

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038168**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.19

(21) Номер заявки
201891058

(22) Дата подачи заявки
2013.02.22

(51) Int. Cl. *A01N 43/56* (2006.01)
A01N 53/00 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 31/415 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

(54) СПОСОБ ОТПУГИВАНИЯ ЭКТОПАРАЗИТА ОТ ЖИВОТНОГО

(31) **61/602,472**

(32) **2012.02.23**

(33) **US**

(43) **2018.09.28**

(62) **201400942; 2013.02.22**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРИАЛ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Солл Марк Дейвид, Пейт Джеймс,
Бейкер Лиза А. (US)**

(74) Представитель:
**Саломатина И.С., Фелицына С.Б.
(RU)**

(56) **WO-A2-2011092604
US-A9-2009017084**

(57) Изобретение предусматривает способ отпугивания эктопаразита от животного, включающий контакт шерсти и/или кожи животного с эффективным количеством композиции для местного применения, включающей от 2 до 15 мас.% фипронила, от 30 до 55 мас.% перметрина, нейтральное масло(масла), которое представляет собой триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C₈ и C₁₀, и N-метилпирролидон, где указанные нейтральное масло(масла) и N-метилпирролидон присутствуют в массовом соотношении от 1:2,0 до 1:3,5, и где количество фипронила и перметрина в нейтральном масле и N-метилпирролидона находятся в количествах, эффективных по репеллентному действию, для отпугивания эктопаразита при нанесении композиции на шерсть и/или кожу животного.

B1**038168****038168****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Предмет описанного здесь изобретения относится к фармацевтическим и ветеринарным рецептурам, которые обеспечивают неожиданное усиление репеллентной активности и превосходную паразитицидную эффективность. Растворяющая система рецептов обеспечивает отличную растворимость и уменьшает количество фипронила-сульфона, образующегося в широком диапазоне условий.

Перекрестная ссылка на родственные заявки

В этой заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США, № 61/602472, поданной 23 февраля 2012 г., которая полностью включена в настоящее изобретение как ссылка.

Уровень техники

Животные, такие как млекопитающие и птицы, часто подвергаются заражению паразитами. Указанные паразиты могут быть эктопаразитами, такими как блохи, иксодовые клещи, комары, клещи, мухи, москиты и вши, и эндопаразиты, такие как круглые черви, анкилостомы, трематоды и сердечные нематоды. Прирученные животные, в том числе сельскохозяйственные животные, являются особенно восприимчивыми к паразитарным заражениям и заболеваниям.

Паразитарные заболевания могут быть вызваны или эндопаразитами, или эктопаразитами. Термин эндопаразиты относится к паразитам, которые живут внутри организма хозяина (например, в желудке, легких, сердце, кишечнике и т.д.). Эктопаразитами являются такие паразиты, которые живут на внешней поверхности хозяина, однако по-прежнему высасывают питательные вещества из хозяина. Эндопаразитарные заболевания могут быть дополнительно подразделены на основе класса паразита, вовлеченного в заболевание. Указанные паразитарные заражения и заболевания часто связаны с болезнью и смертью или с пониженной производительностью.

Примеры эндопаразитов, которые заражают животных, включают (но не ограничиваются указанными) желудочно-кишечных паразитов из родов *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* и *Parascaris*, в числе прочих и те, которые обнаружены в кровеносных сосудах или других тканях и органах, и включают *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca*, *Dirofilaria* и внекишечные стадии *Strongyloides*, *Toxocara* и *Trichinella*.

Эктопаразиты, которые заражают людей и домашних животных, включают членистоногих, таких как иксодовые клещи, блохи, клещи, комары, вши, и т.п., причем заражение этими паразитами может приводить к передаче болезнетворных микроорганизмов, которые могут вызвать серьезные и даже смертельные болезни.

Заражения эктопаразитарными членистоногими, которые включают (но не ограничиваются указанными) иксодовые клещи, клещи, вши, жигалки осенние, коровьи жигалки, падальные мухи, домовые мухи, блохи, комары и т.п., также являются серьезной проблемой. Заражение этими паразитами может приводить не только к потере крови и поражениям кожи, но также может вмешиваться в обычные привычки питания, и таким образом, происходит потеря веса. Кроме того, эктопаразитарные заражения хозяина могут приводить к передаче болезнетворных микроорганизмов, которые вызывают серьезные болезни, которые включают (но не ограничиваются указанными) энцефалит, анаплазмоз, бабезиоз, пятнистая лихорадка Скалистых гор, болезнь Льюе, эрлихиоз, вирус Западного Нила, свиная оспа, малярия, желтая лихорадка, и другие, многие из которых могут быть смертельными для хозяина. Одновременно животные могут быть заражены несколькими видами паразитов, так как заражение одним паразитом может ослабить животное и увеличить его восприимчивость к заражению другим видом паразитов.

Паразит, который преобладает среди прирученных животных, представляет собой *Stomoxys calcitrans* (жигалку осеннюю). Жигалка осенняя может питаться кровью практически любого теплокровного животного, включая людей, домашних животных и домашний скот. В течение периода высокой активности жигалка осенняя может сильно раздражать людей, и это насекомое называют жалящей домашней мухой. Отдельные мухи могут питаться несколько раз в день. Обычно пики активности питания приходятся на раннее утро и снова поздним вечером. Жигалка осенняя предпочтительно жалит нижние части тела, такие как ноги хозяина.

Самцы, а также самки жигалки осенней питаются кровью. Самкам кровь требуется для откладывания жизнеспособных яиц. Самки откладывают яйца во многих разлагающихся животных и в растительных отбросах. Жигалка осенняя размножается в мокром сене, траве или фураже, скоплениях сырых ферментированных сорняков или обрезков травы, скоплениях зеленой щепы, арахисовой шелухи и отложениях морских водорослей на пляжах, в грязных соломенных подстилках и иногда в кольцевых раздатчиках кормового сена. Каждая самка мухи может откладывать 500-600 яиц в 4 отдельных сериях. Из яиц через 2-5 суток выводятся личинки, которые питаются и созревают в течение 14-26 суток. Средний жизненный цикл составляет 28 суток, в диапазоне от 22 до 58 суток, в зависимости от погодных условий.

Сельскохозяйственные животные могут сильно страдать от жигалки осенней. Поскольку мухи питаются их кровью, животные слабеют от потери крови и непрерывного раздражения. У животных, таких как свиньи, крупный рогатый скот и лошади, зараженных жигалкой осенней, среди прочих неблагоприятных эффектов может наблюдаться пониженный прирост массы. Хотя одна жигалка осенняя не причинит значительного вреда, 50-100 таких кровососущих паразитов вместе с 500 коровьими жигалками вы-

зывают значительную потерю крови. Это может привести к значительной ежегодной потере в производстве молока и мяса животными.

Другим существенным паразитом являются иксодовые клещи рода *Rhipicephalus*, особенно клещи из видов *microplus* (иксодовые клещи крупного рогатого скота), *decoloratus* и *annulatus*. Особенно трудно контролировать иксодовых клещей, таких как *Rhipicephalus microplus*, поскольку они обитают на пастбищах, где пасутся сельскохозяйственные животные. Другие существенные паразиты крупного рогатого скота и овец перечислены ниже: мясные мухи, такие как *Dermatobia hominis* (известна как Берне в Бразилии) и *Cochliomyia hominivorax* (зелёная падальница); овечьи мясные мухи, такие как *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (известны как бьющие мясные мухи в Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке). Личинки этих мух представляют паразитов животных; собственно мухи, а именно те, чьи взрослые особи являются паразитами, такие как *Haematobia irritans* (жигалка коровья); вши, такие как *Linognathus vitulorum*, и др.; и клещи, такие как *Sarcoptes scabiei* и *Psoroptes ovis*.

Среди прирученных животных, таких как кошки и собаки, доминирующими являются следующие эктопаразиты: блохи кошек и собак (*Ctenocephalides felis*, *C. canis* и т.п.), иксодовые клещи (вида *Rhipicephalus*, вида *Ixodes*, вида *Dermacentor*, вида *Amblyoma* и тому подобные), и клещи (*Demodex* вида, *Sarcoptes* вида, *Cheyletiella* вида, *Otodectes* вида и тому подобные), вши (*Trichodectes* вида, *Lignonathus* вида, и тому подобные), комары (*Aedes* вида, *Culex* вида, *Anopheles* вида, и тому подобные) и мухи (*Hematobia* вида, *Musca* вида, *Stomoxys* вида, *Dermatobia* вида, *Cochliomyia* вида, и тому подобные).

Блохи представляют собой особую проблему, поскольку они не только наносят вред здоровью животного или человека, но также вызывают сильный психологический стресс. Кроме того, блохи также являются носителями болезнетворных для животных микроорганизмов, таких как ленточный червь собаки (*Dipylidium caninum*) и человека.

Аналогичным образом, иксодовые клещи также наносят вред физическому и психологическому здоровью животного. Однако наиболее серьезная проблема, связанная с иксодовыми клещами, состоит в том, что они являются носителями болезнетворных микроорганизмов, агентов, которые вызывают заболевания как у людей, так и у животных. Основные заболевания, которые вызывают иксодовые клещи, включают боррелиоз (болезнь Льюе, вызванная *Borrelia burgdorferi*), бабезиоз (или пироплазмоз, вызванный видом *Babesia*) и риккетсиоз (также известный, как пятнистая лихорадка Скалистых гор). Кроме того, иксодовые клещи выделяют токсины, которые вызывают воспаление или паралич хозяина. Периодически указанные токсины являются смертельными для хозяина.

Более того, с клещами и вшами весьма трудно бороться, поскольку имеется очень мало активных веществ, действующих на указанных паразитов, и требуется частая обработка такими веществами.

Приведенный выше перечень эктопаразитов не является исчерпывающим, причем из уровня техники хорошо известны другие паразиты, которые вредны для животных и людей.

Хотя из уровня техники известно, что иногда можно комбинировать различные средства для уничтожения паразитов с целью расширения спектра действия этих средств, заранее невозможно предсказать с какой-либо степенью надежности, какие комбинации будут эффективными для конкретного животного или болезненного состояния. По этой причине для различных комбинаций результаты не всегда являются успешными, и в уровне техники имеется потребность в более эффективных рецептурах, которые можно просто вводить животным и которые обладают необходимой растворимостью, стабильностью и биологической доступностью.

Рецептуры, содержащие различные активные вещества, особенно трудно успешно комбинировать в связи с проблемами достижения необходимой растворимости, стабильности и биологической доступности. Таким образом, в уровне техники существует потребность в комбинации рецептур против паразитов, которые соответствуют требованиям растворимости, стабильности и биологической доступности средств для уничтожения паразитов, входящих в состав рецептуры.

Краткое изложение изобретения

Раскрытый в описании предмет изобретения относится к стабильным, высокоэффективным топическим рецептурам, содержащим пиретроид, такой как перметрин, N-арилпиразол, такой как фипронил, и растворяющую систему, которая эффективно растворяет эти два активных компонента и ограничивает окисление фипронила в фипронилсульфон, но который является безопасным для топического применения. В одном варианте осуществления топическая рецептура имеет форму точечной рецептуры. В другом варианте осуществления топическая рецептура имеет форму поливаемой рецептуры. В одном варианте осуществления рецептуры содержат приблизительно от 30 до 55 мас.% перметрина и приблизительно от 2 до 15 мас.% фипронила и растворяющую систему, которая содержит N-метилпирролидон (NMP) и гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло. В некоторых вариантах осуществления рецептуры изобретения содержат по меньшей мере около 40 мас.% перметрина и по меньшей мере приблизительно 5 мас.% фипронила в растворяющей системе, содержащей NMP и гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло, где NMP и гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5 (по массе) к NMP. В других вариантах осуществления отношение (гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир

гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло) к NMP составляет приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0, приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 (по массе).

При сочетании указанных двух активных веществ в описанных количествах в растворителях, описанных в изобретении, было обнаружено наличие отличной паразитицидной активности и неожиданное усиление отталкивающей способности против жигалки осенней. Однако именно конкретная комбинация растворителей в рецептурах, описанных в изобретении, после нанесения животному обеспечивает необходимую растворимость и физическую стабильность и ограничивает окисление фипронила в соответствующий сульфен, что поддерживает концентрацию активных веществ, и приводит к неожиданному увеличению отталкивающей способности и превосходной эффективности против жигалки осенней. Кроме того, как описано в изобретении, решающим является выбор разбавителя, который сочетается с NMP, для ограничения окисления фипронила в фипронилсульфен в рецептурах, и поддержания эффективной концентрации.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дополнительные активные вещества могут сочетаться в топических рецептурах, содержащих фипронил и перметрин. Дополнительные активные вещества включают (но не ограничиваются указанным) авермектин, милбемицин, спинозин, спинозоид, бензимидазол, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клосантел, клорзунол, аминокетонитрильный активный агент, регулятор роста насекомых, неоникотиноиды или арилоазол-2-илцианоэтиламинный активный агент или их комбинации.

Кроме того, раскрытый в описании предмет изобретения относится к способам применения рецептов для подавления заражений эктопаразитами, включающими (но без ограничения указанным) блох, иксодовых клещей, комаров, и различных типов паразитических мух, таких как жигалка осенняя, на (или вокруг) млекопитающих или птицах и в окружающей среде, где они обитают. Эти способы включают в себя введение эффективного количества рецептуры, описанной в изобретении, в особенности точечной или поливаемой рецептуры, млекопитающим или птицам. Животные включают млекопитающих, таких как собаки, зебры и лошади, крупный рогатый скот, свиньи, яки, грызуны, олени, козы, овцы и ламы, и птиц, таких как куры, индейки и перепёлки. Окружающая среда включает помещения для животных, такие как собачья подстилка, лошадиное стойло и куриный мусор.

Предмет настоящего изобретения также относится к способу получения описанных здесь композиций. Этот способ включает в себя контактирование одного или обоих активных веществ с одним или несколькими растворителями, выбранными из N-метилпирролидона и гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла, где окончательная рецептура содержит N-метилпирролидон и гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло. В одном варианте осуществления гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP сочетаются в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5, приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0, приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 (по массе) (гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла) к NMP. Описанные в изобретении рецептуры являются стабильными и проявляют неожиданно повышенную отталкивающую способность и эффективность против жигалки осенней.

Краткое описание чертежей

Следующее ниже подробное описание, приведенное с целью примера, но не предназначенное для ограничения изобретения только описанными конкретными вариантами осуществления, можно лучше всего понять в сочетании с прилагаемыми чертежами, в которых

на фиг. 1 показано образование сульфена при 50°C в рецептурах, содержащих N-метилпирролидон (NMP) и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДЭГ, TRANSCUTOL®) или MIGLYOL® 812 (нейтральное масло). Эти данные демонстрируют, что рецептура, содержащая МЭДЭГ, имеет концентрацию фипронилсульфена на 10% выше, чем рецептура, содержащая нейтральное масло. Каждая рецептура содержит приблизительно 6 мас.% фипронила, 45 мас.% перметрина и 33 мас.% NMP. Рецептура А содержит (МЭДЭГ) сколько потребуется до 100% (~14-15 мас.%); рецептура В содержит MIGLYOL® 812 сколько потребуется до 100% (~14-15 мас.%). В этом исследовании рецептуры не содержат добавку антиоксиданта.

На фиг. 2 приведены данные для рецептур, которые содержат MIGLYOL® 812 или без антиоксиданта или с различной концентрацией антиоксиданта. Из данных видно, что во всех рецептурах концентрация фипронилсульфена составляет приблизительно меньше 2,950%. Рецептура, содержащая 0,10% бутилгидрокситолуола (БГТ) имеет концентрацию фипронилсульфена около 2,800%.

На фиг. 3 показана отталкивающая способность рецептур, содержащих фипронил/перметрин и NMP/МЭДЭГ или NMP/MIGLYOL® 812, от москитов.

На фиг. 4 показана эффективность против блох для рецептур, содержащих фипронил/перметрин и NMP/МЭДЭГ, NMP/MIGLYOL® 812 или N,N-диметилдеканамид (DMDA)/бутил-CELLOSOLVE™ ацетат (BCA) или один перметрин. Рецептуры, содержащие NMP/МЭДЭГ, более чувствительны к разложению фипронила.

На фиг. 5 показана эффективность против иксодовых клещей для рецептур, содержащих фипронил/перметрин и NMP/МЭДЭГ, NMP/MIGLYOL® 812 или DMDA/BCA или один перметрин.

На фиг. 6 показана эффективность рецептур, содержащих один перметрин или фипронил/перметрин, против жигалки осенней на крысах.

На фиг. 7 показана отталкивающая способность рецептур, содержащих один перметрин или фипронил/перметрин, против жигалки осенней на крысах.

На фиг. 8 показана отталкивающая способность рецептуры, содержащей фипронил и перметрин, спустя 1 ч после экспозиции, против жигалки осенней на собаке.

На фиг. 9 показана эффективность рецептуры, содержащей фипронил и перметрин, спустя 1 ч после экспозиции, против жигалки осенней на собаке.

На фиг. 10 показана отталкивающая способность рецептуры, содержащей фипронил и перметрин, спустя 1 ч после экспозиции, против комаров *Culex pipiens*.

Подробное описание изобретения

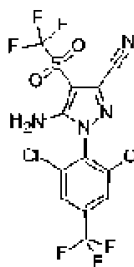
Раскрытый в заявке предмет изобретения будет описан в последующем более подробно. Однако многие модификации и другие варианты осуществления изобретения, раскрытые и изложенные в заявке, направляются для специалиста в этой области техники, который имеет отношение к раскрытому в заявке предмету изобретения, с учетом преимущества рекомендаций, представленных в предшествующем описании. Поэтому можно понять, что раскрытый в заявке предмет изобретения не следует ограничивать описанными конкретными вариантами осуществления, и предполагается, что модификации и другие варианты осуществления входят в объем приложенной формулы изобретения.

Хорошо известно, что введение активного вещества в точечную или поливаемую рецептуру затруднено. Еще более сложным является эффективное введение двух различных активных веществ в композицию, в соответствии с чем оба активных вещества остаются в растворе и доступны в желательном количестве. Поскольку в изобретении показано, что комбинация обладает неожиданно усовершенствованной отталкивающей способностью против жигалки осенней, существенно, что рецептура обеспечивает требуемую растворимость и физическую и химическую стабильность; это обеспечивает поддержание концентрации, приводящей к усовершенствованной отталкивающей способности, даже после введения рецептуры животному.

