



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20040232A A2

HR P20040232A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 01 N 45/02**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 09.03.2004.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.08.2004.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/AU01/01169

Datum podnošenja međunarodne prijave 17.09.2001.

(87) Broj međunarodne objave: WO 03/024223

Datum međunarodne objave 27.03.2003.

(71) Podnositelj prijave:

Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, 46285 IN, US

(72) Izumitelji:

Lionel Barry Lowe, 3 Mitchell Road, Dural, 2158 NSW, AU

**James Terence Rothwell, 9 Havelock Street, South Turramurra, 2074
NSW, AU**

(74) Punomoćnik:

Silvije HRASTE, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **PESTICIDNI PRIPRAVCI**

(57) Sažetak: Ovaj izum se odnosi na aktivni sastav za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, tipično kod domaćih životinja, sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktona. Izum se također odnosi na upotrebu aktivnog sastava u pesticidnim pripravcima, na pripravke same po sebi i na razne primjene tih pripravaka kao pesticida, specifično za kontroliranje svih vrsta Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika, tipično kod domaćih životinja. Takve primjene uključuju kontrolu vanjskih nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, uključujući ali ne ograničeno na, ovce, stoku, perad, svinje, koze, deve, konje, pse i mačke.

HR P20040232A A2

OPIS IZUMA**Područje tehnike**

- 5 Ovaj izum se odnosi na pripravke pesticidnih aktivnih spojeva prikladnih za upotrebu kao aktivnih sredstava u pesticidnim pripravcima, na same pripravke i na razne primjene tih pripravaka kao pesticida, naročito za kontroliranje svih vrsta Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika. Takve primjene uključuju kontrolu vanjskih Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja uključujući, ali ne ograničeno na, ovce, stoku, perad, svinje, koze, deve, konje, pse i mačke, kao i kućanske i ruralne primjene takvih pripravaka za kontrolu nametnika.

10

Pozadina izuma

- 15 Povijesno, najveću štetu domaćim životinjama i usjevima su uzrokovali i dalje uzrokuju nametnici kao što su kukci, gljivice, nematode i mikrobi. Kukci naročito predstavljaju uzrok za brigu, jer su najbrojniji od svih živih organizama i sačinjavaju približno 72% svih životinjskih vrsta. Približno 1% kukaca se smatra nametnicima po tome što napadaju ljude i/ili domaće životinje, prenose ljudske, životinjske i biljne bolesti, uništavaju usjeve, objekte i strukture i natječu se za hranu i druge potrebe. Procjenjuje se da širom svijeta nastaju enormni gubici zbog prisutnosti kukaca.

- 20 Domaće životinje, koje uključuju životinje od poljoprivredne vrijednosti kao što su ovce, stoka, konji, koze, svinje i druge preživače i monogastrične životinje su skoro bez iznimke podložne aktivnostima nametnika uključujući kukce, grinje, acarina, siphonaptera, phthiraptera, anoplura i mallophaga. Vanjski paraziti kao što su krpelji, uši i buhe iritiraju životinje i mogu uzrokovati ekonomske gubitke u smislu slabe kvalitete krzna, vune ili ovčje kože, slabe kvalitete mesa/tkiva, smanjenog dobitka na masi i čak smrti kao rezultata prisutnosti štetnih parazita kod životinje.

- 25 Gubici koji nastaju od kukaca koji uzrokuju ljudske i životinjske bolesti su također enormni. Zapravo, kukci se smatraju prijenosnicima više od 250 virusa koji su patogeni za ljude i više životinje. Broj ljudskih smrti uzrokovanih bolestima koje prenose komarci, kao što su malarija i limfatička filarijaza su golemi. Muhe također prenose ljudske i životinjske bolesti kao što su trahom, tripanosomijaza i riječno sljepilo.

- 30 Međutim, od skoro milijun vrsta člankonožaca koji uključuju uši, krpelje, muhe i stjenice, samo mali postotak zahtijeva primjenu kontrolnih mjera.

- 35 Do sada, primarna metoda za kontroliranje kukaca i drugih nametnika, naročito s obzirom na domaće životinje (kao što su ovce, stoka, koze, konji i svinje) je bila primjena sintetskih kemijskih pesticidnih pripravaka. Procjenjuje se da postoji barem 35.000 formuliranih pesticidnih pripravaka širom svijeta, s kemikalijama kao aktivnim sastojcima. Takvi pesticidi uključuju antimikrobike, larvicide, insekticide, životinjske kupke, avicide i dezinficijense.

- 40 Ekstenzivna upotreba kemijskih insekticida od 1940-tih je rezultirala mnogim problemima, uključujući raširenu rezistenciju kukaca, pojavu sekundarnih nametnika, opasnosti za ljudsko i životinjsko zdravlje, kao i štetna djelovanja na ribe i ptice, zagađenje okoliša i sve veće ekonomske troškove novih insekticida.

- 45 Mnoge vrste kukaca su razvile otpornost na djelovanje specifičnih insekticida, da bi se prilagodile promjenama u kontrolnim praksama. Postoji sve veći bazen kukaca nametnika koji razvijaju višestruku otpornost. Geni za otpornost koji imaju dugačku perzistenciju u genomima kukaca sprečavaju uspješnu ponovnu upotrebu insekticida za kontroliranje populacije kukaca s rezistentnim genima.

- 50 Ostaci pesticida/insekticida i njihovi posljedični mnogi potencijalni ljudski, životinjski i rizici za okoliš se također smatraju jednim od većih problema koji proizlaze iz kemijske upotrebe, naročito onih pripravaka koji sadržavaju aktivna sredstva koja uključuju organofosfate ili sintetske piretroide. Uz izuzetak mikrobnih insekticida, skoro svi pesticidi rezultiraju ostacima raznih kemikalija i njihovih degradacijskih produkata ili metabolita koji mogu biti prisutni u mjerljivim količinama (ppb do ppm) u hrani, usprkos obradi hrane. Ostaci u mesu/tkivu su također veća briga kad se razmatra upotreba insekticida kod životinja na farmi.

- 55 Potencijalni ljudski rizici za upotrebu takvih insekticida uključuju akutne toksične reakcije na insekticid, kao što su trovanje, iritacije kože i oka, kao i mogući dugoročni učinci kao npr. rak, porođajni defekti, i reproduktivni poremećaji. Akutna inhalacijska toksičnost, kao i kožna penetracija su također potencijalni rizici. Opasnosti za ljudsko zdravlje također mogu proizići iz ponavljane izloženosti kemikaliji tijekom ograničenog vremenskog perioda.

- 60 Naročito, trenutno korištene aktivne tvari sintetskih piretroida i organofosfata koje se uobičajeno upotrebljavaju u insekticidnim pripravcima da kontroliranje uši i muha, naročito na ovcama, su toksične ne samo za životinje, nego i za čovjeka koji ih nanosi. Izlaganje farmera ili radnika koji rukuju pesticidnim koncentratima i većim volumenima pesticida razrijeđenih za upotrebu, je uzrok za brigu.

Dalje, moguće je da radnik unese pesticide ne samo preko usta, nego i disanjem (npr. struja spreja) i apsorpcijom preko kože (slučajno prolijevanje). Naročitu brigu predstavlja upotreba organofosfata gdje slučajno izlaganje uzrokuje akutno i kronično trovanje koje pogađa živčani sustav.

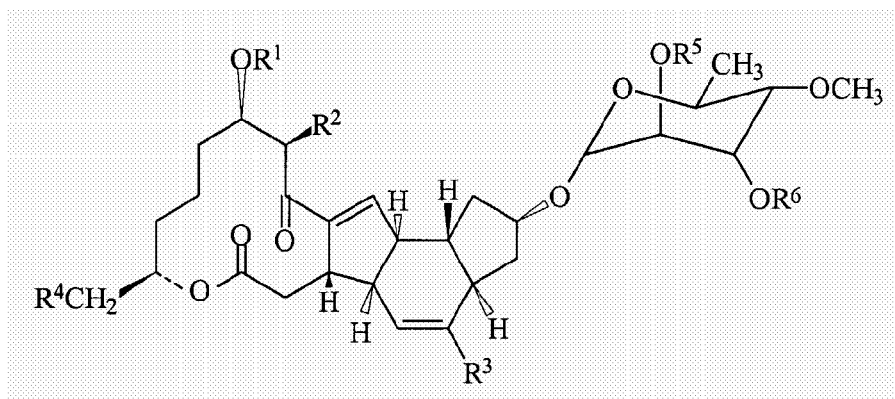
- 5 Prema tome, traži se da kontrola kukaca i drugih nametnika bude usmjerena dalje od ekskluzivnog oslanjanja na insekticide i prema optimiziranju kontrole kukaca i nametnika koja ne šteti okolišu i koja je ekonomična (integrirano kontroliranje nametnika). Favorizira se primjena mikrobne kontrole u kojoj se kukce napada patogenima kao što su virusi, bakterije, gljivice i protozoe, jer su takvi mikrobni insekticidi visoko selektivni za kukce nametnike i ne ostavljaju toksične ostatke. Međutim, i takvi mikrobni insekticidi imaju svojih problema, kao što su poteškoće u
10 nanošenju, kao i ograničavanje prirodnog neprijatelja/parazita/bolesti na veliko područje. Dalje, oni također imaju nedostatak kratkog djelovanja i izuzetne specifičnosti koja ograničava opću primjenjivost.

U zadnje vrijeme se u području insekticida/pesticida primjenjuje biološka kontrola koja uključuje puštanje steriliziranih mužjaka kukaca. Također se u zadnje vrijeme primjenjuje genetski inženjering primijenjen putem masovnog uvođenja
15 štetnih mutacija kao što su kromosomske translokacije. Međutim, takvi postupci su vrlo skupi i potrebni su strogi kriteriji prije provođenja puštanja steriliziranih mužjaka. Također su poznata kemosterilizacijska sredstva koja steriliziraju velike dijelove populacije kukaca nametnika, ali su jaki karcinogeni, što onemogućava njihovu upotrebu.

