



MD 4363 C1 2016.03.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **4363** (13) **C1**
(51) Int.Cl.: *C07D 261/04* (2006.01)
A01N 43/80 (2006.01)
A01P 5/00 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

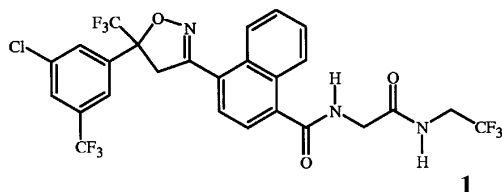
(12) BREVET DE INVENȚIE

<p>(21) Nr. depozit: a 2012 0125 (22) Data depozit: 2011.05.19 (31) Nr.: 61/348,958 (32) Data: 2010.05.27 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 2013.05.31</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.08.31, BOPI nr. 8/2015 (85) 2012.12.20 (86) PCT/US2011/037083, 2011.05.19 (87) WO 2011/149749 A1, 2011.12.01</p>
<p>(71) Solicitant: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, US (72) Inventatori: CURRIE Martin James, US (73) Titular: E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY, US (74) Mandatar autorizat: SOKOLOVA Sofia</p>	

(54) Forma cristalină a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei și utilizările sale

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un polimorf cristalin al 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei (Compusul 1).



1
Polimorful cristalin, desemnat ca Forma B, este caracterizat prin difractograma de raze X

2
pe pulbere având cel puțin valorile 2 θ : 17,433; 18,586; 20,207; 20,791; 21,41; 22,112; 23,182; 24,567 și 27,844.

De asemenea sunt dezvăluite compoziții care conțin Forma polimorfă B și procedee de combatere a dăunătorilor parazitari nevertebrați, care prevăd punerea în contact a dăunătorului nevertebrat sau a habitatului acestuia cu o cantitate efectivă parazitocidă de Forma B sau cu o compoziție care conține Forma B.

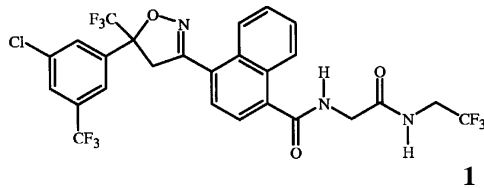
Revendicări: 7
Figuri: 1

MD 4363 C1 2016.03.31

(54) Crystalline form of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide and uses thereof

(57) Abstract:

1
The invention relates to a crystalline polymorph of 4-[5-[3-chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-1-naphthalenecarboxamide (Compound 1).



2
The crystalline polymorph, designated as Form B, is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having at least the 2 θ reflection positions: 17,433; 18,586; 20,207; 20,791; 21,41; 22,112; 23,182; 24,567 and 27,844.

Also disclosed are compositions containing a polymorph Form B and methods for controlling an invertebrate pest comprising contacting the invertebrate pest or its environment with a parasitically effective amount of Form B or a composition containing the Form B.

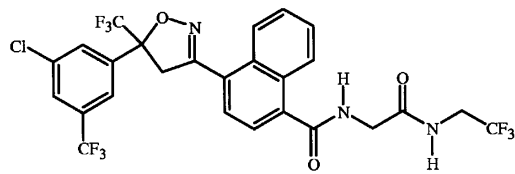
Claims: 7

Fig.: 1

(54) Кристаллическая форма 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид и ее использования

(57) Реферат:

1
Изобретение относится к кристаллическому полиморфу 4-[5-[3-хлор-5-(трифторметил)фенил]-4,5-дигидро-5-(трифторметил)-3-изоксазолил]-N-[2-оксо-2-[(2,2,2-трифторэтил)амино]этил]-1-нафталинкарбоксамид (Соединение 1).



Кристаллический полиморф, обозначенный как Форма В, характеризуется

2
порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей по крайней мере значения 2 θ : 17,433; 18,586; 20,207; 20,791; 21,41; 22,112; 23,182; 24,567 и 27,844.

Также раскрываются композиции, включающие полиморфную Форму В, и способы борьбы с беспозвоночными паразитными вредителями, предусматривающие контактирование самого беспозвоночного вредителя или его среды обитания с паразитицидным эффективным количеством Формы В или композицией, включающей Форму В.

П. формулы: 7

Фиг.: 1

Descriere:

5 Invenția se referă la o formă solidă a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei.

Starea solidă a compușilor chimici poate fi amorfă (caracterizată prin dezordine la distanță în poziția atomilor) sau cristalină (caracterizată prin distribuția atomilor într-un model ordonat repetitiv). Deși un mare număr de compuși prezintă în stare solidă o singură formă cristalină, unii compuși sunt polimorfi. Termenul de „formă polimorfă” se referă la o anumită formă cristalină (și anume structura de rețea cristalină) a unui compus chimic care, în stare solidă, poate exista în mai mult de o singură formă cristalină. Formele polimorfe pot fi diferite din perspectiva unor proprietăți chimice și fizice (adică fizico-chimice), precum forma cristalului, densitatea, duritatea, culoarea, stabilitatea chimică, punctul de topire, higroscopicitatea, suspensibilitatea și viteza de dizolvare, cât și din perspectiva unor proprietăți biologice, precum biodisponibilitatea.

15 Este imposibil să anticipăm proprietățile fizico-chimice, precum punctul de topire, ale uneia sau mai multor forme cristaline în care poate exista un compus chimic în stare solidă. Mai mult, nu se poate anticipa nici dacă un compus în stare solidă poate fi prezent în mai mult de o singură formă cristalină.

20 Cererea de brevet [1] dezvăluie 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamida și metode pentru prepararea acesteia, cât și utilitatea acestui compus ca agent de control pentru dăunători nevertebrați. În prezent, a fost descoperită o nouă formă solidă a acestui compus.

25 Această invenție se referă la o formă solidă a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei (Compusul **1**). În mod mai specific, această invenție se referă la un polimorf cristalin al Compusului **1**, desemnat ca Forma B, caracterizat printr-un model de difracție a razelor X pe pulbere având pozițiile de reflexie cel puțin egale cu unghiul 2Θ :

17,433; 18,586; 20,207; 20,791; 21,41; 22,112; 23,182; 24,567 și 27,844.

De asemenea, această invenție se referă la compoziții care conțin Compusul **1** într-o formă solidă și metode pentru controlul dăunătorilor nevertebrați care constă în punerea în contact a dăunătorilor nevertebrați sau a habitatului acestora cu o cantitate eficientă din punct de vedere biologic de Compusul **1** în formă solidă sau cu o compoziție care conține Compusul **1** într-o formă solidă.

Invenția este ilustrată prin următoarea figură.

40 Modelele de difracție a razelor X pe pulbere pentru Compusul **1** în forme cristaline polimorfe și pseudopolimorfe sunt prezentate în Figura 1, arătând intensitatea absolută reprezentată în poziții de reflexie față de unghiul 2Θ .

În accepțiunea documentului de față, termenii „constă”, „constând”, „include”, „incluzând”, „are”, „având”, „conține” sau „conținând” sau orice alte variații ale acestora doresc să semnifice o includere neexclusivă. De exemplu, o compoziție, proces, metodă, articol sau aparat care constă dintr-o listă de elemente nu sunt limitate în mod strict doar la acele elemente, ci pot include alte elemente care nu sunt enumerate în mod expres sau care sunt inerente unor astfel de compoziții, procese, metode, articole sau aparate. Pe lângă aceasta, cu excepția cazurilor în care se afirmă contrariul, „sau” este de natură inclusivă și nu exclusivă.

45 De exemplu, o condiție A sau B este satisfăcută prin oricare dintre următoarele afirmații: A este adevărată (sau prezentă) și B este falsă (sau nu este prezentă), A este falsă (sau nu este prezentă) și B este adevărată (sau prezentă), A și B sunt ambele adevărate (sau prezente).

De asemenea, articolele nehotărâte „un” și „o” care precedă un element sau un ingredient al invenției nu sunt restrictive în ceea ce privește numărul de prezențe (apariții) ale elementului sau ingredientului. De aceea, „un” sau „o” trebuie citite astfel încât să includă un element sau un ingredient, sau cel puțin un element sau un ingredient, iar forma de singular a elementului sau ingredientului include și pluralul, cu excepția cazului în care se referă în mod evident la singular.

Realizări ale invenției revendicate.

5 Realizarea 1. Forma solidă cristalină a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei, în care cel puțin 90% din forma solidă o reprezintă Forma polimorfă B.

10 Realizarea 2. Forma solidă cristalină a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei, în care cel puțin 80% din forma solidă o reprezintă Forma polimorfă B.

15 Realizarea 3. Forma solidă cristalină a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei, în care cel puțin 70% din forma solidă o reprezintă Forma polimorfă B.

20 Realizarea 4. Forma solidă cristalină a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei, în care cel puțin 60% din forma solidă o reprezintă Forma polimorfă B.

25 Realizarea 5. O compoziție constând din Compusul **1**, în care Compusul **1** este prezent în proporție de cel puțin 90% în Forma polimorfă B, și cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, dizolvanți solizi și dizolvanți lichizi, numita compoziție constând suplimentar, în mod opțional, din cel puțin un ingredient sau un agent adițional biologic activ.

30 Realizarea 6. O compoziție constând din Compusul **1**, în care Compusul **1** este prezent în proporție de cel puțin 80% în Forma polimorfă B, și cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, dizolvanți solizi și dizolvanți lichizi, numita compoziție constând suplimentar, în mod opțional, din cel puțin un ingredient sau un agent adițional biologic activ.

35 Realizarea 7. O compoziție constând din Compusul **1**, în care Compusul **1** este prezent în proporție de cel puțin 70% în Forma polimorfă B, și cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, dizolvanți solizi și dizolvanți lichizi, numita compoziție constând suplimentar, în mod opțional, din cel puțin un ingredient sau un agent adițional biologic activ.

40 Realizarea 8. O compoziție constând din Compusul **1**, în care Compusul **1** este prezent în proporție de cel puțin 60% în Forma polimorfă B, și cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, dizolvanți solizi și dizolvanți lichizi, numita compoziție constând suplimentar, în mod opțional, din cel puțin un ingredient sau un agent adițional biologic activ.

45 Polimorful cristalin al Compusului **1**, desemnat ca Forma B, și orice realizări ale invenției pot fi utilizate pentru protecția unui animal împotriva unui dăunător nevertebrat, prin administrarea de compus animalului.

50 Astfel, se înțelege că invenția include polimorful cristalin al Compusului **1**, desemnat ca Forma B, sau orice realizări ale invenției, în scopul utilizării ca medicament de uz veterinar sau, în mod mai specific, ca medicament paraziticid de uz veterinar. Medicamentul poate fi prezentat în orice forme de administrare recunoscute în domeniu, incluzând formele de administrare orală, topică sau parenterală.

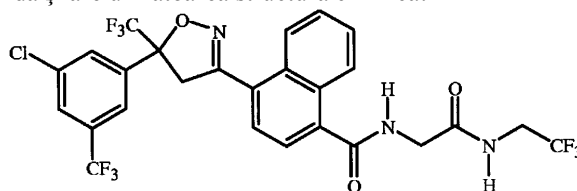
55 De asemenea, se înțelege că invenția include polimorful cristalin al Compusului **1**, desemnat ca Forma B, sau orice realizări ale invenției, în scopul fabricării unui medicament pentru protecția unui animal împotriva unui dăunător nevertebrat. Medicamentul poate fi prezentat în orice forme de administrare recunoscute în domeniu, incluzând formele de administrare orală, topică sau parenterală.

De asemenea, se înțelege că invenția include polimorful cristalin al Compusului **1**, desemnat ca Forma B, sau orice realizări ale invenției, ambalate și prezentate pentru protecția unui animal împotriva unui dăunător nevertebrat. Compușii invenției pot fi ambalați și prezentați ca forme de administrare orală, topică sau parenterală.

De asemenea, se înțelege că invenția include un proces de fabricare a compoziției pentru protecția unui animal împotriva unui dăunător nevertebrat, caracterizat prin faptul că polimorful cristalin al Compusului **1**, desemnat ca Forma B, sau orice realizări ale invenției, sunt amestecate cu cel puțin un vehicul. Compușii invenției pot

fi ambalați și prezentați în orice forme de administrare recunoscute în domeniu, incluzând formele de administrare orală, topică sau parenterală.

Compusul **1** este 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamida și are următoarea structură chimică:



1

Compusul **1** poate exista în mai mult de o singură formă cristalină (adică este polimorf). Un specialist în domeniu va aprecia că un polimorf al Compusului **1** poate prezenta efecte benefice (de exemplu adecvarea pentru prepararea unor formule utile, performanță biologică crescută) față de un alt polimorf sau față de un amestec de forme polimorfe ale aceluiași Compus **1**. Diferențele în ceea ce privește stabilitatea chimică, filtrabilitatea, solubilitatea, higroscopicitatea, punctul de topire, densitatea solidă și fluiditatea pot avea un efect semnificativ asupra dezvoltării metodelor și formulor de producție și asupra calității și eficacității agenților de tratare a instalațiilor.

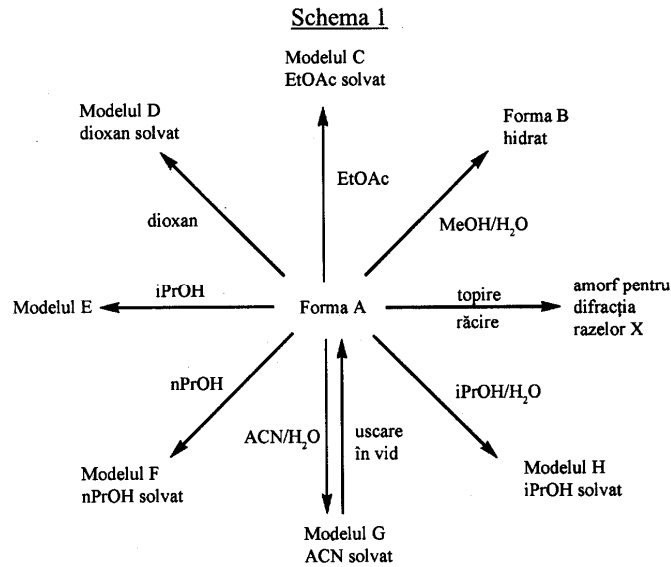
Structura moleculară a Compusului **1** poate exista ca doi stereoizomeri distincți (enantiomeri). Invenția de față cuprinde un amestec racemic de Compusul **1**, constând din cantități egale din doi posibili enantiomeri.

S-a descoperit că starea solidă a Compusului **1** poate fi preparată în mai mult de o singură formă solidă. Aceste forme solide includ o formă solidă amorfă, caracterizată prin dezordine la distanță în poziția moleculelor (de exemplu spume și sticle). Aceste forme solide includ și forme cristaline, în care moleculele constitutive sunt aranjate într-un model ordonat repetitiv, extinzându-se în toate cele trei dimensiuni spațiale. Termenul de „polimorf” se referă la o anumită formă cristalină a unui compus chimic care, în stare solidă, poate exista în mai mult de o singură formă cristalină (de exemplu rețeaua cristalină). Formele cristaline ale Compusului **1** al invenției de față se referă la realizări care includ o singură formă polimorfă (o singură formă cristalină) și la realizări care includ un amestec de forme polimorfe (forme cristaline diferite).

Formele polimorfe pot fi diferite din perspectiva unor proprietăți chimice, fizice și biologice, precum forma cristalului, densitatea, duritatea, culoarea, stabilitatea chimică, punctul de topire, higroscopicitatea, suspensibilitatea, viteza de dizolvare și biodisponibilitatea. Un specialist în domeniu va aprecia că o formă polimorfă a Compusului **1** poate prezenta efecte benefice (de exemplu adecvarea pentru prepararea unor formule utile, performanță biologică crescută) față de o altă formă polimorfă sau față de un amestec de forme polimorfe ale Compusului **1**. Diferențele în ceea ce privește stabilitatea chimică, filtrabilitatea, solubilitatea, higroscopicitatea, punctul de topire, densitatea solidă și fluiditatea pot avea un efect semnificativ asupra dezvoltării metodelor și formulor de producție și asupra calității și eficacității agenților de tratare a instalațiilor. S-a realizat prepararea și izolarea formelor polimorfe individuale ale Compusului **1**.

Majoritatea formelor polimorfe ale Compusului **1** sunt pseudopolimorfe (tipuri cristaline diferite care sunt rezultatul hidratării sau solvatării). Un solvat este o formă cristalină cu o cantitate de solvent stoichiometric sau nestoichiometric. Un hidrat este un solvat în care solventul este apa.

O varietate de proceduri experimentale au avut drept scop explorarea profilului solid cristalin al Compusului **1**. Au fost generate solide cristaline cu opt modele unice de difracție a razelor X pe pulbere (XRPD), ca material amorf pentru difracția razelor X. În Figura 1 sunt prezentate modelele XRPD pentru diferite solide. Majoritatea solidelor sunt solvați sau hidrați. Solidele cunoscute fiind compuse dintr-o singură fază sunt desemnate prin „Forma X”, iar solidele numite „Model X” pot reprezenta un amestec de forme solide. Au fost identificate două forme polimorfe (Forma A și Forma B). Experimentele cu profilul solid cristalin pot fi rezumate conform Schemei 1



Compusul **1** poate exista ca un solid amorf. Modelul XRPD pentru Compusul **1** solid amorf nu a prezentat semnale semnificative și astfel se distinge rapid de modelele Compusului **1** cristalin.

5 Forma amorfă a Compusului **1** poate fi caracterizată, de asemenea, prin calorimetrie de scanare diferențială ciclică. Conform descrierii din Exemplul 2 de caracterizare, temperatura de tranziție vitroasă determinată pentru o formă amorfă a Compusului **1** a fost de aproximativ 72°C. Forma amorfă a Compusului **1** este fizic instabilă și ajunge la forma sa solidă pură prin cristalizare rapidă (prezentată în
10 Exemplul 3 de caracterizare).

Forma solidă amorfă a fost preparată prin topirea Formei A polimorfe, urmată de răcirea imediată într-o baie uscată de gheață/acetona.

15 O formă polimorfă cristalină a Compusului **1** este desemnată ca Forma A. Această formă solidă este un solvat desolvatat. Un solvat desolvatat este format dintr-o formă cristalină de solvat (conținând Compusul **1** și molecule de solvent) care pierde moleculele de solvent prin canalele din cristal în condiții de vid și de încălzire, obținându-se o formă cristalină desolvatată cu aceeași structură moleculară ca forma cristalină de solvat originală. Forma A poate fi caracterizată prin difracția razelor X pe pulbere (XRPD) și calorimetrie de scanare diferențială (DSC).

20 Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Forma A a Compusului **1** este prezentat în Figura 1. Valorile 2θ corespunzătoare sunt prezentate în Tabelul 1 pentru Exemplul 1 de caracterizare. Forma polimorfă A a Compusului **1** poate fi identificată printr-un model de difracție a razelor X pe pulbere având pozițiile de reflexie cel puțin
25 egale cu unghiul 2θ

25 2θ
16,196
19,389
20,324
21,494
30 22,263
22,797
23,766
25,672
27,492

35 Forma polimorfă A a Compusului **1** poate fi caracterizată, de asemenea, prin calorimetrie de scanare diferențială. DSC indică punctul de topire al Formei polimorfe A, acesta fiind de aproximativ 113°C. Detaliile unui experiment DSC sunt furnizate în Exemplul 2 de caracterizare.

40 Forma polimorfă A este nehigroscopică și reprezintă un solvat desolvatat înrudit cu Modelul G de solid, care este solvutul în acetonitril al Formei A (prezentat în Exemplele 3 și 5 de caracterizare).

Forma polimorfă A a Compusului **1** poate fi preparată prin procedura descrisă în cererea de brevet PCT WO 09/025983 (de exemplu, vezi Exemplul 7 de sinteză).

Recristalizarea produsului solid brut din acetonitril furnizează de obicei un amestec de Model G solid și Forma A a Compusului **1**. Conversia în Forma A a produsului recristalizat solvat/desolvatat amestecat poate fi realizată prin uscare în vid (50°C, 4...24 ore).

O a doua formă polimorfă cristalină a Compusului **1** este desemnată ca Forma B. Această formă solidă este un hidrat.

Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Forma B a Compusului **1** este prezentat în Figura 1. Valorile 2Θ corespunzătoare sunt prezentate în Tabelul 2 pentru Exemplul 1 de caracterizare. Forma polimorfă B a Compusului **1** poate fi identificată printr-un model de difracție a razelor X pe pulbere având pozițiile de reflexie cel puțin egale cu unghiul 2Θ

	2Θ
15	17,433
	18,586
	20,207
	20,791
	21,41
20	22,112
	23,182
	24,567
	27,844

Forma polimorfă B a Compusului **1** poate fi caracterizată, de asemenea, prin calorimetrie de scanare diferențială. DSC indică punctul de topire al Formei polimorfe B, aceasta fiind de aproximativ 147°C. Detaliile unui experiment DSC sunt furnizate în Exemplul 2 de caracterizare. Forma polimorfă B este fizic stabilă și ajunge la forma sa solidă pură prin hidratare (prezentată în Exemplul 3 de caracterizare). Punctul de topire cel mai înalt al Formei polimorfe B este avantajos pentru utilizarea în formule care implică măcinarea ingredientului activ sau a unei suspensii a ingredientului activ în vehicule lichide.

