

19



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

11 1007088

12 C OCTROOI²⁰

21 Aanvraag om octrooi: 1007088

51 Int.Cl.⁶
A61K31/33, A01N43/02, A01N43/56

22 Ingediend: 19.09.97

30 Voorrang:
19.09.96 FR 9611446

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

41 Ingeschreven:
20.03.98

72 Uitvinder(s):
Anne-Marie Huet te Toulouse (FR)
Bruno Julia te Toulouse (FR)
Jean-Pierre Etchegaray te Toulouse (FR)
André Weil te Cugnaux (FR)
Philippe Jeannin te Tournefeuille (FR)

47 Dagtekening:
20.03.98

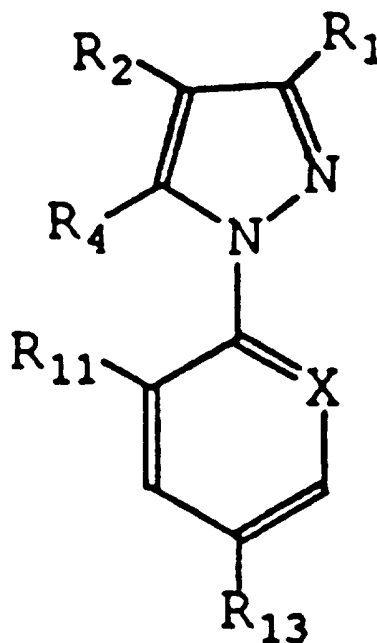
45 Uitgegeven:
06.05.98 I.E. 98/05

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

54 Samenstelling voor het bestrijden van parasieten.

57 De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze en een samenstelling voor het bestrijden van parasieten en in het bijzonder ectoparasieten en bij voorkeur tevens van endoparasieten van kleine zoogdieren en in het bijzonder van honden en katten.

De samenstelling bevat een verbinding (A) met de formule (I) van het formuleblad en een verbinding (B) dat gevormd is uit een parasietendodend endectocide van het macrocyclische lactontype.



(I)

NL C 1007088

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

Samenstelling voor het bestrijden van parasieten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een verbetering van werkwijzen voor het bestrijden van parasieten van dieren, namelijk
5 parasieten van kleine zoogdieren en vogels en in het bijzonder ecto-parasitaire en endoparasitaire insecten, in het bijzonder draadwormen en pieren.

De uitvinding heeft tevens betrekking op een nieuwe samenstelling voor deze toepassing op basis van een synergistische combinatie van
10 reeds bekende parasietendodende middelen. De uitvinding heeft tenslotte betrekking op de toepassing van dergelijke reeds bekende parasietendodende middelen voor de bereiding van een samenstelling tegen parasieten en in het bijzonder van de combinaties van de hiervoor genoemde parasietendodende middelen.

15 Een nieuwe klasse van insecticiden op basis van 1-N-fenylpyrazolen is beschreven in de octrooiaanvragen EP-A-295.217 en EP-A-352.944. De verbindingen van de in deze octrooiaanvragen gedefinieerde klassen zijn bijzonder actief en een van de verbindingen, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyrazool, waarvan de gebruikelijke naam
20 fipronil is, is in het bijzonder niet alleen doeltreffend tegen cultuurparasieten, maar tevens tegen ectoparasieten van zoogdieren en in het bijzonder, maar niet uitsluitend, tegen vlooiën en teken.

Men kent tevens endectocide-verbindingen die een bepaalde activiteit tegen endoparasieten bezitten en die avermectinen en derivaten
25 daarvan en de verwante producten zoals ivermectine omvatten. Deze stoffen zijn bijvoorbeeld beschreven in de octrooien US 3.950.360 en US 4.199.569.

Men heeft vaak voorgesteld parasietendodende middelen te verenigen met als doel het anti-parasitaire spectrum te vergroten en men heeft
30 onder andere reeds de vereniging gemeld van de hiervoor genoemde derivaten van 1-N-fenylpyrazolen met avermectinen, ivermectinen en milbemycine, echter zonder, rekening houdend met talloze en complexe interacties tussen gastheren en parasieten, het bijzondere voordeel vast te stellen dat een dergelijke vereniging kan bezitten.

35 In de octrooiaanvraag AU-A-16.427/95 wordt de vereniging beschreven van een derivaat van een gesubstitueerd 1-N-pyrazool van dit type met avermectinen, ivermectine of moxydectine temidden van een zeer groot aantal insecticiden of parasietendodende middelen van verschil-

lende typen waaronder ook fipronil, echter zonder dat op een samenstelling wordt gewezen die een dergelijke vereniging omvat en zonder dat onderscheid wordt gemaakt met betrekking tot de talloze parasieten die met de bijzondere combinaties kunnen worden bestreden.

- 5 De stand van de techniek maakt derhalve niet duidelijk voor welke dieren en welke parasieten een bepaalde combinatie nuttig zou kunnen zijn en welke vorm een dergelijke combinatie zou moeten hebben.

Bovendien worden in de stand van de techniek geen uitvoeringen, doseringen en toedieningswijzen van verenigingen van deze parasieten-
 10 dodende middelen beschreven waarvan de plaats van de werking, de wijze van de werking, de duur van de werking en doelgroepen zeer verschillend zijn.

De uitvinding beoogt in het bijzonder de werkwijze voor het bestrijden van parasieten van kleine zoogdieren en in het bijzonder van
 15 katten en honden te verbeteren met als doel deze dieren volledig te bevrijden van parasieten die op deze dieren gewoonlijk voorkomen.

De uitvinding beoogt in het bijzonder een doeltreffende en langdurige uitroeiing van ectoparasieten, zoals vlooiën en teken en eventueel schurft en luizen, en endoparasieten, zoals draadwormen en in
 20 het bijzonder dirofilariosis en rondwormen van het spijsverteringskanaal, bij de hond en de kat te verzekeren.

Onder de rondwormen of nematoden worden in het bijzonder ascariden (in het bijzonder *Toxocara canis*), mijnwormen (in het bijzonder *Ancylostoma caninum*) en blaaswormen en trichuren, in het bijzonder
 25 *Trichuris vulpis* beoogd.

De uitvinding heeft in het bijzonder als doel het benutten van reeds bekende parasietendodende middelen voor het bereiden van een samenstelling die buitengewoon actief tegen vlooiën en in het voorkomende geval tegen teken is.

- 30 Een ander doel van de uitvinding is het bewerkstelligen van dergelijke samenstellingen waarmee onder andere bepaalde endoparasieten en in het bijzonder draadwormen en/of rondwormen doeltreffend kunnen worden bestreden.

Met de zeer grote doeltreffendheid van de werkwijze en de samenstelling volgens de uitvinding wordt niet alleen een grote onmiddellijke doeltreffendheid bedoeld, maar tevens een zeer langdurige doeltreffendheid na de behandeling van het dier.

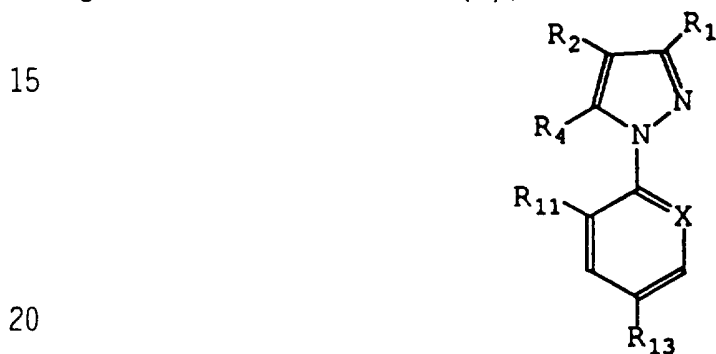
Onder vlooiën in de zin van de onderhavige uitvinding wordt in het

bijzonder de species van de Ctenocephalides, in het bijzonder felis en canis, verstaan.