В изобретении раскрыта уникальная комбинация растворяющей системы для применения с композицией перметрина и фипронила, в соответствии с чем компоненты рецептуры присутствуют в заданном диапазоне и конкретных соотношениях между собой. Указанные численные соотношения не представляют собой определенно обобщенные количества, но являются значениями эффективных диапазонов и соотношений для фипронила и перметрина. Преимущественно описанные в изобретении растворяющие системы растворяют большие количества перметрина, причем растворы совместимы с фипронилом. Следовательно, активные вещества остаются в растворе, не разлагаются в значительной степени и доступны для борьбы с заражением паразитами при эффективной концентрации в местах, где может происходить заражение. Используемый в описании термин "физическая стабильность" и "физически стабильный" относятся к характеристике рецептуры, в которой не образуются значительные количества кристаллов перметрина или фипронила при низкой температуре (в том числе при -20°C, 4°C и 10°C), причем активные компоненты остаются в растворе даже после нанесения. Физическая стабильность композиций может быть описана в терминах образования кристаллов, когда рецептура хранится при конкретной температуре в течение нескольких суток, недель, месяцев или даже лет. Кроме того, растворяющая система обеспечивает необходимый профиль безопасности для использования по назначению.

В рецептурах, которые содержат перметрин и дополнительные активные компоненты, часто наблюдается физическая нестабильность. Перметрин, особенно при высокой концентрации (выше 20 мас.%), имеет тенденцию к образованию кристаллов в рецептуре. Когда второе активное вещество добавляется в рецептуру, физическая нестабильность может возрастать в геометрической прогрессии, так как необходимо также рассматривать физические свойства и требования к рецептуре дополнительного компонента. Вторым предпочтительным активным веществом, описанным в изобретении, является фипронил. Однако когда фипронил сочетается с N-метилпирролидоном (NMP), который является эффективным растворителем при высокой концентрации перметрина, наблюдается в значительной степени окисление фипронила в фипронилсульфон.

Фипронилсульфон также является основным метаболитом фипронила *in vivo*. Он имеет следующую структуру:



Фипронил, использованный для приготовления рецептур, может содержать фипронилсульфон на момент составления рецептуры. Другими словами, возможно, что применяемые сорта фипронила содержат некоторое количество фипронилсульфона, который уже присутствует как побочный продукт его получения. В одном варианте осуществления фипронил содержит меньше чем приблизительно 3,5% фипронилсульфона на момент составления рецептуры с NMP. Некоторые сорта фипронила могут иметь пониженное содержание фипронилсульфона, вплоть до 0%. Однако, как только фипронил контактирует с NMP, полагают, что в растворе может возобновляться образование фипронилсульфона. Кроме того, использование фипронила, в котором совершенно отсутствует фипронилсульфон, значительно увеличивает затраты. Однако для описанной в изобретении рецептуры преимущественно минимизировано или значительно замедлено дальнейшее образование фипронилсульфона по сравнению с рецептурами, содержащими другие растворители, который обычно используются в топических композициях, независимо от того, сколько сульфона присутствует на момент составления рецептуры.

Описанная в изобретении растворяющая система была разработана после обнаружения того, что фипронил способен образовывать фипронилсульфон в присутствии NMP. Без связи с какой-либо конкретной теорией авторы полагают, что присутствующие в NMP пероксиды могут способствовать образованию фипронилсульфона. Более того, известно, что NMP может генерировать пероксиды в присутствии кислорода (см. Drago и Riley, J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 215-218; Reynolds и др., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012, 101(2), стр. 761-776). Таким образом, обнаружено, что NMP, хотя и является эффективным растворителем, создает технические проблемы при использовании в качестве растворителя для фипронила в концентрированной топической рецептуре, такой как точечная рецептура. Необходимо обращать внимание на окисление фипронила в NMP, так как NMP является эффективным растворителем для перметрина на уровне концентрации, имеющейся в рецептурах согласно изобретению. Однако неожиданно было обнаружено, что при содержании NMP в количестве, необходимом для рецептур изобретения, происходит окисление фипронила в фипронилсульфон в нежелательно высокой степени.

N-метилпирролидон (NMP) представляет собой химическое соединение со структурой 5-членного лактама. NMP является прозрачной, слегка желтой жидкостью, растворимой в воде и традиционных органических растворителях. Он является полярным апротонным растворителем и довольно слабым основанием. Другими названиями этого соединения являются 1-метил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон, м-пиррол и PHARMASOLVE®. Несмотря на эффективность NMP, его применение в топических аппликациях может вызывать проблемы для специалиста в области составления рецептур. В некоторых случаях NMP может вызывать кожное раздражение, покраснение или дерматит. Таким образом, хотя NMP является приемлемым для топических рецептур, предпочтительно, чтобы его содержание было, по возможности, небольшим.

Окисление фипронила в фипронилсульфон происходит в нежелательной степени, когда NMP разбавлен традиционными растворителями, используемыми в топических рецептурах в комбинации с фипронилем, такими как моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (TRANSCUTOL® или МЭДЭГ). Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля обычно используется во многих топических рецептурах, причем установлено, что он является весьма эффективным растворителем для использования при составлении топических рецептур с фипронилем. Когда МЭДЭГ и другие разбавители используются в комбинации с NMP, количество NMP может быть снижено при условии, что остаются неизменными необходимые физические характеристики композиции. Однако было обнаружено, что когда NMP сочетается с соразтворителями, которые обычно используются с фипронилем, такими как МЭДЭГ, фипронил окисляется в соответствующий сульфен в нежелательно высокой степени. Следовательно, для минимизации образования фипронилсульфона требуется использовать антиоксидант в количестве, приблизительно в 10 раз больше, чем эффективное содержание антиоксиданта в рецептурах согласно изобретению.

Неожиданно было установлено, что использование растворяющей системы, содержащей NMP в комбинации с нейтральным маслом, включая MIGLYOL® 812 (триглицерид каприловой/каприновой кислоты), приводит к существенно меньшему образованию сульфена по сравнению с другими растворителями, которые обычно используются в топических рецептурах фипронила, известных из уровня техники. Они представляют собой светлые-бесцветные жидкости с нейтральным запахом и вкусом.

Нейтральные масла типа MIGLYOL® являются прозрачными, слегка желтоватыми эфирами насыщенных жирных каприловой и каприновой кислот, произведенных из кокосового косточкового пальмо-

вого масла, и глицерина или пропиленгликоля. Некоторые нейтральные масла являются триглицеридами фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи от C₈ до C₁₀. Известны два промышленно доступных продукта - MIGLYOL®810 и MIGLYOL® 812. Другим пригодным нейтральным маслом является триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C₈ и C₁₀ в сочетании с линолевой кислотой (приблизительно 4-5%). Промышленно доступный продукт известен как MIGLYOL® 818. Другим пригодным нейтральным маслом является глицериновый эфир фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C₈ и C₁₀ в сочетании с янтарной кислотой. Промышленно доступный продукт известен как MIGLYOL® 829. Другим пригодным нейтральным маслом является диэфир пропиленгликоля и насыщенных растительных жирных кислот с длиной цепи C₈ и C₁₀ в сочетании с янтарной кислотой. Промышленно доступный продукт известен как MIGLYOL® 840 (пропиленгликолевый эфир дикаприловой/дикаприновой кислоты). Другие эфиры жирных кислот включают стеарил стеарат, пальмитат и миристит. Другие примеры подходящих нейтральных масел и эфиров жирных кислот включают углеводородные растительные масла, такие как жидкие триглицериды жирных кислот, содержащие от 4 до 24 атомов углерода (таких как триглицериды, гептановая кислота и октановая кислота), подсолнечное масло, кукурузное масло, соевое масло, тыквенное масло, масло виноградных косточек, кунжутное масло, масло фундука, абрикосовое масло, масло австралийского ореха, касторовое масло, масло авокадо, масло жожоба и масло карите; синтетические эфиры, такие как синтетические эфиры жирных кислот, например, такие как пурцеллиновое масло, изонилизононаноат, изопропилмиристат, 2-этилгексилпальмитат, 2-октилдодецилстеарат, 2-октилдодецилэрукат и изостеарилизостеарат. Как подробно описано в изобретении, требование к разбавителю заключается в том, чтобы он не давал значительного дополнительного вклада пероксидных частиц в системе NMP/составодитель. Следовательно, образование фипронилсульфона подавляется, и можно использовать гораздо меньше антиоксидантов, чтобы получить комбинированную рецептуру перметрина и фипронила с продолжительной стабильностью.

Описанные в изобретении фипронил/перметриновые композиции, содержащие NMP в комбинации с нейтральными маслами, будут демонстрировать значительно меньший рост концентрации фипронилсульфона по сравнению с фипронил/перметриновыми композициями, в которых используются различные системы NMP/составодитель. Выгодно, что композиции настоящего изобретения ингибируют образование фипронилсульфона таким образом, что содержание фипронилсульфона приблизительно через 3 месяца после составления рецептуры увеличивается не больше чем приблизительно на 50% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры, например, количества сульфона, присутствующего в неразбавленном исходном материале фипронила, измеренного по площади пика (в %) фипронилсульфона относительно пика фипронила, методом жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД). В одном варианте осуществления растворяющая система изобретения ингибирует образование фипронилсульфона в такой степени, что на третий месяц после составления рецептуры содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 45% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры; или содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 40% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры; или содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 35% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры; или содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 30% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры; или содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 25% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры. В другом варианте осуществления на третий месяц после составления рецептуры содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 20% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры; или содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 15% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры. В еще одном варианте осуществления на третий месяц после составления рецептур содержание фипронилсульфона увеличивается не больше чем приблизительно на 10% от исходного содержания фипронилсульфона на момент составления рецептуры.

Основная цель введения антиоксиданта в композиции заключается в подавлении пероксидов, обнаруженных в NMP. Установлено, что при тщательном выборе разбавителя, который ограничивает дополнительное образование вредных окисляющих частиц, таких как пероксидные частицы, в композиции, предпочтительно количество антиоксиданта можно поддерживать на уровне GRAS (обычно рассматривается как безопасный) или значительно ниже. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество антиоксиданта составляет не больше чем приблизительно 0,25 мас.%. В другом варианте осуществления антиоксидант присутствует в концентрации не больше чем приблизительно: 0,2 мас.%; 0,19 мас.%; 0,18 мас.%; 0,17 мас.%; 0,16 мас.%; 0,15 мас.%; 0,14 мас.%; 0,13 мас.%; 0,12 мас.%; или 0,11 мас.%. В еще одном варианте осуществления антиоксидант присутствует в концентрации не больше чем приблизительно 0,1 мас.%.

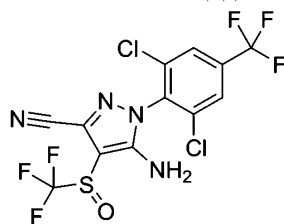
Другая проблема для концентрированных топических рецептур состоит в том, что любое количест-

во кристаллов в рецептуре может привести к столь высокой концентрации активного вещества (веществ) в осажденном материале, которая небезопасна для точечного топического применения. Более того, поскольку при осаждении активное вещество (вещества) эффективно выводятся из раствора, концентрация активного вещества (веществ), оставшегося в растворе, может быть слишком низкой, и таким образом, не обеспечивается эффективность, описанная в изобретении. Кроме того, когда начинается образование кристаллов, они служат зародышами для дальнейшего образования кристаллов. Этот процесс приводит к увеличению осаждения компонентов из растворяющей системы, и к вредному воздействию на концентрацию активного вещества (веществ) в рецептуре.

Очевидно, что если одно или оба активных вещества образуют кристаллы или другим образом осаждаются из раствора, или до, или после нанесения, относительные количества активных веществ будут изменяться. Следовательно, можно ожидать, что количество активных веществ будут отклоняться от количества, необходимого для усовершенствованной репеллентной активности. Поэтому характеристика композиций изобретения, в соответствии с которой каждое активное вещество остается в растворе, даже после нанесения на животное, также дает вклад в наблюдаемую усовершенствованную активность против жигалки осенней. Как указано в документе WO 2007/143298, который включен в изобретение как ссылка, трудно получить раствор перметрина высокой концентрации. Однако композиции настоящего изобретения содержат около 30 мас.% перметрина, как минимальную концентрацию, которая в некоторых вариантах осуществления составляет приблизительно от 40 до 45 мас.%. Трудности успешного составления рецептов перметрина с такими концентрациями очень сильно возрастают с добавлением второго, другого активного вещества. Это особенно проявляется, когда активные вещества имеют различные физические свойства. Неожиданно, что описанные в изобретении композиции демонстрируют поразительно усовершенствованную отталкивающую способность и отличную инсектицидную эффективность против жигалки осенней при нанесении на локализованные участки тела животного. Таким образом, можно считать, что наблюдаемая усовершенствованная отталкивающая способность является результатом концентрации каждого активного вещества, когда композиция растекается по шерстному покрову и коже животного. Неожиданное улучшение отталкивающей способности не будет ограничиваться участками, где композиция нанесена непосредственно на тело животного, причем это важно для эффективного контроля жигалки осенней и других эктопаразитов, так как указанные эктопаразиты могут питаться на различных участках тела животного. Описанные в изобретении рецептуры обеспечивают эффективное количество активных веществ композиции, даже когда композиция перемещается на теле животного.

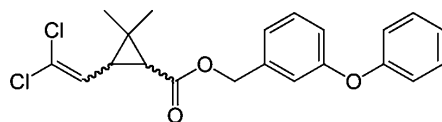
Хотя доступны многие растворяющие системы, специалист в области составления рецептов не может предвидеть, какая система будет работать эффективно при заданной комбинации активных компонентов. Однако с помощью растворяющей системы настоящего изобретения решаются проблемы составления рецептов фипронила и перметрина, наряду с эффективными количествами, которые обеспечат неожиданно усовершенствованную отталкивающую способность против определенных паразитических мух, в том числе жигалки осенней, где поддерживаются эффективные концентрации фипронила и перметрина, приводящие к усовершенствованной отталкивающей способности.

Фипронил (5-амино-3-циано-1-(2,6-дихлор-4-трифторметилфенил)-4-трифторметил-сульфинил)пирозол представляет собой 1-N-арилпиразоловый инсектицид. Он имеет следующую структуру:



Фипронил является представителем класса химических соединений, которые хорошо известны из уровня техники, так же как и способы их применения для подавления паразитов, включая насекомых-паразитов, таких как блохи, жигалки осенние, коровьи жигалки или комары, и акаридных паразитов, таких как иксодовые клещи, клещи и вши у млекопитающих, таких как прирученный домашний скот или животных или птиц для общения, или индивидуально, или в комбинации с другими средствами от паразитов, такими как регуляторы роста насекомых. Например, см. документы EP-A-295217, EP 295177, EP-A-840686, EP-A-352944, WO 00/35844, WO 98/39972, патенты США №№ 5122530 5236938, 5232940, 5576429, 5814652, 5567429, 6090751 и 6096329, описание которых включено в изобретение как ссылка. Соединения указанных семейств, которые определены в этих патентах, обладают очень сильной активностью. Фипронил является особенно эффективным, но не исключительно эффективным, против блох и иксодовых клещей. Однако не известно, что фипронил обладает какой-либо репеллентной активностью против эктопаразитов.

Перметрин является представителем пиретроидов. Он имеет следующую структуру:



Пиретроиды относятся к классу инсектицидов синтетического происхождения. Эти соединения особенно эффективны против комаров (*Culex* вида), которые переносят вирус Западного Нила. Пиретроиды структурно относятся к пиретринам, пиретрину I и пиретрину II природного происхождения. Синтетические пиретроиды включают перметрин (патент США № 4113968), ресметрин и сумитрин (патент США №№ 3934023 и 2348930). Хорошо известно, что перметрин обладает репеллентной эффективностью против различных членистоногих. Эти ссылки полностью включены в настоящее изобретение.

Известны комбинации фипронила и пиретроидов, таких как перметрин (в частности, Регистрация материалов поданных в ЕРА, доступная от ПДМС, база данных, доступная для поиска; имя отправителя: Virbac AN, Inc.) Продукт, продаваемый с торговым знаком EFFITIX®, одобрен для США 18 ноября 2011. В таблице данных о безопасности материалов (MSDS) указанного продукта видно, что он содержит фипронил, перметрин и моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. В документах WO 2001/065941 A1 и EP 1013170 A1 предложена комбинация N-арилпиразола и пиретроида в области применения против растительных паразитов. В документе JP 11049618 A2 используются аналогичные смеси для предупреждения повреждений деревянных сооружений паразитами. В документе WO 95/22902 A1 такие смеси используют для непосредственного контроля термитов. В документе GB 2396557 A1 рекомендуется обработка эктопаразитов смесями N-арилпиразолов и пиретроидов (если возможно, также с добавлением синергических агентов, таких как MGK264 или пиперонил-бутоксид), которая возможна, с использованием рецептур концентрированных порошков. Все эти ссылки полностью включены в настоящее изобретение.

Однако для функционирования указанных активных веществ важно использовать растворяющую систему, которая обеспечивает необходимую растворимость, а также химическую и физическую стабильность, с целью обеспечения эффективной концентрации соединения, ответственного за усовершенствованную репеллентную эффективность, которое остается в растворе после введения и до тех пор, пока активные вещества эффективно покрывают тело животного или достигают участка заражения. Отсутствуют какие-либо сообщения о компонентах рецептуры, которые необходимы для успешного составления рецептуры фипронила и перметрина в комбинации, где имеется высокая концентрация перметрина в точечной или поливаемой рецептуре, что поддерживает указанные концентрации в различных условиях и что приводит к усовершенствованной отталкивающей способности против определенных эктопаразитов, включая (но без ограничения указанным) жигалку осеннюю. Даже специалист в области составления рецептур не может предвидеть с приемлемой точностью, какие комбинации и растворители будут, в конечном счете, работать совместно.

В варианте осуществления предмет настоящего изобретения относится к рецептуре, содержащей перметрин в концентрации приблизительно от 30 до 55 мас.%; фипронил в концентрации приблизительно от 2 до 15 мас.%; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) N-метилпирролидон (NMP).

В другом варианте осуществления изобретение предоставляет рецептуру, содержащую перметрин в концентрации приблизительно от 30 до 55 мас.%; фипронил в концентрации приблизительно от 2 до 15 мас.%; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас.%.

В еще одном варианте осуществления изобретение предоставляет рецептуру, содержащую перметрин в концентрации приблизительно от 30 до 55 мас.%; фипронил в концентрации приблизительно от 2 до 15 мас.%; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP находятся в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас.%.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет рецептуру, содержащую перметрин в концентрации по меньшей мере приблизительно 40 мас.%; фипронил в концентрации по меньшей мере приблизительно 5 мас.%; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 или приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас.%.

В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает рецептуру, содержащую перметрин в концентрации по меньшей мере приблизительно 40 мас.%; фипронил в концентрации по меньшей мере приблизительно 5 мас.%; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его

концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас. %.

В еще одном варианте осуществления изобретение предоставляет рецептуру, содержащую перметрин в концентрации приблизительно от 40 до 55 мас. %; фипронил в концентрации приблизительно от 5 до 15 мас. %; а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 или приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас. %.

В еще одном варианте осуществления изобретение предоставляет рецептуру, содержащую перметрин в концентрации приблизительно от 40 до 55 мас. %; фипронил в концентрации приблизительно от 5 до 15 мас. %; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас. %.

