



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003119438/04, 26.11.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.11.2001

(30) Конвенционный приоритет:  
30.11.2000 US 09/727,117

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2004

(45) Опубликовано: 20.10.2007 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: WO 9617520 A1, 13.06.1996. EP 387663  
A1, 19.09.1990. JP 63126805 30.05.1988,  
abstracts. US 5661164, 28.08.1997. EP 682869  
A1, 22.11.1995. SU 1435139 A3, 30.10.1988.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 30.06.2003

(86) Заявка РСТ:  
US 01/44084 (26.11.2001)

(87) Публикация РСТ:  
WO 02/43494 (06.06.2002)

Адрес для переписки:  
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР  
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,  
Сапельников и партнеры", В.П. Квашнину

(72) Автор(ы):  
АРЗЕР Роберт Дж. (US)

(73) Патентообладатель(и):  
БАЙЕР ХЕЛЬСКЕР ЛЛСИ (US)

## (54) КОМПОЗИЦИЯ СИНЕРГЕТИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ БОРЬБЫ С ПАРАЗИТИЧЕСКИМИ АКАРИДАМИ НА ЖИВОТНЫХ

(57) Реферат:

Описываются композиция синергетического действия для борьбы с паразитическими акаридами на животных, содержащая комбинацию пиретроидного и никотинильного соединений, и способ обработки животных, зараженных

паразитическими акаридами, в котором обработку ведут указанной выше композицией. Технический результат - высокоактивная композиция для борьбы с паразитическими акаридами на животных. 2 н. и 4 з.п. ф-лы, 4 табл.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A01N 53/08 (2006.01)

A01N 51/00 (2006.01)

A01P 7/02 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2003119438/04, 26.11.2001

(24) Effective date for property rights: 26.11.2001

(30) Priority:  
30.11.2000 US 09/727,117

(43) Application published: 10.12.2004

(45) Date of publication: 20.10.2007 Bull. 29

(85) Commencement of national phase: 30.06.2003

(86) PCT application:  
US 01/44084 (26.11.2001)(87) PCT publication:  
WO 02/43494 (06.06.2002)

Mail address:  
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR  
Kantsel'jarija "Patentnye poverennye Kvashnin,  
Sapel'nikov i partnery", V.P. Kvashninu

(72) Inventor(s):  
ARZER Robert Dzh. (US)(73) Proprietor(s):  
BAJER KhEL'SKER LLSI (US)

## (54) COMPOSITION OF SYNERGISTIC ACTION FOR CONTROLLING PARASITIC ACARIDS ON ANIMALS

(57) Abstract:

FIELD: animal science.

SUBSTANCE: the innovation deals with applying high-activity composition of synergistic action for controlling parasitic acarids on animals that contains the combination of pyrethroid and

nicotinyll compounds and, also, the method for treating animals infected with parasitic acarids in the course of which it is necessary to treat animals with the above-mentioned composition.

EFFECT: higher efficiency of control.

6 cl, 9 ex, 4 tbl

Настоящее изобретение относится к композициям для борьбы с паразитическими акаридами на животных, более конкретно к композиции синергетического действия для борьбы с паразитическими акаридами на животных.

Известно, что пиретроиды применяются против акарид. Например, в патенте США 5,236,954 описана жидкофазная композиция пиретроида в концентрации, большей 50 мас. %, которую можно использовать в качестве основы для других содержащих пиретроиды композиций в физических фазах, отличных от жидкой, а также описаны методы применения данной композиции в качестве средства для уничтожения паразитов. Также известно, что никотинильные соединения, в частности хлорникотинил, эффективны против блох. В заявке РСТ WO 93/24 002 описано, что определенные производные 1-[N-(гало-3-пиридилметил)]-N-метиламино-1-алкиламино-нитроэтилена пригодны для систематического применения против блох у домашних животных. В патенте США 6,001,858 описано дермальное применение хлорникотинильных соединений, которые особенно пригодны для контроля паразитических насекомых, таких как блохи, вши и мухи, на животных.

Задачей изобретения является разработка высокоактивной композиции для борьбы с паразитическими акаридами на животных, позволяющей расширить арсенал средств для борьбы с паразитическими акаридами.

Поставленная задача решается предлагаемой композицией синергетического действия для борьбы с паразитическими акаридами на животных, содержащей комбинацию пиретроидного и никотинильного соединений.

Пиретроидные инсектициды являются более стабильными синтетическими аналогами встречающихся в природе пиретринов. Пиретроиды связываются с мембранными рецепторами вдоль нервного аксона, вызывая пролонгированное открывание натриевых каналов, что приводит к пролонгированной деполяризации, повторному возбуждению нерва и синаптическим нарушениям, ведущим к симптомам гипервозбуждения. Никотинильные соединения обладают определенным способом действия и биологическими свойствами, анатомически и физиологически отличающимися от свойств пиретроидов. Они связываются с никотинергическими рецепторами в постсинаптической области нерва, что удерживает ацетилхолиновый химический передатчик сигналов между нервами от связывания и передачи сигналов. По сообщениям, хлорникотинильные соединения более специфичны, чем пиретроиды, к связыванию сайтов на нервах насекомых по сравнению с нервами акарид и позвоночных.

Без привязки к какой-либо конкретной теории изобретения предполагается, что никотинильные соединения не связываются с количеством рецепторных сайтов на постсинаптических областях нервов акарид, достаточным для обеспечения активности. Таким образом, хлорникотинильные соединения неэффективны или только в малой степени активны по отношению к клещам и иксодовым клещам.