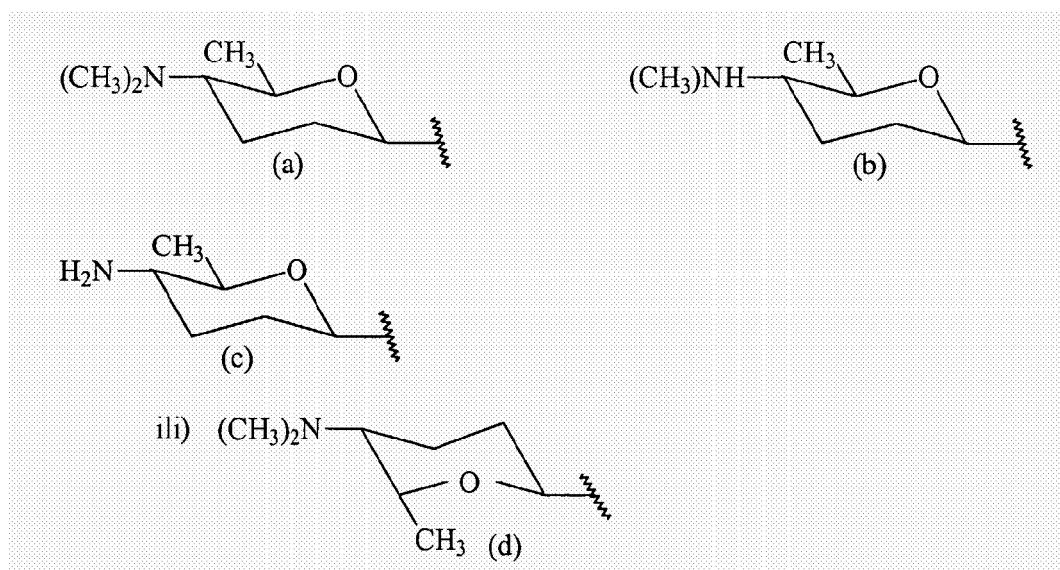
Upotreba kemijskih insekticida i pesticida i njihova ekološka i ekonomska isplativost, opasna priroda i snaga djelovanja
20 ostataka, kao i povećana otpornost kukaca i nametnika, zajedno s visoko toksičnim razinama mnogih kemijskih insekticida, rezultira potragom za novim tvarima ili pristupima kontroli kukaca i drugih nametnika.

Prema tome, postoji potreba za spojevima i njihovim kombinacijama koji se mogu upotrijebiti kao aktivna sredstva u
25 pesticidima, naročito protiv kukaca koji napadaju domaće životinje ili njihov okoliš, i koji su djelotvorni u niskim dozama primjene, selektivni u biološkom djelovanju i imaju malu toksičnost i visok nivo sigurnosti za ljude, usjeve, ekonomske životinje, vodene organizme i ptice. Takvi spojevi i kombinacije moraju biti i ekološki prihvatljivi po tome, što moraju imati vidljivo nizak učinak na okoliš, kao i ekonomski isplativi u velikom mjerilu. Dalje, kukci ili drugi nametnici moraju biti slabo otporni ili neotporni na takve spojeve ili kombinacije.

30 Fermentacijski produkt A83543, također poznat kao spinozin, uključuje porodicu povezanih spojeva (spinozina) koje proizvodi *Saccharopolyspora spinosa*. To su prirodni fermentacijski produkti s dobrim sigurnosnim profilom, za razliku od dosad korištenih sintetskih organski izvedenih spojeva (kao što su sintetski piretroidi, organofosfati, organokloridi i karbamati), i prethodno su pokazali izuzetno insekticidno djelovanje. Prema tome, terminom "A83543 spojevi", koji ima jednak opseg kao fraza "spinozin i derivati i njihovi analozi", su obuhvaćene komponente koje se sastoje od 5,6,5-
35 tricikličkog prstenastog sustava, spojenog na 12-člani makrociklički lakton, neutralni šećer (2N,3N,4N-tri-O-metilramnoza) i aminošećer (forozamin). Porodica prirodnih komponenata A83543 uključuje rod otkriven u EPO patentnoj prijavi br. 0375316 i koji ima sljedeću opću formulu:



40 gdje R¹ je H ili skupina odabrana od



i R^2 , R^4 , R^3 , R^5 i R^6 su vodik ili metil; ili njihova kisela adicijska sol kad R^1 nije vodik.

- 5 Pokazalo se da porodica spojeva iz fermentacijskog produkta A83543 sadrži pojedinačne spojeve A83543A, A83543B, A83543C, A83543D, A83543E, A83543F, A83543G, A83543H, A83543I, A83543L, A83543M, A83543N, A83543Q, A83543R, A83543S, A83543T, A83543U, A83543V, A83543W, A83543X. Boeck i sur. opisuje spinozine A-H i J i njihove soli u US patentima br. 5,362,634, 5,496,932 i 5,571,901, koji su ovdje uključeni po referenci. Mynderse i sur. opisuje spinozine L-N, njihove N-demetil derivate i njihove soli u US patentu br. 5,202,242, koji je ovdje uključen po referenci. Turner i sur. opisuju spinozine Q-T, njihove N-demetil derivate i njihove soli u US patentima br. 5,591,606, 5,631,155 i 5,767,253, koji su također ovdje uključeni po referenci. Spinozini K, O, P, U, V, W, i Y su opisani u članku od DeAmicis, C.V. i sur. u seriji simpozija Američkog kemijskog društva: Phytochemicals for Pest Control (1997), Poglavlje 11 "Physical and Biological Properties of Spinosyns: Novel Macrolide Pest-Control Agents from Fermentation" str. 146-154.

- 15 Spinozin A (A83543A) je bio prvi spinozin koji je izoliran i identificiran iz fermentacijske otopine *Saccharopolyspora spinosa*. Naknadno ispitivanje fermentacijske otopine je otkrilo da roditeljski soj *S. spinosa* proizvodi određeni broj spinozina (A83543A do J). U usporedbi sa spinozinom A, za spinozine B do J su karakteristične razlike u supstitucijskim uzorcima amino skupine na forozaminu, na određenim mjestima prstena i na neutralnom šećeru. Sojevi *S. spinosa* proizvode smjesu spinozina čije primarne komponente su spinozin A (~85%) i spinozin D (~15%). To su dva spinozina koji su trenutno poznati kao najaktivniji kao insekticidi.

- 25 Slično kao spinozini, makrociklički laktoni su također do sada pokazali izuzetno insekticidno djelovanje. Makrociklički laktoni imaju kompleksnu prstenastu strukturu i uključuju dobro poznate anthelmintičke spojeve kao npr. avermektine i milbemicine. Avermektini su izolirani iz fermentacijskih produkata *Streptomyces avermitilis*, a ivermektin je spoj koji je polusintetski proizveden modifikacijom avermektina. Osnovna struktura avermektina je 16-člani laktonski prsten za koji su pripojene tri glavne supstituentne skupine: heksahidrobenzofuranska skupina, disaharidna skupina (na C-13) i spiroketalni prsten (C-17 do C-28). Doramektin je novi avermektin. Milbemicini su drugi spojevi, koji nisu avermektini, nego se može smatrati da dolaze unutar klase spojeva koji su makrociklički laktoni. Milbemicini se razlikuju strukturno od avermektinske skupine, uglavnom u odsutnosti disaharidne skupine na C-13. Milbemicin D i milbemicin 5-oksom su dva takva makrociklička laktone. Moksidektin je izveden iz fermentacijskog produkta nemadektina i ima metoksimski supstituent na C-23.

- 35 Ovaj izum se odnosi na otkriće sinergističke kombinacije pesticidnih spojeva, pripravke i primjenu specifičnih pesticidno aktivnih sredstava na bazi sinergističke kombinacije i njihovu upotrebu u pesticidnim pripravcima protiv nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, naročito kod domaćih životinja.

Ciljevi izuma

- 40 Prema tome, predmet sadašnjeg izuma je osigurati pesticidni pripravak koji je sustavno djelotvoran protiv nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, koji sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktone.

Također je predmet sadašnjeg izuma osiguravanje pesticidnog pripravka koji je sustavno djelotvoran protiv nametnika protiv nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja uključujući stoku, deve, svinje, pse, konje, mačke, ovce, koze i perad, koji sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktone.

Još jedan predmet ovog izuma je osiguravanje jednog ili više pesticidnih pripravaka koji su sustavno djelotvorni protiv nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, koji sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktone kao aktivno sredstvo, zajedno s najmanje jednim prihvatljivim nosačem ili razrjeđivačem.

Još jedan predmet ovog izuma je osiguravanje jednog ili više pesticidnih pripravaka koji su sustavno djelotvorni protiv nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja uključujući stoku, deve, svinje, konje, pse, mačke, ovce, koze i perad, koji sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktone kao aktivno sredstvo, zajedno s najmanje jednim prihvatljivim nosačem ili razrjeđivačem.

Također je predmet ovog izuma osiguravanje postupka eliminiranja i/ili kontroliranja nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja uključujući stoku, deve, svinje, konje, pse, mačke, ovce, koze i perad nanošenjem ili primjenom spomenutim životinjama pesticidno aktivne kombinacije spojeva same ili zajedno s prihvatljivim nosačem ili razrjeđivačem, tako da se spomenuta pesticidno aktivna kombinacija sustavno dostavlja spomenutim nametnicima Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina.

Također je predmet ovog izuma osiguravanje postupka eliminiranja i/ili kontroliranja nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina primjenom spomenutim nametnicima pesticidno aktivne kombinacije spojeva same ili zajedno s prihvatljivim nosačem ili razrjeđivačem, tako da takva kombinacija bude sustavno prisutna u spomenutim nametnicima.

Termin 'Phthiraptera' ili 'Phthiraptera nametnici', kako je ovdje upotrijebljen, označava članove roda kukaca Phthiraptera, koji su parazitski tijekom jednog ili više stadija svojeg životnog ciklusa, uključujući nezreli stadij (koji je definiran tako da uključuje oblike larve (nimfe)), odrasli stadij ili oba stadija i dalje uključuje jajašca kukaca Phthiraptera.

