



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)  
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0025088

(51)<sup>7</sup> A01N 43/56; A61K 31/22; A61P 33/00; (13) B  
A61K 47/14; A61K 47/20; A01N 53/00;  
A61K 31/415

(21) 1-2014-03144

(22) 22/02/2013

(86) PCT/US2013/027312 22/02/2013

(87) WO2013/126694 29/08/2013

(30) 61/602,472 23/02/2012 US

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/11/2014 320A

(73) Merial, Inc. (US)

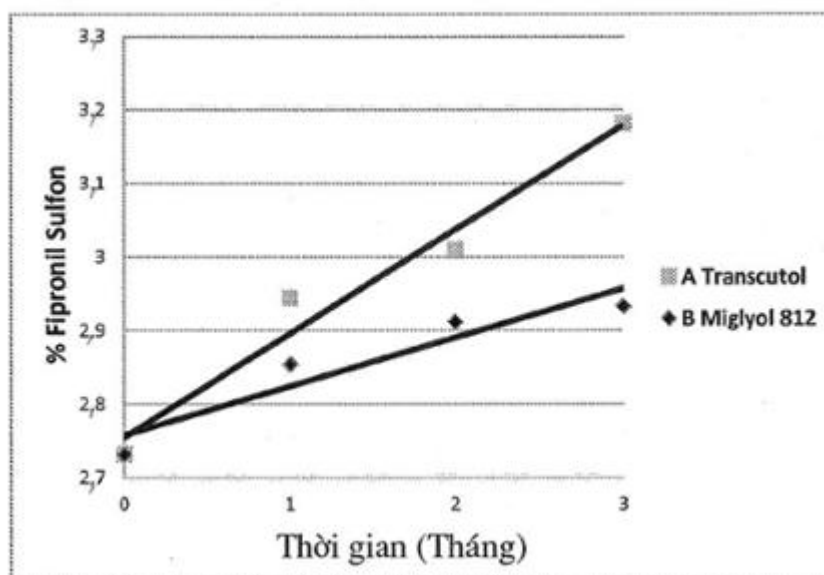
3239 Satellite Blvd., Bldg. 500, Duluth, Georgia 30096, United States of America

(72) SOLL Mark David (US); PATE James (US); BAKER Lisa A. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) CHẾ PHẨM DÙNG KHU TRÚ CHỨA FIPRONIL VÀ PERMETRIN ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA NHIỄM NGOẠI KÝ SINH TRÙNG

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dùng khu trú có hiệu quả cao và ổn định chứa permethrin, fipronil và hệ dung môi đủ để hòa tan hai hoạt chất này và giới hạn quá trình phân hủy hợp chất fipronil ở gốc sulfon của nó. Chế phẩm này chứa khoảng từ 30% đến 55% khối lượng permethrin và khoảng từ 2% đến 15% khối lượng fipronil và hệ dung môi chứa N-metyl pyrrolidon và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính, trong đó tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5. Hai hoạt chất này khi được kết hợp với lượng nêu trên có hoạt tính xua đuổi đối với ruồi chuồng gia súc ở mức cao bất ngờ. Mặt khác, các chế phẩm này còn có khả năng hòa tan và ổn định để duy trì các nồng độ có tác dụng hiệp đồng sau khi cho động vật dùng.



### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm và chế phẩm thú y có hoạt tính xua đuổi và có hiệu quả diệt ký sinh trùng cao bất ngờ. Hệ dung môi của chế phẩm này có khả năng hòa tan mỹ mẫn và làm giảm mức độ tạo ra sulfon từ fipronil trong các điều kiện.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các động vật, như động vật có vú và chim thường dễ bị nhiễm ký sinh trùng. Các ký sinh trùng này có thể là ngoại ký sinh trùng, như bọ chét, ve bét, muỗi, ve bét, ruồi, ruồi cát và rận và nội ký sinh trùng như giun tròn, giun móc, sán và giun tim. Các động vật nuôi trong gia đình, kể cả động vật nuôi ở trang trại là đặc biệt dễ bị nhiễm ký sinh trùng.

Bệnh ký sinh trùng có thể là do nội ký sinh trùng hoặc ngoại ký sinh trùng gây ra. Nội ký sinh trùng là ký sinh trùng sống bên trong cơ thể của vật chủ (như trong dạ dày, phổi, tim, ruột, v.v.). Ngoại ký sinh trùng là ký sinh trùng sống trên bề mặt ngoài cơ thể của vật chủ nhưng vẫn hút chất dinh dưỡng từ vật chủ. Nhiễm nội ký sinh trùng có thể còn được chia tiếp dựa vào nhóm ký sinh trùng tham gia vào quá trình gây nhiễm. Việc nhiễm nội ký sinh trùng và ngoại ký sinh trùng thường đi kèm với bệnh tật và tử vong hoặc làm giảm năng suất.

Ví dụ về nội ký sinh trùng gây nhiễm ở động vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ký sinh trùng đường dạ dày-ruột thuộc các chi *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius*, *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Oesophagostomum*, *Bunostomum*, *Strongylus*, *Cyathostomum* và *Parascaris*, không kể các chi khác, và ký sinh trùng được tìm thấy trong mạch máu hoặc các mô và cơ quan khác bao gồm *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca*, *Dirofilaria* và các phần ngoài đường ruột bao gồm *Strongyloides*, *Toxocara* và *Trichinella*.

Ngoại ký sinh trùng gây nhiễm ở người và động vật nuôi trong gia đình bao gồm động vật chân đốt, như ve, bọ chét, bét, muỗi, rận, và các ký sinh trùng tương tự và việc nhiễm các ký sinh trùng này có thể dẫn đến việc truyền các tác nhân có thể gây ra các bệnh nghiêm trọng và thậm chí còn gây tử vong.

Nhiễm ngoại ký sinh trùng thuộc động vật chân đốt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở ve, bét, rận, ruồi chuồng gia súc, ruồi trâu, ruồi xanh, ruồi mặt, bọ chét, muỗi và các ký sinh trùng tương tự cũng là một vấn đề nghiêm trọng. Sự

nhiễm bởi các ký sinh trùng này không chỉ dẫn đến việc mất máu và làm tổn thương da, mà còn có thể làm ảnh hưởng đến thói quen ăn uống bình thường khiến gây ra việc làm giảm thể trọng.

Nhiễm ngoại ký sinh trùng ở vật chủ cũng có thể truyền các tác nhân gây bệnh gây ra các bệnh nghiêm trọng, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm não, bệnh biên trùng, bệnh lê dạng trùng, bệnh sốt phát ban vùng núi đá, bệnh Lyme, bệnh Ehrlichiosis, bệnh do virus West Nile, bệnh đậu lợn, bệnh sốt rét, bệnh sốt vàng da, và các bệnh khác, nhiều bệnh trong số này có thể gây tử vong cho vật chủ. Động vật có thể đồng thời bị nhiễm một số loài ký sinh trùng do sự nhiễm một loài ký sinh trùng có thể làm cho động vật suy yếu và khiến cho nó dễ bị nhiễm bởi một loài ký sinh trùng thứ hai.

Ký sinh trùng phổ biến ở những loài động vật nuôi trong gia đình là *Stomoxys calcitrans* (ruồi chuồng gia súc). Thực tế, ruồi chuồng gia súc sẽ hút máu của động vật máu nóng bất kỳ, kể cả người, thú cưng, và gia súc. Trong khoảng thời gian hoạt động cao của ruồi chuồng gia súc, con người có thể cảm thấy cực kỳ khó chịu và loài côn trùng này được gọi là ruồi nhà hút máu. Mỗi con ruồi có thể ăn nhiều lần mỗi ngày. Đỉnh điểm của hoạt động ăn thường xảy ra vào buổi sáng sớm và vào buổi chiều muộn. Ruồi chuồng gia súc thích tấn công vào phần bên dưới của vật chủ như chân.

Ruồi chuồng gia súc cả con đực lẫn con cái đều hút máu. Các con cái cần phải hút máu để cho trứng có thể nở được. Các con cái đẻ trứng trên nhiều động vật đang phân hủy và các chất thải thực vật. Ruồi chuồng gia súc được sinh ra ở những đồng lá, đồng cỏ hoặc nguồn thức ăn ẩm thấp, các đồng cỏ đại hoặc các phần cỏ cắt đang lên men ẩm ướt, cỏ ủ tươi, ổ rơm, và các bãi thải rong biển trên bãi biển, ở các nệm rơm bẩn và đôi khi ở các chuồng cỏ cho gia súc ăn. Mỗi con ruồi cái có thể đẻ 500-600 trứng làm 4 đợt riêng rẽ. Trứng ở trong vòng 2-5 ngày thành ấu trùng, chúng ăn và trưởng thành trong vòng 14-26 ngày. Chúng có vòng đời trung bình là 28 ngày, dao động trong khoảng 22-58 ngày, tùy thuộc vào các điều kiện thời tiết.

Động vật nuôi ở trang trại có thể bị ảnh hưởng nghiêm trọng bởi ruồi chuồng gia súc. Do ruồi này hút máu, nên động vật bị ốm yếu vì mất máu và liên tục cảm thấy khó chịu. Các động vật như lợn, gia súc, và ngựa bị nhiễm ruồi chuồng gia súc có thể bị giảm mức tăng trọng, không kể các tác hại khác. Mặc dù một con ruồi chuồng gia súc không làm tổn hại đáng kể, nhưng 50-100 con vật hút máu này cùng với 500 con ruồi trâu sẽ làm mất đáng kể máu. Điều này có thể dẫn đến sự sụt giảm đáng kể năng suất sữa và thịt từ động vật nuôi mỗi năm.

Ký sinh trùng quan trọng khác là ve chi *Rhipixephalus*, nhất là ve thuộc các loài *microplus* (ve gia súc), *decoloratus* và *annulatus*. Ve, như *Rhipixephalus microplus*, là đặc biệt khó phòng trừ vì chúng sống trên các đồng cỏ nơi động vật nuôi ở trang trại vẫn đi kiếm ăn. Các ký sinh trùng quan trọng khác sống trên gia súc và cừu là: giòi Myiase như *Dermatobia hominis* (còn được gọi là Berne ở Brazil) và *Cochliomyia hominivorax* (giòi xanh); giòi Myiase ở cừu như *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (còn được gọi là Blowfly Strike ở Australia, New Zealand và South Africa). Có các ruồi mà ấu trùng của nó chính là ký sinh trùng sống trên động vật; ruồi trưởng thành, tức là các con ruồi lớn làm ký sinh trùng, như *Haematobia irritans* (ruồi hút máu); rận như *Linognathus vitulorum*, v.v...; và ve bét như *Sarcoptes scabiei* và *Psoroptes ovis*.

Phổ biến hơn ở các động vật nuôi trong gia đình, như mèo và chó, là ngoại ký sinh trùng sau: bọ chết mèo và chó (*Ctenoxephalides felis*, *C. canis*. và các loài tương tự), ve bét (*Rhipixephalus* spp., *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyoma* spp. và các loài tương tự), và ve bét (*Demodex* spp., *Sarcoptes* spp., *Cheyletiella* spp., *Otodectes* spp. và các loài tương tự), rận (*Trichodectes* spp., *Lignonathus* spp., và các loài tương tự), muỗi (*Aedes* spp., *Culex* spp., *Anopheles* spp., và các loài tương tự) và ruồi (*Hematobia* spp., *Musca* spp., *Stomoxys* spp., *Dermatobia* sp., *Cochliomyia* spp., và các loài tương tự).

Bọ chết là loài đặc biệt đáng lo ngại vì chúng không những gây tác động bất lợi đến sức khỏe của động vật hoặc người, mà chúng còn gây ra rất nhiều căng thẳng về mặt tâm lý. Ngoài ra, bọ chết cũng có thể là vật truyền tác nhân gây bệnh cho động vật, như sán dây ở chó (*Dipylidium caninum*), và người.

Tương tự, ve bét cũng gây hại cho sức khỏe thể chất và tinh thần của động vật hoặc người. Tuy nhiên, tác hại nghiêm trọng nhất của ve bét là ở chỗ chúng là vật truyền các tác nhân gây bệnh cho cả người lẫn động vật. Các bệnh chủ yếu có thể truyền qua ve bét bao gồm bệnh Borreliosis (bệnh Lyme do *Borrelia burgdorferi* gây ra), bệnh Babesiosis (bệnh lê dạng trùng) (hoặc bệnh Piroplasmosis do *Babesia* spp. gây ra) và bệnh nhiễm Rickettsiae (còn được gọi là bệnh sốt phát ban vùng núi đá (*Rocky Mountain spotted fever* - RMSF)). Ve bét cũng giải phóng các độc tố gây viêm hoặc gây bại liệt ở vật chủ. Đôi khi, các độc tố này cũng có thể gây tử vong cho vật chủ.

Ngoài ra, ve bét và rận là đặc biệt khó phòng trừ do có rất ít hoạt chất có tác dụng đến ký sinh trùng này và chúng cần phải được xử lý thường xuyên.

Danh sách trên đây là danh sách chưa đầy đủ, và trong lĩnh vực kỹ thuật này còn biết nhiều ngoại ký sinh trùng khác có thể gây hại cho động vật và người.

Mặc dù trong lĩnh vực kỹ thuật này đã biết rằng đôi khi có thể kết hợp các chất diệt ký sinh trùng khác nhau để mở rộng phổ diệt ký sinh trùng, nhưng không thể đoán trước được, với độ chắc chắn nhất định việc chế phẩm ở dạng kết hợp nào sẽ có tác dụng đối với động vật hoặc tình trạng bệnh cụ thể. Vì lý do này, các dạng kết hợp khác nhau không phải lúc nào thành công và lĩnh vực kỹ thuật này vẫn cần có các chế phẩm có hiệu quả hơn có thể đưa vào động vật một cách dễ dàng và có khả năng hòa tan, độ ổn định và độ sinh khả dụng cần thiết.

Các chế phẩm chứa các hoạt chất khác nhau đặc biệt khó bào chế một cách thành công vì khó có thể đạt được khả năng hòa tan, độ ổn định và độ sinh khả dụng cần thiết. Do vậy, lĩnh vực kỹ thuật này cần tạo ra được các chế phẩm kháng ký sinh trùng kết hợp đáp ứng được khả năng hòa tan, độ ổn định và độ sinh khả dụng cần thiết đối với các thuốc diệt ký sinh trùng được bào chế.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề cập đến các chế phẩm dùng khu trú ổn định, có hiệu quả cao chứa pyrethroid, như permethrin, N-arylpyrazol, như fipronil và hệ dung môi đủ để hòa tan hai hoạt chất này và giới hạn quá trình oxy hóa fipronil ở fipronil sulfon, nhưng lại an toàn để dùng khu trú. Theo một phương án, chế phẩm dùng khu trú ở dạng chế phẩm chấm lên da (spot-on). Theo phương án khác, chế phẩm dùng khu trú ở dạng chế phẩm xoa lên da (pour-on). Theo một phương án, các chế phẩm này chứa khoảng từ 30 đến 55% khối lượng permethrin và khoảng từ 2 đến 15% khối lượng fipronil và hệ dung môi chứa N-metyl pyrrolidon (NMP) và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính. Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa ít nhất khoảng 40% khối lượng permethrin và ít nhất khoảng 5% khối lượng fipronil trong hệ dung môi chứa NMP và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính, trong đó NMP và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính có mặt theo tỷ lệ giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5 (khối lượng : khối lượng). Theo các phương án khác, tỷ lệ giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0, nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5, hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0 (khối lượng : khối lượng).

Hai hoạt chất này khi được kết hợp với lượng đã nêu trong các dung môi được nêu trong bản mô tả này được thấy là có hoạt tính diệt ký sinh trùng mỹ mãn và có tác dụng xua đuổi cao bất ngờ đối với ruồi chuồng gia súc.

Tuy nhiên, sự kết hợp cụ thể của các dung môi trong các chế phẩm được nêu trong bản mô tả này tạo ra khả năng hòa tan và độ ổn định vật lý cần thiết và giới hạn quá trình oxy hóa fipronil ở hợp chất sulfon của nó để duy trì nồng độ của các hoạt chất tạo ra tác dụng xua đuổi cao bất ngờ và hiệu quả cao chống lại ruồi chuồng gia súc sau khi cho động vật dùng. Ngoài ra, như được nêu trong bản mô tả này, việc lựa chọn chất pha loãng để kết hợp với NMP là rất quan trọng để giới hạn quá trình oxy hóa fipronil ở fipronil sulfon trong các chế phẩm và duy trì các nồng độ có hiệu quả.

Theo một số phương án của sáng chế, hoạt chất bổ sung có thể được kết hợp trong các chế phẩm dùng khu trú chứa fipronil và permetrin. Hoạt chất bổ sung bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, avermectin, milbemycin, spinosyn, spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, hoạt chất amino axetonitril, chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, neonicotinoid hoặc hoạt chất aryloazol-2-yl xanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp sử dụng chế phẩm để chống lại sự nhiễm ngoại ký sinh trùng, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bọ chét, ve bét, muỗi, và các loại ruồi khác nhau, như ruồi chuồng gia súc, trên hoặc xung quanh động vật có vú hoặc chim và trong các môi trường mà chúng cư trú. Các phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú hoặc chim dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm được nêu trong bản mô tả này, cụ thể chế phẩm chấm lên da hoặc xoa lên da. Các động vật bao gồm động vật có vú, như chó, ngựa vằn và ngựa, gia súc, lợn, bò Tây Tạng, các loài gặm nhấm, hươu nai, dê, cừu và lack đà không bướu và chim, như gà, gà tây và chim cun cút. Môi trường bao gồm nhà động vật ở, như ổ chó, chuồng ngựa và ổ gà.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp bào chế các chế phẩm được nêu trong bản mô tả này. Phương pháp này bao gồm bước cho một hoặc cả hai hoạt chất tiếp xúc với một hoặc nhiều dung môi được chọn từ N-metyl pyrrolidon và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính, trong đó thành phẩm chứa N-metyl pyrrolidon và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính. Theo một phương án, glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP được kết hợp theo tỷ lệ giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5, nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0, nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5, hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0 (khối lượng : khối lượng). Các chế phẩm được nêu trong bản mô tả này là ổn định và có tác dụng xua đuổi cao bất ngờ và hiệu quả chống lại ruồi chuồng gia súc.

### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Phần mô tả chi tiết dưới đây, được dùng làm ví dụ, nhưng không dùng để giới hạn phạm vi của sáng chế ở các phương án cụ thể được mô tả, có thể được hiểu rõ nhất khi kết hợp với các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Fig.1 là hình vẽ mô tả sự tạo sulfon ở nhiệt độ 50°C đối với các chế phẩm chứa N-methylpyrrolidon (NMP) và diethylenglycol monoethyl ete (DGME, TRANSCUTOL<sup>®</sup>) hoặc MIGLYOL<sup>®</sup> 812 (dầu trung tính). Các dữ liệu này đã cho thấy rằng chế phẩm chứa DGME có nồng độ fipronil sulfon cao hơn 10% so với chế phẩm chứa dầu trung tính. Mỗi chế phẩm này chứa khoảng 6% khối lượng fipronil, 45% khối lượng permethrin và 33% khối lượng NMP. Chế phẩm A chứa (DGME), với lượng đủ đến 100% (~ 14-15% khối lượng); chế phẩm B chứa MIGLYOL<sup>®</sup> 812, với lượng đủ đến 100% (~ 14-15% khối lượng). Các chế phẩm trong nghiên cứu này không chứa chất chống oxy hóa bổ sung.

Fig.2 là hình vẽ mô tả các chế phẩm đều chứa MIGLYOL<sup>®</sup> 812 và hoặc là không chứa chất chống oxy hóa hoặc là chứa chất chống oxy hóa với các mức khác nhau. Các dữ liệu này đã cho thấy rằng tất cả các chế phẩm đều có lượng fipronil sulfon nhỏ hơn khoảng 2,950%. Chế phẩm chứa 0,10% BHT có mức fipronil sulfon khoảng 2,800%.

Fig.3 là hình vẽ mô tả tác dụng xua đuổi ruồi cát của các chế phẩm chứa fipronil/permethrin và NMP/DGME hoặc NMP/ MIGLYOL<sup>®</sup> 812.

Fig.4 là hình vẽ mô tả hiệu quả đối với bọ chét của các chế phẩm chứa fipronil/permethrin và NMP/DGME, NMP/ MIGLYOL<sup>®</sup> 812 hoặc N,N-dimethyldecanamit (DMDA)/butyl CELLOSOLVE<sup>™</sup> axetat(BCA), hoặc permethrin dưới dạng một mình. Các chế phẩm NMP/DGME là dễ bị phân hủy fipronil hơn.

Fig.5 là hình vẽ mô tả hiệu quả đối với ve bét của các chế phẩm chứa fipronil/permethrin và NMP/DGME, NMP/ MIGLYOL<sup>®</sup> 812 hoặc DMDA/BCA, hoặc permethrin dưới dạng một mình.

Fig.6 là hình vẽ mô tả hiệu quả chống lại ruồi chuồng gia súc ở chuột bằng chế phẩm chứa một mình permethrin hoặc fipronil/permethrin.

Fig.7 là hình vẽ mô tả tác dụng xua đuổi ruồi chuồng gia súc ở chuột bằng chế phẩm chứa một mình permethrin hoặc fipronil/permethrin.

Fig.8 là hình vẽ mô tả tác dụng xua đuổi ruồi chuồng gia súc ở chó của chế phẩm chứa fipronil và permethrin 1 giờ sau khi tiếp xúc.

Fig.9 là hình vẽ mô tả hiệu quả chống lại ruồi chuồng gia súc ở chó của chế phẩm chứa fipronil và permethrin 1 giờ sau khi tiếp xúc.

Fig.10 là hình vẽ mô tả tác dụng xua đuổi muỗi *Culex pipiens* của chế phẩm chứa fipronil và permethrin 1 giờ sau khi tiếp xúc.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Dưới đây sáng chế sẽ được mô tả một cách đầy đủ hơn. Tuy nhiên, nhiều cải biến và các phương án khác của sáng chế được nêu trong bản mô tả này sẽ dễ dàng hiểu được đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này qua những gì được thể hiện trong phần mô tả trên đây. Do đó, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được mô tả và các cải biến và các phương án khác được dự định nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Việc bào chế hoạt chất trong chế phẩm chấm lên da hoặc xoa lên da đang là sự thử thách. Thậm chí, thử thách hơn nữa là bào chế thành công hai hoạt chất khác nhau thành chế phẩm, nhờ đó cả hai hoạt chất vẫn trong dung dịch và có mặt với các lượng mong muốn. Sáng chế đã cho thấy rằng sự kết hợp này có tác dụng xua đuổi cao bất ngờ đối với ruồi chuồng gia súc, điều quan trọng là chế phẩm này tạo ra độ tan và độ ổn định vật lý và hoá học cần thiết để đảm bảo rằng các nồng độ tạo ra tác dụng xua đuổi cao được duy trì thậm chí sau khi cho động vật dùng chế phẩm.