Recristalizarea lentă a Formei A din metanol/apă a furnizat prima serie de cristale de Forma B, conform descrierii din Exemplul 1 de preparare. Forma polimorfă B a fost produsă, de asemenea, prin suspensionarea Formei polimorfe A în metanol/apă (1:2) la 60°C timp de 3 zile, urmată de răcire până la 22°C și filtrare. Prepararea eficientă, pe scară largă, a Formei B, este facilitată de adăugarea germenilor de cristalizare din Forma B preparată anterior la soluția din Compusul **1** în metanol/apă, pentru a determina produsul să se cristalizeze în Forma polimorfă B (vezi Exemplele 2 și 3 de preparare).

Stabilitatea relativă a formelor polimorfe A și B ale Compusului **1** a fost caracterizată prin experimente de interconversie în suspensie (vezi Exemplul 4 de caracterizare). Stabilitatea fizică relativă a formelor solide ale Compusului **1** depinde de solventul utilizat în experimentul în suspensie. Modelul G de solid prezintă forma solidă cea mai stabilă în acetonitril. Forma polimorfă A este o formă solidă metastabilă față de Modelul G de solid în acetonitril și uneori se formează în amestec cu Modelul G de solid din acetonitril. Modelul G de solid poate suferi conversia în Forma polimorfă A prin desolvatare la uscare în vid. Forma polimorfă B este forma solidă cea mai stabilă în amestecuri solvent organic/apă, în special în metanol/apă.

O altă formă solidă cristalină a Compusului **1** a fost desemnată ca Modelul C de solid.

Modelul C de solid a fost caracterizat prin difracția razelor X pe pulbere și calorimetrie de scanare diferențială. Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Modelul C al Compusului **1** este prezentat în Figura 1. La înregistrarea DSC, Modelul C de solid a prezentat o singură reacție endotermă la 101°C, urmată de o pierdere în greutate de 9,4%. În spectrul ¹H-RMN al materialului a fost detectat acetat de etil, indicând faptul că solidul este un solvat cu acetat de etil. Modelul C de solid a fost preparat prin dizolvarea Compusului **1** în acetat de etil la 80°C, urmată de răcire lentă până la 22°C și filtrare.

O altă formă solidă cristalină a Compusului **1** a fost desemnată ca Modelul D de solid. Modelul D de solid a fost caracterizat prin difracția razelor X pe pulbere și calorimetrie de scanare diferențială. Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Modelul D al Compusului **1** este prezentat în Figura 1. La înregistrarea DSC, Modelul C de solid a prezentat o singură reacție endotermă la 105°C, urmată de o pierdere în greutate de 5,1%. În spectrul ¹H- RMN al materialului a fost detectat dioxan, indicând faptul că solidul este un solvat în dioxan. Modelul D de solid a fost preparat prin dizolvarea Compusului **1** în dioxan, urmată de evaporarea rapidă sub flux de azot la 22°C.

O altă formă solidă cristalină a Compusului **1** a fost desemnată ca Modelul E de solid. Modelul E de solid a fost caracterizat doar prin difracția razelor X pe pulbere (Figura 1). Modelul E de solid a fost preparat prin dizolvarea Compusului **1** în alcool izopropilic, urmată de evaporarea rapidă sub flux de azot la 22°C.

O altă formă solidă cristalină a Compusului **1** a fost desemnată ca Modelul F de solid. Modelul F de solid a fost caracterizat prin difracția razelor X pe pulbere și calorimetrie de scanare diferențială. Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Modelul F al Compusului **1** este prezentat în Figura 1. La înregistrarea DSC, Modelul F de solid a prezentat o singură reacție endotermă la 87°C, urmată de o pierdere în greutate de 10%. În spectrul ¹H- RMN al materialului a fost detectat 1-propanol, indicând faptul că solidul este un solvat în 1-propanol. Modelul F de solid a fost preparat prin suspensionarea Compusului **1** în 1-propanol/apă (9:1) la 40°C timp de 4 zile, urmată de răcire până la 22°C și filtrare.

O altă formă solidă cristalină a Compusului **1** a fost desemnată ca Modelul G de solid. Modelul G de solid a fost caracterizat prin difracția razelor X pe pulbere și calorimetrie de scanare diferențială. Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Modelul G al Compusului **1** este prezentat în Figura 1. La înregistrarea DSC, Modelul G de solid a prezentat o singură reacție endotermă la 73°C, urmată de o pierdere în greutate de 7%. În spectrul ¹H- RMN al materialului a fost detectat acetonitril, indicând faptul că solidul este un solvat în acetonitril. Modelul G de solid a fost preparat prin suspensionarea Compusului **1** în acetonitril/apă (1:1) 40°C timp de 4 zile, urmată de răcire până la 22°C și filtrare. Modelul G de solid a fost preparat în mod consecvent din acetonitril într-o varietate de condiții de recristalizare.

O altă formă solidă cristalină a Compusului **1** a fost denumită Modelul H de solid. Modelul H de solid a fost caracterizat prin difracția razelor X pe pulbere și calorimetrie de scanare diferențială. Modelul de difracție a razelor X pe pulbere pentru Modelul H al Compusului **1** este prezentat în Figura 1. La înregistrarea DSC, Modelul F de solid a prezentat o singură reacție endotermă la 97 °C, urmată de o pierdere în greutate de 3,5%. În spectrul ¹H- RMN al materialului a fost detectat izopropanol indicând faptul că solidul este un solvat în izopropanol. Modelul H de solid a fost preparat prin suspensionarea Compusului **1** în izopropanol/apă (1:1) la 40°C timp de 4 zile, urmată de răcire până la 22°C și filtrare.

EXEMPLUL 1 DE CARACTERIZARE

Experimente cu difracția razelor X pe pulbere

Pentru identificarea fazelor de cristalizare ale Compusului **1** a fost utilizată difracția razelor X pe pulbere. Analiza prin difracția razelor X pe pulbere (XRPD) a fost efectuată utilizând un difractometru Inel XRG-3000 echipat cu un detector CPS (sensibil în poziție curbată) într-un interval de variație de 120° pentru unghiul 2θ. Au fost utilizate fante având dimensiunile 5 mm și 160 μm.

De asemenea, analiza XRPD a fost efectuată utilizând o radiație Shimadzu XRD-6000 cu Cu (Kα).

Radiația a fost Cu (Kα), 40 kV, 30 mA. Probele au fost introduse sub formă de pulbere într-un tub capilar rotativ. Au fost colectate date în unghiuri 2θ cu o mărime a pasului echivalent de 0,03 grade și un timp de acumulare de 300 de secunde.

Tabelul 1

Valorile 2θ ale punctelor maxime pentru forma polimorfă A a Compusului 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7,937	18,804	24,97	32,82	40,012	49,287
11,233	19,389	25,672	33,443	41,447	50,022
13,021	20,324	27,492	34,197	43,486	75,486
13,707	21,494	28,262	34,963	44,001	
14,574	22,263	29,586	36,598	44,675	
16,196	22,797	30,335	37,908	45,726	
16,797	23,766	30,969	38,338	47,079	
17,203	24,218	31,955	39,073	48,453	

Tabelul 2

5 Valorile 2θ ale punctelor maxime pentru forma polimorfă B a Compusului 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
9,393	17,433	23,182	28,828	39,273	48,635
11,117	18,586	24,567	29,967	40,593	50,172
12,452	20,207	25,103	32,39	42,034	59,533
14,023	20,791	25,853	34,83	43,237	
14,744	21,41	26,942	36,301	44,906	
15,361	22,112	27,844	37,286	47,078	

EXEMPLUL 2 DE CARACTERIZARE

Experimente cu calorimetrie de scanare diferențială

10 Calorimetria de scanare diferențială a fost efectuată utilizând un calorimetru de scanare diferențial cu analiză termică Q2000. Într-un creuzet de aluminiu DSC a fost plasată o probă, iar greutatea acesteia a fost înregistrată cu precizie. Creuzetul cu probă a fost echilibrat la 25°C sau -30°C și încălzit sub purjare cu azot la rata de 10°C/minut până la o temperatură finală de 250°C. Standardul de calibrare utilizat a fost metalul indiu.

15 De asemenea, a fost efectuat un experiment cu DSC ciclică utilizând un calorimetru de scanare diferențial cu analiză termică Q2000. Într-un creuzet de aluminiu DSC a fost plasată o probă, iar greutatea acesteia a fost înregistrată cu precizie. Creuzetul cu probă a fost echilibrat la 25°C și încălzit sub purjare cu azot la rata de 10°C/minut până la o temperatură finală de 140°C, răcit rapid până la -40°C și reîncălzit până la o temperatură finală de 250°C. Standardul de calibrare utilizat a fost metalul indiu. Temperatura de tranziție vitrosă (T_g) determinată pentru forma amorfă a Compusului 1 a fost de 72°C la semiînălțime.

Curba DSC pentru forma polimorfă A a Compusului 1 a prezentat o reacție endotermă bruscă la 113°C.

25 Curba DSC pentru forma polimorfă B a Compusului 1 a prezentat o reacție endotermă bruscă la 147°C.

EXEMPLUL 3 DE CARACTERIZARE

Experimente privind stabilitatea pentru formele solide ale Compusului 1

30 A fost caracterizată stabilitatea fizică a materialului amorf. Compusul 1 amorf a fost supus unui tratament cu vapori de acetonitril la 25°C timp de 2 zile, ca rezultat formându-se fragmente neregulate de cristale, care au fost determinate prin XRPD ca fiind materialul Modelului G. De asemenea, compusul 1 amorf a fost suspensionat în metanol/apă (1:1) timp de 5 zile la 60°C, ca rezultat formându-se fragmente neregulate de cristale, care au fost determinate prin XRPD ca fiind Forma B. Acest lucru indică faptul că solidul amorf este fizic instabil și se cristalizează repede.

35 A fost caracterizată stabilitatea fizică a Formei polimorfe A. Probele din Forma A expuse la o umiditate relativă între 5 și 95% la temperatura de 25°C (5 ore) au prezentat doar o modificare neglijabilă a greutății, indicând faptul că materialul este nehigroscopic.

40 A fost caracterizată stabilitatea fizică a Formei polimorfe B. Probele din Forma B au fost expuse la o umiditate relativă sub 75% (40°C) și o umiditate relativă de 60%

(25°C) timp de 1 lună, iar XRPD nu a indicat nicio modificare, ceea ce înseamnă că Forma B este stabilă în condițiile testate.

EXEMPLUL 4 DE CARACTERIZARE

Experimente privind stabilitatea relativă pentru Forma polimorfă A și Forma polimorfă B

5 Au fost efectuate experimente de interconversie în suspensie, într-o varietate de solvenți, la diferite temperaturi. Cantități suficiente din Compusul 1 au fost adăugate în solvenți în flacoane, astfel încât să rămână solid în exces. Amestecurile au fost agitate în flacoane sigilate la temperatura selectată, iar solidele au fost izolate prin
10 filtrare după intervalul de timp selectat și analizate prin XRPD. Compusul 1 suspensionat în acetonitril timp de 3 zile la 83°C sau timp de 8 zile la 0°C a furnizat Modelul G de solid. Compusul 1 suspensionat în acetonitril/apă (9:1) timp de 3 zile la 83°C a furnizat Forma polimorfă B. Compusul 1 suspensionat în acetonitril/apă (9:1) timp de 8 zile la 0°C a furnizat Modelul G de solid.

15 EXEMPLUL 5 DE CARACTERIZARE

Experimentul de uscare in vid

Conversia Modelului G de solid în Forma A a fost realizată prin uscarea în vid (4,80...9,07 Pa (36...68 mtorr)) a Modelului G de solid la temperatura de 50°C timp de 4 ore. Uscarea in vid (6,80 Pa (51 mtorr)) la 70°C timp de 5 ore a determinat
20 conversia Modelului G de solid în sticlă solidă.

Compusul 1 poate fi preparat conform procedurilor descrise în cererile de brevet PCT WO 09/025983 și WO 09/126668.

EXEMPLUL 1 DE PREPARARE

Prepararea inițială a Formei polimorfe B a Compusului 1

25 Compusul 1 în stare brută (10,2 g) a fost adăugat în metanol adus la punctul de fierbere (60 mL). S-au adăugat lent 12 mL de apă, iar după aceea o cantitate mică de metanol. S-a îndepărtat sursa de încălzire, s-a lăsat amestecul de reacție să se răcească pentru scurt timp, apoi au fost adăugați germeni de cristalizare din Forma A a Compusului 1. Amestecul de reacție a fost răcit până la temperatura camerei (au mai
30 fost adăugați germeni de cristalizare până când nu s-au mai dizolvat), apoi a fost răcit în continuare până la aproximativ 0°C timp de 24 de ore. Amestecul de reacție a fost filtrat obținându-se 6,0 g de solid de culoare albă având punctul de topire la 100...105°C (RMN indică o contaminare cu solvent).

35 Filtratul de mai sus a fost lăsat în repaus timp de aproximativ 30 de zile la temperatura camerei, ca rezultat s-a format o a doua serie de cristale. Cristalele au fost izolate prin filtrare, spălate cu apă, uscate la aer pentru scurt timp și în final uscate sub vid la 50°C, obținându-se 2,9 g de solid de culoare albă având punctul de topire la 144...150°C.

EXEMPLUL 2 DE PREPARARE

40 Prepararea Formei polimorfe B a Compusului 1 din Forma polimorfă A

Forma A a Compusului 1 (15,3 g) a fost adăugată în metanol (120 g) și apă (50,4 g).

45 Amestecul de reacție a fost încălzit până la 40°C, iar după 10 minute au fost adăugați germeni de cristalizare din Compusul 1 (Forma B). Amestecul de reacție a fost agitat la 35°C timp de 72 de ore, răcit până la temperatura camerei și filtrat. Solidul izolat a fost uscat într-un cuptor cu vid la 50...60°C, obținându-se 13,4 g de solid de culoare albă având punctul de topire la 147...149°C.

EXEMPLUL 3 DE PREPARARE

Prepararea Formei polimorfe B a Compusului 1 utilizand germeni de cristalizare

50 Compusul 1 (95 g) a fost adăugat în metanol (408 g). Amestecul a fost agitat mecanic și încălzit până la 30°C pentru a dizolva complet solidul. O cantitate de 129 g de apă a fost adăugată prin picurare până când soluția a devenit tulbure, apoi au fost adăugați germeni de cristalizare din Forma B. Amestecul a fost lăsat să se răcească până la 25°C și agitat timp de 3,5 ore. A început să se formeze un precipitat dens, de
55 culoare albă, după care amestecul a fost încălzit până la 45°C timp de 1 oră și ulterior răcit până la 25°C timp de 45 de minute. Amestecul a fost încălzit din nou până la 45°C timp de 50 de minute și ulterior răcit până la 25°C timp de 40 de minute și filtrat. Ciclul de temperatură face posibilă creșterea în dimensiune a cristalelor, pentru a permite filtrarea. Cristalele au fost apoi spălate cu 95 mL de un amestec rece de

metanol/apă (3:1) și uscate într-un cuptor cu vid la 50°C timp de 16 ore, obținându-se 82 g de solid de culoare albă având punctul de topire la 145...148°C.

Formulare agricolă/Utilitate

Un compus al invenției de față a fost utilizat în general ca ingredient activ pentru controlul dăunătorilor nevertebrați într-o compoziție, adică formulare, cu cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, dizolvanți solizi și dizolvanți lichizi, care servește drept vehicul. Ingredientele formulării sau compoziției sunt selectate pentru a corespunde cu proprietățile fizice ale ingredientului activ, metoda de aplicare și factorii de mediu, precum tipul de sol, umiditatea și temperatura.

Formulările utile includ atât compoziții lichide, cât și compoziții solide. Compozițiile lichide includ soluții (inclusiv concentrate emulsionabile), suspensii, emulsii (inclusiv microemulsii și/sau suspoemulsii) și altele similare, care opțional pot fi îngroșate pentru a deveni geluri. Tipurile generale de compoziții lichide apoase sunt: concentrat solubil, concentrat de suspensie, suspensie de capsule, emulsie concentrată, microemulsie și suspoemulsie. Tipurile generale de compoziții lichide neapoase sunt: concentrat emulsionabil, concentrat microemulsionabil, concentrat dispersabil și dispersie uleioasă.

Tipurile generale de compoziții solide sunt: prafuri, pulberi, granule, pelete, microgranule, pastile, comprimate, filme (inclusiv pelicule pentru drajarea semințelor) și altele similare, care pot fi dispersabile în apă („umectabile”) sau hidrosolubile. Filmele și învelișurile formate din soluțiile de filmare sau suspensiile fluide sunt utile în special pentru tratarea semințelor. Ingredientul activ poate fi (micro)încapsulat și introdus într-o suspensie sau formulare solidă; în mod alternativ, întreaga formulare a ingredientului activ poate fi încapsulată (sau „dublu încapsulată”). Încapsularea poate controla sau întârzia eliberarea ingredientului activ. O granulă emulsionabilă combină atât avantajele unei formulări de concentrat emulsionabil, cât și ale unei formulări de granule uscate. Compozițiile cu rezistență mare sunt utilizate în primul rând ca intermediari pentru formulări ulterioare.

Formulările pulverizabile sunt preparate de obicei într-un mediu adecvat înainte de pulverizare. Astfel de formulări lichide și solide sunt concepute pentru dizolvarea imediată în mediul de pulverizare, în general în apă. Volumul substanței pulverizate poate varia între aproximativ un litru și mai multe mii de litri la hectar, însă în mod obișnuit variază între zece litri și câteva sute de litri la hectar.

Formulările pulverizabile pot fi amestecate cu apă într-un recipient sau un alt mediu adecvat pentru tratamentul foliar prin aplicare aeriană sau la sol, sau pentru aplicarea în mediul de creștere al plantei. Formulările lichide și uscate pot fi introduse dozat direct în sistemele de irigație prin pulverizare sau în arătură în timpul însămânțării. Formulările lichide și solide pot fi aplicate asupra semințelor plantelor de cultură și ale altor plante pentru tratarea lor înainte de însămânțare, pentru a proteja dezvoltarea rădăcinilor și a altor părți subterane ale plantei și/sau a frunzișului prin absorbția sistemică.

Formulările vor conține în mod obișnuit cantități eficiente de ingredient activ, dizolvanț și agent tensioactiv cuprinși aproximativ în intervale care însumează 100% masice.

Procent masic			
	Ingredient activ	Dizolvanț	Agent tensioactiv
Granule, comprimate și pulberi dispersabile în apă	0,001...90	0...99,999	0...15
Dispersii uleioase, suspensii apoase	1...50	40...99	0...50
Prafuri	1...25	70...99	0...5
Granule și pelete	0,001...95	5...99,999	0...15
Compoziții cu rezistență mare	90...99	0...10	0...2

Dizolvanții solizi includ, de exemplu, argile ca bentonitul, montmorilonitul, atapulgită și caolinul, ghips, celuloză, dioxid de titan, oxid de zinc, amidon, dextrină, zaharuri (de exemplu lactoză, zaharoză), siliciu, talc, mică, diatomit, uree, carbonat de

calciu, carbonat și bicarbonat de sodiu și sulfat de sodiu. Dizolvanții solizi utilizați în mod obișnuit sunt descriși în Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Dizolvanții lichizi includ, de exemplu, apă, N,N-dimetilalcanamide (de exemplu N,N-dimetilformamidă), limonenă, dimetilsulfoxid, N-alchilpirolidone (de exemplu N-metilpirolidinonă), etilenglicol, trietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, polipropilenglicol, carbonat de propilenă, carbonat de butilenă, parafine (de exemplu uleiuri minerale albe, parafine normale, izoparafine), alchilbenzeni, alchilnaftaleni, glicerină, triacetat de glicerol, sorbitol, hidrocarburi aromatice, hidrocarburi alifactice dearomatizate, alchilbenzeni, alchilnaftaleni, cetone, precum ciclohexanonă, 2-heptanonă, izoforonă și 4-hidroxi-4-metil-2-pentanonă, acetați, precum acetat de izoamil, acetat de hexil, acetat de heptil, acetat de octil, acetat de nonil, acetat de tridecil și acetat de izobornil, alți esteri, precum esteri alchilați ai acidului lactic, esteri dibazici și γ -butirolactonă, și alcooli, care pot fi liniari, ramificați, saturați sau nesaturați, precum metanol, etanol, *n*-propanol, alcool izopropilic, *n*-butanol, alcool izobutilic, *n*-hexanol, 2-etilhexanol, *n*-octanol, decanol, alcool izodeclic, izooctadecanol, alcool cetilic, alcool laurilic, alcool trideclic, alcool oleilic, ciclohexanol, alcool tetrahidrofurfurilic, alcool diacetonc și alcool benzilic. De asemenea, dizolvanții lichizi includ esteri ai glicerolului de acizi grași saturați și nesaturați (în mod obișnuit C₆-C₂₂), precum uleiuri din semințe de plante și fructe (de exemplu ulei de măsline, ricin, in, susan, porumb, arahide, floarea-soarelui, semințe de struguri, șofrănaș, semințe de bumbac, soia, rapiță, nucă de cocos și palmier), grăsimi de origine animală (de exemplu grăsimi de vită, grăsimi de porc, oleomargarină, ulei din ficat de cod, ulei de pește) și amestecuri ale acestora. De asemenea, dizolvanții lichizi includ acizi grași alchilați (de exemplu metilați, etilați, butilați), unde acizii grași pot fi obținuți prin hidroliză din esteri ai glicerolului de origine vegetală și animală și purificați prin distilare. Dizolvanții lichizi utilizați în mod obișnuit sunt descriși în Marsden, Solvents Guide, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Compozițiile solide și lichide ale prezentei invenții includ adesea unul sau mai mulți agenți tensioactivi. Adăugați la un lichid, agenții tensioactivi (cunoscuți și ca „agenți activi de suprafață”) în general modifică, iar cel mai adesea reduc tensiunea la suprafața unui lichid. În funcție de natura grupurilor hidrofile și lipofile din moleculele agenților tensioactivi, aceștia pot fi utili ca agenți de umectare, dispersanți, emulsifianți sau antispumanti.

