



SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU
PATENTSKRIFT



F1000119042B

(10) FI 119042 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

15.07.2008

(51) Kv.lk. - Int.kl.

A01N 43/56 (2006.01)
A01N 25/24 (2006.01)
A61D 7/00 (2006.01)
A01P 7/00 (2006.01)

(21) Patentihakemus - Patentansökning

974353

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

27.11.1997

(24) Alkuperä - Löpdag

26.03.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

27.11.1997

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/FR97/00542

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

29.03.1996 FR 9604209 P

05.08.1996 US 692178 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Merial, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Etchegaray, Jean-Pierre, 124, rue Reguelongue, 31100 Toulouse, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud: Kolster Oy Ab
Iso Roobertinkatu 23, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Suoraan iholle levitettävä luuos käytettäväksi loisia vastaan nautakarjalla ja lampalla
Lösning för direkt applicering på huden för kontroll av parasiter på nötkreatur och får

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

EP 295117 A1, EP 500209 A1, EP412849 A2, EP 045424 A1.
Research Disclosure, nro 380, 1.12.1991, p. 802, XP000549823 "Extended Efficacy Spectrum of Azole Pesticides"

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Suoran varaston iholiuos, joka on tarkoitettu nautojen ja lampaiden loisten, erityisesti Boophilus microplus -organismien, poistoon ja joka käsittää 0,05 - 25 %, edullisesti 0,005 - 10 %, etenkin 0,1 - 2 % w/v, suhteessa kokonaisliuokseen kaavan (I) mukaista yhdistettä pienitiilävuoksisessa koostumuksessa, joka on suunniteltu vapauttamaan yhdistettä (I) iholle ja karvoihin kosketusvaikutuksella loisiin.

En lösning för direkt applikation på huden för eliminering av parasiter på boskap och får, i synnerhet Boophilus microplus, som inkludera 0,05 - 25 %, företrädesvis 0,05 - 10 %, speciellt 0,1 - 2 vikt/volym-% beräknat av den totala lösningen av en förening med formeln (I) i en komposition med liten volym, vars uppgift är att befria föreningen med formeln (I) på hud och hår för utövande av kontaktverkan mot parasiter.

Suoraan iholle levitettävä liuos käytettäväksi loisia vastaan nautakarjalla ja lampailla

5 Esillä oleva keksintö koskee suoraan iholle levitettävää liuosta, joka sisältää loisvastaista ainetta ja joka on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti naudoilla ja lampailla.

Keksintö koskee myös loisvastaisten yhdisteiden käyttöä tämän iholle tarkoitettun liuoksen valmistamiseksi.
10 Nautakarjaa ja lampaita vaivaavat hyvin monet loiset.

Näistä pääasiallisia ovat Boophilus-suvun punkit, joista voidaan mainita lajit microplus (engl. "cattle tick"), decoloratus ja anulatus.

15 Nautojen ja lampaiden muut pääasialliset loiset luetellaan kasvavan merkityksen mukaisessa järjestyksessä:

kärpästoukat kuten Dermatobia hominis (tätä kutsutaan "Brasilian kiusaksi") ja Cochlyomia hominivorax ("lihakauppiaan vihreä kärpänen"); lampaan kärpästoukat, kuten
20 Lucilia sericata, Lucilia cuprina (jota kutsutaan lihakärpäseksi Australiassa, Uudessa Seelannissa, Etelä-Afrikassa). Nämä ovat kärpäsiä, joidet toukat muodostavat isäntäeläimen loisen;

varsinaiset kärpäset, nimittäin ne, joilla täysikasvuinen muoto muodostaa loisen, kuten Haematobia irritans (engl. "horn fly", sarvikärpänen);

kirput kuten Linognathus vitulorum jne.

äkämäpistiäiset, kuten Sarcoptes scabiei ja Psoroptes ovis.

30 Punkit, etenkin Boophilus microplus, liittyvät hyvin suppea-alaisesti laiduntamiseen niiden eläessä laitumilla, joilla niiden vastustaminen on erityisen vaikeata.

Nykyään ei ole olemassa todella tehokasta menetelmää punkkien torjumiseksi, ja vielä vähemmän tehokasta menetelmää kaikkia edellä mainittuja loisia vastaan.
35

Julkaisuissa WO-A-87/3 781, EP-A-295 117 ja EP-A-500 209 kuvataan insektisidien luokkaa, jotka ovat N-fenyylipyratsolijohdannaisia. Näillä yhdisteillä esitetään olevan aktiivisuutta vastaan hyvin suurta lukumäärää erilaisia loisia, mukaan lukien Boophilus microplus, niinkin vaihtelevilla alueilla kuin maatalous, julkinen terveydenhuolto ja eläinlääketiede. Näissä julkaisuissa esitetään yleisesti, että näitä insektisidisiä yhdisteitä voidaan antaa eri teitä, oraalisesti, ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti, ihon kautta ja paikallisesti. Paikallinen anto käsittää etenkin oraaliset koostumukset, syötit, ravintolisät, iholiuokset ("pour-on"), jauheistettavat liuokset (sprayt), kylvyt, suihkut, ruiskutukset, jauheet, rasvat, sampoot, voiteet jne. Tyypin "pour-on" iholiuokset on tarkoitettu antoon ihon kautta. Julkaisujen EP-A-295 117 ja EP-A-500 209 esimerkeissä 9 ja vastaavasti 29I kuvataan tyypin "pour-on" iholiuosta, jossa on 15 % insektisidiä ja 85 % dimetyylisulfoksidia, insektisidin antamiseksi ihon kautta.

Julkaisussa EP-A-296 381 kuvataan myös pyratsolijohdisteitä, joilla on insektisidistä aktiivisuutta maatalouden alueella, julkisessa terveydenhuollossa ja eläinlääketieteessä. Boophilus microplus on yksi mainituista hyvin monilukuisista kohteista. Antomuodot ovat tässä jälleen hyvin lukuisat, ja niitä ovat esimerkiksi liuokset, emulsiot, suspensiot, jauheet, tahnat, rakeet, aerosolit.