Onder draadwormen wordt in het bijzonder *Dirofilaria immitis* verstaan.

- 5 Onder de andere nematoden worden in het bijzonder *Toxacara canis*, *Ancylostoma caninum* en *Trichuris vulpis* verstaan.

De uitvinding betreft een werkwijze voor het bestrijden van parasieten en in het bijzonder van ectoparasieten en bij voorkeur tevens van endoparasieten van kleine zoogdieren en in het bijzonder van de
10 kat en de hond, met het kenmerk, dat men het dier preventief of ter genezing behandelt door toediening van doeltreffende parasietendodende doses en verhoudingen van enerzijds een verbinding (A) die wordt voorgesteld door de formule (I):



(I)

waarin:

- R_1 een halogeenaatoom, CN of methyl is;
25 R_2 $S(O)_nR_3$ of 4.5-dicyaanimidazool-2-yl of halogeenaalkyl is;
 R_3 alkyl of halogeenaalkyl is;
 R_4 een waterstof- of een halogeenaatoom voorstelt; of een NR_5R_6 -, een $S(O)_mR_7$ -, een $C(O)R_7$ - of een $C(O)O-R_7$ -, een alkyl-, een halogeenaalkyl- of een OR_8 -groep of een $-N=C(R_9)(R_{10})$ -groep;
30 R_5 en R_6 onafhankelijk een waterstofatoom of een alkyl-, een halogeenaalkyl-, een $C(O)$ -alkyl-, een $S(O)_rCF_3$ - of een alkoxycarbonylgroep voorstellen; of R_5 en R_6 samen een tweewaardige alkyleengroep kunnen vormen die onderbroken kan zijn door één of twee tweewaardige hetero-atomen zoals zuurstof of zwavel;
35 R_7 een alkyl- of een halogeenaalkylgroep voorstelt;
 R_8 een alkyl-, een halogeenaalkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;
 R_9 een alkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;

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

R_{11} en R_{12} onafhankelijk van elkaar een waterstof- of een halogeen-
5 atoom voorstellen of eventueel CN of NO_2 , waarbij H of halogeen de voorkeur hebben;

R_{13} een halogeenatoom of een halogeenalkyl-, een halogeenalkoxy-, een $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$ - of een SF_5 -groep voorstelt;

m, n, q en r onafhankelijk van elkaar een geheel getal van 0, 1 of
10 2 voorstellen;

X een driewaardig stikstofatoom of een C- R_{12} -groep voorstelt; parasietendodend middel

met dien verstande, dat wanneer R_1 methyl is of R_3 halogeenalkyl is, dan is R_4 NH_2 , R_{11} Cl, R_{13} CF_3 en X N; of R_2 4,5-dicyaanimidazool-2-yl
15 is, dan is R_4 Cl, R_{11} Cl, R_{13} CF_3 en X =C-Cl;

en anderzijds ten minste een verbinding (B) die uit een endectocidisch parasietendodend middel van het macrocyclische lactontype gevormd is.

Het parasietendodend middel (B) kan een avermectine, ivermectine, abamectine, doramectine, moxydectine een milbemycine of een derivaat
20 van deze verbindingen zijn.

De structuur, de eigenschappen en de werkwijzen voor het bereiden van de verbindingen van het type (B) zijn wel bekend aan de deskundige en men zal zich tot de technische en commerciële literatuur kunnen
25 wenden. Voor een avermectine, ivermectine en abamectine kan men zich bijvoorbeeld wenden tot het boek "Ivermectin and Abamectin", 1989, van M.H. Fisher en H. Mrozik, William C. Cambell, uitgever Springer Verlag, of Albers-Schönberg et al., (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc. 103: 4216-4221. Voor doramectine kan
30 men in het bijzonder "Veterinary Parasitology", deel 49, nr. 1, juli 1993: 5-15 raadplegen. Voor milbemycinen kan men zich onder andere wenden tot Davies, H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep. 3: 87-121, Mrozik, H. et al., 1983, "Synthesis of milbecins from avermectins", Tetrahedron Lett., 24:
35 5333-5336 alsmede US-A-4.134.973.

De alkylgroepen volgens de definitie van de verbindingen (A) met de formule (I) omvatten in het algemeen 1 tot 6 koolstofatomen. De ring die door de tweewaardige alkyleengroep, die door R_5 en R_6 evenals

door het stikstofatoom waaraan R_5 en R_6 gebonden zijn, wordt voorgesteld, is in het algemeen een 5-, 6- of 7-ring.

Een klasse van verbindingen (A) met formule (I) die de voorkeur heeft omvatten die waarin R_1 CN is, R_3 halogeenalkyl is, R_4 NH_2 is, R_{11} en R_{12} onafhankelijk van elkaar een halogeenatoom zijn en R_{13} halkogeenalkyl is. Bij voorkeur is X tevens C- R_{12} .

Een verbinding (A) met formule (I), die volgens de uitvinding in het bijzonder de voorkeur heeft, is 1-[2,6- Cl_2 -4- CF_3 -fenyl]-3-CN-4-[SO- CF_3]-5- NH_2 -pyrazool die hierna verbinding A genoemd wordt en waarvan de gebruikelijke naam fipronil is.

De bereiding van de verbindingen (A) met formule (I) kan worden uitgevoerd volgens een van de werkwijzen die beschreven zijn in de octrooiaanvragen WO 87/3781, WO 93/6089, WO 94/21606 of EP-A-295.117, of elke andere relevante werkwijze.

De toediening van de twee typen van de verbindingen kan tegelijkertijd en bij voorkeur simultaan in de vorm van een eenmalige dosis worden bewerkstelligd.

De toediening kan stipt in de tijd zijn en in dit geval heeft het de voorkeur dat de behandeling volgens de uitvinding maandelijks bij de hond en de kat uitgevoerd wordt.

Frequenties van minder dan een maandelijkse frequentie zijn tevens mogelijk, bijvoorbeeld tweemaandelijks of driemaandelijks of zelfs daarboven. Met andere woorden, een werkwijze voor het voortdurend bestrijden in een omgeving waarin het dier een grote parasitaire druk ondervindt is gekenmerkt door een toediening met een frequentie die ver onder de dagelijkse toediening ligt.

De toediening kan bovendien tevens worden voortgezet met behulp van op zichzelf bekende middelen waarmee tijdens de behandeling een geregelde afgifte van de verenigde verbindingen bewerkstelligd wordt. Men kan in het bijzonder de microbollen noemen op basis van het polymelkzuur of het copolymeer polymelkzuur-glycolzuur.

In dit geval zal het de voorkeur hebben dat men op een wijze, die een goede systemische verdeling bewerkstelligd, een mengsel van twee formuleringen met een geregelde afgifte aan het dier toedient, waarbij een formulering de verbinding (A) en de andere de verbinding (B) bevat.

De toediening van de verbindingen voor de behandeling kan worden bewerkstelligd op een systemische wijze, bijvoorbeeld een orale of

parenterale wijze.

Bij voorkeur wordt de toediening bewerkstelligd op een topicale wijze op de pels of de vacht van het dier.

