

19



Bureau voor de  
Industriële Eigendom  
Nederland

11 1006532

12 C OCTROOI<sup>20</sup>

21 Aanvraag om octrooi: 1006532

22 Ingediend: 10.07.97

51 Int.Cl.<sup>6</sup>  
A61K31/415, A01N43/56

30 Voorrang:  
11.07.96 FR 9608703  
13.03.97 FR 9703025

41 Ingeschreven:  
15.01.98 I.E. 98/03

47 Dagtekening:  
27.03.98

45 Uitgegeven:  
02.06.98 I.E. 98/06

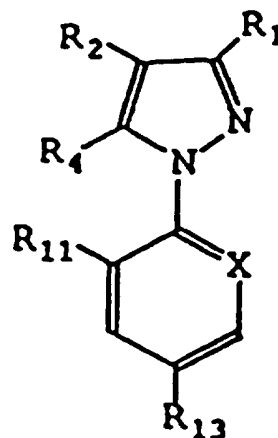
73 Octrooihouder(s):  
Merial te Lyon, Frankrijk (FR).

72 Uitvinder(s):  
Philippe Jeannin te Tournefeuille (FR)  
Marc Teichner te Ste.-Foy-Les-Lyon (FR)  
Phillip Reid Timmons te Durham, North Carolina (US)  
Kenneth Anthony Kukorowski te Raleigh, North Carolina (US)  
Bruno Julia te Toulouse (FR)  
Jean-Yves Vienot te Lyon (FR)  
Tai-Teh Wu te Chapell Hill, North Carolina (US)

74 Gemachtigde:  
Ir. L.C. de Bruijn c.s. te 2517 KZ Den Haag.

54 Werkwijze voor het bestrijden van parasieten en vooral van ectoparasieten van gewervelde dieren, vooral van zoogdieren en samenstellingen voor de toepassing van de werkwijze.

57 Samenstelling voor het bestrijden van parasieten en vooral van ectoparasieten van gewervelde dieren, vooral van zoogdieren. Het bestrijden van parasieten van gewervelde dieren en vooral van geleedpotigen, in hoofdzaak insecten en spinachtigen, geschiedt doordat men aan het dier door een toedieningswijze, die een goede absorptie en een systemische verdeling bewerkstelligt, een doeltreffende hoeveelheid van een parasietendodend middel van een verbinding met formule (I) toedient.



NL C 1006532

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

Werkwijze voor het bestrijden van parasieten en vooral van ectoparasieten van gewervelde dieren, vooral van zoogdieren en samenstellingen voor de toepassing van de werkwijze.

5 De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een samenstelling voor het bestrijden van parasieten van gewervelde dieren en vooral van ectoparasieten. Afhankelijk van de combinatie gastheer-parasiet kan een samenstelling volgens de uitvinding een therapeutisch aspect verschaffen, doordat deze bedoeld is pathogene parasitosen in hun omgeving of hun geïnduceerde effecten te voorkomen of te behandelen, of  
10 kan een samenstelling ontiaan zijn van elke therapeutische doelgerichtheid, doordat de behandeling bestaat uit een bestrijding van de parasieten die bij hun gastheren geen pathologische effecten bewerkstelligen zoals uitingen van ongemak of een onesthetisch aspect.

15 De uitvinding heeft tevens betrekking op de toepassing van de samenstellingen.

Onder parasiet verstaat men in de zin van de onderhavige uitvinding niet alleen de echte parasieten, maar tevens insecten of ander vatbaar ongedierte die bepaalde gastheren af en toe of continu teisteren of deze op een andere wijze schaden. De door de uitvinding beoogde  
20 parasieten behoren in hoofdzaak tot de geleedpotigen en in het bijzonder tot de insecten en de spinachtigen met inbegrip van de mijtachtigen.

De uitvinding heeft meer in het bijzonder betrekking op het bestrijden van vlooien, vooral *Ctenocephalides* spp., vooral *felis*, van teken, vooral *Rhipicephalus* spp., vooral *sanguineus* en *Boophilus* spp., vooral *microplus*, van myasen, van parasieten die schurft veroorzaken, vooral *Scarcoptes* spp., vooral *cabiei* en van luizen, vooral *Damaligna* spp. en *Linognatus* spp. bij gezelschapsdieren (vooral honden en kat-  
30 ten), runderen, geiten en schapen en varkens.

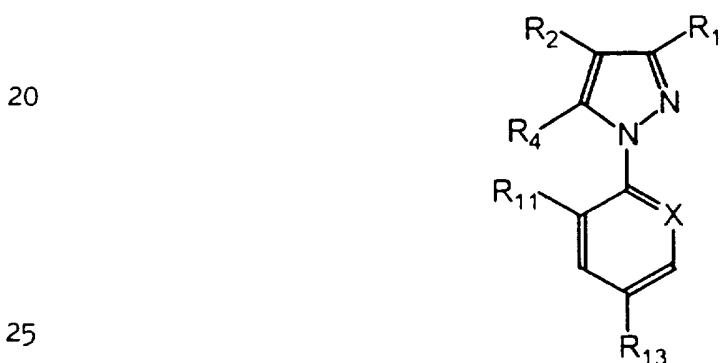
Bekend is reeds gewervelde dieren tegen verschillende parasieten te beschermen en vooral tegen geleedpotigen met behulp van derivaten van 1-fenyl-3-cyaanpyrazolen, zoals die welke beschreven zijn in de octrooiaanvragen WO 87/03781, WO 93/06089, WO 94/21606 en EP-A-  
35 0.295.117. Volgens een bepaald aantal werkwijzen kunnen verbindingen zoals die welke in deze aanvragen opgesomd worden uitwendig worden toegepast, zodat de ectoparasieten bestreden worden. Deze aanvragen sommen op een algemene wijze ook werkwijzen op voor orale of parente-

rale toediening zonder specifieke combinaties van gastheer/parasiet  
weer te geven die hieraan onderworpen worden.

De onderhavige uitvinding verschaft een nieuwe samenstelling voor  
het bestrijden van parasieten waarmee talloze ectoparasieten van ge-  
5 wervelde dieren, vooral van zoogdieren, bestreden kunnen worden.

Een bijzonder opmerkelijk doel van de uitvinding is het verschaf-  
fen van een werkwijze waarmee door een eenmalige toediening ectopara-  
sieten gedurende een lange tijd met een buitengewoon verhoogde doel-  
treffendheid bestreden kunnen worden.