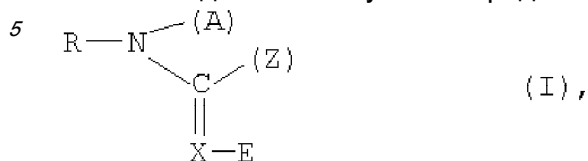
Однако комбинация пиретроидного и хлорникотинильного инсектицида обеспечивает усиленную активность против клещей и иксодовых клещей. Усиление активности особенно заметно, если сначала применяют два соединения для быстрого уничтожения акарид, затем применяют один пиретроид, а затем - снова два соединения в конце эффективной обработки, когда эффект одних пиретроидов начинает снижаться.

Иллюстративными, но не ограничивающими примерами пиретроидов являются перметрин, фентрин, циперметрин, цигалотрин, лямбда цигалотрин, цифлутрин, цифенотрин, тралометрин, тралоцитрин, дельтаметрин, слубалинат, флувалинат, флуметрин и фенвалерат. Предпочтительным является перметрин, [(3-феноксифенил)метил-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат], флуметрин [ $\alpha$ -циано(4-фтор-3-фенокси)-бензил-3-[2-хлор-2-(4-хлорфенил)-винил]-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат] и цифлутрин [ $\alpha$ -циано(3-феноксифенил)-метил-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилат].

Хлорникотинильные соединения известны, например, по EP-A №№580553, 464830, 428941, 425978, 386565, 383091, 375907, 364844, 315826, 259738, 254859, 235725, 212600, 192060, 163855, 154178, 136636, 303570, 302833, 306696, 189972, 455000, 135956, 471372, 302389; DE-A №№3639877, 3712307; JP-A №№03220176, 02207083,

63307857, 63287764, 03246283, 049371, 03279359, 03255072; патентам США 5,034,524, 4,948,798, 4,918,086, 5,039,686 и 5,034,404; заявкам PCT №№WO 91/17659, 91/4965; FR-A №2611114.

Эти соединения могут быть представлены общей формулой (I)



10 где

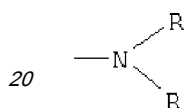
R означает водород, необязательно замещенные радикалы из ряда: ацил, алкил, арил, аралкил, гетероарил или гетероарилалкил;

A означает монофункциональную группу из ряда: водород, ацил, алкил, арил, или означает бифункциональную группу, связанную с радикалом Z;

15 E означает электрон-отдающий радикал;

X означает радикалы -CH= или =N-, причем возможно, что радикал -CH= вместо атома H связан с радикалом Z;

Z означает многофункциональную группу из ряда: алкил, -O-R, -S-R,



или означает бифункциональную группу, связанную с радикалом A или радикалом X.

Особенно предпочтительными соединениями формулы (I) являются те, в которых радикалы имеют следующее значение:

25 R означает водород и необязательно замещенные радикалы из ряда: ацил, алкил, арил, аралкил, гетероарил, гетероарилалкил.

Ацильными радикалами, которые могут быть упомянуты, являются формил, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, (алкил)-(арил)-фосфорил, которые, в свою очередь, могут быть замещенными.

30 В качестве алкила могут быть упомянуты C<sub>1-10</sub>-алкил, особенно C<sub>1-4</sub>-алкил, конкретно метил, этил, изопропил, сек- или трет-бутил, которые, в свою очередь, могут быть замещенными.

В качестве арила могут быть упомянуты фенил или нафтил, особенно фенил.

В качестве аралкила могут быть упомянуты фенилметил или фенэтил.

35 В качестве гетероарила могут быть упомянуты гетероарилы, содержащие до 10 кольцевых атомов и N, O или S, особенно N, в качестве гетероатомов. Конкретно могут быть упомянуты тиенил, фурил, тиазолил, имидазолил, пиридил и бензотиазолил.

В качестве гетероарилалкила могут быть упомянуты гетероарилметил или гетероарилэтил, содержащие до 6 кольцевых атомов и N, O или S, особенно N, в качестве гетероатомов.

40 В качестве примерных и предпочтительных заместителей могут быть указаны следующие:

алкил, содержащий предпочтительно от 1 до 4, особенно 1 или 2 атома углерода, такой как метил, этил н- и изо-пропил и н-, изо- и трет-бутил; алкокси-группа, содержащая

45 предпочтительно от 1 до 4, в частности 1 или 2 атома углерода, такая как метокси-, этокси-, н- и изо-пропилокси- и н-, изо- и трет-бутокси-группа; алкилтио-группа, содержащая предпочтительно от 1 до 4, в частности 1 или 2 атома углерода, такая как метилтио-, этилтио-, н- и изо-пропилтио- и н-, изо- и трет-бутилтио-группа;

галогеналкил, содержащий предпочтительно от 1 до 4, в частности 1 или 2 атома углерода и предпочтительно от 1 до 5, в частности от 1 до 3 галогеновых атомов,

50 причем галогеновые атомы могут быть идентичными или различными, предпочтительно это атомы фтора, хлора или брома, особенно фтора, таким галогеналкилом может быть трифторметил; гидроксил; галоген, предпочтительно фтор, хлор, бром и иод, особенно фтор, хлор или бром; пиано-, нитро-, amino-группы; моноалкил- и диалкиламино-группа,

содержащая предпочтительно от 1 до 4, в частности 1 или 2 атома углерода в алкильной группе, такая как метиламино-, метил-этил-амино-, н- и изо-пропиламино- и метил-н-бутиламино-группа; карбоксил; карбалкокси-группа, содержащая предпочтительно от 2 до 4, в частности 2 или 3 атома углерода, такая как карбометокси- и карбоэтокси-группа; сульфо (-SO<sub>3</sub>H); алкилсульфонил, содержащий предпочтительно от 1 до 4, в частности 1 или 2 атома углерода, такой как метилсульфонил и этилсульфонил; арилсульфонил, содержащий предпочтительно от 6 до 10 арильных атомов углерода, такой как фенилсульфонил, а также гетероариламино- и гетероарилалкиламино-группа, такая как хлорпиридиламино- и хлорпиридилметиламино-группа.