Ilmenevä ongelma on tehokkaan keinon löytäminen, joka täydellisesti sopisi nautojen ja lampaiden loisien, erityisesti punkkien, aivan erityisesti organismin Boophilus microplus, torjumiseksi naudoilla ja erityisesti kirppujen ja lihakärpästen torjumiseksi lampailla näiden eläinten kasvatusolosuhteissa.

Hakija on havainnut, että on mahdollista taistella tehokkaasti nautojen Boophilus microplus -organismia vastaan käyttämällä erityistä paikallista koostumusta. Hakija

on myös havainnut tämän koostumuksen tehokkaaksi lampaiden kirppuja vastaan sekä lampaiden lihakärpäsiä vastaan.

5 Esillä olevan keksinnön päämääränä on siten antaa käyttöön uusi koostumus, joka on täydellisen tehokas Boophilus microplus -organismia vastaan, ja myös kaikkia muita edellä kuvattuja loisia vastaan, kuten etenkin lampaiden kirput ja lihakärpäset, ja joka koostumus sopii täydellisesti näiden loisien vastaiseen taisteluun näiden eläinten kasvatusolosuhteissa.

10 Keksinnön toinen päämäärä on antaa käyttöön tällainen koostumus, jonka teho on pitkäkestoinen, edullisesti yli tai yhtä kuin 2 kuukautta.

15 Keksinnön seuraava päämäärä on antaa käyttöön tällainen koostumus, jonka käyttö on yksinkertaista ja nopeata ja joka siten sopii täydellisesti käyttöön suuren lukumäärän eläimiä käsittävillä laumoilla.

20 Keksinnön seuraava päämäärä on antaa käyttöön tällainen koostumus, joka sopii erityisesti mittavaan kasvatukseen laiduntamalla ja käyttöön, jonka tarkoitus on suojata eläimet kokoamisen ja lopetuksen aikana (USA:ssa "Feed Lot"), nimittäin kasvatuksen viimeisessä vaiheessa, jossa suuri lukumäärä eläimiä kootaan pienelle pinnan alalle keskimäärin 2 kuukauden kasvatuksen jälkeen.

25 Esillä oleva keksintö koskee siten suoraan iholle levitettävää liuosta, joka on tarkoitettu loisten, aivan erityisesti punkkien, etenkin Boophilus microplus -organismien poistoon naudoista ja kirppujen ja lihakärpäsen poistoon lampaista, ja joka käsittää 0,1 - 2 % w/v suhteessa kokonaisliuokseen 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia käyttövalmiin liuoksen muodossa pienessä tilavuudessa, joka on sovitettu vapauttamaan 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolin pienessä tilavuudessa eläimen iholle ja karvoihin kosketusvaikutuksen aikaansaamiseksi parasiitteja vastaan.

35 Optimaalinen pitoisuus on 0,25 - 1,5 %, etenkin noin 1 %.

(Suoraan) iholle levitettävällä liuoksella (engl. "pour-on") tarkoitetaan käyttövalmista liuosta, joka on tarkoitettu käytettäväksi paikallisesti eläimellä, edullisesti eläimen selässä, useassa kohdassa tai selän linjassa, ja käytettäväksi pienenä tilavuutena, edullisesti 5 - 20 ml/100 kg, edullisesti suuruusluokkaa 10 ml/100 kg, jolloin kokonaistilavuus eläintä kohden on 10 - 150 ml, edullisesti korkeintaan 50 ml.

Käytettävä yhdiste vaikuttaa yksinkertaisella kosketuksella yhdisteen imeytyessä loiseen koskettaessaan karvoja ja ihoa.

Täten annetaan merkittävällä tavalla käyttöön tuote, joka samalla kertaan sopii täysin mittavan kasvatuksen asettamiin käyttörajoituksiin etenkin yksinkertaisen käytönsä vuoksi sekä jolla on tämän tyyppiseen kasvatukseen sopivat aktiivisuusspektri ja teho sekä vaikutusaika.

Vaikuttamalla käytettävän yhdisteen pitoisuuteen, saadaan liuoksia, jotka ovat huomattavan aktiivisia, jolloin etenkin teho Boophilus microplus -organismia vastaan on 2 kuukautta, johon tulokseen ei ole milloinkaan tähän mennessä päästy. Lisäksi keksinnön mukaisella liuoksella on mahdollista poistaa täysin Boophilus microplus loistartunnan saaneesta eläimestä alle 2 päivässä.

Kuten edellä on mainittu, esillä olevan keksinnön mukaista liuosta käytetään paikallisesti pieni tilavuus eläimen selkään. Tämän jälkeen saadaan merkittävällä tavalla käytettävän yhdisteen diffuusio, joka siten jakautuu eläimen ruumiin koko pinnalle. On lisäksi havaittu, että eläinten suoja säilyi niiden joutuessa veteen tai alttiiksi sateelle.

Käytettävän yhdisteen annos on edullisesti 0,1 - 2 mg/kg (eläimen paino), edullisemmin 0,25 - 1,5 mg/kg ja etenkin suuruusluokkaa 1 mg/kg.

Keksinnön mukaisesti käytettävä yhdiste on 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsoli, jota kutsutaan tästä eteenpäin yhdisteeksi A.

Yhdiste A voidaan valmistaa jollain menetelmällä, jota kuvataan patenttihakemusjulkaisuissa WO-A-87/3 781, 93/6 089, 94/21 606 tai EP-A-0 295 117, tai millä tahansa muulla kemiallisen synteessin asiantuntijan tuntemalla sopivalla menetelmällä. Yhdisteen A kemialliseksi toteuttamiseksi alan taitajan käytössä katsotaan olevan muun muassa Chemical Abstracts -julkaisujen sisältö kokonaisuudessaan mukana seuraavine viitteineen.

Esillä olevan keksinnön suojapiiristä poikkeamatta esillä olevan keksinnön mukaiseen liuokseen voidaan sisällyttää muita insektisidejä.

Keksinnön mukaiset edullisesti öljyiset liuokset käsittävät yleensä laimenninta tai kantajaa ja niinkään yhdisteen A liuottimen (orgaaninen liuotin), ellei tämä ole laimentimeen liukoinen.