10 De uitvinding heeft als doel een samenstelling voor het bestrijden  
van parasieten bij gewervelde dieren en vooral, maar niet uitsluitend,  
van ectoparasieten bij gewervelde dieren en in het bijzonder bij zoog-  
dieren, en vooral bij geleedpotigen, in hoofdzaak insecten en spinach-  
tigen. De samenstelling bevat, in een vorm die een goede absorptie en  
15 een systemische verdeling bewerkstelligt, een doeltreffende hoeveel-  
heid van een parasietendodend middel van een verbinding met formule  
(I):



(I)

30 waarin:

$R_1$  een halogeenatoom, CN of methyl voorstelt;

$R_2$   $S(O)_nR_3$  of halogeenalkyl voorstelt;

$R_3$  alkyl of halogeenalkyl voorstelt;

$R_4$  een waterstofatoom of een halogeenatoom of een groep  $NR_5R_6$ ,  
35  $S(O)_mR_7$ ,  $C(O)R_7$ ,  $C(O)OR_7$ ,  $OR_8$  of  $N=C(R_9)(R_{10})$  of een alkyl- of halogeen-  
alkylgroep voorstelt;

$R_5$  en  $R_6$  onafhankelijk een waterstofatoom of een alkyl-, halogeen-  
alkyl- of alkoxy-carbonylgroep of een groep  $C(O)alkyl$  of  $S(O)_rCF_3$  voor-

stellen, of  $R_5$  en  $R_6$  samen een alkyleengroep vormen die onderbroken kan zijn door één of twee tweewaardige heteroatomen zoals zuurstof of zwavel;

$R_7$  een alkyl- of halogeenalkylgroep voorstelt;

5  $R_8$  een alkyl- of halogeenalkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;

$R_9$  een alkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;

$R_{10}$  een fenyl- of heteroarylgroep voorstelt die eventueel gesubstitueerd is met een of meer halogeenatomen of groepen zoals OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyaan of alkyl;

$R_{11}$  en  $R_{12}$  onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een halogeenatoom of eventueel CN of  $\text{NO}_2$  voorstellen, waarbij waterstof of halogeen de voorkeur heeft;

$R_{13}$  een halogeenatoom, een halogeenalkyl- of halogeenalkoxygroep of een groep  $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$  of  $\text{SF}_5$  voorstelt;

m, n, q en r onafhankelijk van elkaar een geheel getal voorstellen dat gelijk is aan 0, 1 of 2;

X een driewaardig stikstofatoom of een groep  $\text{CR}_{12}$  voorstelt,

met dien verstande, dat wanneer  $R_1$  methyl voorstelt, dan  $R_3$  halogeenalkyl is,  $R_4$   $\text{NH}_2$  is,  $R_{11}$  Cl is,  $R_{13}$   $\text{CF}_3$  is en X N is.

De alkylgroepen volgens de definitie van de formule (I) omvatten in het algemeen 1 tot 6 koolstofatomen. De ring die door de alkyleengroep gevormd wordt die door  $R_5$  en  $R_6$  met het stikstofatoom waaraan  $R_5$  en  $R_6$  gebonden zijn wordt voorgesteld, is in het algemeen een ring van 5, 6 of 7 atomen.

$R_5$  en  $R_6$  kunnen in het bijzonder onafhankelijk een waterstofatoom of alkyl, halogeenalkyl,  $\text{C}(\text{O})\text{alkyl}$  of een  $\text{S}(\text{O})_r\text{CF}_3$  voorstellen; of  $R_5$  en  $R_6$  kunnen samen een alkyleengroep vormen die onderbroken kan zijn door één of twee tweewaardige heteroatomen zoals zuurstof of zwavel.

30 Een groep verbindingen met de formule (I) die de voorkeur heeft omvat de verbindingen waarin  $R_1$  CN is en/of  $R_3$  halogeenalkyl is en/of  $R_4$   $\text{NH}_2$  is en/of  $R_{11}$  en  $R_{12}$  onafhankelijk van elkaar een halogeenatoom zijn en/of  $R_{13}$  halogeenalkyl is, bij voorkeur  $\text{CF}_3$ .

Verbindingen die ook de voorkeur hebben zijn die waarin  $R_2$   $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$  is, bij voorkeur met  $n = 1$ , waarbij  $R_3$  bij voorkeur  $\text{CF}_3$  of een alkylgroep zoals bijvoorbeeld methyl of ethyl is, of bij voorkeur met  $n = 0$ , waarbij  $R_3$  bij voorkeur  $\text{CF}_3$  is.

Een verbinding met formule (I) die volgens de uitvinding in het

bijzonder de voorkeur heeft is 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-fenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazool, dat hierna als verbinding A wordt aangeduid en waarvan de handelsnaam fipronil is.

Een andere verbinding die de voorkeur heeft, vooral voor orale  
5 toediening, is 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-fenyl]-3-CN-4-[S-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazool. Een andere verbinding die de voorkeur heeft is bijvoorbeeld 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-fenyl]-3-CN-4-[S-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazool.

De bereiding van de verbindingen met formule (I) kan worden uitge-  
voerd volgens een of meer werkwijzen die beschreven zijn in de oc-  
trooiaanvragen WO 87/3781, WO 93/6089, WO 94/21606 of EP-A-295.117, of  
10 elke andere werkwijze die aan de deskundige op het gebied van de syn-  
thetische chemie bekend is. Voor het bereiden van de producten volgens  
de uitvinding wordt verondersteld dat de deskundige onder andere de  
gehele inhoud van de "Chemical Abstracts" en de daarin vermelde docu-  
15 menten tot zijn beschikking heeft.

Onder een doeltreffende hoeveelheid van een parasietendodend mid-  
del verstaat men een hoeveelheid die door opname door de parasitaire  
geleedpotigen, vooral stekende insecten, zuigende insecten of bijtende  
insecten, leiden tot toxische bloed- en/of weefselconcentraties.

20 Volgens een uitvoeringsvorm volgens de uitvinding kan men tegelij-  
kertijd en bij voorkeur in de vorm in een enkel preparaat een of meer  
andere relevante parasietendodende middelen toedienen. Bij voorkeur is  
een dergelijk ander parasietendodend middel een endectocidisch para-  
sietendodend middel van het macrocyclische lactontype.