В еще одном варианте осуществления изобретение предоставляет рецептуру, содержащую перметрин в концентрации приблизительно от 40 до 50 мас. %; фипронил в концентрации приблизительно от 5 до 10 мас. %; и а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP, где а) одно или несколько нейтральных масел и б) NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 по массе нейтрального масла (масел) к NMP. В этом варианте осуществления при наличии антиоксиданта его концентрация может составлять не больше чем приблизительно 0,25 мас. %.

В одном варианте осуществления изобретения содержание фипронилсульфона в композициях, описанных в изобретении, составляет приблизительно меньше 6% по площади относительно площади пика фипронила, измеренной методом жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД), приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры. В других вариантах осуществления содержание фипронилсульфона будет приблизительно меньше 5% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры или приблизительно меньше 4% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры. В еще других вариантах осуществления содержание фипронилсульфона будет приблизительно меньше 3,5% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры. В другом варианте осуществления содержание фипронилсульфона будет приблизительно меньше 3,2% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры, приблизительно меньше 3,1% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры, приблизительно меньше 3,0% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры, приблизительно меньше 2,9% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры или приблизительно меньше 2,8% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры. В других вариантах осуществления содержание фипронилсульфона будет приблизительно меньше 2,7% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры, приблизительно меньше 2,6% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры или приблизительно меньше 2,5% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры. Еще в других вариантах осуществления содержание фипронилсульфона будет приблизительно меньше 2,4% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры, приблизительно меньше 2,3% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры, приблизительно меньше 2,2% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры. В еще другом варианте осуществления содержание фипронилсульфона будет приблизительно меньше 2,1% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры или приблизительно меньше 2,0% приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры.

Используемое здесь выражение "приблизительно спустя три месяца после составления рецептуры" означает период от 10 недель до 14 недель от момента, когда фипронил вступает в контакт с другими компонентами рецептуры. Обычно это время начала контакта фипронила с NMP. Содержание фипронилсульфона определяют методом ЖХВД относительно площади пика фипронила в образце.

Именно соотношение одного или нескольких нейтральных масел к NMP обеспечивает необычную стабильность двух активных компонентов - перметрина и фипронила в рецептурах, особенно когда нейтральное масло (масла) будет выбираться таким образом, чтобы исключить образование значительного количества пероксидных частиц. В отличие от индивидуальных рецептов, известных из уровня техники для других активных веществ, рецептуры согласно изобретению способны к солубилизации перметрина и ингибированию или предупреждению его кристаллизации, и в то же время также ограничивается образование фипронилсульфона в растворе. Следовательно, оба активных компонента доступны в желательных концентрациях, которые указаны в изобретении, чтобы получить неожиданное улучшение эффективности против жигалки осенней.

Эффективная концентрация фипронила в композициях составляет приблизительно от 2 до 15 мас. %. В одном варианте осуществления фипронил присутствует в концентрации приблизительно от 3 до 10 мас. %. В другом варианте осуществления фипронил присутствует в концентрации приблизительно от 4 до 8 мас. %. В еще другом варианте осуществления фипронил присутствует в концентрации приблизительно 6 мас. %.

Эффективная концентрация перметрина в композициях изобретения составляет приблизительно от 35 до 50 мас. %. В одном варианте осуществления перметрин присутствует в концентрации прибли-

тельно от 40 до 48 мас.%. В другом варианте осуществления перметрин присутствует в концентрации приблизительно от 42 до 47 мас.%. В еще одном варианте осуществления перметрин присутствует в концентрации около 45 мас.%.

В некоторых вариантах осуществления изобретение обеспечивает следующие ниже рецептуры.

Рецептура А): фипронил приблизительно 6 мас.%; перметрин около 45 мас.%; NMP около 35 мас.%; МЭДЭГ (моноэтиловый эфир диэтиленгликоля или TRANSCUTOL®) в количестве, достаточном для завершения рецептуры (QS или сколько потребуется) приблизительно 10-15 мас.% и около 0,1 мас.% БГТ.

Рецептура В): фипронил приблизительно 6 мас.%; перметрин около 45 мас.%; NMP около 35 мас.%; MIGLYOL® 812 в количестве, достаточном для завершения рецептуры (QS), приблизительно 10-15 мас.% и около 0,1 мас.% БГТ.

В некоторых вариантах осуществления количество МЭДЭГ в рецептуре А) может составлять приблизительно 12-14%, около 12 мас.%, около 13 мас.% или около 14 мас.%. В других вариантах осуществления количество MIGLYOL® в рецептуре В) может составлять приблизительно 12 мас.%, около 13 мас.% или около 14 мас.%.

Специалист в этой области техники может легко определить дозировку активных веществ. Однако в общих чертах, может быть достаточной доза приблизительно от 0,001 до 100 мг на 1 кг массы тела, более типично приблизительно от 0,01 до 50 мг/кг массы тела, которую дают как однократную дозу или в отдельных дозах в течение периода от 1 до 5 суток, однако, конечно, могут быть случаи, когда указаны повышенные или пониженные диапазоны доз, и эти случаи входят в диапазон этого специального периода введения для конкретной ситуации. Следует понимать, что дозируемый объем рецептуры также можно определять и затем регулировать по желанию.

В некоторых вариантах осуществления композиция содержит приблизительно 6,0 мас.% фипронила и приблизительно 45 мас.% перметрина. Кроме того, указанная композиция содержит N-метилпирролидон и описанную в изобретении растворяющую систему нейтрального масла.

Определение количества компонентов - нейтрального масла (масел) и N-метилпирролидона - может быть осуществлено в терминах относительных количеств каждого компонента. В некоторых вариантах осуществления эффективные соотношения нейтрального масла (масел) к NMP по массе составляют от 1:1,8 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5. В других вариантах осуществления величины соотношения включают приблизительно от 1:1,9 до 1:2,7; приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0 и приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 нейтрального масла (масел) к NMP. В других вариантах осуществления величины соотношения включают 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 и 1:3,5, нейтрального масла (масел) к NMP. В некоторых других вариантах осуществления величины соотношения включают приблизительно от 1:2,2 до 1:2,4 нейтрального масла (масел) к NMP. В другом варианте осуществления это соотношение приблизительно составляет от 1:2,3 до 1:3,0 нейтрального масла (масел) к NMP. Указанные соотношения являются относительными количествами, но соответствующим образом основаны на эффективном количестве нейтрального масла (масел) или NMP.

Эффективные концентрации NMP в композициях составляют приблизительно от 25 до 44 мас.%. В одном варианте осуществления концентрация NMP составляет приблизительно от 28 до 42 мас.% или приблизительно от 31 до 39 мас.%. В некоторых других вариантах осуществления концентрация NMP составляет от 33 до 37 мас.%. В еще другом варианте осуществления NMP присутствует в концентрации около 35 мас.%. Соответствующее количество разбавителя можно рассчитать по имеющемуся или предполагаемому содержанию NMP.

В композиции содержится такое количество нейтрального масла, которое минимизирует образование фипронилсульфона в рецептуре, содержащей фипронил и NMP. Количество нейтрального масла, которое используются в рецептурах, может немного отличаться от того количества, которое используется для завершения рецептуры (QS). Эффективные концентрации нейтрального масла (масел) в композициях изобретения включают (но не ограничиваются указанным) приблизительно от 11 до 18 мас.%. В некоторых вариантах осуществления концентрации нейтрального масла (масел) включают приблизительно от 12 до 17 мас.% и приблизительно от 13 до 16 мас.%. В других вариантах осуществления нейтральное масло (масла) присутствует в концентрации приблизительно от 12 до 14 мас.%, приблизительно от 13 до 15 мас.%. В другом варианте осуществления нейтральное масло присутствует в концентрации около 14 мас.%.

В предпочтительных вариантах осуществления выгодно, чтобы антиоксидант присутствовал в концентрации не больше чем приблизительно 0,25 мас.%, хотя можно добавлять более значительные концентрации. В некоторых вариантах осуществления концентрация составляет не больше чем приблизительно 0,2 мас.%; 0,19 мас.%; 0,18 мас.%; 0,17 мас.%; 0,16 мас.%; 0,15 мас.%; 0,14 мас.%; 0,13 мас.%; 0,12 мас.% или 0,11 мас.%. В другом варианте осуществления антиоксидант (если он имеется) присутствует в концентрации не больше чем приблизительно 0,1 мас.%. Подходящие неорганические антиоксиданты представляют собой, например, сульфиты и бисульфиты, в частности бисульфит натрия. В одном варианте осуществления антиоксидант является фенольным антиоксидантом, таким как анизол, бутил-

гидрокситолуол и бутилгидроксанизол, и их смеси друг с другом. В других вариантах осуществления антиоксидантами являются традиционные агенты уровня техники, которые включают, например, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, пропилгаллат, тиосульфат натрия или смесь не более чем двух из указанных агентов. При использовании в рецептурах, содержащих NMP и разбавитель, который не дает значительного вклада пероксидных частиц в рецептуру, количество антиоксиданта целесообразно можно поддерживать на существенно меньшем уровне по сравнению с требуемым количеством для рецептур, которые не содержат выгодную растворяющую систему изобретения.

В других вариантах осуществления предмет настоящего изобретения относится к композиции против паразитов, которая обладает поразительной и неожиданной отталкивающей способностью против паразитов, включающих жигалку осеннюю, и содержит приблизительно от 2 до 15 мас.% фипронила; приблизительно от 30 до 55 мас.% перметрина; гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон, где указанный гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон находятся в соотношении по массе приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8, приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5, приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0, приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0; и необязательный антиоксидант.

В другом варианте осуществления предмет настоящего изобретения относится к композиции против паразитов, которая содержит по меньшей мере приблизительно 5 мас.% фипронила; по меньшей мере около 40 мас.% перметрина; гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон, где указанный гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон находятся в соотношении по массе приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5, приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0, приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0; и необязательно антиоксидант, где композиция обеспечивает неожиданно усовершенствованную отталкивающую способность против паразитических мух, в том числе против жигалки осенней.

В другом варианте осуществления предмет настоящего изобретения относится к композиции против паразитов, которая содержит приблизительно от 5 до 15 мас.% фипронила; приблизительно от 40 до 55 мас.% перметрина; гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон, где указанный гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон находятся в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5; и необязательно антиоксидант.

В другом варианте осуществления предмет настоящего изобретения относится к композиции против паразитов, которая содержит приблизительно от 5 до 10 мас.% фипронила; приблизительно от 40 до 50 мас.% перметрина; гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон, где указанный гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон находятся в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5; и необязательно антиоксидант.

В другом варианте осуществления предмет настоящего изобретения относится к композиции против паразитов, которая содержит приблизительно 6 мас.% фипронила; около 45 мас.% перметрина; гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон, где указанный гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и N-метилпирролидон находятся в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5; и необязательно антиоксидант.

В этих рецептурах эффективные количества перметрина и фипронила являются такими, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления описанные выше рецептуры обеспечивают неожиданно усовершенствованную отталкивающую способность против паразитических мух, включая жигалку осеннюю, и превосходную инсектицидную эффективность.

В этих вариантах осуществления концентрация присутствующего антиоксиданта может составлять приблизительно от 0,005 до 1 мас.% или приблизительно от 0,01 до 0,05 мас.%. В некоторых вариантах осуществления концентрация присутствующего антиоксиданта может составлять приблизительно от 0,01 до 1 мас.% или приблизительно от 0,05 до 0,5 мас.%. В другом варианте осуществления антиоксидант присутствует в концентрации приблизительно от 0,075 до 0,2 мас.%. Количество антиоксиданта меньше чем 0,2 мас.% может быть эффективным в зависимости от концентрации пероксида в выбранном разбавителе или в NMP.

Гликоли, применяемые в композициях, включают диэтиленгликоль, полиэтиленгликоль (ПЭГ, включая все, от низкомолекулярных до высокомолекулярных ПЭГ), пропиленгликоль и полипропиленгликоль. Гликолевые простые эфиры включают (но не ограничиваются указанным) метилдигликоль, этилдигликоль, пропилдигликоль, бутилдигликоль, метилгликоль, этилгликоль, монометиловый эфир этиленгликоля, димонотетилэтиловый эфир этиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир пропиленгликоля и эфир тетрагидрофурурилового спирта и полиэтиленгликоля (тетраглицоль или гликофурил). В одном варианте осуществления гликолевый эфир представляет собой моноэтиловый эфир диэтиленгликоля. Гликолевые эфиры, которые могут быть использованы в рецептурах, включают гликолевые эфиры карбоновых кислот или простые гликолевые эфиры, в том числе (но не ограничиваются указанным) ацетаты гликолей и простые гликолевые эфиры, такие как ацетат моноэтило-

вого эфира этиленгликоля (этил-CELLOSOLVE™ ацетат), ацетат монобутилового эфира этиленгликоля (бутил-CELLOSOLVE™ ацетат), ацетат метилового эфира этиленгликоля и т.п.

В описанном выше варианте осуществления, содержащем гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля или эфир жирной кислоты и NMP, концентрация NMP в композициях изобретения может составлять приблизительно от 25 до 44 мас.%. В других вариантах осуществления NMP может иметь концентрацию приблизительно от 28 до 42 мас.% или приблизительно от 31 до 39 мас.%. Еще в других вариантах осуществления NMP может находиться в концентрации приблизительно от 33 до 37 мас.%. В другом варианте осуществления NMP может находиться в концентрации приблизительно 35 мас.%. Соответствующее количество разбавителя можно рассчитать по имеющемуся или предполагаемому содержанию NMP.

Определение количества компонентов - гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты и N-метилпирролидона - может быть осуществлено в терминах относительных количеств каждого компонента. Эффективные соотношения по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты к NMP включают соотношения от 1:2,0 до 1:3,5. В других вариантах осуществления эти соотношения включают приблизительно от 1:1,18 до 1:1,28, приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0; приблизительно от 1:1,9 до 1:2,7; приблизительно от 1:2,0 до 1:2,6 и приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 гликоля, простого эфира гликоля или эфира жирной кислоты к NMP. Еще в других вариантах осуществления соотношения по массе гликоля, простого эфира гликоля или эфира жирной кислоты к NMP могут составлять 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 или 1:3,5. В других вариантах осуществления изобретения соотношения по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты к NMP могут составлять приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5. Указанные соотношения являются относительными количествами, но соответствующим образом основаны на эффективном количестве гликоля, простого эфира гликоля или эфира жирной кислоты или NMP.

В некоторых вариантах осуществления композиции содержат такое количество гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты, которое минимизирует образование фипронилсульфона в рецептуре, содержащей фипронил и NMP. Обычно количество гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты, используемое в рецептурах, будет количеством, достаточным для завершения рецептуры (QS) и таким образом, может изменяться незначительно. Эффективные концентрации гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты, включают приблизительно от 11 до 18 мас.%. В других вариантах осуществления концентрации гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля или эфира жирной кислоты составляют приблизительно от 12 до 17 мас.% или приблизительно от 13 до 16 мас.%. Еще в других вариантах осуществления изобретения концентрации гликоля, простого эфира гликоля или эфира жирной кислоты составляют приблизительно от 12 до 14 мас.% или приблизительно от 13 до 15 мас.%. В другом варианте осуществления гликоль, гликолевый эфир или эфир жирной кислоты присутствует в концентрации приблизительно 14 мас.%.

Во всех вариантах осуществления в рецептурах изобретения можно использовать другие растворители и/или разбавители. В одном варианте осуществления могут быть использованы алкиламиды с длинной цепочкой, при условии, что они обеспечивают необходимую растворимость и физическую и химическую стабильность, чтобы поддерживать желательную концентрацию фипронила и перметрина до и после нанесения. Эти вещества включают системы, в которых используется формаль глицерина, деканамиды и октанамиды, такие как N,N-диметилдеканамид (ДМДА). Формаль глицерина представляет собой смесь 5-гидрокси-1,3-диоксана и 4-гидроксиметил-1,3-диоксана (60:40). В одном варианте осуществления формаль глицерина, добавляемый в рецептуру изобретения, представляет собой стабилизированный формаль глицерина. Обычно стабилизированный формаль глицерина содержит 0,02% динатрий-ЭДТУК, 0,02% N-пропилгаллата и 0,01% тиопропионовой кислоты. Однако в некоторых вариантах осуществления для топического нанесения композиции могут включать нейтральные масла в качестве разбавителя.

Дополнительные активные агенты.

В одном варианте осуществления изобретение предоставляет топические композиции, содержащие фипронил и перметрин в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными агентами. В некоторых вариантах осуществления дополнительные активные агенты в сочетании с фипронилом и перметрином могут включать (но не ограничиваются указанным) акарициды, антигельминты, инсектициды и другие средства для уничтожения паразитов различных классов, приведенных в изобретении.