Keksinnössä käyttökelpoisena orgaanisena liuottimena voidaan mainita erityisesti: asetyylitributyylisitraatti, rasvahappoesterit kuten dimetyyliesteri, di-isobutyylidipaatti, asetoni, asetonitriili, bentsyylialkoholi, butyylidiglykoli, dimetyyliasetamidi, dimetyyliformamidi, dipropyleeniglykolin n-butyylieetteri, etanoli, isopropanoli, metanoli, etyleeniglykolin monoetyylieetteri, etyleeniglykolin monometyylieetteri, monometyyliasetamidi, dipropyleeniglykolin monometyylieetteri, nestemäiset polyoksietyleeniglykolit, propyleeniglykoli, 2-pyrrolidoni, etenkin N-metyylipyrrolidoni, dietyleeniglykolin monoetyylieetteri, etyleeniglykoli, dietylyliftalaatti tai ainakin kahden näistä seos.

Kantajana tai laimentimena voidaan mainita erityisesti:

kasviöljyt kuten soiija-, maapähkinä-, risiini-, maissi-, puuvillansiemen-, oliivi-, rusinansiemen-, aurin-gonkukka- jne. öljyt; mineraaliöljyt kuten vaseliini, parafiini, silikoni jne.; alifaattiset tai sykliset hiilivedyt, tai edelleen esimerkiksi ketjultaan keskimääräisen pitkät (etenkin C8 - C12) triglyseridit.

Lisätään edullisesti pehmitintä ja/tai levitysainetta ja/tai filmogeenistä eli kalvon muodostavaa ainetta, joka/jotka valitaan etenkin seuraavista:

polyvinyylipyrrolidoni, polyvinyylialkoholit, vi-
 5 nyyliasetaatin ja vinyylipyrrolidonin kopolymeerit, poly-
 etyleeniglykolit, bentsyylialkoholi, mannitoli, glyseroli,
 sorbitoli, sorbitaanipolyoksietyleenien esterit; lesitiini,
 natriumkarboksimeetyyliselluloosa, silikoniöljyt, polydior-
 ganosiloksaaniöljyt, erityisesti polydimetyylisiloksaani
 10 (PDMS) -öljyt, joissa on esimerkiksi silanolifunktionaali-
 suuksia, tai öljy 45V2,

anioniset pinta-aktiiviset aineet, kuten alkali-,
 eteniin natrium-, kalium- tai ammonium-, stearaatit; kal-
 siumstearaatti; trietanoliamiinistearaatti; natriumabi-
 15 etaatti; alkyylisulfaatit, etenkin natriumlauryylisulfaatti
 ja natriumsetyyllisulfaatti; natriumdodesyylibentseenisulfo-
 naatti, natriumdioktyylisulfosukkinaatti; rasvahapot, eten-
 kin kopraöljyjohdannaiset,

kationiset pinta-aktiiviset aineet, kuten vesi-
 20 liukoiset kvaternaariset ammoniumsuolat, joiden kaava on
 $N^+R'R''R'''Y^-$, jossa radikaalit R ovat hiilivetyradikaaleja,
 jotka on mahdollisesti hydroksyloitu, ja Y^- on vahvan
 hapon anioni kuten jokin halogenidi-, sulfaatti- ja sulfo-
 naattianioni; setyyli-trimetyyliammoniumbromidi lukeutuu
 25 käyttökelpoisiin kationisiin pinta-aktiivisiin aineisiin,

amiinisuolat, joiden kaava on $N^+R'R''R'''$, jossa ra-
 dikaalit R ovat hiilivetyradikaaleja, jotka on mahdollises-
 ti hydroksyloitu; oktadesyyliamiinihydrokloridi lukeutuu
 käyttökelpoisiin kationisiin pinta-aktiivisiin aineisiin,

ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet, kuten sorbi-
 30 taaniesterit, jotka on mahdollisesti polyoksietylenoitu,
 erityisesti valmiste Polysorbate 80, alkyylipolyoksiety-
 leenieetterit; polyoksipropyloidut rasva-alkoholit, kuten
 polyoksipropyleeni-15-stearyylieetteri; polyetyleeniglyko-
 35 listearaatti, risiiniöljyn polyoksietylenoidut johdannai-
 set, polyglyseroliesterit, polyoksietylenoidut rasva-

alkoholit, polyoksietylenoidut rasvahapot, etyleenioksidin ja propyleenioksidin kopolymeerit,

amfoteeriset pinta-aktiiviset aineet kuten betaiinin substituoidut lauryylijohtannaiset,

5 tai vähintään kahden mainitun seos.

Liutointa käytetään suhteessa yhdisteen A pitoisuuteen sekä suhteessa sen liukoisuuteen tähän liuottimeen.

Esimerkiksi, yhdisteen A liukoisuus asetyylitribu-
10 tyylisittraattiin on 4,3 % m/V. Pyritään mahdollisimman pie-
neen tilavuuteen.

Kantajaa on läsnä 100 %:n komplementti.

Pehmitintä käytetään edullisesti määränä 0,1 - 10, etenkin 0,25 - 5, tilavuus-%.

15 Loisten, erityisesti Boophilus microplus -organismin, poistamiseksi naudoista ja lampaista esillä olevan keksinnön mukaisen suoraan iholle levitettävän liuksen avulla tapahtuu siten, että saadaan pitkäkestoinen ja laajaspektrinen teho, jolloin liuosta pannaan eläimen selkään, edullisesti pitkin selän linjaa tai useihin kohtiin.

20 Ensimmäisen suoritusmuodon mukaan liuosta saatetaan laiduntaville eläimille ja/tai ennen niiden menoa laitumelle, jolloin saatto edullisesti uudistetaan kerran kuukaudessa, edullisesti joka 2. kuukausi.

25 Toisen suoritusmuodon mukaan liuosta saatetaan eläimille ennen niiden menoa "Feed Lot" -vaiheeseen, jolloin tämä saatto voi olla viimeinen ennen eläinten teurastusta.

30 Huomattakoon, että menetelmän mukaan voidaan samoin yhdistää nämä kaksi suoritusmuotoa, jolloin siis ensimmäistä seuraa toinen (2.).

Joka tapauksessa saatu teho tekee edullisesti mahdolliseksi kaiken annon lopettamisen 1 - 3 kuukautta ennen teurastusta, etenkin 1,5 - 2,5 kuukautta ennen, erityisemmin noin 2 kuukautta ennen teurastusta.