25 Bij voorkeur is dit parasietendodend middel avermectine, ivermec-  
tine, abamectine, doramectine, moxydectine, mylbemicine of een deri-  
vaat van deze verbindingen.

Volgens een voorkeursuitvoeringsvorm van de uitvinding wordt de  
doeltreffende dosis in één keer of in een zeer klein aantal keren aan  
30 het dier toegediend voor een activiteitsduur van ten minste een maand,  
die met voordeel twee of drie maanden kan zijn of zelfs zes maanden.  
Met andere woorden, een permanente bestrijdingswerkwijze in een omge-  
ving waarin het dier aan een sterke parasitaire druk is blootgesteld,  
wordt gekenmerkt door een systemische toediening met een frequentie  
35 die duidelijk minder is dan een gemiddelde toediening zoals bijvoor-  
beeld een maandelijkse toediening of zelfs minder dan een maandelijkse  
toediening, bijvoorbeeld een twee- of zesmaandelijkse toediening.

Het is bovendien bijzonder opmerkelijk en verrassend gedurende nog

langere perioden tegen ectoparasieten die in de vacht of op de pels van het dier leven, doeltreffend te kunnen handelen door systemische toediening van niet-toxische en relatief kleine doses, en dit zonder de noodzaak tot toepassing van middelen met een gecontroleerde en  
5 aanhoudende herafgifte. De uitleg van dit fenomeen wordt op dit moment nog niet volledig begrepen, maar deze lijkt te liggen in de combinatie van een zeer lang verblijf van de verbinding met een buitengewone toxiciteit door opname door de parasiet.

De toegediende doeltreffende dosis volgens de werkwijze volgens de  
10 uitvinding omvat bij voorkeur tussen 0,001, bij voorkeur 0,01, en 100 mg, en op een wijze die in het bijzonder de voorkeur heeft tussen 1 en 50 mg/kg lichaamsgewicht van het dier, waarbij de hoogste doses voorzien in een zeer lange afgifte in het lichaam van het dier.

Voor de meeste gastheersoorten is de dosis en de samenstelling  
15 zodanig gekozen voor het handhaven van een serumgehalte van de verbinding volgens formule (I) die meer is dan of gelijk is aan 1 ng/ml, bijvoorbeeld 1 tot 50 ng/ml.

De samenstelling volgens de uitvinding is in het bijzonder doeltreffend bij het bestrijden van vlooien en teken bij kleine gezelschapsdieren, vooral bij honden. Men geeft de voorkeur aan serumgehalten van 20 tot 30 ng/ml tegen vlooien en van 30 tot 50 ng/ml tegen  
20 teken.

De samenstelling is tevens in het bijzonder doeltreffend tegen teken, vliegen en myasen die parasiteren op grote dieren en vooral op  
25 runderen, geiten en schapen.

De samenstelling is tevens bijzonder doeltreffend gebleken bij de behandeling van schurft bij varkens.

De toediening van de dosis kan vooral oraal of parenteraal plaatsvinden of door een topische formulering met transcutaan effect.

30 De uitvinding leent zich vooral voor therapeutische werkwijzen die bedoeld zijn voor het behandelen van of het voorkomen van parasitosen die pathogene gevolgen hebben.

Dergelijke werkwijzen zijn bijvoorbeeld gekenmerkt doordat de toepassing daarvan leidt tot bestrijding van myasen, vooral bij runderen, paarden, geiten of schapen, in de gebieden waar een belangrijke  
35 druk van myasen bestaat, of bij het bestrijden van teken, vooral bij runderen, of eventueel bij honden, in de gebieden waar de druk van teken zodanig is dat deze pathogene gevolgen op een belangrijke schaal

tot gevolg heeft.

De uitvinding heeft tevens tot doel een samenstelling te verschaffen met een niet-therapeutisch effect, vooral het reinigen van de pels van dieren, en vooral van honden en gezelschapsdieren, die aldus bevrijd raken van parasieten, vooral van vlooiën, evenals van de resten en uitwerpselen daarvan. Het behandelde dier bezit een voor het oog en voor het aanraken aangename vacht.

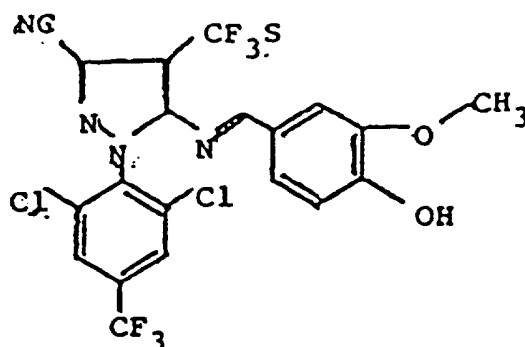
Andere niet-therapeutische werkwijzen die met de samenstellingen volgens de uitvinding kunnen worden uitgevoerd zijn bijvoorbeeld het bestrijden van schadelijke vliegen bij het gezelschapsdier of bij het landbouwhuisdier, vooral die welke solitair of in een kudde worden gefokt.

De samenstellingen volgens de uitvinding zijn bij voorkeur bedoeld voor een toediening door een eenmalige of een klein aantal herhaalde doses en omvatten bij voorkeur een dosis van de verbinding met formule (I) die tussen 0,01 en 100 mg en bij voorkeur tussen 1 en 50 mg/kg lichaamsgewicht van het dier ligt.

De samenstellingen zijn doeltreffend in voldoende hoge doses, waarmee dezelfde doseringen voor de kleine dieren met relatief verschillende afmetingen kunnen worden aangehouden.

Voor orale toediening kan de samenstelling eventueel extemporaneus bereid worden, bijvoorbeeld door eenvoudig een preparaat in poedervorm of bij voorkeur in oplossing van een verbinding met formule (I) met het voer van het dier te mengen en vooral met de voedingen voor de hond of de kat.

Bij voorkeur past men het derivaat met de formule (II) toe.



(II)

De samenstelling kan echter tevens in elke andere geschikte vorm voor orale toediening voorkomen zoals bijvoorbeeld oplossingen of drinkbare suspensies, emulsies, micro-emulsies, crèmes, pastilles, tabletten, capsules of andere.

