

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

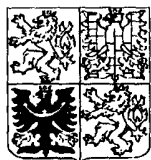
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

494-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **27. 08. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **28.08.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/520101**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/13794**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/07677**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 01 N	31/02
A 01 N	31/04
A 01 N	31/06
A 01 N	65/00

(71) Přihlášovatel:

PRIMAVERA LABORATORIES, INC., Rye,
NY, US;

(72) Původce:

Beldock Donald T., Rye, NY, US;
Beldock John A., Evergreen, CO, US;
Mudge Grant, West Redding, CT, US;

(74) Zástupce:

Guttman Michal JUDr. Ing., Nad Štolou
12, Praha 7, 17000;

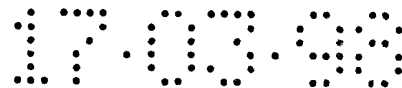
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Odvšivovací prostředky, repelentní směsi
pro odpuzování hmyzu, tekuté krémy a
spreje**

(57) Anotace:

Repelentní prostředky pro odpuzování hmyzu, tekuté krémy a spreje obsahující 3,8-p-menthadiol /čínský krystal/ a alespoň jednu látku vybranou ze skupiny sestávající z citronelly, geraniolu, terpinolu a rhodinolu. Pro odpuzování moskytů a klíšťat se směs rozpustí nebo disperguje v nosném médiu tak, aby finální produkt výhodně obsahoval přibližně 0,05 % citronelly, přibližně 0,06 % geraniolu, přibližně 0,08 až 0,5 % krystalického 3,8-p-menthadiolu, přibližně 0,06 % terpinolu a/nebo přibližně 0,08 % rhodinolu. Proti vším je směs připravována výhodně v podobě roztoku nebo disperze ve vodném prostředí a finální výrobek obsahuje přibližně 0,36 % citronelly, 0,43 % geraniolu, přibližně 2 % krystalického 3,8-menthandiolu, přibližně 0,43 % terpinolu a/nebo přibližně 0,57 % rhodinolu.

CZ 494-98 A3



Odvšivovací prostředky, repelentní směsi pro odpuzování hmyzu, tekuté krémy a spreje

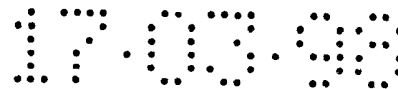
Oblast techniky

Vynález se týká repelentů včetně prostředků proti vším. Konkrétně jde o synergické směsi přírodních repelentů hmyzu, které jsou použitelné spolu s nosičem jako insekticidní repelenty, tekuté krémy nebo spreje nebo pro od všivování. Repelentní směsi, pokud jsou uloženy na nosiči, jsou vhodné pro aplikaci na lidi a na zvířata, přičemž jsou netoxické v podobě tekutého krému, sprejů a jsou zejména vhodné pro ošetřování (včetně ne však výlučně) při odpuzování moskytů a odpuzování a/nebo zabíjení vši a omezování vývoje jejich vajíček (hnidů).

Dosavadní stav techniky

Při vývoji hmyzích repelentů se dosud využívalo široké spektrum tekutých krémů a sprejů, které obsahují N,N,-diethyl-m-toluamid (DEET) jako aktivní přísady. Přestože DEET je účinný repelent, nemá příjemný zápach, může při aplikaci pálit a má řadu nežádoucích postranních účinků, zejména na lidi. DEET dráždí oči, sliznice a citlivou kůži, a vzhledem k tomu, že je absorbován pokožkou a může se tak dostat přes kůži do organismu, jsou možné i následky v podobě toxických systémických reakcí. Mnohé tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny v literatuře, přičemž jsou spojeny převážně s povrchovou aplikací DEET. Mezi další příznaky a nevýhody, spojené s opakovaným použitím DEET, patří dráždivost, zmatenost, nespavost, encefalopatie a koma. Výsledkem jsou varovné údaje, které při používání DEET získaly státní organizace.

Potenciální rizika spojená s použitím výrobků obsahujících DEET jako účinnou látku ukazují, že existuje velká potřeba

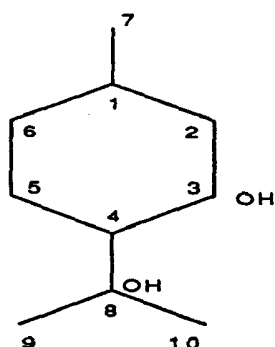


vyvinout srovnatelný replentní výrobek, který nebude tak nebezpečný pro ošetřované objekty.

Je známo, že různé rostlinné (listové a/nebo květové) extrakty jsou vhodné při odpuzování hmyzu. Tak například olej získaný z citroníku je znám obecně v literatuře jako repelent hmyzu, přestože není tak účinný jako DEET.

Společně vlastněné US patenty 5 227 406 a 5 446 922, které jsou zde tímto vloženy do popisu formou odkazu, uvádějí netoxický, plně přírodní insekticidní repelent, který obsahuje terpinol („T“), citronellu („C“) a jeden nebo oba rhodinoly extra („R“) a/nebo geraniol („G“) jako aktivní složky, které jsou obsaženy v nosném médiu. Aktivní složky jsou výhodně používány v malých koncentracích, např. v koncentracích 0,01 %, výhodně v koncentracích 0,05 až 0,08 % a ještě výhodněji v koncentracích menších než 1 %, které jsou synergicky účinné, zejména proti moskýtům a s určitou pravděpodobností také proti dalšímu hmyzu, jako jsou klíšťata, přenášející Lymskou nemoc. Nosné médium může být zvoleno tak, že se jedná o kosmetický hydratační krém, s faktorem proti slunečnímu záření nebo bez něho. Pro spreje může být nosným médiem voda nebo mohou být tyto spreje na bázi alkoholu. Příjemné a nerušivé vůně se dosáhne při zhruba 0,4% repelentním výrobku, neboť takto nízká koncentrace zápachu účinné látky je dobře maskovatelná (vůči lidskému vnímání). Tekuté krémy nebo spreje podle těchto patentů jsou bezpečně aplikovatelné v libovolných množstvích na lidi a zvířata, přičemž nedochází k žádným nežádoucím postranním účinkům jako je dráždění pokožky. Při kontrolních testech bylo zjištěno, že kombinace T, C, G a R složek je účinná vzhledem k synergické interakci mezi jednotlivými složkami, a že subkombinace, pouhých T s C a R nebo T s C a G jsou samy o sobě také synergické. Nejlepší výsledky se získávají s repelentem, který má následující koncentrace jednotlivých složek: 0,06 % T, 0,05 % C, 0,08 % R a 0,06 % G.

V literatuře je uvedeno, že deriváty získané z rostliny, známé jako „čínské krystaly“, jsou také účinné rostlinné hmyzí repelenty. Čínský krystal, přírodně se vyskytující složka esenciálního oleje, získávaného z Číny, je dostupný obchodně od firmy Shaw Mudge & Company, Stamford, CT pod jménem „Chinese Botanical I“. Tato látka je krystalickou sloučeninou, označovanou obvykle jako 3,8-p-menthandiol (známá také jako 2-hydroxy- $\alpha,\alpha,4$ -trimethylcyklohexanmenthan ol), která má strukturu molekuly znázorněnou dále strukturním vzorcem I:



Podstata vynálezu

Jak vyplývá z předcházejícího, úkolem vynálezu je nalezení účinných a bezpečných směsí pro odpuzování hmyzu a repelentů obsahujících tyto směsi a nosné médium. Mezi další úkoly vynálezu patří: nalezení účinné insekticidně repelentní směsi, která je dispergována nebo rozpuštěna v nosném médiu, nebo se používá ve spojení s tímto médiem, přičemž tímto médiem mohou být tekuté krémy, spreje a pod., vyřešení účinného insekticidního repelentu, který má příjemnou vůni na bázi směsí, sprejů a krémů, který účinně odpuzuje moskyty a další hmyz, a který účinně odpuzuje vši a omezuje vývoj jejich vajíček (hnid). Dalším úkolem vynálezu je nalezení bezpečné a účinné hmyz odpuzující směsi v nosném médiu, která se může aplikovat libovolně na tváře, kůži, vlasy a oděv osob. Dalším cílem jsou bezpečné a účinné repelenty hmyzu pro použití u zvířat. Dalším cílem je nalézt repelent hmyzu nebo způsob

odstraňování vši, při nichž se používají všeobecně bezpečné rostlinné a květové extrakty nebo přírodní oleje, ale které dosahují účinnosti srovnatelné s DEET a vyřešit repelent hmyzu, který může být napuštěn do výrobku nebo plastu, vpraven do rozstřikovatelých tekutin a používán pro další účely jako je povrchové ošetřování.

