

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 156689 B

(21) Patentansøgning nr.: 1711/82

(51) Int.Cl.⁴

A 01 N 63/02

(22) Indleveringsdag: 16 apr 1982

A 01 N 43/90

(24) Løbedag: 28 aug 1981

(41) Alm. tilgængelig: 16 apr 1982

(44) Fremlagt: 25 sep 1989

(86) International ansøgning nr.: PCT/NL81/00024

(86) International indleveringsdag: 28 aug 1981

(85) Videreførelsesdag: 16 apr 1982

(30) Prioritet: 29 aug 1980 NL 8004949

(71) Ansøger: *GIST-BROCADES NV; Wateringseweg 1; P.O. box 1; 2600 MA Delft, NL

(72) Opfinder: Daniele De Saint *Georges-Gridelet; BE, Philippe *Lebrun; BE

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde og komposition til bekæmpelse af husstøvmider ved anvendelse af natamycin

(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 2529532
Andre publikationer. "Rote Liste" (1981), præparater
nr. 20018 og nr. 20019

(57) Sammendrag:

1711-82

Opfindelsen tilvejebringer en fremgangsmåde til bekæmpelse og/eller forebyggelse af allergiske sygdomme, der skyldes husstøvmider, ved at behandle nævnte mider eller steder eller arealer, der er eller kan være befået med nævnte mider, med en effektiv mængde af natamycin.

DK 156689 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangs-
måde til bekæmpelse af husstøvmider, hvilken fremgangs-
måde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende
5 del anførte. Endvidere angår opfindelsen en komposition
til bekæmpelse af husstøvmider ejendommelig ved det i
krav 10's kendetegnende del anførte.

Allergiske sygdomme mentes længe at skyldes meget
små vegetabiliske pollen i atmosfæren. Senere blev der
10 fremsat den formodning, at disse sygdomme også kunne skyl-
des rig forekomst af svampesporer.

Uanset intensiv forskning i mange år har man ikke
tidligere haft effektive midler til bekæmpelse af aller-
giske sygdomme, navnlig de sygdomme, der skyldes husstøv-
15 mider, især dem, der forekommer i madrasstøv og lignende.

Fra Mykosen 20(3), 101-106, er det kendt, at fungi
hørende til arterne Aspergillus glaucus og Aspergillus
restrictus spiller en rolle for husstøvmidernes økologi
og for opkomsten af husstøvallergen, mens Mykosen 18(9),
20 385-392, angiver resultaterne af en undersøgelse vedrø-
rende en formodet vekselvirkning mellem Tyrophagus put-
rescentiae og nogle fungi.

En formodet vekselvirkning mellem adskillige fungi
og Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronys-
25 sinus og Euroglyphus maynei er også beskrevet, se for
eksempel Environ. Entomol. 2(1), 142-145 (1973), Oecolo-
gia (Berl) 33(3), 351-360 (1978) og Oecologia (Berl)
36(1), 81-92 (1978).

Det er endvidere kendt at ødelægge andre typer af
30 mider, der findes i landbrugsprodukter, eller at hæmme
deres udvikling ved anvendelse af blandinger af fungici-
der og/eller pesticider med forskellige molekylstrukturer,
se for eksempel de japanske patentansøgninger 79/
101.426 og 77/076.428.

35 Der har været prøvet adskillige metoder med hen-
blik på at påvirke den formodede relation mellem på den
ene side væksten af fungi i tørt husstøv og på den anden
side forekomsten og væksten af husstøvmider. For eksempel

er der i J. Med. Entomol. 8, 748 (1971) beskrevet anvendelsen af fungicidet Nipagin[®] (methyl-p-hydroxybenzoat) til 5 bekæmpelse af husstivmider og mikroorganismer, men kun under laboratoriebetingelser. Disse foreslåede metoder har imidlertid ikke hidtil ført til en egnet metode til bekæmpelse af de ovennævnte allergiske sygdomme, fordi de anvendte midler ikke var tilstrækkeligt aktive eller 10 viste en uacceptabel høj toxicitet og/eller forårsagede allergiske reaktioner.