5 Men geeft er de voorkeur aan dat het vulmiddel, dat in de samenstelling voor orale toediening aanwezig is, een herafgifte in de darm mogelijk maakt en men geeft in het bijzonder de voorkeur aan darm beschermende capsules of darmbestendige tabletten.

10 Voor de grote dieren geeft men de voorkeur aan de formuleringen in de vorm van poeders van pensbestendige formuleringen.

Voor een parenterale toediening, bij voorkeur subcutaan of intramusculair, kan de verbinding met formule (I) in een geschikt biologisch vloeibaar vulmiddel voor injectie aanwezig zijn in de vorm van een oplossing, suspensie, emulsie of micro-emulsie.

15 De parenterale samenstelling kan tevens in deeltjesvorm worden bereid, vooral in de vorm van nanodeeltjes en nanocapsules, microdeeltjes, microcapsules, liposomen of in de vorm van een implantaat.

20 De samenstelling volgens de uitvinding kan in een vorm verkeren van een eenmalige dosis zonder middelen met gecontroleerde herafgifte. In het geval dat de dosis bij voorkeur tussen 1 en 20 mg/kg lichaamsgewicht omvat, wordt een aanhoudende activiteit van verschillende weken tot verschillende maanden verkregen wat helemaal opmerkelijk is.

25 De verbinding met formule (I) kan tevens in een materiaal aanwezig zijn die een gecontroleerde herafgifte verzekert. De verbinding volgens de uitvinding kan bijvoorbeeld aanwezig zijn in microbollen, granules of implantaten die een herafgifte door diffusie en/of door erosie mogelijk maken.

30 Een herafgeefbare samenstelling met een dosis, die tussen 1 en 50 mg, bij voorkeur tussen 10 en 30 mg, bijvoorbeeld 20 mg/kg lichaamsgewicht omvat, kan een aanhoudende activiteit gedurende verschillende maanden, zelfs een jaar, verschaffen.

35 Dergelijke formuleringen met een gecontroleerde herafgifte zijn in het bijzonder geschikt voor parenterale toediening, bijvoorbeeld door injectie. Deze zijn in het bijzonder geschikt bij katten of andere dieren met een snel metabolisme.

Voor de formuleringen met een transcutane doorgang kan de samenstelling de hiervoor genoemde deeltjesachtige of liposomale vormen omvatten die bij voorkeur met een absorptie bevorderend middel verbon-

den zijn.

In een voorkeursuitvoeringsvorm volgens de uitvinding kan de samenstelling volgens de uitvinding tevens ten minste een ander relevant parasietendodend middel omvatten. Bij voorkeur zal dit parasietendodende middel een endectocidisch parasietendodend middel zijn van het macrocyclische lactontype.

Bij voorkeur is het parasietendodende middel avermectine, ivermectine, abamectine, doramectine, moxydectine, mylbemicine of een derivaat van deze verbindingen.

10 De doeltreffende hoeveelheid van het endectocide in een dosis ligt bij voorkeur tussen 0,1 mg, bij voorkeur 1 mg, en 1 mg en, in het bijzonder, tussen 1 en 200 mg/kg lichaamsgewicht van het dier.

De gewichtsverhoudingen tussen het parasietendodende middel met formule (I) en het andere parasietendodende middel liggen bij voorkeur 15 tussen 5/1 en 20.000/1.

Het is bijzonder voordelig dat het parasietendodende middel met formule (I) en het andere endectocidische parasietendodende middel in een preparaat aanwezig zijn met een gecontroleerde verlengde afgifte zoals bijvoorbeeld microbolletjes, granules of implantaten. Dit kan 20 bij voorkeur worden bewerkstelligd met een mengsel met een geschikte drager zoals water, olie of een triglyceride met een gemiddelde ketenlengte, van een preparaat met gecontroleerde afgifte van een product zoals het fipronil en een preparaat met gecontroleerde afgifte van het endectocide, bij voorkeur ivermectine.

25 In dergelijke preparaten met gecontroleerde afgifte zijn de formuleringen zodanig samengesteld dat bij voorkeur tussen 5 en 100 mg, bijvoorbeeld 45 mg/kg/dag van de verbinding met formule (I), bijvoorbeeld van het fipronil, en tussen 0,01 en 15 mg, bijvoorbeeld 0,5 mg/kg/dag van het endectocide, vooral van ivermectine, afgegeven 30 wordt.

Bij dergelijke preparaten met gecontroleerde afgifte omvat een dosis voor een langdurige behandeling van een dier bij voorkeur tussen 1 en 20 mg/kg fipronil of een ander product met formule (I) en tussen 2 mg en 3 mg/kg endectocide, vooral ivermectine.

35 De uitvinding heeft tevens als doel het verschaffen van de toepassing van de hiervoor genoemde verbinding die overeenkomt met de formule (I) voor de bereiding van samenstellingen die toepasbaar zijn bij de werkwijzen volgens de uitvinding. Bij voorkeur past men voor dit

doel 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-fenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazool (fipronil) toe.

Andere voordelen en kenmerken van de uitvinding zullen duidelijk worden bij het lezen van de volgende beschrijving, die als een niet-  
5 beperkende toelichting beschouwd moet worden.

#### Voorbeeld I

16 varkens met een gemiddeld gewicht van 21 kg die op natuurlijke wijze besmet waren met sarcoptische schurft (*Sarcoptes scabiei*) werden  
10 willekeurig in vier groepen van elk 4 varkens verdeeld (één niet-behandelde controlegroep, drie behandelingsgroepen).

De behandeling op basis van fipronil wordt met het voer gemengd en in één keer op dag 0 met doses van 1,5, 6,25 en 25 mg/kg aan de drie behandelingsgroepen toegediend.

15 Alle varkens zijn sterk besmet door het middel van de sarcoptische schurft (volgens microscopisch onderzoek krabben tot aan bloedrood) en vertoonden zichtbare klinische verschijnselen van deze besmetting van het type roodheid van de huid, jeuk en papels.

Klinisch en parasitologisch onderzoek, dat elke week na behandeling gedurende één maand werd uitgevoerd, wees op 100% doeltreffend-  
20 heid in de behandelde groepen, terwijl de sarcoptische schurft bij de niet-behandelde dieren aanbleef.