Termin 'Siphonaptera' ili 'Siphonaptera nametnici', kako je ovdje upotrijebljen, označava članove roda kukaca Siphonaptera koji su parazitski tijekom jednog ili više stadija svojeg životnog ciklusa, uključujući nezreli stadij (koji je definiran tako da uključuje oblike larve), odrasli stadij ili oba stadija i dalje uključuje jajašca kukaca Siphonaptera.

Termin 'Acarina' ili 'Acarina nametnici', kako je ovdje upotrijebljen, označava članove roda paučnjaka Acarina koji su parazitski tijekom jednog ili više stadija svojeg životnog ciklusa, uključujući nezreli stadij (koji je definiran tako da uključuje oblike larve (nimfe)), odrasli stadij ili oba stadija i dalje uključuje jajašca Acarina.

Dalje se navodi da se za svrhe sadašnje prijave, termin 'spinozin ili njegov analog ili derivat' definira tako da uključuje pojedinačni spinozin faktor (A83543A-H, J-W ili Y), N-demetil ili drugi derivat pojedinačnog spinozin faktora, ili njegovu sol, ili njihovu kombinaciju, u skladu s otkrićem iz gore spomenutih referenci koje su ovdje uključene. Kako je gore navedeno, termin "A83543 spoj" se ovdje upotrebljava tako da označava pojedinačni spinozin faktor, ili njegov analog, derivat ili sol, ili njihovu kombinaciju.

Termin 'kontroliranje ili iskorjenjivanje' se upotrebljava tako da se odnosi na smanjenje broja živih kukaca ili paučnjaka (odraslih ili nezrelih oblika) ili na smanjenje broja živih jajašca kukaca ili paučnjaka. Opseg smanjenja donekle ovisi o brzini nanošenja, upotrijebljenim aktivnim tvarima, prevalentnim vremenskim uvjetima i drugim stanjima koja su poznata stručnjacima.

Termin 'djelotvorna količina' također upotrijebljen ovdje, označava količinu koja je dovoljna da uzrokuje mjerljivo smanjenje tretirane populacije kukaca ili paučnjaka.

Riječ 'nosač' se u patentnoj prijavi upotrebljava tako da uključuje smjese nosača, to jest smjese više od jedne tvari.

Termin 'sinergistički', kako je ovdje upotrijebljen, se definira tako da označava kombinaciju komponenata u kojoj je aktivnost kombinacije veća nego suma pojedinačnih aktivnosti svake komponente kombinacije.

Termin 'makrociklički lakton', kako je ovdje upotrijebljen, označava spojeve klase milbemicina i avermektina, uključujući oba prirodno prisutna spoja i njihove sintetske derivate, naročito one koji su spomenuti ovdje i u citiranom stanju tehnike.

Termin 'domaća životinja', kako je ovdje upotrijebljen, uključuje životinje od poljoprivredne vrijednosti i društvene životinje, uključujući, ali ne ograničeno na, stoku, deve, svinje, pse, mačke, ovce, perad, konje i koze, kao i ostale preživače i monoželučane životinje.

- 5 Termin 'sustavno djelotvoran', kako je ovdje upotrijebljen, znači da ima učinak ili djelovanje samo kad je prisutan unutar sustava nametnika, kao npr. nakon ingestije ili druge primjene koja rezultira sustavnom prisutnošću aktivne tvari u nametniku. Termin ne označava učinak ili djelovanje kad je prisutan unutar sustava domaćina domaće životinje, ograničen je na aktivnost ili djelotvornost kad je prisutan unutar tijela nametnika.

10 **Bit izuma**

Prvi aspekt ovog izuma pruža aktivni sastav za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, spomenuti sastav je sustavno djelotvoran u spomenutim nametnicima i sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog spoja koji je makrociklički lakton.

- 15 Drugi aspekt ovog izuma pruža pripravak za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta izuma i nosač, razrjeđivač ili pomoćno sredstvo koje je fiziološki prihvatljivo za domaću životinju.

- 20 Treći aspekt ovog izuma pruža pripravak koji se nanosi izvana za kontrolu ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta izuma i nosač koji je fiziološki prihvatljiv za domaću životinju.

- 25 Četvrti aspekt ovog izuma pruža pesticidni pripravak mamca za kontrolu ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta izuma i prihvatljivi nosač.

- Peti aspekt ovog izuma pruža oralni pripravak za kontrolu ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta izuma i nosač, razrjeđivač ili pomoćno sredstvo koje je fiziološki prihvatljivo za domaću životinju.

- Šesti aspekt ovog izuma pruža parenteralni pripravak za kontrolu ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta izuma i nosač, razrjeđivač ili pomoćno sredstvo koje je fiziološki prihvatljivo za domaću životinju.

- 35 Sedmi aspekt ovog izuma pruža postupak za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti postupak uključuje vanjsku primjenu djelotvorne količine sustavno djelotvornog sastava prema prvom aspektu izuma, ili pripravka prema drugom ili trećem aspektu izuma na lokaliziranom području vanjske površine spomenute životinje.

- 40 Osmi aspekt ovog izuma pruža postupak za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, spomenuti postupak uključuje primjenu djelotvorne količine sustavno djelotvornog sastava prema prvom aspektu ovog izuma, ili pripravka prema drugom ili četvrtom aspektu izuma direktno spomenutim nametnicima.

- 45 Deveti aspekt ovog izuma pruža postupak za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti postupak uključuje oralnu primjenu djelotvorne količine sustavno djelotvornog sastava prema prvom aspektu izuma, ili pripravka prema drugom ili petom aspektu izuma spomenutim životinjama.

- Deseti aspekt ovog izuma pruža postupak za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti postupak uključuje parenteralnu primjenu djelotvorne količine sustavno djelotvornog sastava prema prvom aspektu izuma, ili pripravka prema drugom ili šestom aspektu izuma spomenutim životinjama.

- Jedanaesti aspekt ovog izuma pruža upotrebu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta ovog izuma za proizvodnju lijeka za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja.

- 55 Dvanaesti aspekt ovog izuma pruža upotrebu sustavno djelotvornog sastava iz prvog aspekta ovog izuma za proizvodnju pripravka mamca za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina.

- Još jedan aspekt ovog izuma pruža aktivni sastav iz prvog aspekta ovog izuma ili pripravak bilo kojeg od drugog do šestog aspekta ovog izuma za upotrebu za uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja.

60

Daljnji aspekt ovog izuma pruža aktivni sastav iz prvog aspekta ovog izuma ili pripravak iz četvrtog aspekta ovog izuma za upotrebu za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina.

Ovaj izum se oslanja na iznenađujuće otkriće sinergističkog međudjelovanja između spinozina i makrocikličkih laktona. Iako se ne želi vezati za teoriju, primijećeno je da makrociklički laktoni imaju primarni učinak na živčani sustav kukaca aktiviranjem inhibitornih glutamatnih receptora, dok spinozini primarno aktiviraju nikotinske acetilkolinske receptore u neuronima kukaca, što uzrokuje hiperaktivnost neurona. Međutim, i spinozini i makrociklički laktoni imaju sekundarni učinak na gama aminomaslačnom kiselinom (GABA) regulirane kloridne kanale u neuronima člankonožaca, GABA je inhibitorni neurotransmiter. Prema tome, moguće je da kad su spojeni zajedno, spinozini i makrociklički laktoni imaju sinergistički učinak na GABA receptor, što dovodi do djelovanja na živčani sustav kukaca, što nije povezano za primarno djelovanje bilo spinozina ili makrocikličkih laktona.

Naročito, u ovom izumu je, iznenađujuće, pokazano da do sinergizma dolazi kad se spinozin i makrociklički lakton zajedno daju životinjskim nametnicima Phthiraptera, Siphonaptera ili Acarina na takav način, da se te kemikalije progutaju ili su na drugi način prisutne sustavno u nametnicima. Iznenađujuće, ovaj učinak nije primijećen u in vitro ispitivanjima koja se temelje na kontaktu kao što je obrađeni papir ili prolazno uranjanje u obrađene otopine. Iako se ne želi vezivati teorijom, pretpostavlja se da se ova razlika odnosi na mehanizme djelovanja i prirodu obaju kemikalija koje imaju nizak tlak para i ne prelaze lako kutikulu člankonožaca.

Dva aktivna sredstva se primjenjuju da bi se postigla unutartjelesna prisutnost u nametnicima. Ovaj učinak nije primijećen u ispitivanjima koja se oslanjaju samo na kontakt.

Tipično, prvi aspekt ovog izuma pruža aktivni pripravak za kontrolu ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, tipično kod domaćih životinja, spomenuti pripravak je sustavno djelotvoran u spomenutim nametnicima i on je sinergistička kombinacija spinozina i makrocikličkog laktonskog spoja, gdje su spinozin:makrociklički laktonski spojevi prisutni u opsegu od 1000:1 do 1:1000 mas/mas. Naročito, omjer ivermektina:spinozida bi bio 1:1000 u pripravku koji je sustavno djelotvoran na srčanog crva (*Dirofilaria immitis*) ili muhe.

Međutim, primijećeno je da sinergizam također djeluje i u nižim omjerima. Prema tome, tipično, u sustavno djelotvornom pripravku iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u omjeru od 100:1 do 1:100 mas/mas.

Prema tome, tipično, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 100:1 do 1:100 mas/mas.

Također tipično, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 10:1 do 1:10 mas/mas.

Dalje tipično, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 9:1 do 1:9 mas/mas.

Još tipičnije, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 8:1 do 1:8 mas/mas.

Također tipično, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 7:1 do 1:7 mas/mas.

Također tipično, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 6:1 do 1:6 mas/mas.

Još tipičnije, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 5:1 do 1:5 mas/mas.

Čak još tipičnije, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 4:1 do 1:4 mas/mas.

Najtipičnije, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 3:1 do 1:3 mas/mas.

Još najtipičnije, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u opsegu od 2:1 do 1:2 mas/mas.

Još najtipičnije, u sustavno djelotvornom sastavu iz izuma, spinozinski spoj:makrociklički laktonski spoj su prisutni u omjeru od 1:1 mas/mas.

Jedno ostvarenje iz prvog aspekta ovog izuma pruža sustavno djelotvorni pripravak, koji je sinergistička kombinacija spinozada i avermektina.