Agenții tensioactivi pot fi clasificați ca neionici, anionici sau cationici. Agenții tensioactivi neionici utili pentru compozițiile de față includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ: alcooli alcoxilați, precum alcooli alcoxilați pe bază de alcooli naturali și sintetici (care pot fi ramificați sau liniari) și preparați din alcooli și oxid de etilenă, oxid de propilenă, oxid de butilenă sau amestecuri ale acestora; amine etoxilate, alcanolamide și alcanolamide etoxilate; trigliceride alcoxilate, precum uleiuri etoxilate de soia, ricin și rapiță; alchilfenoli alcoxilați, precum octilfenoli etoxilați, nonilfenoli etoxilați, dinonilfenoli etoxilați și dodecilfenoli etoxilați (preparați din fenoli și oxid de etilenă, oxid de propilenă, oxid de butilenă sau amestecuri ale acestora); bloc polimeri preparați din oxid de etilenă sau oxid de propilenă și bloc polimeri inversați, în care blocurile terminale sunt preparate din oxid de propilenă; acizi grași etoxilați; esteri grași etoxilați și uleiuri etoxilate; esteri etoxilați ai metilului; tristirilfenoli etoxilați (inclusiv cei preparați din oxid de etilenă, oxid de propilenă, oxid de butilenă sau amestecuri ale acestora); esteri ai acizilor grași, esteri ai glicerolului, derivați ai lanolinei, esteri polietoxilați, precum esteri polietoxilați ai acizilor grași cu sorbitan, esteri polietoxilați ai acizilor grași cu sorbitol și esteri polietoxilați ai acizilor grași cu glicerol; alți derivați ai sorbitanului, precum esteri ai sorbitanului; agenți tensioactivi polimerici, precum copolimeri aleatori, bloc copolimeri, rășini alchidice peg (polietilenglicol), polimeri grefați sau polimeri tip pieptene sau polimeri tip stea; polietilenglicoli (peg); esteri ai acizilor grași cu polietilenglicol; agenți tensioactivi pe bază de silicon; și derivați de zaharuri, precum esteri ai zaharozei, alchilpoliglicozide și alchilpolizaharide.

Agenții tensioactivi anionici utili includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ: acizi alchil-arili sulfonici și sărurile acestora; alcooli carboxil etoxilați sau alchilfenoli etoxilați; derivați difenilsulfonați; lignină și derivați ai ligninei, ca lignosulfonați; acid

maleic sau succinic, sau anhidridele acestora; olefinsulfonați; esteri fosfați, precum esteri fosfați ai alcoolilor alcoxilați, esteri fosfați ai alchilfenolilor etoxilați și esteri fosfați ai stirilfenolilor etoxilați; agenți tensioactivi pe bază de proteine; derivați ai sarcozinei; stirilfenol eter sulfatați; sulfatați și sulfonați ai uleiurilor și acizilor grași; sulfatați și sulfonați ai alchilfenolilor etoxilați; sulfatați ai alcoolilor; sulfatați ai alcoolilor etoxilați; sulfonați ai aminelor și amidelor, precum *N,N*-alchilaurati; sulfonați ai benzenului, cumenului, toluenului, xilenei și dodecil- și tridecilbenzenului; sulfonați ai naftalenelor condensate; sulfonați ai naftalenelor și alchilnaftalenelor; sulfonați ai petrolului fracționat; sulfosuccinamati; și sulfosuccinai și derivatele acestora, precum săruri ale dialchilsulfosuccinaiilor.

Agenții tensioactivi cationici utili includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ: amide și amide etolixate; amine, precum *N*-alchil propandiamine, tripropilentriamine și dipropilentetraamine, și amine etolixate, diamine etolixate și amine propoxilate (preparate din amine și oxid de etilenă, oxid de propilenă, oxid de butilenă și amestecuri ale acestora); săruri ale aminelor, precum acetati ai aminelor și săruri ale diaminelor; săruri cuaternare ale amoniului, precum săruri cuaternare, săruri cuaternare etolixate și săruri dicuaternare etolixate; și oxizi ai aminelor, precum oxizi ai alchildimetilaminei și bis-(2-hidroxietyl)-alchilaminei.

De asemenea, pentru compozițiile de față sunt utile amestecurile de agenți tensioactivi neionici și anionici sau amestecurile de agenți tensioactivi neionici și cationici. Agenții tensioactivi neionici, anionici și cationici și utilizările recomandate ale acestora sunt dezvăluite într-o varietate de referințe publicate, incluzând McCutcheon's Emulsifiers and Detergents, ediția anuală americană și internațională publicată de McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; și A. S. Davidson and B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Compozițiile invenției de față pot include, de asemenea, auxiliari și aditivi ai formulării, cunoscuți specialiștilor în domeniu ca adjuvanți ai formulării (se consideră că unii dintre aceștia pot funcționa ca dizolvanți solizi, dizolvanți lichizi sau agenți tensioactivi). Astfel de auxiliari și aditivi ai formulării pot controla: pH-ul (tampon), formarea de spumă în timpul procesării (antispumanti, precum poliorganosiloxani), sedimentarea ingredientelor active (agenți de suspensie), viscozitatea (agenți de îngroșare tixotropici), dezvoltarea microbiană în recipient (antimicrobieni), înghețarea produsului (anticongelanți), culoarea (dispersia coloranților/pigmenților), îndepărtarea prin spălare (formatori de peliculă sau fixatori), evaporarea (agenți care întârzie evaporarea) și alte atribute ale formulării. Agenții formatori de peliculă includ, de exemplu, acetat de polivinil, copolimeri ai acetatului de polivinil, copolimer polivinilpirolidonă-acetat de vinil, alcoolii polivinilici, copolimeri ai alcoolilor polivinilici și ceruri. Exemplele de auxiliari și aditivi ai formulării îi includ pe cei enumerați în volumul 2 din McCutcheon's Functional Materials, ediția anuală americană și internațională publicată de McCutcheon's Division, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; și cererea PCT WO 03/024222.

Compusul conform Formulei 1 și orice alte ingrediente active sunt încorporate în mod obișnuit în compozițiile de față prin dizolvarea ingredientului activ într-un solvent sau prin măcinarea într-un dizolvant lichid sau uscat. Soluțiile, inclusiv concentratele emulsionabile, pot fi preparate prin simplul amestec al ingredientelor. În cazul în care solventul unei compoziții lichide destinat utilizării drept concentrat emulsionabil este nemiscibil în apă, în mod obișnuit se adaugă un emulsifiant care să emulsioneze solventul care conține ingredientul activ la dizolvarea în apă. Suspensiile de ingredient activ, având diametrul particulelor de până la 2000 μm, pot fi măcinate umed utilizând medii de măcinare, pentru a obține particule cu diametrul mediu sub 3 μm. Suspensiile apoase pot fi realizate în suspensii concentrate finite (vezi de exemplu brevetul US3060084) sau procesate ulterior prin uscare și pulverizare pentru a forma granule dispersabile în apă. Formulările uscate necesită în general procese de măcinare uscată, care produc particule având un diametru mediu între 2 și 10 μm. Prafurile și pulberile pot fi preparate prin amestecare și de obicei măcinare (utilizând o moară cu ciocane sau o moară cu energie hidraulică). Granulele și peletele pot fi preparate prin pulverizarea materialului activ asupra vehiculelor preformate pentru

MD 4363 C1 2016.03.31

14

granule sau prin tehnici de aglomerare. Vezi Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, December 4, 1967, pp. 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw-Hill, New York, 1963, pp. 8-57 și cele următoare, și WO 91/13546. Peletele pot fi preparate conform descrierii din US4172714. Granulele dispersabile în apă și granulele hidrosolubile pot fi preparate conform descrierilor din US4144050, US3920442 și DE3246493. Comprimatele pot fi preparate conform instrucțiunilor din US5180587, US5232701 și US5208030. Filmele pot fi preparate conform informațiilor din GB2095558 și US3299566.

Pentru mai multe informații privind tehnica formulării, vezi T. S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" in Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks and T. R. Roberts, Eds., Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1999, pp. 120-133. Vezi și US3235361, col. 6, rândul 16 până la col. 7, rândul 19 și Exemplele 10-41; US3309192, col. 5, rândul 43 până la col. 7, rândul 62 și Exemplele 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 și 169-182; US2891855, col. 3, rândul 66 până la col. 5, rândul 17 și Exemplele 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, pp. 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1989; și Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, 2000.

În următoarele Exemple, toate formulările sunt preparate în moduri convenționale. Fără detalii suplimentare, se consideră că un specialist în domeniu care utilizează descrierea anterioară poate aplica invenția de față la întreaga capacitate. De aceea, următoarele Exemple sunt concepute doar în scop ilustrativ și nu intenționează să limiteze dezvoltarea în niciun fel.

Procentele sunt calculate pentru masă, dacă nu se indică altfel.

Exemplul A

Concentrat cu rezistență mare

Compusul 1	98,5%
aerogel de silice	0,5%
silice fină amorfă sintetică	1,0%

Exemplul B

Pulbere umectabilă

Compusul 1	65,0%
dodecifenol polietilenglicol eter	2,0%
lignosulfonat de sodiu	4,0%
silicoaluminat de sodiu	6,0%
montmorilonit (calcinat)	23,0%

Exemplul C

Granule

Compusul 1	10,0%
granule de atapulgită (materie slab volatilă, 0,71/0,30 mm; site U.S.S. nr. 25-30)	90,0%

Exemplul D

Peletă extrudată

Compusul 1	25,0%
sulfat de sodiu anhidru	10,0%
lignosulfonat de calciu brut	5,0%
alchilnaftalensulfonat de sodiu	1,0%
bentonit de calciu/magneziu	59,0%

Exemplul E

Concentrat emulsionabil

Compusul 1	10,0%
hexaoleat de polioxietilenă cu sorbitol	20,0%
C ₆ -C ₁₀ ester metilic al acizilor grași	70,0%

Exemplul F

Microemulsie

Compusul 1	5,0%
copolimer polivinilpirolidonă-acetat de vinil	30,0%

MD 4363 C1 2016.03.31

15

	alchilpoliglicozidă	30,0%
	monooleat de gliceril	15,0%
	apă	20,0%
	Exemplul G	
5	<u>Tratament pentru seminte</u>	
	Compusul 1	20,00%
	copolimer polivinilpirolidonă-acetat de vinil	5,00%
	ceară acidă montan	5,00%
	lignosulfonat de calciu	1,00%
10	blocopolimeri polioxietilenă/polioxipropilenă	1,00 %
	alcool stearilic (POE 20)	2,00%
	poliorganosilan	0,20%
	colorant roșu	0,05%
	apă	65,75%
15	Exemplul H	
	<u>Betișor fertilizator</u>	
	Compusul 1	2,50%
	copolimer pirolidonă-stiren	4,80%
	tristirilfenil 16-etoxilat	2,30%
20	talc	0,80%
	amidon de porumb	5,00%
	fertilizator cu eliberare lentă	36,00%
	caolin	38,00%
	apă	10,60%
25	Exemplul I	
	<u>Concentrat de suspensie</u>	
	Compusul 1	35%
	bloc copolimer butil polioxietilenă/polipropilenă	4,0%
	copolimer acid stearic/polietilenglicol	1,0%
30	polimer stirenacrilic	1,0%
	gumă de xantan	0,1%
	propilenglicol	5,0%
	antispumant pe bază de silicon	0,1%
	1,2-benzizotiazolină-3-onă	0,1%
35	apă	53,7%
	Exemplul J	
	<u>Emulsie în apă</u>	
	Compusul 1	10,0%
	bloc copolimer butil polioxietilenă/polipropilenă	4,0%
40	copolimer acid stearic/polietilenglicol	1,0%
	polimer stirenacrilic	1,0%
	gumă de xantan	0,1%
	propilenglicol	5,0%
	antispumant pe bază de silicon	0,1%
45	1,2-benzizotiazolină-3-onă	0,1%
	hidrocarbură pe bază de petrol aromatic	20,0
	apă	58,7%
	Exemplul K	
	<u>Dispersie uleioasă</u>	
50	Compusul 1	25%
	hexaoleat de polioxietilenă cu sorbitol	15%
	bentonit modificat organic	2,5%
	ester metilic al acizilor grași	57,5%
	Exemplul L	
55	<u>Suspoemulsie</u>	
	Compusul 1	10,0%
	fipronil (al doilea ingredient activ)	5,0%
	bloc copolimer butil polioxietilenă/polipropilenă	4,0%
	copolimer acid stearic/polietilenglicol	1,0%

	polimer acrilic stiren	1,0%
	gumă de xantan	0,1%
	propilenglicol	5,0%
	antispumant pe bază de silicon	0,1%
5	1,2-benzizotiazolină-3-onă	0,1%
	hidrocarbură aromatică pe bază de petrol	20,0%
	apă	53,7%

Compușii prezentei invenții manifestă o activitate împotriva unui spectru larg de dăunători nevertebrați. Acești dăunători includ nevertebrate care trăiesc într-o varietate de medii, ca, de exemplu, frunzișul plantelor, rădăcini, sol, culturi recoltate sau alte alimente, structuri construite sau tegumentele animalelor. Acești dăunători includ, de exemplu, nevertebrate care să hrănesc cu frunziș (incluzând frunze, tulpini, flori și fructe), semințe, lemn, fibre textile sau sânge, sau țesuturi animale, determinând leziuni și pagube pentru, de exemplu, culturi agricole în creștere sau depozitate, păduri, culturi de seră, plante ornamentale, răsadnițe, alimente sau produse din fibre depozitate, sau case, sau alte structuri și obiecte conținute în acestea, sau sunt dăunătoare pentru sănătatea animală sau sănătatea publică. Specialiștii în domeniu vor aprecia că nu toți compușii sunt eficace în mod egal împotriva tuturor dăunătorilor în toate stadiile de dezvoltare.

Compușii și compozițiile de față sunt astfel utili în domeniul culturilor agricole pentru protejarea culturilor de câmp împotriva dăunătorilor nevertebrați fitofagi și, de asemenea, în culturile neagricole, pentru protejarea culturilor și plantelor de grădină împotriva dăunătorilor nevertebrați fitofagi. Această utilitate include protejarea culturilor și a altor plante (în agricultură și în afara agriculturii) care conțin material genetic introdus prin ingineria genetică (adică transgenic) sau modificat prin mutagenetică pentru a conferi caracteristici avantajoase. Exemple de astfel de caracteristici includ toleranța la erbicide, rezistența la dăunători fitofagi (de exemplu insecte, acarieni, afide, arahnoide, nematode, melci, fungi patogeni ai plantelor, bacterii și virusuri), ameliorarea creșterii plantelor, creșterea toleranței la condiții adverse de dezvoltare, ca temperaturi ridicate sau scăzute, umiditate scăzută sau ridicată a solului și salinitate crescută, ameliorarea înfloririi și a producerii de fructe, ameliorarea recoltei, accelerarea maturării, creșterea calității și/sau valorii nutriționale a produsului recoltat sau ameliorarea proprietăților în timpul depozitării sau procesării produselor recoltate. Plantele transgenice pot fi modificate pentru a exprima caracteristici multiple. Exemple de plante care conțin caracteristici obținute prin ingineria genetică sau mutagenză includ varietăți de porumb, bumbac, soia și cartof care exprimă o toxină insecticidă împotriva *Bacillus thuringiensis*, precum YIELD GARD®, KNOCKOUT®, STARLINK®, BOLLGARD®, NuCOTN® și NEWLEAF®, și varietăți tolerante la erbicide de porumb, bumbac, soia și rapiță precum ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI®, STS® și CLEARFIELD®, și totodată culturi care exprimă N-acetiltransferază (GAT) pentru a conferi rezistență la erbicidul glifozat sau culturi care conțin gena HRA, care conferă rezistență la erbicidele care inhibă sintaza acetolactată (ALS). Compușii și compozițiile de față pot interacționa sinergic cu caracteristici introduse prin ingineria genetică sau modificate prin mutagenză, amplificând astfel exprimarea fenotipică sau eficacitatea caracteristicilor sau creșterea eficacității compușilor și compozițiilor de față pentru controlul dăunătorilor nevertebrați. În mod special, compușii și compozițiile de față pot interacționa sinergic cu exprimarea fenotipică a proteinelor sau a altor produse naturale toxice pentru dăunătorii nevertebrați, pentru a conferi un control mai mult decât aditiv al acestor dăunători.

De asemenea, compozițiile acestei invenții pot consta, în mod opțional, din nutrimente pentru plante, de exemplu o compoziție de fertilizator constând din cel puțin un nutriment pentru plante selectat dintre azot, fosfor, potasiu, sulf, calciu, magneziu, fier, cupru, bor, mangan, zinc și molibden. De reținut sunt compozițiile care constau din cel puțin o compoziție de fertilizator care include cel puțin un nutriment pentru plante selectat dintre azot, fosfor, potasiu, sulf, calciu și magneziu. Compozițiile acestei invenții care constau din cel puțin un nutriment pentru plante pot fi găsite sub formă de lichide sau solide. Dintre acestea, sunt importante formulările solide, sub formă de granule, bețișoare sau comprimate. Formulările solide, constând

dintr-o compoziție de fertilizator, pot fi preparate amestecand compusul sau compoziția propusă în invenție cu compoziția de fertilizator și cu ingredientele formulării, după care se prepară formularea prin așa metode ca granulara sau extrudarea. Formulări solide alternative pot fi preparate prin pulverizarea unei soluții sau suspensii a unui compus sau a unei compoziții, conform invenției, într-un solvent volatil asupra unei compoziții de fertilizator preparat anterior sub formă de amestecuri stabile dimensional, de exemplu granule, bețișoare sau comprimate, urmată de evaporarea solventului.