#### Voorbeeld II

25 20 honden van verschillende rassen werden willekeurig in vier groepen met elk 5 honden verdeeld. Een eerste groep diende als niet-behandelde controlegroep. In de drie andere groepen werd elke hond een enkele keer per dag oraal behandeld met fipronil in de vorm van een capsule met doses van 1, 10 en 20 mg/kg.

30 De dieren werden experimenteel met 100 vlooien (*Ctenocephalidess felis*) en 50 teken (*Rhipicephalus sanguineus*) op dag 1 en dag 7 besmet en vervolgens met een wekelijks ritme tot 42 dagen na de behandeling.

De tellingen van de vlooien en teken werden 2 dagen na elke experimentele besmetting uitgevoerd voor het vaststellen van de activiteit  
35 van het insecticide in de behandelde groepen.

Uit de responsdosis-activiteitsduur bleek duidelijk dat:

met de dosis van 1 mg/kg gedurende 2 weken 100% controle van de vlooien verkregen werd en gedurende 1 week 100% controle van de teken

verkregen werd;

met de dosis van 10 mg/kg gedurende 3 weken 100% controle van de vlooien verkregen werd en gedurende 1 week 100% controle van de teken verkregen werd;

5 met de dosis van 20 mg/kg gedurende 5 weken 100% controle van de vlooien verkregen werd en gedurende 2 weken 100% controle van de teken verkregen werd.

Bovendien blijkt uit de responsdosis dat deze werkwijze een orale systemische activiteit van het fipronil uitwijst die veel langer voor  
10 vlooien is in verhouding tot teken.

### Voorbeeld III

Men behandelt een groep van 3 honden met een gewicht van 10 kg subcutaan met een oplossing van fipronil van 3,3% m/v in een mengsel  
15 van organische oplosmiddelen en plantaardige olie met een verhouding van 0,3 ml/kg.

De minimale doeltreffende plasmaconcentraties worden gedurende een duur van ten minste 3 maanden (vlooien en teken) verkregen.

### 20 Voorbeeld IV

Men behandelt vier groepen van 3 honden met een gewicht van 10 kg met microbollen van polymelkzuur of van poly(melkzuur-co-glycolzuur) waarmee een gecontroleerde herafgifte van fipronil bewerkstelligd werd. Het fipronil omvattende polymeer kan vooral PLA 100 DL met een  
25 molecuulgewicht van 100.000, PLA 100 DL met een gewicht van 26.000, PLGA 75/25 met een gewicht van 19.000 of PLGA 75/25 met een gewicht van 120.000 zijn, ongeveer met 15% m/v in water of in een plantaardige olie of in een triglyceride met een gemiddelde ketenlengte (hetzij 3,3% m/v fipronil) subcutaan met een verhouding van 0,3 ml/kg worden  
30 toegepast.

De toegediende dosis fipronil is derhalve ongeveer 9 mg/kg.

Als functie van de geïnjecteerde formuleringen worden de minimaal doeltreffende plasmaconcentraties gedurende een duur van ten minste 2 maanden tot 6 tot 7 maanden (vlooien en teken) verkregen.

35

### Voorbeeld V

Men bereidt een preparaat van microbollen dat fipronil volgens voorbeeld IV bevat.

100 6532

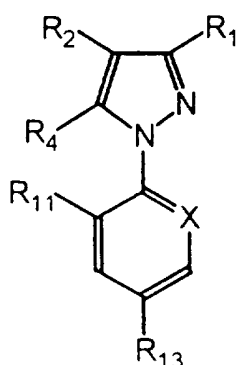
Afzonderlijk bereidt men microbollen die ivermectine bevatten. Dergelijke microbollen kunnen op een bekende wijze worden bereid zoals bijvoorbeeld beschreven is in de aanvraag WO 95/13799. Bij voorkeur zijn de microbollen in dezelfde vloeibare drager aanwezig als de microbollen die fipronil bevatten, d.w.z. water, een plantaardige olie of een triglyceride met een gemiddelde ketenlengte.

Men mengt de twee preparaten met zodanige verhoudingen dat de injecteerbare dosis 9 mg fipronil en 200 mg ivermectine/kg bevat en men dient de dosis aan vier groepen van 3 honden toe.

Conclusies

1. Samenstelling voor het bestrijden van niet-pathogene, in het bijzonder geleedpotige, ectoparasieten bij gewervelde dieren en in het  
 5 bijzonder van zoogdieren, met het kenmerk, dat deze in een voor een goede absorptie en een systemische verdeling geschikte toedieningsvorm, die een doeltreffende hoeveelheid van een verbinding met formule (I) bevat:

10



15

(I)

20

waarin:

- R<sub>1</sub> een halogeenatoom, CN of methyl voorstelt;
- R<sub>2</sub> S(O)<sub>n</sub>R<sub>3</sub> of halogeenalkyl voorstelt;
- R<sub>3</sub> alkyl of halogeenalkyl voorstelt;
- 25 R<sub>4</sub> een waterstofatoom of een halogeenatoom of een groep NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, S(O)<sub>m</sub>R<sub>7</sub>, C(O)R<sub>7</sub>, C(O)OR<sub>7</sub>, OR<sub>8</sub> of N=C(R<sub>9</sub>)(R<sub>10</sub>) of een alkyl- of halogeenalkylgroep voorstelt;
- R<sub>5</sub> en R<sub>6</sub> onafhankelijk een waterstofatoom of een alkyl-, halogeenalkyl- of alkoxy-carbonylgroep of een groep C(O)alkyl of S(O)<sub>r</sub>CF<sub>3</sub> voorstellen, of R<sub>5</sub> en R<sub>6</sub> samen een alkyleengroep vormen die onderbroken kan  
 30 zijn door één of twee tweewaardige heteroatomen zoals zuurstof of zwavel;
- R<sub>7</sub> een alkyl- of halogeenalkylgroep voorstelt;
- R<sub>8</sub> een alkyl- of halogeenalkylgroep of een waterstofatoom voor-  
 35 stelt;
- R<sub>9</sub> een alkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;
- R<sub>10</sub> een fenyl- of heteroarylgroep voorstelt die eventueel gesubstitueerd is met een of meer halogeenatomen of groepen zoals OH, -O-

alkyl, -S-alkyl, cyaan of alkyl;

$R_{11}$  en  $R_{12}$  onafhankelijk van elkaar een waterstofatoom of een halogeenaatoom of eventueel CN of  $\text{NO}_2$  voorstellen, waarbij waterstof of halogeen de voorkeur heeft;

5  $R_{13}$  een halogeenaatoom, een halogeenalkyl- of halogeenalkoxygroep of een groep  $\text{S}(0)_q\text{CF}_3$  of  $\text{SF}_5$  voorstelt;

m, n, q en r onafhankelijk van elkaar een geheel getal voorstellen dat gelijk is aan 0, 1 of 2;

X een driewaardig stikstofatoom of een groep  $\text{CR}_{12}$  voorstelt; met  
10 dien verstande dat, wanneer  $R_1$  methyl voorstelt, dan  $R_3$  halogeenalkyl is,  $R_4$   $\text{NH}_2$  is,  $R_{11}$  Cl is,  $R_{13}$   $\text{CF}_3$  is en X N is.