В другом варианте осуществления топические композиции также могут включать ветеринарные терапевтические агенты. Ветеринарные фармацевтические агенты, которые могут быть включены в композиции изобретения, хорошо известны из уровня техники (например, см. справочник Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5-е изд., ред. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) или The Merck Veterinary Manual, 9-е изд. (January 2005)) и включают (но не ограничиваются указанными) акарбоз, ацепромазин-малеат, ацетаминофен, ацетазоламид, ацетазоламид натрия, уксусную кислоту, ацетогидроксамовую ки-

слоту, ацетилцистеин, ацитретин, ацикловир, альбендазол, альбутерол сульфат, алфентанил, аллопуринол, алпразолам, алтреногест, амантадин, амикацин сульфат, аминокaproновую кислот, аминопентамид гидросульфат, аминофиллин/теофиллин, амиодарон, амитриптин, амлодипин безилат, хлорид аммония, молибденат аммония, амоксициллин, клавуланат калия, амфотерицин В дезоксихолат, амфотерицин В на основе липида, ампициллин, ампролиум, антациды (оральные), антивенин, апоморфион, апрамицин сульфат, аскорбиновую кислоту, аспарагиназу, аспирин, атенолол, атипамезол, атракуриум безилат, атропин сульфат, аурнофин, ауротиоглюкозу, азаперон, азатиоприн, азитромицин, баклофен, барбитураты, беназеприл, бетаметазон, бетанехол хлорид, бисакодил, субсалицилат висмута, блеомицин сульфат, болденон ундециленат, бромиды бромкриптин мезилат, буденозид, бупренорфин, буспирон, бусульфат, буторфанол тартрат, каберголин, кальцитонин лосося, кальцитрол, соли кальция, каптоприл, карбенициллин-инданил натрия, карбимазол, карбоплатина, карнитин, карпрофен, карведилол, цефадроксил, цефазолин натрия, цефиксим, клорзунол, цефоперазон натрия, цефотаксим натрия, динатрий цефотетан, цефокситин натрия, цефподоксим проксетил, цефтазидим, цефтиофур натрия, цефтиофур, цефтиаксон натрия, цефалексин, цефалоспорины, цефапирин, древесный уголь (активированный), хлорамбуцил, хлорамфеникол, хлордиазепоксид, хлордиазепоксид $\pm$ клидинийбромид, хлоротиазид, хлорфенирамин-малеат, хлорпромазин, хлорпропамид, хлортетрациклин, хорионический гонадотропин (HCG), хром, циметидин, ципрофлоксацин, цисаприд, цисплатина, соли лимонной кислоты, кларитромицин, клемастин фумарат, кленбутерол, клиндамицин, клофазимин, кломипрамин, клаоназепам, клонидин, клопростенол натрия, дикалий клоразепат, клорзунол, клоксациллин, кодеин-фосфат, колхицин, кортикотропин (ACTH), косинтропин, циклофосфамид, циклоспорин, ципрогептадин, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин/актиномицин D, далтерапин натрия, даназол, дантролен натрия, дапсон, декоквинат, дефероксамин мезилат, деракоксиб, деслорелин ацетат, десмопрессин ацетат, дезоксикортикостерон пивалат, детомидин, дексаметазон, декспантенол, дексраазоксан, декстран, диазепам, диазоксид (оральный, дихлорфенамид, диклофенак натрия, диклоксациллин, диэтилкарбамазин цитрат, диэтилstilбестрол (DES), дифлоксацин, дигоксин, дигидротахистерол (DHT), дилтиазем, дименгидринат, димеракпрол/BAL, диметилсульфоксид, динопрост трометамин, дифенилгидрамин, дизопирамид фосфат, добутамин, докузат/DSS, доласетрон мезилат, домперидон, допамин, дорамектин, доксапрам, доксефин, доксорубин, доксициклин, эдетат кальция, динатрий кальций-ЭДТУК, эдрофоний хлорид, эналаприл/эналаприлат, эноксапарин натрия, энрофлоксацин, эфедрин сульфат, эпинефрин, эпоэтин/эритропоэтин, эприномектин, эспипрантел, эритромицин, эсмолол, эстрадиол ципионат, этакриновая кислота/этакринат натрия, этанол (спирт), этидронат натрия, этодолак, этомидат, агенты эвтаназии w/пентобарбитал, фамотидин, жирные кислоты (незаменимые/омега), фелбамат, фентанил, сульфат железа(II), филграстим, финастерид, фипронил, флорфеникол, флуконазол, флуцитозин, флудрокортизон ацетат, флумазенил, флуметазон, флуниксин меглумин, фторурацил (5-FU), флуоксетин, флутиказон пропионат, флувоксамин малеат, фомепизол (4-MP), фуразолидон, фуросемид, габапентин, гемцитабин, гентамицин сульфат, глимепирид, глипизид, глюкагон, глюкокортикоидные агенты, глюкозамин/хондроитин сульфат, глютамин, глибуриде, глицерин (оральный, гликопирролат, гонадорелин, гризеофульвин, гвайфенезин, галотан, гемоглобин глютамер-200 (OXYGLOBIN®), гепарин, гидроксипропилированный крахмал, гиалуронат натрия, гидразалин, гидрохлортиазид, гидрокодон битартрат, гидрокортизон, гидроморфон, гидроксимочевина, гидроксизин, ифосфамид, имидаклоприд, имидокарб дипропинат, импенем-циластатин натрия, имипрамин, инамринон лактат, инсулин, интерферон α -2a (человеческий рекомбинант), йодид (натрия/калия), ипекак (сироп), иподат натрия, декстран железа, изофлуран, изопроterenол, изотретиноин, изотетраин, итраконазол, ивермектин, каолин/пектин, кетамин, кетоконазол, кетопрофен, кеторолак трометамин, лактулоза, лейпролид, левамизол, леветирацетам, левотироксин натрия, лидокаин, линкомицин, лиотиронин натрия, лизиноприл, ломустин (CCNU), луфенурон, лизин, магний, маннит, марбофлоксацин, мехлорэтамин, меклизин, меклофенаминовая кислота, медетомидин, триглицериды с умеренной цепочкой, медроксипрогестерон-ацетат, мегэстрол-ацетат, меларсомин, мелатонин, мелоксикан, мелфалан, меперидин, меркаптопурин, меропенем, метформин, метадон, метазоламид, метенамин манделат/гиппурат, метимазол, метионин, метокарбамол, метогексигал натрия, метотрексат, метоксифлуран, метиленовый синий, метилфенидат, метилпреднизолон, метоклопрамид, метопролол, метронидазол, мексилетин, миболэрлон, мидазолам, милбемициноксим, минеральное масло, миноциклин, мизопростол, митотан, митоксантрон, морфин-сульфат, моксидектин, налоксон, мендролон деканоат, напроксен наркотический (опиатный) агонист анальгетика, неомицин сульфат, неостигмин, ниацинамид, нитазоксанид, нитенпирам, нитрофурантоин, нитроглицерин, нитропруссид натрия, низатидин, новобиоцин натрия, нистатин, октреотид ацетат, олсалазин натрия, омепрозол, ондансетрон, опиаты против диареи, орбифлоксацин, оксациллин натрия, оксазепам, оксибутиринхлорид, оксиморфон, окситетрациклин, окситоцин, динатрий памидронат, панкреплипаза, панкуроний-бромид, паромомицин сульфат, парозетин, пенцилламин, пенициллины общего назначения, пенициллин G, калий-пенициллин V, пентазоцин, пентобарбитал натрия, пентозан полисульфат натрия, пентоксифиллин, перголид-мезилат, фенотропид, феноксифензамин, фенилбутазон, фенилэфрин, фенилпропаноламин, фенитоин натрия, феромоны, парэнтеральный фосфат, фитонадин/витамин K-1, пимобендан, пиперазин, пирлимицин, пироксикам, полисульфированный глюкозаминог-

ликан, поназурил, хлорид калия, пралидоксим-хлорид, празозин, преднизолон/преднизон, примидон, прокаинамид, прокарбазин, прохлорперазин, пропателин-бромид, инъекция пропионибактериум акне, пропофол, пропранолол, протамин сульфат, псевдоэфедрин, гидрофильный муцилоид подорожника, пиридостигмин бромид, пириламид малеат, пириметамин, акрихин, хинидин, ранитидин, рифампин, s-аденозил-метионин (SAMe), солевое/гиперосмотическое слабительное, селамектин, селегелин/l-депренил, сертралин, севеламер, севофлуран, силимарин/морской чертополох, бикарбонат натрия, полистиролсульфонат натрия, стибоглюконат натрия, сульфат натрия, тиосульфат натрия, соматотропин, со-талол, спектиномицин, спиронолактон, станозолол, стрептокиназа, стрептозоцин, сукцимер, сукцинилх-лин хлорид, сукралфат, суфентанил цитрат, сульфаклорпиридазин натрия, сульфадиазин/триметроприм, сульфаметоксазол/триметроприм, сульфадиметоксин, сульфадиметоксин/орметоприм, сульфасалазин, таурин, тепоксалин, тербинафин, тербуталин сульфат, тестостерон, тетрациклин, тиоацетарсамид натрия, тиамин, тиогуанин, тиопентал натрия, тиотепа, тиротропин, тиамулин, динатрий тикарцилин, тилета-мин/золазепам, тилмоксин, тиопронин, тобрамицин сульфат, токаирид, толазолон, толфенамовая кисло-та, топирамат, трамадол, триметинолон ацетонид, триентин, трилостан, тримепраксин тартрат w/преднизолон, трипеленамин, тилозин, урдоксиол, вальпроевая кислота, ванадий, ванкомицин, вазопрес-син, векуроний бромид, верапамил, винбластин сульфат, винкристин сульфат, витамин E/селен, варфа-рин натрия, ксилазин, йохимбин, зафирлукаст, зидовудин (AZT), ацетат цинка/сульфат цинка, зонисамид и их смеси.

В одном варианте осуществления изобретения в топические композиции изобретения могут быть дополнительно включены арилпиразоловые соединения, такие как фенилпиразолы. Арилпиразолы из-вестны из уровня техники и являются подходящими для комбинации с изоксазолиновыми соединениями в мягких жевательных композициях изобретения. Примеры таких арилпиразоловых соединений вклю-чают (но не ограничиваются указанными) описанные в патентах США №№ 6001384; 6010710; 6083519; 6096329; 6174540; 6685954, 6998131 и 7759381 (описание которых включены в изобретение как ссылки).

В другом варианте осуществления изобретения один или несколько макроциклических лактонов или лактамов, которые действуют как акарицид, антигельминтный агент и/или инсектицид, могут быть включены в композиции изобретения. Для устранения сомнений, используемый в изобретении термин "макроциклический лактон" включает соединения авермектина и милбемицина как природного, так и синтетического или полусинтетического происхождения.

Макроциклические лактоны, которые могут быть использованы в композициях изобретения, вклю-чают (но не ограничиваются указанным) соединения авермектина природного происхождения (напри-мер, включающие компоненты, обозначенные как A_{1a}, A_{1b}, A_{2a}, A_{2b}, B_{1a}, B_{1b}, B_{2a} и B_{2b}) и соединения милбемицина, полусинтетические авермектины и милбемицины, авермектиновые моносахаридные со-единения и агликоновые соединения авермектина. Примеры соединений макроциклических лактонов, которые могут быть использованы в композициях, включают (но не ограничиваются указанным) абамек-тин, димадектин, дорамектин, эмаектин, эприномектин, ивермектин, латидектин, лепимектин, селамек-тин, ML-1,694,554 и милбемицины, включающие (но без ограничения указанным) милбекмектин, милбе-мицин D, милбемицин A₃, милбемицин A₄, милбемицин оксим, моксидектин и немадектин. Кроме того, включены 5-оксо- и 5-оксимные производные указанных авермектинов и милбемицинов.

Соединения макроциклических лактонов известны из уровня техники и могут быть легко получены в промышленности или с помощью синтетических приемов, известных из уровня техники. Приведены ссылки на общедоступные источники технической и промышленной литературы. Например, для авер-мектинов, ивермектина и абамектина можно привести ссылки на работу "Ivermectin and Abamectin" (Ивермектин и Абамектин), 1989, авторы M.H. Fischer и H. Mrozik, William C. Campbell, издательство Springer Verlag, или Albers-Schönberg и др. (1981), "Avermectins Structure Determination" (Определение структуры авермектинов), J. Am. Chem. Soc. 103, 4216-4221. По дорамектину можно получить сведения в журнале "Veterinary Parasitology", т. 49, № 1, July 1993, 5-15. Для милбемицина можно сослаться, среди прочих, на Davies H.G. и др., 1986, "Avermectins and Milbemycins" (Авермектины и Милбемицины), Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. и др., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins (Синтез милбеми-цинов из авермектинов), Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, патент США № 4134973 и европатент EP 0677054, которые оба включены в изобретение как ссылки.

Структуры авермектинов и милбемицинов тесно связаны, например, путем совместного использова-ния сложного 16-членного кольца макроциклического лактона. Авермектины природного происхождения раскрыты в патенте США № 4310519, а 22,23-дигидроавермектиновые соединения раскрыты в патенте США № 4199569. Кроме того, они упомянуты в патентах США №№ 4468390, 5824653, EP 0007812 A1, Великобритании 1390336, EP 0002916 и Новой Зеландии № 237086, среди прочих. Милбемицины при-родного происхождения описаны в патенте США № 3950360, а также в различных работах, цитирован-ных в справочнике "The Merck Index" 12-е изд., ред. S. Budavari, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Латидектин описан в документе "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, т. 17, № 4, с. 263-286 (2003). Полусинтетические производные соединений указанных классов хорошо известны из уровня техники и описаны, например, в патентах США №№ 5077308, 4859657, 4963582, 4855317, 4871719, 4874749, 4427663, 4310519, 4199569, 5055596,

4973711, 4978677, 4920148 и EP 0667054, описание которых включены в изобретение как ссылки.

В одном варианте осуществления топические композиции изобретения содержат эффективное количество по меньшей мере одного из абамектина, димадектина, дорамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина, латидектина, лепимектина, селамектина, милбемектина, милбемицина D, милбемицина A₃, милбемицина A₄, милбемициноксима, оксидектина или немадектина или их комбинации. В другом варианте осуществления топические ветеринарные композиции изобретения могут содержать эффективное количество по меньшей мере одного из абамектина, эмамектинна, эприномектина, ивермектина, дорамектина или селамектина или их комбинации. В еще одном варианте осуществления топические композиции изобретения могут содержать эффективное количество по меньшей мере одного из ивермектина, милбемектина, милбемициноксима или оксидектина или их комбинации.

В другом варианте осуществления изобретения топические композиции, содержащие фипронил и перметрин, могут включать класс активных веществ, известных как регуляторы роста насекомых (РРН). Соединения, принадлежащие к этой группе, хорошо известны специалистам-практикам в этой области, и они представляют широкий набор из различных классов химических соединений. Все указанные соединения действуют путем вмешательства в развитие или рост насекомых-паразитов. Регуляторы роста насекомых описаны, например, в патентах США №№ 3748356, 3818047, 4225598, 4798837, 4751225, а также 6096329 и 6685954, EP 0179022 или Великобритании 2140010 (описание которых включены в изобретение как ссылки).

В одном варианте осуществления композиции изобретения могут включать соединение РРН, которое имитирует ювенильный гормон или которое корректирует концентрацию ювенильных гормонов у насекомых. Примеры имитаторов ювенильных гормонов включают азадирахтин, диофенолан, феноксикарб, гидропрен, кинопрен, метопрен, пирипроксифен, тетрагидроазадирахтин и 4-хлор-2-(2-хлор-2-метилпропил)-5-(6-йод-3-пиридилметокси)пиридазин-3(2H)-он.

В другом варианте осуществления композиции изобретения включают соединение РРН, которое является ингибитором синтеза хитина. Ингибиторы синтеза хитина включают хлорофлуазурон, циромазин, дифлубензурон, флуазурон, флуциклоксурон, флуфеноксурон, гексафлуморон, луфенурон, тебуфенозид, тефлубензурон, трифлуморон, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(трифторметил)фенилмочевина, 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-(1,1,2,2-тетрафторэтокси)фенилмочевина и 1-(2,6-дифторбензоил)-3-(2-фтор-4-трифторметил)фенилмочевина.

В некоторых вариантах осуществления композиции изобретения могут включать одно или несколько антинематодных агентов, включающих (но без ограничения указанным) активные вещества из классов соединений: бензимидазолы, имидазотиазолы, тетрагидропиримидины и органические фосфаты. В некоторых вариантах осуществления в композиции могут быть введены бензимидазолы, включающие (но без ограничения указанным) тиабендазол, камбендазол, парбендазол, оксibenдазол, мебендазол, флубендазол, фенбендазол, оксфендазол, албендазол, циклобендазол, фебантел, тиафанат и их O,O-диметилловые аналоги.

В других вариантах осуществления композиции могут включать имидазотиазоловые соединения, включающие (но без ограничения указанным) тетраимизол, левамизол и бутамизол.

Еще в других вариантах осуществления композиции изобретения могут включать тетрагидропиримидиновые активные вещества, включающие (но без ограничения указанным) пирантел, оксантел и морантел.

Подходящие активные вещества - органические фосфаты включают (но не ограничиваются указанным) кумафос, трихлорфон, галоксон, нафталофос и дихлорвос, гептенофос, мевинфос, монокротофос, ТЕРР и тетрахлорвинфос.

В других вариантах осуществления композиции могут включать антинематодные соединения фено-тиазин, пиперазин в виде нейтральных соединений и различных солевых форм, диэтилкарбамазин, фенолы, такие как дисофенол, мышьяковистые соединения, такие как арсенамид; этаноламины, такие как бифений, тений клозилат и метиридин; цианиновые красители, включающие пирвиний хлорид, пирвиний памоат и дитиазанин йодид; изотиоцианаты, включающие битосканат, сурамин натрия, фталофин, и различные природные продукты, включающие (но без ограничения указанным) гигромицин В, α-сантонин и каиновую кислоту.

В других вариантах осуществления композиции изобретения могут включать антитрематодные агенты. Подходящие антитрематодные агенты включают (но не ограничиваются указанным) мирасилы, такие как мирасил D и мирасан; празиквантел, колназепам и его 3-метальная производная, олтипраз, лункантон, хикантон, оксамниквин, амосканат, ниридазол, нитроксинил, различные бисфенольные соединения, известные из уровня техники, включающие гексахлорофен, битионол, битионолсульфоксид и менихлорфолан; различные салициланилидные соединения, включающие трибромсалан, оксиклозанид, клиоксанид, рафоксанид, нитроксинил, бротанид, бромоксанид и клозантел; триклабендазол, диамфенетид, клорзунол, хетолин и эметин.

Соединения против ленточных червей преимущественно также могут быть использованы в композициях изобретения, включая (но без ограничения указанным) ареколин в различных солевых формах, бунамидин, никлозамид, нитросканат, паромомицин, паромомицин II, празиквантел и эрсибрантел.

В еще других вариантах осуществления композиции изобретения могут включать другие активные вещества, которые являются эффективными против членистоногих паразитов. Подходящие активные вещества включают (но не ограничиваются указанным) бромциклен, хлордан, ДДТ, эндосульфат, линдан, метоксихлор, токсафен, бромфос, этилбромфос, карбофенотион, хлорфенвинфос, хлорпирифос, кротоксифос, цитиоат, диазинон, дихлорентион, диэптоат, диоксатион, этион, фамфур, фенитротрион, фентион, фоспират, йодофенфос, малатион, налед, фосалон, фосмет, фоксим, пропетафос, роннел, стиروفос, аллетрин, цигалотрин, циперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, перметрин, фенотрин, пиретрины, ресметрин, бензилбензоат, сероуглерод, кротамитон, дифлубензурон, дифениламин, дисульфирам, изоборнилтиоцианат ацетат, метопрен, моносульфрам, пиренонилбутоксид, ротенон, ацетат трифенилолова, гидроксид трифенилолова, диэтил(мета)толуамид, диметилфталат, и соединения 1,5а,6,9а,9b-гексагидро-4а(4Н)-дibenзофуранкарбоксальдегид (MGK-11), 2-(2-этилгексил)-3а,4,7,7а-тетрагидро-4,7-метано-1Н-изоиндол-1,3(2Н)дион (MGK-264), дипропил-2,5-пиридиндикарбоксилат (MGK-326) и 2-(октилтио)этанол (MGK-874).

В другом варианте осуществления антипаразитический агент, который может быть включен в топическую ветеринарную композицию, может быть биологически активным пептидом или белком, включающим (но без ограничения указанным) депсипептиды, которые оказывают воздействие на нервно-мышечное соединение путем стимуляции пресинаптических рецепторов, относящихся к семейству секретиновых рецепторов, что приводит к параличу и смерти паразитов. В одном варианте осуществления депсипептида, указанный депсипептид является эмодепсидом (см. Wilson и др., *Pamsitology*, Jan. 2003, 126 (ч. 1), с. 79-86).