Tyto úkoly jsou vyřešeny podle vynálezu směsí pro odpuzování hmyzu, která zahrnuje čínský krystal (CC), a alespoň dvě složky ze skupiny, zahrnující citronellu (C), geraniol (G), terpinol (T) a rhodinol (extra) (R). Pro odpuzování hmyzu jako jsou moskyti nebo klíšťata obsahuje směs podle vynálezu výhodně asi 5 % až 25 % hmotnostních C, asi 5 % až 25 % hmotnostních G, asi 30 % až 75 % hmotnostních CC a T a/nebo R, v koncentraci asi 5 % až 30 % hmotnostních, přičemž uvedená procenta složek jsou vztažena na sumu složek směsi, která představuje 100 % hmotnostních. Směs je obvykle dispergována nebo rozpuštěna v nosném médiu jako je krém, sprej nebo podobně. Když je takto dispergován nebo rozpuštěn, koncentrace komponent v celkové formulaci se obecně pohybuje od asi 0,01 do 1 hmotnostního procenta každé ze složek C, G a T a/nebo R, a 0,01 až 5 hmotnostních procent CC, přičemž zbytek je doplněn nosným médiem. Nosné médium může obsahovat jedno nebo více zvlhčovadel, slunečních ochranných faktorů, parfémů a jiných přísad.

Podle dalšího aspektu vynálezu obsahuje repelentní směs k odpuzování hmyzu CC a alespoň dvě složky ze skupiny zahrnující C, G, T a R se používají ve vyšších koncentracích (větší než 1 % a výhodně 2 % až 5 % počítáno na celkovou formulaci) pro odstraňování vši. Konkrétně je výhodné takové provedení, ve kterém směs pro odpuzování hmyzu a pro odstraňování vši obsahuje asi 7 % citronelly, asi 9 % geraniolu, asi 9 % terpinolu a asi 75 % čínského krystalu. Směs se pak doplní nosičem, přičemž obsah účinné směsi ve formulaci je asi 4 % hmotnostních. Výhodný nosič je „leave in“ vlasový kondicioner

nebo kondicioner kůže ve spreji, který obsahuje vodu, kondicioner(y) vlasů a kůže, zvlhčovač(e), mazadlo(a), stabilizátor(y) a emulgátor(y).

Dalšími úkoly a výhodami vynálezu jsou výhody, které budou osvětleny v dalších příkladech provedení, a které jsou odborníkům v oboru zřejmé z informací, získaných z detailního popisu ve spojení s příloženými obrázky.

Stručný popis obrázků na výkresech

Obr. 1 je grafické znázornění střední repelentní účinnosti jako procenta počtu vpichů oproti kontrole při testu na repelentní účinek na moskyty, pro každé provedení podle vynálezu a pro každou složku zvlášť.

Obr. 2 je graf intervalů, ve kterých se pohybuje zjišťovaná hodnota s 95% pravděpodobností (dále též „intervaly 95% jistoty“) a teoretických hodnot při předpokladu pouhé aditivní účinnosti (dále též „aditivní model“) pro další konkrétní provedení repelentu podle vynálezu.

Obr. 3 je graf intervalů 95% jistoty a teoretických hodnot pro aditivní model pro další konkrétní provedení repelentu podle vynálezu.

Obr. 4 je graf intervalů 95% jistoty a citlivosti pokusného objektu pro jedno konkrétní provedení repelentu podle vynálezu

Obr. 5 je graf intervalů 95% jistoty a citlivosti pokusného objektu pro ještě další konkrétní provedení repelentu podle vynálezu.

Obr. 6a až 6f jsou grafická znázornění počtů živých vajíček (hnid) a vši a mrtvých vajíček (hnid) a vši u šesti testovaných subjektů v průběhu testovacího období několika dnů.

Podrobný popis příkladů výhodných provedení

Směs pro odpuzování hmyzu podle vynálezu obsahuje kombinaci čínského krystalu, alespoň dvě složky ze skupiny obsahující citronellu, geraniol a karpineol nebo rhodinol (extra). Výhodně obsahuje směs CC, C, G a T a/nebo R. Směs je obvykle dispergována nebo rozpuštěna v nosném médiu jako je krém, sprej nebo podobně. Pro účely odpuzování moskytů byly testovány 4 provedení podle vynálezu ve srovnání s jednotlivými samostatnými složkami ze všech provedení a s neošetřenou kontrolou. Tabulka 1 uvádí jednotlivé složky (1 až 6) obsažené v konkrétních provedeních podle vynálezu a jejich koncentrace v hmotnostních procentech, vztaženo na nosič bez parfémovací přísady v krému, určeném na oštrování kůže obchodního označení Lubriderm™. V tabulce 1 jsou také uvedena čtyři provedení podle vynálezu (č. 7 až 10) s uvedením koncentrace aktivních přísad v každém provedení hmotnostních procentech vztaženo na nosič, opět tvořený kožním krémem Lubriderm™ bez parfémovacích přísad. První dvě provedení, představovaná kombinací 1A (č. 7 v tabulce 1) a kombinací 1B (č. 8 v tabulce 1, obsahují jako složky CC, C, G a T a liší se pouze v koncentraci CC, která je 0,5 % v jednom případě a 0,08 % ve druhém. Další dvě provedení, představovaná kombinací 2A (č. 9 v tabulce 1) a kombinací 2B (č. 10 v tabulce 1) obsahují CC, C, G a R a liší se navzájem pouze v koncentraci CC, která je v jednom případě 0,5 % a v druhém případě 0,08 %. Č. 11 v tabulce 1 představuje kontrolní experiment, a je tvořeno 100% Lubridermem™

Tabulka 1: Přehled složek, kombinací a kontrolních experimentů:

Složka	Koncentrace (%)
1) Citronella	0,05
2) Geraniol	0,06
3) Rhodinol Extra	0,08
4) Terpinol	0,06
5) Čínský krystal	0,08
6) Čínský krystal	0,05
7) Kombinace 1A:	
Čínský krystal	0,5
Citronella	0,05
Geraniol	0,06
Terpinol	0,06
8) Kombinace 1B:	
Čínský krystal	0,08
Citronella	0,05
Geraniol	0,06
Terpinol	0,06
9) Kombinace 2A:	
Čínský krystal	0,5
Citronella	0,05
Geraniol	0,06
Rhodinol Extra	0,08
10) Kombinace 2B:	
Čínský krystal	0,08
Citronella	0,05
Geraniol	0,06
Rhodinol Extra	0,08

Každá ze složek, kombinací a kontrol, uvedených v tabulce 1 byla testována způsobem, při kterém se ošetřovaly osoby ručně jedním mililitrem směsi a byly podrobeny ataku moskytů (*Aedes aegypti*). Moskyti byly přechovávány v krychlových plexisklových (Plexiglas™) klecích (0,3 m hrana krychle), ve kterých bylo umístěno na jednu klec 200 moskytů, udržovaných na oslazené vodě. Testy byly prováděny umístěním ošetřené ruky pokusné osoby do klece a spočítáním počtu vpichů v průběhu 15 sekund. Testy byly prováděny pro každou složku 110x, stejně jako pro každou kombinaci a pro každou kontrolu. Testování bylo prováděno na 7 pokusných osobách. Ruce testovaných osob byly umyty jemným mýdlem mezi každými dvěma testy. Ošetření testovaných osob byla prováděna náhodně a jednotlivě. Počet vpichů na ruce ošetřené kontrolní směsí za období 15 sekund kolísal mezi 5 - 33 při všech 110 testech kontrolních směsí, přičemž průměr byl 17,33 a standardní odchylka byla 6,65. Údaje z 1210 testů byly shromážděny od různých pokusných osob a podrobeny matematickému zpracování. Byly přitom provedeny výpočty průměrných hodnot při intervalech spolehlivosti 95 %. Interval spolehlivosti 95 % je rozmezí, získané z souboru dat, uvnitř kterého se předpokládá umístění dalšího předpokládaného výsledku pokusu s pravděpodobností 95 % při dodržení stejných experimentálních podmínek. Tabulka 2 ukazuje vypočtené výsledky pro každé ošetření vyjádřené v % počtu vpichů oproti kontrole. Je zřejmé, že nižší hodnota těchto % znamená vyšší repelentní účinek.