Keksinnön mukaiset liuokset voidaan saattaa eläimille millä tahansa sinänsä tunnetulla keinolla, edullisesti applikaattoripistoolin tai annostelupullon avulla.

Menetelmän päämäärä on ei-terapeuttinen ja etenkin sen päämäärä on eläinten ihon ja karvojen puhdistaminen niiden käsittämät loiset sekä niiden jätteet ja eritteet poistamalla. Tästä seuraa, ettei eläimille enää aiheudu paineita loisista ja niiden puremisista, mistä on positiivisia seuraamuksia esimerkiksi niiden kasvulle ja rehuannoksen käytölle.

Keksinnön toinen päämäärä on terapeuttinen menetelmä, jossa käytetään ulkoista laitetta, joka on tarkoitettu loistartuntojen hoitamiseksi ja estämiseksi, joilla on patogeenisiä seurauksia.

Esillä oleva keksintö koskee edelleen 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolin käyttöä suoraan iholle levitettävän liuoksen valmistamiseksi, joka käsittää 0,1 - 2 % w/v 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia suhteessa kokonaisliuokseen ja on suunniteltu vapauttamaan 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia iholle ja karvoihin kosketusvirkutuksen saamiseksi nautojen ja lampaiden loisiin, joita ovat erityisesti nautojen punkit, kuten Boophilus microplus, ja lampaiden lihakärpäset ja kirput.

Keksinnön mukainen käyttö tähtää edellä kuvattujen iholiuosten valmistukseen.

Esillä olevaa keksintöä kuvataan nyt yksityiskohteisemmin suoritusesimerkkien avulla, jotka esitetään erärajavassa mielessä ja joista ilmenee esillä olevan keksinnön mukaisten liuosten aktiivisuus, jolloin viitataan oheisiin piirroksiin, joista:

kuviossa 1 on kuvaaja, josta ilmenee keksinnön mukaisten iholiuosten, joiden pitoisuus on 0,25, 0,5 ja 1 %, teho Boophilus microplus -organismia vastaan suhteessa verrokkiin, jolloin tämän kuvaajan abskissa on aika päivissä iholiuosten annosta ja ordinaatta vasemmalla on punkkien

lukumäärä, joka laskettiin eläimistä, joille käytettiin keksinnön mukaisia iholiuoksia, ja ordinaatta oikealla on verrokeista laskettujen punkkien lukumäärä;

5 kuviossa 2 on kuvaaja, josta ilmenee punkkipopulaatio eläimillä, joille on annettu esimerkin 2 mukainen valelääke, jolloin abskissana on aika päivissä ja ordinaattana punkkien lukumäärä; ja

10 kuviossa 3 verrataan keksinnön mukaisten iholiuoksen, jossa pitoisuus on 1 % yhdistettä A (umpinaiset ympyrät), tehoa iholiuokseen, jossa on 1 % flumetriiniä (avoimet ympyrät), jolloin abskissana on aika päivissä ja ordinaattana punkkien lukumäärä.

Esimerkki 1

15 Keksinnön mukaisten liuosten valmistus

Aineosa	Funktio	Määrä
yhdiste A	vaikuttava aine	x g
polyoksi-propyleeni-15-stearyylietteri	pehmitin	5 g
asetyyli-tributyylisitraatti	liuotin	30 g
soijaöljy	laimennin	qsp. 100 ml

x = 0,25 g liuokselle, jossa pitoisuus on 0,25 %

x = 0,5 g liuokselle, jossa pitoisuus on 0,5 %

x = 1 g liuokselle, jossa pitoisuus on 1 %.

20 Yhdiste A liuotetaan liuottimeen ennen sen sekoittamista muihin aineosiin.

Esimerkki 2

25 Tutkitaan keksinnön mukaisten iholiuosten tehoa, joissa on vastaavasti 0,25, 0,50 ja 1 % yhdistettä A, Boophilus microplus -organismia vastaan.

Tutkimus suoritettiin 16 nuorella kastroidulla ro-
dun Hereford uroksella (paino oli 114 - 172 kg).

Valmistettiin kolme esimerkin 1 mukaista iholiuos-
ta:

- 5 1. 1 % yhdistettä A
 2. 0,5 % yhdistettä A
 3. 0,25 % yhdistettä A.

10 Valmistettiin valelääkevalmiste, joka poikkesi kek-
sinnön mukaisista iholiuoksista siinä, että yhdiste A puut-
tui.

Tutkimuksissa käytettiin 1 ml iholiuosta tai vale-
lääkevalmistetta kohden 10 kg eläimen painoa.

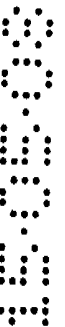
Annostilavuus sijoitettiin pitkin eläimen selän
linjaa päästä hännän juureen.

15 Päivien -24 ja -1 välissä eläimiin tartutettiin
keinoitekoisesti 11 tilanteessa 2 500 Boophilus microplus
-organismitoukkaa. 24 päivän tartutuksen päämääränä on var-
mistaa, että eläimellä esiintyvät kaikki Boophilus micro-
plus -organismien kasvuvaiheet (munat, toukat, täysikasvui-
set).

20 Päivänä 0 eläimille annetaan joko yhtä liuoksista
tai valelääkevalmistetta.

Ennen iholiuosten tai valelääkevalmisteen käyttöä
lasketaan eri ryhmien eri eläimillä esiintyvät punkit.

25 Seuraavasta taulukosta ilmenevät saadut arvot,
eläinten paino sekä kullakin näistä eläimistä käytetty iho-
liuoksen tai valelääkevalmisteen annos.



Ryhmä	Eläin nro	Punkkien lukumäärä	Paino (kg)	Annos (ml)
1,00 %	94	588	134	13,4
	43	470	140	14,0
	47	300	154	15,4
	39	254	160	16,0
0,50 %	34	706	145	14,5
	99	452	143	14,3
	48	375	114	11,4
	45	201	153	15,3
0,25	40	510	148	14,8
	92	453	144	14,4
	41	432	153	15,5
	36	236	171	17,1
Valelää- kevalmis- te	96	627	150	15,0
	44	482	144	14,4
	93	315	140	14,0
	97	292	172	17,2

Laskennassa otetaan huomioon verta imeneet, irtoavat naaraspuoliset punkit. Tulokset esitetään kuviossa 1.