В другом варианте осуществления топические композиции изобретения могут включать активный агент из неоникотиноидного класса средств для уничтожения паразитов. Неоникотиноиды связывают и ингибируют специфические никотиновые ацетилхолиновые рецепторы насекомых. В одном варианте осуществления неоникотиноидный инсектицидный агент, который может быть введен в топические композиции изобретения, представляет собой имидаклоприд. Агенты указанного класса описаны, например, в патенте США № 4742060 или в EP 0892060 (описание которых включено в изобретение как ссылка). В другом варианте осуществления композиции изобретения могут содержать нитенпирам, другой активный агент из класса неоникотиноидных средств от паразитов. Применение нитенпирама для подавления блох описано в патенте США № 5750548, который полностью включен в изобретение как ссылка.

В других конкретных вариантах осуществления изобретения инсектицидный агент, который может сочетаться с композициями изобретения, представляет собой семикарбазон, такой как метафлумизон.

В другом варианте осуществления композиции изобретения преимущественно могут включать одно или несколько других изоксазолиновых соединений, известных из уровня техники. Эти активные агенты, которые являются весьма эффективными против эктопаразитов, описаны в патенте США № 7964204 и документах WO 2007/079162; US 2010/0254960 A1, US 2011/0159107, US 2012/0309620, US 2012/0030841, US 2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8318757, US 2011/0144349, US 8053452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8119671; US 7947715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO 2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US 7951828 и US 7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7897630, US 7951828; WO 2011/075591 и US 2011/0152312, US 7662972, описания которых включены в изобретение как ссылки.

В другом варианте осуществления в композиции изобретения может быть добавлена нодулиспорная кислота и ее производные. Указанные соединения используются для лечения или предупреждения заражения людей и животных, и они описаны, например, в патентах США №№ 5399582, 5962499, 6221894 и 6399786, описания которых включены в изобретение как ссылки. Указанные композиции могут включать одно или несколько производных нодулиспорной кислоты, известных из уровня техники, включая все стереоизомеры, такие, которые описаны в цитированных выше документах.

В другом варианте осуществления в композиции изобретения могут быть добавлены антигельминтные соединения аминокетонитрильного класса (AAD) соединений, таких как монепантел (ZOLVIX) и т.п. Эти соединения описаны, например, в патенте США № 7084280, авторы Ducray и др. (включен в изобретение как ссылка); Sager и др., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, с. 49-54; Kaminsky и др., *Nature* т. 452, 13 марта 2008, с. 176-181.

Кроме того, композиции изобретения могут включать арилоазол-2-ил-цианоэтиламиновые соединения, такие как описанные в патенте США № 8088801 и заявке US 2010/0125089, авторы Soll и др. (который включен в изобретение как ссылка), и тиоамидные производные этих соединений, которые описаны в патенте США № 7964621 автор Le Hir de Fallois, который также включен в изобретение как ссылка.

Композиции изобретения могут включать также паразитицидные соединения и производные этих соединений, включающие дерквантел (см. Ostlind и др., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, с. 260-61; и Ostlind и др., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, с. 407-408). Соединения из семейства паразити-

квамидов являются известным классом соединений, которые включают спиродиоксепино-индоловое ядро, обладающих активностью против определенных паразитов (см. Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, и J. Antibiotics 1991, 44, 492). Кроме того, структурно родственное семейство маркфортинновых соединений, таких как маркфортинны А-С, также известны и могут сочетаться с рецептурами изобретения (см. J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 601 и Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Дополнительные ссылки на парагерквамидные производные можно найти, например, в документах WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 и US 2010/0197624, и в патентах США №№ 5703078 и 5750695, описания которых включены в изобретение как ссылки.

В другом варианте осуществления изобретения композиции могут включать спинозиновые активные агенты, продуцируемые почвенными актиномицетами *Saccharopolyspora spinosa* (см., например, Salgado V.L. и Sparks T.C. "The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance," in Comprehensive Molecular Insect Science, т. 6, с. 137-173, 2005), или полусинтетические спинозоидные активные агенты.

Обычно спинозины называются факторами или компонентами А, В, С, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W или Y и любыми из указанных компонентов или их комбинациями и могут быть использованы в композициях изобретения. Спинозиновые соединения могут представлять собой 5,6,5-трициклическую кольцевую систему, конденсированную с 12-членным макроциклическим лактоном, нейтральным сахаром (рамноза) и аминсахаром (форозамин). Эти и другие природные спинозиновые соединения, включающие 21-бутенилспинозин, продуцируемые бактериями *Saccharopolyspora ragona*, которые могут быть использованы в композициях изобретения, могут производиться путем ферментации традиционными приемами, известными из уровня техники. Другие спинозиновые соединения, которые могут быть использованы в композициях изобретения, раскрыты в патентах США №№ 5496931; 5670364; 5591606; 5571901; 5202242; 5767253; 5840861; 5670486; 5631155 и 6001981, описание которых включено в изобретение как ссылка. Спинозиновые соединения могут включать (но не ограничиваются указанным) спинозин А, спинозин D, спиносад, спинеторам или их комбинации. Спиносад представляет собой комбинацию спинозина А и спинозина D, и спинеторам является комбинацией 3'-этоксис-5,6-дигидроспинозина J и 3'-этоксиспинозина L.

В целом, дополнительный активный агент вводится в единичную дозировку изобретения в количестве приблизительно между 0,1 мкг и 1000 мг. Обычно активный агент может быть введен в количестве приблизительно от 10 мкг до 500 мг, приблизительно от 10 мкг до 400 мг, приблизительно от 1 до 300 мг, приблизительно от 10 до 200 мг или приблизительно от 10 до 100 мг. Более типично, активный агент может присутствовать в композициях изобретения в количестве приблизительно от 5 до 50 мг.

Обычно концентрация дополнительного активного агента (агентов) в топических композициях изобретения будет составлять приблизительно от 0,01 до 30 мас.% в зависимости от силы активного агента. В некоторых вариантах осуществления для очень сильных активных веществ, включающих, но не ограниченных активным агентом - макроциклическим лактоном, концентрация активного агента обычно будет составлять приблизительно от 0,01 до 10 мас.%, приблизительно от 0,01 до 1 мас.%, приблизительно от 0,01 до 0,5 мас.%, приблизительно от 0,1 до 0,5 мас.% или приблизительно от 0,01 до 0,1 мас.%. В других вариантах осуществления концентрация активного агента обычно будет составлять приблизительно от 0,1 до 2 мас.% или приблизительно от 0,1 до 1 мас.%.

В других вариантах осуществления дополнительный активный агент (агенты) обычно будет присутствовать в более высокой концентрации для достижения желательной эффективности. В некоторых вариантах осуществления активный агент будет присутствовать в концентрации приблизительно от 1 до 30 мас.%, приблизительно от 1 до 20 мас.% или приблизительно от 1 до 15 мас.%. Еще в других вариантах осуществления активный агент будет присутствовать в композиции в концентрации приблизительно от 5 до 20 мас.% или приблизительно от 5 до 15 мас.%.

В различных вариантах осуществления изобретения дополнительный активный агент может быть введен в композицию для подачи дозы приблизительно от 0,001 до 50 мг/кг или приблизительно от 0,5 до 50 мг/кг массы тела животного. В других вариантах осуществления активный агент обычно будет присутствовать в количестве, достаточном для подачи дозы приблизительно от 0,05 до 30 мг/кг, приблизительно от 0,1 до 20 мг/кг. В других вариантах осуществления активный агент будет присутствовать в количестве, достаточном для подачи дозы приблизительно от 0,1 до 10 мг/кг, приблизительно от 0,1 до 1 мг/кг или приблизительно от 0,5 до 50 мг/кг массы тела животного.

В некоторых вариантах осуществления изобретения, где дополнительный активный агент является очень сильным соединением, таким как макроциклический лактон или другие сильные соединения, активный агент будет присутствовать в концентрации, которая будет обеспечивать дозу приблизительно от 0,001 до 5 мг/кг, приблизительно от 0,001 до 0,1 мг/кг или приблизительно от 0,001 до 0,01 мг/кг. В еще других вариантах осуществления активный агент присутствует в количестве, достаточном для подачи дозы приблизительно от 0,01 до 2 мг/кг или приблизительно от 0,1 до 1 мг/кг массы тела животного. В еще других вариантах осуществления дополнительный активный агент может присутствовать в количестве, чтобы подать дозу приблизительно от 1 до 200 мкг/кг или приблизительно от 0,1 до 1 мг/кг массы животного.

Способы и их применение.

В варианте осуществления предмет настоящего изобретения относится к способу лечения и/или подавления заражения животного паразитами. Способ включает введение животному эффективного количества рецептуры, описанной в изобретении. Неожиданно было обнаружено и раскрыто в изобретении, что при конкретных концентрациях фипронил и перметрин обладают неочевидно улучшенной репеллентной активностью против жигалки осенней. В одном варианте осуществления неожиданно было обнаружено, что рецептуры изобретения, содержащие комбинацию фипронила и перметрина, обладают значительно более высокой репеллентной эффективностью против жигалки осенней по сравнению с рецептурой, содержащей один перметрин, при той же самой концентрации введенной для подачи такой же дозы. Наблюдаемая улучшенная репеллентная эффективность является неожиданной, поскольку известно, что фипронил, хотя и очень сильный инсектицидный агент, не обладает репеллентной эффективностью против эктопаразитов. Соответственно, один способ изобретения относится к борьбе с заражениями паразитическими мухами, включая жигалку осеннюю (*Stomoxys calcitrans*) и жигалку коровью (*Haematobia irritans*), среди мух других видов.

В других вариантах осуществления способы изобретения и их применение предназначены для лечения и/или предупреждения заражения паразитами и/или заражения от паразитов, включающих вредителей из отряда вшей, например *Haematopinus* вида, *Linognathus* вида, *Solenopotes* вида, *Pediculus* вида, *Pthirus* вида; из отряда пухоедов, например *Trimenopon* вида, *Menopon* вида, *Eomenacanthus* вида, *Menacanthus* вида, *Trichodectes* вида, *Felicola* вида, *Damalinae* вида, *Bovicola* вида; из отряда двукрылых, подотряда короткоусые, например *Chrysops* вида, *Tabanus* вида, *Musca* вида, *Hydrotaea* вида, *Muscina* вида, *Haematobosca* вида, *Haematobia* вида, *Stomoxys* вида, *Fannia* вида, *Glossina* вида, *Lucilia* вида, *Calliphora* вида, *Auchmeromyia* вида, *Cordylobia* вида, *Cochliomyia* вида, *Chrysomyia* вида, *Sarcophaga* вида, *Wohlfahrtia* вида, *Gasterophilus* вида, *Oedemagena* вида, *Hypoderma* вида, *Oestrus* вида, *Rhinoestrus* вида, *Melophagus* вида, *Hippobosca* вида; из отряда двукрылых, подотряда нематоцера, например *Culex* вида, *Aedes* вида, *Anopheles* вида, *Culicoides* вида, *Phlebotomus* вида, *Simulium* вида; из отряда блох, например *Ctenocephalides* вида, *Echidnophaga* вида, *Ceratophyllus* вида, *Pulex* вида; из отряда иксодоидные клещи, например *Hyalomma* вида, *Rhipicephalus* вида, *Boophilus* вида, *Amblyomma* вида, *Haemaphysalis* вида, *Dermacentor* вида, *Ixodes* вида, *Argas* вида, *Otobius* вида; из отряда гамазоидные клещи, например *Dermanyssus* вида, *Ornithonyssus* вида, *Pneumonyssus* вида; из отряда Prostigmata, например *Cheyletiella* вида, *Psorergates* вида, *Myobia* вида, *Demodex* вида, *Neotrombicula* вида; из отряда Astigmata, например *Acarus* вида, *Myocoptes* вида, *Psoroptes* вида, *Chorioptes* вида, *Otodectes* вида, *Sarcoptes* вида, *Notoedres* вида, *Knemidocoptes* вида, *Neoknemidocoptes* вида, *Cytodites* вида, *Laminosioptes* вида; и блохи (*Siphonaptera*, например *Ctenocephalides* вида, *Echidnophaga* вида, *Ceratophyllus* вида, *Pulex* вида), иксодовые клещи (*Hyalomma* вида, *Rhipicephalus* вида, *Boophilus* вида, *Amblyomma* вида, *Haemaphysalis* вида, *Dermacentor* вида, *Ixodes* вида, *Argas* вида, *Ornithodoros* вида, *Otobius* вида) и особенно из отряда двукрылых, упомянутых выше (*Chrysops* вида, *Tabanus* вида, *Musca* вида, *Hydrotaea* вида, *Muscina* вида, *Haematobosca* вида, *Haematobia* вида, *Stomoxys* вида, *Fannia* вида, *Glossina* вида, *Lucilia* вида, *Calliphora* вида, *Auchmeromyia* вида, *Cordylobia* вида, *Cochliomyia* вида, *Chrysomyia* вида, *Sarcophaga* вида, *Gasterophilus* вида, *Oedemagena* вида, *Hypoderma* вида, *Oestrus* вида, *Rhinoestrus* вида, *Melophagus* вида, *Hippobosca* вида).

В другом варианте осуществления раскрытый в описании предмет изобретения относится к способу очистки шерстных покровов и шкуры животных путем удаления присутствующих в ней паразитов и их выделений и испражнений, и введения животному рецептуры, как описано в изобретении. Обработанные таким образом животные имеют шерстный покров, который более приятен для глаз и является более приятным осязательно.

Термин "животное", который используется в изобретении, относится к любым млекопитающим или птицам. В частности, введение композиций, описанных в изобретении, приносит пользу крупному рогатому скоту, овцам, лошадям, свиньям, курам, и собакам, так как они могут быть заражены паразитами, которые эффективно подавляются композициями изобретения. Полезные особи животноводства включают млекопитающих, таких как, например, крупный рогатый скот, лошади, зебры, овцы, свиньи, козы, верблюды, яки, водяные буйволы, ослы, европейские лани, северные олени, грызуны; пушные животные, такие как, например, норка, шиншилла, енот; птицы, такие как, например, куропатки, куры, гуси, индейки, перепёлки и утки. Прирученные животные включают собак, причем особый акцент делается на обработку собак.

Различные способы составления паразитицидных рецептур известны из уровня техники. Эти способы относятся к оральным рецептурам, добавкам к рациону, порошкам, кожным растворам (поливаемым или точечным), распыляемым растворам, поливальным установкам, ваннам, душевым, разбрызгивателям, порошкам, мазям, шампуням и кремам.

Особенный интерес представляют рецептуры локального топического нанесения паразитицидно активных веществ, известные из уровня техники как точечные или поливаемые рецептуры. Каждый тип рецептуры имеет определенные свойства. Например, поливаемые растворы, содержащие производные 1-N-фенилпиразола, такие как фипронил, известны из уровня техники и описаны, например, в патентах США №№ 6010710, 6413542, 6001384 и 6413542. Точечные рецептуры являются хорошо известным при-

эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и N-метилпирролидон, где указанные гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и N-метилпирролидон присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP, и дополнительно, где указанная композиция представляет собой жидкость, имеющую объем приблизительно от 0,5 до 10 мл. В другом варианте осуществления объем точечной композиции составляет приблизительно от 1 до 6 мл.

Топическая композиция изобретения может быть введена несколькими способами. Введение включает в себя контактирование шерстного покрова и/или шкуры указанного животного с указанной композицией. В одном варианте осуществления рецептура является точечной или поливаемой рецептурой. Эти рецептуры наносят на спину животного, вдоль спины для поливаемой рецептуры или в одной или двух точках на спине для точечного продукта. В одном варианте осуществления рецептуру можно наносить животному на сильно локализованный участок его тела, предпочтительно между лопатками. В другом варианте осуществления этот локализованный участок имеет площадь поверхности меньше чем 10 см², особенно площадь между 5 и 10 см². Указанное контактирование или нанесение можно осуществлять как профилактически, так и терапевтически.

Введение рецептур можно осуществлять время от времени, например каждый день, неделю, через две недели, раз в месяц, через месяц, раз в квартал или даже с более длительными перерывами. Период времени между обработками зависит от таких факторов, как целевой паразит (паразиты), степень заражения, тип обрабатываемого млекопитающего или птицы и окружающей среды, где они обитают. Определение конкретного периода введения для отдельной ситуации вполне соответствует компетенции специалиста-практика в этой области. Способы, описанные в изобретении, относятся к постоянной борьбе с паразитами в окружающей среде, в которой животное подвергается сильному паразитическому воздействию, причем в этом случае частота введения намного меньше, чем ежедневное введение. Например, в одном варианте осуществления согласно изобретению обработка таких млекопитающих, как собаки будет проводиться раз в месяц.

В некоторых вариантах осуществления жидкие рецептуры согласно изобретению пригодны для использования путем распыления, где нанесение распыляемого раствора можно осуществлять, например, с использованием распыляющего насоса или аэрозольного распыления (сжатого распыляемого раствора). При конкретных симптомах рецептуры также могут быть использованы после разбавления водой в качестве раствора для нанесения; в этом случае рецептура должна содержать эмульгирующие добавки. В одном варианте осуществления композиции применяются как поливаемые и точечные рецептуры. Точечное нанесение является особенно предпочтительным. Рецептуры согласно изобретению отличаются отличной совместимостью с традиционными пластиковыми пипетками для "однократной дозы" и стабильностью при хранении в различных климатических зонах. Они обладают низкой вязкостью и легко наносятся.

Жидкие рецептуры согласно изобретению могут быть приготовлены путем смешивания соответствующих количеств компонентов между собой с использованием, например, традиционных перемешиваемых емкостей или других подходящих устройств. Если это требуется для ингредиентов, то также можно работать в защитной атмосфере или с другими способами исключения кислорода. Точечные рецептуры могут быть приготовлены путем растворения активных компонентов в фармацевтически или ветеринарно приемлемом средстве распространения. В качестве альтернативы точечная рецептура может быть приготовлена путем герметизации активного компонента, который оставляет часть терапевтического агента на поверхности тела животного. Такие рецептуры могут изменяться с учетом массы терапевтического агента в комбинации, в зависимости от вида животного-хозяина, которое будет обрабатываться, серьезности и типа инфекции и массы тела хозяина.

В некоторых вариантах осуществления описанные в изобретении композиции не содержат видимых твердых веществ и являются прозрачными (но не обязательно прозрачны как вода) растворами, имеющими указанные синергетические количества фипронила и перметрина, которые полностью растворяются в композиции. Двухкомпонентная растворяющая система обеспечивает задачи отсутствия кристаллизации на шерстном покрове и сохранения косметических характеристик меха, без тенденции к появлению клейкости или липкого внешнего вида, несмотря на высокую концентрацию активных веществ в композиции.

В некоторых вариантах осуществления описанные в изобретении рецептуры также могут содержать синергические агенты. В этом изобретении термин синергические агенты следует понимать, как означающий соединения, которые сами не обладают желательной активностью, но которые, будучи компонентами смеси, повышают активность действующего вещества. В качестве примера здесь могут быть упомянуты пиперонилбутоксид, МГК264, вербутин, S,S,S-трибутилтретиофосфат.