In het geval van topische toediening zal men aan het dier bij voorkeur een enkele samenstelling toedienen die de verbindingen (A) en (B) bevat in een in hoofdzaak vloeibare drager en in een vorm waarmee een eenmalige toediening mogelijk is of een klein aantal herhaalde toedieningen mogelijk zijn in een zeer gelokaliseerd gebied van het dier, bij voorkeur tussen de schouders (formulering van het "spot on"-type) zoals een formulering waarmee tegelijkertijd een grote doeltreffendheid bij het gezelschapsdier tegen de beoogde ectoparasieten en endoparasieten verkregen kan worden.

Bij voorkeur wordt de behandeling zodanig uitgevoerd dat in een enkele keer een dosis aan het dier wordt toegediend die 0,001 tot 100 mg/kg van derivaat (A) en 0,1 tot 1000 μ g/kg van de verbinding (B) bevat, in het bijzonder in het geval van een directe topische toediening.

De hoeveelheid van de verbinding (A) voor het kleine dier is bij voorkeur meer dan 0,01 mg en in het bijzonder ligt deze tussen 1 en 50 mg/kg gewicht van het dier.

Voor een orale of parenterale toediening kunnen de doses de verbindingen (A) en (B) in dezelfde eerder genoemde trajecten omvatten.

In het geval waarin de verbindingen voor de behandeling volgens de uitvinding continu worden toegediend door bijvoorbeeld uit te gaan van middelen met geregelde afgifte voor systemische verdeling, is het geregelde debiet bij voorkeur in de orde van 0,001 tot 0,5 mg, in het bijzonder 0,05 tot 0,1 mg/kg per dag voor de verbinding (A) en 0,1 tot 200 μ g/kg per dag voor de verbinding (B).

In het geval van een orale of parenterale systemische toediening is de einddosis bij voorkeur zodanig dat een bloedspiegel van meer dan of gelijk aan 1 ng, bij voorbeeld 1 tot 50 ng/ml van de verbinding (A) verkregen wordt.

Voor dit doel kan men bij voorkeur formuleringen met geregelde afgifte toepassen. Vanwege de aanhoudende activiteit van het fipronil en van de derivaten van het type (B) kan men bovendien bij voorkeur vanwege de eenvoudigheid werken met een systemische toediening met behulp van de gebruikelijke dragers.

Het doel van deze werkwijze is niet-therapeutisch en heeft in het

bijzonder betrekking op het reinigen van de vacht en de pels van dieren door het bestrijden van parasieten die aanwezig zijn evenals de resten en uitwerpselen daarvan. De behandelde dieren bezitten aldus een vacht die zeer aangenaam voor het oog en zeer aangenaam om te
 5 aaien is.

De uitvinding heeft tevens betrekking op een dergelijke werkwijze met een therapeutisch oogmerk, die bedoeld is voor het behandelen en voorkomen van parasitosen die pathogene gevolgen hebben.

De uitvinding heeft tevens als doel een samenstelling, in het
 10 bijzonder voor het bestrijden van vlooiën bij kleine zoogdieren, in het bijzonder honden en katten, met het kenmerk, dat deze enerzijds ten minste een verbinding (A) met formule (I) zoals hiervoor gedefinieerd en anderzijds ten minste een endectocidische verbinding (B) omvat in hoeveelheden en verhoudingen die een doeltreffende parasietendodende werking tegen vlooiën en teken hebben en in een drager die
 15 voor het dier aanvaardbaar is.

De groep verbindingen met formule (I) die de voorkeur hebben zijn die welke hierboven gedefinieerd zijn.

Een verbinding met formule (I) die volgens de uitvinding in het
 20 bijzonder de voorkeur heeft is 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyrazool.

Voor kleine dieren hebben als verbindingen van het type (B) ivermectine en milbemycine de voorkeur.

De doeltreffende hoeveelheid in een dosis is voor verbinding (A)
 25 bij voorkeur 0,001, met meer voorkeur 0,1 tot 100 mg, en in het bijzonder 1 tot 50 mg/kg van het gewicht van het dier, waarbij de grotere hoeveelheden zorgen voor een zeer langdurige afgifte in of op het lichaam van het dier.

De doeltreffende hoeveelheid van de verbindingen (B) in een dosis
 30 ligt bij voorkeur tussen 0,1 µg, met meer voorkeur 1 µg, en 1 mg, en in het bijzonder tussen 5 en 200 µg/kg van het gewicht van het dier.

De gewichtsverhoudingen van de verbindingen met formule (I) en de verbinding (B) liggen bij voorkeur tussen 5/1 en 10.000/1.

De drager kan eenvoudig of ingewikkeld zijn en is geschikt voor de
 35 wijze en manier van toediening.

Aldus kan de samenstelling volgens de uitvinding voorkomen in een topische vorm, in het bijzonder in de vorm van een oplossing, suspensie, micro-emulsie of emulsie voor het verspreiden daarvan over het

dier (oplossing van het "pour on"-type), een meer geconcentreerde oplossing, suspensie, micro-emulsie of emulsie voor een plaatselijke toediening bij het dier, in het algemeen tussen de schouders (oplossing van het "spot on"-type), een olie, een crème, een zalf of een
5 andere vloeibare formulering voor topische toediening.

De formulering die in het bijzonder de voorkeur heeft en die een bijzonder verrassende doeltreffendheid bezit, in het bijzonder bij de hond en de kat, en in het algemeen bij kleine zoogdieren, is de geconcentreerde suspensie of oplossing voor plaatselijke toediening (oplossing van het "spot on"-type).
10

Een dergelijk preparaat bezit in het bijzonder de verbindingen (A) en (B) in een voor op de huid aan te brengen drager die een organisch oplosmiddel en bij voorkeur een organisch co-oplosmiddel en/of een kristallisatieremmer bevat.

15 De verbinding (A) met formule (I) kan met voordeel met een verhouding van 1 tot 20%, bij voorkeur van 5 tot 15% (percentages als gewicht per volume = g/v) in deze formulering aanwezig zijn.

De kristallisatieremmer zal in het bijzonder met een verhouding van 1 tot 20% (g/v), bij voorkeur 5 tot 15%, aanwezig zijn, waarbij de
20 remmer bij voorkeur voldoet aan de volgende test: 0,3 ml van een oplossing die 10% (p/v) van de verbinding met formule (I) omvat in het onder het hierna volgende, onder c) gedefinieerde oplosmiddel evenals 10% van de remmer zijn bij 20°C gedurende 24 uur op een horlogeglas aangebracht, waarna men met het oog weinig of geen kristallen, bij
25 voorkeur minder dan 10 kristallen en in het bijzonder 0 kristallen op het horlogeglas waarneemt.

Het organische oplosmiddel zal bij voorkeur een diëlektrische constante van 10 tot 35, bij voorkeur van 20 tot 30 bezitten, waarbij het gehalte van het oplosmiddel in de totale samenstelling bij voor-
30 keur de rest tot 100% van de samenstelling uitmaakt.

Het organische co-oplosmiddel zal bij voorkeur een kookpunt van minder dan 100°C, in het bijzonder van minder dan 80°C, bezitten en bij voorkeur een diëlektrische constante van 10 tot 40, in het bijzonder van 20 tot 30; het co-oplosmiddel kan met voordeel in de samen-
35 stelling aanwezig zijn met een gewichts/gewichtsverhouding (g/g) van 1/15 tot 1/2 in verhouding tot het oplosmiddel; het co-oplosmiddel is vluchtig om in het bijzonder het drogen te bevorderen en is mengbaar met water en/of het oplosmiddel.