Tipično, makrociklički lakton iz prvog aspekta izuma je odabran iz skupine koju sačinjavaju ivermektin (22,23-dihidroavermektin B₁ opisan u EP 295117), abamektin, avermektin A_{1a}, avermektin A_{1b}, avermektin A_{2a}, avermektin A_{2b}, avermektin B_{1a}, avermektin B_{1b}, avermektin B_{2a}, i avermektin B_{2b}. Također tipično, makrociklički lakton iz prvog aspekta izuma se može odabrati iz skupine spojeva povezanih s prirodno prisutnim avermektinima iznad, ali koji imaju skupinu na 25-supstituentu, osim izopropil ili (S)-sec-butil skupina, kako je izloženo u Europskim patentnim prijavama 0214731, 0284176, 0308145, 0317148, 0335541 i 0340832. Također tipično, makrociklički lakton iz prvog aspekta izuma može uključivati moksidektin (i derivate otkrivene u EP 259779A), doramektin i njegove analoge (opisane u EP 0214731B), selamektin, eprinomektin, milbemicin uključujući milbemicin oksim, milbemicin D (Antibiotik B41D) i njegove analoge (opisane u US 3,950,360) i nemadektine (opisane u EP 170006A).

Još tipičnije, makrociklički lakton iz prvog aspekta izuma je odabran iz skupine koju sačinjavaju ivermektin, moksidektin, doramektin, selamektin, milbemicin oksim, milbemicin D, eprinomektin i abamektin.

Čak još tipičnije, makrociklički lakton iz prvog aspekta izuma je ivermektin.

Još tipičnije, aktivni pripravak je prema tome sinergistička kombinacija spinozada i ivermektina, koja je sustavno djelotvorna u nametnicima Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina.

Tipično u pripravcima iz ovog izuma, nosač može biti ne-vodeni ili vodeni i aktivni pripravak je suspendiran, otopljen ili dispergirani u nosaču. Također tipično, aktivni pripravak se može pomiješati s farmaceutski ili veterinarski prihvatljivim razrjeđivačem ili nosačem, koji je odabran s obzirom na namijenjeni put primjene i u skladu sa standardnom praksom. U jednom ostvarenju, nosači ili pomoćna sredstva koja se upotrebljavaju u pripravcima trećeg i četvrtog aspekta ovog izuma uključuju praškaste nosače, otapala, emulgatore, sredstva za ovlaživanje i dispergiranje i vodu. Naročito, u pripravcima mamca iz četvrtog aspekta ovog izuma, nosači ili pomoćna sredstva uključuju izvor hrane, sredstvo za privlačenje ili oboje, kao što je krv ili ostali ekstrakti tkiva i tipično dalje uključuje jedno ili više od sljedećih sredstava: kvasca, šećera, feromona, aroma, mirisa, otapala, sredstava za ovlaživanje i dispergiranje.

U drugom ostvarenju, nosači ili pomoćna sredstva upotrijebljena u oralnim pripravcima iz petog aspekta ovog izuma uključuju pomoćna sredstva za tabletiranje, kao što je škrob ili laktoza, pomoćna sredstva za kapsuliranje ili nosače i pomoćna sredstva koja se obično upotrebljavaju u otopinama ili suspenzijama, uključujući vodu, sredstva za aromatiziranje i bojenje. Izbor nosača se naravno vrši na temelju kompatibilnosti s aktivnim pripravkom, uključujući faktore poput pH, sadržaja vlage i stabilnosti. Izbor nosača se također vrši ovisno o načinu primjene pripravka – kao na primjer, da li će se nanositi lokalno domaćoj životinji ili će umjesto toga biti primijenjen direktno, kao npr. putem mamca za nametnike Phthiraptera, Siphonaptera ili Acarina.

Jedno ostvarenje bilo kojeg od drugog do šestog aspekta izuma pruža pripravak za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, spomenuti pripravak uključuje:

- a) od 0,1 do 40% po masi aktivnog sastava iz prvog aspekta ovog izuma, i
- b) od 60-99,9% po masi odgovarajućeg nosača.

Tipično svaka doza pripravka iz izuma bi sadržavala 30 µg svakog od spinozinskog spoja i makrocikličkog laktonskog spoja, još tipičnije pripravak bi sadržavao 1 mg - 1 g svakog od spinozinskog spoja i makrocikličkog laktonskog spoja.

Pripravci iz trećeg aspekta ovog izuma su tipično tekućine i mogu se načiniti kao koncentracije i zatim razrijediti prije upotrebe.

Pripravci iz četvrtog aspekta ovog izuma, koji su pripravci mamca, su tipično krutine uključujući praške, granulirane ili dehidrirane oblike. Također je tipično da takvi pripravci mamca mogu biti u obliku tekućina ili pasta.

Dugo je bila uobičajena praksa kontroliranja vanjskih parazita na ovčama, stoci i drugim domaćim životinjama uključujući, ali ne ograničeno na, koze, svinje i konje, lokaliziranom primjenom lokalnog pripravka koji sadrži aktivni insekticid/parazitocid i nosač/pomoćno sredstvo. Prema tome, tipično, pripravak iz trećeg aspekta izuma je pripravak za izlivanje koji uključuje djelotvornu količinu aktivnog pripravka iz prvog aspekta izuma i lokalno prihvatljivi nosač.

Također je tipično da pripravak za lokalno nanošenje može biti sprej ili kupka ili otopina kao što je otopina za špricanje.

Pripravak za izlivanje iz trećeg aspekta ovog izuma je tipično tekućina i obično se nanosi na vanjštinu domaće životinje kao linija ili mrlja, koja kad je progutaju takvi Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnici, na primjer nakon hranjenja na tretiranom epidermisu domaće životinje, djeluje sustavno u tim nametnicima tako pružajući zaštitu životinji i od nezrelih i od odraslih oblika nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, kao što su krpelji, buhe i uši i može također djelovati na smanjenje broja živih jaja Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina.

Iako se pripravak nanosi lokalno, na lokalizirano područje, aktivno sredstvo migrira preko površine životinje i pokriva njenu cijelu vanjsku površinu..

Nosač (ovdje također označen kao 'pomoćno sredstvo') prisutan u takvim pripravcima za izlivanje iz trećeg aspekta ovog izuma je formuliran tako da se postiže dobro širenje širom kože i/ili prodiranje u epidermis životinje. Do sada, komercijalni pripravci za izlivanje su suspenzije, emulgirajući koncentracije ili otopine i često sadržavaju barem jedno organsko otapalo. Otapala koja se obično upotrebljavaju kao nosači u takvim pripravcima za izlivanje uključuju propilen glikol, parafine, izoparafine, aromatike, izopropilmiristat (IPM), glikol etere, alkohole i n-propil alkohol.

Važno je uočiti da se spomenuti lokalni pripravci iz ovog izuma mogu upotrijebiti za kontroliranje člankonožaca iz rodova Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina na nekoliko načina. S obzirom na lokalne pripravke iz ovog izuma koji se samo zadržavaju na vanjskoj površini domaće životinje, oni će biti djelotvorni protiv nametnika kao što su uši koje grizu i ostalih nametnika koji se hrane s epidermisa životinje i tako gutaju sustavno djelotvorne pripravke. S obzirom na lokalne pripravke iz ovog izuma, koji nakon lokalnog nanošenja barem djelomično prodiru kroz epidermis domaće životinje, prodirući u ekstracelularni fluid i zatim se šireći putem limfnog sustava životinje u njen krvotok, ti pripravci će biti djelotvorni protiv nametnika koji sisu krv, kao što su buhe, krpelji i neke uši. Ti nametnici će specifično biti umrtvljeni ako progutaju krv koja sadrži sustavno djelotvorni pripravak iz ovog izuma. Prema tome, lokalni pripravci iz ovog izuma mogu također postati (prodiranjem kroz epidermis domaćina životinje) sustavno prisutni na domaćinu, kao i izvana prisutni na domaćinu.

Još jedno ostvarenje iz trećeg aspekta izuma pruža pripravak za izlivanje za kontroliranje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, spomenuti pripravak uključuje:

(a) od 0,1 do 40% po masi najmanje jednog aktivnog sredstva iz prvog aspekta ovog izuma, i
(b) od 60-99,9% po masi odgovarajućeg nosača odabranog iz skupine koju sačinjavaju TPM/alkohol, OP/IPM/OSU i GTCC/PMP/CAP gdje

TPM je tripropilen glikol metil eter;

P je oktil palmitat ili 2-etilheksil palmitat koji je izvanredan lubrikant, i može se također upotrijebiti kao emolijens i otapalo;

P sa može zamijeniti sa OS (oktil stearat ili 2-etilheksil stearat);

PM je izopropil miristat koji ima izvanredna svojstva širenja i omekšavanja - može se upotrijebiti kao zamjena za IPP ili IPL ;

PP je izopropil palmitat;

PL je izopropil laurat;

MP je PPG 2 miristil eter propionat, koji se brzo širi i potiče ovlaživanje drugih tvari;

SU je di-2-etilheksil sukcinat i potiče ovlaživanje i širenje lipofilnih tvari na koži;

CS je izocetil stearat koji se može upotrijebiti kao emolijens, lubrikant i sredstvo za širenje;

TCC je gliceril tri kaprilat/kapronat koji je izvanredan nosač ili pomoćno sredstvo za aktivne tvari;

AP je odabrana mješavina razgranatih lančanih estera koji ponovno djeluju kao emolijens i sredstvo za širenje; alkohol bi mogao biti benzil alkohol, propil alkohol, diacetone alkohol ili drugi odgovarajući alkohol.

ostali mogući nosači koji se mogu upotrijebiti u pripravcima iz ovog izuma uključuju organske i anorganske alkohole, uključujući propilen glikol koji je uobičajeni nosač ivermektina, etanol, propil alkohol, benzil alkohol, glikole, kao i deterdžente.

Tipično, pripravci iz trećeg aspekta ovog izuma mogu biti u obliku praška, kreme, suspenzije, spreja, emulzije, pjene, paste, aerosola, masti, ljekovite masti ili gela. Još tipičnije, pripravak je otopina, i tipično topljiv u vodi.