А наиболее предпочтительно означает водород и необязательно замещенные радикалы из ряда: ацил, алкил или арил, которые предпочтительно имеют значения, указанные для R. Дополнительно А означает бифункциональную группу. Может быть упомянут необязательно замещенный алкилен, содержащий 1-4, особенно 1-2 атома углерода, а возможные заместители соответствуют заместителям, указанным выше, причем алкиленовые группы могут прерываться гетероатомами из ряда N, O и S.

А и Z вместе с атомами, с которыми они соединены, могут образовывать насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо может содержать 1 или 2 идентичных или различных гетероатома и/или гетерогруппы. Предпочтительными гетероатомами являются атомы кислорода, серы или азота, а предпочтительными гетерогруппами - N-алкил, где алкил в N-алкильной группе предпочтительно содержит от 1 до 4, особенно 1 или 2 атома углерода. В качестве алкила могут быть упомянуты метил, этил, н- и изо-пропил и н-, изо- и трет-бутил. Гетероциклическое кольцо содержит от 5 до 7, предпочтительно 5 или 6 кольцевых атомов.

В качестве примеров гетероциклических колец могут быть упомянуты имидазолидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, гексаметиленимин, гексагидро-1,3,5-триазин, гексагидрооксодиазин и морфолин, каждый из которых может быть необязательно замещен, предпочтительно метилом.

Е означает электрон-отдающий радикал, особенно могут быть упомянуты NO<sub>2</sub>, CN и галогеноалкилкарбонил, такой как 1,5-галоген-C<sub>1-4</sub>-карбонил, особенно COCF<sub>3</sub>.

Х означает -CH= или -N=.

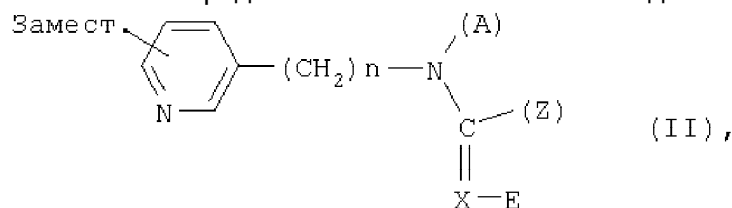
Z означает необязательно замещенные радикалы: алкил, -OR, -SR или -NRR, где R и заместители предпочтительно соответствуют указанным выше значениям.

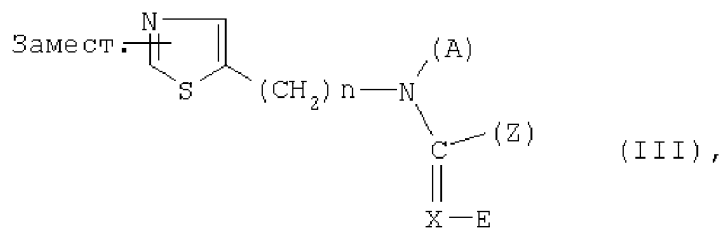
Z может означать, отдельно от упомянутого выше кольца, и вместе с атомом, с которым он связан, и с радикалом =C- вместо X, насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо может содержать 1 или 2 идентичных или различных гетероатома и/или группы. Предпочтительными гетероатомами являются атомы кислорода, серы или азота, а предпочтительными гетерогруппами - N-алкил, где алкил в N-алкильной группе предпочтительно содержит от 1 до 4, в частности 1 или 2 атома углерода. В качестве алкила могут быть упомянуты метил, этил, н- и изо-пропил и н-, изо- и трет-бутил.

Гетероциклическое кольцо содержит от 5 до 7, предпочтительно 5 или 6 кольцевых атомов.

В качестве примеров гетероциклических колец могут быть упомянуты пирролидин, пиперидин, пиперазин, гексаметиленимин, морфолин и N-метилпиперазин.

Наиболее предпочтительными являются соединения общих формул (II) и (III):





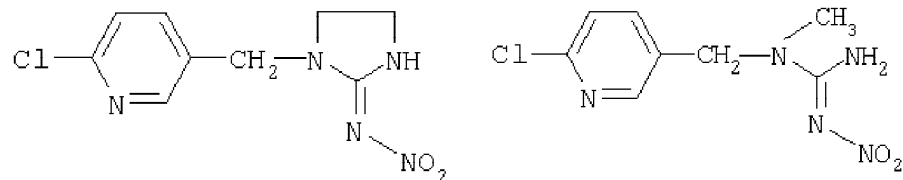
где

n означает 1 или 2,

Замест. означает один из указанных выше заместителей, в частности галоген, более конкретно - хлор,