Som et resultat af omfattende forskning og eksperimenteren er der nu overraskende fundet en egnet fremgangsmåde til bekæmpelse af husstøvmider og navnlig af 15 arter af Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae.

Det har vist sig, at disse arter lever i kombination og vekselvirkning med visse specifikke fungi, der er naturligt forekommende i husstøv og navnlig i madrasstøv. De i denne sammenhæng vigtigste fungi har vist sig 20 at være Aspergillus penicilloides, Aspergillus glaucus og Aspergillus restrictus. Blandt disse viste Aspergillus penicilloides sig at være den vigtigste faktor for væksten, overlevelsen og formeringen af husstøvmider.

25 Det har nu vist sig, at anvendelse af et særligt fungicid, natamycin, har en effektiv hæmmende virkning på væksten, udviklingen og formeringen af husstøvmider med deraf følgende betydelig formindskelse af visse allergiske sygdomme.

30 Den foreliggende opfindelse angår således en fremgangsmåde til bekæmpelse af husstøvmider, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at nævnte mider eller steder eller områder, der er befængt med nævnte mider, behandles med en effektiv mængde af natamycin.

35 Opfindelsen angår også anvendelse af natamycin til ødelæggelse af husstøvmider og hæmning af væksten af bestande af husstøvmider, navnlig arter af Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae. Ved denne anvendelse foreligger natamycinet fortrinsvis i en

komposition indeholdende en effektiv mængde af natamycin sammen med et vehikel eller en bærer.

Opfindelsen angår endvidere madrasser og sengetøj, der er behandlet med natamycin med henblik på at ødelægge husstøvmider og hæmme væksten og reproduktionen af bestande af husstøvmider.

Natamycinet anvendes til det foreliggende formål sædvanligvis i en vandig suspension. Et egnet koncentrationsområde for en sådan suspension ligger fra ca. 0,1 til ca. 30% vægt/volumen, fortrinsvis fra ca. 1 til ca. 15% vægt/volumen og navnlig fra ca. 2 til ca. 5% vægt/volumen. I visse tilfælde kan det være nyttigt, at den vandige suspension indeholder et præserverende og/eller befugtende middel. Et eksempel på et sådant middel er benzalkoniumchlorid. En anden anvendelig præserverende behandling af suspensionen er behandling med N_2O .

Ligeledes egnede er suspensioner af natamycin i et hurtigt og fuldstændigt eller praktisk taget fuldstændigt fordampende ikke-toxisk, indifferent organisk opløsningsmiddel eller en blanding af opløsningsmidler.

Andre natamycin-kompositioner, f.eks. natamycin blandet med en indifferent bærer, kan også anvendes til opfindelsens formål.

Et findelt pulver eller en suspension af natamycin, tidligere kendt som pimaricin, bliver til nævnte formål fortrinsvis sprøjtet på husstøvholdige eller -bærende overflader, for eksempel stuevægge, stuegulve eller møbler, og navnlig på madrasser, tæpper, sengeklædet eller edderdunstæpper.

Effektive mængder af natamycin til anvendelse ifølge opfindelsen har vist sig at ligge inden for området 0,5-20 vægt% baseret på vægten af det ved in vitro-laboratorieforsøg behandlede substrat. Navnlig ligger den

effektive mængde på ca. 5-10 vægt%, når behandlingen gennemføres én til otte gange og fortrinsvis tre til seks gange med mellemrum på én til fire uger og fortrinsvis
5 ca. to uger.