Hoewel dit niet de voorkeur heeft, kan de samenstelling eventueel water omvatten, bij voorkeur met een verhouding van 0 tot 30% (volume per volume v/v) en in het bijzonder van 0 tot 5 %.

De samenstelling kan tevens een antioxidant omvatten die bedoeld is voor het remmen van de oxidatie door lucht, waarbij de antioxidant bij voorkeur met een verhouding van 0,005 tot 1% (g/v), in het bijzonder van 0,01 tot 0,05%, aanwezig is.

Als organische oplosmiddelen kan men in het bijzonder toepassen: aceton, ethylacetaat, methanol, ethanol, isopropanol, dimethylformamide, dichloormethaan en diethyleenglycolmonoethylether (Transcutol). De oplosmiddelen kunnen met verschillende toevoegsels volgens de aard van de gewenste fasen worden aangevuld zoals triglyceriden van C8-C10 caprylzuur/caprinezuur (Estasan of Miglycol 812), oliezuur en propyleenglycol.

Als kristallisatieremmer die in de uitvinding toegepast kan worden kan men in het bijzonder noemen:

- polyvinylpyrrolidon, polyvinylalcoholen, copolymeren van vinylacetaat en vinylpyrrolidon, polyethyleenglycolen, benzylalcohol, mannitol, glycerol, sorbitol, esters van polyoxyethyleensorbitan, lecithine, het natriumzout van carboxymethylcellulose, acrylderivaten zoals methacrylaten en anderen.

- anionogene oppervlakte-actieve middelen zoals basische stearaten, in het bijzonder natrium-, kalium of ammoniumstearaat; calciumstearaat, triethanolaminestearaat; natriumabiëtaat; alkylsulfaten, in het bijzonder natriumlaurylsulfaat en natriumcetylsulfaat; natriumdocylsulfaat; vetzuren, in het bijzonder de derivaten van copra-olie.

- kationogene oppervlakte-actieve middelen zoals de in water oplosbare quaternaire ammoniumzouten met de formule $N^+R'R''R'''R''''Y^-$ waarin de groepen R, eventueel gehydroxyleerde, koolwaterstofgroepen zijn en Y^- een anion is van een sterk zuur zoals de halogeen-, sulfaat en sulfonaatanionen; cetyltrimethylammoniumbromide kan deel uitmaken van de geschikte kationogene oppervlakte-actieve middelen.

- zouten van aminen met de formule $N^+R'R''R'''$ waarin de groepen R, eventueel gehydroxyleerde, koolwaterstofgroepen zijn; octadecylamine-chloorhydraat kan deel uitmaken van de geschikte kationogene oppervlakte-actieve middelen.

- niet-ionogene oppervlakte-actieve middelen zoals de, eventueel gepolyoxyethyleneerde, sorbitanesters, in het bijzonder Polysorbaat

80. alkylethers van polyoxyethylenen; polyethyleenglycolstearaat, derivaten van polyoxyethylenen van ricinusolie, esters van polyglycerol, gepolyoxyethyleneerde vetalcoholen, gepolyoxyethyleneerde vetzuren en copolymeren van etheenoxide en propreenoxide.

5 - amfotere oppervlakte-actieve middelen zoals gesubstitueerde laurylverbindingen van betaïne,

- of bij voorkeur een mengsel van ten minste twee van deze verbindingen.

Op een wijze die in het bijzonder de voorkeur heeft zal men een
10 koppel toepassen van kristallisatieremmers, namelijk een combinatie van een filmvormend middel van het polymere type en een oppervlakte-actief middel. Deze middelen zullen in het bijzonder uit de hierboven genoemde kristallisatieremmers gekozen worden.

Van bijzonder interessante filmvormende middelen van het polymere
15 type kan men noemen:

- de verschillende soorten polyvinylpyrrolidon,
- polyvinylalcoholen, en
- copolymeren van vinylacetaat en vinylpyrrolidon.

Van de oppervlakte-actieve middelen zal men in het bijzonder de
20 niet-ionogene oppervlakte-actieve middelen noemen, bij voorkeur de gepolyoxyethyleneerde sorbitanesters en in het bijzonder de verschillende soorten Polysorbaat, bijvoorbeeld Polysorbaat 80.

Het filmvormende middel en het oppervlakte-actieve middel zullen
bij voorkeur met bijna gelijke of identieke hoeveelheden binnen het
25 gebied van de totale hoeveelheden van de eerder genoemde kristallisatieremmer worden opgenomen.

Dankzij de hoge concentratie van de actieve stof verzekert het
aldus samengestelde koppel op opmerkelijke wijze de doelen bij afwezigheid van kristallisatie op de vacht en handhaaft dit het cosmetische
30 aspect van de vacht, dat wil zeggen zonder neiging tot plakken of een kleverig uiterlijk.

Als co-oplosmiddel voor het bevorderen van het drogen kan men in het bijzonder noemen: absolute ethanol, isopropanol (2-propanol) en methanol.

35 Als antioxidant past men in het bijzonder de gebruikelijke middelen toe zoals: butylhydroxyanisol, butylhydroxytolueen, ascorbinezuur, natriummetabisulfiel, propylgallaat, natriumthiosulfaat of een mengsel van twee of meer van deze middelen.

De geconcentreerde samenstellingen worden gebruikelijk bereid door eenvoudig mengen van de hiervoor gedefinieerde bestanddelen; met voordeel vangt men met mengen van de actieve stof en het hoofdoplosmiddel aan, waarna met vervolgens de andere bestanddelen of toevoegsels toevoegt.

Het toegepaste volume kan in de orde van 0,3 tot 1 ml zijn, bij voorkeur 0,5 ml voor de kat, en in de orde van 0,3 tot 3 ml voor de hond wat afhankelijk van het gewicht van het dier is.

De micro-emulsies zijn tevens geschikt voor plaatselijke topische toediening.

De micro-emulsies zijn quaternaire systemen die een waterige fase, een olie-achtige fase, een oppervlakte-actieve en een co-oppervlakte-actieve fase omvatten. Het gaat om doorschijnende en isotrope vloeistoffen.

Deze zijn samengesteld uit stabiele dispersies van micro-druppeltjes van de waterfase in de oliefase of, omgekeerd, micro-druppeltjes van de oliefase in de waterfase. De grootte van de micro-druppeltjes is minder dan 200 nm (1.000 tot 100.000 nm voor de emulsies). De tussenliggende film is afwisselend samengesteld uit oppervlakte-actieve (oa) en co-oppervlakte-actieve moleculen (Co-oa) waardoor bij afnemende oppervlaktespanning de micro-emulsie spontaan gevormd kan worden.

De oliefase zal in het bijzonder gevormd zijn uit minerale of plantaardige oliën, onverzadigde polyglycosylglyceriden of triglyceriden of mengsels van dergelijke verbindingen. Het gaat bij voorkeur om triglyceriden en in het bijzonder om triglyceriden met een gemiddelde ketenlengte, bijvoorbeeld triglyceriden van caprylzuur/caprinezuur. De oliefase stelt bij voorkeur 2 tot 15%, in het bijzonder 7 tot 10%, meer in het bijzonder 8 tot 9% v/v van de micro-emulsie voor.

De waterfase zal in het bijzonder water, algemene glycolderivaten zoals propyleenglycol, glycolethers, polyethyleenglycolen en glycerol kunnen zijn. Men zal de voorkeur geven aan propyleenglycol, diethyleenglycolmonoethylether en dipropyleenglycolmonoethylether.