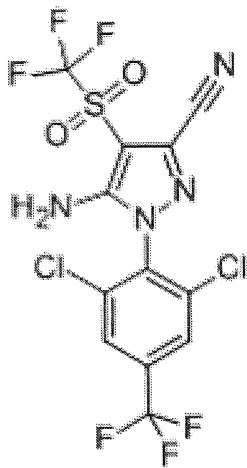
Sáng chế đề cập đến sự kết hợp độc đáo của hệ dung môi để sử dụng cho hỗn hợp của permethrin và fipronil, nhờ đó các thành phần chế phẩm có mặt trong các khoảng cụ thể và tỷ lệ cụ thể so với nhau. Các tỷ lệ liệt kê này không phải là lượng được tổng quát hóa một cách rộng rãi, nhưng là các giá trị đặc hiệu trong khoảng có hiệu quả và các tỷ lệ đối với fipronil và permethrin. Có lợi nếu, hệ dung môi được nêu trong bản mô tả này hòa tan permethrin với nồng độ cao và tương hợp với fipronil. Do đó, các hoạt chất tồn tại trong dung dịch, hầu như không phân hủy và là sẵn có để chống lại nhiễm loài gây hại ở các nồng độ có hiệu quả ở các nơi có thể xảy ra hiện tượng nhiễm. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ ổn định vật lý” và “ổn định vật lý” được dùng để chỉ đặc tính của chế phẩm, trong đó không tạo ra lượng đáng kể các tinh thể permethrin hoặc fipronil ở nhiệt độ thấp (kể cả  $-20^{\circ}\text{C}$ ,  $4^{\circ}\text{C}$  và  $10^{\circ}\text{C}$ ), các hoạt chất này vẫn trong dung dịch thậm chí sau khi dùng. Độ ổn định vật lý của các chế phẩm có thể được mô tả qua sự tạo thành tinh thể khi chế phẩm được lưu giữ ở nhiệt độ cụ thể trong khoảng thời gian vài ngày, vài tuần, vài tháng hoặc thậm chí vài năm. Hệ dung môi này cũng tạo ra profin an toàn cần thiết đối với mục đích sử dụng của nó.

Các chế phẩm chứa permethrin và hoạt chất bổ sung thường không độ ổn về mặt định vật lý. Permethrin, nhất là ở các nồng độ cao ở trên 20% khối lượng,



thường tạo ra các tinh thể trong chế phẩm. Khi hoạt chất thứ hai được bổ sung vào chế phẩm, các vấn đề về tính không ổn định vật lý có thể tăng theo hàm số mũ do các đặc tính vật lý và các yêu cầu đối với chế phẩm có thêm thành phần bổ sung cũng cần phải được cân nhắc. Hoạt chất được ưu tiên thứ hai theo sáng chế là fipronil. Tuy nhiên, khi fipronil được kết hợp với N-metylpyrrolidon (NMP), là dung môi có hiệu quả đối với permethrin nồng độ cao, xảy ra quá trình oxy hóa fipronil thành fipronil sulfon với các mức đáng kể.

Fipronil sulfon cũng là chất chuyển hoá *in vivo* chủ yếu của fipronil. Hợp chất này có công thức cấu trúc sau:



Fipronil dùng để bào chế các chế phẩm có thể chứa fipronil sulfon tại thời điểm bào chế. Nói cách khác, có thể các loại fipronil chứa một số lượng fipronil sulfon vốn đã có dưới dạng sản phẩm phụ của quy trình điều chế nó. Theo một phương án fipronil có nhỏ hơn khoảng 3,5% fipronil sulfon tại thời điểm bào chế với NMP. Một số loại fipronil có thể chứa fipronil sulfon với các mức thấp hơn, thậm chí 0%. Tuy nhiên, khi fipronil được cho tiếp xúc với NMP, thì fipronil sulfon có thể liên tục được tạo ra trong dung dịch. Hơn thế, việc sử dụng fipronil hoàn toàn không chứa fipronil sulfon là đắt hơn một cách đáng kể. Tuy nhiên, có lợi nếu chế phẩm được nêu trong bản mô tả này làm giảm thiểu hoặc làm chậm đi rất nhiều quá trình tạo ra fipronil sulfon so với các chế phẩm với các dung môi phổ biến khác được sử dụng trong các chế phẩm dùng khu trú mà không có vấn đề đáng kể nào xảy ra tại thời điểm bào chế.

Hệ dung môi được nêu trong bản mô tả này được tạo ra sau khi phát hiện ra rằng fipronil dễ tạo thành fipronil sulfon khi có mặt NMP. Mặc dù không bị ràng buộc bởi lý thuyết bất kỳ, nhưng đã cho rằng peroxit có mặt trong NMP có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc tạo thành fipronil sulfon. Hơn thế nữa, đã biết rằng NMP có thể tạo ra peroxit khi có mặt oxy (xem Drago and Riley, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 215-218; Reynolds et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*,

2012, 101(2), pp. 761-776). Do vậy, đã phát hiện ra rằng NMP, mặc dù là một dung môi hữu dụng, nhưng lại có những rào cản kỹ thuật khi được sử dụng làm dung môi cho fipronil trong chế phẩm dùng khu trú dạng đậm đặc, như chế phẩm chấm lên da. Sự oxy hóa fipronil trong NMP cần phải được giải quyết do NMP là một dung môi có hiệu quả đối với permethrin ở các nồng độ có mặt trong các chế phẩm theo sáng chế. Tuy nhiên, bất ngờ quan sát thấy rằng lượng NMP cần thiết trong các chế phẩm theo sáng chế để làm oxy hóa fipronil thành fipronil sulfon là ở các mức cao hơn so với mức mong muốn.

N-methylpyrrolidôn (NMP) là hợp chất hoá học có cấu trúc vòng lactam có 5 cạnh. Nó là một chất lỏng màu vàng nhạt trong suốt tan trong nước và các dung môi hữu cơ thông thường. Nó là một dung môi phân cực không proton và là một bazơ rất yếu. Các tên gọi khác của hợp chất này là: 1-metyl-2-pyrrolidôn, *N*-metyl-2-pyrrolidinon, và *m*-pyrol, và PHARMASOLVE<sup>®</sup>. Mặc dù nó là một dung môi hữu ích, nhưng việc sử dụng nó để dùng khu trú có thể xảy ra các vấn đề đối với nhà bào chế chuyên nghiệp. Trong một số trường hợp, NMP có thể gây kích ứng da, làm đỏ da hoặc các bệnh về da. Do đó, mặc dù nó có thể được chấp nhận trong các chế phẩm dùng khu trú, nhưng sẽ tốt hơn nếu các mức này là thấp nhất có thể.

Quá trình oxy hóa fipronil thành fipronil sulfon được quan sát ở các mức cao hơn mong muốn khi NMP được pha loãng bằng các dung môi truyền thống được sử dụng kết hợp với fipronil trong các chế phẩm dùng khu trú, như diethylenglycol monoethyl ete (TRANSCUTOL<sup>®</sup> hoặc DGME). Diethylenglycol monoethyl ete thường được sử dụng trong nhiều chế phẩm dùng khu trú và được phát hiện là một dung môi rất có hiệu quả để sử dụng trong việc bào chế các chế phẩm dùng khu trú chứa fipronil. Khi DGME và các chất pha loãng khác được sử dụng kết hợp với NMP, lượng NMP có thể được giảm với điều kiện là các đặc tính vật lý cần thiết của chế phẩm vẫn không thay đổi. Tuy nhiên, đã phát hiện ra rằng khi NMP kết hợp với chất đồng dung môi thường được sử dụng với fipronil, như DGME, fipronil được oxy hóa thành sulfon ở các mức cao hơn mong muốn. Do đó, để giảm thiểu mức độ tạo fipronil sulfon, cần sử dụng chất chống oxy hóa với lượng gấp khoảng 10 lần mức có hiệu quả trong các chế phẩm được nêu trong bản mô tả này.

Điều bất ngờ là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng hệ dung môi chứa NMP kết hợp với dầu trung tính, bao gồm MIGLYOL<sup>®</sup> 812 (caprylic/capric triglycerit), làm tạo ra sulfon ở mức thấp hơn đáng kể so với các dung môi khác thường được sử dụng trong các chế phẩm dùng khu trú chứa fipronil. Các dầu

trung tính là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Chúng là các chất lỏng trong suốt không màu, không mùi, không vị.

Các dầu trung tính MIGLYOL<sup>®</sup> là các este của các axit béo caprylic và capric thu được từ dầu dừa và cọ bão hoà và và glycerin hoặc propylen glycol dưới dạng trong suốt hơi vàng. Một số các dầu trung tính là triglyxerit của các axit béo thực vật được cắt phân đoạn có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> đến C<sub>10</sub>. Hai sản phẩm có bán trên thị trường này còn được gọi là MIGLYOL<sup>®</sup> 810 và MIGLYOL<sup>®</sup> 812. Dầu trung tính hữu dụng khác là triglyxerit của các axit béo thực vật được cắt phân đoạn có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> và C<sub>10</sub> được kết hợp với axit linoleic (khoảng 4-5. Sản phẩm có bán trên thị trường này còn được gọi là MIGLYOL<sup>®</sup> 818. Dầu trung tính hữu dụng khác là este glycerin của các axit béo thực vật được cắt phân đoạn có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> đến C<sub>10</sub> được kết hợp với axit succinic. Một sản phẩm có bán trên thị trường còn được gọi là MIGLYOL<sup>®</sup> 829. Dầu trung tính hữu dụng khác là propylen glycol dieste của các axit béo thực vật bão hoà có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> và C<sub>10</sub> được kết hợp với axit succinic. Một sản phẩm có bán trên thị trường còn được gọi là MIGLYOL<sup>®</sup> 840 (propylen glycol dicaprylat/dicaprat). Các axit béo khác bao gồm stearyl stearat, panmitat, và myristat. Ví dụ khác về các dầu trung tính và các este của axit béo thích hợp bao gồm dầu thực vật hydrocarbon, như triglyxerit lỏng của các axit béo chứa từ 4 đến 24 nguyên tử cacbon (như triglyxerit, axit heptanoic và axit octanoic), dầu hướng dương, dầu ngô, dầu đậu tương, dầu bầu bí, dầu hạt nho, dầu vừng, dầu hạt dẻ, dầu mơ, dầu Mắc-ca, dầu thầu dầu, dầu lê tàu, dầu Jojoba và bơ Karite; các este tổng hợp, như các este tổng hợp của các axit béo như, ví dụ, dầu purxelin, isononyl isononanoat, isopropyl myristat, 2-etylhexyl panmitat, 2-octylđodecyl stearat, 2-octylđodecyl erucat, và isostearyl isostearat. Như được mô tả đầy đủ trong bản mô tả này, yêu cầu đối với chất pha loãng là nó hầu như không đưa các gốc peroxit bổ sung vào hệ NMP/đồng dung môi. Do đó, mức độ tạo sulfon từ fipronil được giảm nhẹ và các mức chất chống oxy hóa hầu như thấp hơn có thể được sử dụng để tạo ra độ ổn định lâu dài của chế phẩm kết hợp chứa permetrin và fipronil.

Chế phẩm fipronil/permetrin được nêu trong bản mô tả này chứa NMP kết hợp với các dầu trung tính sẽ tạo ra sulfon từ fipronil ở mức nhỏ hơn đáng kể so với chế phẩm fipronil/permetrin sử dụng hệ NMP/đồng dung môi khác. Hữu ích, nếu các chế phẩm này ức chế mức độ tạo sulfon từ fipronil sao cho mức độ sulfon từ fipronil có ở thời điểm khoảng 3 tháng sau khi bào chế không tăng quá khoảng 50% so với sulfon từ fipronil ban đầu có tại thời điểm bào chế, ví dụ, lượng có mặt trong nguyên liệu thô fipronil nguyên chất, khi được xác định bằng % diện

tích của pic fipronil sulfon so với pic fipronil theo phương pháp HPLC. Theo một phương án, hệ dung môi của sáng chế ức chế sự tạo thành fipronil sulfon ở mức mà tại thời điểm ba tháng sau khi bào chế, thì fipronil sulfon không tăng quá khoảng 45% so với lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế; hoặc fipronil sulfon không tăng quá khoảng 40% so với lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế; hoặc fipronil sulfon không tăng quá khoảng 35% lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế; hoặc fipronil sulfon không tăng quá khoảng 30% lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế; hoặc fipronil sulfon không tăng quá khoảng 25% lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế. Theo phương án khác, ở thời điểm ba tháng sau khi bào chế, lượng fipronil sulfon không tăng quá khoảng 20% lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế; hoặc fipronil sulfon không tăng quá khoảng 15% lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế. Theo phương án tiếp theo khác, ở thời điểm ba tháng sau khi bào chế, lượng fipronil sulfon không tăng quá khoảng 10% lượng fipronil sulfon ban đầu tại thời điểm bào chế.

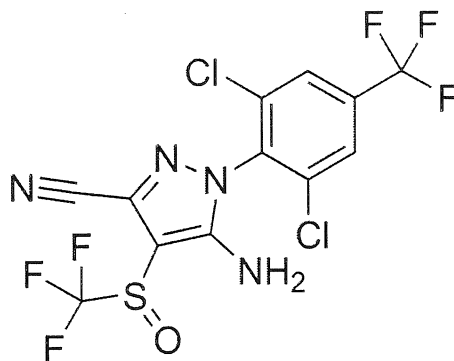
Mục đích của chất chống oxy hóa trong chế phẩm chủ yếu là để đối phó với peroxit bất kỳ có trong NMP. Đã phát hiện ra rằng khi chất pha loãng được chọn một cách cẩn thận để giới hạn việc đưa thêm các gốc oxy hóa có hại, như các gốc peroxit, vào chế phẩm, tốt hơn là lượng chất chống oxy hóa có thể được giữ ở các mức GRAS (nói chung được coi là an toàn) hoặc về cơ bản là thấp hơn. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của chất chống oxy hóa là không lớn hơn khoảng 0,25% khối lượng. Theo phương án khác, chất chống oxy hóa có mặt với lượng không quá khoảng: 0,2% khối lượng; 0,19% khối lượng; 0,18% khối lượng; 0,17% khối lượng; 0,16% khối lượng; 0,15% khối lượng; 0,14% khối lượng; 0,13% khối lượng; 0,12% khối lượng hoặc 0,11% khối lượng. Theo phương án tiếp theo khác, chất chống oxy hóa có mặt với lượng không quá khoảng 0,1% khối lượng.

Vấn đề khác đi liền với các chế phẩm dùng khu trú ở dạng đậm đặc là lượng bất kỳ của các tinh thể trong chế phẩm có thể dẫn đến nồng độ của (các) hạt chất trong chất kết tủa là quá cao đối với việc dùng khu trú tại điểm tác dụng an toàn. Hơn thế, do việc kết tủa loại bỏ một cách hiệu quả (các) hạt chất ra khỏi dung dịch, nên nồng độ của (các) hạt chất còn lại trong dung dịch có thể là quá thấp, và do vậy không tạo ra hiệu quả được nêu trong bản mô tả này. Ngoài ra, khi các tinh thể bắt đầu tạo thành, chúng có tác dụng như các mầm tinh thể để tạo ra tiếp tinh thể. Quá trình này dẫn đến làm tăng mức độ kết tủa của các thành phần ra khỏi hệ dung môi, và tác động xấu đến nồng độ của (các) hạt chất trong chế phẩm.

Rõ ràng là khi một hoặc cả hai hoạt chất tạo thành các tinh thể hoặc nếu không sẽ kết tủa từ dung dịch hoặc là trước khi hoặc sau khi dùng, thì lượng tương đối của hoạt chất sẽ thay đổi. Do đó, lượng các hoạt chất sẽ được dự tính là lệch so với lượng cần thiết để có được hoạt tính xua đuổi tăng. Do đó, đã quan sát thấy đặc tính của các chế phẩm này mà mỗi hoạt chất vẫn nằm trong dung dịch thậm chí sau khi cho động vật dùng cũng góp phần vào việc làm tăng hoạt tính kháng ruồi chuồng gia súc. Theo báo cáo trong WO2007/143298, nội dung của nó được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, khó có thể tạo ra được dung dịch permetrin với nồng độ cao. Tuy nhiên, các chế phẩm này chứa permetrin ở nồng độ thấp nhất là khoảng 30% khối lượng, và theo một số phương án chứa permetrin ở nồng độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45% khối lượng. Khó khăn của việc bào chế permetrin thành công ở các nồng độ này là tăng theo hàm số mũ khi việc bào chế hoạt chất thứ hai khác. Điều này đặc biệt đúng khi các hoạt chất có các đặc tính vật lý khác nhau. Ngạc nhiên là, các chế phẩm được nêu trong bản mô tả này thể hiện tác dụng xua đuổi cao bất ngờ và hiệu quả mỹ mãn đối với việc trừ ruồi chuồng gia súc khi được áp dụng cho một khu vực cục bộ trên động vật. Do vậy, tác dụng xua đuổi cao quan sát được sẽ được cho là do nồng độ của mỗi hoạt chất khi chế phẩm này được trải lên lông và da động vật. Tác dụng xua đuổi cao bất ngờ sẽ không bị giới hạn ở các nơi mà chế phẩm này được đưa trực tiếp lên động vật, và điều này là quan trọng để phòng trừ có hiệu quả ruồi chuồng gia súc và ngoại ký sinh trùng khác vì ngoại ký sinh trùng này sẽ ăn ở các vị trí khác nhau trên động vật. Việc bào chế được nêu trong bản mô tả này cung cấp lượng hữu hiệu các hoạt chất của các chế phẩm thậm chí khi chế phẩm này chuyển vị trên động vật.

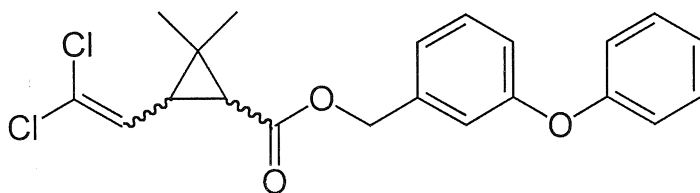
Mặc dù sẵn có nhiều hệ dung môi, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bào chế không thể tiên đoán được hệ nào sẽ làm việc một cách hiệu quả đối với hỗn hợp các hoạt chất nhất định. Tuy nhiên, hệ dung môi theo sáng chế đã giải quyết được các vấn đề bào chế fipronil và permetrin cùng với các lượng hữu hiệu làm tạo ra tác dụng xua đuổi cao bất ngờ đối với một số loài ruồi, kể cả ruồi chuồng gia súc, trong đó duy trì được nồng độ có hiệu quả của fipronil và permetrin để có được tác dụng xua đuổi cao.

Fipronil (5-amino-3-xyano-1-(2,6-điclo-4-triflometylphenyl)-4-triflometylsulfinylpyrazol) là thuốc trừ côn trùng 1-N-arylpyrazol. Hợp chất này có công thức cấu trúc sau:



Hợp chất này là một thành viên của nhóm hoá chất đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cũng như các phương pháp sử dụng chúng trong việc phòng trừ các ký sinh trùng bao gồm các loài côn trùng gây hại, như bọ chết, ruồi chuồng gia súc, ruồi trâu, hoặc muỗi, và các loài gây hại ve bét, như ve, bét, và rận, ở động vật có vú, như các động vật nuôi đã được thuần hóa hoặc các động vật nuôi trong gia đình hoặc chim, dưới dạng một mình hoặc dưới dạng kết hợp với các thuốc trừ dịch hại khác như chất điều hòa sinh trưởng côn trùng. Xem, ví dụ, EP-A-295,217, EP 295 177, EP-A-840-686, EP-A-352,944, WO 00/35844, WO 98/39972, Các patent Mỹ số. 5,122,530 5,236,938, 5,232,940, 5,576,429 5,814,652, 5,567,429, 6,090,751 và 6,096,329. Toàn bộ nội dung của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các hợp chất thuộc các họ được xác định trong các patent này là có hoạt tính cực kỳ cao. Fipronil là đặc biệt là hiệu quả, nhưng không chỉ có hiệu quả đối với bọ chết và ve bét. Tuy nhiên, fipronil hiện vẫn chưa được biết là có hoạt tính xua đuổi kháng ngoại ký sinh trùng bất kỳ.

Permethrin là một thành viên của pyrethroid. Hợp chất này có công thức cấu trúc sau:



Pyrethroid là nhóm thuốc trừ côn trùng thu được bằng phương pháp tổng hợp. Các hợp chất này là đặc biệt có hiệu quả chống lại muỗi (*Culex spp.*) truyền virus West Nile. Pyrethroid có liên quan về mặt cấu trúc với pyrethrins, pyrethrin I và pyrethrin II có trong tự nhiên. Pyrethroid tổng hợp bao gồm permethrin (Patent Mỹ số 4,113,968), resmethrin, và sumithrin (các patent Mỹ số. 3,934,023 và 2,348,930). Đã biết permethrin có hiệu quả xua đuổi đối với các động vật chân đốt khác nhau. Toàn bộ nội dung của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Việc kết hợp giữa fipronil và pyrethroit, như permethrin, là đã biết (cụ thể: *EPA Registration submission materials available from a PDMS, searchable database; submitter name: Virbac AH, Inc.*). Sản phẩm này được bán dưới tên thương mại EFFITIX<sup>®</sup> được phê chuẩn ở Mỹ vào ngày 18.11.2011. Bảng chỉ dẫn an toàn hóa chất (*Material Safety Data Sheet-MSDS*) của sản phẩm chỉ ra rằng nó chứa fipronil, permethrin và diethylenglycol monoethyl ete. WO 2001/065941 A1 và EP 1013170 A1 đề xuất hỗn hợp chứa N-arylpyrazol và pyrethroit dùng để chống lại các loài gây hại thực vật. JP 11049618 A2 sử dụng hỗn hợp tương tự để ngăn chặn các thiệt hại gây ra đối với các công trình gỗ. WO 95/22902 A1 sử dụng các hỗn hợp như vậy để phòng trừ trực tiếp môi. GB2396557 A1 đã được mô tả rằng có thể xử lý ngoại ký sinh trùng bằng hỗn hợp chứa N-arylpyrazol và pyrethroit (nếu thích hợp cũng có thể bổ sung chất có tác dụng hiệp đồng, như MGK264 hoặc piperonyl butoxit) khi các chế phẩm bột đậm đặc được sử dụng. Toàn bộ nội dung của các patent này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Tuy nhiên, để các hoạt chất phát huy vai trò của nó, quan trọng là phải sử dụng hệ dung môi tạo ra độ tan và độ ổn định hóa học và vật lý cần thiết để đảm bảo rằng các nồng độ có hiệu quả có tác dụng xua đuổi cao vẫn trong dung dịch sau khi cung cấp và cho đến khi hoạt chất được đưa lên động vật một cách hiệu quả hoặc đến được nơi bị nhiễm. Hiện chưa có báo cáo về các thành phần chế phẩm cần thiết để bào chế thành công fipronil và permethrin dưới dạng kết hợp, trong đó permethrin có mặt với nồng độ cao trong chế phẩm chấm lên da hoặc xoa lên da mà vẫn duy trì được các nồng độ trong nhiều điều kiện làm tạo ra tác dụng xua đuổi cao chống lại một số ngoại ký sinh trùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ruồi chuồng gia súc. Thậm chí người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bào chế không thể tiên đoán với sự chắc chắn hợp lý mà các tổ hợp và dung môi cuối cùng sẽ làm việc được với nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa permethrin với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng; fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) N-metyl pyrrolidon (NMP).