Dăunători ai culturilor agricole și neagricole

Exemple de dăunători nevertebrați ai culturilor agricole și neagricole includ ouă, larve și adulți din ordinul Lepidoptera, precum Spodoptera spp., genurile Agrotis, Pseudoplusia, Trichoplusia și Heliothine din familia Noctuidae (de exemplu sfredelitorul roz al tulpinilor (*Sesamia inferens* Walker), sfredelitorul porumbului, tipul mediteranean (*Sesamia nonagrioides* Lefebvre), viermele sudic (*Spodoptera eridania* Cramer), viermele frunzelor de cereale (*Spodoptera frugiperda* J. E. Smith), viermele frunzelor de sfeclă (*Spodoptera exigua* Hubner), viermele egiptean al bumbacului (*Spodoptera littoralis* Boisduval), *Spodoptera ornithogalli* Guenee, viermele gri al porumbului (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), omida fasolei furajere (*Anticarsia gemmatilis* Hubner), *Lithophane antennata* Walker, buha verzei (*Barathra brassicae* Linnaeus), *Pseudoplusia includens* Walker, molia verzei (*Trichoplusia ni* Hubner), viermele tutunului (*Heliothis virescens* Fabricius)); genurile Chilo, Coleophoridae, omizi păroase, omida conurilor, omida verzei și omizi defoliatoare din familia Pyralidae (de exemplu sfredelitorul porumbului, tipul european (*Ostrinia nubilalis* Hubner), *Amyelois transitella* Walker, *Crambus caliginosellus* Clemens, spp. (Pyralidae: Crambinae), precum *Herpetogramma licarsisalis* Walker, *Chilo infuscatellus* Snellen, *Neoleucinodes elegantalis* Guenee, *Cnaphalocerus medinalis*, *Desmia funeralis* Hubner, *Diaphania nitidalis* Stoll, *Helluala hydralis* Guenee, sfredelitorul galben al tulpinilor (*Scirpophaga incertulas* Walker), *Scirpophaga infuscatellus* Snellen, sfredelitorul alb al tulpinilor (*Scirpophaga innotata* Walker), *Scirpophaga nivella* Fabricius, *Chilo polychrysus* Meyrick, *Crociodomia binotalis* English); răsucitorii frunzelor, omida capsulelor, omida semințelor și omida fructelor din familia Tortricidae (de exemplu viermele merelor (*Cydia pomonella* Linnaeus), molia strugurilor (*Endopiza viteana* Clemens), molia orientală a fructelor (*Grapholita molesta* Busck), *Cryptophlebia leucotreta* Meyrick, sfredelitorul citricelor (*Ecdytolopa aurantiana* Lima), *Argyrotaenia velutinana* Walker, *Choristoneura rosaceana* Harris, molia măruului maro deschis (*Eupoecilia ambiguella* Hubner), *Pandemis pyrusana* Kearfott, răsucitorul de frunze omnivor (*Platynota stultana* Walsingham), *Pandemis cerasana* Hubner, *Pandemis heparana* Denis & Schiffermüller)); și multe alte lepidoptere importante economic (de exemplu molia verzei (*Plutella xylostella* Linnaeus), viermele roz al capsulelor de bumbac (*Pectinophora gossypiella* Saunders), omida păroasă a stejarului (*Lymantria dispar* Linnaeus), molia fructelor de piersic (*Carposina niponensis* Walsingham), molia vărgată (*Anarsia lineatella* Zeller), molia cartofului (*Phthorimaea operculella* Zeller), molia minieră marmorată (*Lithocolletis blancardella* Fabricius), *Lithocolletis ringoniella* Matsumura, *Lerodea eufala* Edwards, minierul circular (*Leucoptera scitella* Zeller)); ouă, nimfe și adulți din ordinul Blattodea, incluzând gândaci din familiile Blattellidae și Blattidae (de exemplu gândacul de bucătărie oriental (*Blatta orientalis* Linnaeus), gândacul de bucătărie asiatic (*Blattella asahinai* Mizukubo), gândacul roșu de bucătărie (*Blattella germanica* Linnaeus), gandacul dungat sau de mobilă (*Supella longipalpa* Fabricius), gândacul de bucătărie american (*Periplaneta americana* Linnaeus), gândacul brun de bucătărie (*Periplaneta brunnea* Burmeister), gandacul de Madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius)), *Periplaneta fuliginosa* Service, gândacul de bucătărie australian (*Periplaneta australasiae* Fabr.), *Nauphoeta cinerea* Olivier și *Symploce pallens* Stephens; ouă, larve și adulți care se hrănesc cu frunziș, fructe, rădăcini, semințe și țesut vezicular din ordinul Coleoptera, incluzand gărgărițe din familiile Anthribidae, Bruchidae și Curculionidae (de exemplu gărgărița capsulelor de bumbac (*Anthonomus grandis* Boheman), gărgărița orezului de apă (*Lissorhoptus oryzophilus* Kuschel), gărgărița grâului (*Sitophilus granarius*

Linnaeus), gărgărița orezului (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)), *Listronotus maculicollis* Dietz, *Sphenophorus parvulus* Gyllenhal, *Sphenophorus venatus* vestitus, *Sphenophorus cicatristriatus* Fahraeus)); purici, *Diabrotica* spp., viermii rădăcinilor, gândaci de frunze, gândaci de cartof și minierii frunzelor din familia Chrysomelidae (de exemplu gandacul de Colorado (*Leptinotarsa decemlineata* Say), viermele vestic al rădăcinilor de porumb (*Diabrotica virgifera virgifera* LeConte)); cărăbuși și alți gândaci din familia Scarabaeidae (de exemplu gandacul japonez (*Popillia japonica* Newman), gandacul oriental (*Anomala orientalis* Waterhouse, *Exomala orientalis* (Waterhouse) Baraud), cărăbușul mascat nordic (*Cyclocephala borealis* Arrow), cărăbușul mascat sudic (*Cyclocephala immaculata* Olivier sau *C. lurida* Bland), gândacul de bălegar și viermele alb (*Aphodius* spp.), *Ataenius spretulus* Haldeman, gandacul verde de iunie (*Cotinis nitida* Linnaeus), gândacul de grădină asiatic (*Maladera castanea* Arrow), gândaci de mai/iunie (*Phyllophaga* spp.) și *Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); gândaci de covor din familia Dermestidae; viermi inelați din familia Elateridae; gândaci de scoarță din familia Scolytidae și gândaci de făină din familia Tenebrionidae. Pe lângă aceștia, dăunătorii culturilor agricole și neagricole includ: ouă, adulți și larve din ordinul Dermaptera, incluzând urechelnițe din familia Forficulidae (de exemplu urechelnița europeană (*Forficula auricularia* Linnaeus), urechelnița neagră (*Chelisoche morio* Fabricius)); ouă, adulți nematuri, adulți și nimfe din ordinele Hemiptera și Homoptera, precum gândaci de plante din familia Miridae, cicade din familia Cicadidae, purici de frunze (de exemplu *Empoasca* spp.) din familia Cicadellidae, ploșnițe de pat (de exemplu *Cimex lectularius* Linnaeus) din familia Cimicidae, insecte din familiile Fulgoroidae și Delphacidae, insecte din familia Membracidae, psilide din familia Psyllidae, musculițe albe din familia Aleyrodidae, afide din familia Aphididae, filoxere din familia Phylloxeridae, păduchi lănoși din familia Pseudococcidae, păduchi din familiile Coccidae, Diaspididae și Margarodidae, tingide din familia Tingidae, ploșnițe din familia Pentatomidae, ploșnițe (de exemplu ploșnița cerealelor (*Blissus leucopterus hirtus* Montandon) și ploșnița cerealelor sudică (*Blissus insularis* Barber)) și alte insecte din familia Lygaeidae, insecte din familia Cercopidae, insecte din familia Coreidae și Vaca-Domnului și gândaci de bumbac din familia Pyrrhocoridae. Sunt incluse, de asemenea, ouăle, larvele, nimfele și adulții din ordinul Acari (acarieni), precum căpușele-păianjen și păianjenii roșii din familia Tetranychidae (de exemplu acarianul roșu al pomilor (*Panonychus ulmi* Koch), păianjenul comun (*Tetranychus urticae* Koch), acarianul McDaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor), acarieni din familia Tenuipalpidae (de exemplu *Brevipalpus lewisi* McGregor)); acarieni paraziți ai plantelor din familia Eriophyidae și alți acarieni defoliatori și acarieni importanți în sănătatea umană și animală, de exemplu acarieni de praf din familia Epidermoptidae, acarieni ai foliculului de păr din familia Demodicidae, acarienii gramineelor din familia Glycyphagidae; căpușe din familia Ixodidae, cunoscute în mod obișnuit drept „căpușe tari” (de exemplu *Ixodes scapularis* Say, *Ixodes holocyclus* Neumann, *Dermacentor variabilis* Say, căpușa „steaua singuratică” (*Amblyomma americanum* Linnaeus)) și căpușe din familia Argasidae, cunoscute în mod obișnuit drept „căpușe moi” (de exemplu căpușa febrei recurente (*Ornithodoros turicata*), *Argas radiatus*)); carioptii și psoroptii din familiile Psoroptidae, Pyemotidae și Sarcoptidae; ouă, adulți și adulți nematuri din ordinul Orthoptera, incluzând cosași, lăcuste și greieri (de exemplu lăcuste migratoare (de exemplu *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), lăcusta americană (de exemplu *Schistocerca americana* Drury), lăcusta de deșert (*Schistocerca gregaria* Forskal), lăcusta migratoare (*Locusta migratoria* Linnaeus), lăcusta de tufiș (*Zonocerus* spp.), greierul domestic (*Acheta domesticus* Linnaeus), coropișnițe (de exemplu *Scapteriscus vicinus* Scudder și *Scapteriscus borellii* Giglio-Tos)); ouă, adulți și adulți nematuri din ordinul Diptera, incluzând defoliatori (de exemplu *Liriomyza* spp., precum *Liriomyza sativae* Blanchard), musculițe, musca de fructe (*Tephritidae*), musca suedeză (de exemplu *Oscinella frit* Linnaeus), viermi de pământ, musca domestică (e.g., *Musca domestica* Linnaeus), muște din genul *Fannia* (de exemplu *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), musca de grajd (de exemplu *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), musca de față, musca de corn, musca de carne (de exemplu *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.) și alți dăunători din ordinul muștelor, musca de cal (de exemplu *Tabanus* spp.), tăuni

(e.g., *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), agenții miazelor (de exemplu *Hypoderma* spp.), musca cerbului (de exemplu *Chrysops* spp.), chicherița (e.g., *Melophagus ovinus* Linnaeus) și alte Brachycera, fânțari (de exemplu *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), musca neagră (de exemplu *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.),
5 *Ceratopogonidae*, musca de nisip, sciaride și alte *Nematocera*; ouă, adulți și adulți nematuri din ordinul Thysanoptera, incluzând tripsul cepei sau al tutunului (*Thrips tabaci* Lindeman), tripsul californian (*Frankliniella* spp.) și alți tripși defoliatori; insecte dăunătoare din ordinul Hymenoptera, incluzând furnici din familia Formicidae, dintre care furnica tâmplar de Florida (*Camponotus floridanus* Buckley),
10 furnica tâmplar roșie (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), furnica tâmplar neagră (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), furnica cu picioare albe (*Technomyrmex albipes* fr. Smith), furnica megacefală (*Pheidole* sp.), furnica-fantomă (*Tapinoma melanocephalum* Fabricius); furnica roșie faraon (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), furnica mică de foc (*Wasmannia auropunctata* Roger), furnica de foc (*Solenopsis geminata* Fabricius), furnica roșie de foc sud-americană (*Solenopsis invicta* Buren),
15 furnica de Argentina (*Iridomyrmex humilis* Mayr), “furnica nebună” (*Paratrechina longicornis* Latreille), furnica de pavaj (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), (*Lasius alienus* Förster și (*Tapinoma sessile* Say). Alte Hymenoptera, incluzând albine (inclusiv albine-tâmplar), gărgăuni, viespi prădătoare, viespi și simfite (*Neodiprion* spp.; *Cephus* spp.); insecte dăunătoare din ordinul Isoptera, incluzând termite din familia Termitidae (de exemplu *Macrotermes* spp., *Odontotermes obesus* Rambur), Kalotermitidae (de exemplu, *Cryptotermes* spp.) și Rhinotermitidae (de exemplu *Reticulitermes* spp., *Coptotermes* spp., *Heterotermes tenuis* Hagen), termita subterană estică (*Reticulitermes flavipes* Kollar), termita subterană vestică (*Reticulitermes hesperus* Banks), (*Coptotermes formosanus* Shiraki, (*Incisitermes immigrans* Snyder), (*Cryptotermes brevis* Walker, (*Incisitermes snyderi* Light), termita subterană sud-estică (*Reticulitermes virginicus* Banks), *Incisitermes minor* Hagen, termite arboricole precum *Nasutitermes* sp. și alte termite de importanță economică; insecte dăunătoare din ordinul Thysanura, precum „peștișorul de argint” (*Lepisma saccharina* Linnaeus)
30 și *Thermobia domestica* Packard; insecte dăunătoare din ordinul Mallophaga ce includ și păduchele de cap (*Pediculus humanus capitis* De Geer), păduchele de corp (*Pediculus humanus* Linnaeus), păduchele găinii (*Menacanthus stramineus* Nitzsch), păduchele câinelui (*Trichodectes canis* De Geer), păduchele de puf (*Goniocotes gallinae* De Geer), păduchele oii (*Bovicola ovis* Schrank), păduchii vitelor cornute (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch) și *Linognathus vituli* Linnaeus și alți păduchi hematofagi sau malofagi care atacă omul sau animalele; insecte dăunătoare din ordinul Siphonoptera, incluzând puricele de șobolan tropical (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), puricele pisicii (*Ctenocephalides felis* Bouche), puricele câinelui (*Ctenocephalides canis* Curtis), puricele găinii (*Ceratophyllus gallinae* Schrank),
40 puricele păsării tropicale sau „puricele lipicios” (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), puricele omului (*Pulex irritans* Linnaeus) și alți purici care afectează mamiferele și păsările. Alte artropode dăunătoare acoperite includ: păianjeni din ordinul Araneae, precum păianjenul pustnic maro (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) și păianjenul văduva neagră (*Latrodectus mactans* Fabricius), și centipelele din ordinul Scutigleromorpha precum centipelele de casă (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Compușii invenției de față prezintă activitate și asupra membrilor claselor Nematoda, Cestoda, Trematoda și Acanthocephala, incluzând membri importanți din punct de vedere economic din ordinele Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida și Enoplida, care însă nu se limitează la dăunători agricoli importanți din punct de vedere economic (și anume nematode galicole ale rădăcinilor din genul Meloidogyne, nematode radiculare din genul Pratylenchus, nematode care împiedică creșterea plantei din rădăcină din genul Trichodorus etc.) și dăunători care afectează sănătatea animală și umană (precum viermele de gălbează, viermii plăți și viermii rotunzi, importanți din punct de vedere economic, ca *Strongylus vulgaris* la cai, *Toxocara canis* la caini, *Haemonchus contortus* la oi, *Dirofilaria immitis* Leidy la caini, *Anoplocephala perfoliata* la cai, *Fasciola hepatica* Linnaeus la rumegătoare etc.).

Compusul 1 al invenției prezintă o activitate sporită în special împotriva dăunătorilor din ordinul Lepidoptera (de exemplu *Alabama argillacea* Hubner,

Archips argyrosipila Walker, *A. rosana* Linnaeus și alte insecte din specia Archips, *Chilo suppressalis* Walker, *Cnaphalocrosis medinalis* Guenee, *Crambus caliginosellus* Clemens, *Crambus teterrellus* Zincken, *Cydia pomonella* Linnaeus (viermele merelor), *Earias insulana* Boisduval, *Earias vittella* Fabricius, *Helicoverpa armigera* Hubner (omida fructelor), *Helicoverpa zea* Boddie (viermele de porumb), *Heliothis virescens* Fabricius (viermele tutunului), *Herpetogramma licarsisalis* Walker, *Lobesia botrana* Denis & Schiffermüller (molia viței-de-vie), *Pectinophora gossypiella* Saunders (viermele roz al capsulelor de bumbac), *Phyllocnistis citrella* Stainton (minierul frunzelor de citrice), *Pieris brassicae* Linnaeus (fluturele alb de varză, albilița verzei), *Pieris rapae* Linnaeus (albilița ridichii), *Plutella xylostella* Linnaeus (molia verzei), *Spodoptera exigua* Hübner (viermele frunzelor de sfeclă), *Spodoptera litura* Fabricius (viermele frunzelor de bumbac), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (viermele frunzelor de cereale), *Trichoplusia ni* Hübner (molia verzei) și *Tuta absoluta* Meyrick (molia tomatelor)).

De asemenea, Compusul 1 al invenției prezintă activitate împotriva membrilor din ordinul Homoptera, incluzând: *Acyrtosiphon pisum* Harris (păduchele verde al mazărei), *Aphis craccivora* Koch (păduchele fasolei pestrice), *Aphis fabae* Scopoli (păduchele negru al sfeclei), *Aphis gossypii* Glover (păduchele bumbacului, păduchele verde al castravetelui), *Aphis pomi* De Geer (păduchele verde al mărului), *Aphis spiraecola* Patch (păduchele verde al citricelor), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (păduchele solanaceelor), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (păduchele verde mic al căpșunului), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (păduchele rusesc al grâului), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (păduchele roz galicol al mărului), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (păduchele lânos al mărului), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (păduchele cenușiu al prunului), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach, *Metopolophium dirrhodum* Walker (păduchele cerealelor), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (păduchele cartofului), *Myzus persicae* Sulzer (păduchele verde al cartofului, păduchele verde al piersicului), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (păduchele salatei), *Pemphigus* spp. (păduchi de rădăcină și păduchi care formează gogoși), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (păduchele verde al porumbului), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (păduchele ovăzului), *Schizaphis graminum* Rondani (păduchele verde al cerealelor), *Sitobion avenae* Fabricius (păduchele mare al cerealelor), *Therioaphis maculata* Buckton, *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe și *Toxoptera citricida* Kirkaldy; *Adelges* spp. (adelgide); *Phylloxera devastatrix* Pergande (filoxera frunzelor de pecan); *Bemisia tabaci* Gennadius (musculița albă a tutunului), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring, *Dialeurodes citri* Ashmead și *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (musculița albă de seră); *Empoasca fabae* Harris (puricele frunzei de cartof), *Laodelphax striatellus* Fallen (puricele brun mic), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes, *Nephotettix cincticeps* Uhler (puricele verde al frunzelor), *Nephotettix nigropictus* Stal (puricele frunzei de orez), *Nilaparvata lugens* Stal (puricele brun), *Peregrinus maidis* Ashmead, *Sogatella furcifera* Horvath, *Sogatodes orizicola* Muir, *Typhlocyba pomaria* McAtee (cicada albă a mărului), *Erythroneoura* spp.; *Magicidada septendecim* Linnaeus (cicade periodice); *Icerya purchasi* Maskell (păduchele australian), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (păduchele din San Jose); *Planococcus citri* Risso (păduchele lânos al citricelor); *Pseudococcus* spp. (o altă specie de păduchi lânosi); *Cacopsylla pyricola* Foerster (păduchele melifer al părului), *Trioza diospyri* Ashmead.

De asemenea, compusul 1 al invenției date prezintă activitate asupra membrilor din ordinul Hemiptera, incluzând: *Acrosternum hilare* Say (ploșnița verde urât mirositoare), *Anasa tristis* De Geer, *Blissus leucopterus leucopterus* Say (ploșnița cerealelor), *Cimex lectularius* Linnaeus (ploșnița de pat), *Corythuca gossypii* Fabricius (ploșnița bumbacului), *Cyrtopeltis modesta* Distant (ploșnița tomatelor), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schaffer, *Euchistus servus* Say (ploșnița maro urât mirositoare), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois, *Graptosthetus* spp. (specie de ploșnițe care atacă semințele), *Leptoglossus corculus* Say, *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois, *Nezara viridula* Linnaeus (ploșnița verde sudică), *Oebalus pugnax* Fabricius, *Oncopeltus fasciatus* Dallas, *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (puricele bumbacului). Alte ordine de insecte controlate de compușii invenției includ Thysanoptera (de exemplu *Frankliniella occidentalis* Pergande (tripsul californian),

5 *Scirtothrips citri* Moulton (tripsul citricelor), *Sericothrips variabilis* Beach (tripsul soiei) și *Thrips tabaci* Lindeman (tripsul tutunului, tripsul cepei); și ordinul Coleoptera (de exemplu *Leptinotarsa decemlineata* Say (gandacul de Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (gândacul mexican de fasole) și viermii-sârmă din

genurile *Agriotes*, *Athous* sau *Limonius*).

Unele sisteme de clasificare contemporane consideră Homoptera ca subordin al ordinului Hemiptera.

De remarcat este utilizarea Compusului 1 al acestei invenții pentru controlul (*Bemisia argentifolii*). De reținut este utilizarea Compusului 1 al acestei invenții pentru controlul tripsului californian (*Frankliniella occidentalis*). De reținut este utilizarea Compusului 1 al acestei invenții pentru controlul puricelui frunzei de cartof (*Empoasca fabae*). De reținut este utilizarea Compusului 1 al acestei invenții pentru controlul moliei verzei (*Plutella xylostella*).

De notat este utilizarea Compusului 1 al acestei invenții pentru controlul viermelui frunzelor de cereale (*Spodoptera frugiperda*).

Amestecuri/compoziții agricole

De asemenea, compușii acestei invenții pot fi amestecați cu unul sau mai mulți compuși sau agenți biologic activi, incluzând insecticide, fungicide, nematocide, bactericide, acaricide, erbicide, adjuvanți fitoprotectori pentru erbicide, regulatori ai creșterii, precum inhibitori ai năpârlirii insectelor sau stimulatori radiculari, chemosterilizante, semiochimicale, repelenți, atractori, feromoni, hrănire stimulativă, alți compuși biologic activi sau bacterii, virusuri sau fungi entomopatogeni care formează un pesticid complex, conferindu-i un spectru și mai larg de utilitate agricolă și neagricolă. Astfel, invenția de față se referă, de asemenea, la o compoziție constând dintr-o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus conform Formulei 1 și o cantitate eficace din cel puțin un ingredient biologic activ adițional și poate conține în mod suplimentar cel puțin una dintre categoriile: agenți tensioactivi, dizolvanți solizi sau dizolvanți lichizi. Pentru amestecurile invenției prezente, ceilalți compuși sau agenți biologic activi pot fi utilizați în formulări împreună cu compușii invenției de față, incluzând compusul conform Formulei 1, pentru a forma un preamestec, sau ceilalți compuși sau agenți biologic activi pot fi utilizați într-o formulare separată față de compușii de față, incluzând compusul conform Formulei 1, iar cele două formulări vor fi combinate înainte de aplicare (de exemplu într-un recipient cu pulverizator) sau, în mod alternativ, aplicate succesiv.