Tabulka 2: Střední hodnoty repelentního účinku a 95% intervaly spolehlivosti pro každou složku a kombinaci, vyjádřené jako % z počtu vpichů oproti kontrole

Ošetření	Dolní mez 95% I.S.	Průměr	Horní mez 95% I.S.
1) Citronella 0,05 %	69,8	81	91,4
2) Geraniol 0,06 %	73	81,5	90
3) Rhodinol E. 0,08 %	73	82	90
4) Terpinol 0,06 %	74	85	95
5) Čínský krystal 0,5	45,4	52,6	59,8
6) Čínský krystal 0,08	60	67,1	74,3
7) Kombinace 1A (CC 0,5%)	9,2	11,3	13,4
8) Kombinace 1B (CC 0,08%)	14,8	17,7	20,7
9) Kombinace 2A (CC 0,5%)	10,3	13,1	15,8
10) Kombinace 2B (CC 0,08%)	13,3	17,7	22,0

Jak je vidět z tabulky 2, průměrný repelentní účinek C, G, R a T při individuálním testování, kolísá mezi 81 až 85 % počtu vpichů oproti kontrole. Lepší repelentní účinek vykazuje CC (řádky 6 a 7), který má tuto hodnotu asi 52 až 67 % vpichů oproti kontrole. Každá z kombinací (řádky 7 až 10) vykazuje výrazně lepší repelentní účinek než jednotlivé složky samotné, tj. účinek je u kombinací asi 11 až 18 % vpichů oproti kontrole.

Průměrné hodnoty, uvedené v tabulce 2, jsou znázorněny graficky na obr. 1. Z tabulky 2 a z obrázku 1 je vidět, že nejúčinnější ošetření bylo dosaženo kombinací 1A (řádek 7

tabulky 2 a obr. 1), která obsahovala přibližně 0,06 % T, přibližně 0,05 % C, přibližně 0,06 % G a 0,5 % CC, a která dosahovala střední repelentní účinek 11,3 %. Kombinace 2A (řádek 9 tabulky 2 a obr. 1), která obsahovala přibližně 0,08 % R, přibližně 0,05 % C, přibližně 0,06 % G a přibližně 0,5 % CC, byla téměř tak účinná, jako kombinace předchozí, a vykazovala průměrnou repelentní účinnost 13,1 %. Kombinace 1B (řádek 8 tabulky 2 a obr. 1), která obsahovala přibližně 0,06 % T, přibližně 0,05 % C, přibližně 0,06 % G a přibližně 0,08 % CC a kombinace 2B (řádek 10 tabulky 2 a obr. 1), která obsahovala přibližně 0,08 % R, přibližně 0,05 % C, přibližně 0,06 % G a přibližně 0,08 % CC, měla stejnou průměrnou účinnost, tedy 17,7 %. Z těchto výsledků vyplývá, že zvýšení koncentrace čínského krystalu signifikantně zvyšuje repelentní účinek, a že podíl Rhodinolu Extra na účinku je v podstatě stejný jako podíl Terpinolu.

Analyticky zpracovaná data z 1210 experimentů byla podrobena rozboru s použitím modelu faktoriální aditivity. Při použití tohoto modelu a při stanovení 95% intervalu spolehlivosti pro každou složku byly všechny kombinace vzájemně účinné synergicky, matematicky zpracovány tak, jakoby byl přínos složek pouze aditivní. Výsledný průměr a „předpokládaný aditivní účinek“ určují průměr a interval spolehlivosti, který je možné očekávat u kombinací v případě, že by každá složka byla prostě aditivní.

Očekávaný střední aditivní repelentní účinek u kombinace 1A byl tedy počítán sečtením pozorovaných středních repelentních účinků každé složky z kombinace 1A. S odkazem na tabulku 2, je tato hodnota očekávaného průměrného repelentního účinku kombinace 1A $29,52 \% = (81\% \times 81,5\% \times 85\% \times 52,6\%)$. Podobně je očekávaný interval 95% spolehlivosti (při předpokladu aditivní účinnosti) pro kombinaci 1A 17,12 % až 46,73 %. Je zřejmé, že pozorované průměrné repelentní účinky kombinace 1A byly 11,3 %, což je hodnota mnohem nižší, než očekávaný poměr při

předpokladu aditivní účinnosti, který vychází 29,52 %. Kromě toho interval spolehlivosti pozorovaných výsledků ošetření kombinací 1A (9,2 % až 13,4 %) je výrazně pod intervalem spolehlivosti pro hodnotu očekávanou, tedy 17,2 % až 46,73 % . Srovnání pozorovaného průměru a intervalu spolehlivosti pro kombinaci 1A a očekávaného průměru při předpokladu aditivity, je znázorněn graficky na obr. 2. Skutečnost, že se tyto rozsahy spolehlivosti nikde nepřekrývají u kombinace 1A a modelu s předpokladem aditivity ukazuje, že rozdíl mezi modelem a získanými daty pro kombinaci 1A je průkazný (na hladině průkaznosti $p < 0,05$). Jinými slovy je alespoň 95% pravděpodobnost, že interakce mezi složkami kombinace 1A je spíše synergická než pouze aditivní.

Stejně matematické analýze byla podrobena data získaná pro kombinaci 1B a její výsledek je graficky znázorněn na obr. 3. S odkazem na tabulku 2 je vidět, že očekávané střední repelentní účinky kombinace 1B dosahují hodnoty 37,65 % = (81 % x 81,5 % x 85 % x 67,1 %). Očekávaný interval 95% spolehlivosti (při předpokladu aditivity) pro kombinaci 1B je 22,62 až 58,06 %. Je vidět, že pozorovaný průměrný repelentní účinek kombinace 1B byl ve skutečnosti 17,7 %, což je mnohem méně než očekávaný účinek 37,65 %. Dále je třeba konstatovat, že interval spolehlivosti pozorovaných výsledků při ošetření kombinací 1B (14,8 % až 20,7 %) je výrazně pod očekávaným intervalem spolehlivosti 22,62 % až 58,06 %, přičemž se tyto hodnoty nikde nepřekrývají. Z těchto výsledků plyne, že alespoň s 95% pravděpodobností působí složky v kombinaci 1B synergicky spíše než aditivně.