2. Samenstelling volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat in de verbinding met formule (I)  $R_1$  CN is en/of  $R_3$  halogeenalkyl is en/of  $R_4$   
15  $\text{NH}_2$  is en/of  $R_{11}$  en/of  $R_{12}$  een halogeenaatoom zijn en/of  $R_{13}$  halogeenalkyl is.

3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat in de verbinding met formule (I)  $R_2$   $\text{S}(0)_n\text{R}_3$  is, bij voorkeur met  $n = 1$ ,  
20 waarbij  $R_3$  bij voorkeur  $\text{CF}_3$  of alkyl, vooral methyl of ethyl is, of met  $n = 0$ , waarbij  $R_3$  bij voorkeur  $\text{CF}_3$  is.

4. Samenstelling volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat de verbinding met formule (I) een verbinding met formule (II) is.  
25

5. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 3, met het kenmerk, dat de verbinding 1-(2,6-dichloor-4-trifluormethylfenyl)-3-cyaaan-4-trifluormethylsulfinyl-5-aminopyrazool is.

30 6. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 5, met het kenmerk, dat deze een dosis heeft die leidt tot een serumgehalte van de verbinding met formule (I) van meer dan of gelijk aan 1 ng/ml.

7. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 5, met het ken-  
35 merk, dat deze een dosis heeft die bij kleine dieren leidt tot een serumgehalte van 20 tot 30 ng/ml tegen vlooien of van 30 tot 50 ng/ml tegen teken.

8. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 7, met het kenmerk, dat deze tevens een of meer andere parasietendodende middelen, in het bijzonder een endectocidisch parasietendodend middel van het macrocyclische lactontype bevat.

5

9. Samenstelling volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat het andere parasietendodende middel avermectine, ivermectine, abamectine, doramectine, moxydectine, mylbemicine of een derivaat van deze verbindingen is.

10

10. Samenstelling volgens een der conclusies 1-9, met het kenmerk, dat de samenstelling zodanig geformuleerd is dat de dosis van de verbinding met formule (I) in een keer of in zeer klein aantal keren kan worden toegediend.

15

11. Samenstelling volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat deze de vorm heeft van een eenmalige dosis.

12. Samenstelling volgens een der conclusies 1-11, met het kenmerk, dat de samenstelling een dosis van de verbinding met de formule (I) omvat die 0,001 tot 100 mg, bij voorkeur 0,01 tot 100 mg, en in het bijzonder 1 tot 50 mg/kg lichaamsgewicht van het dier omvat.

20

13. Samenstelling volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat de samenstelling een dosis omvat die 10 tot 30 en bij voorkeur 20 mg/kg omvat.

25

14. Samenstelling volgens een der conclusies 1-13, met het kenmerk, dat de samenstelling in een toestand voor orale toediening ver-keert.

30

15. Samenstelling volgens conclusie 14, met het kenmerk, dat de samenstelling in een toestand voor afgifte in de darm, in het bijzonder in de vorm van darmbeschermende capsules of darmbestendige tabletten verkeert.

35

16. Samenstelling volgens een der conclusies 1-13, met het kenmerk, dat de verbinding met formule (I) in een voor parenterale toe-

diening, vooral voor injectie, geschikte drager is opgenomen.

17. Samenstelling volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat de  
5 verbinding met formule (I) in een materiaal aanwezig is die de gelei-  
delijke afgifte daarvan verzekert.

18. Samenstelling volgens conclusie 17, met het kenmerk, dat de  
samenstelling zodanig samengesteld is dat deze tussen 1 en 100  
mg/kg/dag van de verbinding met formule (I) afgeeft.  
10

19. Samenstelling volgens conclusie 16 of 17 in combinatie met  
conclusies 8 of 9, met het kenmerk, dat de samenstelling zodanig sa-  
mengesteld is dat deze tussen 0,01 en 15 mg/kg/dag van het endectocide  
afgeeft.  
15

20. Samenstelling volgens conclusie 19, met het kenmerk, dat de  
samenstelling een mengsel voor gecontroleerde afgifte van een verbin-  
ding met formule (I) en een endectocide van het macrocyclische lacton-  
type is.  
20

21. Samenstelling volgens conclusie 16, met het kenmerk, dat de  
verbinding met formule (I) is gecombineerd met een olieachtige hulp-  
stof.  
25

22. Samenstelling volgens een der conclusies 1-13, met het ken-  
merk, dat de verbinding met formule (I) in een topische drager voor  
een transcutane doorgang aanwezig is.

23. Toepassing van een verbinding met formule (I) zoals gedefi-  
30 nieerd in conclusies 1-5 voor de bereiding van een samenstelling, in  
het bijzonder voor het bestrijden van ectoparasieten bij huisdieren,  
door systemische verdeling in het lichaam.

24. Toepassing volgens conclusie 23, voor het bestrijden van teken  
35 of vlooiën bij kleine huisdieren, in het bijzonder bij honden en kat-  
ten.

25. Toepassing volgens conclusie 23, voor het bestrijden van teken

of myasen bij grote dieren, in het bijzonder bij runderen, geiten en schapen.