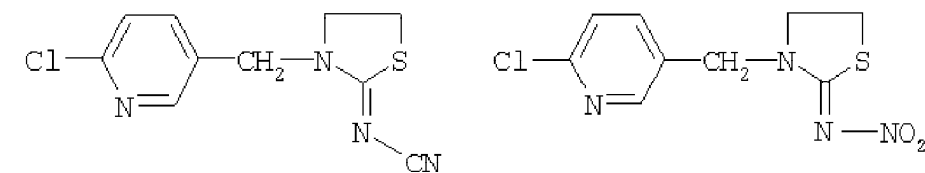
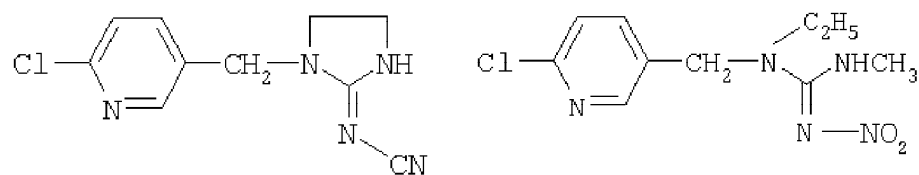
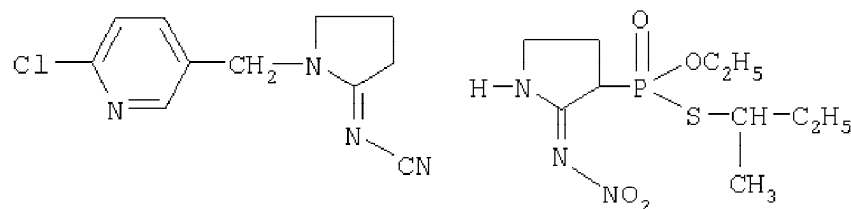
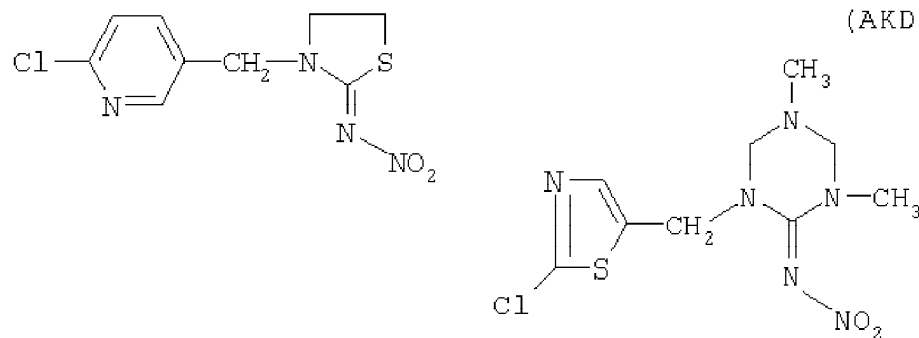
A, Z, X и E имеют указанные выше значения,

Конкретно могут быть указаны следующие соединения:

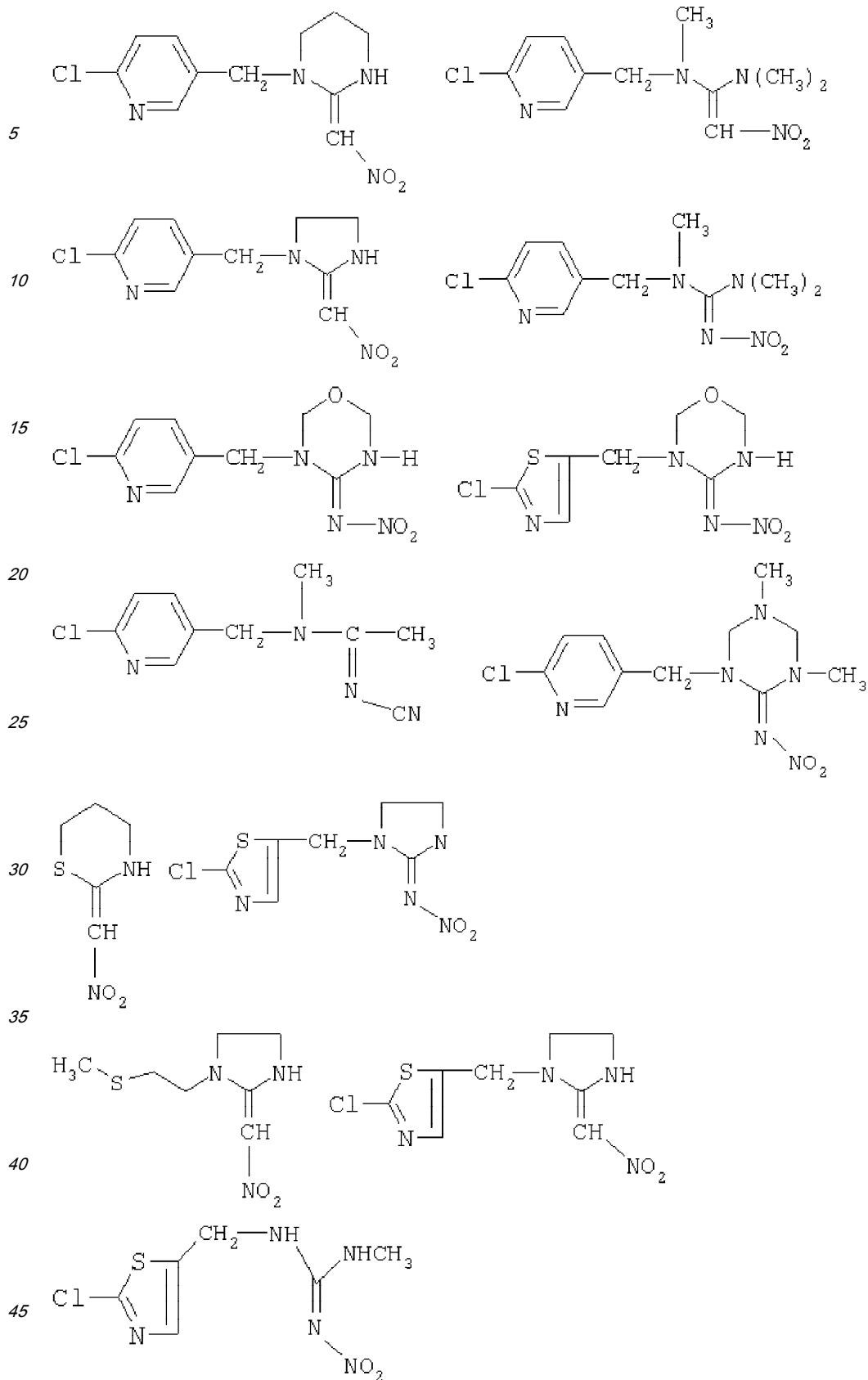


(имидаклоприд)

(AKD-1022)



(тиаклоприд)



(Ti 435 или клотианидин)

50 В способе получения композиции согласно настоящему изобретению активные ингредиенты могут быть скомбинированы любым удобным способом, например в виде водного раствора, суспензии или эмульсии или в виде твердых матриц, таких как ярлычки для ушей или ошейники. Предпочтительно, чтобы оба активных ингредиента были

растворимы в одном или более растворителях, используемых в составе. Активные ингредиенты можно комбинировать путем смешивания с наполнителями, такими как жидкие растворители, сжиженные газы под давлением и/или твердые носители, возможно, при использовании поверхностно-активных веществ.