Na obr. 4, s odkazem na tabulku 2, jsou uvedeny průměrné repelentní účinky kombinace 2A, přičemž průměrná hodnota je 28,47 %. Očekávaný interval 95% spolehlivosti (při předpokladu aditivity) pro kombinaci 2A je 18,69 % až 44,27 %. Je zřejmé, že pozorovaný průměrný repelentní účinek kombinace 2A byl ve skutečnosti 13,1 %, což je mnohem méně, než očekávaný průměrný

Na základě shora uvedených pozorování a matematického zpracování lze vyvodit, že každé provedení podle vynálezu vykazuje synergičkou interakcí složek. Průměrný repelenční účinek každého provedení podle vynálezu je zhruba 2x lepší, než byl předpovídaný účinek u aditivního modelu. Kromě toho intervaly 95% spolehlivosti, získané z aditivních modelů se nepřekrývaly s hodnotami, spadajícími do intervalů spolehlivosti získanými testováním jednotlivých provedení podle vynálezu. Je tedy účinek jednotlivých provedení podle vynálezu průkazně lepší oproti účinku předpovídanému při nulové synergii mezi jednotlivými složkami. Lze také konstatovat, že účinnost podle vynálezu byla průkazně méně proměnlivá, než účinnost jednotlivých složek, jak vyplývá z intervalu

Stejně matematické analýze byla podrobena data získaná pro kombinaci 2A a její výsledky je graficky znázorněn na obr. 5. S odkazem na tabulku 2 je vidět, že očekávané střední repelenční účinky kombinace 2B dosahují hodnoty 36,32%. Očekávaný interval 95% spolehlivosti (při předpokladu aditivit) pro kombinaci 2B je 13,3 až 22,0%. Je vidět, že pozorovaný průměrný repelenční účinek kombinace 2B byl ve skutečnosti 17,7%, což je mnohem méně než očekávaný účinek 36,32%. Dale je třeba konstatovat, že interval spolehlivosti pozorovaných výsledků při ošetření kombinací 2B (13,3% až 22,0%) je výrazně pod očekávaným intervalem spolehlivosti 22,32% až 55,01%, přičemž se tyto hodnoty nikde nepřekrývají. Z těchto výsledků plyne, že alespoň s 95% pravděpodobností působí složky v kombinaci 2B synergičky spíše než aditivně.

Kombinaci 2A synergičky spíše než aditivně. Kromě toho interval spolehlivosti pozorovaných výsledků, získaných po ošetření kombinací 2A (10,3% až 15,8%) je výrazně pod očekávaným intervalem spolehlivosti při předpokladu aditivních účinků, který je 18,69% až 44,27%. Tyto hodnoty se nikde nepřekrývají. Na základě těchto výsledků lze konstatovat, že s pravděpodobností nejméně 95% působí složky v kombinaci 2A synergičky spíše než aditivně.

Kromě toho je třeba uvést, že zatímco vhodným nosným médiem pro insekticidní repelenty podle vynálezu, jsou různé tekuté látky, nosné médium může u praktického prostředku podle

partěmy.

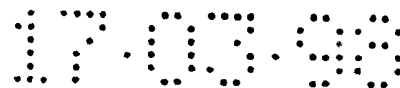
možství čínského krystalu je ihned maskováno neinterferujícími 5 % ve všech formulacích může být užitečná, neboť větší toho máme za to, že koncentrace čínského krystalu do 5 % a nad popsane hodnoty, známé z US-5 227 406 a US-5 346 922. Kromě může kolísat a při zachování výrazné účinnosti nad nebo pod 1 % za to, že koncentrace těchto složek ve vynálezu nyní popsaném US-5 227 407 a shora citovaný patent US-5 346 922. Nicméně máme koncentracemi těchto složek, které uvádí shora citovaný patent provedených, která jsou zde konkrétně popsána, jsou optimálními geraniolu a terpiolu a rhodniolu extra, používaných v Dále by mělo být zdůrazněno, že koncentrace citronelly,

podle vynálezu repelentní účinek dokonce vyšší. mensí, je také možné, že u jiných může dosahovat prostředek jejichž vlnavost nebyla příkladem reprezentována, může být zobecnit na jiné druhy. Přestože u některých druhů hmyzu, aegypti, které se možily v laboratorních koloniích, je možné Dále je třeba poznamenat, že testy uváděné zde pro Aedes

vykazovat synergické výsledky. složkami z uváděných čtyř dalších aktivních složek, bude také dále se dá předpokládat, že kombinace CC s jakýmkoli dvěma podle vynálezu použijí s nosným médiem nebo bez něho. Ještě získají, pokud se aktivní složky insekticidní repelentní směsi rhodniolu extra. Dále lze předpokládat, že podobné výsledky se byly způsobeny podobností repelentního účinku terpiolu a podobné výsledky, získané s kombinací 1A a 2A oproti 1B a 2B byl neúčinnější jednotlivou složkou. Máme také za to, že 1B a 2B je důsledkem vyšší koncentrace čínského krystalu, který repelentní účinek kombinací 1A a 2A ve srovnání s kombinací spolehlivostí uvedených v tabulce 2. Domníváme se, že větší

vynálezu nabývat velikého množství forem. Tak například repelent hmyzu podle vynálezu může být zapracován do nosičů včetně, nikoliv však výlučně, jako jsou tekuté krémy, spreje, pěny, tekutiny, tukové krémy, prášky, mýdla, parfémů atd. Prakticky lze do těchto krémů, sprejů, mýdel, prášků a parfémů a podobných prostředků přidávat další účinné látky, např. podporující nebo omezující opalování, chránící před sluncem, zvlhčující kůži apod. Podobně může být repelent hmyzu podle vynálezu impregnován do výrobku nebo plastu způsobem, který je v oboru dostatečně dobře známé, přičemž nosným médiem je v takovém případě uvedený výrobek nebo plast. Dále lze repelent hmyzu podle vynálezu použít v dalších aplikacích jako je pro ošetření povrchu a pro zapracování repelentu do vosků nebo jiných povrchových povlaků a prostředků. Kromě toho je třeba také poznamenat, že přestože byla konkrétní provedení vynálezu popsána pro použití na lidskou kůži a testována na repelentní účinnost vůči moskýtům, repelentní účinek proti hmyzu se projevuje dle našeho předpokladu i proti ostatním hmyzím druhům (jak je diskutováno dále s odkazem na obr. 6a až 6f) a může být kromě člověka také používán na zvířatech.

Podle dalšího aspektu vynálezu zahrnuje repelentní směs pro odpuzování hmyzu CC, a jednu nebo více složek zvolených ze skupiny zahrnující C, G, T a R a může být použita ve vyšších koncentracích (např. větší než 1 % a výhodně 2 % až 5 % z celkové formulace) pro potírání vši. Zejména výhodné provedení představuje směs pro odpuzování hmyzu pro potírání vši, která obsahuje přibližně 7 % citronelly, přibližně 9% geraniolu, přibližně 9 % terpinolu a přibližně 75 % čínského krystalu. Směs je řešena v kombinaci s nosičem, přičemž obsah směsi účinných látek je přibližně 3 % hmotnostních z celkové formulace. Výhodným nosičem je „leave in“ vlasový a kožní kondicioner ve spreji, který obsahuje vodu, vlasový a kožní kondicioner(y), zvlhčovač(e), mazadlo(a), stabilizátor(y) a emulgátor(y). Kondicionery působí zlepšení vlastností vlasů (a kůže) tím, že se váží na proteiny vlasů (a kůže). Zvlhčovač



drží ve vlasech vodu (což zahrnuje i takové repelentní směsi proti hmyzu, které jsou emulgované a/nebo rozpuštěné ve vodě). Mazadla působí tak, že vlasy získají lepší rozčesávatelnost. Stabilizátory působí proti rozkladu proteinů, které mohou v kondicionerech přítomny. Emulgátory emulgují repelentní směs, mazadlo a další přísady s vodou.