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permethrin với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng; fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:18 đến 1:2,8. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permetrin với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng; fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permetrin với lượng ít nhất khoảng 40% khối lượng; fipronil với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,18 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permetrin với lượng ít nhất khoảng 40% khối lượng; fipronil với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permetrin với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 55% khối lượng; fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 15% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.

Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permetrin với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 55% khối lượng; fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 15% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.



Theo phương án tiếp theo khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa permethrin với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 50% khối lượng; fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 10% khối lượng; và a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP, trong đó a) một hoặc nhiều dầu trung tính và b) NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0. Theo phương án này, nếu chất chống oxy hóa có mặt, thì nó có thể có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng.

Theo một phương án của sáng chế, lượng fipronil sulfon trong chế phẩm được nêu trong bản mô tả này là nhỏ hơn khoảng 6% diện tích so với diện tích của pic fipronil đo được bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Theo các phương án khác, lượng fipronil sulfon sẽ là nhỏ hơn khoảng 5% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế hoặc nhỏ hơn khoảng 4% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Theo các phương án tiếp theo khác lượng fipronil sulfon sẽ là nhỏ hơn khoảng 3,5% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Theo phương án khác, lượng fipronil sulfon sẽ là nhỏ hơn khoảng 3,2% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, nhỏ hơn khoảng 3,1% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, nhỏ hơn khoảng 3,0% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, nhỏ hơn khoảng 2,9% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế hoặc nhỏ hơn khoảng 2,8% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Theo các phương án khác, lượng fipronil sulfon sẽ là nhỏ hơn khoảng 2,7% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, nhỏ hơn khoảng 2,6% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, hoặc nhỏ hơn khoảng 2,5% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Theo các phương án tiếp theo khác, lượng fipronil sulfon sẽ là nhỏ hơn khoảng 2,4% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, nhỏ hơn khoảng 2,3% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế, nhỏ hơn khoảng 2,2% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Theo phương án tiếp theo khác, lượng fipronil sulfon sẽ là nhỏ hơn khoảng 2,1% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế hoặc nhỏ hơn khoảng 2,0% ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng ba tháng sau khi bào chế” được dùng để chỉ khoảng thời gian nằm trong khoảng từ 10 tuần đến 14 tuần sau khi fipronil được cho tiếp xúc với các thành phần khác trong chế phẩm. Thông thường, đó là thời gian kể từ khi fipronil tiếp xúc với NMP. Mức fipronil sulfon được xác định bằng HPLC so với diện tích của pic fipronil trong mẫu.

Tỷ lệ giữa một hoặc nhiều dầu trung tính và NMP là tỷ lệ tạo ra độ ổn định độc đáo của hai hoạt chất, permethrin và fipronil trong chế phẩm theo sáng chế, đặc biệt là do dầu trung tính sẽ được chọn để không đưa vào lượng đáng kể các gốc

peroxit. Không giống như các chế phẩm khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này đối với các hoạt chất khác nhau, các chế phẩm theo sáng chế có khả năng hòa tan permethrin và ức chế hoặc ngăn ngừa sự kết tinh của nó, đồng thời còn hạn chế được mức độ tạo thành fipronil sulfon trong dung dịch. Do đó, cả hai hoạt chất đều có mặt với các nồng độ mong muốn, có hiệu quả cao bất ngờ chống lại ruồi chuồng gia súc.

Nồng độ hữu dụng của fipronil trong thuốc là nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng. Theo một phương án, fipronil có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng. Theo phương án khác, fipronil có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4% khối lượng đến 8% khối lượng. Theo phương án tiếp theo khác fipronil có mặt với lượng khoảng 6% khối lượng.

Nồng độ hữu dụng của permethrin trong chế phẩm theo sáng chế là nằm trong khoảng từ 35% khối lượng đến 50% khối lượng. Theo một phương án, permethrin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 48% khối lượng. Theo phương án khác, permethrin có mặt với lượng khoảng 42% khối lượng đến 47% khối lượng. Theo phương án tiếp theo khác, permethrin có mặt với lượng khoảng 45% khối lượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm sau: Chế phẩm A) fipronil khoảng 6% khối lượng; permethrin khoảng 45% khối lượng; NMP khoảng 35% khối lượng; DGME (diethylenglycol monoethyl ete hoặc TRANSCUTOL<sup>®</sup>) với lượng đủ để hoàn thành chế phẩm (QS hoặc *quantum sufficit*) khoảng 10-15% khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng BHT; Chế phẩm B) fipronil khoảng 6% khối lượng; permethrin khoảng 45% khối lượng; NMP khoảng 35% khối lượng; MIGLYOL<sup>®</sup> 812 với lượng đủ để hoàn thành chế phẩm (QS) khoảng 10-15% khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng BHT. Theo một số phương án, lượng DGME trong Chế phẩm A) sẽ nằm trong khoảng 12-14%, khoảng 12% khối lượng, khoảng 13% khối lượng hoặc khoảng 14% khối lượng. Theo các phương án khác, lượng MIGLYOL<sup>®</sup> trong Chế phẩm B) sẽ khoảng 12% khối lượng, khoảng 13%(khối lượng/khối lượng) hoặc khoảng 14% khối lượng.

Liều lượng của các hoạt chất có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này xác định một cách dễ dàng. Tuy nhiên, nói chung, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg cho mỗi kg thể trọng, thông thường hơn nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 50 mg/kg thể trọng, được cho dưới dạng đơn liều hoặc dưới dạng liều chia nhỏ trong khoảng thời gian từ 1 đến 5 ngày có thể là thỏa mãn nhưng, tất nhiên, có thể có trường hợp khoảng liều lượng cao hơn hoặc thấp hơn được chỉ định mà vẫn thuộc phạm vi thời gian dùng đặc hiệu này

đối với tình huống cụ thể. Cần phải hiểu rằng thể tích dùng của chế phẩm cũng có thể được xác định và sau đó được điều chỉnh, nếu muốn.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa fipronil với lượng khoảng 6,0% khối lượng và permethrin với lượng khoảng 45% khối lượng. Chế phẩm này cũng chứa N-methyl pyrrolidon và hệ dung môi dầu trung tính được nêu trong bản mô tả này.

Các thành phần dầu trung tính và N-methyl pyrrolidon có thể được xác định theo lượng tương đối của chúng. Theo một số phương án, tỷ lệ khối lượng hữu dụng giữa dầu trung tính và NMP là nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:3,5; hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5. Theo các phương án khác, tỷ lệ giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,9 đến 1:2,7; nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0; và nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0. Theo các phương án khác, các giá trị tỷ lệ giữa dầu trung tính và NMP là: 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 và 1:3,5. Theo các phương án tiếp theo khác, tỷ lệ giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,2 đến 1:2,4. Theo phương án khác, tỷ lệ giữa dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,3 đến 1:3,0. Các tỷ lệ này là các lượng tương đối, nhưng thích hợp nếu dựa trên lượng hữu dụng của dầu trung tính hoặc NMP.

Nồng độ hữu dụng của NMP trong chế phẩm là nằm trong khoảng từ 25% khối lượng đến 44% khối lượng. Theo một phương án, nồng độ của NMP nằm trong khoảng từ 28% khối lượng đến 42% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 31% khối lượng đến 39% khối lượng. Theo các phương án tiếp theo khác, nồng độ của NMP là nằm trong khoảng từ 33% khối lượng đến 37% khối lượng. Theo phương án tiếp theo khác, NMP có mặt với lượng 35% khối lượng. Từ lượng NMP có mặt hoặc dự định, có thể tính lượng tương ứng của chất pha loãng.

Các chế phẩm chứa lượng dầu trung tính có tác dụng làm giảm thiểu mức độ tạo thành sulfon từ fipronil trong chế phẩm chứa fipronil và NMP. Lượng dầu trung tính được sử dụng trong các chế phẩm có thể thay đổi không đáng kể khi nó được sử dụng với lượng để hoàn thành chế phẩm (QS). Nồng độ hữu dụng của dầu trung tính trong chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng, nhưng không chỉ giới hạn ở, từ 11% khối lượng đến 18% khối lượng. Theo một số phương án, nồng độ của dầu trung tính nằm trong khoảng từ 12% khối lượng đến 17% khối lượng và nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 16% khối lượng. Theo các phương án khác, dầu trung tính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 12% khối lượng đến 14% khối lượng, nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 15% khối lượng. Theo phương án khác, dầu trung tính có mặt với lượng khoảng 14% khối lượng.

Theo các phương án được ưu tiên, có lợi nếu chất chống oxy hóa có mặt với lượng không quá khoảng 0,25% khối lượng, mặc dù các nồng độ cao hơn có thể được bổ sung. Theo một số phương án, nồng độ này không lớn hơn khoảng: 0,2% khối lượng; 0,19% khối lượng; 0,18% khối lượng; 0,17% khối lượng; 0,16% khối lượng; 0,15% khối lượng; 0,14% khối lượng; 0,13% khối lượng; 0,12% khối lượng hoặc 0,11% khối lượng. Theo phương án khác, nếu có, chất chống oxy hóa có mặt với lượng không quá khoảng 0,1% khối lượng. Chất chống oxy hóa vô cơ thích hợp là, ví dụ, sulphit và bisulphit, cụ thể natri bisulphit. Theo một phương án, chất chống oxy hóa là chất chống oxy hóa phenol, như anisol, hydroxytoluen butyl hóa và butyl hóa hydroxyanisol, và các hỗn hợp của chúng với nhau. Theo các phương án khác, các chất chống oxy hóa là các chất thông dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, axit ascorbic, natri metabisulphit, propyl galat, natri thiosulphat hoặc hỗn hợp chứa không nhiều hơn hai chất trong số chúng. Khi được sử dụng trong các chế phẩm chứa NMP và chất pha loãng không làm bổ sung một cách đáng kể các gốc peroxit vào chế phẩm, có lợi nếu lượng chất chống oxy hóa có thể được giữ hầu như thấp hơn lượng cần thiết trong các chế phẩm không chứa hệ dung môi có lợi theo sáng chế.

Theo các phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm trừ dịch hại có tác dụng xua đuổi đáng ngạc nhiên và bất ngờ đối với các ký sinh trùng, kể cả ruồi chuồng gia súc, bao gồm từ khoảng 2% khối lượng đến 15% khối lượng fipronil; từ khoảng 30% khối lượng đến 55% khối lượng permethrin; glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8, nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5, nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0, nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5, hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0; và tùy ý chất chống oxy hóa.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm trừ dịch hại chứa ít nhất khoảng 5% khối lượng fipronil; ít nhất khoảng 40% khối lượng permethrin; glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng của khoảng 1:2,0 đến 1:3,5, khoảng 1:2,0 đến 1:3,0, khoảng 1:2,5 đến 1:3,5, hoặc khoảng 1:2,5 đến 1:3,0; và tùy ý chất chống oxy hóa, trong đó chế phẩm này tạo ra tác dụng xua đuổi cao bất ngờ chống lại ký sinh trùng ruồi, kể cả ruồi chuồng gia súc.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm trừ dịch hại chứa khoảng 5% khối lượng đến 15% khối lượng fipronil; khoảng từ 40% khối lượng đến 55% khối lượng permethrin; glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit

béo và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon này có mặt theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5; và tùy ý chất chống oxy hóa.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm trừ dịch hại chứa khoảng 5% khối lượng đến 10% khối lượng fipronil; khoảng từ 40% khối lượng đến 50% khối lượng permethrin; glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon này có mặt theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5; và tùy ý chất chống oxy hóa.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm trừ dịch hại chứa khoảng 6% khối lượng (khối lượng/khối lượng) fipronil; khoảng 45% khối lượng permethrin; glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-metyl pyrrolidon này có mặt theo tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5; và tùy ý chất chống oxy hóa.

Lượng hữu dụng của permethrin và fipronil trong các chế phẩm này là như được mô tả trên đây. Theo một số phương án, các chế phẩm nêu trên tạo ra tác dụng xua đuổi cao bất ngờ chống lại ký sinh trùng ruồi, kể cả ruồi chuồng gia súc, và có hiệu quả trừ côn trùng cao.

Theo các phương án này, chất chống oxy hóa có thể có mặt ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,005 đến 1% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,05% khối lượng. Theo một số phương án, chất chống oxy hóa có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,05% đến 0,5% khối lượng. Theo phương án khác, chất chống oxy hóa có mặt với lượng nằm trong khoảng 0,075 đến 0,2% khối lượng. Các lượng thấp hơn 0,2% khối lượng là hữu ích tùy thuộc vào mức peroxit trong chất pha loãng được chọn hoặc NMP.

Glycol hữu dụng trong chế phẩm bao gồm dietylen glycol, polyetylen glycol (PEG, bao gồm tất cả PEG có trọng lượng phân tử từ thấp đến cao), propylen glycol và polypropylen glycol. Glycol ete bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl điglycol, etyl điglycol, propyl điglycol, butyl điglycol, metyl glycol, etyl glycol, etylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, propylen glycol monometyl ete và rượu tetrahydrofurfurylic polyetylen glycol ete (tetraglycol hoặc glycofurol). Theo một phương án, glycol ete là dietylen glycol monoetyl ete. Glycol este có thể được sử dụng trong các chế phẩm chứa các este của axit carboxylic với glycol hoặc glycol ete bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat của glycol và glycol ete như

etylen glycol monoethyl ete axetat (etyl CELLOSOLVE™ axetat), etylenglycol monobutyl ete axetat (butyl CELLOSOLVE™ axetat), etylenglycol monometyl ete axetat, và các chất tương tự.

Theo phương án nêu trên, chế phẩm theo sáng chế bao gồm glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và NMP, nồng độ của NMP trong chế phẩm theo sáng chế có thể nằm trong khoảng từ 25% khối lượng đến 44% khối lượng. Theo các phương án khác, NMP có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 28% khối lượng đến 42% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 31% khối lượng đến 39% khối lượng. Theo các phương án tiếp theo khác, NMP có thể có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 33% khối lượng đến 37% khối lượng. Theo phương án khác, NMP có thể có mặt với nồng độ khoảng 35% khối lượng. Từ lượng NMP có mặt hoặc được dự định, có thể tính được lượng tương ứng của chất pha loãng.

Các thành phần glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và N-methyl pyrrolidon có thể được xác định theo lượng tương đối của chúng. Tỷ lệ khối lượng hữu ích dụng của glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5. Theo các phương án khác, tỷ lệ giữa glycol, glycol ete hoặc este của axit béo và NMP này nằm trong khoảng từ 1:1,18 đến 1:1,28, nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0; nằm trong khoảng từ 1:1,9 đến 1:2,7; nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:2,6; và nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0. Theo các phương án tiếp theo khác, tỷ lệ giữa glycol, glycol ete hoặc este của axit béo và NMP sẽ là 1:1,9, 1:2, 1:2,1, 1:2,2, 1:2,4, 1:2,5, 1:2,6, 1:2,7, 1:2,8, 1:2,9, 1:3,0, 1:3,1, 1:3,2, 1:3,3, 1:3,4 hoặc 1:3,5. Theo các phương án khác, của sáng chế, tỷ lệ giữa glycol, glycol ete hoặc este của axit béo và NMP sẽ nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0 hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5. Các tỷ lệ này là các tỷ lệ tương đối, nhưng thích hợp nếu dựa trên cơ sở lượng hữu dụng của glycol, glycol ete hoặc este của axit béo, hoặc NMP.

Theo một số phương án, các chế phẩm chứa lượng glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo có tác dụng làm giảm thiểu mức độ tạo thành sulfon từ fipronil trong chế phẩm chứa fipronil và NMP. Thông thường, lượng glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo được sử dụng trong các chế phẩm sẽ là lượng đủ để hoàn thành chế phẩm (QS) và do vậy sẽ thay đổi không đáng kể. Nồng độ hữu dụng của glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo nằm trong khoảng từ 11% khối lượng đến 18% khối lượng. Theo các phương án khác, nồng độ của glycol, glycol ete, este glycol hoặc este của axit béo nằm trong khoảng từ 12% khối lượng đến 17% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 16% khối lượng. Theo các phương án tiếp theo khác của sáng chế, nồng độ của glycol, glycol ete hoặc este của axit béo nằm trong khoảng từ 12%

khối lượng đến 14% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 15% khối lượng. Theo phương án khác, glycol, glycol ete hoặc este của axit béo có mặt với lượng 14% khối lượng.

Trong tất cả các phương án, các dung môi khác và/hoặc chất pha loãng có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế. Theo một phương án, alkyl amit mạch dài cũng có thể được sử dụng với điều kiện là chúng tạo ra độ tan và độ ổn định vật lý và hoá học cần thiết để duy trì nồng độ mong muốn của fipronil và permetrin trước và sau khi dùng. Chúng bao gồm các hệ sử dụng glyxerol formal, decanamit và octanamit, như N,N-đimetyldecanamit (DMDA). Glyxerol formal là hỗn hợp của 5-hydroxy-1,3-đioxan và 4-hydroxymetyl-1,3-đioxolane (60:40). Theo một phương án, glyxerol formal được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế là glyxerol formal đã được làm ổn định. Glyxerol formal được làm ổn định thường chứa 0,02% đinatri EDTA, 0,02% N-propyl galat, và 0,01% axit thiopropionic. Tuy nhiên, theo một số phương án để dùng khu trú, các chế phẩm sẽ chứa chất pha loãng là các dầu trung tính.

#### Hoạt chất bổ sung

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các chế phẩm dùng khu trú chứa fipronil và permetrin kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung. Theo một số phương án, hoạt chất bổ sung được kết hợp với fipronil và permetrin có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc trừ ve bét, thuốc trừ giun sán, thuốc trừ côn trùng và các thuốc diệt ký sinh trùng khác thuộc các nhóm khác nhau được thể hiện dưới đây.

Theo phương án khác, các chế phẩm dùng khu trú cũng có thể chứa các chế phẩm thú y. Các chế phẩm thú y có thể được bao gồm trong chế phẩm theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem, ví dụ *Plumb's Veterinary Drug Handbook*, 5<sup>th</sup> Edition, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) hoặc *The Merck Veterinary Manual*, 9<sup>th</sup> Edition, (January 2005)) và bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, acarboza, axepromazin maleat, axetaminophen, axetazolamit, axetazolamit natri, axit axetic, axit axetohydroxamic, axetylzystein, axitretin, axyclovir, albendazol, albuterol sulfat, alfentanil, allopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadin, amikaxin sulfat, axit aminocaproic, aminopentamit hydro sulfat, aminophylin/theophylin, amiodaron, amitriptylin, amlodipin besylat, amoni clorua, amoni molybdenat, amoxixilin, clavulanat kali, amphoterixin B desoxycholat, amphoterixin B trên cơ sở lipid, ampixilin, amprolium, antaxit (qua đường miệng), antivenin, apomorphion, apramixin sulfat, axit ascorbic, asparaginase, aspiring, atenolol, atipamezol, atracurium

besylat, atropin sulfat, aurnofin, aurothioglucosa, azaperon, azathioprin, azithromyxin, baclofen, barbituat, benazepril, betamethason, betanhol clorua, bisacodyl, bismut subsalixilat, bleomycin sulfat, boldenon undexylenat, bromua, bromcriptin mesylat, buđenosit, buprenorphin, buspiron, busulfan, butorphanol tartrat, cabergolin, calcitonin salmon, calcitrol, muối canxi, captopril, carbenicillin indanyl natri, carbimazol, carboplatin, carnitin, carprofen, carvedilol, xefadroxil, xefazolin natri, xefixim, clorsulon, xefoperazon natri, xefotaxim natri, xefotetan dinatri, xefoxitin natri, xefpodoxim proxetil, xeftazidim, xeftiofur natri, xeftiofur, xeftiaxon natri, xephalexin, xephalosporin, xephapirin, than (được hoạt hoá), clorambuxil, cloramphenicol, clodiazepoxit, clodiazepoxit +/- clidinium bromua, clothiazit, clorpheniramin maleat, clopromazin, clopropamit, clotetraxylxin, chorionic gonadotropin (HCG), crom, ximetidin, xiprofloxacin, xisaprit, xisplatin, các muối xitrat, clarithromycin, clemastin fumarat, clenbuterol, clindamycin, clofazimin, clomipramin, clonazepam, clonidin, cloprostenol natri, clorazepat dikali, clorsulon, cloxaxilin, codein phosphat, colchixin, corticotropin (ACTH), cosyntropin, xyclophosphamit, xyclosporin, xyproheptadin, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin/actinomycin D, dalteparin natri, danazol, dantrolen natri, dapson, decoquinat, deferoxamin mesylat, deracoxib, deslorelin axetat, desmopressin axetat, desoxycorticosteron pivalat, detomidin, dexamethason, dexpanthenol, dexraazoxan, dextran, diazepam, diazoxit (qua đường miệng), diclorphenamit, diclofenac natri, dicloxacilin, diethylcarbamazin xitrat, diethylstilbestrol (DES), difloxacin, digoxin, dihydrotachysterol (DHT), diltiazem, dimenhydrinat, dimercaprol/BAL, dimetyl sulfoxit, dinoprost trometamin, diphenylhydramin, disopyramit phosphat, dobutamin, docusat/DSS, dolasetron mesylat, domperidon, dopamin, doramectin, doxapram, doxepin, doxorubicin, doxyxyclin, edetat canxi dinatri.canxi EDTA, edrophonium clorua, enalapril/enalaprilat, enoxaparin natri, enrofloxacin, ephedrin sulfat, epinephrin, epoetin/erythropoietin, eprinomectin, epsiprantel, erythromycin, esmolol, estradiol xypionat, axit etacrynic/etacrynat natri, etanol (rượu), etidronat natri, etodolac, etomidat, các tác nhân gây ra cái chết êm ái/pentobarbital, famotidin, các axit béo (chủ yếu/omega), felbamat, fentanyl, ferrous sulfat, filgrastim, finasterit, fipronil, florfenicol, fluconazol, fluxytosin, fludrocortison axetat, flumazenil, flumethason, flunixin meglumin, flouraxil (5-FU), fluoxetin, fluticason propionat, fluvoxamin maleat, fomepizol (4-MP), furazolidon, furosemit, gabapentin, gemxitabin, gentamixin sulfat, glimepirit, glipizit, glucagon, các tác nhân glucocorticoid, glucosamin/chondroitin sulfat, glutamin, glyburit, glyxerin (qua đường miệng), glycopyrolat, gonadorelin, grisseofulvin, guaifenesin, halotan, hemoglobin glutamer-200 (OXYGLOBIN®),