Tipično, pripravci iz drugog, trećeg, petog ili šestog aspekta ovog izuma se mogu djelotvorno nanijeti na domaće životinje kao što su ovce, stoka, koze, deve, svinje, psi, mačke, perad i konji, drugi preživaci i monogastrične životinje.

Tipično, pripravci mamca iz četvrtog aspekta ovog izuma će biti direktno primijenjeni način različit od onog na površinu domaćih životinja, da se dobije direktni kontakt koji će rezultirati unutartjelesnom prisutnošću aktivnih sredstava u tri navedena roda nametnika, kao što je poznato stručnjacima.

Tipično, pripravak za izlivanje iz trećeg aspekta ovog izuma se nanosi izlivanjem jedne ili nekoliko linija ili u obliku mrlje na dorzalnu središnju liniju (leđa) ili rame domaće životinje. Još tipičnije, pripravak za izlivanje se nanosi izlivanjem duž leđa životinje, slijedeći kralježnicu. Pripravak za izlivanje se također može nanijeti na životinju drugim uobičajenim postupcima uključujući prelaženje impregniranim materijalom preko barem male površine životinje, upotrebom komercijalno dostupnih aplikatora, pomoću šprice, sprejanjem ili upotrebom sprej kanala.

Tipično, približno oko 0,1-2000 mg aktivnog sastava/kg tjelesne mase životinje je djelotvorna količina za lokalnu primjenu na domaćim životinjama. Tipično, oko 2-100 mg aktivnog sastava iz prvog aspekta ovog izuma će se nanositi na kravu ili ovcu (po kg tjelesne mase).

Tipično, pripravak iz ovog izuma, kao što je pripravak za izlivanje, je formuliran tako da aktivni pripravak bude prisutan u koncentraciji od oko 0,1-40% mas/vol, još tipičnije 0,1-20% mas/vol, poželjno oko 0,5 do 5%, ovisno o jačini aktivne tvari.

Tipično, aktivni sastav ili pripravak iz ovog izuma se formulira za upotrebu tako da svaki od spoja A83543 i makrocikličkog laktone bude prisutan u koncentracijskom opsegu od oko 1-500 ppm. Još tipičnije, svaki od A83543 spoja i makrocikličkog laktone je prisutan u koncentracijskom opsegu od oko 1-300 ppm. Čak još tipičnije, svaki od A83543 spoja i makrocikličkog laktone je prisutan u koncentracijskom opsegu od oko 1-100 ppm. Koncentracija 1-500 ppm je najtipičnija za pripravke gotove za upotrebu, kao što su razrijeđene kupke i sprejevi. Pripravci za izlivanje iz ovog izuma će tipično imati koncentraciju aktivnih tvari u opsegu od 1-100g/L, još tipičnije 5 do 50 g/L, čak još tipičnije 10-25 g/L. S obzirom na oralne pripravke, kao što su tablete, i parenteralne pripravke iz ovog izuma, tipično primijenjena doza će biti od 0,01 do 50 mg/kg tjelesne mase životinje, još tipičnije 0,1 do 20 mg/kg. Za pripravke mamca iz ovog izuma, tipično je da koncentracija bude od 0,05 do 1000 mg/kg, još tipičnije 1 do 100 mg/kg.

Tipično, samo mali volumen pripravka za izlivanje je potreban da bi bio djelotvoran protiv nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, reda veličine 0,5-80 ml po nanošenju, s tim da je 10-60 ml po nanošenju poželjno za veće životinje kao što je stoka i 1-20 ml po nanošenju za manje životinje kao što su ovce, psi i mačke.

Tipično, pripravak iz petog aspekta ovog izuma je u obliku tablete, kapsule, bolusa, otopine, suspenzije ili drugog eliksira. Pripravci mogu također biti pripravci s produženim oslobađanjem. Takvi pripravci se izrađuju na konvencionalan način, u skladu sa standardnom farmaceutskom i veterinarskom praksom. Tipično, kapsule, bolusi ili tablete se mogu izraditi miješanjem aktivnog sastava s odgovarajućim fino usitnjenim razrjeđivačem ili nosačem, koji dodatno sadrži sredstvo za raspadanje i/ili vezivo kao što je talk, škrob ili laktoza.

Također tipično, pripravak iz šestog aspekta ovog izuma je u obliku sterilne vodene otopine ili suspenzije aktivnog sastava, s parenteralno prihvatljivim nosačem koji je voda i po potrebi prisutnim drugim pomoćnim tvarima kao što su sol ili glukoza.

U pripravcima iz ovog izuma koji imaju pesticidno djelovanje protiv Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika, aktivno sredstvo je kombinacija najmanje jednog spoja odabranog iz razreda spinozinskih spojeva (uključujući spinozad) i najmanje jednog aktivnog sredstva odabranog od makrocikličkih laktone, uključujući ivermektin, abamektin, moksidektin, doramektin, eprinomektin i milbemicin.

Pripravci iz ovog izuma prikladno mogu uključivati jedan ili više dodatnih sastojaka kao što su konzervansi, sredstva za širenje, sredstva za poticanje adhezije, aktivni solubilizatori kao što je oleinska kiselina ili mliječna kiselina, modifikatore viskoznosti, UV blokatore ili apsorbente, sredstva za bojenje i stabilizatore kao što su antioksidanti. Prikladno, u pripravke za izlivanje iz ovog izuma se također mogu uključiti površinski aktivna sredstva uključujući anionska, kationska, ne-ionska i amfolitična površinski aktivna sredstva.

Izopropil miristat (IPM), izopropil palmitat (IPP), esteri kaprilne/kaprinske kiseline i zasićenih C₁₂-C₁₈ masnih alkohola, oleinska kiselina, oleil ester, etil oleat, trigliceridi, silikonska ulja i dipropilen glikol mono metil eter (DPM) su uobičajena sredstva za širenje koja se upotrebljavaju u pripravcima za izlivanje.

Tipično, postupci iz sedmog do desetog aspekta ovog izuma sprečavaju infestacije domaćih životinja krpeljima, ušima, buhama, i drugim nametnicima Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, uključujući, ali ne ograničeno na, stoku, ovce, koze, svinje, konje, deve, pse, mačke i perad i druge preživace i monogastrične životinje.

Tipično, aktivni sastavi, pripravci i postupci iz ovog izuma su djelotvorni protiv nezrelih (uključujući nimfe) i odraslih oblika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika. Nametnici ne moraju biti, iako tipično jesu, prisutni na domaćinu domaćoj životinji.

Još tipičnije, aktivni sastavi, pripravci i postupci iz ovog izuma su djelotvorni protiv nezrelih i odraslih oblika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja. Također tipično, aktivni sastavi, pripravci i postupci iz ovog izuma su također djelotvorni za smanjivanje broja živih jajašca Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, koja mogu biti prisutna kod domaćih životinja.

Još tipičnije, lokalno, oralno ili parenteralno primijenjeni pripravak iz ovog izuma djeluje tako da kontrolira tjelesne uši ovce (*Bovicola Ovis*) kod ovaca, kontrolira slične uši kod stoke, koza i deva, kontrolira krpelje (npr. *Boophilus bovis*) na stoci i kontrolira Siphonaptera (*Ctenocephalides felis* i druge buhe) kod pasa, mačaka i drugih domaćih životinja. Također još tipičnije, lokalno, oralno ili parenteralno primijenjeni pripravak iz ovog izuma djeluje na kontroliranje uši i krpelja kod stoke i buha i kod pasa i mačaka.

Pripravci iz ovog izuma se izrađuju prema poznatim tehnikama. Kad je pripravak otopina, paraziticid/insekticid se miješa s nosačem ili pomoćnim sredstvom, upotrebom grijanja i miješanja gdje je to potrebno. Pomoćni ili dodatni sastojci se mogu dodati smjesi aktivne tvari i nosača ili se mogu pomiješati s aktivnom tvari prije dodavanja nosača.

Pripravci iz ovog izuma mogu sadržavati čak tako malo kao 1 ppm svakog od makrocikličkog laktorskog spoja i spinozinskog spoja po primjeni i još uvijek se primjećuje sinergističko djelovanje.

Aktivni sastavi i pripravci iz izuma nisu toksični za ljude i životinje, kao ni za usjeve i biljke, i ostaci u vuni, vlaknima i tkivu životinja koje su tretirane ili su im primijenjeni pripravci, su u ekološki prihvatljivim razinama. Dalje, od postupka i pripravaka iz ovog izuma ne dolazi do iritacije kože ili druge toksičnosti prema krajnjim korisnicima. Ekološko onečišćenje je također svedeno na minimum.

Također korisno, budući da su takvi spinozinski faktori i makrociklički laktone vrlo djelotvorni u niskim količinama zahvaljujući njihovom sinergističkom djelovanju kad su primijenjeni zajedno, ovaj izum je koristan protiv Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametničkih populacija kod domaćih životinja, koje imaju postojeće razine rezistencije i na spinozinske spojeve i makrocikličke laktone, kad se ti spojevi upotrebljavaju odvojeno.

Općenito primjena pripravaka iz trećeg aspekta ovog izuma, i aktivnih sastava iz ovog izuma je vanjska/lokalna na domaćim životinjama. Takva lokalna primjena može imati oblik umakanja, tuširanja, špricanja, sprejanja, ručnog nanošenja poput pudranja, drukčijeg stavljanja ili nanošenja pripravka koji sadržava aktivnu tvar/aktivne tvari. Prema tome, tipično, aktivni pripravci iz izuma se formuliraju u određeni broj pesticidnih pripravaka za lokalnu primjenu.

Poželjno takvi lokalni pesticidni pripravci uključuju pripravke za kapanje, za izlijevanje, sprejeve, kupke, praške, losione, gelove, masti, katranske masti, preljeve, ručnike, kreme, stikove, sapune, šampone, ogrlice, medaljone, trake za uši i poveze za rep. Pripravci za izlijevanje, uključujući i one na bazi vode i organskih otapala, kao i emulzije i suspenzije, su poželjni. Kako je navedeno iznad, pripravci mogu biti u koncentriranom obliku koji se razrjeđuje neposredno prije upotrebe.