De waterfase maakt bij voorkeur 1 tot 4% v/v van de micro-emulsie uit.

Het oppervlakte-actieve middel zal bij voorkeur diethyleenglycolmonoethylether, dipropyleenglycolmonoethylether, glyceriden van C8-C10 polyglycoliden en 6-polyglyceryldioleaat kunnen zijn.

Het co-oppervlakte-actieve middel zal een alcohol met een korte

keten zoals ethanol en propanol kunnen zijn. Het zal hier ook om een van die oppervlakte-actief middel genoemde verbindingen kunnen gaan.

Bepaalde verbindingen hebben drie bestanddelen waterige fase, oppervlakte-actief middel en co-oppervlakte-actief middel gemeenschappelijk. Men zal er echter zorg voor dragen verschillende verbindingen voor elk bestanddeel van eenzelfde formulering toe te passen.

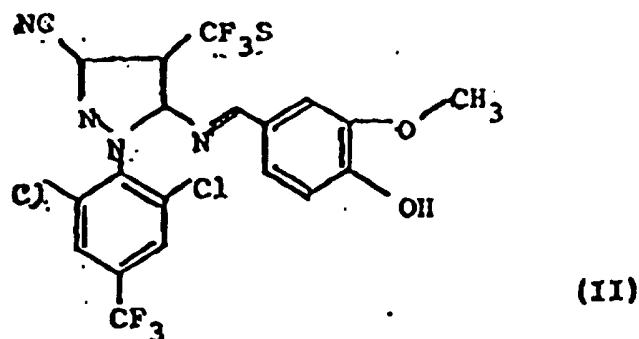
De verhouding co-oppervlakte-actief middel tot oppervlakte-actief middel zal bij voorkeur tussen 1/7 en 1/2 liggen. Men zal bij voorkeur 25 tot 75% v/v van het oppervlakte-actief middel en 10 tot 55% v/v van het co-oppervlakte-actief middel in de micro-emulsie hebben.

Men zal met voordeel aan de micro-emulsie een of meer van de hierboven gedefinieerde kristalliseringsremmers kunnen toevoegen. Het zal bij voorkeur om een koppel kristalliseringsremmers gaan zoals die hierboven beschreven zijn en in het bijzonder om Polysorbaat 80 en polyvidon (polyvinylpyrrolidon) zoals Kollidon 17 PF van BASF, Duitsland. De hoeveelheden zullen dezelfde zijn als voor de op de huid aan te brengen oplossing van het "spot on"-type, bijvoorbeeld ongeveer 5 % g/v van elk van de verbindingen van het koppel kristalliseringsremmers.

De actieve verbindingen (A) en (B) zullen aanwezig kunnen zijn in de voor de op de huid aan te brengen oplossing van het "spot on"-type aangegeven verhoudingen.

Voor een orale toediening zal men alle gebruikelijke formuleringen kunnen toepassen zoals met voedingsmiddelen mengbare oplossingen, micro-emulsies, emulsies of suspensies of aantrekkelijke formuleringen zoals balletjes of tabletten, poeders, capsules of andere.

De verbinding (A) is in het geval van een samenstelling voor orale absorptie bij voorkeur het derivaat met formule (II):



Voor een parenterale toediening zal men aan een injecteerbare oplossing de voorkeur geven, voor subcutane toediening bij voorkeur met een olie-achtig toevoegsel, bijvoorbeeld een mengsel van organi-

sche oplosmiddelen en plantaardige oliën.

De samenstelling voor de parenterale toediening kan tevens worden bereid in de vorm van deeltjes, in het bijzonder nanodeeltjes en nanocapsules, microdeeltjes, microcapsules, liposomen of in de vorm van
5 implantaten. De deeltjes kunnen in het bijzonder van een polymeerzuur van polylactide of polylactide-glycolide in water of in een plantaardige olie of in een triglyceride met een gemiddelde ketenlengte bereid worden.

Gebleken is dat de samenstellingen volgens de uitvinding zeer
10 doeltreffend zijn voor de zeer langdurige behandeling van vlooien bij zoogdieren en in het bijzonder bij kleine zoogdieren zoals honden en katten.

Deze samenstellingen bezitten tevens een bepaalde doeltreffendheid tegen andere parasitaire insecten en in het bijzonder tegen teken en
15 vliegen en duidelijk is dat men de toepassing van de samenstelling volgens de uitvinding kan uitbreiden tot de behandeling van ectoparasieten, zelfs endoparasieten waarvoor de samenstelling een reële en geschikte toepasbaarheid blijkt te hebben praktisch kan worden verkregen volgens de criteria van de diergeneeskunde en in het bijzonder
20 tegen belangrijke endoparasieten, in het bijzonder de parasiet van dirofilariosis en/of rondwormen.

Een samenstelling op basis van fipronil en milbemectine kan aldus bijvoorbeeld worden toegepast, in het bijzonder tegen draadwormen en rondwormen.

25 De uitvinding heeft tevens als doel de toepassing van ten minste een verbinding met formule (I) en ten minste een verbinding van het type (B) zoals die hierboven gedefinieerd zijn voor de bereiding van een samenstelling zoals die hierboven gedefinieerd is.

30 Voorbeeld I

Bereiding van een formulering voor orale absorptie voor de hond.

Men bereidt een mengsel van fipronil en ivermectine dat men in capsules van het gebruikelijke type brengt. Eén capsule is bedoeld voor het behandelen van een hond van 10 kg. Deze bevat 200 mg fipronil
35 en 2,5 ivermectine.

De honden worden oraal behandeld en proefondervindelijk met 100 vlooien en 50 teken op dag 1, dag 7 geïnfecteerd en vervolgens met een wekelijks ritme tot 42 dagen na de behandeling. De resultaten tonen de

doeltreffendheid van de behandeling.

In de capsules kan ivermectine vervangen worden door een ander endectocide (B), bijvoorbeeld milbemycine met een hoeveelheid van 500 µg/kg gewicht van het dier.

- 5 Het fipronil kan worden vervangen met bij voorkeur een gelijke dosis van vaniliprol.

Voorbeeld II

10 Bereiding van een geconcentreerde oplossing voor plaatselijke toediening ("spot on").

Men bereid een voor op de huid aan te brengen geconcentreerde oplossing die in gewicht per volume van de oplossing 10% fipronil en 0,25% ivermectine bevat. Het toedieningsvolume is 1 ml per 10 kg van het gewicht van het dier. De samenstelling is de volgende in ge-
15 wicht/volume:

	- fipronil:	10%
	- ivermectine:	0,25%
	- Polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17 PF):	5%
	- Polysorbaat 80 (Tween 80):	5%
20	- ethanol:	10%
	- Transcutol (rest):	100%

Voorbeeld III

25 Bereiding van een geconcentreerde micro-emulsie voor plaatselijke toediening ("spot on").

De toegepaste bestanddelen zijn de volgende:

- olie-achtige fase: triglyceride van C8-C10 caprylzuur/caprinezuur (Estasan)
- waterige fase: propyleenglycol
- 30 - oppervlakte-actief middel: diethyleenglycolmonoethylether (Transcutol)
- co-oppervlakte-actief middel: ethanol of 2-propanol
- koppel van kristallisatieremmers: Polysorbaat 80 (Tween 80) en polyvinylpyrrolidon (Kollidon 17 PF).