Antallet af behandlinger og mængden af anvendt natamycin afhænger af en række faktorer, såsom årstiden, mide-fænologi, relativ atmosfærefugtighed, temperatur, den lidendes tilstand og ændring af acaricid-aktivitet,
10 der forud er laboratorie-undersøgt. Ved for eksempel behandling af en madras, hvori husstøvmider og fungi formodedes at opholde sig, førte en dosis natamycin på ca. 0,1 til ca. 1,0 g/m², fortrinsvis ca. 0,25 g/m², idet antallet og hyppigheden af behandlinger var som ovenfor
15 nævnt, til gode resultater.

I en effektiv vandig natamycin-suspension til anvendelse ifølge opfindelsen foreligger natamycinet hensigtsmæssigt i form af mikroniseret pulver. Til denne suspension er der fortrinsvis sat et befugtningsmiddel,
20 såsom benzalkoniumchlorid. Suspensionen bliver fortrinsvis udsprøjtet ved hjælp af et egnet fremdrivningsmiddel, såsom butan, propan, carbondioxid eller et chlorfluorcarbonhydrid.

Den af opfindelsen omfattede komposition til behandling af husstøvmider og hæmning af væksten af bestandene af husstøvmider er ejendommelig ved, at den er en komposition i enhedsdosisform, der indeholder en suspension af ca. 0,5 g natamycin i ca. 15 ml vand, et fremdrivningsmiddel og eventuelt et præserverende og/eller
30 et befugtende middel. En foretrukken enhedsdosisform indeholder for eksempel 0,5 g natamycin, 0,004 g benzalkoniumchlorid, 15 ml destilleret vand og 4 g butan.

En vigtig fordel ved natamycin er, at det ikke viser nogen som helst toksiske eller allergiske reaktioner ved anvendelse ifølge opfindelsen.
35

Det skal bemærkes, at natamycin på grund af dets antifungale aktivitet er hyppigt anvendt som terapeutisk middel, for eksempel inden for gynækologi, dermatologi

logi, stomatologi, ophthalmologi, pneumonologi, pedia-
tri og urologi. Til disse formål foreligger det i farma-
ceutiske kompositioner, såsom cremer, orale tabletter
5 og 1%'s og 2,5%'s suspensioner, således som det for
eksempel fremgår af "Rote Liste", 1979, kompositioner
20020B og 20021B.

Det er kendt fra US-patentskrift nr.

3.892.850, spalte 3, tabel III, at Aspergillus niger- og
10 Aspergillus fumigatus-arter kan hæmmes af pimaricin (na-
tamycin), men der findes ingen som helst angivelse vedrø-
rende hæmning af væksten af Aspergillus-arter, der her
hovedsageligt er involveret, og navnlig ikke vedrørende
Aspergillus penicilloides. Det er endvidere kendt fra
15 tesen ifølge B.v.d. Lustgraaf, "Ecological relationships
between microorganisms and house-dust mites (Acarida:
Pyroglyphidae), Catholic University of Nijmegen, Holland,
September 1978, side 9, at Aspergillus niger- og
Aspergillus tawamari-arter har en ugunstig indvirkning
20 på mider.

Fra tysk patentansøgning nr. 25 29 532 (side 3, 4, 20 og 21) er det kendt, at det for at opnå effektiv hæmning af væksten af fungi og sporer var nødvendigt at fremstille specielle natamycin-holdige kompositioner ved hjælp af specielt valgte hjælpemidler.

Det vil derfor forstås, at fagmanden ikke ville være tilbøjelig til primært at vælge det antibiotiske stof natamycin til bekæmpelse af husstøvmider, men snarere ville vælge en anden forbindelse fra den lange række af kendte fungicider for derved at undgå de ovennævnte problemer. Endvidere kan de i ovennævnte tyske patentansøgning nr. 25 29 532 omtalte natamycin-holdige kompositioner ikke på nogen måde anvendes som sådanne til sprøjtning på f.eks. madrasser eller sengeklæder.