5 Saadaan annoksesta riippuvainen teho, joka on 100 % keksinnön mukaiselle iholiuokselle, jossa on 1 % yhdistettä A. Vähemmän konsentroiduilla liuksilla saadaan kuitenkin niilläkin merkittäviä tuloksia.

10 Merkille pannaan samoin keksinnön mukaisten liuosten suuri vaikutusnopeus, jolloin liuos, jossa pitoisuus on 1 %, mahdollistaa Boophilus microplus -organismin täydellisen poistamisen alle 2 päivässä.

Esimerkki 3

Verrataan keksinnön mukaisen iholiuoksen, jossa on 1 % yhdistettä A, tehoa iholiuokseen, jossa on 1 % flumetriiniä.

5 Käytettiin saman rodun eläimiä kuin esimerkissä 1.

Päivänä 0 ryhmiä käsitellään seuraavasti:

iholiuos, jossa on 1 % yhdistettä A

iholiuos, jossa on 1 % flumetriiniä (täyteaineena etyyliheksyylialkoholi ja mineraaliöljy)

10 valelääkevalmiste (keksinnön mukaisen liuoksen yhteydessä esitetty täyteaine).

Seuraavassa taulukossa 2 esitetään kullekin ryhmälle eläinten paino, annettu iholiuosannos ja käytetty vaikuttavan aineen annos.

15

Ryhmä	Eläin nro	Paino	Annos (ml)	Annos (mg/kg)
1 % yhdistettä A	719	141	14,1	1
	709	125	12,5	1
	713	150	15,0	1
	710	136	13,6	1
	703	138	13,8	1
1 % flumetriiniä	706	145	14,5	1
	711	136	13,6	1
	715	132	13,2	1
	702	142	14,2	1
	701	127	12,7	1
Valelääkevalmiste	717	133	13,3	0
	707	133	13,3	0
	704	134	13,4	0
	718	132	13,2	0
	708	143	14,3	0

Päivinä 2 - 32 eläimiin tartutetaan 3 kertaa viikossa 5 000 Boophilus microplus -toukkaa. Päivinä 18 - 64 kerätään verta imeneet, irtoavat naaraspuoliset punkit ja lasketaan ne.

5 Tulokset esitetään kuvioissa 2 ja 3, jotka osoittavat keksinnön mukaisen iholiuoksen täydellisen tehokkuuden.

Esimerkki 4

Tutkitaan tehoa ajan funktiona.

10 Tässä esimerkissä käytettiin keksinnön mukaisia iholiuoksia, jotka sisälsivät 0,25, 0,5 tai 1 % yhdistettä A.

Näiden liuosten koostumus on sama kuin edeltävissä esimerkeissä.

15 Naudat tartutettiin edeltäpäin siten, että niillä esiintyivät kaikki Boophilus microplus -organismin kasvun vaiheet (tartuttaminen 5 000 toukalla 22, 15 ja 8 päivää ennen iholiuoksen käyttöä).

20 Iholiuosten käytön jälkeen nautoihin tartutetaan vielä toukkia viikosta toiseen 13 viikon ajan näiden kolmen pitoisuuden tehon määrittämiseksi.

Tulokset esitetään seuraavassa taulukossa 3.

B
B
B
B
B
B

B
B
B
B
B
B

Käsittelyn jälkeinen tartutus- viikko	Tehokkuusindeksi kullekin pitoisuudelle		
	0,25 %	0,5 %	1,0 %
1	97,6	100	100
2	98,8	100	100
3	99,7	100	100
4	99,3	100	100
5	96,7	92,9	100
6	98,6	93,2	100
7	92,4	88,6	99,7
8	85,8	83,4	100
9	28,0	37,9	79,8
10	23,0	41,4	65,3
11	18,9	55,2	61,5
12	1,7	37,3	32,2
13	8,4	48,5	46,4

Havaitaan siten saadun merkittävä teho, joka saattaa kestää aina 2 kuukautta tai yli.

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

Patenttivaatimukset

1. Suoraan iholle levitettävä liuos, joka on tarkoitettu loisten, aivan erityisesti punkkien, etenkin Boophilus microplus -organismin poistoon naudoista ja kirppujen ja lihakärpäsen poistoon lampaista, ja joka käsittää 0,1 - 2 % w/v suhteessa kokonaisliuokseen 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia käyttövalmiin liuoksen muodossa pienessä tilavuudessa, joka on sovitettu vapauttamaan 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolin pienessä tilavuudessa eläimen iholle ja karvoihin kosketusvaikutuksen aikaansaamiseksi parasititteja vastaan.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, tunnettu siitä, että se käsittää 0,25 - 1,5 % w/v suhteessa kokonaisliuokseen 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen liuos, tunnettu siitä, että se käsittää 1 % w/v suhteessa kokonaisliuokseen 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia.

4. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 3 mukainen liuos, tunnettu siitä, että käyttövalmis liuos on suunniteltu niin, että se vapauttaa 5 - 20 ml, edullisesti 10 ml 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia 100 kg:a kohti eläimen painoa.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 4 mukainen liuos, tunnettu siitä, että se käsittää 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolin liuottimen sekä laimenninta ja mahdollisesti pehmitintä.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen liuos, tunnettu siitä, että liuotin valitaan ryhmästä, jonka muodostavat seuraavat:

asetyylitributyylisitraatti, rasvahappoesterit kuten dimetyyliesteri, di-isobutyylidipaatti, aseton, asetonitriili, bentsyylialkoholi, butyylidiglykoli, dimetyyli-

asetamidi, dimetyyliformamidi, dipropyleeniglykolin n-bu-
 tyylieetteri, etanoli, isopropanoli, metanoli, etyleenigly-
 kolin monoetyylieetteri, etyleeniglykolin monometyylieette-
 ri, monometyyliasetamidi, dipropyleeniglykolin monometyyli-
 eetteri, nestemäiset polyoksietyleeniglykolit, propyleeni-
 glykoli, 2-pyrrolidoni, etenkin N-metyylipyrrolidoni, di-
 etyleeniglykolin monoetyylieetteri, etyleeniglykoli, di-
 etyyliftalaatti tai ainakin kahden näistä seos.