Při potírání vši je dalším aspektem vynálezu repelentní směs, která byla připravena přibližně z 7 % C, přibližně z 9 % G, přibližně z 9 % T a přibližně 75 % CC hmotnostně. Směs v kombinaci s aromatem, které působí jako maskovací činidlo, byla přidána do vodného rozstříkovatelného média (nosiče), čímž byla vytvořena výsledná formulace. Byl použit nosič typu „leave in“, což byl vlasový kondicioner ve spreji, který obsahoval vodu, vlasové a kožní kondicionery, zvlhčovač, mazadlo, stabilizátor a emulgátory, známé ze stavu techniky. Přísady formulace v hmotnostních procentech byly následující:

voda	91,41 %	kondicionery	2,53 %
zvlhčovač	1,59 %	mazadla	0,12 %
stabilizátory	0,11 %	emulgátory	0,99 %
aroma (mask.)	0,33 %	repel. směs	3,22 %

S použitím takto připravené formulace pro potírání vši byly provedeny testy na 6 subjektech, přičemž bylo použito následujícího postupu. První den byla zadní část vlasové kůže na temeni hlavy každé testované osoby podrobena hodnocení na počet vyskytujících se hnid a vši při dvacetinásobném pročesání, přičemž získané vzorky byly uschovány pro mikroskopickou prohlídku k určení počtu živých a mrtvých hnid a vši. Kondicioner, s účinky proti vším, byl aplikován jako sprej na vlasy, přičemž vlasy byly průběžně zvlhčovány. Třetí a další den byly pak vlasy znovu pročesány, získané vzorky byly uschovány a zhodnoceny, načež byl kondicioner aplikován znovu, stejným způsobem jak je uvedeno shora. 6 osob používalo

kondicioner a hřeben denně v průběhu testů a pouze 2 osoby byly podrobeny ještě dalším aplikacím.

Před vysvětlením obrázků 6a až 6f je třeba poznamenat, že uváděná čísla jsou pouhé vzorky a nemusí představovat jediné hodnoty, platné pro populaci. Kromě toho některé osoby žily v domácnostech, ve kterých bylo zamořeno prostředí i ostatní rodinní příslušníci, takže vši mohly některé osoby získat po zahájení léčby. Dále je třeba poznamenat, že čerstvě snesená vajíčka se líhnou za 7 až 11 dní a dospělost se projevuje asi 8 dní poté. Na obrázcích 6a až 6f je vidět, že informace měla vliv na všechny osoby první, třetí, pátý den a v případě osoby #1 (obr. 6a) 10. den. Je třeba poznamenat, že téměř v žádném případě nebyla nalezena mrtvá vajíčka (s výjimkou osoby #6) a byly nalezeni živí jedinci (s výjimkou osoby #4) a živá vajíčka (s výjimkou osoby #5). Třetí den byly živé vši vyhubeny u osob #1, #2 a #6, nicméně u osoby #1 se znovu objevily pátý den a byly potlačeni desátý den. Kromě toho pátý den byly potlačeny živé vši i živá vajíčka u všech osob s výjimkou osoby #1, u které byly potlačeny desátý den.

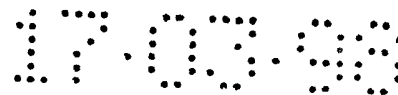
Při prvních orientačních testech na účinnost proti vším byly získány následující výsledky. Pročesávání a použití prostředků proti vším snižuje počet nových vajíček na vlasech testovaných osob na nulu a všech šest osob nemělo žádná nově snesená vajíčka ještě alespoň dva týdny po ukončení popsaného testu. Pročesávání samotné nebylo schopno eliminovat napadení, neboť ne všechny vlasy včetně kůže na temeni hlavy byly pročesávány a vzhledem k tomu, že dvacet pročesání je malé číslo na dosažení tohoto účinku. Mnoho jedinců reagovalo na ošetřování tím, že se přemístili z kůže na temeni hlavy jinam, čímž bylo snadnější je odstranit. Kromě toho, jak bylo uvedeno všemi jedinci, kteří měli první zkušenost s odstraněním vší, aplikace spreje jim umožnila snadnější pročesávání a odstranění vší.

Druhý test připraveného prostředku byl proveden s gravidní samicí vši, které bylo umožněno snést na vlasy v blízkosti ramen pokusné osoby 9 vajíček. Pět z těchto vajíček bylo ošetřeno kondicionerem podle vynálezu, zatímco čtyři zbývající byla ponechána bez ošetření. Vajíčka byla udržována odděleně v Petriho miskách s vrstvami filtračního papíru. Všechna neošetřená vajíčka vykázala normální vývoj. Žádné z ošetřených vajíček se dále nevyvíjelo.

Testy na vších, které byly provedeny, ukazují, že ošetření prostředkem podle vynálezu se projevilo alespoň zčásti mortalitou vajíček (ovicidní účinek). Absence následného zamoření u šesti osob při prvním testu ukazuje, že v době aplikací nebyla přítomna žádná živá vajíčka a že použití opětného ošetření, zejména po intervalu, který zhruba odpovídá době vývoje hmyzu, mělo výrazný účinek, snižující zamoření.

Byl popsán synergický repelent hmyzu, tvořený směsí zahrnující čínský krystal, citronellu, geraniol a buď terpinol nebo rhodinol (extra), který může být dispergován nebo rozpuštěn v nosném médiu, jako je tekutý krém nebo sprej, přičemž směs může zahrnovat malé množství nosného média. Přestože byla popsána konkrétní provedení, nelze vnímat tyto příklady tak, jako by vynález byl na ně omezen. Vynález je tak široký, jak umožňuje celá oblast oboru a použití. Takže, přestože byly uvedeny výhodné koncentrace účinných látek a výhodné rozsahy koncentrací těchto látek, pro odborníka je zřejmé, že i odlišná relativní procenta účinných složek v rámci nebo mimo rámec těchto výhodných rozmezí, mohou být také používána, přičemž není známo, která kombinace je z těchto výhodných provedení úplně nejvýhodnější. Kromě toho, přestože byl testován repelentní účinek vůči hmyzu a testy, uváděné v popisu jsou zaměřeny na moskyty a na vši, je třeba předpokládat, že se repelentní účinnost projevuje i vůči jiným druhům hmyzu a roztočů včetně klišťat. Proto pro odborníka v oboru není těžké vytvořit další modifikace, aniž by se odchýlil

od základní myšlenky vynálezu a aniž by vybočil z jeho rozsahu, jak je chráněn v následujících nárocích.



P A T E N T O V É N Á R O K Y

upravené

1. Repelent hmyzu, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e zahrnuje:
směs krystalického 3,8-p-menthandiolu a alespoň dvě látky ze skupiny obsahující citronellu, geraniol, terpinol a rhodinol.

2. Repelent hmyzu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e uvedené alespoň 2 látky ze skupiny zahrnující citronellu, geraniol, terpinol a rhodinol jsou citronella, geraniol a terpinol a/nebo rhodinol.

3. Repelent hmyzu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e obsahuje:

geraniol v množství asi 5 % až 25 % hmotnostních vztaženo na uvedenou směs,

citronellu v množství asi 5 % až 25 % hmotnostních, vztaženo na uvedenou směs,

krystalický 3,8-p-menthandiol v množství asi 30 % až 75 % hmotnostních vztaženo na uvedenou směs a

terpinol a/nebo rhodinol v množství asi 5 % až 50 % vztaženo na celkové množství směsi.

4. Repelent hmyzu podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e dále obsahuje nosné médium, přičemž směs účinných látek je dispergována, rozpuštěna nebo nesena v uvedeném nosném médiu.

5. Repelent hmyzu podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, ž e dále obsahuje nosné médium, v němž je uvedená směs dispergována, rozpuštěna nebo jinak obsažena, přičemž

geraniol je obsažen v množství alespoň 0,01 % vztaženo na repelent hmyzu,

citronella je obsažena v množství alespoň 0,01 %, repelentu,

terpinol a/nebo rhodinol je obsažen v množství alespoň 0,01 % repelentu a krystalický 3,8-p-menthandiol v množství alespoň 0,01 % repelentu hmyzu, přičemž všechna uvedená procenta jsou hmotnostní.