35 Een samenstelling kan bestaan uit:

- fipronil:	10 g
- ivermectine:	0,5 g
- Estasan:	8,5 ml

- Transcutol: 60 ml
- ethanol: 15 ml
- Kollidon 17 PF: 5 g
- Tween 80: 5 g
- 5 - propyleenglycol (rest): 100 ml

In de beschreven formulering speelt het Transcutol de rol van een oppervlakte-actief middel (oa) en ethanol of 2-propanol die van het co-oppervlakte-actieve middel (Co-oa). Uitgaande van een mengsel van triglyceriden met een gemiddelde ketenlengte (Estasan) dat niet meng-
 10 baar is met propyleenglycol kan een micro-emulsie verkregen worden die transparant en isotroop is. Het koppel van kristallisatieremmers zal een keer aan de gevormde micro-emulsie worden toegevoegd.

Voorbeeld IV

- 15 Elk van vijf honden van 12 kg ontvangen 1 ml van de samenstelling volgens voorbeeld 2 of 3 wat 100 mg fipronil en 2.5 mg ivermectine is door deze plaatselijk op de vacht tussen de schouders aan te brengen. De in het plasma van de dieren gemeten spiegels tonen een piek van ivermectine van 1000 tot 1500 tot 2000 pg/ml.
- 20 Met een maandelijkse of zelfs tweemaandelijke behandeling van de hond kunnen de vlooiën en teken evenals de parasieten van dirofilariosis volledig bestreden worden.

Voorbeeld V

- 25 Bereiding van een injecteerbare samenstelling.
- Men behandelt een groep van honden subcutaan met behulp van een oplossing van 3,3% g/v fipronil en 0,08% ivermectine in een mengsel van organische oplosmiddelen en plantaardige olie of triglycoside met een gemiddelde ketenlengte.
- 30 - fipronil 3,3 g
 - ivermectine 0,08 g
 - Transcutol 15 ml
 - Estasan (rest) 100 ml

- De minimale doeltreffende plasmaconcentraties voor vlooiën en
 35 teken worden tijdens een periode van drie maanden verkregen en de cycli van dirofilariosis worden onderbroken.

Voorbeeld VI

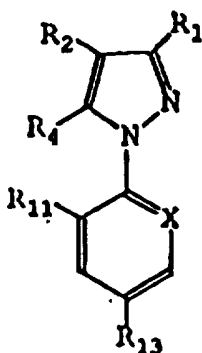
Met een verhouding van 0,3 ml/kg behandelt men honden subcutaan met 15% M/V microbolletjes van polymelkzuur of van een melkzuur-glycolzuur PLA 100 D.L. met een molecuulgewicht van ongeveer 100.000 in
5 water of in een plantaardige olie of in een triglyceride met een gemiddelde ketenlengte die 3,3% M/V fipronil en 0,08% M/V ivermectine bevat.

Doeltreffende plasmaconcentraties van fipronil tegen vlooien en teken worden verkregen tijdens een periode van ten minste zes tot
10 zeven maanden.

Conclusies

1. Samenstelling tegen parasieten en in het bijzonder tegen ecto-parasieten en, bij voorkeur tevens tegen endoparasieten van gezelschapsdieren en in het bijzonder van de hond en de kat, ge-
 5 kenmerkt doordat deze in een voor het dier aanvaardbare drager hoeveelheden en verhoudingen met een parasietendodende doeltreffendheid tegen vlooiën en tegen wormen bevat van enerzijds ten minste een verbinding (A) die wordt voorgesteld door de formule (I):

10



15

(I)

waarin:

- 20 R₁ een halogeenatoom, CN of methyl is;
 R₂ S(O)_nR₃ of 4,5-dicyaanimidazool-2-yl of halogeenalkyl is;
 R₃ alkyl of halogeenalkyl is;
 R₄ een waterstof- of een halogeenatoom; of een NR₅R₆-, een S(O)_mR₇-,
 een C(O)R₇- of een C(O)O-R₇-, een alkyl-, een halogeenalkyl- of een OR₈-
 25 groep of een -N=C(R₉)(R₁₀)-groep voorstelt;
 R₅ en R₆ onafhankelijk een waterstofatoom of een alkyl-, een halogeenalkyl-, een C(O)-alkyl- of een S(O)_rCF₃-groep voorstellen; of R₅ en
 R₆ samen een tweewaardige alkyleengroep kunnen vormen die onderbroken
 kan zijn door één of twee tweewaardige heteroatomen zoals zuurstof of
 30 zwavel;
 R₇ een alkyl- of een halogeenalkylgroep voorstelt;
 R₈ een alkyl-, een halogeenalkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;
 R₉ een alkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;
 35 R₁₀ een fenyl- of een heteroarylgroep voorstelt die door een of
 meer halogeenatomen of groepen zoals OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyaan of
 alkyl gesubstitueerd is;
 R₁₁ en R₁₂ onafhankelijk van elkaar een waterstof- of halogeenatoom

of eventueel CN of NO₂ voorstellen, waarbij H of halogeen de voorkeur hebben;

R₁₃ een halogeenatoom of een halogeenalkyl-, halogeenalkoxy-, S(O)_qCF₃- of SF₅-groep voorstelt;

5 m, n, q en r onafhankelijk van elkaar een geheel getal van 0, 1 of 2 voorstellen;

X een driewaardig stikstofatoom of een C-R₁₂-groep voorstelt;

met dien verstande, dat wanneer R₁ methyl is of R₃ halogeenalkyl, R₄ NH₂, R₁₁ Cl, R₁₃ CF₃ of X N is; of R₂ 4,5-dicyaanimidazool-2-yl is, dan
10 is R₄ Cl, R₁₁ Cl, R₁₃ CF₃ en X =C-Cl;

en anderzijds ten minste een verbinding (B) die uit een endectocidisch parasietendodend middel van het macrocyclische lactontype gevormd is.

2. Samenstelling volgens conclusie 1, gekenmerkt doordat de verbinding (3) een avermectine, ivermectine, abamectine, doramectine, moxydectine, milbemycine of een derivaat daarvan is.

3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2, gekenmerkt doordat de alkylgroepen 1 tot 6 koolstofatomen bezitten.

4. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 3, gekenmerkt doordat de ring die door de door R₅ en R₆ voorgestelde tweewaardige alkyleengroep en het stikstofatoom waaraan R₅ en R₆ gebonden zijn wordt gevormd, een 5-, 6- of 7-ring is.

5. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 4, gekenmerkt doordat de verbinding (A) zodanig is dat R₁ CN en/of R₃ een halogeenalkylgroep is, R₄ NH₂ is, R₁₁ en R₁₂ onafhankelijk van elkaar een halogeenatoom zijn en R₁₃ een halogeenalkylgroep is.

6. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 5, gekenmerkt doordat de verbinding (A) 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyrazool is.

30 7. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 6, gekenmerkt doordat de verbinding (B) ivermectine of een milbemycine is.

8. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 7, gekenmerkt doordat de doeltreffende hoeveelheid in een dosis voor verbinding (A) tussen 0,001, bij voorkeur 0,1, en 100 mg/kg van het gewicht van het dier ligt en voor verbinding (B) tussen 0,1 µg, bij voorkeur 1 µg, en 1 mg/kg van het gewicht van het dier ligt.

9. Samenstelling volgens conclusie 8, gekenmerkt doordat de hoeveelheid van verbinding (A) in een dosis tussen 1 en 50 mg/kg ligt.

10. Samenstelling volgens conclusie 8 of 9, gekenmerkt doordat de hoeveelheid van verbinding (B) in een dosis tussen 5 en 200 $\mu\text{g/kg}$ ligt.