Det vil forstås, at de gunstige resultater, der opnås med den omhandlede fremgangsmåde, på ingen måde kunne forudses eller forventes af fagmanden. Dette fremgår navnlig ved betragtning af de oprindelige negative resultater ved behandling i laboratorieforsøg af rene, in vitro-kulturer af isolerede husstøvmider med natamycin og det temmeligt lange tidsrum, der er forløbet mellem den publicerede formodning om en vekselvirkning mellem mider og fungi og så den foreliggende opfindelse. Endvidere har natamycin ikke hidtil vist nogen hypersensibilitet, hvilket står i modsætning til andre kendte fungicider, såsom Nipagin[®], jf. Araujo-Fontaine, "Acarariens et allergie à la poussière. Essais de détermination des IgE spécifiques vis-à-vis des Acariens (D.pteronysinus et D.farinae) par la méthode des immunoabsorbants", Thesis University of Louis Pasteur, Strasbourg, 1974.

Det overraskende element ved valget af natamycin inden for den store gruppe af kendte fungicider fremgår også af det forhold, at der ved sammenligningsforsøg med natamycin og det meget benyttede fungicid nystatin vedrørende udviklingen af bestande af Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae blev konstateret en betydelig større formindskelse af de totale bestande efter behandling med natamycin end efter en lignende be-

handling med nystatin.

Endvidere viste aktiviteten af nystatin på drægtige af nævnte Dermatophagoides-arter sig at være langt mindre fremtrædende end aktiviteten af natamycin, dvs. den procentvise overleven af drægtige efter behandling med nystatin er større end efter behandling med natamycin.

Opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

10

Eksempel 1

a. Eksperimentelt.

In vitro-forsøg blev gennemført bestående i en behandlingsfølge ifølge nedenstående skema:

- 15 - 5 rækker med hver 12 replikationer (mikrokosmer) og hver med 10 hanner og 10 hunner af D. pteronyssinus (nyligt udklækkede)
- 3 inkubationstider, nemlig 2, 4 og 6 uger
- 20 1. én række (Forsøg 1) inokuleret med Aspergillus penicilloides og behandlet én gang med natamycin (10%), nemlig 4 uger efter inkubation
2. én række (Forsøg 2) inokuleret med Aspergillus penicilloides og behandlet to gange med natamycin (10%),
- 25 nemlig 2 uger og 4 uger efter inkubation
3. én række (Forsøg 3) inokuleret med Aspergillus penicilloides og behandlet tre gange med natamycin (10%), nemlig lige efter starten af inkubationen og 2 uger og 4 uger efter inkubation
- 30 4. én række (Kontrol 1) inokuleret med Aspergillus penicilloides i overskud og ikke behandlet
5. én række (Kontrol 2) ikke inokuleret og ikke behandlet. Aspergillus penicilloides er imidlertid naturligt til stede i midernes fordøjelseskanal, fordi sporer og mycelium var indført i kanalen og ikke nedbrydes
- 35 (endozoochori).

I hver af de 5 rækker blev 4 replikationer fuldstændigt talt (hanner, hunner (drægtige eller ikke), antal æg, larver og nymfer) efter 2, 4 og 6 uger.

5 b. Fremstilling af kulturmedier.

Forsøgene blev gennemført på standardiseret madrastøv, nemlig støv indsamlet på forskellige steder fra forskellige typer sengetøj. Dette skete med henblik på at opnå et gennemsnits-kulturmedium, der kan betragtes
10 som så repræsentativt som muligt for storby-husstøv.

Efter at dette medium var homogeniseret, blev støvet opdelt i 60 mikrokosmer på hver 25 mg og steriliseret i 72 timer med U.V. Effektiviteten af steriliseringen blev kontrolleret og fundet 100%.

15

c. Isolering af fungi.

Et kulturmedium blev fremstillet i en Petriskål ud fra maltagar og 64% af sukrose. Legemer af hun-acari blev derefter anbragt på dette medium og skåret åbne.
20 Acari'erne blev først steriliseret ved nedsænkning i en 1% opløsning af natriumhypochlorit i 2 til 3 minutter, skyllet med sterilt vand og tørret på sterilt filterpapir.