De asemenea, Compusul 1 al invenției date poate fi amestecat cu unul sau mai mulți compuși sau agenți biologic activi, incluzând insecticide, fungicide, nematocide, bactericide, acaricide, erbicide, adjuvanți fitoprotectori pentru erbicide, regulatori ai creșterii, precum inhibitori ai năpârlirii insectelor sau stimulatori radiculari, chemosterilizante, semiochimicale, repelenți, atractori, feromoni, hrănire stimulanți de hrănire, alți compuși biologic activi sau bacterii, virusuri sau fungi entomopatogeni care formează un pesticid complex, conferindu-i un spectru și mai larg de utilitate agricolă și neagricolă. Astfel, invenția de față se referă, de asemenea, la o compoziție constând dintr-o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus conform Formulei 1, cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, dizolvanți solizi și dizolvanți lichizi, și cel puțin un ingredient sau agent biologic activ adițional. Pentru amestecurile invenției de față, ceilalți compuși sau agenți biologic activi pot fi utilizați în formulări împreună cu compușii de față, incluzând compusul conform Formulei 1, pentru a forma un preamestec, sau ceilalți compuși sau agenți biologic activi pot fi utilizați într-o formulare separată față de compușii de față, incluzând compusul din Formula 1, iar cele două formulări vor fi combinate înainte de aplicare (de exemplu într-un recipient cu pulverizator) sau, în mod alternativ, aplicate succesiv.

Exemple de astfel de compuși sau agenți biologic activi care se pot utiliza în formulare împreună cu compușii invenției de față sunt insecticide, precum abamectină, acefat, acequinocil, acetamidă, acrinatrină, amidoflumet, amitraz, avermectină, azadiractină, azinfosmetil, bifentrină, bifenazat, bistrifluron, borat, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă, buprofezină, cadusafos, carbaril, carbofuran, cartap, carzol, clorantraniliprol, clorfenapir, clorfluazuron, clorpirifos, clorpirifos-metil,

cromafenzolidă, clofentezină, clotianidină, ciflumetofen, ciflutrină, beta-ciflutrină, cihalotrină, gamma-cihalotrină, lambda-cihalotrină, cipermetrină, alfa-cipermetrină, zeta-cipermetrină, ciromazină, deltametrină, diafentiuron, diazinon, dieldrină, diflubenzuron, dimeflutrină, dimehipo, dimetoat, dinotefuran, diofenolan, emamectină, endosulfan, esfenvalerat, etiprol, etofenprox, etoxazol, oxid de fenbutatin, fenotiocarb, fenoxicarb, fenpropatrin, fenvalerat, fipronil, flonicamidă, flubendiamidă, flucitrat, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinat, tau-fluvalinat, fonofos, formetanat, fostiazat, halofenozidă, hexaflumuron, hexitiazox, hidrametilnon, imidaclopridă, indoxacarb, săpunuri insecticide, isofenfos, lufenuron, malation, metaflumizonă, metaldehidă, metamidofos, metidation, metiodicarb, metomil, metopren, metoxiclor, metoxifenoizidă, metoflutrină, milbemicină oximă, monocrotofos, nicotină, nitenpiram, nitiazină, novaluron, noviflumuron, oxamil, paration, paration-metil, permetrină, forat, fosalonă, fosmet, fosfamidon, pirimicarb, profenfos, proflutrină, propargit, protrifenbut, pimetrozină, pirafluprol, piretrină, piridaben, piridalil, pirifluchinazonă, piriprol, piriproxifen, rotenonă, rianodină, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozidă, tebufenpirad, teflubenzuron, teflutrină, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrină, tiaclopridă, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodiu, tolfenpirad, tralometrină, triazamat, triclorfon, triflumuron, delta-endotoxine de *Bacillus thuringiensis*, bacterii entomopatogene, virusuri entomopatogene și fungi entomopatogeni.

De reținut sunt insecticidele ca abamectină, acetamipridă, acrinatrină, amitraz, avermectină, azadiractină, bifentrină, 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]fenil]-1H-pirazol-5-carboxamidă, buprofezină, cadusafos, carbaril, cartap, clorantraniliprol, clorfenapir, clorpirifos, clotianidină, ciflutrină, beta-ciflutrină, cihalotrină, gama-cihalotrină, lambda-cihalotrină, cipermetrină, alfa-cipermetrină, zeta-cipermetrină, ciromazină, deltametrină, dieldrină, dinotefuran, diofenolan, emamectină, endosulfan, esfenvalerat, etiprol, etofenprox, etoxazol, fenotiocarb, fenoxicarb, fenvalerat, fipronil, flonicamidă, flubendiamidă, flufenoxuron, fluvalinat, formetanat, fostiazat, hexaflumuron, hidrametilnon, imidaclopridă, indoxacarb, lufenuron, metaflumizonă, metiodicarb, metomil, metopren, metoxifenoizidă, nitenpiram, nitiazină, novaluron, oxamil, pimetrozină, piretrină, piridaben, piridalil, piriproxifen, rianodină, spinetoram, spinosad, spirodiclofen, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozidă, tetrametrină, tiaclopridă, tiametoxam, tiodicarb, tiosultap-sodiu, tralometrină, triazamat, triflumuron, delta-endotoxine de *Bacillus thuringiensis*, toate tulpinile de *Bacillus thuringiensis* și toate tulpinile de virusuri *Nucleo polyhydrosis*.

O realizare a agenților biologici pentru amestecul cu compușii acestei invenții includ bacterii entomopatogene, precum *Bacillus thuringiensis*, și delta-endotoxine incapsulate de *Bacillus thuringiensis* (de exemplu Cellcap, MPV, MPVII); fungi entomopatogeni, precum ciuperca parazită *Metarhizium anisopliae*; și virusi entomopatogeni (atât naturali, cât și modificați genetic), incluzând baculovirus, virusul nucleopoliedrozei (NPV), precum nucleopoliedrovirusul *Helicoverpa zea* (HzNPV), nucleopoliedrovirusul *Anagrapha falcifera* (AfNPV); și virusul granulozei (GV), precum *Cydia pomonella* (CpGV).

De menționat în mod deosebit este o astfel de combinație în care celălalt ingredient activ al controlului dăunătorilor nevertebrați aparține unei clase chimice diferite sau are un loc de acțiune diferit de cel al compusului conform Formulei 1. În anumite cazuri, o combinație cu cel puțin un ingredient activ de control al dăunătorilor nevertebrați având un spectru de control similar, însă un loc de acțiune diferit, va fi avantajoasă pentru controlul rezistenței. Astfel, o compoziție a invenției de față poate consta în mod suplimentar dintr-o cantitate eficientă din punct de vedere biologic din cel puțin un ingredient activ de control al dăunătorilor nevertebrați adițional, având un spectru de control similar, însă aparținând unei clase chimice diferite sau având un loc de acțiune diferit. Acești compuși sau agenți biologic activi adiționali includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ, modulatori ai canalelor de sodiu, precum bifentrină, cipermetrină, cihalotrină, lambda-cihalotrină, ciflutrină, beta-ciflutrină, deltametrină, dimeflutrină, esfenvalerat, fenvalerat, indoxacarb, metoflutrină, proflutrină, piretrină și tralometrină; inhibitori ai colinesterazei, precum clorpirifos, metomil, oxamil,

tiodicarb și triazamat; neonicotinoide, precum acetamipridă, clotianidină, dinotefuran, imidaclopridă, nitenpiram, nitiazină, tiaclopridă și tiametoxam; lactone macrociclice insecticide, precum spinetoram, spinosad, abamectină, avermectină și emamectină; antagoniști ai canalelor de clor mediate de GABA (acid Γ -aminobutiric), precum avermectină, sau blocați ai canalelor de clor mediate de GABA, precum etiprol și fipronil; inhibitori ai sintezei de chitină, precum buprofezină, ciromazină, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron și triflumuron; analogi ai hormonilor juvenili, precum diofenolan, fenoxicarb, metopren și piriproxifen; liganzi ai receptorilor octopaminei, precum amitraz; inhibitori ai năpărlirii insectelor și agoniști ai ecdizonei, precum azadiractină, metoxifenozidă și tebufenozidă; liganzi ai receptorilor rianodinei, precum rianodină, diamide antranilice, precum clorantraniliprol (vezi brevetul US6747047, cererile de brevet PCT WO2003/015518 și WO2004/067528) și flubendiamidă (vezi brevetul US6603044); analogi ai nereistoxinei, precum cartap; inhibitori ai transportului electronilor mitocondriali, precum clorfenapir, hidrametilnon și piridaben; inhibitori ai biosintezei lipidelor, precum spirodiclofen și spiromesifen; insecticide ciclodiene, precum dieldrină sau endosulfan; piretroide; carbamați; urei insecticide; și agenți biologici, incluzând virusul nucleopolihidrozei (NPV), membri ai *Bacillus thuringiensis*, delta-endotoxine încapsulate de *Bacillus thuringiensis* și alți viruși insecticizi, atât naturali, cât și modificați genetic.

Alte exemple de compuși sau agenți biologic activi care pot fi utilizați în formularea compușilor invenției de față sunt: fungicide, precum acibenzolar, aldiform, ametotradin, amisulbrom, azaconazol, azoxistrobină, benalaxil, benomil, bentiavalicarb, bentiavalicarb-isopropil, binomial, bifenil, bitertanol, blasticidin-S, amestec Bordeaux (sulfat de cupru tribazic), boscalid/nicobifen, bromuconazol, bupirimat, butiobat, carboxin, carpropamidă, captafol, captan, carbendazim, cloroneb, clorotalonil, clozolinat, clotrimazol, oxicloură de cupru, săruri de cupru, precum sulfat de cupru și hidroxid de cupru, ciazofamidă, ciflunamidă, cimoxanil, ciproconazol, ciprodinil, diclofluanidă, diclocimet, diclomezină, dicloran, dietofencarb, difenoconazol, dimetomorf, dimoxistrobină, diniconazol, diniconazol-M, dinocap, discostrobină, ditianon, dodemorf, dodină, econazol, etaconazol, edifenfos, epoxiconazol, etaboxam, etirimol, etridiazol, famoxadonă, fenamidonă, fenarimol, fenbuconazol, fencaramidă, fenfuram, fenhexamidă, fenoxanil, fencipionil, fenpropidină, fenpropimorf, acetat de fentină, hidroxid de fentină, ferbam, ferfurazoat, ferimzonă, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopicolidă, fluoxastrobină, fluchinconazol, flusilazol, flusulfamidă, flutolanil, flutriafol, folpet, fosetil-aluminiu, fuberidazol, furalaxil, furametapir, hexaconazol, himexazol, guazatină, imazalil, imibenconazol, iminocadină, iodicarb, ipconazol, iprobenfos, iprodionă, iprovalicarb, izoconazol, izoprotolan, kasugamicină, kresoxim-metil, mancozeb, mandipropamidă, maneb, mapanipirină, mefenoxam, mepronil, metalaxil, metconazol, metasulfocarb, metiram, metominostrobină/fenominostrobină, mepanipirim, metrafenonă, miconazol, miclobutanil, neoasozin (metanarsonat feric), nuarimol, octilinoză, ofurace, orisastrobină, oxadixil, acid oxolinic, oxpoconazol, oxicarboxină, paclobutrazol, penconazol, pencicuron, penflufen, pentiopirad, perfurazoat, acid fosfonic, ftalidă, picobenzamid, picoxistrobină, polioxină, probenazol, procloraz, procimidonă, propamocarb, propamocarb-clorhidrat, propiconazol, propineb, prochinazid, protioconazol, piraclostrobină, pirametostrobină, piraoxistrobină, pirazofos, pirifenox, pirimetanil, pirifenox, pirolnitrină, pirochilon, chinconazol, chinoxifen, chintozenă, siltiofam, simeconazol, spiroxamină, streptomycină, sulf, tebuconazol, tebuflochin, tecrazen, tecloftalam, tecnazen, tetraconazol, tiabendazol, tifulzamidă, tiofanat, tiofanat-metil, tiram, tiadinil, tolclofos-metil, tolifluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazoxid, tridemorf, trimopramidă triclazol, trifloxistrobină, triforină, triticonazol, uniconazol, validamicină, valifenalat, vinclozolin, zineb, ziram și zoxamidă; nematocide, precum aldicarb, imiciafos, oxamil și fenamifos; bactericide, precum streptomycină; acaricide, precum amitraz, chinometionat, clorobenzilat, cihexatin, dicofol, dienoclor, etoxazol, fenazachin, oxid de fenbutatin, fenpropatrin, fenpiroximat, hexitiazox, propargit, piridaben și tebufenpirad.

În anumite cazuri, combinațiile unui compus al invenției date cu alți compuși sau agenți biologic activi (în special pentru controlul dăunătorilor nevertebrați), și anume

ingrediente active, pot determina un efect mai mult decat aditiv (adică sinergic). Întotdeauna se dorește reducerea cantității de ingrediente active eliberate în mediu, asigurând în același timp un control eficace al dăunătorilor. Atunci când sinergia ingredientelor active ale controlului dăunătorilor nevertebrați este constatată în urma aplicării într-un raport care furnizează niveluri satisfăcătoare ale controlului dăunătorilor nevertebrați, astfel de combinații pot fi avantajoase pentru reducerea costului de producție al recoltelor și scăderea încărcării mediului.

Compușii acestei invenții și compozițiile acestora pot fi aplicate plantelor transformate genetic pentru a exprima proteine toxice pentru dăunătorii nevertebrați (precum delta-endotoxine de *Bacillus thuringiensis*). O astfel de aplicare poate furniza un spectru mai larg de protecție a plantelor și poate fi avantajoasă pentru controlul rezistenței. Atunci când sunt aplicați exogen, efectul compușilor pentru controlul dăunătorilor nevertebrați ai acestei invenții poate fi sinergic cu toxinele exprimate.

Referințe generale pentru acești protectori agricoli (și anume insecticide, fungicide, nematocide, acaricide, erbicide și agenți biologici) se găsesc în The Pesticide Manual, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Marea Britanie, 2003 și The BioPesticide Manual, 2nd Edition, L. G. Copping, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, Marea Britanie, 2001.

Pentru realizări în care sunt utilizate unul sau mai multe dintre aceste ingrediente diferite ale amestecului, raportul de greutate pentru acestea (în total) în compusul conform Formulei 1 este în mod obișnuit între aproximativ 1:3000 și aproximativ 3000:1. De reținut sunt raporturile de greutate între aproximativ 1:300 și aproximativ 300:1 (de exemplu raporturile între aproximativ 1:30 și aproximativ 30:1). Un specialist în domeniu poate determina ușor, prin experimente simple, cantitățile eficiente din punct de vedere biologic de ingrediente active necesare pentru spectrul dorit de activitate biologică. Este evident faptul că includerea acestor ingrediente adiționale poate extinde spectrul de control al dăunătorilor nevertebrați dincolo de spectrul de control obținut doar prin compusul conform Formulei 1.

Tabelul A enumeră combinații specifice ale unui compus conform Formulei 1 cu alți agenți pentru controlul dăunătorilor nevertebrați, exemplificative pentru amestecurile, compozițiile și metodele invenției de față. Prima coloană din Tabelul A enumeră agenți specifici pentru controlul dăunătorilor nevertebrați (de exemplu, „abamectină” pe primul rând). A doua coloană din Tabelul A enumeră modul de acțiune (acolo unde se cunoaște) sau clasa chimică a agenților specifici pentru controlul dăunătorilor nevertebrați. A treia coloană din Tabelul A se referă la realizarea/realizările intervalelor raporturilor de greutate la care agentul pentru controlul dăunătorilor nevertebrați poate fi aplicat, exprimat față de un compus conform Formulei 1 (de exemplu abamectină „50:1...1:50” în greutate exprimată față de un compus conform Formulei 1). Astfel, de exemplu, primul rând al Tabelului A dezvăluie în mod specific o combinație a unui compus conform Formulei 1 cu abamectină, care poate fi aplicată într-un raport de greutate între 50:1 și 1:50. Rândurile următoare ale Tabelului A sunt concepute în mod similar. De reținut că Tabelul A enumeră combinații specifice ale unui compus conform Formulei 1 cu alți agenți de control ai dăunătorilor nevertebrați, exemplificative pentru amestecurile, compozițiile și metodele invenției de față, și include realizări suplimentare ale intervalelor raporturilor de masă la care aceștia pot fi aplicați.

50

55

MD 4363 C1 2016.03.31

Tabelul A

Agent pentru controlul dăunătorilor nevertebrați	Modul de acțiune sau clasa chimică	Raportul de greutate utilizat în mod obișnuit
Abamectină	lactone macrociclice	între 50:1 și 1:50
Acetamipridă	neonicotinoide	între 150:1 și 1:200
Amitraz	liganzi ai receptorilor de octopamină	între 200:1 și 1:100
Avermectină	lactone macrociclice	între 50:1 și 1:50
Azadiractină	agoniști ai ecdisoniei	între 100:1 și 1:120
Beta-ciflutrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 150:1 și 1:200
Bifentrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 100:1 și 1:10
Buprofezină	inhibitori ai sintezei de chitină	între 500:1 și 1:50
Cartap	analogi ai nereistoxinelor	între 100:1 și 1:200
Clorantraniliprol	liganzi ai receptorilor de rianodină	între 100:1 și 1:120
Clorfenapir	inhibitori ai transportului electronilor mitocondriali	între 300:1 și 1:200
Clorpirifos	inhibitori ai colinesterazei	între 500:1 și 1:200
Clotianidină	neonicotinoide	între 100:1 și 1:400
Ciflutrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 150:1 și 1:200
Cihalotrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 150:1 și 1:200
Cipermetrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 150:1 și 1:200
Ciromazină	inhibitori ai sintezei de chitină	între 400:1 și 1:50
Deltametrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 50:1 și 1:400
Dielttrină	insecticide ciclodiene	între 200:1 și 1:100
Dinotefuran	neonicotinoide	între 150:1 și 1:200
Diofenolan	inhibitori ai năpârlirii insectelor	între 150:1 și 1:200
Emamectină	lactone macrociclice	între 50:1 și 1:10
Endosulfan	insecticide ciclodiene	între 200:1 și 1:100
Esfenvalerat	modulatori ai canalelor de sodiu	între 100:1 și 1:400
Etiprol	inhibitori ai canalelor de clor mediate de GABA	între 200:1 și 1:100
Fenotiocarb		între 150:1 și 1:200
Fenoxicarb	analogi ai hormonilor juvenili	între 500:1 și 1:100
Fenvalerat	modulatori ai canalelor de sodiu	între 150:1 și 1:200
Fipronil	inhibitori ai canalelor de clor mediate de GABA	între 150:1 și 1:100
Flonicamidă		între 200:1 și 1:100
Flubendiamidă	liganzi ai receptorilor de rianodină	între 100:1 și 1:120
Flufenoxuron	inhibitori ai sintezei de chitină	între 200:1 și 1:100
Hexaflumuron	inhibitori ai sintezei de chitină între	300:1 și 1:50
Hidrametilnon	inhibitori ai transportului electronilor mitocondriali	între 150:1 și 1:250

MD 4363 C1 2016.03.31

Imidaclopridă	neonicotinoide	între 1000:1 și 1:1000
Indoxacarb	modulatori ai canalelor de sodiu	între 200:1 și 1:50
Lambda-cihalotrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 50:1 și 1:250
Lufenuron	inhibitori ai sintezei de chitină	între 500:1 și 1:250
Metaflumizonă		între 200:1 și 1:200
Metomil	inhibitori ai colinesterazei	între 500:1 și 1:100
Metopren	analogi ai hormonilor juvenili	între 500:1 și 1:100
Metoxifenoizidă	agoniști ai ecdisonei	între 50:1 și 1:50
Nitenpiram	neonicotinoide	între 150:1 și 1:200
Nitiazină	neonicotinoide	între 150:1 și 1:200
Novaluron	inhibitori ai sintezei de chitină	între 500:1 și 1:150
Oxamil	inhibitori ai colinesterazei	între 200:1 și 1:200
Pimetrozină		între 200:1 și 1:100
Piretrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 100:1 și 1:10
Piridaben	inhibitori ai transportului electronilor mitocondriali	între 200:1 și 1:100
Piridalil		între 200:1 și 1:100
Piriproxifen	analogi ai hormonilor juvenili	între 500:1 și 1:100
Rianodină	liganzi ai receptorilor de rianodină	între 100:1 și 1:120
Spinetoram	lactone macrociclice	între 150:1 și 1:100
Spinosad	lactone macrociclice	între 500:1 și 1:10
Spirodiclofen	inhibitori ai biosintezei lipidelor	între 200:1 și 1:200
Spiromesifen	inhibitori ai biosintezei lipidelor	între 200:1 și 1:200
Tebufenozidă	agoniști ai ecdisonei	între 500:1 și 1:250
Tiaclopridă	neonicotinoide	între 100:1 și 1:200
Tiametoxam	neonicotinoide	între 1250:1 și 1:1000
Tiodicarb	inhibitori ai colinesterazei	între 500:1 și 1:400
Tiosultap-sodiu		între 150:1 și 1:100
Tralometrină	modulatori ai canalelor de sodiu	între 150:1 și 1:200
Triazamat	inhibitori ai colinesterazei	între 250:1 și 1:100
Triflumuron	inhibitori ai sintezei de chitină	între 200:1 și 1:100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	agenți biologici	între 50:1 și 1:10
Delta-endotoxine de <i>Bacillus thuringiensis</i>	agenți biologici	între 50:1 și 1:10
NPV (de exemplu, Gemstar)	agenți biologici	între 50:1 și 1:10
(a)	liganzi ai receptorilor de rianodină	între 100:1 și 1:120

(a) 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]-fenil]-1H-pirazole-5-carboxamidă

5 De reținut este compoziția invenției de față în care cel puțin un compus sau un agent biologic activ adițional este selectat dintre agenții pentru controlul dăunătorilor nevertebrați enumerați în Tabelul A de mai sus.