Najpoželjniji su pripravci za umakanje, pripravci za izlijevanje, pripravci za špricanje fluida i pripravci za špricanje/struju spreja.

Moćivi prašci su još jedan pripravak iz izuma koji se izrađuje miješanjem aktivne tvari s praškastim nosačem koji se moći i suspendira u vodi. Može se dodati površinski aktivno sredstvo. Sprejevi moćivih prašaka se mogu primijeniti na nastambama domaćih životinja uključujući peradnike, štale, torove i svinjce zbog svoje relativne sigurnosti.

Emulzije su još jedan pripravak iz izuma, to su otopine aktivnih tvari u organskim otapalima koja se ne miješaju s vodom, obično u koncentraciji 1-40%, po potrebi s površinski aktivnim sredstvom da potakne emulgiranje, moćenje i širenje. Izbor otapala se temelji na sigurnosti za biljke, ljude i životinje, hlapljivosti, zapaljivosti i cijeni. Vodeno emulzijski sprejevi iz takvih emulzijskih koncentrata se mogu upotrijebiti za kontrolu nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina u domaćinstvu.

Kako je navedeno iznad, primjena pripravaka iz petog aspekta iz ovog izuma je putem oralne primjene, dok je primjena pripravaka iz šestog aspekta ovog izuma parenteralna, na primjer intramuskularna, subkutana ili intravenska.

Pripravci iz petog i šestog aspekta ovog izuma će varirati s obzirom na masu aktivne kombinacije ovisno o vrsti domaćina domaće životinje koja se tretira, kao i o tjelesnoj masi. Pripravci se mogu primijeniti kao doza od 0,001 mg do oko 50 mg po kg tjelesne mase životinje, još tipičnije od 0,01 do oko 30 mg po kg tjelesne mase životinje, i čak još tipičnije od 0,1 do oko 20 mg po kg tjelesne mase životinje. To se može dati kao jedna doza ili kao višestruke doze. Viši, kao i niži opseg doza je također obuhvaćen ovim izumom.

Budući da se primjena pripravaka mamca iz četvrtog aspekta ovog izuma odvija putem različitim od "na" domaću životinju da se dobije direktni kontakt (kao na primjer gutanjem mamca od strane nametnika), koji će rezultirati unutartjelesnom prisutnošću aktivnih sredstava u tri identificirana roda nametnika, kao što je poznato stručnjacima.

- 5 Spinozinska komponenta aktivnog pripravka iz prvog aspekta ovog izuma može biti prisutna kao jedinstveni spoj, smjesa dvaju ili više spojeva, smjesa koja uključuje barem jedan od spojeva A83543A i A83543D, ili smjesa najmanje jednog A83543 spoja zajedno s osušenim dijelom fermentacijskog medija u kojem je proizveden.

10 Makrociklički laktonski spojevi koji se upotrebljavaju u ovom izumu uključuju dobro poznate anthelmintičke spojeve kao što su avermektini i milbemicini i njihovi derivati i analozi. Kako je navedeno iznad, avermektini se izoliraju iz fermentacijskih produkata *Streptomyces avermectilis* i izolacija i kemijska struktura osam pojedinačnih komponenata koje sačinjavaju avermektine (inače poznatih kao C-076 spojevi) je detaljno opisana u Britanskoj patentnoj specifikaciji 1573995. Ivermektin je spoj koji je polusintetski kemijski formiran modifikacijom avermektina. Komercijalno dostupni ivermektin može uključivati, na primjer, 25-izopropil analog ivermektina. Za svrhe pripravaka i postupaka iz ovog 15 izuma, avermektini koji su lipofilni se mogu pripremiti otapanjem avermektina u organskom otapalu kao što su kloroform, metilen klorid, aceton i alkoholi. Milbemicini, kako je iznad detaljno prodiskutirano, su drugi spojevi koji nisu avermektini, ali za koje se može smatrati da pripadaju klasi spojeva koji su makrociklički laktoni. Milbemicini se strukturno razlikuju od avermektinske skupine, uglavnom u odsutnosti disaharidne skupine na C-13. Primjeri takvih spojeva su opisani u UK patentu 1390336 i EP patentnim prijavama 170006, 254583, 334484 i 410615 koje su ovdje 20 uključene po unakrsnoj referenci.

Spinozinski spoj može također biti prisutan kao sol u aktivnom sredstvu, pripravcima i postupcima iz ovog izuma. Soli bi se pripravljele upotrebom standardnih postupaka za pripremu soli. Na primjer, spinozin A se može neutralizirati s odgovarajućom kiselinom da se dobije kiselu adicijsku sol. Kisele adicijske soli spinozina koje se mogu upotrijebiti u 25 ovom izumu su korisne i uključuju soli formirane reakcijom bilo s organskim ili anorganskim kiselinama kao što su, na primjer, sulfatna, kloridna, fosfatna, octena, sukcinatna, limunska, mliječna, maleinska, fumarna, holna, pamoińska, mucinska, glutaminska, kamforna, glutarna, glikolna, ftalna, vinska, mravlja, laurinska, stearinska, salicilna, metansulfonska, benzensulfonska, sorbinska, pikrinska, bemzojeva, cinaminska i druge slične kiseline.

30 Općenito, emulgirajući koncentracije A83543 spojeva sadržavaju odgovarajuću koncentraciju A83543 spoja otopljenog u inertnom nosaču koji je ili otapalo koje se miješa s vodom ili smjesa organskog otapala koje se ne miješa s vodom i emulgatora. Poželjan opseg koncentracije je 1-500 g/L spomenutog spinozinskog spoja, još poželjnije opseg koncentracije je odabran iz sljedeće skupine: 1- 400 g/L, 1-350 g/L, 1-300 g/L, 1-250 g/L, 1-200 g/L, 1-150 g/L, 1-100 g/L, 1-90 g/L, 1-80 g/L, 1-70 g/L, 1-60 g/L, 1-50 g/L, 1-40 g/L, 1-30 g/L, 1-20 g/L, čak još poželjnije 25g/L. Korisna 35 organska otapala uključuju aromatičke, uključujući ksilene i frakcije petroleja. Također se mogu upotrijebiti druga organska otapala, kao što su terpenska otapala, uključujući derivate rozina, alifatske ketone kao što je cikloheksanon i kompleksne alkohole kao što je 2-etoksietanol.

Prikladni emulgatori za emulgirajuće koncentrate se mogu odabrati od konvencionalnih neionskih surfaktanata, 40 uključujući etilen oksid addukte alkilfenola i anionskih surfaktanata, uključujući sulfonat alkil/aril soli.

Vodene suspenzije (AS) sadržavaju suspenzije aktivnog spinozinskog spoja netopljivog u vodi, dispergirano u vodenom nosaču u opsegu koncentracije od oko 1-500 g/L, poželjno opseg koncentracije je odabran od: oko 1-400 g/L, oko 1-300 g/L, oko 1-250 g/L, oko 1-200 g/L oko 1- 150 g/L, oko 1-100 g/L, oko 1-50 g/L, oko 1-45 g/L, oko 1-40 g/L, 45 oko 1-30 g/L, poželjnije oko 25 g/L. Općenito suspenzije se pripremaju finim mljevenjem spinozinskog spoja i miješanjem u nosač koji čine voda i surfaktanti odabrani od takvih tipova, kao što su neionski, sulfonatni lignini i alkilsulfati. Također se mogu dodati inertni sastojci.

Vodene suspenzije i emulzije se poželjno razrjeđuju s vodom da se dobije željena koncentracija spinozina u konačnim 50 pripravcima iz izuma.

U još jednom poželjnom pripravku, jedna ili više aktivnih tvari ima oblik otopine aktivne tvari u vodi. Sprejevi su najčešći način primjene pesticida na površinama struktura kao što su štale, torovi i svinjci. Sprejevi ili umaci su najčešći način primjene na malim preživućim životinjskim vrstama, s vodom općenito kao glavnim nosačem.

55 U pripravcima iz ovog izuma, naročito u pripravcima za pranje umakanjem, poželjno je da spinozinski spoj i makrociklički laktonski spoj svaki budu prisutni u koncentraciji od oko 500 ppm ili manje. Još tipičnije, svaki je prisutan u koncentraciji od oko 400 ppm ili manje. Također tipično, svaki je prisutan u koncentraciji od oko 300 ppm ili manje, još tipičnije 200 ppm ili manje, čak još tipičnije 100 ppm ili manje, najtipičnije 50ppm ili manje.

60

Najbolji način i drugi načini za provođenje izuma

Dobivanje poželjnih pripravaka iz ovog izuma se može postići uobičajenim postupcima, nekoliko primjera se nalazi ispod. Poželjni postupak za dobivanje kombinacije spinozada i ivermektina iz ovog izuma je ili ko-formuliranje kombinacije ili formuliranje svakog od spojeva odvojeno, zatim spajanje. Spojevi mogu također postojati u kombinaciji kao odvojene faze. Na primjer, jedan aktivni spoj sinergističkog pripravka može biti u otopini, dok je drugi aktivni spoj u suspenziji, zatim se takva kombinacija upotrebljava za dobivanje odgovarajućeg pripravka iz ovog izuma.

PRIMJERI**Uvod**

Sinergija (ili uzajamno pojačavanje) se pojavljuje kad je sjedinjeno djelovanje dvaju pesticida značajno veće nego aditivno djelovanje svakog pojedinačno u ispitivanim koncentracijama. Na primjer, postupak od Sun-a i Johnson-a (1960) "Analysis of joint action of insecticides against houseflies", J. Econ. Entomol 53: 887-892, zahtijeva izračunavanje koeficijenata ko-toksičnosti. Koeficijent ko-toksičnosti od 100 ukazuje na aditivno djelovanje samo u slučaju kad 130 ili više ukazuje na sinergizam ili pojačavanje. Alternativno, može se upotrijebiti pristup generaliziranog linearnog modela za generiranje linija doza-reakcija za svaku kemikaliju. Linije za svaku pojedinačnu kemikaliju se upotrebljavaju za predviđanje djelotvornosti kombinacija pretpostavljajući nezavisno djelovanje, tj. bez sinergizma ili pojačavanja. Predviđene linije se uspoređuju s primijećenim djelovanjem kombinacija i može se detektirati značajno pojačavanje.