Композиции могут дополнительно включать усилитель стабильности, хотя это необязательно. "Усилитель стабильности" представляет собой соединение, которое усиливает стабильность активного агента по сравнению со стабильностью активного агента в отсутствии усилителя стабильности. Примеры усилителей стабильности включают формаль глицерина и полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 200). Из

уровня техники хорошо известны другие усилители стабильности. В конкретных вариантах осуществления можно добавлять небольшое количество формаль глицерина, например 5% или меньше. В некоторых вариантах осуществления может быть целесообразным добавлять ПЭГ 200 в рецептуры изобретения для поддержания усиления стабильности и растворяющего действия формаль глицерина.

Кроме того, изобретение предусматривает титрование количества усилителя стабильности, которое добавляется в рецептуры изобретения. Например, в вариантах осуществления, где усилитель стабильности представляет собой формаль глицерина, можно титровать количество формаль глицерина таким образом, чтобы добиться оптимальной стабильности композиции фипронила и перметрина в рецептуре. Количество усилителя стабильности, присутствующего в рецептуре изобретения, может быть небольшим, таким как приблизительно 5% вес./об. или меньшее (например, 1,5% вес./об.). В других вариантах осуществления усилитель стабильности будет присутствовать в количестве приблизительно 5-25% вес./об., таком как, например, 15% вес./об.

В некоторых вариантах осуществления растворы согласно изобретению, которые являются масляными, кроме гликолевого эфира, могут содержать разбавитель или средство распространения, а также растворитель (органический растворитель) для активного агента (агентов). Однако благодаря способности двухкомпонентной растворяющей системы, описанной в изобретении, растворять как перметрин, так и фипронил, использование усилителей растворимости целесообразно может быть минимальным.

Кроме того, хотя это не требуется, по желанию, в композиции могут быть использованы ингибиторы кристаллизации. Указанные ингибиторы включают поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит или полиоксиэтилированные эфиры сорбита; лецитин или натрий-карбоксиметилцеллюлозу; или акриловые производные, такие как метакрилаты и другие, анионные поверхностно-активные вещества, такие как щелочные стеараты, особенно стеараты натрия, калия или аммония; стеарат кальция или стеарат триэтаноламина; абиетат натрия; алкилсульфаты, в частности лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия или диоктилсульфосукцинат натрия; или жирные кислоты, в частности кислоты, произведенные из кокосового масла, катионные поверхностно-активные вещества, такие как растворимые в воде соли четвертичного аммония формулы $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, в которой радикалы R' , R'' , R''' и R'''' являются одинаковыми или различными необязательно гидроксильными углеводородными радикалами и Y^- представляет собой анион сильной кислоты, такой как галидный, сульфатный и сульфонатный анион; бромид цетилтриметиламмония является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы; аминные соли формулы $N^+HR'R''R'''Y^-$, в которой радикалы R' , R'' и R''' являются одинаковыми или различными необязательно гидроксильными углеводородными радикалами и Y^- представляет собой такой, как указано выше; гидрохлорид октадециламина является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы; неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как необязательно полиоксиэтилированные эфиры сорбита, в частности Полисорбат 80, или полиоксиэтилированные алкилэфиры; полиэтиленгликоль стеарат, полиоксиэтилированные производные касторового масла, полиглицериновые сложные эфиры, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные кислоты или сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилзамещенные соединения бетаина, или смеси по меньшей мере двух из перечисленных выше соединений.

Могут быть использованы парные ингибиторы кристаллизации. Такие пары включают, например, комбинацию плёнообразующего агента полимерного типа и поверхностно-активного агента. Указанные агенты можно выбрать, в частности, из соединений, упомянутых выше, как ингибиторы кристаллизации. В некоторых вариантах осуществления изобретения плёнообразующие агенты полимерного типа включают различные сорта поливинилпирролидона, поливиниловых спиртов, полиэтиленгликолей и сополимеров винилацетата и винилпирролидона. В одном варианте осуществления поверхностно-активные вещества включают вещества, полученные из неионогенных поверхностно-активных веществ, включающих полиоксиэтилированные эфиры сорбита и полиоксиэтилированные производные касторового масла, и, в частности, различные сорта полисорбата, например Полисорбат 80.

В частности, плёнообразующий агент и поверхностно-активный агент могут быть введены в близких или одинаковых количествах, в пределах общего количества ингибитора кристаллизации, указанного в другом месте.

Альтернативные или дополнительные органические растворители, которые могут быть использованы в изобретении, включают ацетилтрибутилцитрат, эфиры жирных кислот, такие как диметиловый эфир, диизобутиладипат, ацетон, ацетонитрил, бензиловый спирт, бутилдигликоль, диметилацетамид, диметилформамид, диметилсульфоксид (ДМСО), диэтилсебагинат, диметилизосорбид, н-бутиловый эфир дипропиленгликоля, этанол, изопропанол, метанол, моноэтиловый эфир этиленгликоля, монометиловый эфир этиленгликоля, монометилацетамид, монометиловый эфир дипропиленгликоля, жидкие полиоксиэтиленгликоли, пропиленгликоль, 2-пирролидон, этиленгликоль; гликолевые сложные эфиры, включающие ацетат моноэтилового эфира этиленгликоля, ацетат монобутилового эфира этиленгликоля, ацетат монометилового эфира этиленгликоля и т.п.; и диэтилфталат или смесь по меньшей мере двух из

указанных растворителей.

Кроме того, могут быть упомянуты, в частности, другие возможные ингредиенты, такие как растительные масла: соевое масло, арахисовое масло, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, масло виноградных косточек, подсолнечное масло, и др.; минеральные масла, такие как петролатум, парафиновое, силиконовое масло и др.; алифатические или циклические углеводороды или в качестве альтернативы, например, триглицериды со средней цепочкой (особенно C_8 - C_{12}).

Кроме того, может быть добавлено смягчающее средство, и/или растекающий, и/или плёнкообразующий агент, причем указанный агент конкретно выбирают из следующего: поливинилпирролидон, поливиниловые спирты, сополимеры винилацетата и винилпирролидона, полиэтиленгликоли, бензиловый спирт, маннит, глицерин, сорбит, полиоксиэтилированные эфиры сорбита; лецитин, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, силиконовые масла, полидиорганосилоксановые масла, в особенности полидиметилсилоксановые (ПДМС) масла, например масла, содержащие силанольные функциональные группы, или масло 45V2, анионные поверхностно-активные вещества, такие как щелочные стеараты, в частности стеараты натрия, калия или аммония; стеарат кальция, триэтаноламинстеарат; абитетат натрия; алкилсульфаты, в частности лаурилсульфат натрия и цетилсульфат натрия; додецилбензолсульфонат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия; жирные кислоты, в частности кислоты, произведенные из кокосового масла, катионные поверхностно-активные вещества, такие как растворимые в воде соли четвертичного аммония соли формулы $N^+R'R''R'''Y^-$, в которой радикалы R' , R'' , R''' и R'''' являются необязательно гидроксильными углеводородными радикалами и Y^- представляет собой анион сильной кислоты, такой как галидный, сульфатный и сульфонатный анионы; цетилтриметиламмонийбромид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы; аминные соли формулы $N^+HR''R'''Y^-$, в которой радикалы R'' , R''' и R'''' являются необязательно гидроксильными углеводородными радикалами и Y^- имеет указанные выше значения; октадециламингидрохлорид является одним из катионных поверхностно-активных веществ, которые могут быть использованы; неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как эфиры сорбита, которые необязательно являются полиоксиэтилированными, в частности Полисорбат 80, полиоксиэтилированные алкилэфиры; полиоксипропилированные жирные спирты, такие как полиоксипропилен-стироловый эфир; полиэтиленгликоль стеарат, полиоксиэтилированные производные касторового масла, полиглицериновые эфиры, полиоксиэтилированные жирные спирты, полиоксиэтилированные жирные кислоты, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, амфотерные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилзамещенные соединения бетаина; или смеси по меньшей мере двух указанных агентов. Смягчающее средство может быть использовано в концентрации от 0,1 до 10%, в частности от 0,25 до 5 об. %.

В некоторых вариантах осуществления жидкий носитель будет содержать органический растворитель и необязательно органический сорастворитель. В одном варианте осуществления органический растворитель для жидкого носителя средства распространения может иметь диэлектрическую проницаемость приблизительно между 10 и 35. В другом варианте осуществления органический растворитель может иметь диэлектрическую проницаемость приблизительно между 20 и 30, причем содержание указанного растворителя во всей композиции составляет остаток до 100% композиции. Выбор подходящего растворителя на основе этих параметров вполне соответствует компетенции специалиста-практика в этой области.

В некоторых вариантах осуществления органический сорастворитель для жидкого носителя может иметь температуру кипения меньше, чем приблизительно 100°C . В другом варианте осуществления органический сорастворитель может иметь температуру кипения меньше чем приблизительно 80°C и может иметь диэлектрическую проницаемость приблизительно между 10 и 40. В еще одном варианте осуществления органический сорастворитель может иметь диэлектрическую проницаемость приблизительно между 20 и 30. Этот сорастворитель преимущественно может находиться в композиции по соотношению масс сорастворитель/растворитель приблизительно между 1/15 и 1/2. В одном варианте осуществления сорастворитель может быть летучим, чтобы, в частности, выполнять функцию высушивающего промотора, и смешивается с водой и/или с растворителем. Выбор подходящего растворителя на основе этих параметров, и в этом случае, вполне соответствует компетенции специалиста-практика в этой области.

Органический растворитель для жидкого носителя обычно включает приемлемые органические растворители, известные из области составления рецептур. Эти растворители можно найти, например, в справочнике Remington Pharmaceutical Science, 16-е изд. (1986). Указанные растворители включают, например, ацетон, этилацетат, метанол, этанол, изопропанол, диметилформамид или дихлорметан. Предпочтительными являются те растворители, которые удобны для топического нанесения.

В другом варианте осуществления раскрытый здесь предмет изобретения относится к растворяющей системе, содержащей: А) NMP и В) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло, где N-метилпирролидон и гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP, где в растворяющей системе растворяются два активных вещества, выбранных из одного N-арилпиразола и одного пиретроида. В таком варианте осуществ-

ления предмет настоящего изобретения относится к рецептуре, содержащей один пиретроид в концентрации приблизительно от 30 до 55 мас.%; один N-арилпиразол в концентрации приблизительно от 2 до 10 мас.%; и А) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и В) NMP, где гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP.

В другом варианте осуществления рецептура содержит один пиретроид в концентрации по меньшей мере приблизительно 40 мас.%; один N-арилпиразол в концентрации по меньшей мере приблизительно 5 мас.%; и А) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и В) NMP, где гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 или приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5 по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP.

В другом варианте осуществления рецептура содержит один пиретроид в концентрации по меньшей мере, приблизительно 40 мас.%; один N-арилпиразол в концентрации по меньшей мере приблизительно 5 мас.%; и А) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и В) NMP, где гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0 по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP.

В другом варианте осуществления рецептура содержит один пиретроид в концентрации по меньшей мере приблизительно 40 мас.%; один N-арилпиразол в концентрации по меньшей мере приблизительно 5 мас.%; и А) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и В) NMP, где гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 по массе гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP.

В другом варианте осуществления рецептура содержит один пиретроид в концентрации по меньшей мере приблизительно 40 мас.%; один N-арилпиразол в концентрации по меньшей мере приблизительно 5 мас.%; и А) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и В) NMP, где гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP.

В конкретных аспектах этого варианта осуществления предмет настоящего изобретения относится к композиции против паразитов, содержащей: приблизительно от 2 до 15 мас.% N-арилпиразола; приблизительно от 30 до 55 мас.% пиретроида; А) гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло, и В) NMP, где указанные гликоль, простой эфир гликоля, сложный эфир гликоля, эфир жирной кислоты или нейтральное масло и NMP присутствуют в соотношении приблизительно от 1:1,8 до 1:2,8 или приблизительно от 1:2,0 до 1:3,5 по массе, приблизительно от 1:2,0 до 1:3,0, приблизительно от 1:2,5 до 1:3,5 или приблизительно от 1:2,5 до 1:3,0 гликоля, простого эфира гликоля, сложного эфира гликоля, эфира жирной кислоты или нейтрального масла к NMP; и необязательно антиоксидант.

Эффективная концентрация N-арилпиразола в композиции составляет приблизительно от 2 до 15 мас.%. В другом варианте осуществления концентрация N-арилпиразола составляет приблизительно от 3 до 10 мас.% или приблизительно от 4 до 8 мас.%. В еще одном варианте осуществления концентрация N-арилпиразола составляет приблизительно 6 мас.%.

Эффективная концентрация пиретроида в композициях изобретения составляет приблизительно от 35 до 50 мас.%. В другом варианте осуществления пиретроид присутствует в концентрации приблизительно от 40 до 48 мас.%. В еще другом варианте осуществления концентрация пиретроида составляет приблизительно от 42 до 47 мас.%. В другом варианте осуществления концентрация пиретроида в композиции составляет приблизительно 45 мас.%.

N-Арилпиразолы и их паразитицидная и акарицидная активность известны из документов US 20060014802 A1, WO 2005090313 A1, FR 2834288 A1, WO 9828277, US 6069157, WO 0031043, DE 19824487, WO 9804530, WO 9962903, EP 0933363, EP 0911329, WO 9856767, US 5814652, WO 9845274, WO 9840359, WO 9828279, WO 9828278, DE 19650197, WO 9824767, EP 0846686, EP 0839809, WO 9728126, EP 0780378, GB 2308365, US 5629335, WO 9639389, US 5556873, EP 0659745, US 5321040, EP 0511845, EP 0234119, EP 0295117 и WO 98/24769. Эти ссылки полностью включены в настоящее изобретение.

Подобным образом пиретроиды обладают относительно широким спектром паразитицидного действия, причем некоторые представители также могут демонстрировать хорошие акарицидные эффекты.

Как рассмотрено выше, для применяемых материалов с различными физико-химическими характеристиками требуются специальные рецептуры. Однако было показано, что описанная в изобретении растворяющая система растворяет перметрин в высокой концентрации, в комбинации с фипронилом.

В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие комбинацию N-арилпиразолов и пиретроидов, могут содержать один или несколько цианопиретроидов (например, флуметрин), пиретроид типа-1 (например, перметрин) или пиретроид неэфирного типа (этофенпрокс). В других вариантах осуществления композиции могут включать одно или несколько пиретроидов типа α -цианопиретроиды (например, α -суперметрин, цифлутрин, β -цифлутрин, цигалотрин, суперметрин, дельтаметрин, фенвалерат, флуцитринат, флуметрин, тау-флувалинат); пиретроиды типа-1 (например, аллетрин, биоаллетрин, перметрин, фенотрин, ресметрин, тетраметрин, трансфлутрин); и неэфирные пиретроиды (например, этофенпрокс, галфенпрокс, силафлуофен).

Более того, также возможно использование активных соединений в форме их сольватов, в частности гидратов. Следует понимать, что сольваты означают сольваты, в частности гидраты самих активных соединений, а также сольваты, в частности гидраты их солей.

Кроме того, рассматриваются фармацевтически или ветеринарно приемлемые соли кислот или оснований, где это применимо, активных соединений, предусмотренных в изобретении. Термин "кислота" охватывает все фармацевтически или ветеринарно приемлемые неорганические или органические кислоты. Неорганические кислоты включают минеральные кислоты, такие как гидрогалогидные кислоты, например бромистоводородную и хлористоводородную кислоты, серную кислоту, фосфорную кислоту и азотную кислоту. Органические кислоты включают все фармацевтически или ветеринарно приемлемые алифатические, алициклические и ароматические карбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты, трикарбоновые кислоты, и жирные кислоты. Предпочтительными кислотами являются кислоты с линейной цепью или разветвленные, насыщенные или ненасыщенные C_1 - C_{20} алифатические карбоновые кислоты, которые необязательно замещены галогеном или гидроксильными группами, или C_6 - C_{12} ароматические карбоновые кислоты. Примерами указанных кислот являются уксусная кислота, угольная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, изопропионовая кислота, валериановая кислота, α -гидроксикислоты, такие как гликолевая кислота и молочная кислота, хлоруксусная кислота, бензойная кислота, метансульфоновая кислота и салициловая кислота. Примеры дикарбоновых кислот включают щавелевую кислоту, яблочную кислоту, янтарную кислоту, винную кислоту и малеиновую кислоту. Примером трикарбоновой кислоты является лимонная кислота. Жирные кислоты включают все фармацевтически или ветеринарно приемлемые насыщенные или ненасыщенные алифатические или ароматические карбоновые кислоты, имеющие от 4 до 24 атомов углерода. Примеры включают масляную кислоту, изомасляную кислоту, втор-масляную кислоту, лауриновую кислоту, пальмитиновую кислоту, стеариновую кислоту, олеиновую кислоту, линолеиновую кислоту, линоленовую кислоту и фенилстеариновую кислоту. Другие кислоты включают глюконовую кислоту, гликогептоновую кислоту, лактобионовую кислоту, метансульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, галактуроновую кислоту, эмбоновую кислоту, глутаминовую кислоту или аспарагиновую кислоту.

Термин "основание" включает в себя все фармацевтически или ветеринарно приемлемые неорганические или органические основания. Указанные основания включают, например, соли щелочных металлов и щелочно-земельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, магния или кальция. Органические основания включают соли обычных углеводородных аминов и гетероциклических аминов, которые включают, например, соли морфолина и пиперидина.

В одном варианте осуществления жидкий носитель также может включать микроэмульсию. Микроэмульсии также вполне пригодны в качестве жидкого носителя средства распространения. Микроэмульсии представляют собой четвертичные системы, содержащие водную фазу, масляную фазу, поверхностно-активное вещество и совместное поверхностно-активное вещество. Они могут быть полупрозрачными и изотропными жидкостями.

Микроэмульсии состоят из стабильных дисперсий микрокапель водной фазы в масляной фазе, или наоборот, микрокапель масляной фазы в водной фазе. Размер этих микрокапель составляет менее 200 нм (от 1000 до 100000 нм для эмульсий). Межфазная пленка состоит из чередующихся молекул поверхностно-активных (ПАВ) и совместных поверхностно-активных веществ (со-ПАВ), которые за счет уменьшения поверхностного натяжения, обеспечивают самопроизвольное образование микроэмульсии.

В частности, масляная фаза может образоваться из минеральных или растительных масел, из ненасыщенных полиглицозилированных глицеридов, или из триглицеридов, или в качестве альтернативы из смесей указанных соединений. Масляная фаза может содержать триглицериды, включающие триглицериды со средней цепочкой, например триглицериды C_8 - C_{10} каприловой/каприновой кислот. В некоторых вариантах осуществления масляная фаза может присутствовать, в частности, в концентрации приблизительно от 2 до 15%, приблизительно от 7 до 10% или приблизительно от 8 до 9% от объема микроэмульсии.