Raporturile masice ale unui compus, incluzând un compus conform Formulei 1, față de agentul adițional pentru controlul dăunătorilor nevertebrați, sunt în mod

MD 4363 C1 2016.03.31

obișnuit 1000: 1...1:1000, cu o realizare având raportul 500:1...1:500, o altă realizare având raportul 250:1...1:200 și o altă realizare având raportul 100:1...1:50.

În Tabelul B de mai jos sunt enumerate realizările compozițiilor specifice constând dintr-un compus conform Formulei 1 și un agent adițional pentru controlul dăunătorilor nevertebrați.

5

Tabelul B

Numărul compusului și agentul pentru controlul dăunătorilor nevertebrați

Nr. amestec	Nr. compus și	Agent pentru controlul dăunătorilor nevertebrați
A-1	1 și	Abamectină
A-2	1 și	Acetamipridă
A-3	1 și	Amitraz
A-4	1 și	Avermectină
A-5	1 și	Azadiractină
A-6	1 și	Beta-ciflutrină
A-7	1 și	Bifentrină
A-8	1 și	Buprofezină
A-9	1 și	Cartap
A-10	1 și	Clorantraniliprol
A-11	1 și	Clorfenapir
A-12	1 și	Clorpirifos
A-13	1 și	Clotianidină
A-14	1 și	Ciflutrină
A-15	1 și	Cihalotrină
A-16	1 și	Cipermetrină
A-17	1 și	Ciromazină
A-18	1 și	Deltametrină
A-19	1 și	Dieldrină
A-20	1 și	Dinotefuran
A-21	1 și	Diofenolan
A-22	1 și	Emamectină
A-23	1 și	Endosulfan
A-24	1 și	Esfenvalerat
A-25	1 și	Etiprol
A-26	1 și	Fenotiocarb
A-27	1 și	Fenoxicarb
A-28	1 și	Fenvalerat
A-29	1 și	Fipronil
A-30	1 și	Flonicamidă
A-31	1 și	Flubendiamidă
A-32	1 și	Flufenoxuron
A-33	1 și	Hexaflumuron
A-34	1 și	Hidrametilnon
A-35	1 și	Imidaclopridă
A-36	1 și	Indoxacarb
A-37	1 și	Lambda-cihalotrină
A-38	1 și	Lufenuron
A-39	1 și	Metaflumizonă
A-40	1 și	Metomil
A-41	1 și	Metopren
A-42	1 și	Metoxifenoizidă
A-43	1 și	Nitenpiram
A-44	1 și	Nitiazină
A-45	1 și	Novaluron
A-46	1 și	Oxamil
A-47	1 și	Pimetrozină
A-48	1 și	Piretrină

A-49	1 și	Piridaben
A-50	1 și	Piridalil
A-51	1 și	Piriproxifen
A-52	1 și	Rianodină
A-53	1 și	Spinetoram
A-54	1 și	Spinosad
A-55	1 și	Spirodiclofen
A-56	1 și	Spiromesifen
A-57	1 și	Tebufenozidă
A-58	1 și	Tiaclopidă
A-59	1 și	Tiametoxam
A-60	1 și	Tiodicarb
A-61	1 și	Tiosultap-sodiu
A-62	1 și	Tralometrină
A-63	1 și	Triazamat
A-64	1 și	Triflumuron
A-65	1 și	<i>Bacillus thuringiensis</i>
A-66	1 și	Delta-endotoxine de <i>Bacillus thuringiensis</i>
A-67	1 și	NPV (de exemplu, Gemstar)
A-68	1 și	(a)

(a) 3-bromo-1-(3-cloro-2-piridinil)-N-[4-ciano-2-metil-6-[(metilamino)carbonil]-fenil]-1*H*-pirazole-5-carboxamidă

Amestecurile specifice enumerate în Tabelul B combină în mod obișnuit un compus conform Formulei 1 cu celălalt agent pentru controlul dăunătorilor nevertebrați în raporturile de greutate specificate în Tabelul A.

Utilizarea agricolă

Dăunătorii nevertebrați sunt controlați în utilizarea agricolă și neagricolă prin aplicarea compusului revendicat, în mod obișnuit sub forma unei compoziții, într-o cantitate eficace din punct de vedere biologic, în mediul dăunătorilor, incluzând locul agricol și/sau neagricol al infestării, în zona care trebuie protejată sau direct asupra dăunătorilor care trebuie ținuți sub control.

Astfel, invenția de față se referă la o metodă pentru controlul dăunătorului nevertebrat în utilizarea agricolă și/sau neagricolă, constând din punerea în contact cu dăunătorul nevertebrat sau mediul acestuia cu o cantitate eficace din punct de vedere biologic din unul sau mai mulți compuși ai invenției, sau cu o compoziție constând din cel puțin un astfel de compus, sau o compoziție constând din cel puțin un astfel de compus și o cantitate eficace din punct de vedere biologic din cel puțin un compus sau un agent adițional biologic activ. Exemple de compoziții adecvate, constând dintr-un compus al invenției și o cantitate eficace din punct de vedere biologic din cel puțin un compus sau un agent adițional biologic activ, includ compoziții granulare în care compusul activ adițional este prezent în aceeași granulă împreună cu compusul invenției sau în granule separate de cele ale compusului invenției.

Pentru a obține contactul cu un compus sau o compoziție a invenției pentru protejarea unei culturi de câmp împotriva dăunătorilor nevertebrați, compusul sau compoziția sunt aplicate în mod obișnuit asupra semințelor înainte de cultivare, asupra frunzișului (de exemplu frunze, tulpini, flori, fructe) plantelor de cultură sau asupra solului sau altui mediu de creștere, înainte sau după cultivare.

O posibilitate de realizare a metodei de contact este prin pulverizare. În mod alternativ, o compoziție granulară constând dintr-un compus al invenției poate fi aplicată pe frunzișul plantei sau pe sol.

De asemenea, compusul acestei invenții poate fi aplicat eficace prin absorbirea de către plantă prin contactul plantei cu compoziția constând dintr-un compus al acestei invenții ca formulare lichidă aplicată la sol, ca formulare granulară aplicată la sol, tratament în răsadnițe sau imersia plantelor la transplantare. De reținut este o compoziție, conform invenției date, ca formulare lichidă pentru aplicare la sol. De asemenea, este de reținut o metodă pentru controlul unui dăunător nevertebrat

constând în punerea în contact a dăunătorului nevertebrat sau a mediului acestuia cu o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus al invenției de față sau cu o compoziție constând dintr-o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus al invenției de față. De asemenea, este de reținut această metodă în care mediul este solul, iar compoziția este aplicată asupra solului ca formulare pentru saturarea solului. De asemenea, este de reținut faptul că compușii invenției de față sunt eficace și prin aplicarea localizată asupra locului infestării. Alte metode de contact includ aplicarea unui compus sau a unei compoziții a invenției prin pulverizare directă și reziduală, pulverizare aeriană, geluri, pelicule pentru tratarea semințelor, microîncapsulări, absorbție sistemică, momeli, crotale, bolusuri, termonebulizatoare, fumigante, aerosoli, prafuri și multe altele. O realizare a metodei de contact este o granulă, un bețișor sau un comprimat de fertilizator, dimensional stabile, constând din compusul sau compoziția invenției. De asemenea, compusul invenției de față poate fi impregnat în materiale pentru fabricarea dispozitivelor pentru controlul nevertebratelor (de exemplu plase pentru insecte).

Compusul **1** al invenției este util, de asemenea, în tratarea semințelor, pentru protejarea semințelor de dăunători nevertebrați. În contextul dezvoltării și revendicărilor propuse tratarea semințelor se referă la contactul semințelor cu o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus al acestei invenții, în mod obișnuit inclus într-o formulare a unei compoziții a invenției.

Această tratare a semințelor protejează semințele de dăunătorii nevertebrați de la nivelul solului și, în general, poate proteja și rădăcinile și alte părți care au contact cu solul ale răsadului care se dezvoltă din sămânță în urma germinării. Tratarea semințelor poate furniza protecție și pentru frunziș, prin translocarea compusului invenției de față sau a unui ingredient activ secundar în interiorul plantei în curs de dezvoltare. Tratarea semințelor poate fi aplicată la toate tipurile de semințe, inclusiv la cele ale plantelor modificate genetic, pentru a exprima caracteristici speciale. Exemplele reprezentative includ tratamente care exprimă proteine toxice pentru dăunătorii nevertebrați, precum toxina de *Bacillus thuringiensis* sau cele care exprimă rezistență la erbicide, precum glifosat acetiltransferaza, care conferă rezistență la glifosat.

O metodă de tratare a semințelor este prin pulverizarea sau aplicarea unui praf asupra semințelor, cu un compus al invenției (sub forma unei formulări a unei compoziții), înainte de semănare. Formulările compozițiilor pentru tratarea semințelor constau în general dintr-un formator de peliculă sau un agent adeziv. Astfel, o compoziție a prezentei invenții pentru acoperirea (drajarea) semințelor constă în mod obișnuit dintr-o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus conform Formulei **1** și un formator de peliculă sau un agent adeziv. Sămânța poate fi drajată prin pulverizarea unei suspensii concentrate fluide direct într-un tambur cu semințe, urmată de uscarea semințelor. În mod alternativ, semințele pot fi pulverizate cu alte tipuri de formulări, precum pulberi umectate, soluții, suspoemulsii, concentrați emulsionabili și emulsii în apă. Acest proces este util în mod special pentru drajarea semințelor. Specialiștii în domeniu au la dispoziție diverse aparate și procese de drajare. Procesele adecvate le includ pe cele enumerate în P. Kusters et al., Seed Treatment: Progress and Prospects, 1994 BCPC Monograph No. 57 și referințele citate în această lucrare.

O sămânță tratată constă în mod obișnuit dintr-un compus al invenției date într-o cantitate de la aproximativ 0,1 g până la 1 kg la 100 kg de semințe (adică de la aproximativ 0,0001% până la 1% din greutatea seminței înainte de tratament). O formulare de suspensie fluidă pentru tratarea semințelor constă în mod obișnuit dintr-un ingredient activ în proporție de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 70%, un agent adeziv formator de peliculă în proporție de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 30%, un agent de dispersare în proporție de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 20%, un agent de îngroșare în proporție de la 0% până la aproximativ 5%, un pigment și/sau un colorant în proporție de la 0% până la aproximativ 5%, un agent antispumant în proporție de la 0% până la aproximativ 2%, un conservant în proporție de la 0% până la aproximativ 1% și un dizolvant lichid volatil în proporție de la 0% până la aproximativ 75%.

Compusul **1** al invenției de față poate fi încorporat într-o compoziție a unei momeli care este consumată de un dăunător nevertebrat sau utilizată într-un dispozitiv care poate fi capcană, stație de intoxicare și alte astfel de dispozitive. O astfel de compoziție de momeală poate fi sub formă de granule care conțin (a) ingrediente active, și anume o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus conform Formulei **1**, un N-oxid sau o sare a acestuia; (b) unul sau mai multe alimente; opțional (c) un atractant și opțional (d) unul sau mai mulți agenți de umectare. De reținut sunt compozițiile de granule sau momeli care constau din ingrediente active în proporție de aproximativ 0,001%...5%, alimente și/sau atractanți în proporție de aproximativ 40%...90%; și opțional agenți de umectare în proporție de aproximativ 0,05%...10%, care sunt eficace în controlul dăunătorilor nevertebrați de la nivelul solului în cantități foarte scăzute, în special în doze de ingredient activ care sunt letale cu preponderență prin ingestie față de contactul direct. Unele alimente pot avea atât rol de sursă de hrană, cât și rol de atractant. Alimentele includ carbohidrați, proteine și lipide. Exemple de alimente sunt făină vegetală, zahăr, amidonuri, grăsimi animală, ulei vegetal, extracte de drojdii și lactate solide. Exemple de atractanți sunt odorizanți și aromatizanți, precum extracte din fructe și plante, parfum sau alte componente de animale și plante, feromoni sau alți agenți care atrag un dăunător nevertebrat vizat. Exemple de agenți de umectare, adică agenți care rețin umezeala, sunt glicoli și alți polioli, glicerină și sorbitol. De notat este o compoziție de momeală (și o metodă care utilizează o astfel de compoziție de momeală) utilizată pentru controlul a cel puțin un dăunător nevertebrat selectat din grupul constând din furnici, termite și gândaci. Un dispozitiv pentru controlul unui dăunător nevertebrat poate consta din compoziția de momeală și un recipient adaptat pentru compoziția de momeală, unde recipientul este prevăzut cu cel puțin o deschizătură având o dimensiune adecvată pentru a permite dăunătorului nevertebrat să treacă prin deschizătură, astfel încât dăunătorul nevertebrat să poată avea acces la compoziția de momeală dintr-un loc aflat în afara recipientului, și acolo unde recipientul este astfel adaptat încât să poată fi plasat în sau aproape de locul unei activități potențiale sau cunoscute a dăunătorului nevertebrat.

Compusul **1** al invenției de față poate fi aplicat fără alți adjuvanți, însă cel mai adesea se va utiliza o formulare constând din unul sau mai multe ingrediente active cu vehicule, dizolvanți și agenți tensioactivi adecvați și posibil în combinație cu un aliment, în funcție de destinație. O metodă de aplicare implică pulverizarea unei dispersii apoase sau soluții uleioase rafinate a unui compus al invenției de față. Combinațiile cu uleiuri pulverizatoare, concentrații uleioase pulverizatoare, agenți de dispersare, adjuvanți, alți solvenți și sinergizante, precum piperonil butoxid, amplifică adesea eficacitatea compusului. Pentru utilizări neagricole, astfel de pulverizări pot fi aplicate din recipiente pulverizatoare, precum flacon sau alt recipient, fie cu ajutorul unei pompe, fie prin eliberarea dintr-un recipient presurizat, de exemplu flacon presurizat cu aerosoli. Astfel de compoziții pentru pulverizare pot lua diverse forme, de exemplu pulverizat, vapori, spumă, fum sau termonebulizat. Astfel de compoziții pentru pulverizare pot consta în mod suplimentar din propelanți, agenți de spumare etc. după caz. De reținut este o compoziție pentru pulverizare constând dintr-o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus sau o compoziție a invenției de față și un vehicul. O realizare a unei astfel de compoziții constă dintr-o cantitate eficace din punct de vedere biologic dintr-un compus sau o compoziție a invenției de față și un propellant. Propelanți reprezentativi includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ: metan, etan, propan, butan, izobutan, pentan, izopentan, neopentan, pentenă, hidrofluorocarburi, clorofluorocarburi, dimetil eter și amestecuri ale acestora. De reținut este o compoziție pentru pulverizare (și o metodă care utilizează o astfel de compoziție pentru pulverizare distribuită dintr-un pulverizator) utilizată pentru controlul a cel puțin un dăunător nevertebrat selectat din grupul constând din țânțar, musca neagră, musca de grajd, musca cerbului, musca de cal, viespe, viespe prădătoare, gârgăun, căpușă, păianjen, furnică, țânțar mic și alte insecte similare, inclusiv individual sau în combinații.

Utilizarea neagricolă și veterinară

Utilizările neagricole se referă la controlul dăunătorilor nevertebrați în alte zone decât câmpurile cultivate. Utilizările neagricole ale compuşilor și compozițiilor de față includ controlul dăunătorilor nevertebrați în cereale, fasole sau alte alimente

depozitate, cât și în textile, precum îmbrăcăminte și covoare. Utilizările neagricole ale compușilor și compozițiilor de față includ, de asemenea, controlul dăunătorilor nevertebrați la plantele ornamentale, în păduri, curți, vegetația de la marginea drumurilor și în căile de acces din zona căilor ferate, și în zone de verdeață sau gazon, precum pajiști, terenuri de golf și pășuni. Utilizările neagricole ale compușilor și compozițiilor de față includ, de asemenea, controlul dăunătorilor nevertebrați în locuințe și alte clădiri, care pot fi ocupate de oameni și/sau animale de companie, gospodării, ferme, grădini zoologice sau alte adăposturi de animale. Utilizările neagricole ale compușilor și compozițiilor de față includ controlul dăunătorilor nevertebrați precum termitele, care pot deteriora lemnul sau alte materiale de structură utilizate în construcții.

Utilizările neagricole ale Compusului **1** și compozițiilor de față includ, de asemenea, protecția sănătății umane și animale prin controlul dăunătorilor nevertebrați parazitari sau care transmit boli infecțioase. Controlul paraziților animalii include controlul paraziților externi, care trăiesc pe suprafața corpului animalului-gazdă (de exemplu umeri, axile, abdomen, partea interioară a coapselor), și a paraziților interni, care trăiesc în interiorul corpului animalului-gazdă (de exemplu) în stomac, intestine, plămâni, vene, subcutanat, țesut limfatic). Paraziții externi sau dăunătorii care transmit boli infecțioase includ, de exemplu, purici de nisip, căpușe, păduchi, fânțari, muște, acarieni și purici. Paraziții interni includ *Dirofilaria*, viermii cârlig și helminți. Compușii și compozițiile prezentei invenției sunt adecvate în mod special pentru combaterea paraziților externi sau care transmit boli infecțioase. Compusul **1** și compozițiile prezentei invenției sunt potrivite pentru combaterea sistemică și nonsistemică a infestației sau infecției cu paraziți a animalelor.

Compusul **1** și compozițiile invenției de față sunt adecvate pentru combaterea paraziților care infestază animalele, inclusiv cele sălbatice, domestice și animalele crescute pentru agricultură ca vite, oi, capre, cai, porci, măgari, cămile, bivoli, iepuri, găini, curcani, rațe, găște și albine (crescute pentru carne, lapte, ouă, blană, piele, pene și/sau lână). Prin combaterea paraziților, sunt reduse mortalitatea și scăderea performanței (în producția de carne, lapte, lână, piele, ouă, miere etc.), astfel încât aplicarea unei compoziții incluzând un compus al prezentei invenției permite o creștere a animalelor mai eficientă economic și mai facilă.

Compusul **1** și compozițiile invenției de față sunt adecvate în special pentru combaterea paraziților care infestază animalele de companie și de casă (de exemplu câini, pisici, păsări și pești de acvariu), animale de cercetare și experimentale (de exemplu hamsteri, cobai, șobolani și șoareci), precum și animalele crescute pentru/grădini zoologice, habitate sălbatice și/sau circuri.

În una din realizările invenției de față, animalul este în mod preferabil vertebrat, iar în mod mai preferabil mamifer, pasăre sau pește. Într-o anumită realizare, subiectul animal este un mamifer (incluzând primatele mari și oamenii). Alți subiecți-mamifere includ primat (de exemplu maimuțe), bovine (de exemplu de carne sau vaci de lapte), porcine (de exemplu porci sau vieri), ovine (de exemplu capre sau oi), cabaline (de exemplu cai), canine (de exemplu câini), feline (de exemplu pisici de casă), cămile, căprioare, măgari, bivoli, antilope, iepuri și rozătoare (de exemplu cobai, veverițe, șobolani, șoareci, jerbili și hamsteri). Păsările includ Anatidae (lebede, rațe și găște), Columbidae (de exemplu porumbei și gugustiuci), Phasianidae (de exemplu potârnică, ierunci și curcani), Thesenidae (de exemplu găini domestice), Psittacine (de exemplu papagali mici, papagali Ara, papagali din specia *Psittacus*), păsări de vânat și ratite (de exemplu struți).

Păsările tratate sau protejate prin compușii invenției pot fi asociate cu avicultura comercială sau necomercială. Acestea includ Anatidae, precum lebede, rațe și găște, Columbidae, precum porumbei sălbatice și domestici, Phasianidae, precum potârnică, ierunci și curcani, Thesenidae, precum găini domestice, Psittacine, precum papagali mici, papagali Ara și papagali din specia *Psittacus*, crescuți pentru companie sau pentru colecționari, printre altele.