heparin, hydroxyetyl tinh bột, hyaluronat natri, hydrazalin, hydroclothiazit, hydrocodon bitartrat, hydrocortison, hydromorphon, hydroxyurea, hydroxyzin, ifosfamid, imidacloprid, imidocarb dipropinat, impenem-xilastatin natri, imipramin, inamrinon lactat, insulin, interferon alfa-2a (người tái tổ hợp), iốtua (natri/kali), ipecac (sirô), ipodate natri, sắt dextran, isofluran, isoproterenol, isotretinoin, isoxsuprin, itraconazol, ivermectin, kaolan/pectin, ketamin, ketoconazol, ketoprofen, ketorolac trometamin, lactuloza, leuprolit, levamisol, levetiracetam, levothyroxin natri, lidocain, lincomycin, liothyronin natri, lisinopril, lomustin (CCNU), lufenuron, lysin, magie, manitol, marbofloxacin, mecloetamin, meclizin, axit meclofenamic, medetomidin, mạch trung bình, medroxyprogesteron axetat, megestrol axetat, melarsomin, melatonin, meloxicam, melphalan, meperidin, mercaptopurin, meropenem, metformin, methadon, methazolamid, metenamin mandelat/hippurat, methimazol, metionin, metocarbamol, metohexital natri, metotrexat, metoxyfluran, metylen xanh da trời, methylphenidat, methylprednisolon, metoclopramid, metoprolol, metronidazol, mexiletin, mibolerlon, midazolam milbemyxin oxim, dầu khoáng, minoxycilin, misoprostol, mitotan, mitoxantron, mocphin sulfat, moxitin, naloxon, mandrolone decanoat, naproxen, thuốc giảm đau chủ vận narcotic (opiat), neomycin sulfat, neostigmin, niacinamid, nitazoxanid, nitenpyram, nitrofurantoin, nitroglycerin, nitroprusside natri, nizatidin, novobioxin natri, nystatin, octreotid axetat, olsalazine natri, omeprazol, ondansetron, thuốc chống tiêu chảy thuộc nhóm opiat, orbifloxacin, oxaxilin natri, oxazepam, oxibutynin clorua, oxymorphon, oxytetracyclin, oxytocin, pamidronat dinatri, pancrelipaza, pancuronium bromua, paromomycin sulfat, parozetin, penxillamin, penixilin nói chung, penixilin G, penixilin V kali, pentazoxin, pentobarbital natri, pentosan polysulfat natri, pentoxifyllin, pergolide mesylat, phenobarbital, phenoxybenzamin, pheylbutazon, phenylephrin, phenylpropanolamin, phenytoin natri, pheromon, phosphat dùng ngoài đường tiêu hóa, phytonadion/vitamin K-1, pimobendan, piperazin, pirlimycin, piroxicam, polysulfatd glycosaminoglycan, ponazuril, kali clorua, pralidoxim clorua, prazosin, prednisolon/prednison, primidon, procainamid, procarbazine, prochlorperazin, propanthelin bromua, chất diệt vi khuẩn gây mụn trứng cá, propofol, propranolol, protamin sulfat, pseudoephedrin, psyllium mucilloid ưa nước, pyridostigmin bromua, pyrilamin maleat, pyrimethamin, quinacrin, quinidin, ranitidin, rifampin, s-adenosyl-metionin (SAME), dung dịch nước muối/thẩm thấu cao nhuận tràng, selamectin, selegilin /l-deprenyl, sertraline, sevelamer, sevofluran, silymarin/hoạt chất từ cây kế sữa, natri bicarbonat, natri polystyren sulfonat, natri stibogluconat, natri sulfat, sodium

thiosulfat, somatotropin, sotalol, spectinomycin, spironolacton, stanozolol, streptokinaza, streptozoxin, succimer, succinylcholin clorua, sucralfat, sufentanil xitrat, sulfachlorpyridazin natri, sulfadiazin/trimethoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxin, sulfadimetoxin/ormetoprim, sulfasalazin, taurin, tepoxalin, terbinafin, terbutalin sulfat, testosteron, tetracyclin, thiacetarsamit natri, thiamin, thioguanin, thiopental natri, thiotepa, thyrotropin, tiamulin, ticarxilin dinatri, tiletamin/zolazepam, tilmocsin, tiopronin, tobramycin sulfat, tocainit, tolazolin, axit telfenamic, topiramet, tramadol, trimixinolon axetonit, trientin, trilostan, trimepraxin tartrat w/prednisolon, tripelennamin, tylosin, urdosiol, axit valproic, vanadi, vancomycin, vasopressin, vecuronium bromua, verapamil, vinblastin sulfat, vincristin sulfat, vitamin E/selen, warfarin natri, xylazin, yohimbin, zafirlukast, zidovudin (AZT), kẽm axetat/kẽm sulfat, zonisamit và hỗn hợp của chúng.

Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất arylpyrazol bổ sung như phenylpyrazol có thể được bao gồm trong chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế. Arylpyrazol là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thích hợp để kết hợp với các hợp chất isoxazolin trong thuốc mềm dễ nhai theo sáng chế. Ví dụ về các hợp chất arylpyrazol như vậy bao gồm nhưng không chỉ giới hạn các hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 6,001,384; 6,010,710; 6,083,519; 6,096,329; 6,174,540; 6,685,954; 6,998,131 và 7,759,381 (toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo phương án khác của sáng chế, một hoặc nhiều lacton hoặc lactam vòng lớn có tác dụng làm thuốc diệt ve bét, thuốc trừ giun sán và/hoặc thuốc trừ côn trùng, có thể được bao gồm trong chế phẩm theo sáng chế. Để tránh hiểu nhầm, thuật ngữ “lacton vòng lớn” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm cả các hợp chất avermectin và milbemyxin tổng hợp hoặc bán tổng hợp và có trong tự nhiên.

Lacton vòng lớn có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, avermectin được sản xuất theo cách tự nhiên (ví dụ bao gồm các thành phần được ký hiệu là A<sub>1a</sub>, A<sub>1b</sub>, A<sub>2a</sub>, A<sub>2b</sub>, B<sub>1a</sub>, B<sub>1b</sub>, B<sub>2a</sub> và B<sub>2b</sub>) và các hợp chất milbemyxin, avermectin và milbemyxin bán tổng hợp, các hợp chất avermectin monosacarit và các hợp chất avermectin aglycon. Ví dụ về các hợp chất lacton vòng lớn có thể được sử dụng trong chế phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, abamectin, dimectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, ML-1,694,554 và milbemyxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A<sub>3</sub>, milbemyxin A<sub>4</sub>, milbemyxin oxim, moxitectin và nectectin.

Cũng được bao gồm là các dẫn xuất 5-oxo và 5-oxim của avermectin và milbemyxin nêu trên.

Các hợp chất lacton vòng lớn là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể một cách dễ dàng thu được trên thị trường hoặc thông qua kỹ thuật tổng hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Có thể tham khảo các tài liệu kỹ thuật và thương mại sẵn có. Đối với avermectin, ivermectin và abamectin, có thể tham khảo, ví dụ, tài liệu “Ivermectin and Abamectin”, 1989, của M.H. Fischer and H. Mrozik, William C. Campbell, được công bố bởi Springer Verlag., hoặc Albers-Schönberg et al. (1981), “Avermectins Structure Determination”, J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Đối với doramectin, “Veterinary Parasitology”, vol. 49, No. 1, July 1993, 5-15 có thể được kể đến. Đối với milbemyxin, có thể tham khảo, *không kể những tài liệu khác*, Davies H.G. et al., 1986, “Avermectins and Milbemycins”, Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, Patent Mỹ số 4,134,973 và EP 0 677 054, cả hai patent này đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cấu trúc của avermectin và milbemyxin có liên quan chặt chẽ với nhau, ví dụ, vì có cùng nhân lacton vòng lớn có 16 cạnh phức tạp. Avermectin dưới dạng sản phẩm tự nhiên đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,310,519 và hợp chất 22,23-đihydro avermectin đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 4,199,569. Cũng có thể kể đến Patent Mỹ số 4,468,390, 5,824,653, EP 0 007 812 A1, Patent Anh số 1 390 336, EP 0 002 916, và Patent Niu-zi-lân số 237 086, *không kể những patent khác*. Milbemyxin có trong tự nhiên được mô tả trong Patent Mỹ số 3,950,360 cũng như trong các tài liệu tham khảo khác nhau: “The Merck Index” 12<sup>th</sup> ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). Latidectin được mô tả trong tài liệu: “International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)”, *WHO Drug Information*, vol. 17, no. 4, pp. 263- 286, (2003). Các dẫn xuất bán tổng hợp của các nhóm hợp chất này là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 5,077,308, 4,859,657, 4,963,582, 4,855,317, 4,871,719, 4,874,749, 4,427,663, 4,310,519, 4,199,569, 5,055,596, 4,973,711, 4,978,677, 4,920,148 và EP 0 667 054, nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất abamectin, dimaectin, doramectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, latidectin, lepimectin, selamectin, milbemectin, milbemyxin D, milbemyxin A<sub>3</sub>, milbemyxin A<sub>4</sub>, milbemyxin oxim, moxictin hoặc nemaectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án khác, sáng

chế đề xuất chế phẩm thú y mềm dễ nhai chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số abamectin, emamectin, eprinomectin, ivermectin, doramectin hoặc selamectin, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo phương án tiếp theo khác, chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế có thể chứa lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất ivermectin, milbemectin, milbemycin oxim hoặc moxidectin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm dùng khu trú chứa fipronil và permethrin có thể chứa một nhóm hoạt chất còn được gọi là chất điều hòa sinh trưởng côn trùng (IGR). Các hợp chất thuộc nhóm này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và đại diện cho một loạt các nhóm hóa chất khác nhau. Tất cả các hợp chất này đều hoạt động bằng cách can thiệp vào quá trình phát triển hoặc sinh trưởng của côn trùng gây hại. Chất điều hòa sinh trưởng côn trùng được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 3,748,356, 3,818,047, 4,225,598, 4,798,837, 4,751,225, EP 0 179 022 hoặc U.K. 2 140 010 cũng như Patent Mỹ số 6,096,329 và 6,685,954 (nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất IGR tương tự với hormon vị thành niên hoặc có tác dụng điều biến các mức hormon vị thành niên ở côn trùng. Ví dụ về các chất tương tự hormon vị thành niên bao gồm azadiractin, diofenolan, fenoxycarb, hydropren, kinopren, metopren, pyriproxyfen, tetrahydroazadiractin và 4-clo-2(2-clo-2-metyl-propyl)-5-(6-iodo-3-pyridylmethoxy)pyridazin-3(2H)-on.

Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế chứa hợp chất IGR có tác dụng ức chế tổng hợp chitin. Các chất có tác dụng ức chế tổng hợp chitin bao gồm cloflumazuron, xyromazin, diflubenzuron, fluazuron, fluxyclozuron, flufenoxuron, hexaflumoron, lufenuron, tebufenozit, teflubenzuron, triflumoron, 1-(2,6-diflobenzoyl)-3-(2-flo-4-(triflometyl)phenylure, 1-(2,6-diflo-benzoyl)-3-(2-flo-4-(1,1,2,2-tetrafloetoxy)-phenylure và 1-(2,6-diflobenzoyl)-3-(2-flo-4-triflometyl)phenylure.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất diệt giun tròn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzimidazol, imidazothiazol, tetrahydropyrimidin và các hợp chất thuộc nhóm organophosphat. Theo một số phương án, benzimidazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, xyclobendazol, febantel, thiophanat và chất tương tự o,o-dimetyl của nó có thể được bao gồm trong chế phẩm.

Theo các phương án khác, chế phẩm có thể chứa các hợp chất imidazothiazol bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetramisol, levamisol và butamisol.

Theo các phương án tiếp theo khác, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hoạt chất tetrahydropyrimidin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrantel, oxantel, và morantel.

Các hoạt chất organophosphat thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, coumaphos, trichlorfon, haloxon, naftalofos và điclorvos, heptenophos, mevinphos, monocrotopho, TEPP, và tetraclovinphos.

Theo các phương án khác, chế phẩm có thể chứa các hợp chất diệt giun tròn phenothiazin, piperazin dưới dạng hợp chất trung tính và dưới dạng các muối khác nhau, diethylcarbamin, phenol như disophenol, arsenical như arsenamit, etanolamin như bephenium, thenium closylat, và methyridin; các thuốc nhuộm xyanin bao gồm pyrvinium clorua, pyrvinium pamoat và dithiazanin iotua; isothioxyanat bao gồm bitoscanat, suramin natri, phtalofyn, và các sản phẩm tự nhiên khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hygromyxin B,  $\alpha$ -santonin và axit kainic.

Theo các phương án khác, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các tác nhân diệt sán lá. Các tác nhân diệt sán lá thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, miracil như miracil D và mirasan; praziquantel, clonazepam và dẫn xuất 3-metyl của nó, oltipraz, lucanthone, hycanthone, oxamniquin, amoscanat, niridazol, nitroxylin, các hợp chất bisphenol khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bao gồm hexaclophen, bithionol, bithionol sulfoxit và menichlopholan; các hợp chất salicylanilide khác nhau bao gồm tribromsalan, oxyclozanide, clioxanide, rafoxanide, nitroxylin, brotianide, bromxanide và closantel; triclabendazol, diamfenetide, clorsulon, hetolin và emetine.

Có lợi nếu các hợp chất diệt sán dây cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế chứa, nhưng không chỉ giới hạn ở, arecolin dưới dạng các muối khác nhau, bunamidin, niclosamit, nitroscanat, paromomyxin, paromomyxin II, praziquantel và epsiprantel.

Theo các phương án tiếp theo khác, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa các hoạt chất khác có hiệu quả chống lại các ký sinh trùng thuộc động vật chân đốt. Các hoạt chất thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bromcyclen, clodan, DDT, endosulfan, lindan, metoxyclo, toxaphen, bromphos, bromphos-ethyl, carbophenothion, clofenvinphos, clopyrifos, crotoxyphos, cythioate, diazinon, dicloention, diemthoat, dioxathion, ethion, famphur, fenitrothion, fenthion, fospirate, iodo fenphos, malathion, naled, phosalon, phosmet, phoxim,

propetamphos, ronnel, stirofos, allethrin, xyhalothrin, xypermetrin, deltamethrin, fenvalerat, fluxythrinate, permethrin, phenothrin, pyrethrins, resmethrin, benzyl benzoat, cacbon disulfua, crotamiton, diflubenzuron, điphenylamin, disulfiram, isobornyl thioxyanato axetat, metopren, monosulfiram, pirenonylbutoxit, rotenon, triphenyltin axetat, triphenyltin hydroxit, deet, đimetyl phtalat, và các hợp chất 1,5a,6,9,9a,9b-hexahydro-4a(4H)-đibenzofurancarboxaldehyt (MGK-11), 2-(2-ethylhexyl)-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)đion (MGK-264), đipropyl-2,5-pyridindiacboxylat (MGK-326) và 2-(octylthio)etanol (MGK-874).

Theo phương án khác, tác nhân diệt ký sinh trùng có thể được bao gồm trong chế phẩm thú y mềm dễ nhai có thể là peptit hoặc protein có hoạt tính sinh học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đepsipeptit, hoạt động ở khớp thần kinh-cơ bằng cách kích thích thụ thể trước khớp thần kinh thuộc họ thụ thể secretin dẫn đến sự tê liệt và chết của ký sinh trùng. Theo một phương án của đepsipeptit, đepsipeptit là emodepsit (xem Wilson et al., *Parasitology*, Jan. 2003, 126(Pt 1):79-86).

Theo phương án khác, chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế có thể chứa hoạt chất diệt ký sinh trùng thuộc nhóm neonicotinoit. Neonicotinoit liên kết và ức chế thụ thể nicotinic axetylcholin đặc hiệu côn trùng. Theo một phương án, thuốc trừ côn trùng neonicotinoit có thể được bao gồm trong chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế là imidacloprit. Các tác nhân thuộc nhóm này được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 4,742,060 hoặc trong EP 0 892 060 (cả hai đều được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Theo phương án khác, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa nitenpyram, hoạt chất khác thuộc nhóm thuốc trừ dịch hại neonicotinoit. Việc dùng nitenpyram để phòng trừ bọ chét là đã được mô tả trong Patent Mỹ số 5,750,548, nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án khác của sáng chế, thuốc trừ côn trùng có thể được kết hợp với chế phẩm theo sáng chế là semicarbazone, như metaflumizon.

Theo phương án khác, có lợi nếu chế phẩm theo sáng chế có chứa một hoặc nhiều hợp chất isoxazolin khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hoạt chất này, có hiệu quả cao chống lại ngoại ký sinh trùng, là đã được mô tả trong US 7,964,204 và WO 2007/079162; US 2010/0254960 A1, US2011/0159107, US2012/0309620, US2012/0030841, US2010/0069247, WO 2007/125984, WO 2012/086462, US 8,318,757, US 2011/0144349, US 8,053,452; US 2010/0137612, US 2010/0254959, US 2011/152081, WO 2012/089623, WO 2012/089622, US 8,119,671; US 7,947,715; WO 2102/120135, WO 2012/107533, WO 2011/157748, US 2011/0245274, US 2011/0245239, US 2012/0232026, US 2012/0077765, US 2012/0035122, US 2011/0251247, WO 2011/154433, WO

2011/154434, US 2012/0238517, US 2011/0166193, WO 2011/104088, WO 2011/104087, WO 2011/104089, US 2012/015946, US 2009/0143410, WO 2007/123855 A2, US 2011/0118212, US7951828 & US7662972, US 2010/0137372 A1, US 2010/0179194 A2, US 2011/0086886 A2, US 2011/0059988 A1, US 2010/0179195 A1, US 7,897,630, U.S. 7,951,828; WO 2011/075591 và US 2011/0152312, và US 7,662,972, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo phương án khác của sáng chế, axit nodulisporic và các dẫn xuất của nó có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế. Các hợp chất này được dùng để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm khuẩn ở người và động vật và được mô tả, ví dụ, trong Patent Mỹ số 5,399,582, 5,962,499, 6,221,894 và 6,399,786, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Thuốc có thể chứa một hoặc nhiều dẫn xuất của axit nodulisporic đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất được mô tả trong tài liệu nêu trên.

Theo phương án khác, các hợp chất diệt giun sán thuộc nhóm amino axetonitril (AAD) như monepantel (ZOLVIX) và các hợp chất tương tự có thể được bổ sung vào chế phẩm theo sáng chế. Các hợp chất này được mô tả, ví dụ, trong US 7,084,280 của Ducray et al. (được đưa vào đây bằng cách viện dẫn); Sager et al., *Veterinary Parasitology*, 2009, 159, 49-54; Kaminsky et al., *Nature* vol. 452, 13 March 2008, 176-181.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các hợp chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino như các hợp chất được mô tả trong Patent Mỹ số 8,088,801 và US 2010/0125089 của Soll et al., nội dung của patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, và các dẫn xuất thioamit thuộc các hợp chất này, như được mô tả trong Patent Mỹ số 7,964,621 của Le Hir de Fallois, nội dung của patent này cũng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa các hợp chất paraherquamit và các dẫn xuất của các hợp chất này, bao gồm derquantel (xem Ostlind et al., *Research in Veterinary Science*, 1990, 48, 260-61; và Ostlind et al., *Medical and Veterinary Entomology*, 1997, 11, 407-408). Họ hợp chất paraherquamit là nhóm các hợp chất đã biết chứa nhân spirodioxepino indol có hoạt tính kháng một số ký sinh trùng (xem *Tett. Lett.* 1981, 22, 135; *J. Antibiotics* 1990, 43, 1380, and *J. Antibiotics* 1991, 44, 492). Ngoài ra, họ các hợp chất marcfortin có liên quan về mặt cấu trúc, như marcfortin A-C, cũng là đã biết và có thể được kết hợp với các chế phẩm theo sáng chế (xem *J. Chem. Soc. – Chem. Comm.* 1980, 601 và *Tet. Lett.* 1981, 22, 1977). Tham khảo thêm dẫn xuất paraherquamit có thể được tìm

thấy, ví dụ, trong WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432 và US 2010/0197624, Patent Mỹ số 5,703,078 và Patent Mỹ số 5,750,695, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm có thể chứa hoạt chất spinosyn được tạo ra bởi actinomycete *Saccharopolyspora spinosa* sống trong đất (xem, ví dụ Salgado V.L. and Sparks T.C., “*The Spinosyns: Chemistry, Biochemistry, Mode of Action, and Resistance*,” trong tài liệu: *Comprehensive Molecular Insect Science*, vol. 6, pp. 137-173, 2005) hoặc hoạt chất spinosoid bán tổng hợp. Spinosyns thường được gọi là yếu tố hoặc thành phần A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W, hoặc Y, và bất kỳ trong số các thành phần này, hoặc hỗn hợp của chúng, có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế. Hợp chất spinosyn có thể là hệ nhân ba vòng 5,6,5, được ngưng tụ thành lacton vòng lớn 12 cạnh, đường trung tính (rhamnoza), và đường amino (forosamin). Hợp chất spinosyn này và tự nhiên khác, bao gồm 21-butenyl spinosyn được tạo ra bởi *Saccharopolyspora pagona*, có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế, có thể được sản xuất thông qua quá trình lên men bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất spinosyn khác có thể được sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế đã được bộc lộ trong Patent Mỹ số 5,496,931; 5,670,364; 5,591,606; 5,571,901; 5,202,242; 5,767,253; 5,840,861; 5,670,486; 5,631,155 và 6,001,981, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Hợp chất spinosyn có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, spinosyn A, spinosyn D, spinosad, spinetoram, hoặc hỗn hợp của chúng. Spinosad là hỗn hợp của spinosyn A và spinosyn D, và spinetoram là hỗn hợp của 3'-etoxy-5,6-đihydro spinosyn J và 3'-etoxy spinosyn L.