Концентрация активных ингредиентов в предлагаемой композиции должна быть эффективной для борьбы паразитическими насекомыми или акаридами. Обычно пиретроид может быть представлен в концентрациях от 0,1 до 60 мас.%, предпочтительно - от 40 до 60 мас.%. Никотинильные соединения могут быть представлены в концентрациях от 0,001 до 60 мас.%, предпочтительно - от 0,1 до 25 мас.%. Наиболее предпочтительно композиция содержит, по крайней мере, 40 мас.% пиретроида, в частности перметрина, и 8-10 мас.% никотинилового соединения, в частности имидаклоприда. Препараты, которые следует разводить перед употреблением, содержат активные вещества в концентрациях от 0,1 до 90 мас.%. Для дермального применения у животных композиция предпочтительно содержит активные вещества в концентрациях от 0,1 до 25 мас.%, более предпочтительно - от 5 до 20 мас.%. Учитывая данные указания, специалист в данной области техники сможет выбрать тип и концентрацию пиретроидов, которые не токсичны для млекопитающих, особенно кошек.

Используемые растворители выбирают из группы, включающей, например, воду, масла, пирролидоны, спирты и циклические карбонаты; возможно с сорастворителями из аналогичных групп. Предпочтительные масла включают легкое минеральное масло и растительные масла. Предпочтительным пирролидоном является N-метилпирролидон. Предпочтительные спирты включают, например, ароматические или алифатические спирты, такие как гликоль, бензиловый спирт, изопропанол, этанол, диэтиленгликоль, пропиленгликоль, 2-октил-1-додеканол и тетрагидрофурфуриловый спирт. Они присутствуют в концентрации от по крайней мере 0,01 до 95 мас.%, предпочтительно - от 1 до 30 мас.%, особенно предпочтительно - от 1 до 20 мас.%. Предпочтительными циклическими карбонатами являются этиленкарбонат и пропиленкарбонат. Особенно предпочтительным является пропиленкарбонат, который может присутствовать в концентрации от 2,5 до 99,9999 мас.%, предпочтительно - от 7,5 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно - от 10 до 90 мас.%.  
 Другими подходящими вспомогательными компонентами являются: консерванты, такие как бензиловый спирт (не требуется, если уже присутствует в качестве растворителя), трихлорбутанол, п-гидроксibenзойные эфиры, н-бутанол, пиперонил бутоксид и вода как усилитель растворимости. Они присутствуют в концентрации от 0 до 15 мас.%, предпочтительно - от 2,5 до 12,5 мас.%, особенно предпочтительно - от 2,5 до 10,0 мас.%. Общее количество активных компонентов, растворителей и добавок составляет 100 мас.%.  
 Загустителями могут быть, например, неорганические загустители, такие как бентониты, коллоидная кремневая кислота, моностеарат алюминия, органические загустители, такие как производные целлюлозы, поливиниловые спирты, поливинилпирролидоны и их сополимеры, акрилаты и метакрилаты.

Используемыми красителями являются красители, одобренные для использования в лекарствах, эти красители могут быть растворены или суспендированы.

Смазывающие агенты включают без ограничения масла, такие как ди-2-этилгексил адипат, изопропил миристат, дипропиленгликоль пеларгонат, циклические и ациклические силиконовые масла, такие как диметиконы, а также их сополимеры и тройные сополимеры с этиленоксидом, пропиленоксидом и формалином, эфиры жирных кислот, триглицериды и жирные спирты.

Антиоксидантами могут быть, например, сульфиты или метабисульфиты, такие как метабисульфит калия, аскорбиновая кислота, бутилированный гидрокситолуол, битилированный гидроксианизол, токоферол. Легкими стабилизаторами являются, например, вещества класса бензофенонов или кислота Novantisol (фенилбензимидазолсульфоновая кислота). Связывающими агентами являются, например, полимерные загустители, например производные целлюлозы, производные крахмала,

полиакрилаты, встречающиеся в природе полимеры, такие как альгинаты и желатин.

Добавками также являются эмульгаторы, такие как неионные поверхностно-активные вещества, например полиоксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтилированный сорбит моноолеат, сорбит моностеарат, глицерол моностеарат, полиоксиэтил стеарат, алкилфенол полигликолевые эфиры; амфолитические поверхностно-активные вещества, такие как N-лаурил-β-иминодипропионат динатрия или лецитин; анионные поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия, сульфаты эфиров жирных спиртов, соль моноэтаноламина моно/диалкил-полигликолевого эфира, ортофосфорного эфира; и катионные поверхностно-активные вещества, такие как цетилтриметиламмоний хлорид.

Будучи низко токсичными для теплокровных видов животных, композиция согласно настоящему изобретению пригодна для борьбы с паразитическими акаридами на животных, включая собак, кошек, лошадей, рогатый скот, свиней, овец и человека. Композиция активна против всех или отдельных стадий развития паразитов и против устойчивых и в норме чувствительных видов паразитов.