26. Toepassing volgens conclusie 25, voor het bestrijden van schadelijke vliegen.

27. Toepassing volgens conclusie 23, voor het bestrijden van sarcoptische schurft bij varkens.

10

\*\*\*\*\*



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK  
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133991

NL 1006532

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
Y	"EXTENDED EFFICACY SPECTRUM OF AZOLE PESTICIDES" RESEARCH DISCLOSURE, nr. 380, 1 December 1995, HAVANT GB, bladzijde 802 XP000549823 * het gehele document * ---	1-27	A01N47/02 A01N43/56 A61K31/415 //(A01N47/02, 43:90,25:00), (A01N43/56, 43:90,25:00)
D,Y	EP 0 295 117 A (MAY & BAKER LTD) * bladzijde 2, regel 5 - regel 27 * * bladzijde 3, regel 46 * * bladzijde 4, regel 45 - regel 63 * * bladzijde 6, regel 17 - regel 48 * * bladzijde 6, regel 63 - regel 14 * * bladzijde 7, regel 64 * * bladzijde 8, regel 4 * * bladzijde 11; voorbeeld 11 * ---	1-27	
Y	DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 95:202003, C.GENCHI ET AL.: "Efficacy of fipronil in a spray formulation (Frontline RM) in treating flea and tick infestation on dogs" XP002028859 * samenvatting * & PROFESSIONE VETERINARIA, nr. 1, Suppl., 1995, bladzijden 19-22, ---	2,5	
			<b>Onderzochte gebieden van de techniek</b>
			A01N A61K
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op :.....			
1	Plaats van onderzoek <b>'S-GRAVENHAGE</b>	Datum waarop het onderzoek werd voltooid <b>22 Oktober 1997</b>	Vooronderzoeker (EOB) <b>Lamers, W</b>
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR		T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding	
X : op zichzelf van bijzonder belang		E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum	
Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie		D : in de aanvraag genoemd	
A : achtergrond van de stand van de techniek		L : om andere redenen vermelde literatuur	
O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek			
P : literatuur gepubliceerd tussen voorrang- en indieningsdatum		& : lid van dezelfde octroofamilie corresponderende literatuur document	

EOB FORM 02 B3 (P0414)

17



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK  
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133991  
NL 1006532

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
Y	DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 95:202002, J.M.POSTAL: "Efficacy of a 0.25% fipronil based formulation spray in the treatment and prevention of flea infestations of dogs and cats" XP002028860 * samenvatting * & PROFESSIONE VETERINARIA, nr. 1, Suppl., 1995, bladzijden 17-18, ---	2,5	
Y	EP 0 500 209 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) * het gehele document * ---	1,2,8,9, 19,20	
Y	EP 0 679 650 A (BAYER AG) * bladzijde 2, regel 4 - regel 30 * * bladzijde 5, regel 30 - regel 34 * * bladzijde 6, regel 24 - regel 25 * * bladzijde 6, regel 31 - regel 34 * * bladzijde 6, regel 39 - regel 42 * * bladzijde 7, regel 7 - regel 33 * * bladzijde 9, regel 15 - bladzijde 20 * * bladzijde 9, regel 40 - regel 41 * ---	1-3,8,9, 19,20	Onderzochte gebieden van de techniek
Y	US 5 360 910 A (HUANG JAMIN ET AL) * kolom 4, regel 48 * * kolom 16; tabel 2 * --- -/--	4	
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op .....			
Plaats van onderzoek		Datum waarop het onderzoek werd voltooid	Vooronderzoeker (EOB)
'S-GRAVENHAGE		22 Oktober 1997	Lamers, W
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X op zichzelf van bijzonder belang Y van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A achtergrond van de stand van de techniek O verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document			

1

EOB FORM 02-83 (P0414)



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK  
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133991  
NL 1006532

**VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR**

Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
X	POSTAL J -M R ET AL: "FIELD EFFICACY OF A MECHANICAL PUMP SPRAY FORMULATION CONTAINING 0.25% FIPRONIL IN THE TREATMENT AND CONTROL OF FLEA INFESTATION AND ASSOCIATED DERMATOLOGICAL SIGNS IN DOGS AND CATS" VETERINARY DERMATOLOGY, deel 6, nr. 3, 1 Januari 1995, bladzijden 153-158, XP000575467 * bladzijde 154, kolom 2, alinea 6 * * bladzijde 155; tabel 2 * * bladzijde 157, kolom 1, regel 19 - regel 25 * ---	1-3,5, 10-13, 22-24	
X	DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 96:117920, C.F.CURTIS: "Use of 0.25 per cent fipronil spray to treat sarcoptic mange in a litter of five-week-old puppies" XP002028861 * samenvatting * & VETERINARY RECORD, deel 139, nr. 2, 1996, bladzijden 43-44, ---	1-3,5, 11-13, 22-24	Onderzochte gebieden van de techniek
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op .....			

1

Plaats van onderzoek <b>'S-GRAVENHAGE</b>	Datum waarop het onderzoek werd voltooid <b>22 Oktober 1997</b>	Vooronderzoeker (EOB) <b>Lamers, W</b>
--	--	---

<p>CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR</p> <p>X : op zichzelf van bijzonder belang                      Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie                      A : achtergrond van de stand van de techniek                      O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek                      P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum</p>	<p>T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding                      E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum                      D : in de aanvraag genoemd                      L : om andere redenen vermelde literatuur                      &amp; : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur document</p>
---	---

EOB FORM 02 83 (P0414)



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK  
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133991  
NL 1006532

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s) Nr.	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
X	DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 96:55831, A. SEARLE ET AL.: "Results of a trial of fipronil as an adulticide on ticks (Ixodes holocyclus) naturally attached to animals in the Brisbane area" XP002028862 * samenvatting * & AUSTRALIAN VETERINARY PRACTITIONER, deel 25, nr. 3, 1995, bladzijden 157-158, ---	1-3,5, 10,11, 22-24	
X	WO 96 16544 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE ;MIZUTANI TAKAAKI (JP); IKEDA MICHIIHIKO ( ) * bladzijde 1, regel 5 - regel 8 * * bladzijde 2, regel 15 - bladzijde 3, regel 5 * * bladzijde 3, regel 12 - bladzijde 5, regel 5 * * bladzijde 5, regel 25 - regel 30 * ---	11,22	Onderzochte gebieden van de techniek
P,X	P.R.COOPER ET AL.: "Use of fipronil to eliminate recurrent infestation by Trichodectes canis in a pack of bloodhounds" THE VETERINARY RECORD, deel 139, nr. 4, 27 Juli 1996, bladzijde 95 XP000647016 * het gehele document * ---	1-3,5, 10-13, 22-24	
-/--			
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op .....			
Plaats van onderzoek <b>'S-GRAVENHAGE</b>		Datum waarop het onderzoek werd voltooid <b>22 Oktober 1997</b>	Vooronderzoeker (EOB) <b>Lamers, W</b>
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur & : lid van dezelfde octroofamilie, corresponderende literatuur document			