Makrociklički laktoni imaju prvenstveno djelovanje na živčani sustav kukaca aktiviranjem inhibitornih receptora glutamata, dok spinozini prvenstveno aktiviraju nikotinske receptore acetilkolina u neuronima kukaca, što uzrokuje hiperaktivnost neurona. Međutim, i spinozini i makrociklički laktoni imaju sekundarno djelovanje na gama aminomaslačnu kiselinu (GABA) koja otvara kloridne kanale u neuronima člankonožaca, GABA je inhibitorni neurotransmiter. Prema tome, moguće je da kad su sjedinjeni, spinozini i makrociklički laktoni imaju sinergističko djelovanje na GABA receptor, što dovodi do učinaka u živčanom sustavu kukaca, što ne bi bilo povezano s primarnim djelovanjem bilo spinozina ili makrocikličkih laktona. Cilj tih studija je bio ispitivanje hipoteze na nametnicima veterinarske važnosti Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina.

Sljedeći primjeri ilustriraju iznenađujući rezultat da dolazi do sinergizma kad se spinozin i makrociklički lakton zajedno daju životinjskom nametniku na takav način, da kemikalije budu progutane ili prisutne sustavno u nametniku. Iznenađujuće, ovaj učinak nije primijećen u in vitro ispitivanjima koja se oslanjaju na kontakt kao što je tretirani papir ili prolazno uranjanje u tretirane otopine. Pretpostavlja se da je ova razlika povezana s mehanizmima djelovanja i prirodom obaju kemikalija koje imaju nizak tlak para i ne prelaze lako oklop člankonožaca.

Primjer 1**In-vitro testovi za ispitivanje mogućeg sinergizma između spinozada i ivermektina na ušima.****Materijali i postupci**

Upotrebom postupaka prema Rugg-u i Thompson-u (J Aust Ent Soc, 1993; 32: 1-3), skupine od 4×15 uši se ostave da se hrane na samljevenom epidermisu ovce, koji sadrži opseg koncentracija spinozada ili ivermektina 48 sati. Smrtnost se ispituje nakon 48 sati i odrede se LC90 vrijednosti probitnom analizom. Uši se izlože LC90 koncentracijama spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 od LC90. Dodatno, uši se izlože kombinacijama 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 svake kemikalije kao dio LC90.

Za analizu tretiranih skupina se upotrebljava metoda generaliziranih linearnih modela za predispergirane binomne podatke, upotrebom funkcije logističke veze. Analiza procjenjuje krivulje doza-reakcija (na logaritamskoj skali doze) za svaku kemikaliju ili kombinaciju. Krivulje doza-reakcija se upotrebljavaju za predviđanje djelotvornosti kombinacija, uzimajući u obzir zasebno djelovanje i uspoređujući s primijećenom djelotvornošću.

Rezultati

Postoji značajno pojačavanje kod većine ispitanih kombinacija. Pojačavanje je najviše naglašeno upotrebom omjera spinozada:ivermektina 4:1 i 9:1.

Usporedni primjer**Ispitivanje papirnim kontaktom na ušima****Materijali i postupci**

Skupine od 4×10 -13 uši se izlože opsegu koncentracija spinozada ili ivermektina na kvadratićima pamuka u petrijevim posudama. Smrtnost se procjenjuje nakon 18 sati i odrede se LC90 vrijednosti probitnom analizom. Uši se izlože LC90

koncentraciji spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 LC90. Dodatno, uši se izlože 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 kombinacijama svake kemikalije sa svakom koncentracijom kemikalije koja je frakcija LC90.

Rezultati

- 5 Sve procjene djelotvornosti za kombinacije u skupinama su manje od onih predviđenih za samostalno djelovanje, tj. nema dokaza sinergizma.

Diskusija

- 10 Negativan rezultat dobiven u ispitivanju papirnim kontaktom u usporedbi s ispitivanjem unosom podržava pretpostavku da obje kemikalije moraju biti dane nametniku sustavno, da bi došlo do pojačavanja.

Primjer 2

In vitro testovi za ispitivanje sinergizma između spinozada i ivermektina kod buha

- 15 I) SUSTAV UMJETNE MEMBRANE ZA ODRASLE BUHE.

Materijali i postupci

- 20 Sustav umjetne membrane (umjetni pas) koji su razvili Wade i Georgi (*J Med Entomol* 1988; 25:186-190) omogućava odraslim buhama da se hrane na krvi i prikladan je za detektiranje učinka sustavnih insekticida. Skupine od 25 buha se ostave da se hrane na citriranoj krvi koja sadrži opseg koncentracija spinozada ili ivermektina 24 sata. Smrtnost se procjenjuje nakon 24 sata i LC90 vrijednosti se određuje probitnom analizom. Buhe se izlože LC90 koncentraciji spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 LC90. Dodatno, buhe se izlože 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 kombinacijama svake kemikalije sa svakom koncentracijom kemikalije koja je frakcija LC90.

Rezultati

- 25 Postoji signifikantno pojačavanje kod većine ispitanih kombinacija. Pojačavanje je najizraženije upotrebom 4:1 i 9:1 omjera spinozada:ivermektina.

II) STUDIJA HRANJENJA LARVI BUHA

30

Materijali i postupci

- Upotrijebljeni su postupci El-Gazzara i sur. (*J Med Entomol* 1986 ; 23: 651-654). Skupine od 50 larvi buha se ostave da se hrane na mediju za podizanje larvi, koji sadržava opseg koncentracija spinozada ili ivermektina 4 tjedna. Nakon 4 tjedna broje se žive izležene odrasle jedinke, čahure i mrtve lutke. Procjenjuje se smrtnost larvi i LC90 vrijednosti određuju probitnom analizom. Larve se izlože LC90 koncentraciji spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 LC90. Dodatno, larve se izlože 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 kombinacijama svake kemikalije sa svakom koncentracijom kemikalije koja je frakcija LC90.

Rezultati

- 40 Postoji signifikantno pojačavanje kod većine ispitanih kombinacija.

Primjer 3

In vitro testovi za ispitivanje sinergizma između spinozada i ivermektina na stočnim krpeljima

- 45 I) STUDIJE URANJANJA LARVI.

Materijali i postupci

- 50 Upotrijebljen je test uranjanja larvi koji su opisali Sabatini, Kemp i ostali (*Vet Parasitol* 2001; 95:53-62), osim što su larve sušene 12 sati najprije, da ih se navede da upiju tekućinu za uranjanje kad ih se uroni. Skupine od 500 larvi se urone u tekućine koje sadržavaju opseg koncentracija spinozada ili ivermektina na 20 minuta, zatim se prenesu na komadiće papira. Smrtnost se procjenjuje nakon 24 sata i LC90 vrijednosti određuju probitnom analizom. Larve krpelja se izlože LC90 koncentraciji spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 LC90. Dodatno, larve se izlože 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 kombinacijama svake kemikalije sa svakom koncentracijom kemikalije koja je frakcija LC90.

Rezultati

- 55 Postoji signifikantno pojačavanje kod većine ispitanih kombinacija. Pojačavanje je najizraženije upotrebom 4:1 i 9:1 omjera spinozada:ivermektina.

II) STUDIJA INJICIRANJA ODRASLIH JEDINKI.

Materijali i postupci

Odraslim nahranjenim krpeljima se injiciraju 2 mikrolitra opsega koncentracija spinozada ili ivermektina. Podaci o leženju jajašca i inkubaciji larvi se sakupljaju prema standardnim postupcima - na primjer Sabatini i Kemp (*Vet Parasitol* 2001 ; 95:53-620) i upotrebe za izračunavanje LC90 vrijednosti. Odraslim jedinkama se injicira LC90 koncentracija spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 LC90. Dodatno, odraslim jedinkama se injiciraju 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 kombinacije svake kemikalije sa svakom koncentracijom kemikalije koja je frakcija LC90.

Rezultati

Postoji signifikantno pojačavanje kod većine ispitanih kombinacija, naročito kod 4:1 i 9:1 omjera spinozada:ivermektina.

Usporedni primjer**Uranjanje larvi krpelja bez upijanja imerzijske tekućine**

Upotrijebljen je test uranjanja larvi koji su opisali Sabatini, Kemp i ostali (*Vet Parasitol* 2001; 95:53-62). Skupine od 500 larvi se urone u tekućine koje sadržavaju opseg koncentracija spinozada ili ivermektina na 20 minuta, zatim prenesu na komadiće papira. Smrtnost nakon uranjanja se procjenjuje nakon 24 sata i LC90 vrijednosti se određuju probitnom analizom. Larve krpelja se izlože LC90 koncentraciji spinozada ili ivermektina i 1/2, 1/4 i 1/8 LC90. Dodatno, larve se izlože 1:1, 1:4, 4:1, 9:1 i 1:9 kombinacijama svake kemikalije sa svakom koncentracijom kemikalije koja je frakcija LC90.

Rezultati

Primijećena je povezanost doza-reakcija kod obaju spojeva. Procjene djelotvornosti za kombinacije su manje od onih predviđenih za samostalno djelovanje, tj. nema dokaza o pojačavanju.

Diskusija

Negativni rezultati za pojačavanje u ispitivanju u kojem ne dolazi do upijanja testnog medija, u usporedbi s pozitivnim dokazom pojačavanja gdje larve upijaju testni medij podržava pretpostavku da obje kemikalije moraju biti prisutne sustavno u krpeljima, da bi došlo do pojačavanja.

Primjeri spinozad ivermektin sinergističkih pripravaka za kontroliranje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina**Primjer 4**

Pripravak za izlijevanje

Sastojci	g/L
Spinozad	20
Ivermektin	5
Antioksidant, kao npr. BHT	0,5
Crodamol IPM	15
Crodamol OSU	15
Crodamol OP	do 100%

Pripravak se nanese na dorzalnu središnju liniju životinje od glave do baze repa upotrebom aplikatora, obično samopunljivog dozirnog pištolja s mlaznicom za oslobađanje uske ili široke trake pripravka dužinom leđa. Pripravak se nanosi u količini od 0,2 mL po kilogramu tjelesne mase. Alternativno, određeni volumen se nanosi za svaki razred tjelesne mase – npr. za ovce 10 mL za životinje mase manje od 30 kg, 15 za životinje 31- 50 kg i 20 ml za životinje 51+ kg. Ovce i druge životinje koje proizvode vlakna bi trebale biti tretirane unutar 24 sata od striženja ili sakupljanja vlakana.