7. Patenttivaatimuksen 5 tai 6 mukainen liuos,
 t u n n e t t u siitä, että laimennin valitaan seuraavien
 muodostamasta ryhmästä:

kasviöljyt, kuten soija-, maapähkinä-, risiini-,
 maissi-, puuvillansiemen-, oliivi-, rusinansiemen-, auringon-
 kukka- jne. öljyt; mineraaliöljyt, kuten vaseliini, para-
 fiini, silikoni jne.; alifaattiset tai sykliset hiilivedyt,
 tai vaihtoehtoisesti keskipitkäketjuiset (etenkin C8 - C12)
 triglyseridit.

8. Jonkin patenttivaatimuksen 5 - 7 mukainen liuos,
 t u n n e t t u siitä, että pehmitin valitaan ryhmästä,
 jonka muodostavat:

polyvinyylipyrrolidoni, polyvinyylialkoholit, vi-
 nyyliaasetatin ja vinyylipyrrolidonin kopolymeerit, poly-
 etyleeniglykolit, bentsyylialkoholi, mannitoli, glyseroli,
 sorbitoli, sorbitaanipolyoksietyleenien esterit; lesitiini,
 natriumkarboksimeetyyliselluloosa, silikoniöljyt,

anioniset pinta-aktiiviset aineet kuten alkali-,
 etenkin natrium-, kalium- tai ammoniumstearaatit; kalsium-
 stearaatti; trietanoliamiinistearaatti; natriumabietaatti;
 alkyylisulfaattit, etenkin natriumlauryylisulfaatti ja nat-
 riumsetyyylisulfaatti; natriumdodekyylibentseenisulfonaatti,
 natriumdioktyylisulfosukkinaatti; rasvahapot, etenkin kop-
 raöljyjohdannaiset,

kationiset pinta-aktiiviset aineet, kuten vesi-
 liukoiset kvaternaariset ammoniumsuolat, joiden kaava on
 $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, jossa radikaalit R ovat hiilivetyradikaale-
 ja, jotka on mahdollisesti hydroksyloituu, ja Y⁻ on vahvan

hapon anioni kuten jokin halogenidi-, sulfaatti- ja sulfo-
naattianioni; setyyli(trimetyyli)ammoniumbromidi;

amiinisuolat, joiden kaava on N'R'R'R'', jossa ra-
dikaalit R ovat hiilivetyradikaaleja, jotka on mahdollises-
5 ti hydroksyloituu; oktadekyyliamiinihydrokloridi;

ei-ioniset pinta-aktiiviset aineet kuten sorbi-
taaniesterit, jotka on mahdollisesti polyoksietylenoitu,
erityisesti valmiste Polysorbate 80, alkyylipolyoksiety-
leenieetterit; polyoksi-propyloidut rasva-alkoholit, kuten
10 polyoksi-propyleeni-15-stearyylietteri; polyetyleeniglyko-
listearaatti, risiiniöljyn polyoksietylenoidut johdannai-
set, polyglyseroliesterit, polyoksietylenoidut rasva-
alkoholit, polyoksietylenoidut rasvahapot, etyleenioksidin
ja propyleenioksidin kopolymeerit,

15 amfoteeriset pinta-aktiiviset aineet, kuten betaii-
nin substituoidut lauryyli johdannaiset,
tai vähintään kahden mainitun seos.

9. Jonkin patenttivaatimuksen 1 - 8 mukainen liuos,
t u n n e t t u siitä, että kyseessä on öljyliuos.

20 10. 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-
pyratsolin käyttö suoraan iholle levitettävän liuoksen val-
mistamiseksi, joka käsittää 0,1 - 2 % w/v 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-
fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia suhteessa koko-
naisliuokseen ja on suunniteltu vapauttamaan 1-[2,6-Cl₂-4-
25 CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia iholle ja kar-
voihin kosketusvaikutuksen saamiseksi nautojen ja lampaiden
loisiin, joita ovat erityisesti nautojen punkit, kuten
Boophilus microplus, ja lampaiden lihakärpäset ja kirput.

30 11. Patenttivaatimuksen 10 mukainen käyttö, tun-
nettu siitä, että se käsittää 0,25 - 1,5 % w/v 1-[2,6-
Cl₂-4-CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia suh-
teessa kokonaisliuokseen.

35 12. Patenttivaatimuksen 10 mukainen käyttö,
tunnettu siitä, että se käsittää 1 % w/v 1-[2,6-Cl₂-4-
CF₃-fenyyli]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia suhteessa ko-
konaisliuokseen.

13. Jonkin patenttivaatimuksen 10 - 12 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että liuos on suunniteltu niin, että sitä voidaan antaa eläimen 100 paino-kg:aa kohden 5 - 20 ml, edullisesti 10 ml siten, että kokonaistilavuus on eläintä kohden 10 - 150 ml, edullisesti korkeintaan 50 ml.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 10 - 13 mukainen käyttö, tunnettu siitä, että 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyratsolia annetaan määränä 0,1 - 2 mg/kg, edullisesti 0,25 - 1,5 mg/kg, etenkin 0,1 mg/kg.

0
1
2
3
4

5
6
7
8
9

Patentkrav

1. Lösning applicerbar direkt på hud, vilken lösning är avsedd för avlägsnande av paraciter, speciellt fästingar, framför allt Boophilus microplus -organismen i boskap och får och för avlägsnande av löss och köttflugor från får, och vilken omfattar 0,1 - 2 % w/v, i förhållande till den totala lösningen, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol i bruksfärdig form och i en liten volym, som är lämpad att frigöra 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazolen i liten volym på djurets hud och hår för åstadkommande av kontakverkan mot paraciter.

2. Lösning enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den omfattar 0,25 - 1,5 % w/v, i förhållande till den totala lösningen, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol.

3. Lösning enligt patentkrav 1, kännetecknad av att den omfattar 1 % w/v, i förhållande till den totala lösningen, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol.

4. Lösning enligt något av patentkraven 1 - 3, kännetecknad av att den bruksfärdiga lösningen är utformad så, att den frigör 5 - 20 ml, företrädesvis 10 ml, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol per 100 kg djurets vikt.

