засобу згідно з винаходом, наприклад, аліфатичні, а також ароматичні спирти з вищою температурою кипіння, аліфатичні поліетери, аліфатичні та/або ароматичні естери, циклічні та/або ациклічні карбонати.

Для одержання сполук згідно з винаходом переважно застосовують аліфатичні ациклічні або циклічні етери або поліетери, а також естери жирних кислот, зокрема тригліцериди.

Придатними для застосування у сполуках згідно з винаходом є етери або поліетери, наприклад, з ряду моноетиловий етер діетиленгліколю, монометиловий етер дипропіленгліколю, тетрагідрофурфуриловий спирт та етоксилат тетрагідрофурфурилу, особливо переважно дві останні сполуки.

Як жирні кислоти, а також тригліцериди використовують, наприклад, ізопропілміристант, мігліоль 810, мігліоль 812, мігліоль 818, мігліоль 829, мігліоль 840 та мігліоль 8810 (визначення мігліолів наведене, наприклад, у [Fiedler H.P. Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete. Vol. 2/ - Editio Cantor Verlag Aulendorf, 1996. - P. 1008-1009]).

За результатами проведених досліджень виявилось, що суміші, модифіковані зазначеними вище співрозчинниками, краще переносяться шкірою та очима, проявляють кращу біологічну ефективність, а також вирізняються своїм кращим зберіганням на холоді у тубиках для одноразового нанесення.

Поряд з наведеними вище складовими у сполуках згідно з винаходом можуть застосовуватися також інші фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад, засоби, що сприяють розтіканню, та поверхнево-активні речовини.

Засобами, що сприяють розтіканню, є, наприклад, масла, такі як ді-2-етилгексильовий естер адипінової кислоти, ізопропілміристант, дипропіленглікольпеларгонат, циклічні та ациклічні силіконові масла, такі як диметикони, а також їх спів- та трет.-полімеризати з етиленоксидом, пропіленоксидом та формаліном, естери жирних кислот, тригліцериди, жирні спирти.

Як поверхневоактивні речовини (ПАР) використовують:

неіонізовані ПАР, наприклад, поліоксиетильоване касторкове масло, поліоксиетильований моноолеат сорбітану, моностеарат сорбітану, монос-

теарат гліцерину, поліоксидетилстеарат, полігліколевий етер алкілфенолу;

амфолітичні ПАР, такі як ди-Na-N-лаурил-β-імінодипропінат або лецитин;

аніонактивні ПАР, такі як Na-лаурилсульфат, етери сірчаної кислоти та жирного спирту, монотаноламінова сіль естеру ортофосфорної кислоти моно/полігліколевого етеру;

катіонактивні ПАР, такі як хлорид цетилтриметиламонію.

Сполуки згідно з винаходом одержують відомими способами, наприклад, шляхом змішування активних речовин з іншими компонентами та одержання розчину, який, в разі необхідності, фільтрується. Для наповнення використовують, наприклад, пластмасові туби.

Рідкі композиції згідно з винаходом вирізняються довготривалою зберіганню від щонайменше 3 років в усіх кліматичних зонах. Завдяки високій ефективності об'єм нанесення композиції може бути незначним, переважно 0,075-0,25мл на 1,0кг ваги тіла малої тварини, особливо переважно 0,1-0,15мл на 1,0кг ваги тіла малої тварини.

Зберігають та продають їх у ємностях, придатних для довготривалого зберігання, таких як, наприклад, "туби з поліпропілену для дворазового нанесення" з товщиною стінок 300-500мкм та об'ємом наповнення 1,0-4,0мл.

Речовини згідно з винаходом дуже добре переносяться шкірою та проявляють незначну токсичність.

Крім того завдяки їх можливості біологічно розкладатися вони не забруднюють навколишнє середовище.

Приклади

Приклад 1

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	44,8;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 2

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10;
N-метилпіролідону	40,8;
води	4,0;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 3

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
хлотіанідину фірми Takeda AG (Ti 435)	10,0;

N-метилпіролідону	44,8;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 4

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
діаклодену (тіаметоксам) фірми Novartis AG	10,0;
N-метилпіролідону	44,8;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 5

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	7,5;
N-метилпіролідону	43,3;
води	4,0;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 6

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	47,5;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	38,3;
води	4,0;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 7

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	47,5;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	42,3;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 8

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	8,0;
N-метилпіролідону	46,8;
молочної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1.