Nói chung, hoạt chất bổ sung được bao gồm trong các thuốc dạng liều đơn vị theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 µg đến khoảng 1000 mg. Thông thường, hoạt chất có thể được bao gồm với lượng nằm trong khoảng từ 10 µg đến 500 mg, nằm trong khoảng từ 10 µg đến 400 mg, nằm trong khoảng từ 1 mg đến 300 mg, nằm trong khoảng từ 10 mg đến 200 mg hoặc nằm trong khoảng từ 10 mg đến 100 mg. Thông thường hơn, hoạt chất sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5 mg đến 50 mg trong chế phẩm theo sáng chế.

Nồng độ của (các) hoạt chất bổ sung trong chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01% đến 30% khối lượng tùy thuộc vào độ hiệu nghiệm của hoạt chất. Theo một số phương án đối với hoạt chất rất hiệu nghiệm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hoạt chất lacton vòng lớn, nồng độ của hoạt chất sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,01% đến 10% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,01% đến



0,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,1% đến 0,5% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,01% đến 0,1% khối lượng. Theo các phương án khác, nồng độ của hoạt chất sẽ thường nằm trong khoảng từ 0,1% đến 2% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 0,1% đến 1% khối lượng.

Theo các phương án khác, (các) hoạt chất bổ sung sẽ thường có mặt ở các nồng độ cao hơn để đạt được hiệu quả mong muốn. Theo một số phương án, hoạt chất sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 1% đến 30% khối lượng, nằm trong khoảng từ 1% đến 20% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 1% đến 15% khối lượng. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất sẽ có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 5% đến 20% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 5% đến 15% khối lượng trong chế phẩm.

Theo các phương án khác, nhau của sáng chế, hoạt chất bổ sung có thể được bao gồm trong chế phẩm để phân phối liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 50 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg thể trọng của động vật. Theo các phương án khác, hoạt chất sẽ thường có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng nằm trong khoảng từ 0,05 mg/kg đến 30 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 20 mg/kg. Theo các phương án khác, hoạt chất sẽ có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 50 mg/kg thể trọng của động vật.

Theo một số phương án của sáng chế, trong đó hoạt chất bổ sung là hoạt chất rất hiệu nghiệm như lacton vòng lớn hoặc các hợp chất hiệu nghiệm khác, hoạt chất sẽ có mặt với nồng độ để tạo ra liều lượng nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 5 mg/kg, nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 0,1 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,001 mg/kg đến 0,01 mg/kg. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất có mặt với lượng đủ để phân phối liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 2 mg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg thể trọng của động vật. Theo các phương án tiếp theo khác, hoạt chất bổ sung có thể có mặt với lượng để phân phối liều lượng nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 200 µg/kg hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 1 mg/kg thể trọng động vật.

#### Các phương pháp và cách dùng

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng trừ nhiễm ký sinh trùng ở động vật. Phương pháp bao gồm việc cho động vật dùng lượng hữu hiệu của chế phẩm được nêu trong bản mô tả này. Ngạc nhiên là, đã phát hiện ra và như được mô tả ở đây rằng ở các nồng độ cụ thể, fipronil và permethrin có hoạt tính xua đuổi kháng ruồi chuồng gia súc cao bất ngờ. Theo một

phương án, các chế phẩm theo sáng chế chứa hỗn hợp của fipronil và permethrin có hiệu quả xua đuổi cao hơn bất ngờ đối với ruồi chuồng gia súc so với chế phẩm chỉ chứa permethrin ở cùng nồng độ được cho dùng để phân phối liều lượng này. Hiệu quả xua đuổi cao quan sát được là bất ngờ vì fipronil, mặc dù là một thuốc trừ côn trùng rất hiệu nghiệm tác nhân, nhưng vẫn chưa biết là có hiệu quả xua đuổi đối với ngoại ký sinh trùng. Do đó, sáng chế cũng mô tả phương pháp đối phó với việc nhiễm ký sinh trùng gây hại thuộc loài ruồi, kể cả ruồi chuồng gia súc (*Stomoxys calcitrans*) và ruồi hút máu (*Haematobia irritans*), không kể các loài ruồi khác.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng và các phương pháp để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm ký sinh trùng gây hại bao gồm các loài thuộc bộ Anoplura, ví dụ, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Solenopotes* spp., *Pediculus* spp., *Pthirus* spp.; thuộc bộ Mallophaga, ví dụ, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Eomenacanthus* spp., *Menacanthus* spp., *Trichodectes* spp., *Felicola* spp., *Damalinea* spp., *Bovicola* spp.; thuộc bộ Diptera, suborder Brachycera, ví dụ, *Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp., *Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Gasterophilus* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.; thuộc bộ Diptera, suborder Nematocera, ví dụ, *Culex* spp., *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culicoides* spp., *Phlebotomus* spp., *Simulium* spp.; thuộc bộ Siphonaptera, ví dụ, *Ctenoxephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.; thuộc bộ Metastigmata, ví dụ, *Hyalomma* spp., *Rhipixephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Otobius* spp.; thuộc bộ Mesostigmata, ví dụ, *Dermanyssus* spp., *Ornithonyssus* spp., *Pneumonyssus* spp.; thuộc bộ Prostigmata, ví dụ, *Cheyletiella* spp., *Psorergates* spp., *Myobia* spp., *Demodex* spp., *Neotrombicula* spp.; thuộc bộ Astigmata, ví dụ, *Acarus* spp., *Myocoptes* spp., *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Otodectes* spp., *Sarcoptes* spp., *Notoedres* spp., *Knemidocoptes* spp., *Neoknemidocoptes* spp., *Cytodites* spp., *Laminosioptes* spp.; và bộ chét (Siphonaptera, ví dụ, *Ctenoxephalides* spp., *Echidnophaga* spp., *Ceratophyllus* spp., *Pulex* spp.), ve bét (*Hyalomma* spp., *Rhipixephalus* spp., *Boophilus* spp., *Amblyomma* spp., *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ixodes* spp., *Argas* spp., *Ornithodoros* spp., *Otobius* spp.) và thuộc bộ Diptera nêu trên (*Chrysops* spp., *Tabanus* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Muscina* spp., *Haematobosca* spp., *Haematobia* spp.,

*Stomoxys* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Lucilia* spp., *Calliphora* spp., *Auchmeromyia* spp., *Cordylobia* spp., *Cochliomyia* spp., *Chrysomyia* spp., *Sarcophaga* spp., *Gasterophilus* spp., *Oedemagena* spp., *Hypoderma* spp., *Oestrus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Melophagus* spp., *Hippobosca* spp.).

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp làm sạch lông và da của động vật bằng cách loại bỏ các ký sinh trùng có mặt và chất thải và chất bài tiết của chúng và cho động vật dùng chế phẩm như được nêu trong bản mô tả này. Động vật được xử lý như vậy có bộ lông bắt mắt hơn và làm cho người sờ cảm thấy thích thú hơn.

Thuật ngữ “động vật” như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ động vật có vú bất kỳ hoặc chim. Cụ thể, gia súc, cừu, ngựa, lợn, gà, và chó sẽ được hưởng lợi từ việc dùng các chế phẩm theo sáng chế vì chúng có thể bị nhiễm các ký sinh trùng mà được kiểm soát một cách hiệu quả bằng các chế phẩm. Các động vật hữu ích và nhân giống bao gồm các động vật có vú, như, ví dụ, gia súc, ngựa, ngựa vằn, cừu, lợn, dê, lạc đà, bò Tây Tạng, trâu nước, lừa, hươu, nai, các loài gặm nhấm, các động vật có bộ lông đẹp, như, ví dụ, chồn, sóc sin-sin, gấu trúc, chim, như, ví dụ, gà, gà, ngỗng, gà tây, chum cun cút và vịt. Các động vật nuôi trong gia đình bao gồm chó, và đặc biệt là nhằm mục đích để xử lý chó.

Các phương pháp khác nhau để bào chế các chế phẩm diệt ký sinh trùng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các dạng bào chế này bao gồm thuốc dùng qua đường miệng, chất bổ sung vào thức ăn, bột, các dung dịch dùng cho da (xoa hoặc chấm lên da), dạng xịt, dạng tưới ướt lông, dạng ngâm, dạng tắm gội, dạng phun, bột, dạng mỡ, dạng xoa bóp và kem bôi.

Đặc biệt được quan tâm là các chế phẩm dùng khu trú chứa hoạt chất diệt ký sinh trùng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này dưới dạng các chế phẩm chấm lên da hoặc xoa lên da. Mỗi loại chế phẩm có các đặc tính riêng biệt. Ví dụ, các dung dịch xoa lên da chứa dẫn xuất 1-N-phenylpyrazol, như fipronil, là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong, ví dụ, Patent Mỹ số 6,010,710, Patent Mỹ số 6,413,542, Patent Mỹ số 6,001,384 và Patent Mỹ số 6,413,542. Các chế phẩm chấm lên da là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để phân phối khu trú một số chất kháng ký sinh trùng có các đặc tính lý hóa cần thiết lên một diện tích giới hạn của vật chủ. Ví dụ, Patent Mỹ số 5,045,536 đã được mô tả các chế phẩm như vậy để trừ ngoại ký sinh trùng. Các chế phẩm chấm lên da khác được mô tả trong Patent Mỹ số 6,426,333 và Patent Mỹ số 6,482,425. Toàn bộ nội dung của các patent này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 10% khối lượng; permethrin

với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon này có mặt theo tỷ lệ giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da là nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Theo phương án khác, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa fipronil với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; permethrin với lượng ít nhất khoảng 40% khối lượng; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Theo một phương án, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa ít nhất khoảng 5% khối lượng fipronil; ít nhất khoảng 40% khối lượng permethrin; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5 hoặc khoảng 1:25 đến 1:3,0, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Theo phương án tiếp theo khác, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 15% khối lượng; permethrin với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 55% khối lượng; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Theo phương án tiếp theo khác, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 15% khối lượng; permethrin với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 55% khối lượng; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidôn, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidôn này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0 hoặc khoảng 1:2,5 đến 1:3,5, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Theo phương án khác, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 10% khối lượng; nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 50% khối lượng permethrin; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidôn, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidôn này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Theo phương án khác, chế phẩm ở dạng bào chế chấm lên da chứa fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 10% khối lượng; permethrin với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 50% khối lượng; và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidôn, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và N-metyl pyrrolidôn này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5 hoặc khoảng 1:2,5 đến 1:3,0, và trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 0,5 mL đến 10 mL. Theo phương án khác, thể tích của chế phẩm chấm lên da nằm trong khoảng từ 1 mL đến 6 mL.

Chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế có thể được cho dùng theo một số cách. Việc cho dùng bao gồm việc cho lông và/hoặc da của động vật này tiếp xúc với chế phẩm nêu trên. Theo một phương án, chế phẩm là chế phẩm chấm lên da hoặc xoa lên da. Các chế phẩm này được đưa lên lưng động vật, dọc theo sống lưng đối với chế phẩm xoa lên da hoặc tại một hoặc hai điểm trên lưng đối với sản phẩm chấm lên da. Theo một phương án, chế phẩm sẽ được cho động vật dùng trên vùng tập trung cao của động vật, tốt hơn là giữa các nách hoặc cánh. Theo

phương án khác, vùng tập trung này có diện tích bề mặt nhỏ hơn  $10 \text{ cm}^2$ , nhất là từ  $5$  đến  $10 \text{ cm}^2$ . Việc cho tiếp xúc hoặc đưa lên có thể được tiến hành để phòng bệnh và lần điều trị bệnh.

Việc cho dùng các chế phẩm có thể là theo từng đợt và có thể được cho dùng hằng ngày, hằng tuần, hằng hai tuần, hằng tháng, hằng hai tháng, hằng quý, hoặc thậm chí trong khoảng thời gian dài hơn. Khoảng thời gian giữa các lần điều trị phụ thuộc vào các yếu tố như ký sinh trùng đích, mức độ nhiễm, loại động vật có vú hoặc chim được xử lý và môi trường cư trú của nó. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể xác định được thời gian dùng cụ thể đối với trường hợp cụ thể. Các phương pháp này có tác dụng phòng trừ lâu dài vĩnh cửu ký sinh trùng trong môi trường trong đó động vật phải chịu áp lực mạnh của ký sinh trùng khi việc cho dùng ở tần suất thấp hơn nhiều so với việc dùng hằng ngày trong trường hợp này. Ví dụ, theo một phương án, việc xử lý theo sáng chế sẽ được tiến hành hằng tháng trên động vật có vú như chó.

Theo một số phương án, các chế phẩm lỏng theo sáng chế là thích hợp đối với việc dùng bằng cách phun xịt, trong đó việc dùng bằng cách phun xịt có thể được tiến hành, ví dụ, bằng cách phun bằng bom hoặc phun sol khí (phun áp lực). Để chỉ dẫn cụ thể, các chế phẩm cũng có thể được sử dụng sau khi pha loãng với nước để làm chế phẩm nhúng; trong trường hợp này, chế phẩm nên chứa các chất phụ gia nhũ hoá. Theo một phương án, các chế phẩm được cho dùng dưới dạng các chế phẩm xoa lên da và chấm lên da. Việc cho dùng bằng cách chấm lên da là đặc biệt được ưu tiên. Các chế phẩm theo sáng chế khác biệt bởi độ tương hợp mỹ mãn của chúng với các pipet làm bằng chất dẻo “đơn liều” thông thường và bởi độ ổn định lưu giữ của chúng ở các khu vực có khí hậu khác nhau. Chúng có độ nhớt thấp và có thể được áp dụng một cách dễ dàng.

Các chế phẩm lỏng theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách trộn các lượng thích hợp của các thành phần với nhau bằng cách sử dụng, ví dụ, các thùng khuấy thông thường hoặc các dụng cụ thích hợp khác. Nếu cần, các thành phần này cũng có thể được tiến hành trong môi trường bảo vệ hoặc bằng các phương pháp khác để loại trừ oxy. Các chế phẩm chấm lên da có thể được bào chế bằng cách hoà tan các hoạt chất trong chất dẫn thuốc được dùng hoặc dùng được trong thú y. Theo cách khác, chế phẩm chấm lên da có thể được bào chế bằng cách bao nang hoạt chất để để lại dư lượng tác nhân điều trị trên bề mặt của động vật. Các chế phẩm này sẽ thay đổi theo khối lượng của tác nhân điều trị khi kết hợp tùy thuộc vào các loài động vật chủ cần được xử lý, mức độ nghiêm trọng và loại nhiễm ký sinh trùng và thể trọng của vật chủ.

Theo một số phương án, chế phẩm theo sáng chế không chứa các chất rắn hữu hình và là trong suốt, nhưng không nhất thiết phải trong suốt như nước, các dung dịch chứa lượng có tác dụng hiệp đồng nêu trên của fipronil và permethrin đã được hòa tan hoàn toàn trong đó. Hệ dung môi hai-thành phần này đảm bảo được các đối tượng không bị kết tinh trên lông và duy trì được vẻ đẹp bên ngoài của lông, mà không làm lông bị dính bết, mặc dù hoạt chất có mặt ở nồng độ cao trong chế phẩm.

Theo một số phương án, các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa chất có tác dụng hiệp đồng. Trong bản mô tả này, chất có tác dụng hiệp đồng là các hợp chất mà dưới dạng riêng phần của chúng thì không có hoạt tính mong muốn, nhưng khi dưới dạng các thành phần trộn lẫn, thì lại làm tăng hoạt tính của các hoạt chất. Để làm ví dụ, có thể kể đến piperonyl butoxit, MGK264, verbutin, S,S,S-tributyl phosphorotrithioat.

Mặc dù không bắt buộc, nhưng các chế phẩm có thể còn chứa chất tăng cường độ ổn định. "Chất tăng cường độ ổn định" là hợp chất có tác dụng tăng cường độ ổn định của hoạt chất so với khi không có chất tăng cường độ ổn định. Ví dụ về các chất tăng cường độ ổn định bao gồm glyxerol formal và polyetylen glycol (ví dụ, PEG 200). Các chất tăng cường độ ổn định khác là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo các phương án cụ thể, lượng nhỏ glyxerol formal, ví dụ, 5% hoặc nhỏ hơn, có thể được bổ sung. Theo một số phương án, có thể bổ sung PEG 200 vào các chế phẩm theo sáng chế để hỗ trợ cho việc tăng cường độ ổn định và khả năng hòa tan của glyxerol formal.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp chuẩn độ lượng chất tăng cường độ ổn định được bổ sung vào các chế phẩm theo sáng chế. Ví dụ, theo các phương án trong đó chất tăng cường độ ổn định là glyxerol formal, lượng glyxerol formal có thể được chuẩn độ, sao cho độ ổn định tối ưu của chế phẩm chứa fipronil và permethrin đạt được theo cách bào chế này. Lượng chất tăng cường độ ổn định có mặt trong chế phẩm theo sáng chế có thể là thấp, như khoảng 5% khối lượng/thể tích hoặc nhỏ hơn (ví dụ, 1,5% khối lượng/thể tích). Theo các phương án khác, chất tăng cường độ ổn định sẽ có mặt với lượng nằm trong khoảng 5-25% khối lượng/thể tích, như, ví dụ, 15% khối lượng/thể tích.

Theo một số phương án, các dung dịch theo sáng chế là ở dạng dầu, ngoài glycol etc, có thể chứa chất pha loãng hoặc chất dẫn thuốc và cả dung môi (dung môi hữu cơ) đối với (các) hoạt chất. Tuy nhiên, do hệ dung môi hai-thành phần được nêu trong bản mô tả này có khả năng hòa tan cả permethrin lẫn fipronil, nên thích hợp nếu việc sử dụng thêm các chất tăng cường độ tan sẽ ở mức tối thiểu.

Ngoài ra, mặc dù không bắt buộc, nhưng nếu muốn, chất ức chế kết tinh có thể được sử dụng trong thuốc. Các chất ức chế kết tinh là: polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, copolyme của vinyl axetat và của vinylpyrrolidon, polyetylen glycol, rượu benzylic, manitol, glyxerol, sorbitol hoặc các este của sorbitan đã được polyoxyetyl hóa; lexitin hoặc natri carboxymetyl xenluloza; hoặc các dẫn xuất acrylic, như metacrylat và các chất khác, chất hoạt động bề mặt anion, như alkaline stearat, cụ thể natri, kali hoặc amoni stearat; canxi stearat hoặc trietanolamin stearat; natri abietat; alkyl sulphat, cụ thể natri lauryl sulphat và natri xetyl sulphat; natri dodecylbenzensulphonat hoặc natri dioctyl sulphosuccinat; hoặc các axit béo, cụ thể các chất thu được từ dầu dừa, chất hoạt động bề mặt cation, như các muối amoni bậc bốn tan trong nước có công thức  $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ , trong đó các gốc  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  và  $R''''$  là các gốc hydrocarbon tùy ý được hydroxyl hóa giống hoặc khác nhau và  $Y^-$  là anion của axit mạnh, như các anion halogenua, sulphat và sulphonat; xetyltrimetylamonium bromua là một trong số các chất hoạt động bề mặt cation có thể được sử dụng, các muối amin có công thức  $N^+HR'R''R'''Y^-$ , trong đó các gốc  $R'$ ,  $R''$ , và  $R'''$  là các gốc hydrocarbon tùy ý được hydroxyl hóa giống hoặc khác nhau và  $Y^-$  là như được xác định trên đây; octadecylamin hydroclorua là một trong số các chất hoạt động bề mặt cation có thể được sử dụng, các chất hoạt động bề mặt không ion, như các este của sorbitan tùy ý đã được polyoxyetyl hóa, cụ thể Polysorbat 80, hoặc các ete alkyl đã được polyoxyetyl hóa; polyetylen glycol stearat, các dẫn xuất của dầu thầu dầu đã được polyoxyetyl hóa, các este polyglyxerol, các rượu béo đã được polyoxyetyl hóa, các axit béo đã được polyoxyetyl hóa hoặc các copolyme của etylen oxit và của propylen oxit, các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính, như các hợp chất lauryl được thể của betain, hoặc hỗn hợp của ít nhất là hai trong số các hợp chất nêu trên.

Một cặp chất ức chế kết tinh có thể được sử dụng. Các cặp như vậy bao gồm, ví dụ, sự kết hợp của chất tạo màng thuộc loại polyme và chất hoạt động bề mặt. Cụ thể, các chất này sẽ được chọn từ các hợp chất nêu trên làm chất ức chế kết tinh. Theo một số phương án của sáng chế, chất tạo màng thuộc loại polyme bao gồm các loại khác nhau của polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyllic, polyetylen glycol và các copolyme của vinyl axetat và vinylpyrrolidon. Theo một phương án, chất hoạt động bề mặt bao gồm các chất từ các chất hoạt động bề mặt không ion, bao gồm các este của sorbitan đã được polyoxyetyl hóa và các dẫn xuất của dầu thầu dầu đã được polyoxyetyl hóa, và cụ thể các loại khác nhau của polysorbat, ví dụ Polysorbat 80.



Cụ thể, chất tạo màng và chất hoạt động bề mặt có thể được kết hợp với các lượng gần bằng hoặc bằng trong giới hạn tổng lượng của chất ức chế kết tinh đã được nêu trong bản mô tả này.

Các dung môi hữu cơ lựa chọn khác hoặc bổ sung có thể được sử dụng trong sáng chế bao gồm axetyltributyl xitrat, các este của axit béo như dimetyl este, diisobutyl adipat, axeton, axetonitril, rượu benzylic, butyl diglycol, dimetylaxetamid, dimetylformamid, dimetylsulfoxit (DMSO), dietyl sebacat, dimetyl isosorbit, dipropylen glycol n-butyl ete, etanol, isopropanol, metanol, etylen glycol monoetyl ete, etylen glycol monometyl ete, monometylaxetamid, dipropylen glycol monometyl ete, polyoxyetylen glycol lỏng, propylen glycol, 2-pyrrolidon, etylen glycol; các este glycol bao gồm etylen glycol monoetyl ete axetat, etylen glycol monobutyl ete axetat, etylen glycol monometyl ete axetat, và các chất tương tự; và dietyl phtalat, hoặc hỗn hợp của ít nhất là hai trong số các dung môi này.