Primjer 5

Suspenzijski koncentrat, 20 g/L spinozad, 5 g/L ivermektin

Aktivne kemikalije se samelju u fine čestice upotrebom kugličnog mlina.

	% mas/mas	
	Spinozad	2
	Ivermektin	0,5
	Propilen glikol	10
5	Surfaktant, npr. Pluronic P123	2
	Mineralni zgušnjivač, npr. Veegum	2
	Ksantanska guma, npr. Rhodopol 23	0,2
	Antimikrobik, npr. Agent Dovicil 75	0,2
	Sredstvo protiv pjenjenja, npr. Antifoam C	0,1
10	Deionizirana voda	do 100%

Suspenzijski koncentrat (SC) se razrijedi 1:1000 u vodi i upotrijebi za punjenje kupke ili umaka. Kemikalija se nanosi na životinje uranjanjem. Alternativno, tuš kupka ili struja spreja se može upotrijebiti za močenje životinja do kože. Ovce se mogu tretirati upotrebom ručnog kista za špricanje, da se pumpaju razrijeđene kemikalije u vunu. Za obloge za rane, razrijeđene kemikalije se mogu izliti u ranu. Određeni broj životinjskih vrsta se može tretirati sprejanjem s razrijeđenim proizvodom, za kontroliranje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina koji napadaju domaće životinje.

Primjer 6

Emulgirajući koncentrat 20 g/L spinozad, 5 g/L ivermektin

Aktivne kemikalije se samelju u fine čestice upotrebom kugličnog mlina.

	% mas/mas	
	Spinozad	2
25	Ivermektin	0,5
	Antioksidant, npr. BHT	0,5
	10% smjese ionskih i neionskih surfaktanata,	
	na primjer Toximul 3453F	6,8
	Toximul 3454FA	3,2
30	Aromatsko ugljikovodično otapalo,	
	na primjer Solvesso 150, da se dobije	100%

Emulgirajući koncentrat (EC) se razrijedi 1:1000 u vodi i upotrebi za punjenje kupke ili umaka. Kemikalija se nanosi na životinje uranjanjem. Alternativno, tuš kupka ili struja spreja se može upotrijebiti za močenje životinja do kože. Ovce se mogu tretirati upotrebom ručnog kista za špricanje, da se pumpaju razrijeđene kemikalije u vunu. Za obloge za rane, razrijeđene kemikalije se mogu izliti u ranu. Određeni broj životinjskih vrsta se može tretirati sprejanjem s razrijeđenim proizvodom, za kontroliranje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina koji napadaju domaće životinje.

Primjer 7

Oralni pripravak tablete za pse za psa od 20 kg, 500 mg tableta.

	Sastojci	g/kg
	<u>Jezgra tablete</u>	
45	Spinozad	400
	Ivermektin	40
	Vezivo, npr. povidon	24
	Sredstvo za vezivanje/raspadanje, npr. natrij škrob glikolat	20
	Lubrikant, npr. magnezij stearat	7
50	<u>Obloga</u>	
	Sredstvo za formiranje filma hidroksipropil metilceluloza	25
	Sredstvo za plastičnost, npr. glicerol	4
	Sredstvo za bojenje	20

Primjer 8

Injekcijski pripravak

	Sastojci	g/L
60	Spinozad	100
	Ivermektin	20
	Otapalo, npr. propilen glikol	350

Otapalo, npr. glicerol formol	500
Konzervans	0,1
Antioksidant	0,1

5 **Primjer 9**

Pripravak mamca

Sastojak	g/kg
Spinozad	0,1
10 Ivermektin	0,05
Mljevena osušena goveđa krv	100
Mljevena osušena pseća hrana	400
Kvasac	1
Konzervans	0,01
15 Vermiculite	500

PATENTNI ZAHTEJEVI

- 20 1. Sustavno djelotvoran sastav za kontroliranje ili uklanjanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika, **naznačen time**, što sadrži sincergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktona.
2. Aktivni sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što omjer A83543 spoja:makrocikličkog laktona je u opsegu od 1000:1 do 1:1000 mas/mas.
- 25 3. Aktivni sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što omjer A83543 spoja:makrocikličkog laktona je u opsegu od 10:1 do 1:10 mas/mas.
4. Aktivni sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što spomenuti A83543 spoj je odabran iz skupine koju sačinjavaju bilo koji spinozinski spoj i njihove soli, i smjesa bilo koja dva ili više spinozinskih spojeva uključujući spinozad.
- 30 5. Aktivni sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što spomenuti makrociklički lakton je odabran iz skupine koju sačinjavaju ivermektin, abamektin, avermektin A_{1a}, avermektin A_{1b}, avermektin A_{2a}, avermektin A_{2b}, avermektin B_{1a}, avermektin B_{1b}, avermektin B_{2a}, avermektin B_{2b}, moksidektin, doramektin, selamektin, eprinomektin i milbemicin.
6. Aktivni sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što spomenuti A83543 spoj je spinozad i spomenuti makrociklički lakton je ivermektin.
- 35 7. Aktivni sastav prema zahtjevu 1, **naznačen time**, što spomenuti nametnici su prisutni kod domaćih životinja.
8. Pripravak za kontroliranje ili uklanjanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja, **naznačen time**, što spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava prema zahtjevu 1 i nosač, razrjeđivač ili pomoćno sredstvo fiziološki prihvatljivo za domaću životinju.
- 40 9. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što aktivni sastav je prisutan u pripravku u koncentraciji od oko 0,1-40% masa/volumen.
10. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što pripravak se oralno primjenjuje na jednoj ili više domaćih životinja.
11. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što pripravak se parenteralno primjenjuje na jednoj ili više domaćih životinja.
- 45 12. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što spomenuti pripravak se izvana nanosi na jednu ili više domaćih životinja.
13. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što spomenuti pripravak je lokalni pripravak za nanošenje na domaću životinju, spomenuti lokalni pripravak je odabran iz skupine koju sačinjavaju pripravci za kapanje, za izlivanje, sprejevi, kupke, prašci, losioni, gelovi, masti, katranske masti, preljevi, ručnici, kreme, stikovi, sapuni, šamponi, ogrlice, medaljoni, trake za uši, pripravci za umakanje, pripravci s mlazom tekućine, pripravci za špricanje/struju spreja i trake za repove.
- 50 14. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što spomenuti pripravak je pripravak za izlivanje, koji se nanosi na lokalizirano područje vanjske površine domaću životinju.
15. Pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što oko 0,1-2000 mg aktivnog sredstva/kg tjelesne mase životinje je djelotvorno za lokalnu primjenu na domaćim životinjama.
- 55 16. Pripravak mamca za kontroliranje ili uklanjanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika, **naznačen time**, što spomenuti pripravak uključuje djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava prema zahtjevu 1 i prihvatljivi nosač, razrjeđivač ili pomoćno sredstvo.
17. Postupak za kontroliranje ili sprečavanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja, **naznačen time**, što spomenuti postupak uključuje vanjsko nanošenje djelotvorne količine aktivnog sastava prema zahtjevu 1 ili pripravka prema zahtjevu 8 najmanje na lokalizirano područje vanjske površine spomenute životinje.
- 60

18. Postupak za kontroliranje ili sprečavanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika, **naznačen time**, što spomenuti postupak uključuje primjenu djelotvorne količine aktivnog sastava prema zahtjevu 1 ili priprema prema zahtjevu 8 ili zahtjevu 16 spomenutim nametnicima.
- 5 19. Postupak za kontroliranje ili sprečavanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja, **naznačen time**, što spomenuti postupak uključuje oralnu primjenu djelotvorne količine aktivnog sastava prema zahtjevu 1 ili priprema prema zahtjevu 8 spomenutim životinjama.
20. Postupak za kontroliranje ili sprečavanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja, **naznačen time**, što spomenuti postupak uključuje parenteralnu primjenu djelotvorne količine aktivnog sastava prema zahtjevu 1 ili priprema prema zahtjevu 8 spomenutim životinjama.
- 10 21. Upotreba aktivnog sastava prema zahtjevu 1, **naznačena time**, što se upotrebljava za proizvodnju lijeka za sprečavanje ili kontroliranje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja.
22. Upotreba aktivnog sastava prema zahtjevu 1 **naznačena time**, što se upotrebljava za proizvodnju pripravka mamca za sprečavanje ili kontroliranje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika.
- 15 23. Aktivni sastav prema zahtjevu 1 ili pripravak prema zahtjevu 8, **naznačen time**, što se upotrebljava za sprečavanje ili kontroliranje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja.
24. Pripravak za kontroliranje ili uklanjanje Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika kod domaćih životinja, **naznačen time**, što spomenuti pripravak sadrži djelotvornu količinu sustavno djelotvornog sastava prema zahtjevu 1 i nosač, razrjeđivač ili pomoćno sredstvo fiziološki prihvatljivo za domaću životinju, što se upotrebljava kao mamac, za oralnu primjenu ili parenteralnu primjenu domaćoj životinji.

20

SAŽETAK

- Ovaj izum se odnosi na aktivni sastav za kontroliranje ili uklanjanje nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina, tipično kod domaćih životinja, sadrži sinergističku kombinaciju najmanje jednog A83543 spoja i najmanje jednog makrocikličkog laktona. Izum se također odnosi na upotrebu aktivnog sastava u pesticidnim pripravcima, na pripravke same po sebi i na razne primjene tih pripravaka kao pesticida, specifično za kontroliranje svih vrsta Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina nametnika, tipično kod domaćih životinja. Takve primjene uključuju kontrolu vanjskih nametnika Phthiraptera, Siphonaptera i Acarina kod domaćih životinja, uključujući ali ne ograničeno na, ovce, stoku, perad, svinje, koze, deve, konje, pse i mačke.

30