Приклад 9

Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:

перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-	8,0;

[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин	
N-метилпіролідону	46,8;
молочної кислоти	0,1;
бутилгідроксианізоли	0,1.
Приклад 10	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	39,8;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
мігліолу 812 фірми Sasol (Germany, GmbH, D-58453 Witten)	5,0.
Приклад 11	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	35,8;
води	4,0
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
мігліолу 840 фірми Sasol (Germany, GmbH, D-58453 Witten)	5,0.
Приклад 12	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
хлотіанідину фірми Takeda AG (Ti 435)	10,0;
N-метилпіролідону	39,8;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
тетрагідрофурфурілового спирту	5,0.
Приклад 13	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
діаклодену (тіаметоксам) фірми Novartis AG	10,0;
N-метилпіролідону	39,8;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
тетрагідрофурфурілового спирту	5,0.
Приклад 14	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	7,5;
N-метилпіролідону	40,0;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;

мігліолу 812 фірми Sasol (Germany, GmbH, D-58453 Witten)	3,3.
Приклад 15	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	47,5;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	33,8;
води	4,0
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
мігліолу 812 фірми Sasol (Germany, GmbH, D-58453 Witten)	5,0.
Приклад 16	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	47,5;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	10,0;
N-метилпіролідону	34,3;
лимонної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
тетрагідрофурфурілового спирту	4,0;
мігліолу 812 фірми Sasol (Germany, GmbH, D-58453 Witten)	4,0.
Приклад 17	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	47,5;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	8,0;
N-метилпіролідону	40,8;
молочної кислоти	0,1;
BHT (бутилгідрокситолуол)	0,1;
тетрагідрофурфурілового спирту	6,0.
Приклад 18	
Однорідний розчин для нанесення на уражені ділянки, що складається з, г:	
перметрину (40 мас. % цис- та 60 мас. % транс-ізомерів)	45,0;
імідаклоприду фірми Bayer AG (1-[(6-хлор-3-піридиніл)метил]-N-нітро-2-імідазолідин)	8,0;
N-метилпіролідону	42,8;
молочної кислоти	0,1;
бутилгідроксианізоли	0,1;
моноетилового етеру діетиленгліколю	4,0.
А. Ефективність у боротьбі з блохами <i>Ctenocephalides felis</i> , що перевірена на собаках	
За 4 та 1 день до початку дослідження собаку заражають приблизно 100 дорослими, голодними блохами <i>Ctenocephalides felis</i> . При цьому блохи наносять на потилицю тварини.	
На початку дослідження перевіряють кількість бліх на тварині. Кількість живих бліх заносять до протоколу.	

Після підрахунку кількості бліх тварини обробляють препаратом. Собак контрольної групи не обробляють. Композицію згідно з прикладом 1-9 наносять дермально на уражені ділянки в кількості 0,1мл на 1,0кг ваги тіла тварини. Обробка відбувається один раз на початку дослідження. При цьому використовують лише клінічно здорових тварин.

На перший день дослідження перевіряють кількість живих бліх у всіх собак. Результати перевірки приймають за вихідні дані.

На 7, 14, 21 та 28 день усіх собак знову заражають приблизно 100 дорослими, голодними бло-

хами *Stenoccephalides felis*. На наступний день після кожного зараження перевіряють кількість живих бліх у кожного собаки. Результати заносять до протоколу.

Композиція вважається високо ефективною, якщо у перший день дослідження та відповідно на другий день після кожного зараження ефективність композиції становить >95% та не змінюється щонайменше 3-4 тижні.

Для підрахунку ефективності (%) користуються модифікованою формулою Abbott:

$$\text{Ефективність} = \frac{\text{Кількість блох контрольної групи} - \text{Кількість блох тестової групи}}{\text{Кількість блох контрольної групи}} \cdot 100$$

Медикаменти за прикладами 1-9, які наносять на уражені ділянки у кількості 0,1мл на 1,0кг ваги тіла, виявилися високоефективними у боротьбі з *Stenoccephalides felis*.