Ngoài ra, có thể kể đến, cụ thể các thành phần có thể khác như các dầu thực vật: dầu đậu tương, dầu lạc, dầu thầu dầu, dầu ngũ cốc, dầu bông, dầu ôliu, dầu hạt nho, dầu hướng dương, v.v.; các dầu khoáng như vazolin, parafin, silicon, v.v.; hydrocacbon béo hoặc vòng hoặc theo cách khác, ví dụ, triglyxerit mạch trung bình (cụ thể, từ C8 đến C12).

Chất làm mềm và/hoặc chất phân tán và/hoặc tạo màng có thể còn được bổ sung, các chất này được chọn, cụ thể, từ: polyvinylpyrrolidon, rượu polyvinyl, các copolyme của vinyl axetat và vinylpyrrolidon, polyetylen glycol, rượu benzylic, manitol, glyxerol, sorbitol, este sorbitan đã được polyoxyetyl hóa; lexitin, natri carboxymetylxenluloza, các dầu silicon, các dầu polydiorganosiloxan, cụ thể các dầu polydimetylsiloxan (PDMS), ví dụ các dầu chứa các nhóm chức silanol, hoặc dầu 45V2, chất hoạt động bề mặt anion như alkin stearat, cụ thể natri, kali hoặc amoni stearat; canxi stearat, trietanolamin stearat; natri abietat; alkyl sulphat, cụ thể natri lauryl sulphat và natri xetyl sulphat; natri đodexylbenzensulphonat, natri dioctylsulphosuccinat; các axit béo, cụ thể các axit thu được từ dầu dừa, các chất hoạt động bề mặt cation như các muối amoni bậc bốn tan trong nước có công thức  $N^+R'R''R'''R''''$ ,  $Y^-$  trong đó các gốc  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  và  $R''''$  là các gốc hydrocacbon tùy ý được hydroxyl hóa và  $Y^-$  là anion của axit mạnh như các anion halogenua, sulphat và sulphonat; xetyltrimetylamon bromua là trong số các chất hoạt động bề mặt cation có thể được sử dụng, các muối amin có công thức  $N^+HR''R'''R''''$ ,  $Y^-$  trong đó các gốc  $R''$ ,  $R'''$  và  $R''''$  là gốc hydrocacbon tùy ý được hydroxyl hóa và  $Y^-$  là như được xác định trên đây; octadexylamin hydroclorua là trong số các chất hoạt động bề mặt

cation có thể được sử dụng, chất hoạt động bề mặt không ion như este sorbitan, tùy ý được polyoxyetyl hóa, cụ thể polysorbat 80, các alkyl ete đã được polyoxyetyl hóa; các rượu béo polyoxypropylated như polyoxypropylen-styrol ete; polyetylen glycol stearat, các dẫn xuất của dầu thầu dầu đã được polyoxyetyl hóa, các este polyglyxerol, các rượu béo đã được polyoxyetyl hóa, các axit béo đã được polyoxyetyl hóa, các copolyme của etylen oxit và propylen oxit, các chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như các hợp chất lauryl của betain được thể; hoặc hỗn hợp của ít nhất hai trong số các chất này. Chất làm mềm có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10%, cụ thể nằm trong khoảng từ 0,25 đến 5% thể tích.

Theo một số phương án, chất mang lỏng sẽ chứa dung môi hữu cơ và tùy ý đồng dung môi hữu cơ. Theo một phương án, dung môi hữu cơ cho chất dẫn thuốc dạng chất mang lỏng sẽ có hằng số điện môi nằm trong khoảng từ 10 đến khoảng 35. Theo phương án khác, dung môi hữu cơ sẽ có hằng số điện môi nằm trong khoảng từ 20 đến khoảng 30, hàm lượng của dung môi này trong chế phẩm toàn phần là phần còn lại để đạt 100% chế phẩm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết cách chọn dung môi thích hợp dựa trên các thông số này.

Theo một số phương án, đồng dung môi hữu cơ cho chất dẫn thuốc dạng chất mang lỏng sẽ có điểm sôi nhỏ hơn khoảng 100° C. Theo phương án khác, đồng dung môi hữu cơ sẽ có điểm sôi nhỏ hơn khoảng 80° C, và sẽ có hằng số điện môi nằm trong khoảng từ 10 đến khoảng 40. Theo phương án tiếp theo khác, đồng dung môi hữu cơ sẽ có hằng số điện môi nằm trong khoảng từ 20 đến khoảng 30. Có lợi nếu đồng dung môi có thể có mặt trong chế phẩm theo tỷ lệ khối lượng so với dung môi nằm trong khoảng từ 1/15 đến khoảng 1/2. Theo một phương án, đồng dung môi sẽ là chất dễ bay hơi để đóng vai trò, cụ thể làm chất xúc tiến làm khô và có thể trộn lẫn với nước và/hoặc với dung môi. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng biết cách chọn dung môi thích hợp dựa trên các thông số này.

Dung môi hữu cơ cho chất mang lỏng bao gồm dung môi hữu cơ thường chấp nhận được đã biết trong lĩnh vực bào chế. Các dung môi này có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu Remington Pharmaceutical Science, 16th Edition (1986). Các dung môi này bao gồm, ví dụ, axeton, etyl axetat, metanol, etanol, isopropanol, dimetylformamit hoặc điclorometan. Các dung môi thích hợp để dùng khu trú là được ưu tiên.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hệ dung môi chứa A) NMP và B) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính, trong đó

N-metyl pyrrolidon và glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8, trong đó được hoà tan trong hệ dung môi là hai hoạt chất được chọn từ N-arylpirazol và pyrethroit. Theo một phương án như vậy, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa, pyrethroit với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng; N-arylpirazol với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 10% khối lượng; và A) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và B) NMP, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa pyrethroit với nồng độ ít nhất là khoảng 40% khối lượng; N-arylpirazol với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; và A) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và B) NMP, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc khoảng 1:2,0 đến 1:3,5.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa pyrethroit với nồng độ ít nhất là khoảng 40% khối lượng; N-arylpirazol với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; và A) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và B) NMP, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa pyrethroit với nồng độ ít nhất là khoảng 40% khối lượng; N-arylpirazol với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; và A) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và B) NMP, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5.

Theo phương án khác, chế phẩm chứa pyrethroit với nồng độ ít nhất là khoảng 40% khối lượng; N-arylpirazol với lượng ít nhất khoảng 5% khối lượng; và A) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và B) NMP, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung

tính và NMP có mặt theo tỷ lệ giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0.

Theo các khía cạnh cụ thể của phương án này, sáng chế đề cập đến chế phẩm trừ dịch hại chứa: N-arylpirazol với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng; pyrethroit với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng; A) glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính, và B) NMP, trong đó glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính, và NMP này có mặt với lượng theo tỷ lệ khối lượng giữa glycol, glycol ete, este glycol, este của axit béo hoặc dầu trung tính và NMP nằm trong khoảng từ 1:1,8 đến 1:2,8 hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5, nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0, nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5 hoặc nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0; và tùy ý chất chống oxy hóa.

Nồng độ hữu dụng của N-arylpirazol trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng. Theo phương án khác, nồng độ của N-arylpirazol nằm trong khoảng từ 3% khối lượng đến 10% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 4% khối lượng đến 8% khối lượng. Theo phương án tiếp theo khác, nồng độ của N-arylpirazol nằm trong khoảng 6% khối lượng.

Nồng độ hữu dụng của pyrethroit trong chế phẩm theo sáng chế nằm trong khoảng từ 35% khối lượng đến 50% khối lượng. Theo phương án khác, pyrethroit có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 48% khối lượng. Theo phương án tiếp theo khác, nồng độ của pyrethroit nằm trong khoảng từ 42% khối lượng đến 47% khối lượng. Theo phương án khác, nồng độ của pyrethroit trong chế phẩm nằm trong khoảng từ 45% khối lượng.

Các hợp chất N-Arylpirazol và các hoạt chất diệt ký sinh trùng và trừ ve bét của chúng là đã biết qua US 20060014802 A1, W02005090313 A1, FR2834288 A1, W09828277, US6069157, WO0031043, DE19824487, WO9804530, WO9962903, EP0933363, EP0911329, WO9856767, US5814652, WO9845274, WO9840359, WO9828279, WO9828278, DE19650197, WO9824767, EP0846686, EP0839809, WO9728126, EP0780378, GB2308365, US5629335, WO9639389, US5556873, EP0659745, US5321040, EP0511845, và EP0234119, EP0295117, và WO 98/24769. Toàn bộ nội dung của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Pyrethroit cũng có phổ tác dụng diệt ký sinh trùng tương đối rộng, và một số đại diện cũng có thể có tác dụng trừ ve bét tốt. Như được bàn luận trên đây, các đặc tính lý hóa khác nhau của các chất này được sử dụng cần có cách thức bào chế đặc biệt. Tuy nhiên, hệ dung môi được nêu trong bản mô tả này đã cho thấy có khả năng hòa tan permethrin kết hợp với fipronil ở nồng độ cao.

Theo một số phương án, các chế phẩm chứa hỗn hợp của N-arylpyrazol và pyrethroit có thể chứa một hoặc nhiều loại xyanopyrethroit (ví dụ flumethrin), pyrethroit loại-1 (ví dụ, permethrin) hoặc pyrethroit không este (etofenprox). Theo các phương án khác, chế phẩm có thể chứa một hoặc nhiều trong số pyrethroit  $\alpha$ -xanopyrethroit (ví dụ,  $\alpha$ -xypermetrin, xyfluthrin, beta-xyfluthrin, xyhalothrin, xypermetrin,  $\delta$ eltamethrin, fenvalerat, fluxythrinat, flumethrin, tau-fluvalinat); pyrethroit loại-1 (ví dụ, allethrin, bioallethrin, permethrin, phenothrin, resmethrin, tetramethrin, transfluthrin); và pyrethroit không este (ví dụ, etofenprox, halfenprox, silafluofen).

Ngoài ra, cũng có thể sử dụng các hoạt chất dưới dạng các solvat của chúng, cụ thể hydrat. Cần phải hiểu rằng solvat bao gồm cả solvat, cụ thể hydrat, của chính các hoạt chất và solvat, cụ thể hydrat, của các muối của chúng.

Cũng được dự định trong sáng chế là các muối axit hoặc bazơ được dùng hoặc dùng được trong thú y của các hoạt chất được nêu trong bản mô tả này, nếu có. Thuật ngữ "axit" dự định bao gồm tất cả các axit vô cơ hoặc hữu cơ được dùng hoặc dùng được trong thú y. Các axit vô cơ bao gồm các axit vô cơ như các axit hydrohalic, như các axit bromhydric và clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit nitric. Các axit hữu cơ bao gồm tất cả carboxylic béo, vòng béo và thơm, axit dicarboxylic, axit tricarboxylic, và các axit béo được dùng hoặc dùng được trong thú y axit. Các axit được ưu tiên là axit carboxylic béo mạch thẳng mạch hoặc mạch nhánh, bão hoà hoặc không bão hoà có 1-20 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng halogen hoặc bằng nhóm hydroxyl, hoặc axit carboxylic thơm có 6-12 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các axit như vậy là axit axetic, axit cacbonic, axit formic, axit fumaric, axit axetic, axit propionic, axit isopropionic, axit valeric, axit  $\alpha$ -hydroxy, như axit glycolic và axit lactic, axit cloaxetic, axit benzoic, axit metan sulfonic, và axit salixylic. Ví dụ về axit dicarboxylic bao gồm axit oxalic, axit malic, axit succinic, axit tartaric và axit maleic. Ví dụ về axit tricarboxylic là axit citric. Các axit béo bao gồm tất cả các axit carboxylic béo hoặc thơm bão hoà hoặc không bão hoà có 4 đến 24 nguyên tử cacbon được dùng hoặc dùng được trong thú y. Các ví dụ về các axit này bao gồm axit butyric, axit isobutyric, axit sec-butyric, axit lauric, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, axit linoleic, axit linolenic, và axit phenylsteric. Các axit khác bao gồm axit gluconic, axit glycoheptonic, axit lactobionic, axit metansulphonic, axit 4-toluensulphonic, axit galacturonic, axit embonic, axit glutamic hoặc axit aspartic.

Thuật ngữ "bazơ" được dự định bao gồm tất cả các bazơ vô cơ hoặc hữu cơ được dùng hoặc dùng được trong thú y. Các bazơ như vậy bao gồm, ví dụ, các muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, như các muối lithi, natri, kali, magie

hoặc canxi. Các bazơ hữu cơ bao gồm các muối amin hydrocarbyl và dị vòng nói chung, bao gồm, ví dụ, các muối morpholin và piperidin.

Theo một phương án, chất mang lỏng cũng có thể bao gồm vi nhũ tương. Vi nhũ tương cũng rất thích hợp làm chất dẫn thuốc dạng chất mang lỏng. Vi nhũ tương là hệ bậc bốn chứa pha nước, pha dầu, chất hoạt động bề mặt và chất đồng hoạt động bề mặt. Chúng có thể là các chất lỏng nửa trong suốt và đẳng hướng.

Vi nhũ tương bao gồm các thể phân tán ổn định của pha nước dưới dạng các vi giọt trong pha dầu hoặc ngược lại là của pha dầu dưới dạng vi giọt trong pha nước. Kích thước của các vi giọt này là nhỏ hơn 200 nm (từ 1000 đến 100,000 nm đối với nhũ tương). Mạng phân cách được hợp thành bởi sự xen kẽ của các phân tử có hoạt tính bề mặt (SA) và có đồng hoạt tính bề mặt (Co-SA), mà bằng cách giảm sức căng bề mặt, sẽ cho phép tự tạo ra vi nhũ tương.

Cụ thể, pha dầu có thể được tạo ra từ dầu khoáng hoặc dầu thực vật, từ glyxerit polyglycosyl hoá không bão hoà hoặc từ triglyxerit, hoặc theo cách khác từ hỗn hợp của các hợp chất này. Pha dầu có thể chứa triglyxerit bao gồm triglyxerit mạch trung bình, ví dụ caprylic/capric triglyxerit có 8-10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, pha dầu sẽ có mặt, cụ thể, với nồng độ nằm trong khoảng từ 2 đến 15%, nằm trong khoảng từ 7 đến khoảng 10%, hoặc nằm trong khoảng từ 8 đến 9% thể tích của vi nhũ tương.

Theo một số phương án, pha nước bao gồm, ví dụ nước hoặc các dẫn xuất glycol, như propylen glycol, glycol ete, polyetylen glycol hoặc glyxerol. Propylen glycol, dietylen glycol monoetyl ete và đipropylen glycol monoetyl ete là được đặc biệt ưu tiên. Nói chung, pha nước sẽ có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1 đến 4% thể tích trong vi nhũ tương.

Chất hoạt động bề mặt dùng cho vi nhũ tương bao gồm dietylen glycol monoetyl ete, đipropylen glycol monometyl ete, glyxerit có 8-10 nguyên tử cacbon được polyglycol hóa hoặc polyglyxeryl-6 dioleat. Ngoài các chất hoạt động bề mặt này, chất đồng hoạt động bề mặt bao gồm các rượu mạch ngắn, như etanol và propanol.

Một số hợp chất là phổ biến cho ba thành phần nêu trên, ví dụ, pha nước, chất hoạt động bề mặt và chất đồng hoạt động bề mặt. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể sử dụng các hợp chất khác nhau đối với mỗi thành phần trong cùng một chế phẩm.

Theo một phương án, tỷ lệ giữa chất đồng hoạt động bề mặt và chất hoạt động bề mặt sẽ nằm trong khoảng từ 1/7 đến khoảng 1/2. Theo phương án khác, nồng độ của chất hoạt động bề mặt sẽ nằm trong khoảng từ 25 đến 75% thể

tích/thể tích và nồng độ của chất đồng hoạt động bề mặt sẽ nằm trong khoảng từ 10 đến 55% thể tích/thể tích trong vi nhũ tương.

Tương tự, chất đồng dung môi cũng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trong lĩnh vực bào chế. Theo một số phương án, chất đồng dung môi là chất thúc đẩy quá trình làm khô và bao gồm, ví dụ, etanol tuyệt đối, isopropanol (2-propanol) hoặc metanol.

Để điều chế các sản phẩm hoá học theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể tùy ý sử dụng, không kể những tài liệu khác, toàn bộ nội dung của tài liệu "Chemical Abstracts" và các tài liệu được trích dẫn trong đó.

Tuỳ thuộc vào bản chất và sự bố trí của các phần tử thể, các hoạt chất có thể, nếu thích hợp, có mặt dưới dạng các chất đồng phân lập thể khác nhau, cụ thể dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh và chất triệt quang. Theo sáng chế, có thể sử dụng cả chất đồng phân lập thể tinh khiết lẫn hỗn hợp của chúng.

Dưới đây, sáng chế còn được mô tả qua các ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế, các ví dụ này là nhằm để minh hoạ thêm sáng chế, và không nhằm để giải thích hoặc làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tác dụng xua đuổi ruồi chuồng gia súc và có hiệu quả diệt ký sinh trùng ở chuột

Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả của chế phẩm theo sáng chế chứa fipronil và permethrin trong việc xua đuổi và tiêu diệt *Stomoxys calcitrans* ở chuột sau khi cho dùng một liều duy nhất. Chuột ở nhóm xử lý (Nhóm 2) được xử lý một lần vào ngày 0 bằng chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế chứa 9,2 (khối lượng/khối lượng) fipronil và 41,5% khối lượng permethrin trong hệ dung môi chứa DMDA và DGME theo tỷ lệ giữa DMDA và DGME là 0,73:1, để phân phối liều lượng bằng 30 mg/kg permethrin và 6,7 mg/kg fipronil. Chuột ở Nhóm 3 được xử lý bằng chế phẩm chỉ chứa permethrin để phân phối liều lượng bằng 30 mg/kg. Hai nhóm xử lý này được so sánh với nhóm đối chứng được xử lý bằng giả được dưới dạng hệ dung môi.

Các con ruồi được cho tiếp xúc với chuột đã được xử lý trong 1 giờ, sau đó được lấy ra. Các con ruồi chết được đếm vào thời điểm cuối thời gian tiếp xúc và ở 4 giờ và 24 giờ sau khi tiếp xúc. Nhóm fipronil + permethrin thể hiện mức độ hiệu quả rất cao mức độ ở tất cả các thời điểm được đo. Hơn thế nữa, nhóm fipronil + permethrin thể hiện tác dụng xua đuổi cao hơn đáng kể được đo ở thời điểm 24 giờ

sau khi tiếp xúc so với nhóm chỉ có permethrin ở liều dùng giống nhau. Phát hiện này có ý nghĩa vì fipronil vẫn chưa biết là có hoạt tính xua đuổi.

Hiệu quả diệt côn trùng hai cánh của các chế phẩm được thể hiện trong Bảng 1 và trên Fig.6. Dữ liệu về tác dụng xua đuổi được thể hiện trong Bảng 2 và trên Fig.7.

Bảng 1

| Xử lý                 | Liều lượng (mg/kg) | EOE % hiệu quả | 4 giờ % hiệu quả | 24 giờ % hiệu quả |
|-----------------------|--------------------|----------------|------------------|-------------------|
| Permethrin            | 30,0               | 74,2           | 82,0             | 74,7              |
| Fipronil + Permethrin | 6,7<br>30,0        | 95,8           | 95,7             | 95,6              |

EOE = cuối khoảng thời gian tiếp xúc

Bảng 2

| Xử lý                 | Liều lượng (mg/kg) | % Xua đuổi |
|-----------------------|--------------------|------------|
| Permethrin            | 30,0               | 41,2       |
| Fipronil + Permethrin | 6,7<br>30,0        | 55,9       |

Ví dụ 2: Tác dụng xua đuổi ruồi chuồng gia súc và có hiệu quả diệt ký sinh trùng ở chó

Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả của Fipronil + permethrin trong việc xua đuổi và tiêu diệt *Stomoxys calcitrans* ở chó sau khi cho dùng một liều duy nhất.

Hoạt tính xua đuổi ruồi và hoạt tính diệt ký sinh trùng của chế phẩm theo sáng chế được đánh giá trên mười con chó. Các con chó được chia một cách ngẫu nhiên thành một trong hai nhóm. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý: Các con chó ở Nhóm 2 được cho dùng chế phẩm dùng khu trú theo sáng chế chứa hỗn hợp của fipronil và permethrin được nêu trong bảng 3 dưới đây, được cho dùng khu trú một lần vào ngày 0 tại một điểm duy nhất để phân phối liều lượng khoảng 6,70 mg fipronil/kg và 30,15 mg permethrin/kg.

Bảng 3: Chế phẩm

| Thành phần | % khối lượng/thể tích | % khối lượng/ khối lượng |
|------------|-----------------------|--------------------------|
| fipronil   | 10                    | 9,2                      |



|                                                                                                                     |    |      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|------|
| Permethrin                                                                                                          | 45 | 41,5 |
| Dimetyl decanamit<br>(DMDA):dietylen glycol<br>monoetyl ete (DGME) theo<br>tỷ lệ 0,7:3:1 (khối<br>lượng/khối lượng) | QS | ~49  |

Vào các ngày 1, 14, 21 và 28, chó được cho tiếp xúc với khoảng 100 con ruồi *S. calcitrans* từ ba đến bảy ngày tuổi. Sau khoảng 60 phút, các con ruồi sống được hút vào lọ nhỏ và các con ruồi chết được thu gom từ các chuồng nhốt. Sau khi toàn bộ ruồi được thu gom, các con ruồi sống đã bị giết chết và các con ruồi (sống và chết) được đếm và được làm nát để xác định tình trạng ăn (ăn so với không ăn). Do vấn đề không đủ ruồi, nên việc cho ruồi tiếp xúc không thể được tiến hành vào ngày 7.

Tác dụng xua đuổi ruồi dựa trên số ruồi đã ăn trong nhóm được xử lý so với nhóm đối chứng trong mỗi khoảng thời gian tiếp xúc. Tác dụng xua đuổi là 99% ở chó đã được xử lý vào ngày 1 và lần lượt là 85,9%, 84,6%, và 61,7% vào các ngày 14, 21, và 28.

Hiệu quả diệt ký sinh trùng dựa trên số các con ruồi sống trong nhóm được xử lý so với nhóm đối chứng ở cuối mỗi khoảng thời gian tiếp xúc. Hiệu quả diệt ký sinh trùng ở chó đã được xử lý là 100% vào ngày 1 và lần lượt là 98,7%, 95,5%, và 81,3% vào các ngày 14, 21 và 28. Phần trăm hiệu quả được liệt kê trong bảng 3.

Trong nghiên cứu này, chế phẩm chứa Fipronil + permethrin cho hiệu quả xua đuổi  $\geq 84,6\%$  và có hiệu quả diệt ký sinh trùng  $\geq 95,5\%$  đối với *S. calcitrans* (ruồi chuồng gia súc) trong thời gian ba tuần sau khi xử lý.