1

EOB FORM 02.83 (P0414)



**RAPPORT BETREFFENDE HET ONDERZOEK  
NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK**

Octrooiaanvraag Nr.:

NO 133991  
NL 1006532

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde passages	Van belang voor conclusie(s) Nr.	Internationale classificatie (toegekend door de Octrooiraad)
P,X	R.ATWELL ET AL.: "The Effects of Fipronil on Ixodes holocyclus on Dogs in Northern NSW" AUSTRALIAN VETERINARY PRACTITIONER, deel 26, nr. 3, September 1996, bladzijde 155 XP000647073 * het gehele document *	1-3,5, 10-13, 22-24	Onderzochte gebieden van de techniek
P,X	DATABASE CABA STN-International STN-accession no. 97:29716, R.ATWELL ET AL: "Clinical field assessment of a topical preparation of fipronil in domestic cats with application by their owners" XP002028858 * samenvatting * & AUSTRALIAN VETERINARY PRACTITIONER, deel 26, nr. 3, September 1996, bladzijde 154	1-3,5, 10-13, 22-24	
E	WO 97 12521 A (RHONE MERIEUX ;ETCHEGARAY JEAN PIERRE (FR)) * het gehele document *	1-3,5	
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9240 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C02, AN 92-327692 XP002044261 & JP 04 235 104 A (MITSUBISHI KASEI CORP) , 24 Augustus 1992 * samenvatting *	8,9,19, 20	
Indien gewijzigde conclusies zijn ingediend, heeft dit rapport betrekking op de conclusies ingediend op : .....			
Plaats van onderzoek <b>'S-GRAVENHAGE</b>		Datum waarop het onderzoek werd voltooid <b>22 Oktober 1997</b>	Vooronderzoeker (EOB) <b>Lamers, W</b>
CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR		T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding	
X : op zichzelf van bijzonder belang		E : andere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum	
Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie		D : in de aanvraag genoemd	
A : achtergrond van de stand van de techniek		L : om andere redenen vermelde literatuur	
O : verwijzend naar niet op schrift gestelde van de techniek		& : lid van dezelfde octrooifamilie corresponderende literatuur document	
P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum			

1

EOB FORM 02 83 (P0414)

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE  
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,  
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 133991  
NL 1006532

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

22-10-1997

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP 0295117 A	14-12-88	AU 618266 B	19-12-91
		AU 1755488 A	15-12-88
		CA 1330089 A	07-06-94
		CN 1027341 B	11-01-95
		DD 281744 B	20-02-97
		DK 314088 A	13-12-88
		EG 19113 A	30-11-94
		FI 951839 A	18-04-95
		HU 210668 B	28-06-95
		HU 9500470 A	30-10-95
		IL 105138 A	26-08-94
		JP 63316771 A	26-12-88
		KR 9701475 B	06-02-97
		MX 11842 A	01-12-93
		NO 175367 B	27-06-94
		OA 8880 A	31-10-89
		RU 2051909 C	10-01-96
		US 5547974 A	20-08-96
		US 5608077 A	04-03-97
		US 5232940 A	03-08-93
EP 0500209 A	26-08-92	AT 158290 T	15-10-97
		AU 644259 B	02-12-93
		AU 1025192 A	28-01-93
		BG 95776 A	24-03-94
		CA 2059088 A	19-07-92
		CN 1063283 A	05-08-92
		CS 9200130 A	16-09-92
		EG 19658 A	30-09-95
		IL 100678 A	19-01-96
		JP 5086054 A	06-04-93
		MX 9200182 A	01-10-92
		NO 179282 B	03-06-96
		NZ 241314 A	27-09-94
		OA 9756 A	30-11-93
		PL 168730 B	29-03-96
		TR 25675 A	01-07-93
		US 5306694 A	26-04-94
EP 0679650 A	02-11-95	DE 4414333 A	26-10-95

EPO FORM P0466

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE  
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,  
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 133991  
NL 1006532

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd :  
de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

22-10-1997

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
EP 0679650 A		AU 1642795 A	02-11-95
		BR 9501764 A	21-11-95
		CA 2147546 A	26-10-95
		CN 1125727 A	03-07-96
		FI 951908 A	26-10-95
		HU 71259 A	28-11-95
		JP 7291963 A	07-11-95
		NZ 270974 A	27-02-96
		ZA 9503288 A	11-01-96
US 5360910 A	01-11-94	US 5236938 A	17-08-93
		AU 655014 B	01-12-94
		AU 1519292 A	05-11-92
		BG 61076 B	31-10-96
		CA 2067282 A	31-10-92
		CN 1066265 A	18-11-92
		CS 9201337 A	18-11-92
		EP 0511845 A	04-11-92
		HU 213630 B	28-08-97
		IL 101702 A	31-03-96
		JP 5148240 A	15-06-93
		MX 9201954 A	01-11-92
		NZ 242551 A	27-09-94
		TR 26522 A	15-03-95
		OA 9749 A	30-11-93
PL 169737 B	30-08-96		
WO 9616544 A	06-06-96	AU 4257696 A	19-06-96
		CA 2200589 A	06-06-96
		EP 0794702 A	17-09-97
		JP 8225413 A	03-09-96
		ZA 9510185 A	11-06-96
WO 9712521 A	10-04-97	FR 2739254 A	04-04-97
		FR 2739255 A	04-04-97
		AU 7136396 A	28-04-97
		BE 1009819 A	02-09-97
		JP 9169644 A	30-06-97
		NL 1004155 C	17-06-97
		NL 1004155 A	03-04-97

EPO FORM P0466

Algemene informatie over dit aanhangsel is gepubliceerd in de 'Official Journal' van het Europees Octrooibureau nr 12/82 blz 448 ev

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE  
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,  
UITGEVOERD IN DE OCTROOIAANVRAGE NR.**

NO 133991  
NL 1006532

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.  
De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per  
De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ;  
de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

22-10-1997

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO 9712521 A		NO 972412 A	28-07-97
-----			