В некоторых вариантах осуществления водная фаза включает, например, воду или гликолевые производные, такие как пропиленгликоль, гликолевые эфиры, полиэтиленгликоли или глицерин. Пропи-

ленгликоль, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и моноэтиловый эфир дипропиленгликоля являются особенно предпочтительными. Обычно водная фаза будет составлять долю приблизительно от 1 до 4% от объема микроэмульсии.

Поверхностно-активные вещества для микроэмульсии включают моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, монометиловый эфир дипропиленгликоля, полигликолизированные C_8 - C_{10} глиceryды или полиглицерил-6 диолеат. Дополнительно к указанным поверхностно-активным веществам совместные поверхностно-активные вещества включают низкомолекулярные спирты, такие как этанол и пропанол.

Некоторые вещества являются общими для рассмотренных выше трех компонентов, например водная фаза, поверхностно-активное вещество и совместное поверхностно-активное вещество. Однако использование других соединений для каждого компонента такой же рецептуры, вполне соответствует компетенции специалиста-практика в этой области.

В одном варианте осуществления отношение совместного поверхностно-активного вещества к поверхностно-активному веществу может составлять приблизительно от 1/7 до 1/2. В другом варианте осуществления концентрация поверхностно-активного вещества может составлять приблизительно от 25 до 75% по объему, и концентрация совместного поверхностно-активного вещества может составлять приблизительно от 10 до 55% от объема микроэмульсии.

Аналогично, соразработчики также хорошо известны специалисту в области составления рецептов. В некоторых вариантах осуществления соразработчиками являются вещества, которые способствуют высушиванию и включают, например, абсолютный этанол, изопропанол (2-пропанол) или метанол.

Для химического получения продуктов изобретения считается, что специалист в этой области техники имеет в своем распоряжении, среди прочего, полное содержание рефератов "Chemical Abstracts" и документов, которые там цитируются.

В зависимости от природы и положения заместителей активные вещества, если являются соответствующими, могут присутствовать в различных стереоизомерных формах, в частности, в виде энантиомеров и рацематов. Согласно изобретению могут быть использованы как чистые стереоизомеры, так и их смеси.

Предмет настоящего изобретения дополнительно описан здесь с помощью следующих, не ограничивающих примеров, которые дополнительно иллюстрируют изобретение, причем не подразумевается, и они не должны интерпретироваться для ограничения объема изобретения.

Примеры

Пример 1. Отталкивающая способность и паразитицидная эффективность для осенней жигалки на крысах.

В этом исследовании оценивается эффективность рецептуры изобретения, содержащей фипронил и перметрин, после однократного введения, для отпугивания и уничтожения мух *Stomoxys calcitrans* на крысах. Во второй группе обработки крыс обрабатывали один раз, в день 0, топической рецептурой изобретения, содержащей 9,2 мас.% фипронила и 41,5 мас.% перметрина в растворяющей системе, содержащей ДМДА и МЭДЭГ в соотношении ДМДА к МЭДЭГ, равном 0,73:1, для подачи дозы 30 мг/кг перметрина и 6,7 мг/кг фипронила. Крыс в группе 3 обрабатывали рецептурой, содержащей один перметрин, для подачи дозы 30 мг/кг. Животных в обеих группах обработки сопоставляли с контрольной группой, обработанной растворяющей системой плацебо.

Мух контактируют с обработанными крысами в течение 1 ч и затем их удаляют. Мертвых мух подсчитывают в конце периода экспозиции и через 4, и 24 ч после экспозиции. В группе, обработанной (фипронилом+перметрином), наблюдается очень высокий уровень эффективности во все моменты времени измерений. Более того, в группе, обработанной (фипронилом+перметрином), наблюдается значительно более высокая отталкивающая способность, измеренная через 24 ч после экспозиции, по сравнению с группой, обработанной только перметрином, при такой же концентрации дозы. Эти данные важны, поскольку известно, что фипронил не обладает репеллентной активностью.

Эффективность рецептур для двукрылых насекомых показана в табл. 1 и представлена на фиг. 6. Данные отталкивающей способности показаны в табл. 2 и представлены на фиг. 7.

Таблица 1

Обработка	Доза (мг/кг)	КПЭ, % эффективности	4 ч, % эффективности	24 ч, % эффективности
Перметрин	30,0	74,2	82,0	74,7
Фипронил + Перметрин	6,7 30,0	95,8	95,7	95,6

КПЭ=конец периода экспозиции

Таблица 2

Обработка	Доза (мг/кг)	% Отталкивающей способности
Перметрин	30,0	41,2
Фипронил + Перметрин	6,7 30,0	55,9

Пример 2. Отталкивающая способность и паразитицидная эффективность для осенней жигалки на собаках.

В этом исследовании оценивается эффективность (фипронила+перметрина) после однократного введения для отпугивания и уничтожения мух *Stomoxys calcitrans* на собаках.

Отталкивающая способность и паразитицидная активность рецептуры изобретения для мух оценивалась на десяти собаках. Собак случайно распределяли между двумя группами с помощью лотереи. Собак в группе 1 не обрабатывали; собаки в группе 2 получали топическую рецептуру изобретения, содержащую комбинацию фипронила и перметрина, как описано ниже в табл. 3, которую вводили 1 раз топически в день 0, в виде единственного пятна, с подачей дозы приблизительно 6,70 мг фипронил/кг и 30,15 мг перметрина/кг.

Таблица 3

Рецептура		
Ингредиент	% вес/объем	масс.%
Фипронил	10	9,2
Перметрин	45	41,5
Отношение диметилдеканамид (ДМДА): моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДЭГ) равно 0,7:3:1 (по массе)	QS	~49

QS - сколько потребуется до 100%.

В 1, 14, 21 и 28-й дни на собак выпускали приблизительно 100 мух *S. Calcitrans* возрастом от трех до семи суток. Спустя приблизительно 60 мин живых мух удаляли в пробирку и мертвых мух собирали в клетках. После собирания всех мух живых мух убивают, подсчитывают всех мух (живых и мертвых) и раздавливают, чтобы определить состояние питания (питавшихся кровью относительно не питавшихся). Из-за несоответствующего появления мух их экспозицию на 7-е сутки не определяли.

Отталкивающую способность определяли по числу мух, которые питались кровью в обработанной группе собак, по сравнению с контрольной группой, в течение каждого периода экспозиции. Отталкивающая способность на обработанных собаках составляла 99% в первый день и 85,9%, 84,6% и 61,7% на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно.

Паразитицидную эффективность определяли по числу живых мух в обработанной группе собак по сравнению с контрольной группой в конце каждого периода экспозиции. Паразитицидная эффективность на обработанных собаках составляла 100% в первый день и 98,7%, 95,5% и 81,3% на 14-й, 21-й и 28-й дни соответственно. Процент эффективности указан в табл. 3.

В этом исследовании композиция, содержащая (фипронил+перметрин), обеспечивает отталкивающую способность $\geq 84,6\%$ и паразитицидную эффективность $\geq 95,5\%$ против *S. calcitrans* (жигалка осенняя) в течение трех недель после обработки. Обобщенные данные для композиции (фипронил+перметрин) приведены в табл. 4.

Таблица 4

Обобщенные данные					
Сутки	1	7	14	21	28
Отталкивающая способность	99,0	нет данных	85,9	84,6	61,7

Сутки	1	7	14	21	28
Паразитицидная активность	100,0	нет данных	98,7	95,5	81,3

Пример 3. Кристаллизация активного вещества.

Были приготовлены 4 экспериментальные рецептуры, содержащие 6 мас.% фипронила и 44,9 мас.% перметрина и различные количества вспомогательного N-диметилдеканамид (ДМДА) и моноэтилового эфира диэтиленгликоля (МЭДЭГ). Концентрация ДМДА изменялась между 5-20 мас.%. Эти рецептуры охлаждали до различных пониженных температур, включающих -20°C, 4°C и 10°C; в некоторые образцы вводили затравки кристаллов, которые были выращены в предшествующих загрузках. Кристаллизация наблюдалась во всех рецептурах в различных условиях.

Рецептуру фипронила и перметрина, содержащую ДМДА, как описано в изобретении, охлаждали до пониженных температур. В некоторые образцы вводили затравки кристаллов. Кристаллы выращивали в рецептуре ДМДА.

Растворители оценивали по их совместимости с перметрином и способности поддерживать перметрин в растворе. Сводка данных испытания и результаты приведены в табл. 5.

Таблица 5

Растворитель	Кристаллы
Captex 170 (эфирь каприловой/каприновой кислот)	100%
Олеиновая кислота	100%
Пропиленгликоль	Не смешивается
Бензилбензоат	Меньше чем 5%
Пропиленкарбонат	100%
Формаль глицерина	100%
Этанол	40%
Изопропиловый спирт	Не смешивается
Моноэтиловый эфир диэтиленгликоля (МЭДЭГ)	100%
N,N-Диметилдеканамид (ДМДА)	Меньше чем 5%

Из данных испытания следует, что бензилбензоат и N,N-диметилдеканамид являются наиболее совместимыми с перметрином в этом эксперименте.

Кроме оценки растворителей по их совместимости с перметрином приготовлены несколько экспериментальных партий, которые все содержат 44,9 мас.% перметрина и 6 мас.% фипронила. Результаты для этих препаратов показаны в табл. 6 и 7.

Таблица 6

Растворитель	Результат
МЭДЭГ, этанол, полисорбат 80, PVP	Образцы с затравкой и без затравки хранили при 4°C: кристаллизация 100% в течение 24 часов
N-метилпирролидон	Образцы с затравкой и без затравки хранили при 4°C: рост кристаллов отсутствует через 5 суток
Диметилизосорбид/диизопропиладипинат	Раствор становится мутным после добавления всех ингредиентов
Диметилизосорбид/бензилбензоат	Фипронил не растворяется
Триацетин/диизопропиладипинат	Фипронил не растворяется
Триацетин/бензилбензоат	Фипронил не растворяется

Из всего набора наилучшей физической стабильностью обладает рецептура, содержащая N-метилпирролидон.

Таблица 7

Рецептура (масс.% или граммы на 100 г раствора)				Кристаллизация на 8-й день	
Растворяющая система	Фипрон	Перме-	Дата	Без	С затравкой
	ил	трин	приготовления	затравки	
МЭДЭГ 24,5 диизопропиладипинат 24,5	6	45	день 1	нет	есть
Полисорбат 80 3,0 МЭДЭГ 23,0 диизопропиладипинат 23,0	6	45	день 1	нет	есть
МЭДЭГ 32 диизопропиладипинат 17	6	45	день 2	нет	есть
ДМДА 23,5 диизопропиладипинат 25,5	6	45	день 3	нет	есть
ДМДА 16 диизопропиладипинат 33	6	45	день 3	нет	есть
NMP 14,5 диизопропиладипинат 34,5	6	45	день 4	нет	есть, очень малое количество кристаллов
NMP 49	6	45	день 5	нет	нет
NMP 44 диизопропиладипинат 5	6	45	день 5	нет	нет
NMP 44 Триацетин 5	6	45	день 5	нет	нет

Примечание: 1) эти результаты являются приблизительными и основаны на данных лабораторной оценки;
2) количество МЭДЭГ, ДМДА и NMP является приблизительным и будет зависеть от анализа активных веществ;
3) в этих экспериментах и расчетах принято, что количественное содержание всех активных веществ равно 100%.

Пример 4. Одна рецептура изобретения, подробно описанная здесь, показана в табл. 8.

Таблица 8

Ингредиент	масс. %	% вес/объем
NMP	35	39,4
БГТ	0,10	0,11
Фипронил	6,0	6,8
Перметрин	44,9	50,5
MIGLYOL® 812	QS (~ 14)	QS (~ 15)

QS - сколько потребуется до 100%.

Пример 5. Эффективность против блох (*Ctenocephalides felis*) и иксодовых клещей (*Rhipicephalus sanguineus*) на собаках.

Проведено исследование для оценки эффективности трех различных рецептур изобретения, содержащих фипронил и перметрин в количестве, обеспечивающем соответствующую подачу доз $\geq 6,7$ мг/кг и $\geq 50,3$ мг/кг, по сравнению с рецептурой, содержащей один перметрин в количестве для подачи дозы $\geq 50,3$ мг/кг.

Были созданы пять групп обработки, по шесть собак в каждой. Собак в группе 1 не обрабатывали. В день 0 собакам в группах 2, 3 и 4 точно наносили рецептуру изобретения, содержащую 6,0 мас.% фипронила и 44,9 мас.% перметрина в различных растворяющих системах. Собак в группе 5 обрабатывали в день 0 точечной рецептурой, содержащей только 44,9 мас.% перметрина. Эффективность обработки измеряли относительно контрольной группы 1 для каждого результата наблюдения. Компоненты рецептуры указаны ниже в табл. 9.

Таблица 9

Ингредиент	Группа 2 (масс. %)	Группа 3 (масс. %)	Группа 4 (масс. %)	Группа 5 (масс. %)
Фипронил	6,0	6,0	6,0	
Перметрин	44,9	44,9	44,9	44,9
NMP	35	35		35
МЭДЭГ	QS (~ 12,5)			QS (~ 18,7)
MIGLYOL® 812		QS (~ 12,4)		
BCA			25	
ДМДА			QS (~ 22,6)	
БГТ	0,1	0,1		0,1

QS - сколько потребуется до 100%.

Всех собак заражали приблизительно 100 блох *C. felis* в 1-й, 8-й, 15-й, 22-й и 29-й день. Количество блох определяли в 1-й, 9-й, 16-й, 23-й и 30-й день. Кроме того, собак заражали приблизительно 50 клещами *Rhipicephalus sanguineus* в 1-й, 14-й и 28-й день. Иксодовых клещей подсчитывали визуально на 15-е и 29-е сутки и считали и удаляли в 1-е, 16-е и 30-е сутки.

Эффективность против блох в группах 2, 3 и 4 была близкой, в диапазоне 95-100% в течение 30 суток. Эффективность в группе 5 составляла 51% в 1-й день и достигала пика 96% на 9-й день, затем падала до 13% на 30-е сутки.

Эффективность против иксодовых клещей через 24 ч после обработки составляла 69,1%, 89,9%, 94,7% и 70,2% соответственно в группах 2, 3, 4 и 5. Эффективность против иксодовых клещей через 24 ч после заражения находилась в диапазоне 91-99% для всех групп обработки на 15-й день и от 56 до 81% на 29-й день. Эффективность против иксодовых клещей через 48 ч после заражения находилась в диапазоне 96-100% для всех групп обработки на 16-й день и от 74 до 85% на 30-й день.

Это исследование демонстрирует, что рецептуры изобретения обеспечивают превосходную эффективность против насекомых *C. felis* и *R. sanguineus* по сравнению с рецептурами, содержащими один перметрин. Данные эффективности также приведены на фиг. 4 и 5.

Пример 6. Отталкивающая способность и эффективность против москитов *Phlebotomus perniciosus* на собаках.

В этом исследовании оценивается эффективность двух рецептур изобретения, содержащих фипронил и перметрин, для отпугивания и уничтожения *Phlebotomus perniciosus* на собаках после однократного нанесения.

Следуя методике, очень похожей на методику, описанную в примере 2, исследовали отталкивающую способность и инсектицидную эффективность рецептур. Были созданы три группы обработки, по пять собак в каждой. Собак в группе 1 не обрабатывали. В день 0 собак в группах 2 и 3 один раз обрабатывали рецептурами изобретения, описанными ниже в табл. 10, для подачи дозы фипронила $\geq 6,7$ мг/кг и перметрина $\geq 50,3$ мг/кг.

Таблица 10

Ингредиент	Группа 2 (масс,%)	Группа 3 (масс,%)
Фипронил	6,0	6,0
Перметрин	44,9	44,9
NMP	35	35
МЭДЭГ	QS (~ 12,5)	
MIGLYOL® 812		QS (~ 12,4)
BCA		
ДМДА		
БГТ	0,1	0,1

QS - сколько потребуется до 100%.

В 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й и 35-й дни на собак выпускали 80 (± 5) самок москита *P. perniciosus*. Спустя 60 мин москитов удаляли и распределяли по категориям: живые (насыщенные кровью или не насыщенные кровью), мертвые (насыщенные кровью или не насыщенные кровью). Эффективность оценивали, определяя количество мертвых насекомых приблизительно через 4 ч после экспозиции и на 2-е, 8-е, 15-е, 22-е и 29-е сутки приблизительно через 24 ч после экспозиции. Отталкивающую способность определяли путем сопоставления количества насекомых, насыщенных кровью (живых или мертвых), в группах обработки с числом насекомых, насыщенных кровью, в контрольной группе.

Измеренная отталкивающая способность для насекомых на собаках в группе обработки 2 в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й и 35-й день составляет 97,0%, 90,1%, 96,0%, 80,0%, 96,4% и 79,6% соответственно. Найдено, что отталкивающая способность для насекомых на собаках в группе 3 на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 29-е и 35-е сутки равна 94,4%, 94,7%, 99,3%, 88,6%, 97,3% и 82,5% соответственно.

Эффективность для группы 2 через 4 ч после экспозиции в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й и 35-й день составляла 99,8%, 100,0%, 94,0%, 63,2%, 91,1% и 65,8% соответственно. Эффективность для группы 3 через 4 ч после экспозиции в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 29-й и 35-й день составляла 99,6%, 100,0%, 92,3%, 56,3%, 90,6% и 70,0% соответственно.

Эффективность для группы 2 через 24 ч после экспозиции на 2-й, 8-й, 15-й, 22-й, 30-й и 36-й день составляла 100,0%, 99,4%, 94,4%, 66,3%, 91,7% и 69,6% соответственно. Эффективность для группы 3 через 24 ч после экспозиции на 2-й, 8-й, 15-й, 22-й, 30-й и 36-й день составляла 99,6%, 100,0%, 92,6%, 58,0%, 93,1% и 70,7% соответственно.

Это исследование демонстрирует, что рецептуры изобретения обеспечивают отличную отталкивающую способность по меньшей мере в течение 35 суток и отличную инсектицидную эффективность по меньшей мере в течение 30 суток против *Phlebotomus perniciosus* на собаках, после единственной обработки. Кроме того, эти данные представлены на фиг. 3.

Пример 7. Отталкивающая способность и эффективность против жигалки осенней (*Stomoxys calcitrans*) на собаках.

Это исследование проведено для оценки отталкивающей способности и эффективности точечной рецептуры изобретения, описанной выше в табл. 8 и содержащей комбинацию фипронила и перметрина против жигалки осенней *Stomoxys calcitrans* после единственного топического нанесения.

Следуя методике, очень похожей на методику, описанную выше в примере 2, были созданы две группы, по восемь собак в каждой. Собак в группе 1 не обрабатывали, они использовались в качестве контроля. В день 0 собак в группе 2 один раз обрабатывали рецептурой, описанной в табл. 8, для подачи дозы фипронила 6,8 мг/кг и перметрина 50,5 мг/кг. На собак выпускали приблизительно 100 жигалок осенних в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й, 28-й и 35-й день приблизительно на 60 мин, затем насекомых (живых или мертвых) собирают и исследуют, чтобы определить состояние питания. Согласно измерениям отталкивающая способность рецептуры, введенной собакам в группе 2, составляет 100,0%, 100,0%, 99,2%, 97,3%, 96,6% и 88,7% на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е и 35-е сутки соответственно. Согласно измерениям инсектицидная эффективность рецептуры, введенной собакам в группе 2, составляет 100,0%, 99,9%, 99,4%, 99,6%, 98,3% и 98,3% на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е, 28-е и 35-е сутки соответственно. Данные отталкивающей способности и эффективности представлены на фиг. 8 и 9.