Dữ liệu tóm tắt được thể hiện đối với chế phẩm fipronil + permethrin trong bảng 4:

Bảng 4. Dữ liệu tóm tắt

| Ngày                 | 1    | 7   | 14   | 21   | 28   |
|----------------------|------|-----|------|------|------|
| Tác dụng xua<br>đuổi | 99,0 | N/A | 85,9 | 84,6 | 61,7 |

|                              |       |     |      |      |      |
|------------------------------|-------|-----|------|------|------|
| Ngày                         | 1     | 7   | 14   | 21   | 28   |
| Hoạt tính diệt ký sinh trùng | 100,0 | N/A | 98,7 | 95,5 | 81,3 |

### Ví dụ 3: Kết tinh các hoạt chất

Bốn chế phẩm thử nghiệm được bào chế với 6% khối lượng/khối lượng Fipronil và 44,9% khối lượng/khối lượng permethrin và các lượng khác nhau của các tá dược N-đimetylđecanamit (DMDA) và dietylen glycol monoethyl ete (DGME). Nồng độ DMDA nằm trong khoảng 5-20% khối lượng/khối lượng. Các chế phẩm này được cho trải qua các điều kiện nhiệt độ thấp khác nhau bao gồm -20°C, 4°C, và 10°C; một số mẫu được gieo mầm kết tinh bằng các tinh thể mà đã được phát triển ở các lô trước. Quá trình kết tinh được quan sát trong toàn bộ các chế phẩm ở các điều kiện khác nhau.

Chế phẩm fipronil và permethrin chứa DMDA như được nêu trong bản mô tả này được để ở nhiệt độ thấp. Một số mẫu được gieo mầm kết tinh bằng các tinh thể. Các tinh thể được quan sát trong chế phẩm DMDA này.

Các dung môi được sàng lọc đối với độ tương hợp của chúng với permethrin và khả năng duy trì permethrin trong dung dịch. Các kết quả thử nghiệm được tóm tắt trong Bảng 5.

Bảng 5

| Dung môi                                   | Các tinh thể       |
|--------------------------------------------|--------------------|
| Captex 170 (Este của axit Caprylic/Capric) | 100%               |
| Axit oleic                                 | 100%               |
| Propylen glycol                            | Không thể trộn lẫn |
| Benzyl benzoat                             | Nhỏ hơn 5%         |
| Propylen cacbonat                          | 100%               |
| Glyxerol formal                            | 100%               |
| Etanol                                     | 40%                |
| Rượu isopropylic                           | Không thể trộn lẫn |
| Dietylen glycol monoethyl ete (DGME)       | 100%               |
| N,N-đimetylđecanamit (DMDA)                | Nhỏ hơn 5%         |

Việc sàng lọc cho thấy benzyl benzoat và N,N-dimetyldecanamit là tương hợp nhất với permethrin từ các thử nghiệm này.

Ngoài việc sàng lọc dung môi đối với độ tương hợp của chúng với permethrin, một số lô thử nghiệm được bào chế đều chứa 44,9% khối lượng permethrin và 6% khối lượng fipronil. Các kết quả của việc bào chế được thể hiện trong các bảng 6 và 7.

Bảng 6

| Dung môi                             | Kết quả                                                                                                                             |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DGME, etanol, polysorbat 80, PVP     | Các mẫu được gieo mầm kết tinh và không được gieo mầm kết tinh được lưu giữ ở nhiệt độ 4°C kết tinh 100% trong vòng 24 giờ          |
| N-metylpyrrolidon                    | Các mẫu được gieo mầm kết tinh và không được gieo mầm kết tinh được lưu giữ ở nhiệt độ 4°C không phát triển các tinh thể sau 5 ngày |
| Dimetyl isosorbit/điisopropyl adipat | Dung dịch chuyển sang đục sau khi tất cả các thành phần được bổ sung                                                                |
| Dimetyl isosorbit/Benzyl benzoat     | Fipronil là không tan                                                                                                               |
| Triaxetin/điisopropyl adipat         | Fipronil là không tan                                                                                                               |
| Triaxetin/benzyl benzoat             | Fipronil là không tan                                                                                                               |

Chế phẩm chứa N-metylpyrrolidon có độ ổn định vật lý tốt nhất trong số các thử nghiệm.

Bảng 7

| Thành phần (% khối lượng hoặc gam cho 100 g dung dịch)    |          |            |                  | Kết tinh vào ngày 8     |                      |
|-----------------------------------------------------------|----------|------------|------------------|-------------------------|----------------------|
| Hệ dung môi                                               | Fipronil | Permethrin | được bào chế vào | Không gieo mầm kết tinh | Có gieo mầm kết tinh |
| DGME 24,5<br>Điisopropyl Adipat 24,5                      | 6        | 45         | Ngày 1           | Không                   | Có                   |
| Polysorbat 80 3,0<br>DGME 23,0<br>Điisopropyl Adipat 23,0 | 6        | 45         | Ngày 1           | Không                   | Có                   |
| DGME 32<br>Điisopropyl Adipat 17                          | 6        | 45         | Ngày 2           | Không                   | Có                   |
| DMDA 23,5                                                 | 6        | 45         | Ngày 3           | Không                   | Có                   |

|                    |      |   |    |        |       |                            |
|--------------------|------|---|----|--------|-------|----------------------------|
| Điisopropyl Adipat | 25,5 |   |    |        |       |                            |
| DMDA               | 16   | 6 | 45 | Ngày 3 | Không | Có                         |
| Điisopropyl Adipat | 33   |   |    |        |       |                            |
| NMP                | 14,5 | 6 | 45 | Ngày 4 | Không | Có, lượng tinh thể rất nhỏ |
| Điisopropyl Adipat | 34,5 |   |    |        |       |                            |
| NMP                | 49   | 6 | 45 | Ngày 5 | Không | Không                      |
| NMP                | 44   | 6 | 45 | Ngày 5 | Không | Không                      |
| Điisopropyl Adipat | 5    |   |    |        |       |                            |
| NMP                | 44   | 6 | 45 | Ngày 5 | Không | Không                      |
| Triaxetin          | 5    |   |    |        |       |                            |

Lưu ý:

- 1) Các kết quả này là các kết quả gần đúng và căn cứ vào dữ liệu sàng lọc phòng thí nghiệm.
- 2) Lượng DGME, DMDA, NMP là lượng gần đúng và sẽ phụ thuộc vào thử nghiệm của các hoạt chất.
- 3) Thử nghiệm của tất cả các hoạt chất được giả định là 100% trong các thử nghiệm và tính toán này.

Ví dụ 4: Chế phẩm theo sáng chế đã được mô tả đầy đủ trong bản mô tả này được thể hiện trong Bảng 8.

Bảng 8

| Thành phần               | % khối lượng | % khối lượng/thể tích |
|--------------------------|--------------|-----------------------|
| NMP                      | 35           | 39,4                  |
| BHT                      | 0,10         | 0,11                  |
| Fipronil                 | 6,0          | 6,8                   |
| Permethrin               | 44,9         | 50,5                  |
| MIGLYOL <sup>®</sup> 812 | QS (~ 14)    | QS (~ 15)             |

Ví dụ 5: Hiệu quả đối với bọ chét (*Ctenocephalides felis*) và ve bét (*Rhipicephalus sanguineus*) ở chó.

Nghiên cứu được tiến hành để đánh giá hiệu quả của ba chế phẩm khác nhau theo sáng chế chứa fipronil và permethrin với lượng để lần lượt phân phối liều lượng  $\geq 6,7$  mg/kg và  $\geq 50,3$  mg/kg so với chế phẩm chỉ chứa permethrin với lượng để phân phối liều lượng  $\geq 50,3$  mg/kg.

Năm nhóm xử lý, mỗi nhóm gồm 6 con chó mỗi được thiết lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Vào ngày 0, chó ở các nhóm 2, 3 và 4 được dùng chế phẩm chấm lên da theo sáng chế chứa 6,0% khối lượng fipronil và 44,9%

khối lượng permethrin trong các hệ dung môi khác nhau. Các con chó ở Nhóm 5 được xử lý vào ngày 0 bằng chế phẩm chấm lên da chứa một mình permethrin với nồng độ 44,9% khối lượng. Hiệu quả của việc điều trị được xác định đối với nhóm đối chứng 1 ở mỗi điểm quan sát. Các thành phần của chế phẩm được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9

| Thành phần               | Nhóm 2<br>(% khối lượng) | Nhóm 3<br>(% khối lượng) | Nhóm 4<br>(% khối lượng) | Nhóm 5<br>(% khối lượng) |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Fipronil                 | 6,0                      | 6,0                      | 6,0                      |                          |
| Permethrin               | 44,9                     | 44,9                     | 44,9                     | 44,9                     |
| NMP                      | 35                       | 35                       |                          | 35                       |
| DGME                     | QS (~ 12,5)              |                          |                          | QS (~ 18,7)              |
| MIGLYOL <sup>®</sup> 812 |                          | QS (~ 12,4)              |                          |                          |
| BCA                      |                          |                          | 25                       |                          |
| DMDA                     |                          |                          | QS (~ 22,6)              |                          |
| BHT                      | 0,1                      | 0,1                      |                          | 0,1                      |

Tất cả các con chó bị nhiễm khoảng 100 *C. felis* vào các ngày -1, 8, 15, 22 và 29. Việc đếm ve bét được tiến hành vào ngày 1, 9, 16, 23 và 30. Tất cả các con chó cũng bị nhiễm khoảng 50 *Rhipixephalus sanguineus* vào các ngày -1, 14 và 28. Ve bét được đếm bằng ngón tay vào các ngày 15 và 29 và được đếm và lấy ra vào các ngày 1, 16 và 30.

Hiệu quả đối với bọ chét là tương tự đối với các Nhóm 2, 3 và 4, nằm trong khoảng 95-100% cho đến hết Ngày 30. Hiệu quả đối với Nhóm 5 là 51% vào ngày 1 và đạt đỉnh 96% vào ngày 9, sau đó giảm còn 13% vào Ngày 30.

Hiệu quả đối với ve bét ở thời điểm 24 giờ sau khi xử lý là 69,1%, 89,9%, 94,7% và 70,2% lần lượt đối với các Nhóm 2, 3, 4 và 5. Hiệu quả đối với ve bét ở thời điểm 24 giờ sau khi nhiễm nằm trong khoảng 91-99% trên tất cả các nhóm được xử lý vào ngày 15 và nằm trong khoảng 56-81% vào ngày 29. Hiệu quả đối với ve bét ở thời điểm 48 giờ sau khi nhiễm nằm trong khoảng 96-100% trên tất cả các được các nhóm xử lý vào ngày 16 và nằm trong khoảng 74-85% vào ngày 30.

Nghiên cứu này đã cho thấy rằng các chế phẩm theo sáng chế tạo ra hiệu quả cao chống lại *C. felis* và *R. sanguineus* so với chế phẩm chỉ chứa permethrin. Dữ liệu về hiệu quả cũng được thể hiện trên Fig.4 và Fig.5.

Ví dụ 6: Tác dụng xua đuổi và hiệu quả đối với ruồi cát *Phlebotomus perniciosus* ở chó

Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả của hai chế phẩm theo sáng chế chứa fipronil và permethrin trong việc xua đuổi và tiêu diệt *Phlebotomus perniciosus* ở chó sau khi cho dùng một liều duy nhất.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2, tác dụng xua đuổi và hiệu quả trừ côn trùng của các chế phẩm được nghiên cứu. Ba nhóm xử lý, mỗi nhóm gồm năm con chó được thiết lập. Các con chó ở Nhóm 1 không được xử lý. Các con chó ở các Nhóm 2 và 3 được xử lý một lần vào ngày 0 bằng các chế phẩm theo sáng chế đã được mô tả trong bảng 10 dưới đây để phân phối liều lượng  $\geq 6,7$  mg/kg fipronil và  $\geq 50,3$  mg/kg permethrin.

Bảng 10

| Thành phần    | Nhóm 2<br>(% khối lượng) | Nhóm 3<br>(% khối lượng) |
|---------------|--------------------------|--------------------------|
| Fipronil      | 6,0                      | 6,0                      |
| Permethrin    | 44,9                     | 44,9                     |
| NMP           | 35                       | 35                       |
| DGME          | QS (~ 12,5)              |                          |
| MIGLYO® L 812 |                          | QS (~ 12,4)              |
| BCA           |                          |                          |
| DMDA          |                          |                          |
| BHT           | 0,1                      | 0,1                      |

Các con chó được cho tiếp xúc với tám mươi con ruồi cát cái ( $\pm 5$ ) *P. perniciosus* vào các ngày 1, 7, 14, 21, 29 và 35. Sau 60 phút, ruồi cát được lấy ra và được phân loại riêng các con sống (đã hút máu hoặc chưa hút máu), các con chết (đã hút máu hoặc chưa hút máu). Hiệu quả được xác định bằng xác định số các con ruồi chết ở thời điểm khoảng bốn giờ sau khi tiếp xúc và vào ngày 2, 8, 15, 22 và 29 khoảng hai mươi bốn giờ sau khi tiếp xúc. Tác dụng xua đuổi được xác định bằng cách so sánh số ruồi đã hút máu (sống hoặc chết) trong các nhóm xử lý so với số ruồi đã hút máu trong nhóm đối chứng.

Tác dụng xua đuổi được quan sát đối với chó trong nhóm xử lý 2 vào ngày 1, 7, 14, 21, 29 và 35 được xác định lần lượt là 97,0%, 90,1%, 96,0%, 80,0%, 96,4% và 79,6%. Tác dụng xua đuổi đối với chó trong Nhóm 3 vào ngày 1, 7, 14, 21, 29 và 35 lần lượt được phát hiện là 94,4%, 94,7%, 99,3%, 88,6%, 97,3% và 82,5%.

Hiệu quả đối với Nhóm 2 ở thời điểm 4 giờ sau khi tiếp xúc vào ngày 1, 7, 14, 21, 29 và 35 lần lượt là 99,8%, 100,0%, 94,0%, 63,2%, 91,1% và 65,8%. Hiệu quả đối với Nhóm 3 ở thời điểm 4 giờ sau khi tiếp xúc vào ngày 1, 7, 14, 21, 29 và 35 lần lượt là 99,6%, 100,0%, 92,3%, 56,3%, 90,6% và 70,0%.

Hiệu quả đối với Nhóm 2 ở thời điểm 24 giờ sau khi tiếp xúc vào ngày 2, 8, 15, 22, 30 và 36 lần lượt là 100,0%, 99,4%, 94,4%, 66,3%, 91,7% và 69,6%. Hiệu quả đối với Nhóm 3 ở thời điểm 4 giờ sau khi tiếp xúc vào ngày 2, 8, 15, 22, 30 và 36 lần lượt là 99,6%, 100,0%, 92,6%, 58,0%, 93,1% và 70,7%.

Nghiên cứu này đã cho thấy rằng các chế phẩm theo sáng chế có tác dụng xua đuổi mỹ mẫn trong thời gian ít nhất 35 ngày và hiệu quả trừ *Phlebotomus perniciosus* mỹ mẫn trong thời gian ít nhất 30 ngày ở chó sau một lần xử lý duy nhất. Các dữ liệu này cũng được thể hiện trên Fig.3.

Ví dụ 7: Tác dụng xua đuổi và hiệu quả đối với ruồi chuồng gia súc (*Stomoxys calcitrans*) ở chó

Nghiên cứu này được tiến hành để đánh giá tác dụng xua đuổi và hiệu quả của chế phẩm chấm lên da theo sáng chế đã được mô tả trong bảng 8 trên đây chứa hỗn hợp của fipronil và permethrin đối với ruồi chuồng gia súc *Stomoxys calcitrans* sau một lần dùng khu trú duy nhất.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 trên đây, hai nhóm, mỗi nhóm gồm tám con chó được thiết lập. Chó ở Nhóm 1 không được xử lý và được dùng làm nhóm đối chứng. Các con chó ở Nhóm 2 được xử lý một lần vào ngày 0 bằng chế phẩm được nêu trong Bảng 8 để phân phối liều lượng bằng 6,8 mg/kg fipronil và 50,5 mg/kg permethrin. Các con chó được cho tiếp xúc với khoảng 100 con ruồi chuồng gia súc vào các ngày 1, 7, 14, 21, 28 và 35 trong thời gian khoảng 60 phút, sau đó ruồi (cả con sống lẫn con chết) được thu gom và được kiểm tra để xác định tình trạng ăn. Tác dụng xua đuổi của chế phẩm được cho chó Nhóm 2 dùng được xác định là 100,0%, 100,0%, 99,2%, 97,3%, 96,6% và 88,7% lần lượt vào ngày 1, 7, 14, 21, 28 và 35. Hiệu quả trừ côn trùng của chế phẩm được cho chó Nhóm 2 dùng được xác định là 100,0%, 99,9%, 99,4%, 99,6%, 98,3% và 98,3% lần lượt vào các ngày 1, 7, 14, 21, 28 và 35. Dữ liệu xua đuổi và hiệu quả được thể hiện trên Fig.8 và Fig.9.

Mức độ xua đuổi và hiệu quả trừ côn trùng rất cao đối với *Stomoxys calcitrans* với thời gian tác dụng ít nhất là 35 ngày đối với chế phẩm của Ví dụ 8 là ngạc nhiên đối với một chế phẩm dùng khu trú chứa permethrin ở mức liều lượng được áp dụng. Ví dụ, Fourie và các đồng tác giả đã cho rằng chế phẩm dùng khu trú chứa 10% imidacloprid và 50% permethrin (cùng nồng độ permethrin

trong chế phẩm được sử dụng trong Ví dụ này) chỉ ngăn ngừa được 82% *S. calcitrans* không cho lấy thức ăn từ chó trong thời gian 4 tuần sau khi xử lý và có hiệu quả trung bình là 85,6% trong thời gian đánh giá 29 ngày. (xem “The Efficacy of a Topically Applied Combination of Imidacloprid and Permethrin Against *Stomoxys calcitrans* on Dogs,” *Intern. J. Appl. Res. Vet. Med.*, **2006**, vol. 4(1), pp. 29-33). Trong nghiên cứu này, tác dụng xua đuổi cao nhất được quan sát trong toàn bộ thời gian đánh giá 29 ngày là 90,2%, 1 ngày sau khi xử lý trong khi tác dụng xua đuổi ở tất cả các thời điểm khác là dưới 90%. Tác dụng xua đuổi và hiệu quả được thể hiện bởi chế phẩm theo sáng chế là cao hơn bất ngờ so với chế phẩm dùng khu trú khác chứa cùng nồng độ permethrin kết hợp với hoạt chất trừ dịch khác. Tác dụng xua đuổi cao hơn này là đặc biệt đáng ngạc nhiên vì fipronil vẫn chưa biết là có hoạt tính xua đuổi.

Ví dụ 8: Tác dụng xua đuổi muỗi (*Culex pipiens*) ở chó.

Nghiên cứu này được tiến hành để đánh giá tác dụng xua đuổi và hiệu quả của chế phẩm chấm lên da theo sáng chế đã được mô tả trong bảng 8 trên đây đối với *Culex pipiens* sau một lần dùng khu trú duy nhất.

Tiến hành theo phương pháp tương tự với phương pháp được mô tả trong Ví dụ 2 trên đây, hai nhóm, mỗi nhóm gồm tám con chó được thiết lập. Chó ở Nhóm 1 không được xử lý và được dùng làm nhóm đối chứng. Các con chó ở Nhóm 2 được xử lý một lần vào ngày 0 bằng chế phẩm được nêu trong Bảng 8 để phân phối liều lượng bằng 6,8 mg/kg fipronil và 50,5 mg/kg permethrin. Các con chó được cho tiếp xúc với khoảng 100 con muỗi cái *Culex pipiens* đối với mỗi con chó vào ngày 1, 7, 14, 21 và 28 trong thời gian khoảng 60 phút, sau đó muỗi (cả con sống lẫn con chết) được thu gom và được kiểm tra để xác định tình trạng ăn.

Tác dụng xua đuổi của chế phẩm được cho chó Nhóm 2 dùng được xác định là 99,4%, 98,9%, 94,7%, 91,7% và 90,4% lần lượt vào các ngày 1, 7, 14, 21 và 28. Dữ liệu xua đuổi được thể hiện trên Fig.10.

Trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ, các thuật ngữ như “bao gồm”, “chứa” và “có” được sử dụng với nghĩa không loại trừ, trừ khi có yêu cầu cụ thể.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng,” khi đề cập đến một giá trị được hiểu là bao gồm cả các biến, theo một số phương án  $\pm 20\%$ , theo một số phương án  $\pm 10\%$ , theo một số phương án  $\pm 5\%$ , theo một số phương án  $\pm 1\%$ , theo một số phương án  $\pm 0,5\%$ , và theo một số phương án  $\pm 0,1\%$  từ lượng cụ thể, các biến như vậy là thích hợp để thực hiện các phương pháp đã được mô tả hoặc sử dụng chế phẩm theo sáng chế.



Tất cả các công bố, đơn yêu cầu cấp patent, patent, và các tài liệu tham khảo khác đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn với cùng mức độ như thể mỗi công bố, đơn yêu cầu cấp patent, patent, và các tài liệu tham khảo khác được chỉ định một cách cụ thể và riêng biệt được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Cần phải hiểu rằng, mặc dù số đơn yêu cầu cấp patent, patent, và các tài liệu tham khảo khác được đề cập trong bản mô tả này, nhưng việc đề cập như vậy không phải là thừa nhận rằng bất kỳ tài liệu nào trong số các tài liệu này là một phần của kiến thức chung phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Mặc dù sáng chế được mô tả một cách chi tiết thông qua một số phương án thực hiện sáng chế, nhưng cần phải hiểu rằng sáng chế được xác định bằng các đoạn mô tả trên đây là không bị giới hạn ở các chi tiết cụ thể được nêu trong phần mô tả trên vì nhiều phương án cải biến rõ ràng của chúng có thể không nằm ngoài ý đồ sáng tạo hoặc phạm vi của sáng chế.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Chế phẩm dùng khu trú để điều trị và phòng ngừa nhiễm ngoại ký sinh trùng chứa:

fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng;

permetrin với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng;

và

dầu trung tính và N-metyl pyrolidon, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrolidon này có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,5; và trong đó dầu trung tính là triglyxerit của axit béo thực vật được cắt phân đoạn có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> đến C<sub>10</sub>.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó fipronil có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 4% khối lượng đến 8% khối lượng.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó fipronil có mặt với lượng khoảng 6% khối lượng.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó permetrin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 35% khối lượng đến 50% khối lượng.

5. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó permetrin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 48% khối lượng.

6. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó permetrin có mặt với lượng khoảng 45% khối lượng.

7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó fipronil có mặt với lượng khoảng 6,0% khối lượng và permetrin có mặt với lượng khoảng 45% khối lượng.

8. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrolidon có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,0 đến 1:3,0.

9. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trung tính có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 12% khối lượng đến 14% khối lượng và N-metyl pyrrolidon có mặt với lượng khoảng 35% khối lượng.
10. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,0.
11. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1: 3,5.
12. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,2 đến 1:2,4.
13. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:2,8.
14. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa;
  - fipronil với lượng khoảng 6% khối lượng;
  - permethrin với lượng khoảng 45% khối lượng;
  - triglycerit của axit béo thực vật được cắt phân đoạn có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> đến C<sub>10</sub> với lượng nằm trong khoảng từ 12% đến 14% khối lượng;
  - N-metyl pyrrolidon với lượng khoảng 35% khối lượng; và
  - hydroxytoluen butyl hóa với lượng khoảng 0,1% khối lượng.
15. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó chế phẩm này còn chứa chất chống oxy hóa.
16. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó chất chống oxy hóa là hydroxytoluen butyl hóa.
17. Chế phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó chế phẩm này còn chứa một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung.

18. Chế phẩm theo điểm 17, trong đó một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung là avermectin, milbemycin, spinosyn, spinosoid, benzimidazol, levamisol, pyrantel, morantel, praziquantel, closantel, clorsulon, hoạt chất amino axetonitril, chất điều hòa sinh trưởng côn trùng, neonicotinoid hoặc hoạt chất aryloazol-2-yl xyanoethylamino, hoặc hỗn hợp của chúng.

19. Chế phẩm chấm lên da, chứa:

fipronil với lượng nằm trong khoảng từ 2% khối lượng đến 15% khối lượng;

permetrin với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 55% khối lượng;

và

dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon, trong đó dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon này có mặt với tỷ lệ khối lượng giữa dầu trung tính và N-metyl pyrrolidon nằm trong khoảng từ 1:2,5 đến 1:3,5,

trong đó chế phẩm này ở dạng lỏng có thể tích nằm trong khoảng từ 1 mL đến 10 mL; và

trong đó dầu trung tính là triglyxerit của axit béo thực vật được cắt phân đoạn có chiều dài mạch từ C<sub>8</sub> đến C<sub>10</sub>.

20. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 19, trong đó chế phẩm này còn chứa fipronil sulfon với diện tích pic thấp hơn khoảng 3,5% so với diện tích pic của fipronil khi được xác định bằng HPLC ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế.

21. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 20, trong đó chế phẩm này còn chứa fipronil sulfon, trong đó lượng fipronil sulfon ở thời điểm khoảng ba tháng sau khi bào chế là không tăng quá 50% so với lượng fipronil sulfon ban đầu ở thời điểm bào chế.

22. Chế phẩm theo điểm 1 hoặc 19, trong đó trong đó dầu trung tính được chọn từ triglyxerit của axit caprylic/capric.

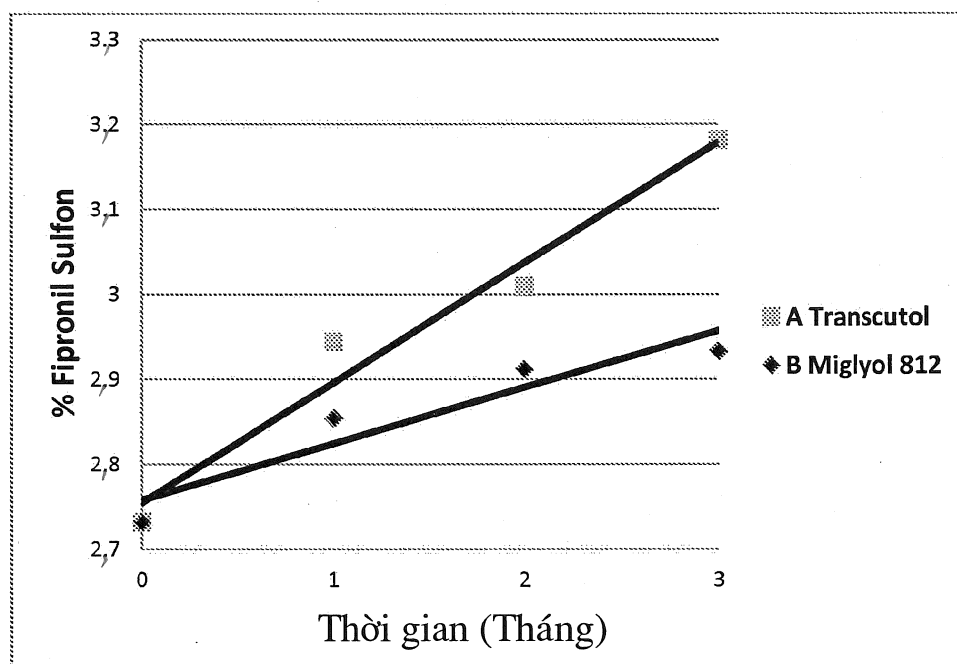


Fig. 1

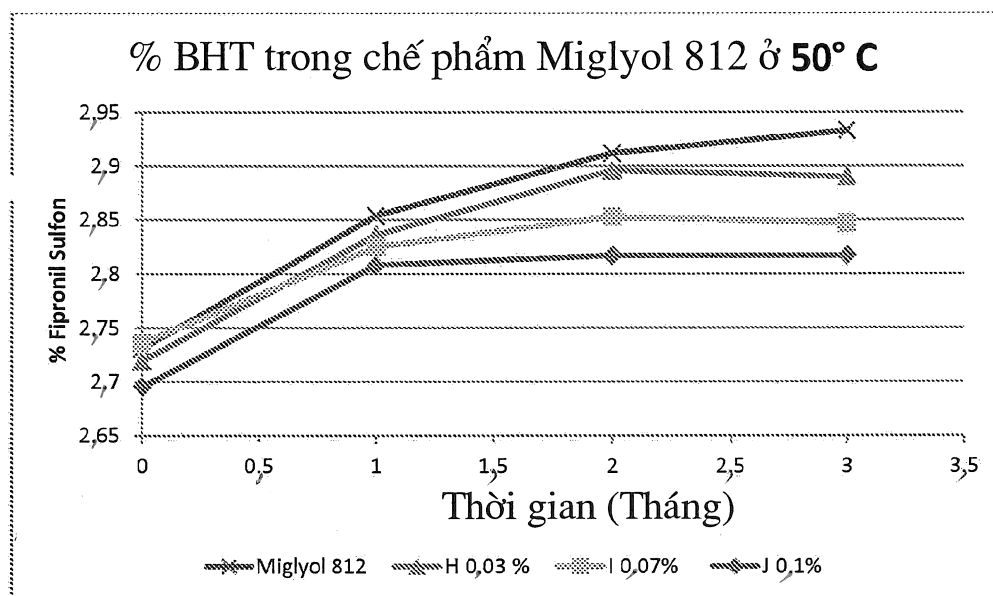


Fig. 2

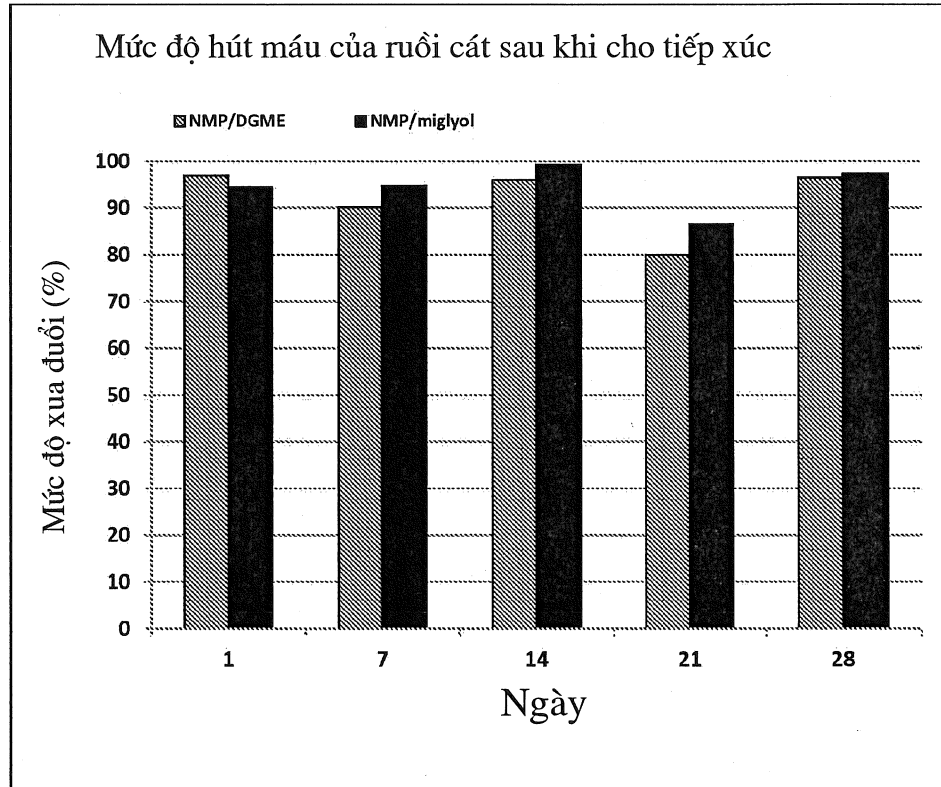


Fig. 3

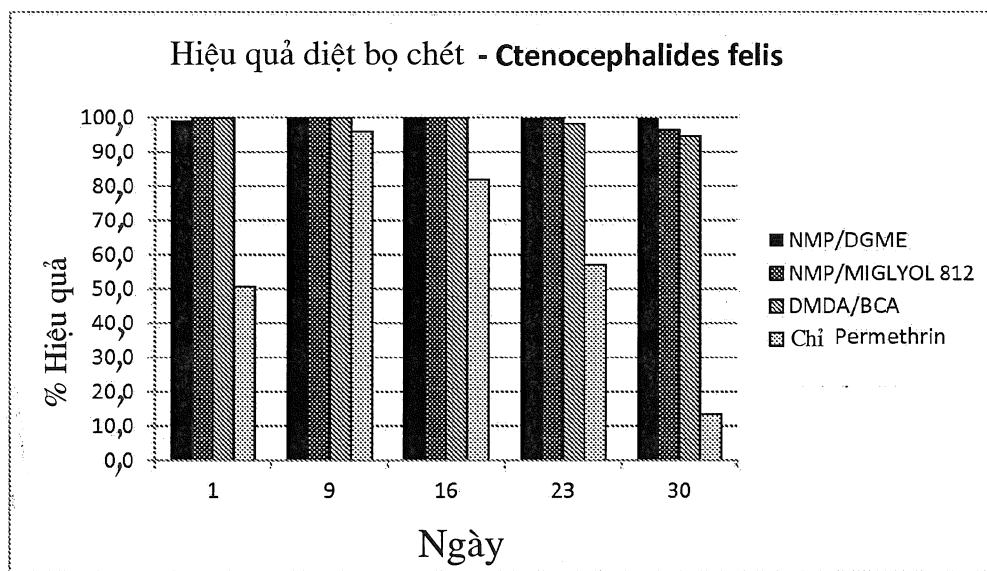


Fig. 4

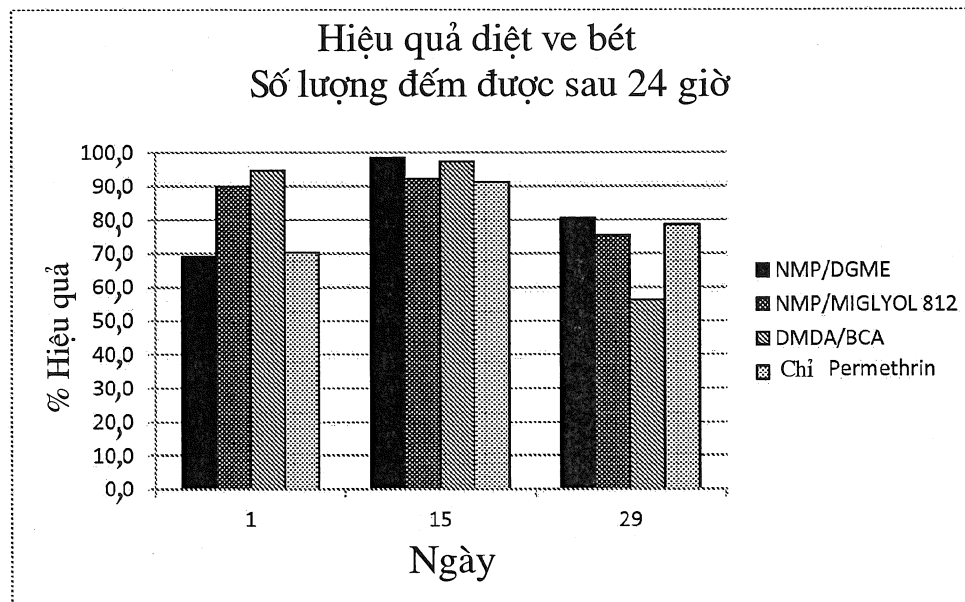


Fig. 5

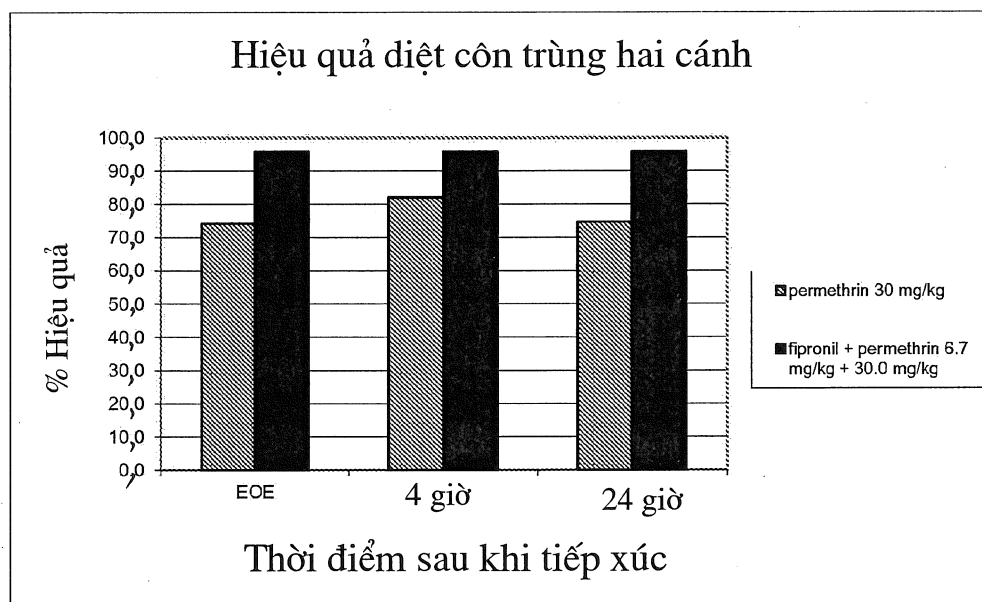


Fig. 6

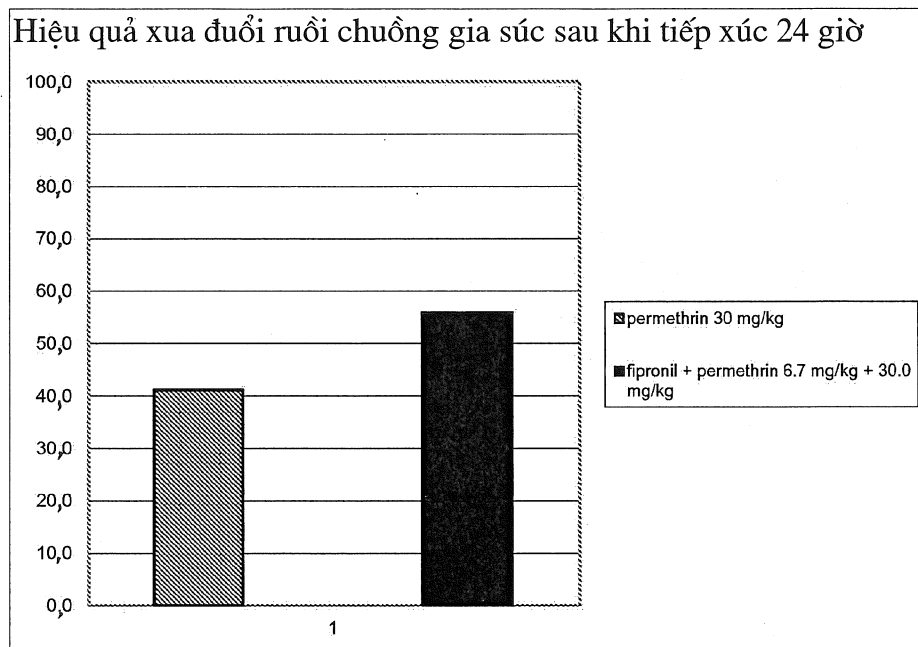


Fig. 7

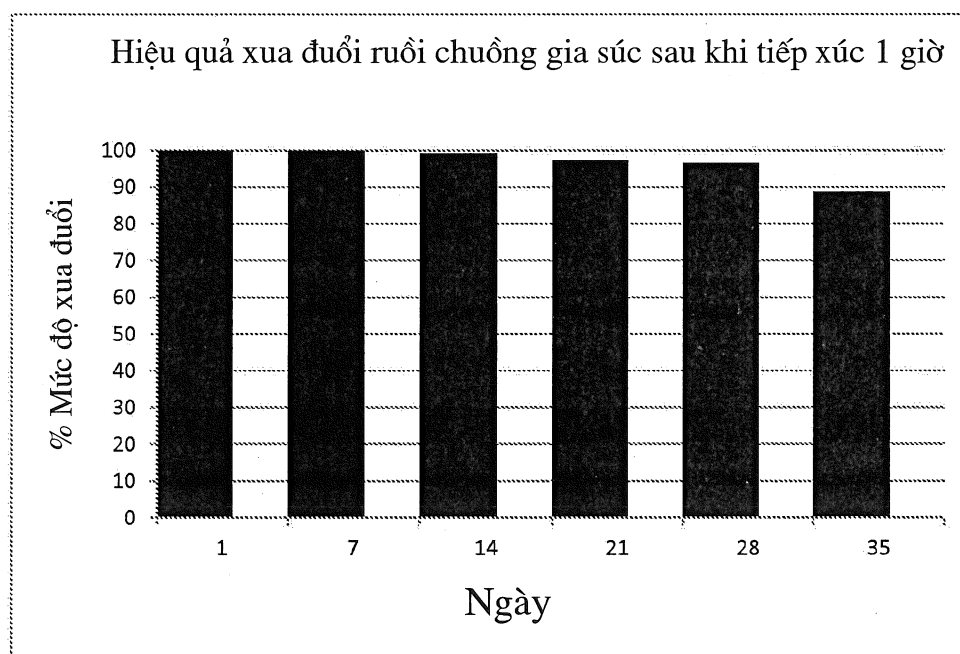


Fig. 8



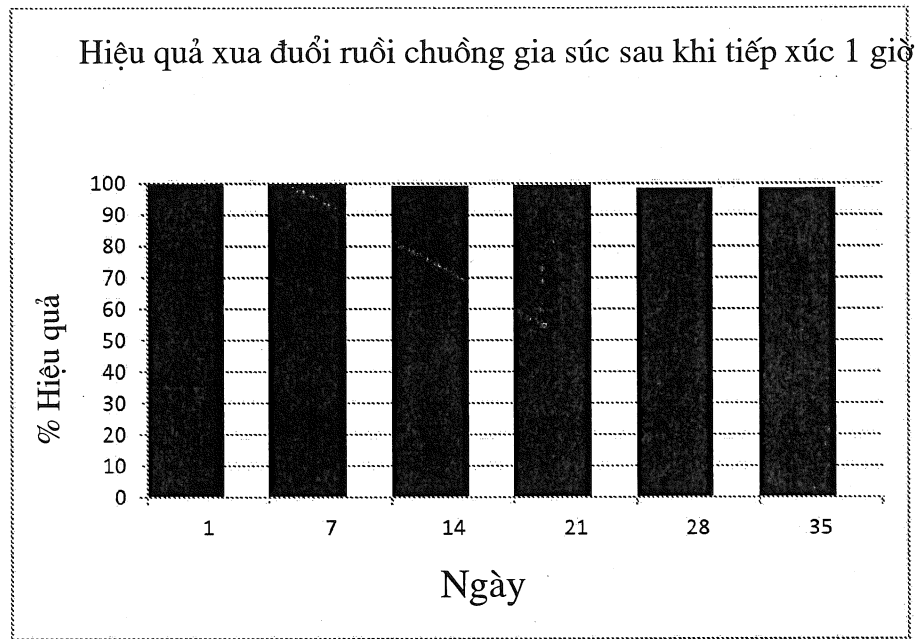


Fig. 9

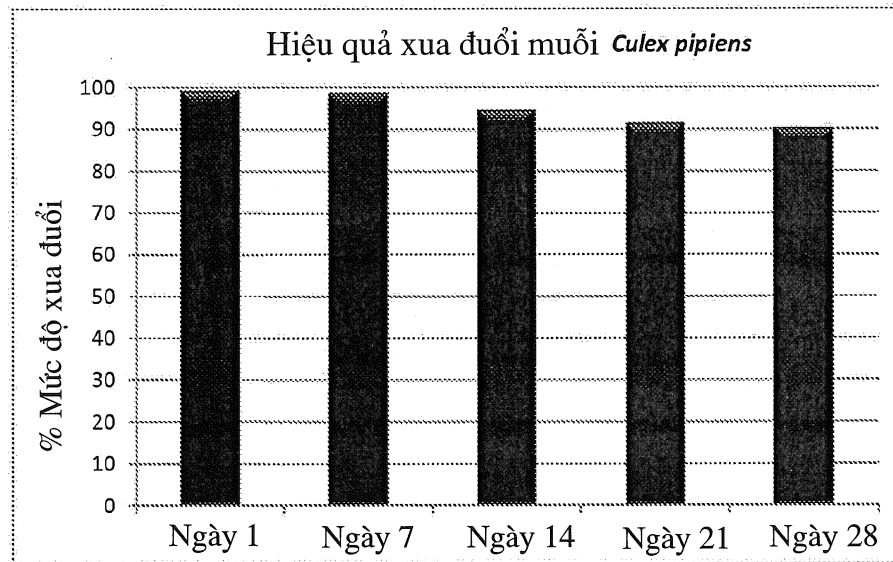


Fig. 10