На практике композицию можно применять любым удобным способом. При дермальном применении, например, композицию можно наносить на животное каплями в небольшом, но эффективном количестве. Синергические результаты получают независимо от того, наносятся ли активные вещества совместно в виде отдельных составов или, что предпочтается, в виде общего состава.

Комбинация особенно эффективна против *Acarina* (иксодовых клещей и клещей). Комбинация особенно эффективна против видов *Demacentor variabilis* и *Rhipicephalus sanguineus* иксодовых клещей на собаках. Эти результаты неожиданны, поскольку агонисты или антагонисты ацетилхолиновых рецепторов насекомых, такие как имидаклоприд, не обладают значительной активностью против акарид, таких как клещи и иксодовые клещи; однако их комбинация с перметрином приводит к существенному усилению активности против этих паразитов.

Композиция согласно настоящему изобретению может дополнительно содержать другие активные ингредиенты, такие как регуляторы роста насекомых (пирипроксифен, метопрен, которые не взаимодействуют с препаратом и не снижают эффективность комбинации).

К предпочтительным никотиниловым соединениям, которые могут быть использованы в целях изобретения, относятся имидаклоприд, тиаклоприд, клотианидин, AKD 1022 и Ti 435.

Далее изобретение иллюстрируется примерами, в которых все части и проценты являются массовыми, если не указано иначе.

#### ПРИМЕРЫ

##### Пример 1

Задачей данного исследования является определение воздействия комбинации на блох и иксодовых клещей в течение 30 дней при дермальном применении у собак. Воздействие комбинации сравнивают с воздействием одного перметрина, одного имидаклоприда, фипронила и селамектина. Два последних соединения присутствуют в продуктах, используемых в настоящее время для контроля как блох, так и иксодовых клещей.

Тридцать шесть собак делят на шесть групп по 6 собак в каждой. К каждой собаке применяют наносимый на кожу препарат из следующего ряда: "Kiltix", препарат корпорации Bayer, содержащий 45 мас.% перметрина, Advantage®, продукт корпорации Bayer, содержащий 9,1 мас.% имидаклоприда, комбинация препаратов Kiltix и Advantage, содержащая 45 мас.% перметрина и 9,1 мас.% имидаклоприда, Top Spot®, препарат производства Merial, содержащий 9,7% фипронила или Revolution®, продукт Pfizer Inc., содержащий 12% (масса/объем) селамектина. Препараты применяют в соответствующих дозах согласно инструкциям по различному применению препаратов. Контрольных собак не обрабатывают. Все продукты представлены в дозировочных тубах для нанесения.

За период от 7 до 14 дней до обработки собак моют мягким шампунем без медикаментов и тщательно расчесывают для удаления существовавших блох и клещей. В день -3 собак заражают 100 голодными взрослыми иксодовыми клещами (50 *Demacentor variabilis* и 50 *Rhipicephalus sanguineus*) и 100 голодными взрослыми блохами. Живых блох и клещей подсчитывают в день -1. Собак распределяют по общему количеству живых клещей до

обработки от большего числа к меньшему. Для исследования отбирают 36 собак с самым высоким числом. Каждая группа из 6 собак составляет один блок. Обработку проводят случайным способом внутри одного блока собак.

Каждую собаку визуально проверяют на наличие блох и иксодовых клещей на 1, 7 14, 21 и 28 день после обработки. Для подсчета блох и клещей шерсть раздвигают пальцами. Учитывают количество живых клещей по видам. На 2, 8, 15, 22 и 29 день визуально подсчитывают количество живых клещей. На 3, 9, 16, 23 и 30 день собак расчесывают. Подсчитывают оставшихся живых блох и клещей и удаляют их.

Дозы различных соединений приведены в таблице 1.

| Таблица 1<br>Доза соединений, применяемых дермально у собак  |                                        |                                                                                          |                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Группа                                                       | Обработка                              | Доза                                                                                     | Применение                                                                                                                       |
| 1                                                            | 45% Перметрин                          | <33 фунтов =1,5 мл<br>>33 фунтов =2х1,5 мл                                               | <33 фунтов: 1.5 мл раствора на спину между лопатками<br>>33 фунтов: 1.5 мл между лопатками +1.5 мл на крестец у основания хвоста |
| 2                                                            | 9,1% Имидаклоприд                      | <10 фунтов =0,4 мл<br>11-20 фунтов =1,0 мл<br>21-55 фунтов =2,5 мл<br>>55 фунтов =4,0 мл | На спину в одну точку между лопатками<br>Равномерно нанести 3-4 точки на спину между лопатками к основанию хвоста                |
| 3                                                            | 45% Перметрин<br>+9,1%<br>Имидаклоприд | То же, что указано выше для обоих продуктов                                              | Наносить согласно приведенным выше указаниям, но не наносить оба продукта в одну точку                                           |
| 4                                                            | 9,7% Фипронил                          | <22 фунтов =0,67 мл<br>23-44 фунта =1,3 мл<br>45-48 фунтов =2,68 мл                      | Нанести содержимое тубы на кожу в одну точку между лопатками                                                                     |
| 5                                                            | 12% Селамектин<br>(120 мг/мл)          | 10,1-20 фунтов =0,5 мл<br>20,1-40 фунтов =1,0 мл<br>40,1 -85 фунтов =2,0 мл              | Нанести содержимое тубы на кожу в одну точку между лопатками                                                                     |
| 6                                                            | Контроль                               | Без обработки                                                                            |                                                                                                                                  |
| Результаты этого исследования приведены в Таблицах 2, 3 и 4. |                                        |                                                                                          |                                                                                                                                  |