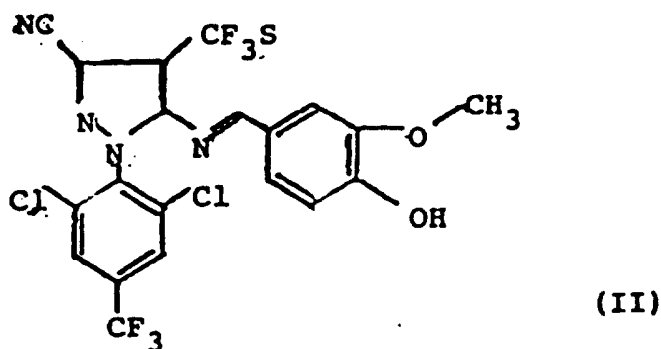
11. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 10, gekenmerkt doordat de gewichtsverhouding van verbinding (A) met formule (I) en verbinding (B) tussen 5/1 en 10.000/1 ligt.

12. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 12, gekenmerkt doordat deze de vorm van een oplossing, een suspensie, een micro-emulsie of een geconcentreerde emulsie voor plaatselijke toepassing heeft.

13. Samenstelling volgens conclusie 12, gekenmerkt doordat de samenstelling de verbindingen (A) en (B) in een op de huid aan te brengen drager bezit die een organisch oplosmiddel en eventueel een organisch co-oplosmiddel en/of een kristallisatieremmer, bij voorkeur een koppel kristallisatieremmers bevat.

14. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 11 voor orale toediening, gekenmerkt doordat deze de vorm van een oplossing, een micro-emulsie, een emulsie of suspensie voor het mengen met voedingsmiddelen of een aantrekkelijke formulering zoals bolletjes, tabletten, poeders of capsules heeft.

15. Samenstelling volgens conclusie 14, gekenmerkt doordat de verbinding (A) het derivaat met formule (II) is:

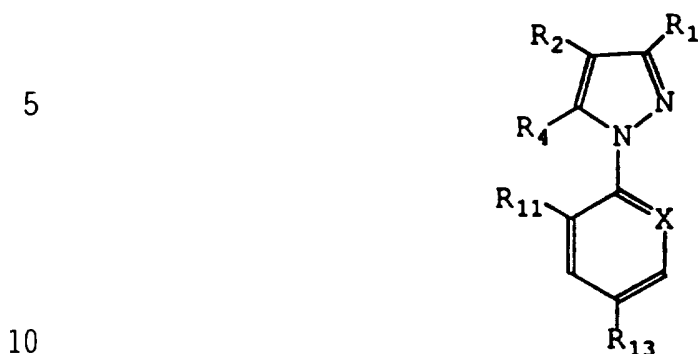


16. Samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 11, gekenmerkt doordat deze de vorm van een injecteerbare oplossing heeft.

17. Samenstelling volgens conclusie 16, gekenmerkt doordat deze een olieachtig toevoegsel bevat.

18. Samenstelling volgens conclusie 16, gekenmerkt doordat deze voor een geregelde afgifte de vorm van deeltjes, in het bijzonder nanodeeltjes en nanocapsules, microdeeltjes, microcapsules of liposomen heeft.

19. Toepassing van enerzijds een verbinding (A) die wordt voorgesteld door de formule (I):



(I)

waarin:

- 15 R_1 een halogeenaatoom, CN of methyl is;
 R_2 $S(O)_n R_3$ of 4,5-dicyaaniridazool-2-yl of halogeenalkyl is;
 R_3 alkyl of halogeenalkyl is;
 R_4 een waterstof- of een halogeenaatoom; of een $NR_5 R_6$ -, een $S(O)_m R_7$ -, een $C(O)R_7$ - of een $C(O)O-R_7$ -, een alkyl-, een halogeenalkyl- of een OR_8 -groep of een $-N=C(R_9)(R_{10})$ -groep voorstelt;
20 R_5 en R_6 onafhankelijk een waterstofatoom of een alkyl-, een halogeenalkyl-, een $C(O)$ -alkyl- of een $S(O)_r CF_3$ -groep voorstellen; of R_5 en R_6 samen een tweewaardige alkyleengroep kunnen vormen die onderbroken kan zijn door één of twee tweewaardige heteroatomen zoals zuurstof of zwavel;
25 R_7 een alkyl- of een halogeenalkylgroep voorstelt;
 R_8 een alkyl-, een halogeenalkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;
 R_9 een alkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;
 R_{10} een fenyl- of een heteroarylgroep voorstelt die door een of
30 meer halogeenaatomen of groepen zoals OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyaan of alkyl gesubstitueerd is;
 R_{11} en R_{12} onafhankelijk van elkaar een waterstof- of halogeenaatoom of eventueel CN of NO_2 voorstellen, waarbij H of halogeen de voorkeur hebben;
35 R_{13} een halogeenaatoom of een halogeenalkyl-, halogeenalkoxy-, $S(O)_q CF_3$ - of SF_5 -groep voorstelt;
m, n, q en r onafhankelijk van elkaar een geheel getal van 0, 1 of 2 voorstellen;

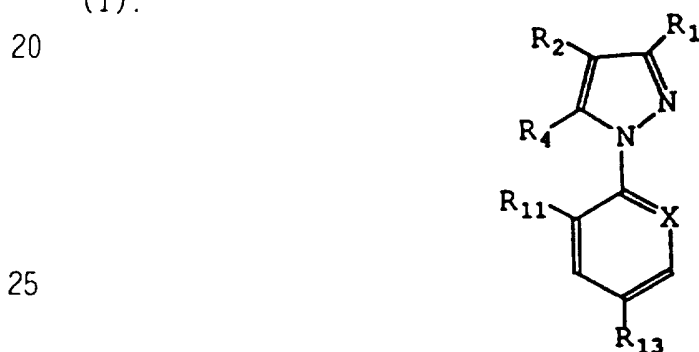
X een driewaardig stikstofatoom of een C-R₁₂-groep voorstelt;

met dien verstande, dat wanneer R₁ methyl is of R₃ halogeenaalkyl is, dan is R₄ NH₂, R₁₁ Cl, R₁₃ CF₃ en X N; of R₂ 4,5-dicyaanimidazool-2-yl is, dan is R₄ Cl, R₁₁ Cl, R₁₃ CF₃ en X =C-Cl;

5 en anderzijds ten minste een verbinding (B), die uit een endectocidisch parasietendodend middel van het macrocyclische lactontype gevormd is, voor het bereiden van een samenstelling tegen parasieten en in het bijzonder tegen ectoparasieten en bij voorkeur tevens tegen endoparasieten van kleine huisdieren en in het bijzonder van de hond
10 of de kat.

20. Toepassing volgens conclusie 19 voor het bereiden van een samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 18.