În accepția invenției de față, termenul de „pești” va include, nelimitativ, peștii teleosteeni. Peștii teleosteeni includ atât ordinul Salmoniformes (care include familia Salmonidae), cât și ordinul Perciformes (care include familia Centrarchidae). Exemple

de pești la care se poate aplica tratamentul includ, printre altele, familiile Salmonidae, Serranidae, Sparidae, Cichlidae și Centrarchidae.

De asemenea, este studiată posibilitatea ca alte ordine de animale să beneficieze de metodele invenției, incluzând marsupiale (precum canguri), reptile (precum broaștele țestoase de fermă) și alte animale domestice importante din punct de vedere economic pentru care metodele invenției sunt sigure și eficiente în tratarea sau prevenirea infecției sau infestării parazitare.

Dăunători/paraziți animalieri

Exemple de dăunători parazitari nevertebrați ținuți sub control prin administrarea unei cantități eficiente din punct de vedere paraziticid de un compus al invenției de față la un animal care trebuie protejat includ ectoparaziți (artropode, acarienii etc.) și endoparaziți (helminți, de exemplu nematode, trematode, cestode, acantocefali etc.).

Boala sau grupa de boli descrisă în general ca helmintiază este rezultatul infecției unui animal-gazdă cu viermi paraziți cunoscuți sub denumirea de helminți. Termenul de „helminți” include nematode, trematode, cestode și acantocefali. Helmintiaza constituie o problemă economică importantă și gravă în privința animalelor domestice ca porcine, ovine, cabaline, bovine, caprine, canine, feline și galinacee.

Dintre helminți, grupul de viermi descriși ca nematode determină infectarea extinsă și uneori gravă la specii variate de animale. Nematodele pentru care se studiază posibilitatea de a fi tratate utilizând compușii și metodele invenției de față includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ, următoarele genuri: Acanthocheilonema, Aelurostrongylus, Ancylostoma, Angiostrongylus, Ascaridia, Ascaris, Brugia, Bunostomum, Capillaria, Chabertia, Cooperia, Crenosoma, Dictyocaulus, Dioctophyme, Dipetalonema, Diphyllbothrium, Dirofilaria, Dracunculus, Enterobius, Filaroides, Haemonchus, Heterakis, Lagochilascaris, Loa, Mansonella, Muellerius, Necator, Nematodirus, Oesophagostomum, Ostertagia, Oxuris, Parafilaria, Parascaris, Physaloptera, Protostrongylus, Setaria, Spirocerca, Stephanofilaria, Strongyloides, Strongylus, Thelazia, Toxascaris, Toxocara, Trichinella, Trichonema, Trichostrongylus, Trichuris, Uncinaria și Wuchereria.

Dintre cele de mai sus, genurile de nematode care constituie cel mai frecvent factor de infecție pentru animalele la care ne-am referit mai sus sunt: Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia, Nematodirus, Cooperia, Ascaris, Bunostomum, Oesophagostomum, Chabertia, Trichuris, Strongylus, Trichonema, Dictyocaulus, Capillaria, Heterakis, Toxocara, Ascaridia, Oxuris, Ancylostoma, Uncinaria, Toxascaris și Parascaris. Unele dintre acestea, precum Nematodirus, Cooperia și Oesophagostomum, atacă în principal tractul intestinal, iar altele, precum Haemonchus și Ostertagia, apar cu o prevalență mai mare la nivelul stomacului, în timp ce altele, precum Dictyocaulus, se găsesc la nivelul plămânilor. Alți paraziți pot fi localizați în alte țesuturi, precum inimă și vase sanguine, țesut subcutanat și limfatic și altele similare.

Trematodele pentru care se studiază posibilitatea de a fi tratate utilizând Compusul 1 și metodele invenției de față includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ, următoarele genuri: Alaria, Fasciola, Nanophyetus, Opisthorchis, Paragonimus și Schistosoma.

Cestodele pentru care se studiază posibilitatea de a fi tratate utilizând Compusul 1 și metodele invenției de față includ, cu titlu exemplificativ, însă nu limitativ, următoarele genuri: Diphyllbothrium, Diplydium, Spirometra și Taenia.

Cele mai frecvente genuri de paraziți ai aparatului digestiv la om sunt Ancylostoma, Necator, Ascaris, Strongyloides, Trichinella, Capillaria, Trichuris, și Enterobius. Alte genuri de paraziți importanți din punct de vedere medical care se găsesc în sânge sau alte țesuturi și organe din afara aparatului digestiv sunt viermii filariali, precum Wuchereria, Brugia, Onchocerca și Loa, ca și Dracunculus și stadiile extraintestinale ale viermilor intestinali ca Strongyloides și Trichinella.

În domeniu sunt cunoscute numeroase alte genuri și specii de helminți, fiind de asemenea posibile ținte ale aplicării compușilor invenției. Acestea sunt enumerate foarte detaliat în Textbook of Veterinary Clinical Parasitology, Volume 1, Helminths, E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (6th Edition of Monnig 's Veterinary Helminthology and Entomology), E. J. L. Soulsby, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

De asemenea, se studiază posibilitatea utilizării eficiente a compusului invenției de față împotriva ectoparaziților animalelor, de exemplu artropode ectoparazitare ale mamiferelor și păsărilor, deși se cunoaște deja faptul că unele artropode pot fi și endoparazitare.

5 Astfel, insectele și acarienii dăunători includ, de exemplu, insecte hematofage, precum muște și țânțari, acarienii, căpușe, păduchi, purici, ploșnițe, larve parazitare și altele similare.

10 Muștele adulte includ, de exemplu, musca de corn sau *Haematobia irritans*, musca de cal sau *Tabanus* spp., musca de grajd sau *Stomoxys calcitrans*, musca neagră sau *Simulium* spp., musca cerbului sau *Chrysops* spp., chicherița sau *Melophagus ovinus*, musca țete sau *Glossina* spp. Larvele muștelor parazitare includ, de exemplu, tăunul (*Oestrus ovis* și *Cuterebra* spp.), musca de carne sau *Phaenicia* spp., viermele șurub sau *Cochliomyia hominivorax*, sau *Hypoderma* spp., agenții miazelor sau *Hypoderma* spp., larve care trăiesc în lâna oilor și *Gastrophilus* la cai. Țânțarii includ, de exemplu, 15 *Culex* spp., *Anopheles* spp. și *Aedes* spp.

20 Acarienii includ *Mesostigmata* spp., precum acarianul găinilor, *Dermanyssus gallinae*; acarianul scabiei din specia *Sarcoptidae* spp. de exemplu, *Sarcoptes scabiei*; psoropti din specia *Psoroptidae* spp., incluzând *Chorioptes bovis* și *Psoroptes ovis*; chicherița, de exemplu *Trombiculidae* spp., de exemplu chicherița nord-americană, *Trombicula alfreddugesi*. Căpușele includ, de exemplu, căpușele moi incluzând *Argasidae* spp., de exemplu *Argas* spp. și *Ornithodoros* spp.; căpușele tari incluzând *Ixodidae* spp., de exemplu *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* și *Boophilus* spp. Păduchii includ, de exemplu, păduchi hematofagi, de exemplu *Menopon* spp. și 25 *Bovicola* spp.; păduchi malofagi, de exemplu *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. și *Solenopotes* spp.

Puricii includ, de exemplu, *Ctenocephalides* spp., precum puricele cainelui (*Ctenocephalides canis*) și puricele pisicii (*Ctenocephalides felis*); *Xenopsylla* spp., precum puricele de șobolan tropical (*Xenopsylla cheopis*); și *Pulex* spp., precum 30 puricele omului (*Pulex irritans*).

Ploșnițele includ, de exemplu, Cimicidae sau, de exemplu, ploșnița de pat (*Cimex lectularius*); *Triatominae* spp., incluzând triatome, cunoscute și ca „gândaci asasinii”; de exemplu *Rhodnius prolixus* și *Triatoma* spp.

35 În general, muștele, puricii, păduchii, țânțarii, gnații, acarienii, căpușele și helminții determină pierderi imense în zootehnie și în creșterea animalelor de companie. De asemenea, paraziții artropozi sunt un inconvenient pentru oameni și pot constitui vectori ai organismelor care transmit boli infecțioase la oameni și animale.

40 În domeniu sunt cunoscuți numeroși dăunători artropozi și ectoparaziți, reprezentând, de asemenea, posibile ținte ale aplicării Compusului 1 al invenției. Aceștia sunt enumerați foarte detaliat în Medical and Veterinary Entomology, D. S. Kettle, John Wiley & Sons, New York and Toronto; Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology, R. O. Drummand, J. E. George, and S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

45 De asemenea, se studiază posibilitatea utilizării eficiente a Compusului 1 și compozițiilor invenției de față împotriva unui număr de endoparazite animaliere protozoare, incluzându-i pe cei enumerați în Tabelul 3, după cum urmează.

50

55

Tabelul 3

Exemple de protozoare parazite și bolile umane asociate acestora

Încrângătura	Subîncrângătura	Genuri reprezentative	Boala sau tulburarea cauzată la om
Sarcomastigophora (flagelate, pseudopode sau ambele)	Mastigophora (flagelate)	Leishmania	Infecție viscerală, cutanată și mucocutanată
		Trypanosoma	Boala somnului
			Boala Chagas
		Giardia	Diaree
		Trichomonas	Vaginită
	Sarcodina (pseudopode)	Entamoeba	Dizenterie, abces hepatic
		Dientamoeba	Colită
		Naegleria și Acanthamoeba	Tulburări ale sistemului nervos central și ulcer corneean
		Babesia	Babesioză
	Apicomplexa (complex apical)		Plasmodium
		Isospora	Diaree
		Sarcocystis	Diaree
		Cryptosporidium	Diaree
		Toxoplasma	Toxoplasmoză
		Eimeria	Coccidioza la puii de găină
Microspora		Enterocytozoon	Diaree
Ciliophora (ciliate)	Balantidium	Dizenterie	
Neclasificate		Pneumocystis	Pneumonie

- In mod special, Compusul 1 al invenției de față este eficace împotriva ectoparaziților care includ: muște, precum *Haematobia (Lyperosia) irritans* (musca de corn), *Stomoxys calcitrans* (musca de grajd), *Simulium* spp. (musca neagră), *Glossina* spp. (musca țețe), *Hydrotaea irritans* (musca de cap), *Musca autumnalis* (musca de față), *Musca domestica* (musca domestică), *Morellia simplex*, *Tabanus* spp. (musca de cal), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (musca verde de sticlă), *Calliphora* spp. (musca de carne), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (tăunul), *Culicoides* spp. (musculița hematofagă), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus instestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* și *Gastrophilus nasalis*; păduchi, precum *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* și *Trichodectes canis*; chicherițe, precum *Melophagus ovinus*; acarieni, precum *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. și *Otodectes cyanotis* (scabie auriculară); căpușe, precum *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp. și *Haemaphysalis* spp.; și purici, precum *Ctenocephalides felis* (puricele pisicii) și *Ctenocephalides canis* (puricele cainelui).

Amestecuri pentru tratamentul animalelor

- Compusul 1 sau agenții biologic activi utilizați în compozițiile invenției de față includ pesticide pe bază de organofosfați. Această clasă de pesticide are un spectru de activitate foarte larg ca insecticide și, în unele cazuri, activitate antihelmintică. Pesticidele pe bază de organofosfați includ, de exemplu, dicrotofos, terbufos, dimetoat, diazinonă, disulfoton, triclorfon, azinfosmetil, clorpirifos, malation, oxidemeton-metil, metamidofos, acefat, etil paration, metil paration, mevinfos, forat, carbofention și fosalonă. De asemenea, se studiază posibilitatea de a include combinații ale metodelor și compușilor invenției cu pesticide pe bază de carbamați, incluzând carbaril, carbofuran, aldicarb, molinat, metomil, carbofuran etc., și combinații cu pesticide pe bază de organoclor. De asemenea, se studiază posibilitatea

de a include combinații cu pesticide biologice, incluzând repelenți, piretrine (ca și variații sintetice ale acestora, de exemplu aletrină, resmetrină, permetrină, tralometrină) și nicotină, care este adeseori utilizată ca acaricid. Alte combinații studiate sunt cu pesticide diverse, incluzând: *Bacillus thuringensis*, clorobenzilat, formamidine (de exemplu amitraz), compuși ai cuprului (de exemplu, hidroxid de cupru și oxiclaură de sulfat cupric), ciflutrină, cipermetrină, dicofol, endosulfan, esenfenvalerat, fenvalerat, lambda-cihalotrină, metoxiclor și sulf.

De reținut sunt compușii sau agenții biologic activi adiționali selectați dintre antihelminticele cunoscute în domeniu, precum avermectine (de exemplu ivermectină, moxidectină, milbemicină), benzimidazoli (de exemplu albendazol, triclabendazol), salicilanilide (de exemplu closantel, oxiclozanidă), fenoli substituiți (de exemplu nitroxinil), pirimidine (de exemplu pirantel), imidazotiazoli (de exemplu levamisol) și praziquantel.

Alți compuși sau agenți biologic activi utili în compozițiile invenției de față pot fi selectați dintre regulatorii creșterii insectelor (IGR) și analogii hormonilor juvenili (JHA), precum diflubenzuron, triflumuron, fluazuron, ciromazină, metopren etc., furnizând prin aceasta atât controlul inițial, cât și controlul susținut al paraziților (în toate stadiile de dezvoltare a insectelor, inclusiv ouă) asupra subiectului animal, precum și în habitatul subiectului animal.

De reținut sunt compușii sau agenții biologic activi utili în compozițiile invenției de față selectați din clasa de compuși antiparazitari avermectină. După cum am afirmat mai sus, familia de compuși avermectină constituie o serie de agenți antiparazitari foarte puternici, cunoscuți ca fiind utili împotriva unei spectru larg de endoparaziți și ectoparaziți la mamifere.

Un compus preferat pentru utilizarea în scopul invenției de față este ivermectina. Ivermectina este un derivat semisintetic al avermectinei, produs în general ca amestec de 22,23-Dihidroavermectină B_{1a} în proporție de cel puțin 80% și 22,23-Dihidroavermectină B_{1b} în proporție de mai puțin de 20%. Ivermectina este dezvăluită în brevetul US4199569.

Abamectina este o avermectină dezvăluită ca Avermectina B_{1a}/B_{1b} în brevetul US4310519. Abamectina conține avermectina B_{1a} în proporție de cel puțin 80% și avermectina B_{1b} în proporție de cel mult 20%.

O altă avermectină preferată este Doramectina, cunoscută și ca 25-ciclohexil-avermectina B1. Structura și prepararea Doramectinei este dezvăluită în brevetul US5089480.

O altă avermectină preferată este Moxidectina. Moxidectina, cunoscută și ca LL-F28249 alfa, este cunoscută din brevetul US4916154.

O altă avermectină preferată este Selamectina. Selamectina este 25-ciclohexil-25-de(1-5 metilpropil)-5-deoxi-22,23-dihidro-5-(hidroxiimino)-avermectina B₁ monozaharidă.

Milbemicina, sau B41, este o substanță izolată din drojdia de fermentație a unei tulpini de *Streptomyces* producătoare de Milbemicină. Microorganismul, condițiile de fermentare și procedurile de izolare sunt descrise mai pe larg în brevetele US3950360 și US3984564. Emamectina (4"-deoxi-4"-epi-Metilaminoavermectina B₁), care este preparată conform descrierii din brevetul U.S. 5288710 sau U.S. 5399717, este un amestec de doi omologi, 4"-deoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1a} și 4"-deoxi-4"-epi-metilaminoavermectina B_{1b}. În mod preferabil, se utilizează o sare a Emamectinei. Exemple nelimitative de săruri ale Emamectinei care pot fi utilizate în invenția de față includ sărurile descrise în brevetul US5288710, de exemplu săruri derivate de acid benzoic, acid benzoic substituit, acid benzensulfonic, acid citric, acid fosforic, acid tartaric, acid maleic și altele similare. În mod mai preferabil, sarea de Emamectină utilizată în invenția de față este benzoatul de Emamectină.

Eprinomectina este cunoscută sub formula chimică 4"-epi-acetilamino-4"-deoxi-avermectina B₁. Eprinomectina a fost dezvoltată în mod specific pentru utilizarea la toate vitele, indiferent de clasă și de vârstă. Prima avermectină, care a prezentat o activitate cu spectru larg împotriva endo- și ectoparaziților, cu minime reziduuri în carne și lapte, are avantajul suplimentar al unei concentrații ridicate atunci când este administrată topic.

Compoziția invenției de față constă în mod opțional din combinații ale unuia sau mai multor compuși antiparazitari dintre următorii: compuși de imidazo[1,2-b]piridazină conform descrierii din cererea de brevet US Ser. Nr. 11/019597, depusă la data de 22/12/2004; compuși de 1-(4-mono și di-halometilsulfonilfenil)-2-acilamino-3-fluoropropanol, conform descrierii din cererea de brevet US Ser. Nr. 11/018156, depusă la data de 21/12/2004; derivați de eter de trifluorometansulfonanilidă oximă, conform descrierii din cererea de brevet US Ser. Nr. 11/231,423, depusă la data de 21/09/2005; și derivați de n-[(feniloxi)fenil]-1,1,1-trifluorometansulfonamidă și n-[(fenilsulfanil)fenil]-1,1,1-trifluorometansulfonamidă, conform descrierii din cererea de brevet provizorie US Ser. Nr. 60/688,898, depusă la data de 09/06/2005.

De asemenea, compozițiile invenției de față pot conține în mod suplimentar un fasciocid. Fasciocidele adecvate includ, de exemplu, Triclabendazol, Fenbendazol, Albendazol, Clorsulon și Oxibendazol. Este recomandabil ca aceste combinații să includă și combinații de compuși antibiotici, compuși antiparazitari și fasciocide.

Pe lângă combinațiile de mai sus, se studiază posibilitatea de a furniza combinații ale metodelor și compușilor invenției, conform descrierii de față, cu alte remedii veterinare, precum oligoelemente, antiinflamatoare, antiinfecțioase, hormoni, preparate dermatologice, incluzând antiseptice și dezinfectante, și substanțe imunobiologice, precum vaccinuri și antiseruri pentru prevenția bolilor.

De exemplu, astfel de antiinfecțioase includ unul sau mai multe antibiotice care se administrează simultan, în mod opțional, în timpul tratamentului, utilizând compușii sau metodele invenției, de exemplu într-o compoziție combinată și/sau în forme de dozaj separate. Antibioticele cunoscute în domeniu care sunt adecvate pentru acest scop includ, de exemplu, cele enumerate mai jos.

Un antibiotic util este Florfenicol, cunoscut și ca D-(treo)-1-(4-metilsulfonilfenil)-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol. Un alt antibiotic util este Tiamfenicol. Procesele pentru fabricarea acestor compuși antibiotici și a produselor intermediare utile în astfel de procese sunt descrise în brevetele US4311857; US4582918; US4973750; US4876352; US5227494; US4743700; US5567844; US5105009; US5382673; US5352832 și US5663361. Alți analogi și/sau precursori ai florfenicolului au fost dezvoltăți, iar astfel de analogi pot fi utilizați, de asemenea, în compoziții și metode ale invenției de față (vezi de exemplu cererile de brevet US Nr: 2004/0082553, și US Ser. Nr. 11/016794).

Un alt antibiotic util este Tilmicosin. Tilmicosinul este un antibiotic macrolid, având formula chimică 20-dihidro-20-deoxi-20-(cis-3,5-dimetilpiperidină-1-il)-desmicosin, dezvoltat în brevetul US4820695.

Un alt antibiotic util pentru invenția de față este Tulatromicina. Tulatromicina poate fi identificată ca 1-oxa-6-azaciclopentadecan-15-onă, 13-[(2,6-dideoxi-3-C-metil-3-O-metil-4-C-[(propilamino)metil]-alfa-L-ribo-hexopiranosil]oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,8,10,12,14-hexametil-11-[[3,4,6-trideoxi-3-(dimetilamino)-beta-D-xilo-hexopiranosil]oxi]-,(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). Tulatromicina poate fi preparată în conformitate cu procedurile prezentate în cererea de brevet US Nr. 2003/0064939 A1.

Alte antibiotice care pot fi utilizate în invenția de față includ cefalosporine ca, de exemplu, Ceftiofur, Cefchinoma etc. Concentrația cefalosporinei în formularea invenției de față în mod opțional variază între aproximativ 1 mg/mL și 500 mg/mL.

Un alt antibiotic util include fluorochinolonele, ca, de exemplu, Enrofloxacină, Danofloxacină, Difloxacină, Orbifloxacină și Marbofloxacină. În cazul Enrofloxacină, aceasta poate fi administrată într-o concentrație de aproximativ 100 mg/mL. Danofloxacină poate fi prezentă într-o concentrație de aproximativ 180 mg/mL.