| Таблица 2<br>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ<br>D. VARIABILIS<br>ПРОЦЕНТ КОНТРОЛЯ                      |              |           |                          |          |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------------------|----------|------------|
| День исследования                                                                                  | Имидаклоприд | Перметрин | Имидаклоприд + Перметрин | Фипронил | Селамектин |
| 1                                                                                                  | -12,0        | 36,2      | 64,2                     | *92,9    | 26,2       |
| 2                                                                                                  | 16,9         | 53,9      | 81,9                     | *100     | 46,7       |
| 3                                                                                                  | 30,9         | 75,3      | 96,4                     | 100      | 70,8       |
| 7                                                                                                  | 32,5         | 95,2      | 97,0                     | 100      | 23,1       |
| 8                                                                                                  | 35,3         | 96,1      | 98,4                     | 100      | 61,2       |
| 9                                                                                                  | 39,4         | 97,1      | 98,6                     | 100      | 83,2       |
| 14                                                                                                 | 50,3         | 91,5      | 97,4                     | 98,7     | 16,6       |
| 15                                                                                                 | 66,4         | 92,9      | 99,2                     | 100      | 32,7       |
| 16                                                                                                 | 68,4         | 96,8      | 99,2                     | 100      | 46,1       |
| 21                                                                                                 | 50,2         | 90,8      | 87,7                     | 92,7     | 2,7        |
| 22                                                                                                 | 40,1         | 85,1      | 94,5                     | 98,7     | -0,6       |
| 23                                                                                                 | 50,2         | 89,3      | 97,7                     | 100      | 24,7       |
| 28                                                                                                 | 38,8         | 79,3      | **91,8                   | 69,7     | 0,1        |
| * Применение Фипронила значительно отличается от совместного применения Имидаклоприда и Перметрина |              |           |                          |          |            |
| ** Совместное применение Имидаклоприда и Перметрина значительно отличается от применения Фипронила |              |           |                          |          |            |

| Таблица 3<br>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ<br>R. SANGUINEUS<br>ПРОЦЕНТ КОНТРОЛЯ |              |           |                          |          |            |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------------------|----------|------------|
| День исследования                                                             | Имидаклоприд | Перметрин | Имидаклоприд + Перметрин | Фипронил | Селамектин |
| 1                                                                             | 15,5         | 72,7      | 76,8                     | 96,3     | -13,1      |
| 2                                                                             | 42,4         | 75,0      | 85,9                     | 100      | 48,5       |
| 3                                                                             | 35,9         | 85,0      | 91,8                     | 100      | 87,4       |
| 7                                                                             | 67,2         | 99,4      | 98,9                     | 100      | 83,9       |
| 8                                                                             | 72,0         | 100       | 100                      | 100      | 83,6       |
| 9                                                                             | 66,6         | 99,0      | 100                      | 100      | 95,6       |
| 14                                                                            | 53,5         | 95,2      | 95,2                     | 99,4     | 21,5       |
| 15                                                                            | 58,2         | 98,9      | 98,2                     | 100      | 46,0       |
| 16                                                                            | 54,0         | 99,4      | 98,4                     | 99,4     | 70,9       |

|    |      |      |      |      |       |
|----|------|------|------|------|-------|
| 21 | 41,5 | 89,4 | 87,0 | 86,0 | -7,0  |
| 22 | 18,9 | 91,7 | 91,8 | 100  | -2,2  |
| 23 | -5,3 | 91,5 | 99,0 | 100  | 8,2   |
| 28 | 39,1 | 68,6 | 84,6 | 65,3 | -16,0 |

5

10

15

| Таблица 4<br>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ<br>БЛОХИ (Siphonaptera)<br>ПРОЦЕНТ КОНТРОЛЯ |              |           |                          |          |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------|--------------------------|----------|------------|
| День                                                                                 | Имидаклоприд | Перметрин | Имидаклоприд + Перметрин | Фипронил | Селамектин |
| -1                                                                                   | 1,5          | 5,4       | 27,7                     | 22,4     | 15,1       |
| 1                                                                                    | 89,8         | 100       | 100                      | 100      | 87,3       |
| 3                                                                                    | 93,9         | 100       | 100                      | 100      | 100        |
| 7                                                                                    | 79,4         | 100       | 100                      | 100      | 100        |
| 9                                                                                    | 87,8         | 100       | 100                      | 100      | 100        |
| 14                                                                                   | 71,9         | 100       | 100                      | 100      | 99,7       |
| 16                                                                                   | 65,1         | 100       | 100                      | 100      | 100        |
| 21                                                                                   | 52,9         | 100       | 99,8                     | 100      | 99,8       |
| 23                                                                                   | 41,9         | 99,6      | 100                      | 100      | 100        |
| 28                                                                                   | 43,9         | 98,6      | 98,4                     | 100      | 86         |
| 30                                                                                   | 7,7          | 99,4      | 98,7                     | 100      | 98         |

Из этого исследования можно сделать следующие важные выводы.

20

25

30

35

40

45

50

1. Комбинация перметрина и имидаклоприда обеспечивает более быструю гибель обоих видов иксодовых клещей (*D. variabilis* и *R. sanguineus*), чем перметрин или имидаклоприд по отдельности. Комбинация обеспечивала гибель клещей на 82-86% на 2 день после применения и примерно 100% гибель обоих видов клещей на 3 день после применения. При применении одного перметрина требовалось 7 дней для достижения 100% гибели клещей. При применении селамектина требовалось 9 дней для достижения только 83% гибели *D. variabilis*, а потом это соединение теряло активность. Селамектин обеспечивал более раннюю гибель *R. sanguineus* (87% на 3 день), однако эффективность гибели клещей от селамектина быстро снижалась и была незначительна к 16 дню после применения. Фипронил обеспечивал раннюю гибель аналогично гибели от комбинации перметрина и имидаклоприда.