6. Repelent hmyzu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje

geraniol v množství ne větším než 1 % repelentu hmyzu,

citronellu v množství ne větším než 1 % repelentu hmyzu,

terpinol a/nebo rhodinol v množství ne větším než 2 % repelentu hmyzu,

krystalický 3,8-p-menthandiol v množství ne větším než 5 % repelentu hmyzu, přičemž všechna uvedená procenta jsou hmotnostní.

7. Repelent hmyzu podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e :

geraniol je obsažen v množství asi 0,01 % až 1 % vztaženo na celkové množství repelentu,

citronella je obsažena v množství asi 0,01 % až 1 % repelentu,

terpinol a/nebo rhodinol je obsažen v množství asi 0,01 % až 2 % vztaženo na celkovou hmotnost repelentu a

krystalický 3,8-p-menthandiol v množství asi 0,01 % až 5 % vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu, přičemž všechna uvedená procenta jsou hmotnostní.

8. Repelent hmyzu podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje 3,8-p-menthandiol v množství asi 0,08 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu.

9. Repelent hmyzu podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje 3,8-p-menthandiol v množství

asi 0,5 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu.

10. Repelent hmyzu podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje 3,8-p-menthandiol v množství přibližně 1 až 3 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu.

11. Repelent hmyzu podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje geraniol v množství přibližně 0,06 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu, citronellu v množství přibližně 0,05 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu a terpinol a/nebo rhodinol v množství přibližně 0,06 % hmotnostních až 0,014 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu.

12. Repelent hmyzu podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje geraniol v množství přibližně 0,06 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu, citronellu v množství přibližně 0,05 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu a terpinol a/nebo rhodinol v množství přibližně 0,06 až 0,014 hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu.

13. Repelent hmyzu podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahuje geraniol v množství přibližně 0,4 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu, citronellu v množství přibližně 0,4 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu, terpinol a/nebo rhodinol v množství přibližně 0,4 až 1 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu a 3,8-p-menthandiol v množství přibližně 2 % hmotnostních vztaženo na celkovou hmotnost repelentu hmyzu.

14. Odvšivovací prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e se při něm působí:

směsí krystalického 3,8-p-menthandiolu s alespoň dvěma látkami zvolenými ze skupiny zahrnující citronellu, geraniol, terpinol a rhodinol, které jsou všechny nesený nosičem.

15. Odvšivovací prostředek podle nároku 14, v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e uvedené alespoň dvě látky, zvolené ze skupiny zahrnující citronellu, geraniol, terpinol a rhodinol zahrnují citronellu, geraniol a terpinol a/nebo rhodinol.

16. Odvšivovací prostředek podle nároku 15, v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e

geraniol je obsažen v množství asi 0,01 % až 1 % hmotnostních vztaženo na hmotnost použitého prostředku,

citronella je obsažena v množství asi 0,01 % až 1 % hmotnostních vztaženo na hmotnost použitého prostředku,

3,8-p-menthandiol je obsažen v množství 0,01 % až 5 % hmotnostních vztaženo na hmotnost použitého prostředku,

terpinol a/nebo rhodinol je obsažen v množství asi 0,01 % až 2 % hmotnostních vztaženo na hmotnost použitého prostředku a

nosné médium obsahuje v podstatě rovnovážné množství odvšivovacího prostředku.

17. Odvšivovací prostředek podle nároku 15, v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e uvedeným nosičem je vodné rozstřikovatelné médium.

18. Odvšivovací prostředek podle nároku 17, v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e nosič obsahuje vodu, vlasový kondicioner, zvlhčovač a emulgátor.

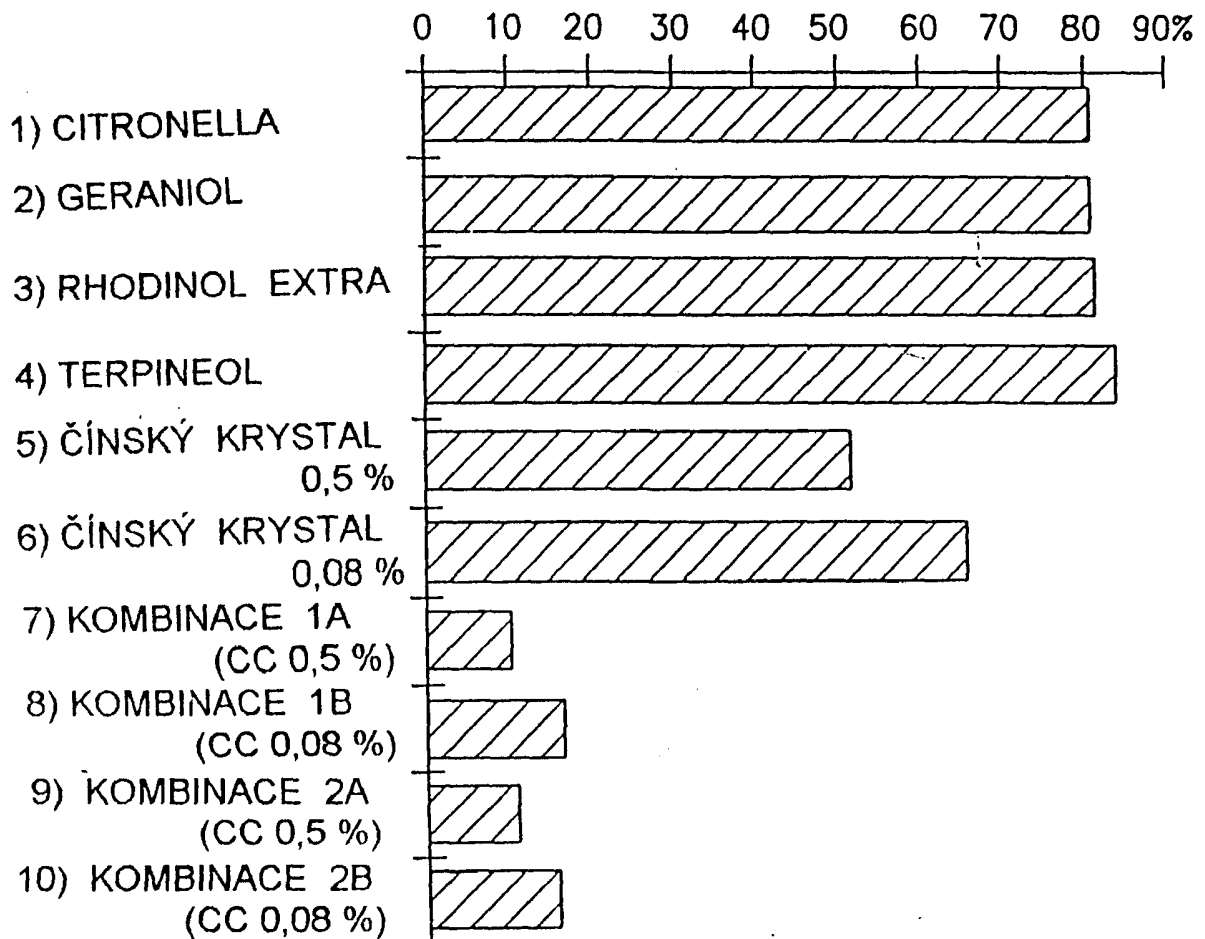
29. Odvšivovací prostředek podle nároku 18, v y z n a - č u j í c í s e t í m , ž e uvedené nosné médium dále obsahuje mazadlo a stabilizátor.

20. Odvšivovací prostředek podle nároku 18, v y z n a -
č u j í c í s e t í m , ž e uvedený nosič dále
obsahuje aromatické maskovací činidlo, které výrazně maskuje
lidem nepříjemný zápach geraniolu, citronelly, 3,8-p-
menthandiolu a terpinolu a/nebo rhodinolu.