Очень высокий уровень отталкивающей способности и инсектицидной эффективности против *Stomoxys calcitrans*, с длительностью действия по меньшей мере 35 суток для рецептур примера 8 является неожиданным для топических рецептур, содержащих перметрин на уровне применяемой дозы. Например, Fourie и др. сообщали, что топическая рецептура, содержащая 10% имидаклоприда и 50% перметрина (такая же концентрация перметрина в рецептуре, использованной в настоящем примере) предотвращает только 82% *S. calcitrans* от укусов собак в течение 4 недель после обработки, причем в среднем наблюдаемая эффективность составляла 85,6% в течение периода оценки 29 дней (см. статью "The Efficacy of a Topically Applied Combination of Imidacloprid and Permethrin Against *Stomoxys calcitrans* on Dogs," Intern. J. Appl. Res. Vet. Med., 2006, vol. 4(1), pp. 29-33). В этом исследовании наивысшая отталкивающая способность, наблюдаемая в течение периода оценки 29 дней, составляла 90,2% в 1-й день после обработки, в то время как отталкивающая способность в другие моменты наблюдения была ниже 90%.

Отталкивающая способность и эффективность, демонстрируемые рецептурой изобретения, неожиданно превосходят другие топические рецептуры, содержащие такую же концентрацию перметрина в комбинации с различными активными агентами против паразитов. Эта превосходная отталкивающая способность является особенно удивительной, поскольку известно, что фипронил не обладает какой-либо репеллентной активностью.

Пример 8. Отталкивающая способность против комаров (*Culex pipiens*) на собаках.

Это исследование проведено для оценки отталкивающей способности и эффективности точечной рецептуры изобретения, описанной выше в табл. 8, против *Culex pipiens* после единственного топического нанесения.

Следуя методике, очень похожей на методику, описанную выше в примере 2, были созданы две группы, по восемь собак в каждой. Собак в группе 1 не обрабатывали, они использовались в качестве контроля. В день 0 собак в группе 2 один раз обрабатывали рецептурой, описанной в табл. 8, для подачи дозы фипронила 6,8 мг/кг и перметрина 50,5 мг/кг. На каждую собаку выпускали приблизительно 100 самок комаров *Culex pipiens* в 1-й, 7-й, 14-й, 21-й и 28-й день приблизительно в течение 60 мин, затем комаров (живых, а также мертвых) собирают и исследуют, чтобы определить состояние питания.

Согласно измерениям отталкивающая способность рецептуры, введенной собакам в группе 2, составляет 99,4%, 98,9%, 94,7%, 91,7% и 90,4% на 1-е, 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки соответственно. Данные отталкивающей способности представлены на фиг. 10.

По всему тексту описания и формулы изобретения слова "содержат", "содержит" и "содержащий" используются в не исключающем смысле, кроме случаев, когда по контексту требуется другое.

Используемый в описании термин "приблизительно", когда он относится к величине, подразумевает, что охватываются вариации от заданного количества, в некоторых вариантах осуществления $\pm 20\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 10\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 5\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 1\%$, в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,5\%$ и в некоторых вариантах осуществления $\pm 0,1\%$, поскольку такие вариации соответствуют осуществлению описанных способов или применению раскрытых композиций.

Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие источники включены в настоящее изобретение как ссылки в такой же степени, как если бы каждая отдельная публикация, заявка на патент, патент, и другие источники были специально и индивидуально указаны для включения со ссылкой. Следует понимать, что хотя в изобретении имеются ссылки на ряд заявок на патенты, патенты и другие источники, указанные ссылки не создают основы для допущения, что любой из этих документов составляет часть общеизвестных знаний уровня техники.

Хотя в предшествующем тексте предмет изобретения был подробно описан с помощью иллюстраций и примеров с целью ясного понимания, специалист в этой области техники может понять, что на практике могут быть осуществлены некоторые изменения и модификации в объеме приложенной формулы изобретения.

Таким образом, после подробного описания определенных вариантов осуществления настоящего изобретения можно понять, что изобретение, которое определено в вышеуказанных параграфах, не следует ограничивать конкретными деталями, изложенными выше в описании, поскольку возможны многие вариации этих деталей, без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ отпугивания эктопаразита от животного, включающий контакт шерсти и/или кожи животного с эффективным количеством композиции для местного применения, включающей от 2 до 15 мас.% фипронила, от 30 до 55 мас.% перметрина, нейтральное масло(масла), которое представляет собой триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C_8 и C_{10} , и N-метилпирролидон, где указанные нейтральное масло(масла) и N-метилпирролидон присутствуют в массовом соотношении от 1:2,0 до 1:3,5, и где количество фипронила и перметрина в нейтральном масле и N-метилпирролидоне находятся в количествах, эффективных по репеллентному действию, для отпугивания эктопаразита при нанесении композиции на шерсть и/или кожу животного.
2. Способ по п.1, где указанный фипронил присутствует в указанной композиции для местного применения в концентрации приблизительно 6 мас.%.
3. Способ по п.1, где указанный перметрин присутствует в указанной композиции для местного применения в концентрации от 40 до 48 мас.%.
4. Способ по п.1, где указанный перметрин присутствует в указанной композиции для местного применения в концентрации 45 мас.%.
5. Способ по п.1, где указанный фипронил присутствует в указанной композиции для местного

применения в концентрации 6,0 мас.% и указанный перметрин присутствует в концентрации 45 мас.%.

6. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) и указанный N-метилпирролидон присутствуют в указанной композиции для местного применения в массовом соотношении от 1:2,0 до 1:3,0.

7. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) присутствует в указанной композиции для местного применения в концентрации от 12 до 14 мас.% и указанный N-метилпирролидон присутствует в указанной композиции для местного применения в концентрации 35 мас.%.

8. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) и указанный N-метилпирролидон присутствуют в указанной композиции для местного применения в массовом соотношении от 1:2,5 до 1:3,0.

9. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) и указанный N-метилпирролидон присутствуют в указанной композиции для местного применения в массовом соотношении от 1:2,5 до 1:3,5.

10. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) и указанный N-метилпирролидон присутствуют в указанной композиции для местного применения в массовом соотношении от 1:2,2 до 1:2,4.

11. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) и указанный N-метилпирролидон присутствуют в указанной композиции для местного применения в массовом соотношении от 1:2,5 до 1:2,8.

12. Способ по п.1, где указанное нейтральное масло(масла) представляет собой триглицерид фракционированных растительных жирных кислот с длиной цепи C_8 и C_{10} .

13. Способ по п.1, где композиция для местного применения включает
6 мас.% фипронила,
45 мас.% перметрина,
от 12 до 14 мас.% триглицеридов фракционированных растительных жирных кислот, имеющих длину цепи C_8 и C_{10} ,
35 мас.% N-метилпирролидона и
0,1 мас.% бутилгидрокситолуола.

14. Способ по п.1, где композиция для местного применения дополнительно включает антиоксидант.

15. Способ по п.14, где указанный антиоксидант представляет собой бутилгидрокситолуол.

16. Способ по п.1, где композиция для местного применения дополнительно включает один или несколько дополнительных активных агентов.

17. Способ по п.16, где один или несколько дополнительных активных агентов представляет собой авермектин, милбемицин, спинозин, спинозоид, бензимидазол, левамизол, пирантел, морантел, празиквантел, клонантел, клорзунол, аминокетонитрильный активный агент, регулятор роста насекомых, неоникотиноиды или арилоазол-2-илцианоэтиламинный активный агент или их комбинацию.

18. Способ отпугивания эктопаразита от животного, включающий контакт шерсти и/или кожи животного с эффективным количеством композиции для местного применения, которая представляет собой точечную композицию, которая включает

от 4 до 8 мас.% фипронила,
от 35 до 50 мас.% перметрина и

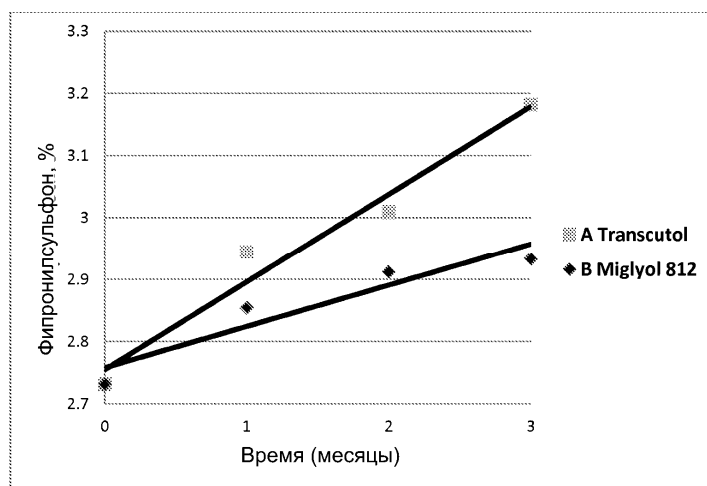
нейтральное масло(масла) и N-метилпирролидон, где указанное нейтральное масло(масла) и N-метилпирролидон присутствуют в массовом соотношении от 1:2,5 до 1:3,5,

где указанная композиция является жидкостью, имеющей объем от 1 до 10 мл и где количества фипронила и перметрина в нейтральном масле и N-метилпирролидона являются количествами, эффективными по репеллентному действию, для отпугивания эктопаразита при нанесении композиции на кожу животного.

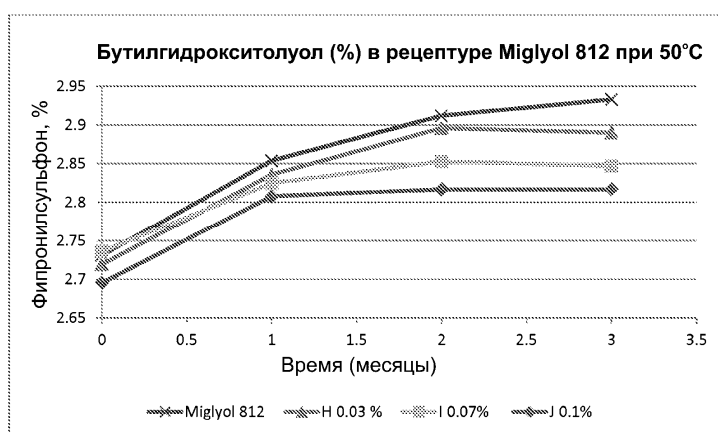
19. Способ по п.1 или 18, где через 3 месяца после изготовления композиция для местного применения включает фипронилсульфон менее 3,5% по площади относительно площади пика фипронила, измеренной методом ВЭЖХ.

20. Способ по п.1 или 18, где через 3 месяца после изготовления композиция для местного применения включает фипронилсульфон, количество которого увеличивается не больше чем на 50% от исходного количества указанного фипронилсульфона, присутствующего на момент изготовления композиции.

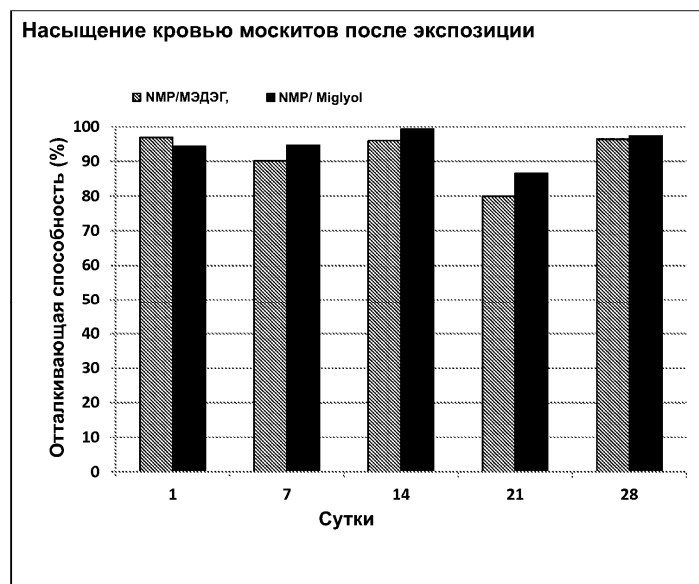
21. Способ по п.1, в котором эктопаразит выбран из группы, состоящей из мух, москитов или комаров.



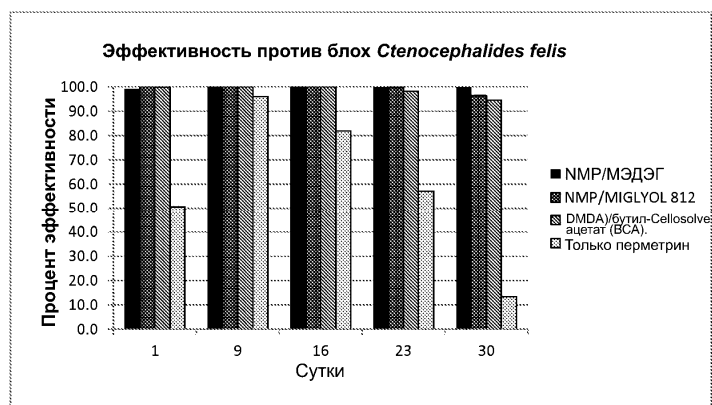
Фиг. 1



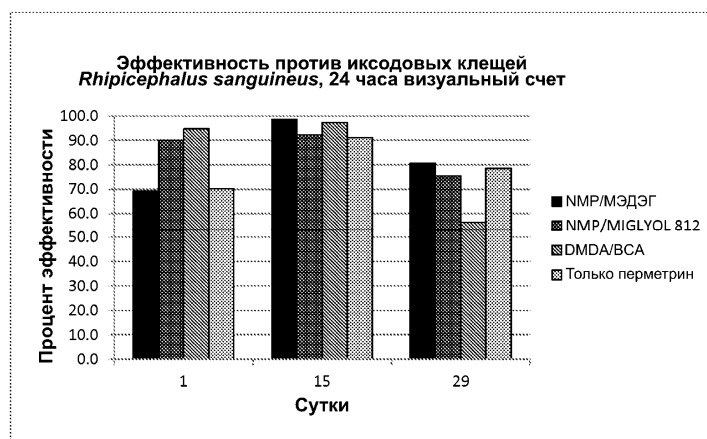
Фиг. 2



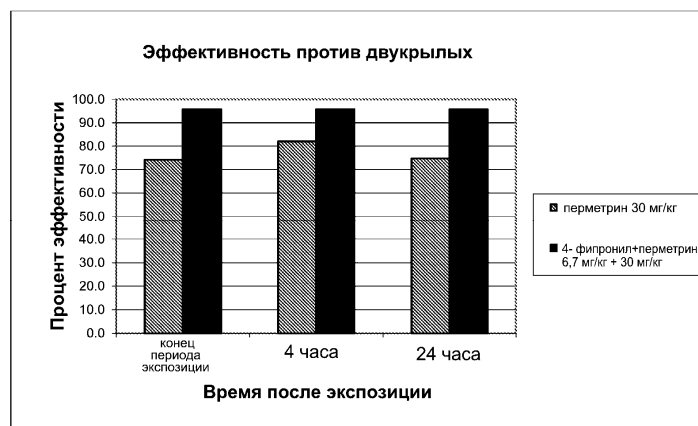
Фиг. 3



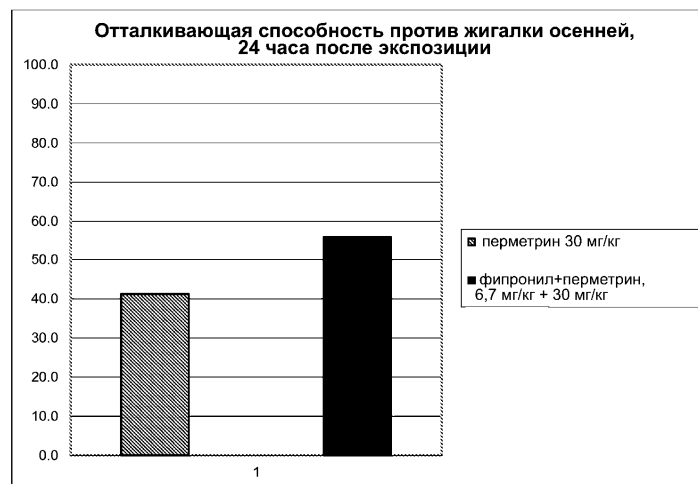
Фиг. 4



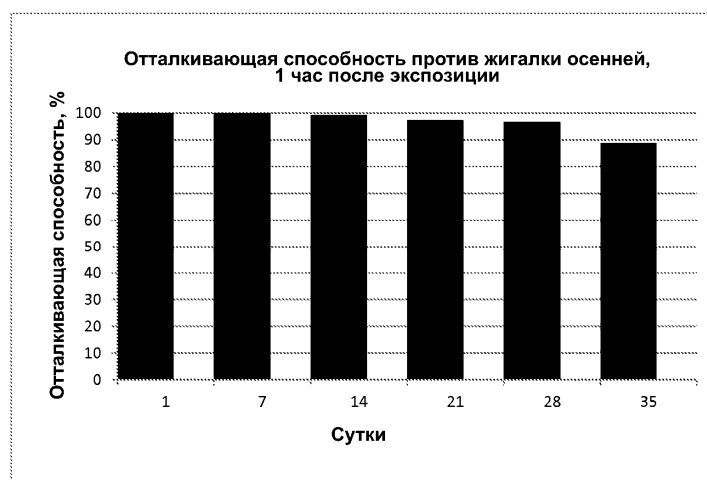
Фиг. 5



Фиг. 6



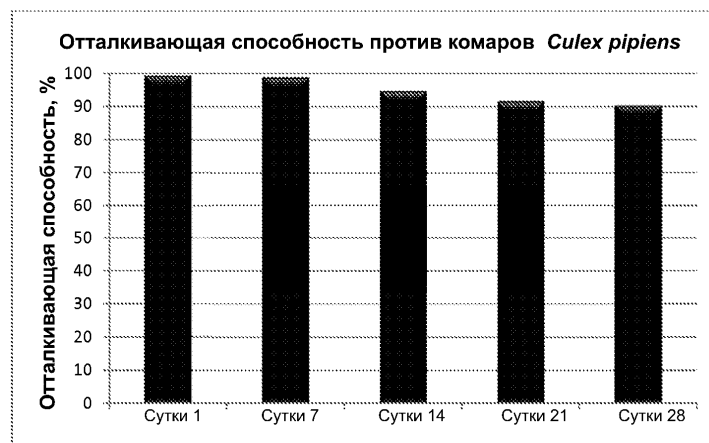
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10