Alte antibiotice macrolide includ compuși ai clasei ketolide sau, mai specific, azalide. Astfel de compuși sunt descriși, de exemplu, în brevetele US6514945, US6472371, US6270768, US6437151, US6271255, US6239112, US5958888, US6339063 și US6054434.

Alte antibiotice utile includ tetracilinele, în special Clortetraciclina și Oxitetraciclina. Alte antibiotice pot include beta-lactamine, precum penicilinele, de

exemplu Penicilina, Ampicilina, Amoxicilina sau o combinație a Amoxicilinei cu acidul clavulanic sau alți inhibitori ai beta-lactamazelor.

Formulări/utilizări veterinare

5 Utilizările neagricole în domeniul veterinar se realizează prin mijloace
convenționale, precum administrarea enterală sub formă de, de exemplu, comprimate,
capsule, lichide, suspensii orale, granule, paste, bolusuri, procedura adăugării în hrană
sau supozitoare; sau prin administrare parenterală, precum injecția (incluzând
10 injecția intramusculară, subcutanată, intravenoasă, intraperitoneală) sau
implanturile; prin administrare nazală; prin administrare topică, de exemplu prin
imersie sau cufundare, pulverizare, spălare, acoperire cu pulbere sau aplicarea pe o
zonă restrânsă, și prin articole ca zgarda, crotalul, brățara pentru coadă, brățara pentru
15 membre sau hamurile care conțin compuși sau compoziții ale invenției de față.

Compusul **1** al invenției de față sau o combinație adecvată a unui astfel de compus
pot fi administrate direct asupra subiectului animal și/sau indirect prin aplicarea în
15 habitatul animalului (precum culcuș, împrejmuire sau altele similare). Administrarea
directă include contactul compusului cu pielea, blana sau penele unui subiect animal,
hrănirea animalului sau injecția de compus animalului.

20 Compusul **1** al invenției de față poate fi administrat într-o formă cu eliberare
controlată, de exemplu într-o formulare subcutanată cu eliberare lentă sau ca
dispozitiv cu eliberare controlată fixat asupra animalului, ca zgarda antipurici.
Zgărzile pentru eliberarea controlată a unui agent insecticid pentru protecția pe termen
lung împotriva infestării cu purici la un animal de companie sunt cunoscute în
domeniu și descrise, de exemplu, în brevetele US3852416, US4224901, US5555848 și
US5184573.

25 În mod obișnuit, o compoziție parazitocidă în conformitate cu invenția de față
constă dintr-un amestec al unui compus conform Formulei **1** cu unul sau mai multe
vehicule acceptate din punct de vedere farmaceutic sau veterinar ce conțin excipienți
și agenți auxiliari selectați în funcție de calea de administrare prevăzută (de exemplu
30 administrarea orală, topică sau parenterală, cum ar fi injecția) și în conformitate cu
standardul de practică. Pe lângă aceasta, un vehicul adecvat este selectat pe baza
compatibilității cu ingredientul sau ingredientele active din compoziție, ținând cont de
stabilitatea pH-ului și a conținutului de umiditate. Astfel, de reținut este o compoziție
pentru protejarea unui animal de un dăunător parazitar nevertebrat constând dintr-o
cantitate eficace din punct de vedere antiparazitar dintr-un compus al invenției de față
35 și cel puțin un vehicul.

Pentru administrarea parenterală, incluzând injecția intravenoasă, intramusculară
și subcutanată, un compus al invenției de față poate fi formulat în suspensie, soluție
sau emulsie în vehicule uleioase sau apoase și poate conține adjuvanți ca agenți de
40 suspensie, stabilizare și/sau dispersare. De asemenea, compușii invenției de față pot fi
formulați și în scopul administrării ca injecție în bolus sau perfuzie continuă.
Compozițiile farmaceutice pentru injecție includ soluții apoase pentru formele
hidrosolubile ale ingredientelor active (de exemplu o sare a unui compus activ),
preferabil în tamponuri fiziologic compatibile conținând alți excipienți sau agenți
auxiliari decât cei cunoscuți în domeniul formulării farmaceutice. În mod suplimentar,
45 suspensiile compusului activ pot fi preparate într-un vehicul lipofil. Vehiculele lipofile
adecvate includ uleiuri grase, precum ulei de susan, esteri sintetici ai acizilor grași,
precum oleat de etil și trigliceride, sau materiale, precum lipozomi. Suspensiile apoase
pentru injecție pot conține substanțe care cresc viscozitatea suspensiei, precum
carboximetil celuloză sodică, sorbitol sau dexam. Formulările pentru injecție pot fi
50 disponibile în doză unică, de exemplu în fiole, sau în recipiente multi-doză. În mod
alternativ, ingredientul activ poate fi disponibil sub formă de pulbere pentru
reconstituirea cu un vehicul adecvat, de exemplu apă sterilă apirogenă, înainte de
utilizare.

Pe lângă formulările descrise mai sus, Compusul **1** al invenției de față poate fi
55 formulat și ca preparat depot. Astfel de formulări cu acțiune de lungă durată pot fi
administrate prin implantare (de exemplu subcutanat sau intramuscular) sau prin
injecție intramusculară sau subcutanată. Compusul **1** al invenției de față poate fi
formulat pentru această cale de administrare cu materiale polimerice și hidrofobe
adecvate (de exemplu, într-o emulsie cu un ulei acceptabil din punct de vedere

farmacologic), cu rășini cu schimb ionic sau ca derivat slab solubil, precum o sare slab solubilă, în mod nelimitativ.

Pentru administrarea prin inhalare, Compusul 1 al invenției de față poate fi furnizat sub forma unui pulverizator de aerosoli utilizând un recipient presurizat și un agent de propulsare, de exemplu diclorodifluorometan, trichlorofluorometan, diclorotetrafluoroetan sau dioxid de carbon, în mod nelimitativ. În cazul unui aerosol presurizat, unitatea de dozare poate fi controlată prin aplicarea unei valve pentru eliberarea unei cantități controlate. Capsulele și cartușele cu, de exemplu, gelatină pentru utilizarea într-un inhalator sau insuflator pot fi formulate conținând un amestec format dintr-un compus și o bază de pulbere adecvată, precum lactoză sau amidon.

Compusul 1 al invenției date prezintă proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice favorabile, furnizând o disponibilitate sistemică în urma administrării orale și a ingestiei.

Astfel, în urma ingestiei de către animalul care trebuie protejat, concentrațiile de compus eficiente din punct de vedere antiparazitar din fluxul sangvin protejează animalul tratat de dăunătorii hematofagi, precum purici, căpușe și păduchi. Astfel, de reținut este o compoziție pentru protejarea unui animal de un dăunător parazitar nevertebrat într-o formă pentru administrare orală (și anume care conține, pe lângă o cantitate eficientă din punct de vedere antiparazitar dintr-un compus al invenției, un vehicul sau mai multe, selectate dintre lianți și agenți de umplere, adecvați pentru administrarea orală, și vehicule din concentrate de hrană).

Pentru administrarea orală sub formă de soluții (forma cea mai adecvată pentru absorbție), emulsii, suspensii, paste, geluri, capsule, comprimate, bolusuri, pulberi, granule, retenție ruminală și hrană/apă/blocuri de lins, un compus al invenției de față poate fi formulat cu lianți/agenți de umplere cunoscuți în domeniu ca fiind adecvați pentru compoziții cu administrare orală, precum zaharuri și derivate de zaharuri (de exemplu lactoză, zaharoză, manitol, sorbitol), amidonuri (de exemplu amidon de porumb, amidon de grâu, amidon de orez, amidon de cartof), celuloză și derivați ai acesteia (de exemplu metilceluloză, carboximetilceluloză, etilhidroxiceluloză), derivați proteici (de exemplu zeină, gelatină) și polimeri sintetici (de exemplu alcoolii polivinilici, polivinilpirolidonă). Dacă se dorește, pot fi adăugați agenți de lubrifiere (de exemplu stearat de magneziu), agenți de dezintegrare (de exemplu polivinilpirolidonă reticulată, agar, acid alginic) și coloranți sau pigmenti. Pastele și gelurile conțin adesea adezivi (de exemplu gumă arabică, acid alginic, bentonit, celuloză, gumă de xantan, silicat de aluminiu și magneziu coloidal), pentru a ajuta la păstrarea compoziției în contact cu cavitatea orală și nerespingerea acesteia.

În cazul în care compozițiile paraziticide sunt sub formă de concentrate de hrană, vehiculul este selectat în mod obișnuit dintre tipurile de hrană de înaltă performanță, cereale furajere sau concentrate proteice. Astfel de compoziții care conțin concentrate de hrană pot, pe lângă ingredientele active antiparazitare, să conțină aditivi pentru promovarea sănătății sau creșterii animalelor, ameliorarea calității cărnii animalelor de abator sau aditivi utili în alte moduri pentru zootehnie. Acești aditivi pot include, de exemplu, vitamine, antibiotice, chemoterapeutice, bacteriostatice, fungistatice, coccidiostatice și hormoni.

De asemenea, compusul conform Formulei 1 poate fi formulat în compoziții rectale, precum supozitoare sau clisme de retenție, utilizând, de exemplu, baze de supozitor convenționale, precum untul de cacao sau alte gliceride.

Formulările pentru administrarea topică sunt în mod obișnuit sub formă de pulbere, cremă, suspensie, pulverizat, emulsie, spumă, pastă, aerosol, unguent, alifie sau gel. În mod mai obișnuit, o formulare topică este o soluție hidrosolubilă, care poate fi sub forma unui concentrat care este dizolvat înainte de utilizare. Compozițiile paraziticide adecvate pentru administrarea topică conțin în mod obișnuit un compus al invenției de față și unul sau mai multe vehicule adecvate din punct de vedere topic. În aplicarea topică externă a unei compoziții paraziticide la un animal, precum linie sau punct (tratament „spot-on”), ingredientul activ migrează pe suprafața tegumentară pentru a acoperi toată suprafața exterioară sau cea mai mare parte din aceasta. Drept rezultat, animalul tratat este protejat în mod special de dăunătorii nevertebrați care se hrănesc la nivelul epidermei animalului, precum purici, căpușe și păduchi. De aceea, formulările pentru administrarea topică localizată conțin adesea cel puțin un solvent

organic, pentru a facilita transportul ingredientului activ pe suprafața cutanată și/sau penetrarea în epiderma animalului. Vehiculele din astfel de formulări includ propilenglicol, parafine, aromatice, esteri, precum izopropil miristat, glicol eteri, alcoolii, precum etanol, n-propanol, 2-octil dodecanol sau alcool oleilic; soluții în esteri de acizi monocarboxilici, precum izopropil miristat, izopropil palmitat, ester oxalic de acid lauric, ester oleilic de acid oleic, ester decilic de acid oleic, hexil laurat, oleat de oleil, oleat de decil, esteri ai acidului caproic de alcoolii grași saturați având o lungime a catenei C12-C18; soluții de esteri ai acizilor dicarboxilici, precum dibutil ftalat, diizopropil izoftalat, ester diizopropilic de acid adipic, di-n-butil adipat sau soluții de esteri ai acidului alifatic, de exemplu glicoli. Prezența unui inhibitor al cristalizării sau un agent de dispersare cunoscut în industria farmaceutică sau cosmetică poate constitui un avantaj.

De asemenea, pentru controlul paraziților în zootehnie poate fi utilizată o formulare „pour-on”. Formulările „pour-on” conform invenției de față pot fi sub formă de lichid, pulbere, emulsie, spumă, pastă, aerosol, unguent, alifie sau gel. În mod obișnuit, formularea „pour-on” este lichidă. Aceste formulări „pour-on” pot fi aplicate în mod eficace la ovine, bovine, caprine, alte rumegătoare, camelide, porcine și cabaline. Formularea „pour-on” este aplicată în mod obișnuit prin turnarea într-o linie sau mai multe sau prin aplicarea „spot-on” pe linia dorsală medie (spate) a unui animal. În mod mai obișnuit, formularea este aplicată prin turnarea de-a lungul spatelui animalului, pe linia coloanei vertebrale. De asemenea, formularea poate fi aplicată animalului prin alte metode convenționale, incluzând contactul cu un material impregnat pe cel puțin o suprafață restrânsă sau aplicarea cu un aplicator disponibil comercial, cu o seringă, pulverizator sau pompă. Formulările „pour-on” includ un vehicul și de asemenea, unul sau mai multe ingrediente suplimentare opționale. Exemple de ingrediente suplimentare adecvate sunt asemenea stabilizatori ca antioxidanții, agenții de dispersare, conservanții, adjuvanții aderenței, solubilizatorii activi, precum acid oleic, modificatori ai viscozității, blocați sau absorbanți ai razelor UV și coloranți. De asemenea, aceste formulări pot conține agenți tensioactivi, incluzând agenți tensioactivi anionici, cationici, neionici și amfolitici.

Formulările invenției de față includ în mod tipic un antioxidant, precum BHT (butilat de hidroxitoluen). În general este prezent în cantități de 0,1...5% (masă/volum). Unele formulări necesită un solubilizator, precum acidul oleic, pentru a dizolva agentul activ, în special dacă este utilizat spinosadul. Agenții de dispersare frecvent utilizați în aceste formulări „pour-on” sunt: IPM, IPP, esteri ai acidului caprilic/capric de alcoolii grași saturați C₁₂-C₁₈ acid oleic, ester oleilic, oleat de etil, trigliceride, uleiuri siliconice și DPM. Formulele „pour-on” ale invenției de față sunt preparate conform tehnicilor cunoscute. Când formularea „pour-on” este sub formă de soluție, parazitocidul/insectocidul este amestecat cu un vehicul sau un agent transportor, prin căldură și agitare, după caz. La amestecul format din agentul activ și vehicul pot fi adăugate ingrediente auxiliare sau adiționale, sau acestea pot fi amestecate cu agentul activ înainte de adăugarea vehiculului. Dacă formularea „pour-on” este emulsie sau suspensie, este preparată în mod similar, conform tehnicilor cunoscute.

Pot fi utilizate și alte sisteme de eliberare pentru compuși farmaceutici relativ hidrofobi.

Lipozomii și emulsiile sunt exemple bine cunoscute de vehicule sau agenți transportori de eliberare pentru medicamente hidrofobe. În plus, pot fi utilizați solvenți organici, precum dimetilsulfoxid, după caz.

Pentru uz agricol, rata de aplicare necesară pentru controlul eficace („cantitatea eficace din punct de vedere biologic”) va depinde de așa factori ca speciile de nevertebrate care sunt ținute sub control, ciclul de dezvoltare, stadiul de dezvoltare, dimensiunea, localizarea dăunătorilor, anotimpul, dacă se aplică la culturi sau animale, comportamentul alimentar, comportamentul de reproducere, umiditatea mediului, temperatura și altele similare. În condiții normale, ratele de aplicare de aproximativ 0,01...2 kg de ingrediente active la hectar sunt suficiente pentru controlul dăunătorilor în ecosisteme agricole, însă pot fi suficiente doar 0,0001 kg/ha sau pot fi necesare până la 8 kg/ha. În aplicarea neagricolă, ratele de utilizare eficace vor varia între aproximativ 1,0 și 50 mg/m², însă pot fi suficiente doar 0,1 mg/m² sau pot fi necesare

până la 150 mg/m². Un specialist în domeniu poate determina ușor cantitatea eficace din punct de vedere biologic necesară pentru nivelul dorit de control al dăunătorilor.

5 În general, pentru uz veterinar, un compus conform Formulei 1 este administrat într-o cantitate eficace din punct de vedere antiparazitar la un animal care trebuie protejat de dăunători parazitari nevertebrați. O cantitate eficace din punct de vedere antiparazitar este cantitatea de ingredient activ necesară pentru a obține un efect observabil în diminuarea apariției sau a activității dăunătorilor parazitari nevertebrați-țintă. Specialiștii în domeniu vor aprecia că doza eficace din punct de vedere antiparazitar poate varia în funcție de compoziții și compozițiile invenției de față, 10 efectul antiparazitar dorit și durata dorită a efectului, specia-țintă de dăunători nevertebrați, animalul care trebuie protejat, modul de aplicare și alte criterii similare, iar cantitatea necesară pentru un anumit rezultat poate fi determinată prin simpla experimentare.

15 Pentru administrarea orală la animale homeoterme, doza zilnică de Compus 1 al invenției de față variază de obicei de la aproximativ 0,01 mg/kg corp până la aproximativ 100 mg/kg corp, în mod preferențial de la aproximativ 0,5 mg/kg corp până la aproximativ 100 mg/kg corp. Pentru administrarea topică (de exemplu cutanată), soluțiile și pulverizatele conțin în mod obișnuit aproximativ 0,5...5000 ppm, în mod mai obișnuit aproximativ 1...3000 ppm din Compusul 1 al invenției de față. 20

(56) Referințe bibliografice citate in descriere:

1. WO 2009002809 A2 2008.12.31
Description, pag. 138, compound Nr. 62; Claims 7.

(57) Revendicări:

1. O formă polimorfă cristalină a 4-[5-[3-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-4,5-dihidro-5-(trifluorometil)-3-izoxazolil]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalencarboxamidei, desemnată ca Forma B, care este caracterizată prin difractograma de raze X pe pulbere având cel puțin maximele de reflexie 2θ : 17,433; 18,586; 20,207; 20,791; 21,41; 22,112; 23,182; 24,567 și 27,844.
2. O compoziție care cuprinde Forma polimorfă B, conform revendicării 1, și cel puțin un ingredient adițional selectat dintr-un grup conținând agenți tensioactivi, diluanți solizi și diluanți lichizi, numita compoziție cuprinde opțional, cel puțin un ingredient sau un agent adițional biologic activi.
3. O compoziție pentru protecția unui animal de un dăunător parazitar nevertebrat ce cuprinde o cantitate efectivă parazitocidă de Forma polimorfă B, conform revendicării 1, și cel puțin un vehicul.
4. Compoziție, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** este formulată într-o formă de dozaj pentru administrare orală.
5. O metodă pentru controlul unui dăunător nevertebrat, care cuprinde contactarea dăunătorului nevertebrat sau a habitatului acestuia cu o cantitate efectivă biologic de Forma polimorfă B, conform revendicării 1.
6. Metodă, conform revendicării 5, unde mediul este o plantă.
7. Metodă, conform revendicării 5, unde mediul este un animal.

Șef adjunct Direcție Brevete:

IUSTIN Viorel

Șef Secție Examinare:

LEVIȚCHI Svetlana

Examinator:

JOVMIR Tudor

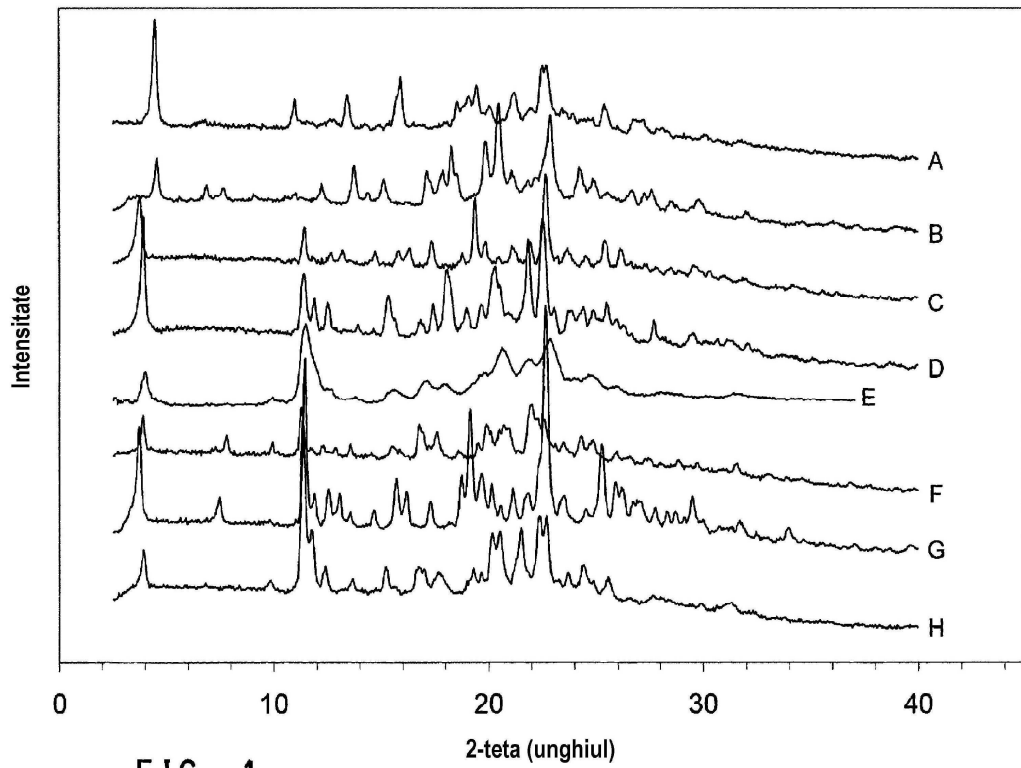


FIG. 1