2. Период времени, в который обеспечивался значительный контроль иксодовых клещей, при применении комбинации перметрина и имидаклоприда был значительно больше, чем при применении одного перметрина, одного имидаклоприда, селамектина или фипронила. Данные указывают на то, что применение комбинации перметрина и имидаклоприда обеспечивает контроль клещей обоих видов на 85-92% к 28 дню после применения.

3. Присутствие в составе перметрина не влияло на гибель блох на собаках. В таблице 4 указано, что один перметрин обеспечивал некоторый эффект гибели блох с 1 по 21 день, в то время как имидаклоприд убивал всех блох с 1 по 30 день. Комбинация перметрина и имидаклоприда обеспечивала одинаково эффективную гибель блох с 1 по 30 день. Селамектин не был так эффективен, как имидаклоприд или как комбинация имидаклоприда и перметрина. При применении последнего препарата требовалось 3 дня для значительной гибели блох, а затем этот эффект снижался к 28 дню после применения. При применении фипронила наблюдали уровень гибели блох, равный уровню гибели при применении имидаклоприда или комбинации имидаклоприда и перметрина.

4. Быстрое начало гибели как блох, так и иксодовых клещей при применении комбинации перметрина и имидаклоприда указывает на эффективное распространение обоих активных ингредиентов.

5. Продолжительность периода, в который комбинация оставалась активной против иксодовых клещей обоих видов и блох, указывает на адекватное распределение активных ингредиентов в коже животных. Вышеперечисленное указывает на то, что комбинация пиретроидных и никотинильных соединений дает синергический эффект гибели клещей и остается эффективной в отношении гибели блох. Эффект гибели клещей при применении комбинации начинался раньше и длился дольше, чем при применении одного перметрина или имидаклоприда.

## Пример 2

Это исследование заключается в оценке безопасности различных соединений. Ее определяют путем исследования кожи в месте (местах) нанесения и поведения собак после нанесения. Ни один из составов не вызывал раздражения в месте нанесения, и ни одна собака не проявляла беспокойства после применения. Таким образом определили, что комбинация перметрина и имидаклоприда безопасна, не вызывает раздражения и эффективна против иксодовых клещей и блох. Ожидается, что она будет эффективна и против других видов клещей, так как они реагируют сходным с иксодовыми клещами образом.

## Пример 3

Повторяют пример 2 с той разницей, что для борьбы с иксодовыми клещами применяют тиахлорид и перментрин (опыт а), а также клотианидин и перметрин (опыт б).

При этом в случае борьбы с паразитической акаридой *D. Varriabilis* через 3 дня после обработки степень умерщвления составляет 97,1% (опыт а) и 97,3% (опыт б), тогда как при раздельном применении обоих активных веществ степень умерщвления составляет в опыте а) лишь 24,5% и 75,3% соответственно, а в опыте б) - лишь 23,9% и 75,3% соответственно. В случае же борьбы с паразитической акаридой *R. Sanguineus* через 3 дня после обработки степень умерщвления составляет 93,6% (опыт а) и 94,1% (опыт б), тогда как при раздельном применении обоих активных веществ степень умерщвления составляет в опыте а) лишь 33,8% и 85% соответственно, в опыте б) - лишь 32,4% и 85% соответственно.

Синергизм также проявляется при применении композиции, содержащей комбинацию других перечисленных выше пиретроидов и никотиновых соединений.

Нижеследующие примеры иллюстрируют предлагаемую композицию в виде готового к применению гомогенного раствора.

## Пример 4

Гомогенный раствор, наносимый пятном, состоящий из

45 г перметрина

10 г имидаклоприда

44,8 г N-метилпирролидона

0,1 г лимонной кислоты

0,1 г бутилгидрокситолуола в качестве антиокислителя.

## Пример 5

Гомогенный раствор, наносимый пятном, состоящий из

45 г перметрина

10 г тиаклоприда

40,8 г N-метилпирролидона

4,0 г воды

0,1 г лимонной кислоты

0,1 г бутилгидрокситолуола.

## Пример 6

Гомогенный раствор, наносимый пятном, состоящий из

45 г перметрина

10 г К клотианидина

44,8 г N-метилпирролидона

0,1 г лимонной кислоты

0,1 г бутилгидрокситолуола.

## Пример 7

Гомогенный раствор, наносимый пятном, состоящий из

45 г перметрина

7,5 г АКD-1022

43,3 г N-метилпирролидона

4,0 г воды

0,1 г лимонной кислоты

0,1 г бутилгидрокситолуола.

Пример 8

Гомогенный раствор, наносимый пятном, состоящий из

47,5 г флуметрина

5 10 г имидаклоприда

38,3 г N-метилпирролидона

4,0 г воды

0,1 г лимонной кислоты

0,1 г бутилгидрокситолуола.

10 Пример 9

Гомогенный раствор, наносимый пятном, состоящий из

47,5 г цифлутрина

10 г имидаклоприда

42,3 г N-метилпирролидона

15 0,1 г лимонной кислоты

0,1 г бутилгидрокситолуола.

#### Формула изобретения

1. Композиция синергетического действия для борьбы с паразитическими акаридами на животных, содержащая комбинацию пиретроидного и никотинильного соединений.

20 2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что концентрация пиретроидного соединения составляет от 0,1 до 60 мас.%, а концентрация никотинильного соединения составляет от 0,001 до 25 мас.%, по отношению к общей массе композиции.

3. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве пиретроидного соединения она содержит перметрин.

25 4. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве никотинильного соединения она содержит имидаклоприд.

5. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что в качестве пиретроидного соединения она содержит перметрин, а в качестве никотинильного соединения - имидаклоприд.

30 6. Способ обработки животных, зараженных паразитическими акаридами, в котором обработку ведут композицией по п. 1.

35

40

45

50