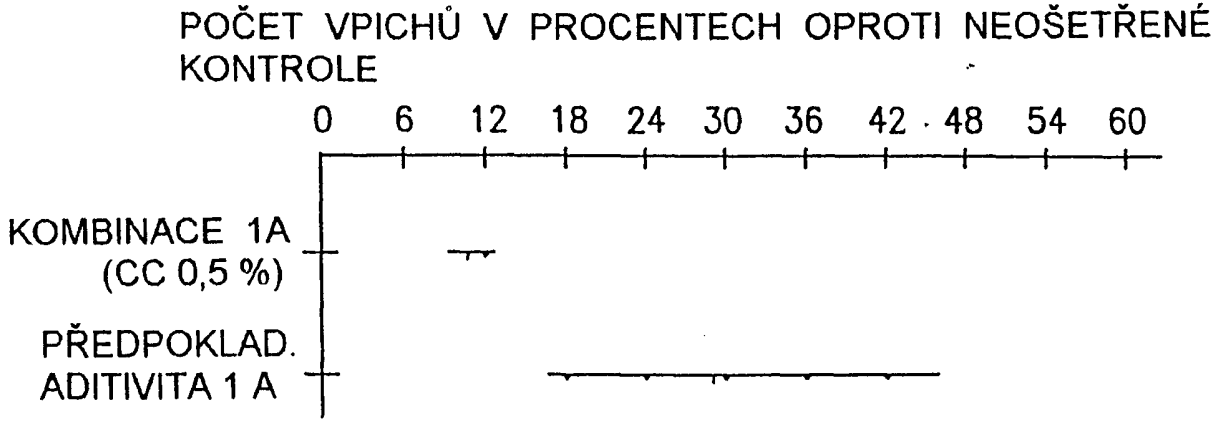
21. Způsob odvěšivování, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e se při něm: působí na prostor jimi zamořený
krystalickým 3,8-p-menthandiolem a alespoň jednou látkou ze
skupiny zahrnující citronellu, geraniol, terpinol a rhodinol,
příčemž všechny z nich jsou na nosiči.

22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e
t í m , ž e nosičem je nosič na bázi vody a že se při
ošetřování prostor výskytu vši zvlhčuje.