5. Lösning enligt något av patentkraven 1 - 4, kännetecknad av att den omfattar ett lösningsmedel för 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazolen samt ett utspädningsmedel och eventuellt ett mjukgöringsmedel.

6. Lösning enligt patentkrav 5, kännetecknad av att lösningsmedlet väljs ur en grupp, som utgörs av följande:

acetyltributylcitrat, fettsyrastrar, såsom dimetylester, diisobutyladipat, aceton, acetonitril, bensylalkohol, butyldiglykol, dimetylacetamid, dimetylformamid,

dipropylenglykol-n-butyleter, etanol, isopropanol, metanol, etylenglykol-monoetyleter, etylenglykol-monometyleter, monometylacetamid, dipropylenglykol-monometyleter, vätskeformiga polyoxietylenglykoler, propylenglykol, 2-pyrrolidon, speciellt N-metylpyrrolidon, dietylenglykol-monoetyleter, etylenglykol, dietylftalat eller en blandning av minst två av dessa.

7. Lösning enligt patentkrav 5 eller 6, kännetecknad av att utspädningsmedlet väljs ur en grupp, som utgörs av följande:

växtoljor, såsom soja-, jordnöts-, ricin-, majs-, bomullsfrö-, oliv-, russinfrö-, solros- etc. oljor; mineraloljor, såsom vaselin, paraffin, silikon etc.; alifatiska eller cykliska kolväten, eller alternativt medellångkedjade (speciellt C8 - C12) triglycerider.

8. Lösning enligt något av patentkraven 5 - 7, kännetecknad av att mjukgöringsmedlet väljs ur en grupp, som utgörs av:

polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholer, kopolymerer av vinylacetat och vinylpyrrolidon, polyetylenglykoler, bensylalkohol, mannitol, glycerol, sorbitol, estrar av sorbitanpolyoxietylen; lecitin, natriumkarboximetylcellulosa, silikonoljor

anjoniska ytaktiva medel, såsom alkali-, speciellt natrium-, kalium- eller ammoniumstearater; kalciumstearat; trietanolaminstearat; natriumabietat; alkylsulfater, speciellt natriumlaurylsulfat och natriumetylsulfat; natriumdodekylbensensulfat; natriumdioktylsulfosuckinat; fettsyror, speciellt kopraoljaderivat,

katjoniska ytaktiva medel, såsom vattenlösliga kvaternära ammoniumsalt, som har formeln $N^+R'R''R'''R''''$, Y, där radikalerna R är kolväteradikaler, som eventuellt är hydroxylerade, och Y är en anjon av en stark syra, såsom halogenid-, sulfat- och sulfonatanjon; cetyltrimethylammoniumbromid;

aminsalter med formeln $N^+R'R''R'''$, där radikaler-
na R är kolväteradikaler, som eventuellt är hydroxylerade;
oktadekylaminhydroklorid;

icke-joniska ytaktiva medel, såsom sorbitanest-
5 rar, som eventuellt är polyoxietylenerade, speciellt pre-
paratet Polysorbate 80, alkylpolyoxietylenetrar; polyoxi-
propylerade fettalkoholer, såsom polyoxipropylen-15-
stearyleter; polyetylenglykolstearat, polyoxietylenerade
10 derivat av ricinolja, polyglycerolestrar, polyoxiety-
lenerade fettalkoholer, polyoxietylenerade fettsyror, ko-
polymerer av etylenoxid och propylenoxid,

amfoteriska ytaktiva medel, såsom substituerade
laurylderivat av betain,

eller en blandning av minst två av ovannämnda.

15 9. Lösning enligt något av patentkraven 1 - 8,
kännetecknad av att den är en oljelösning.

10 10. Användning av 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-
[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol för framställning av en lösning ap-
plicerbar direkt på hud, vilken lösning omfattar 0,1 - 2 %
20 w/v, i förhållande till den totala lösningen, 1-[2,6-Cl₂-4-
CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol och vilken är ut-
formad att frigöra 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-
5-NH₂-pyrazolen på huden och håren för erhållande av en
kontaktverkan med paraciter hos boskap och får, vilka pa-
25 raciter är speciellt fästingar, såsom Boophilus microplus,
hos boskap, och köttflugor och löss hos får.

30 11. Användning enligt patentkrav 10, känne-
tecknad av att den omfattar 0,25 - 1,5 % w/v, i förhål-
lande till den totala lösningen, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-
CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazol.

12. Användning enligt patentkrav 10, känne-
tecknad av att den omfattar 1 % w/v, i förhållande till
den totala lösningen, 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-
CF₃]-5-NH₂-pyrazol.

35 13. Användning enligt något av patentkraven 10 -
12, kännetecknad av att lösningen är utformad så, att

den per 100 kg djurets vikt kan appliceras i en mängd av 5 - 20 ml, företrädesvis 10 ml, så att den totala volymen per djur är 10 - 150 ml, företrädesvis högst 50 ml.

14. Användning enligt något av patentkraven 10 - 13,
5 kännetecknad av att 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-fenyl]-3-CN-4-[SO₂-CF₃]-5-NH₂-pyrazolen appliceras i en mängd av 0,1 - 2 mg/kg, företrädesvis 0,25 - 1,5 mg/kg, speciellt 0,1 mg/kg.