Б. Ефективність у боротьбі з кліщами *Rhipicephalus sanguineus*, що перевірена на собаках

За 4 та за 1 день до початку дослідження собакам дають із розрахунку 0,1мл на 1,0кг ваги тіла заспокійливої речовини - 2% Rompun® TM (Bayer AG, активна речовина - гідрохлорид ксилазину). Після того як всі собаки були заспокоєні, (приблизно через 10-15хв.) їх поміщають у транспортбельні ящики та на потилицю кожної тварини поміщають 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25 ♀, 25 ♂). Через приблизно 1,5год. тварини із транспортбельного ящика знову поміщають у клітку.

На початку дослідження перевіряють кількість кліщів на тварині. їх інтенсивно шукають в голові, в області вух, включаючи вушні складки, в області потилиці, в підчеревній області, в нижній частині грудної клітини, на боках, а також між пальцями та на кінцівках. Кількість живих кліщів заносять до протоколу. Мертвих кліщів видаляють.

Після підрахунку кількості кліщів тварини обробляють препаратом. Собак контрольної групи

не обробляють. Медикаменти наносять дермально на уражені ділянки в кількості 0,1мл на 1,0кг ваги тіла тварини. Обробка відбувається один раз на початку дослідження. При цьому використовують лише клінічно здорових тварин.

На 1 та 2 день у всіх собак перевіряють кількість живих та мертвих кліщів. Результати записують в таблицю. На 2 день всіх живих та мертвих кліщів видаляють.

На 7, 14, 21 та 28 день всіх собак інфікують відповідно 50 *Rhipicephalus sanguineus* (25 ♀, 25 ♂) на кожного собаку. На перший та другий день після кожного зараження перевіряють кількість живих та мертвих кліщів у кожного собаки. Результати заносять до протоколу. На другий день після зараження всіх живих та мертвих кліщів видаляють.

Композиція вважається високо ефективною, якщо на другий день дослідження та відповідно на другий день після кожного зараження ефективність композиції становить >90% та не змінюється щонайменше 3 тижні.

Для підрахунку ефективності (%) користуються модифікованою формулою Abbott:

$$\text{Ефективність} = \frac{\text{Кількість кліщів контрольної групи} - \text{Кількість кліщів тестової групи}}{\text{Кількість кліщів контрольної групи}} \cdot 100$$

Медикаменти, які за прикладами 1-8 наносять на уражені ділянки у кількості 0,1мл на 1,0кг ваги тіла тварини, виявилися високоефективними у боротьбі з *Rhipicephalus sanguineus*.

В. Встановлення ефективності у боротьбі з блохами та кліщами протягом 6 тижнів

Ефективність засобу для боротьби з блохами та кліщами згідно з винаходом була перевірена протягом 6 тижнів. Методи проведення дослідження описані у пунктах А та Б, а результати наведені у таблиці.

Таблиця

Ефективність засобу з прикладом 10 у боротьбі з блохами та кліщами

Номер досліджу	Схема дослідження / об'єм нанесення 0,1мл/кг	Ефективність проти блох (geo Mean) / ефективність проти кліщів (geo. Mean) у період після обробки, %						
		1-2 дні	1 тиждень	2 тижні	3 тижні	4 тижні	5 тижнів	6 тижнів
1.	<i>Stenoccephalides felis</i> / <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	100 / 87,2	100 / 89,9	100 / 89,9	95,3 / 97,6	95,9 / 91,4	90,6 / 85,5	92,3 / 83,6

Продовження таблиці

2.	Ctenocephalides felis Amblyomma americanum	100 / 38,9	100 / 100	100 / 100	99,7 / 100	99,0 / 50,0	96,3 / 92,8	99,0 / 50,0
3.	Ctenocephalides felis Rhipicephalus sanguineus	100 / 67,0	100 / 95,9	99,8 / 96,8	98,9 / 94,1	94,5 / 85,0	68,1 / 80,0	- / -