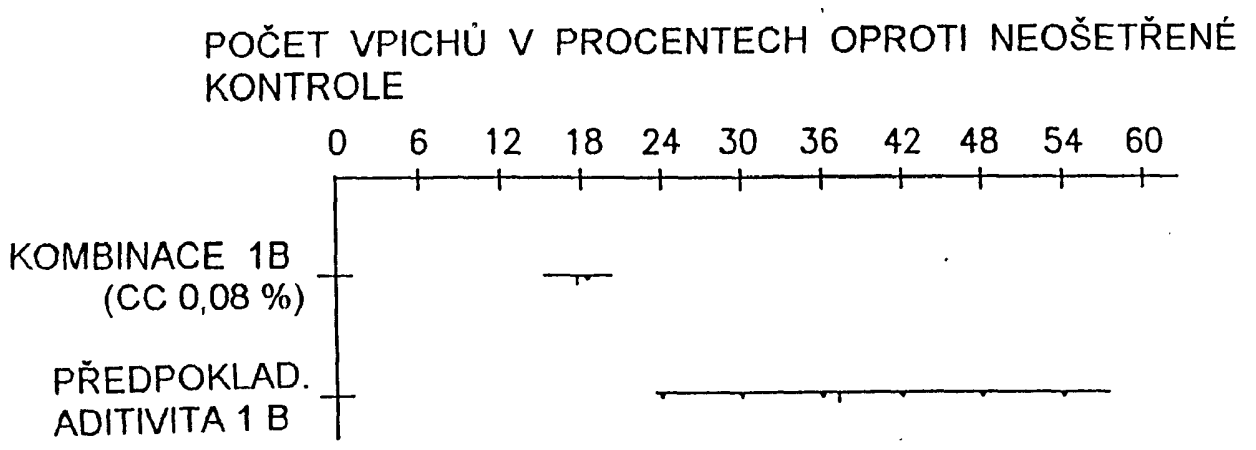
1/5

PRŮMĚRNÝ REPELENTNÍ ÚČINEK JAKO PROCENTAVPICHŮ OPROTI KONTROLE

OBR. 1



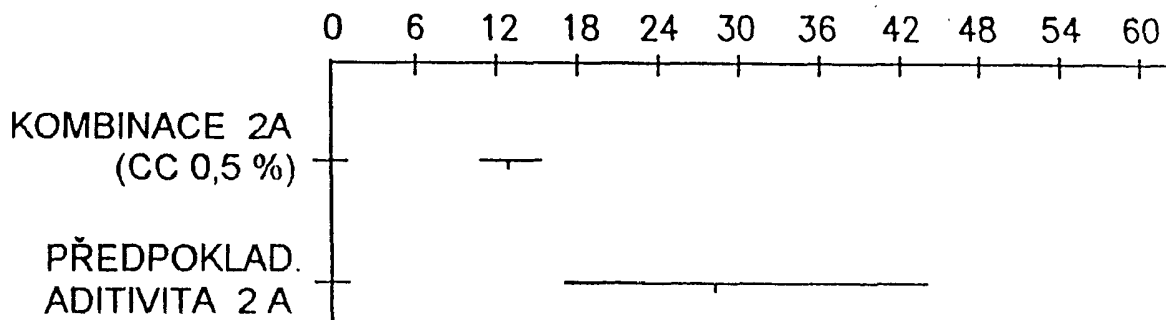
OBR. 2



OBR. 3

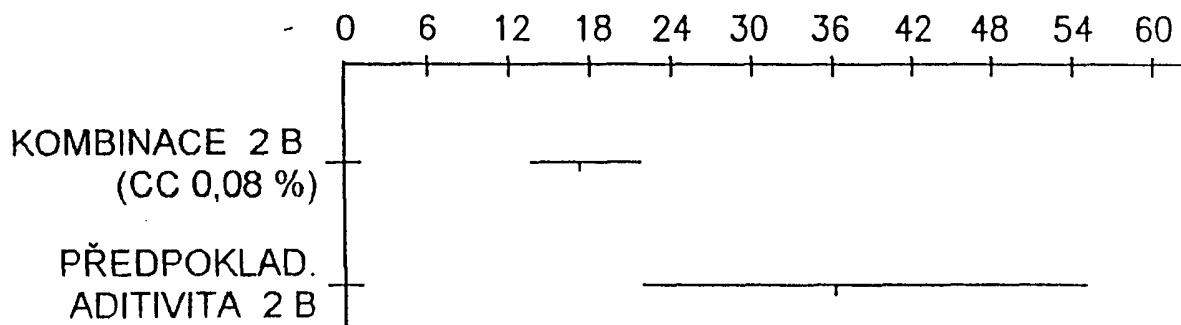
3/5

POČET VPICHŮ V PROCENTECH OPROTI NEOŠETŘENÉ KONTROLE



OBR. 4

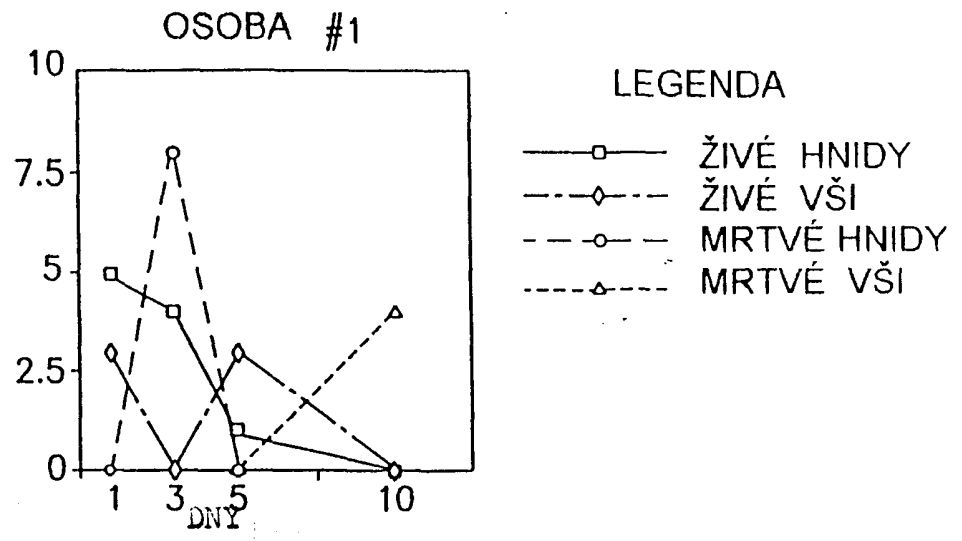
POČET VPICHŮ V PROCENTECH OPROTI NEOŠETŘENÉ KONTROLE



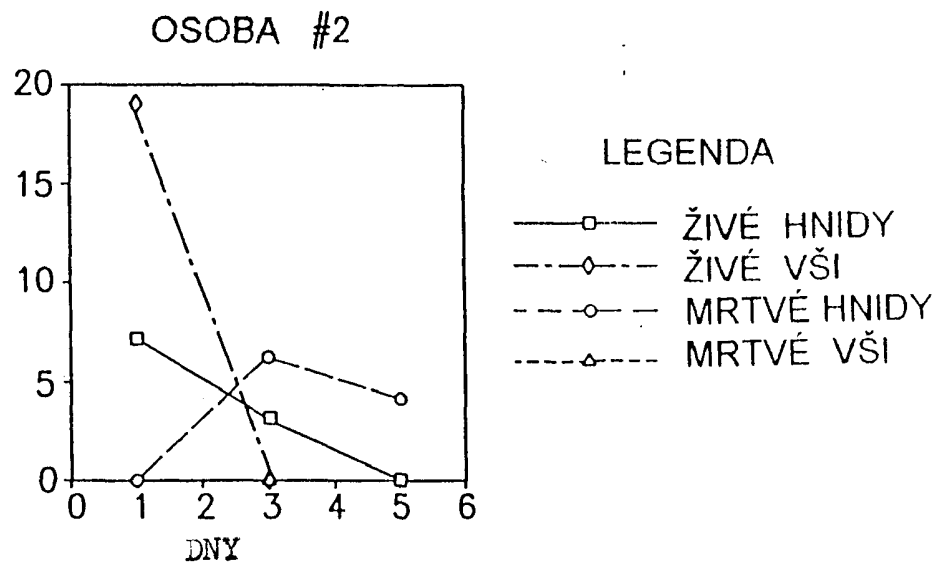
OBR. 5

4/5

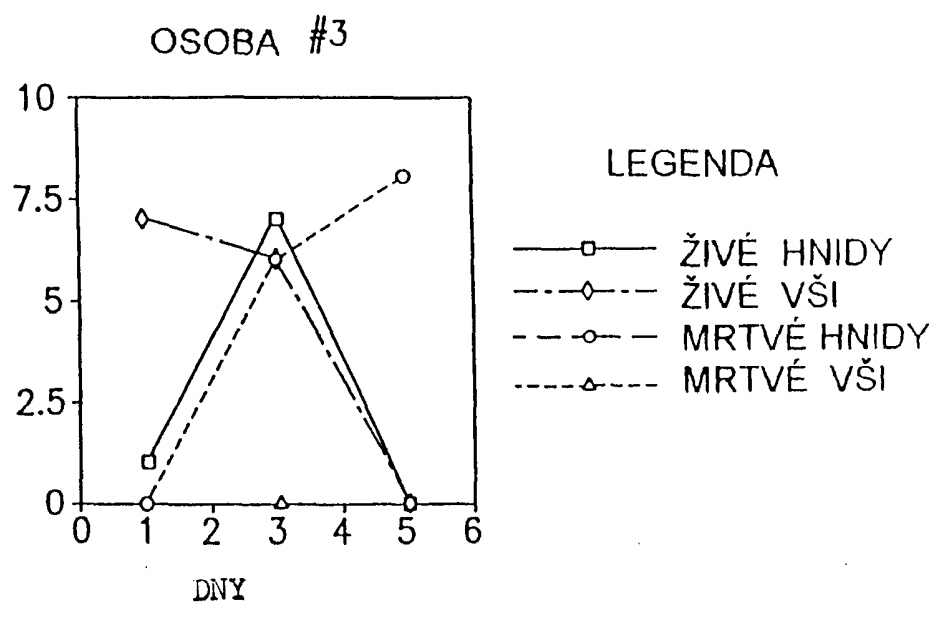
OBR. 6a



OBR. 6b



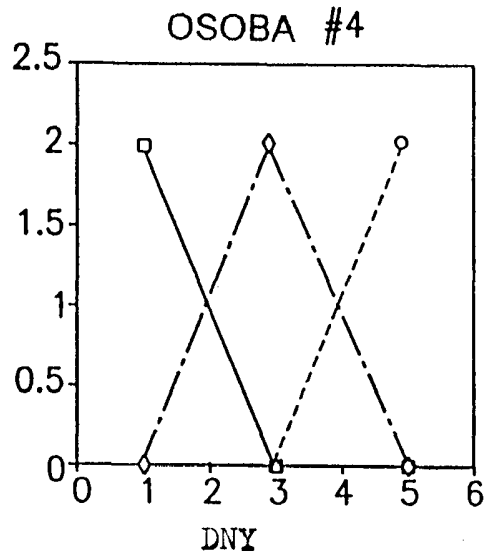
OBR. 6c



17.03.98

5/5

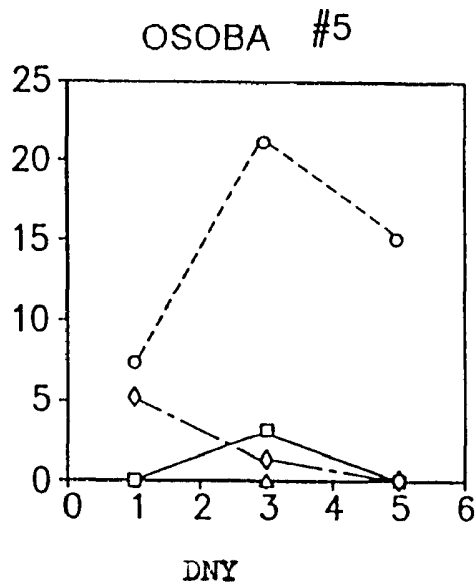
OBR. 6d



LEGENDA

- ŽIVÉ HNIDY
- - -◇- - ŽIVÉ VŠI
- - -○- - MRTVÉ HNIDY
- - -△- - MRTVÉ VŠI

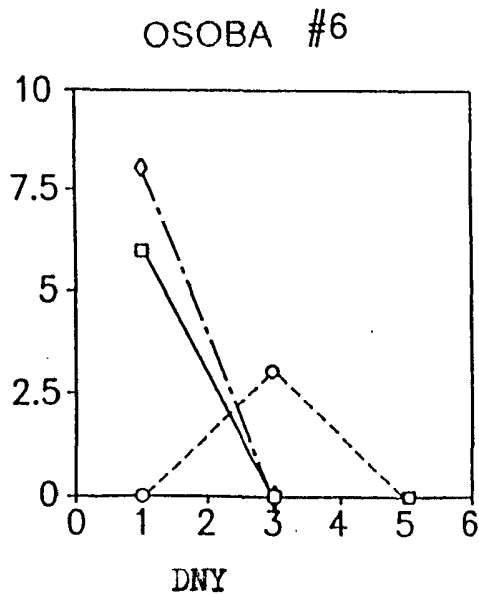
OBR. 6e



LEGENDA

- ŽIVÉ HNIDY
- - -◇- - ŽIVÉ VŠI
- - -○- - MRTVÉ HNIDY
- - -△- - MRTVÉ VŠI

OBR. 6f



LEGENDA

- ŽIVÉ HNIDY
- - -◇- - ŽIVÉ VŠI
- - -○- - MRTVÉ HNIDY
- - -△- - MRTVÉ VŠI