119042

119042

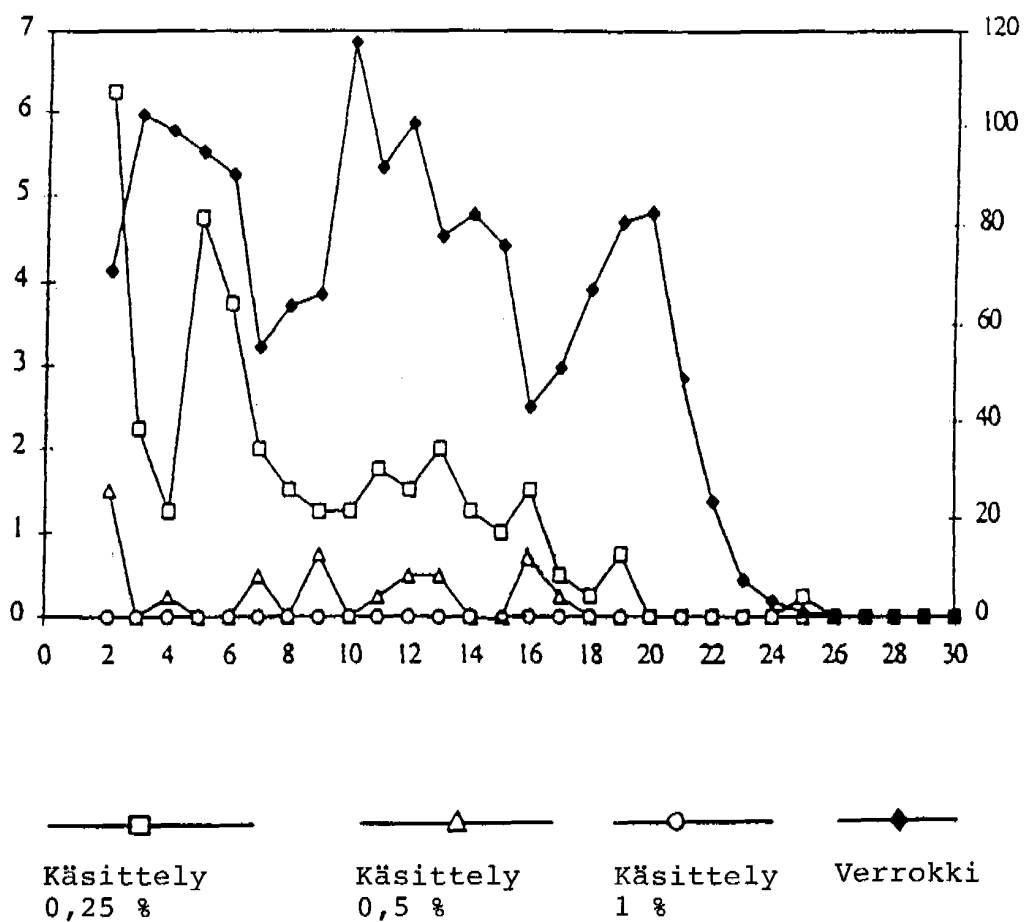


Fig.1

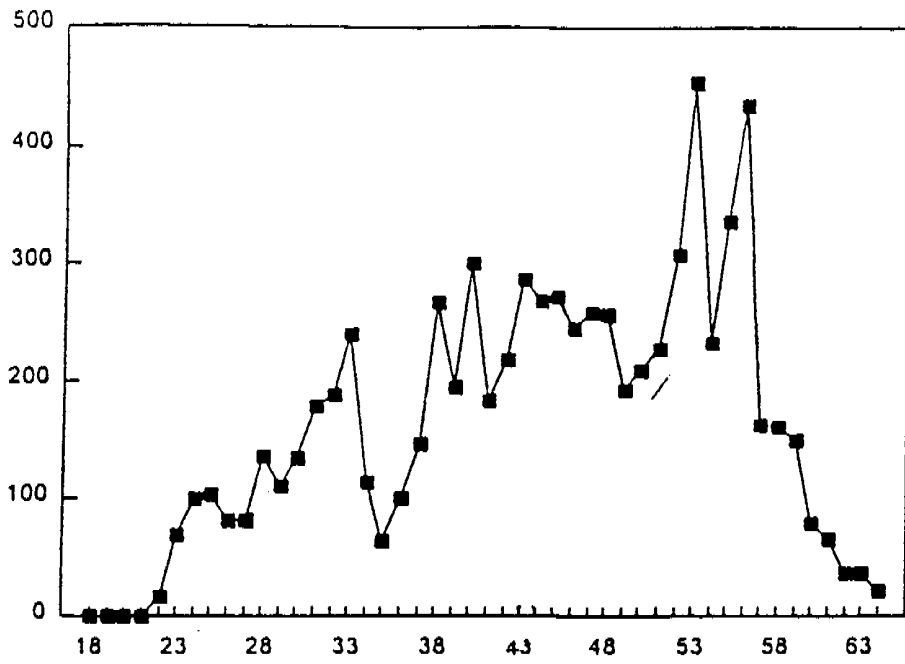


Fig. 2

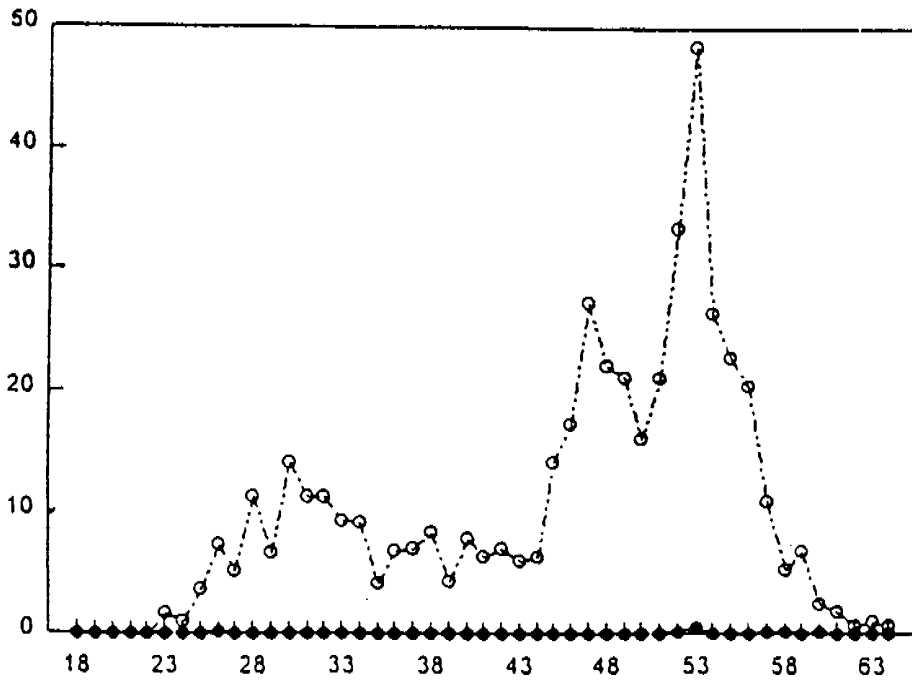


Fig. 3

5
9
4