21. Werkwijze voor het bestrijden van parasieten en in het bijzonder van ectoparasieten en bij voorkeur tevens van endoparasieten van
15 kleine huisdieren, in het bijzonder van de hond en de kat, met het kenmerk, dat men het dier preventief of ter genezing behandelt door toediening van doeltreffende parasietendodende doses en verhoudingen van enerzijds een verbinding (A) die wordt voorgesteld door de formule (I):



(I)

waarin:

30 R₁ een halogeenaatoom, CN of methyl is;

R₂ S(O)_nR₃ of 4,5-dicyaanimidazool-2-yl of halogeenaalkyl is;

R₃ alkyl of halogeenaalkyl is;

R₄ een waterstof- of een halogeenaatoom; of een NR₅R₆-, een S(O)_mR₇-, een C(O)R₇- of een C(O)O-R₇-, een alkyl-, een halogeenaalkyl- of een OR₈-
35 groep of een -N=C(R₉)(R₁₀)-groep voorstelt;

R₅ en R₆ onafhankelijk een waterstofatoom of een alkyl-, een halogeenaalkyl-, een C(O)-alkyl- of een S(O)_rCF₃-groep voorstellen; of R₅ en R₆ samen een tweewaardige alkyleengroep kunnen vormen die onderbroken

kan zijn door één of twee tweewaardige heteroatomen zoals zuurstof of zwavel;

R_7 een alkyl- of een halogeenalkylgroep voorstelt;

R_8 een alkyl-, een halogeenalkylgroep of een waterstofatoom voor-
5 stelt;

R_9 een alkylgroep of een waterstofatoom voorstelt;

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

10 R_{11} en R_{12} onafhankelijk van elkaar een waterstof- of halogeenatoom of eventueel CN of NO_2 voorstellen, waarbij H of halogeen de voorkeur hebben;

R_{13} een halogeenatoom of een halogeenalkyl-, halogeenalkoxy-, $\text{S(O)}_q\text{CF}_3$ - of SF_5 -groep voorstelt;

15 m, n, q en r onafhankelijk van elkaar een geheel getal van 0, 1 of 2 voorstellen;

X een driewaardig stikstofatoom of een C- R_{12} -groep voorstelt;

met dien verstande, dat wanneer R_1 methyl is of R_3 halogeenalkyl is, dan is R_4 NH_2 , R_{11} Cl, R_{13} CF_3 en X N; of R_2 4,5-dicyaanimidazool-2-yl is, dan is R_4 Cl, R_{11} Cl, R_{13} CF_3 en X =C-Cl;
20

en anderzijds ten minste een verbinding (B), die uit een endectocidisch parasietendodend middel van het macrocyclische lactontype gevormd is.

22. Werkwijze volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat het parasietendodend middel (B) een avermectine, ivermectine, abamectine, doramectine, moxydectine, milbemycine of een derivaat van deze verbindingen is.
25

23. Werkwijze volgens conclusie 21 of 22, met het kenmerk, dat men het dier behandelt door toediening van een samenstelling volgens een der conclusies 1 tot 18.
30

24. Werkwijze volgens een der conclusies 21 tot 23, met het kenmerk, dat men het dier behandelt door een toediening die minder is dan de dagelijkse toediening, in het bijzonder door een toediening van een tweemaandelijks of driemaandelijks, bij voorkeur een maandelijks toediening.
35

25. Werkwijze volgens een der conclusies 21 tot 23, met het kenmerk, dat de verbindingen (A) en (B) in de vorm van een langzame of geregelde afgifte worden toegediend.

26. Werkwijze volgens conclusie 25, met het kenmerk, dat men het dier behandelt door toediening van een mengsel van twee formuleringen met geregelde afgifte zodanig dat een systemische verdeling bewerkstelligd wordt, waarbij de ene formulering verbinding (A) en de andere
5 formulering verbinding (B) bevat.

27. Werkwijze volgens een der conclusies 21 tot 25, met het kenmerk, dat men het dier systemisch behandelt, in het bijzonder oraal of parenteraal.

28. Werkwijze volgens een der conclusies 21 tot 24, met het kenmerk, dat men het dier behandelt door topische toediening, in het
10 bijzonder met behulp van een formulering van het "spot on"-type.

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE

PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 533372
FR 9611446

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	EP 0 295 117 A (MAY & BAKER LTD) 14 Décembre 1988 * page 2, ligne 5 - ligne 27 * * page 3, ligne 46 * * page 4, ligne 42 - ligne 63 * * page 6, ligne 17 - ligne 38 * * page 6, ligne 43 - ligne 48 * * page 6, ligne 63 - page 7, ligne 17 * * page 7, ligne 64 - ligne 65 * * page 8, ligne 4 * ---	1-7, 12-14, 16-18
X	EP 0 500 209 A (RHONE POULENC AGROCHIMIE) 26 Août 1992 * page 2, ligne 43 - page 3, ligne 14 * * page 45, ligne 57 - page 46, ligne 16 * * page 47, ligne 3 - ligne 35 * * page 47, ligne 57 - page 48, ligne 15 * * page 49, ligne 13 * * page 49, ligne 18 - ligne 19 * ---	1-5,7, 12-14, 16-18
X	EP 0 679 650 A (BAYER AG) 2 Novembre 1995 * page 2, ligne 14 - ligne 30 * * page 6, ligne 31 - page 7, ligne 33 * * page 9, ligne 20 * * page 9, ligne 40 - ligne 41 * & AU 16427 95 A ---	1-5,7, 12-14, 16-18
D	& AU 16427 95 A ---	
X	US 5 360 910 A (HUANG JAMIN ET AL) 1 Novembre 1994 * colonne 4, ligne 48 * * colonne 16; tableau 2 * * colonne 38, ligne 51 - ligne 52 * --- -/--	15
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 Avril 1997		Lamers, W
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

B. v. d. I. E.

19 SEP. 1997

DOMAINES TECHNIQUES
RECHERCHES (Int.CL.6)A01N
A61K

3

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	RESEARCH DISCLOSURE, no. 380, 1 Décembre 1995, HAVANT GB, page 802 XP000549823 "EXTENDED EFFICACY SPECTRUM OF AZOLE PESTICIDES" * le document en entier * ---	1-18
A	WO 96 16543 A (RHONE-POULENC AGROCHIMIE ;MIZUTANI TAKAOKI (JP); IKEDA MICHIOHKO () 6 Juin 1996 * page 2, ligne 9 - ligne 12 * * page 2, ligne 16 - page 4, ligne 19 * * page 7, ligne 23 - ligne 31 * ---	1-18
A	FR 2 713 889 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 23 Juin 1995 * page 1, ligne 1 - ligne 17 * * page 2, ligne 1 - ligne 14 * ---	1-18
A	DATABASE WPI Section Ch, Week 9240 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class C02, AN 92-327692 XP002028892 & JP 04 235 104 A (MITSUBISHI KASEI CORP) , 24 Août 1992 * abrégé * ---	1-18
A	THE VETERINARY RECORD, vol. 139, no. 4, 27 Juillet 1996, page 95 XP000647016 P.R.COOPER ET AL.: "Use of fipronil to eliminate recurrent infestation by Trichodectes canis in a pack of bloodhounds" * le document en entier * ---	1-18
-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 Avril 1997		Lamers, W
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

3

EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

B. v. d. I. E.

19 SEP. 1997

DOMAINES TECHNIQUES
RECHERCHES (Int.CL.6)

16 MAI 1997,

INSTITUT NATIONAL

de la

PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheN° d'enregistrement
nationalFA 533372
FR 9611446

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	AUSTRALIAN VETERINARY PRACTITIONER, vol. 26, no. 3, Septembre 1996, page 155 XP000647073 R.ATWELL ET AL.: "The Effects of Fipronil on Ixodes holocyclus on Dogs in Northern NSW" * le document en entier *	1-18
A	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 * abrégé * & PROFESSIONE VETERINARIA, no. 1,(suppl.), 1995, pages 19-22,	1-18
		B. v. d. I. E. 19 SEP. 1997
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
24 Avril 1997		Lamers, W
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

3

EPO FORM 1503 03.92 (P04C13)