Efter en inkubationsperiode på 21 dage ved 25°C
25 blev der isoleret sporer af Aspergillus penicilloides.

Denne metode til dyrkning af Aspergillus penicilloides blev foretrukket frem for anvendelse af en stamme kommende fra en fungi-bank, fordi sådanne stammer kan afvige fra de vilde stammer.

30

d. Virkning af fungi.

Da Aspergillus penicilloides menes at stimulere væksten af husstøvmider, er det vigtigt at have den på kulturmediet forud for koloniseringen af substraterne
35 med Dermatophagoides pteronyssinus. Et stort antal sporer af Aspergillus penicilloides blev derfor bragt på medierne 3 dage før indføringen af miderne. De isolerede sporer blev suspenderet i 1 ml sterilt vand, og én dråbe

af denne suspension blev anbragt på hver af de 60 prøveportioner.

e. Virkning af natamycin.

5 Efter 72 timer under optimale betingelser for udvikling af xerophile fungi (temperatur 25°C, relativ fugtighed 75%) blev 2,5 mg mikroniseret natamycin indført som en vandig suspension og blandet med hvert kulturmedium. Koncentrationen af natamycin var således 10 vægt% i forhold til mikrokosmerne. Derefter blev 10 hunmider og 10 hanmider anbragt på hvert kulturmedium.

De til disse forsøg anvendte mider var forud holdt på et næringsmedium af en 1:1-blanding af menneskehudskæl og tørt gær (Saccharomyces cerevisiae) under konstante betingelser. Temperaturen holdtes ved 25°C og den relative fugtighed ved 75%.

f. Resultater.

Resultaterne fra forsøgene er vist på tegningen. Det fremgik, at der er en tydelig indvirkning på væksten på det behandlede mediums forskellige udviklingsstadier. Protonymfer var stadig fraværende efter to ugers inkubation. Dette fænomen er det samme for tritonymfer efter 4 ugers inkubation.

25 Det fremgik også af tegningen, at den procentvise reduktion af levende bestand efter 6 uger (antal levende mider i mikrokosmerne behandlet tre gange/antal levende mider efter 6 uger i kontrolprøverne) er 90% og 98% sammenlignet med henholdsvis Kontrol 1 og Kontrol 2.

30 Overlevelsestiden for voksne Dermatophagoides pteronyssinus ændredes også kraftigt. For alle stadier var udviklingen af dødelighed nøje forbundet med den foreskrevne behandlingsfølge.

Endvidere var frugtbarheden og dermed reproduktionsevnen formindsket. Antallet af æg og antallet af drægtige hunner var mindre i replikationerne behandlet med natamycin end for de ubehandlede.

Eksempel 2

Der blev foretaget en sammenligning af virkningerne af natamycin og af det velkendte fungicid nystatin på væksten af to arter af husstøvmider, Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae.

Forsøgsbetingelser.

Temperatur 25°C, relativ fugtighed 75%.

Tre behandlinger med 2,5 mg af hver af henholdsvis natamycin og nystatin efter 0, 2 og 4 uger. Fungicidet indførtes som en vandig suspension (dryppet med en pipette på mikrokosmerne og blandet).

Mikrokosmer på 25 mg husstøv (koncentration af natamycin: 10 vægt%) + inokulering med Aspergillus penicilloides + 10 par af Dermatophagoides (nyligt udklækket).

Resultaterne er samlet i nedenstående Tabel A.

Tabel A

Sammenligning af virkninger af natamycin og nystatin på Dermatophagoides pteronyssinus og Dermatophagoides farinae.

D. pteronyssinus

	Behandlet med		Kontrol
	natamycin	nystatin	
X levende *	18	47	503
X døde *	29	44	8
% dødelighed	62	47	2
% drægtige hunner	0	12,5	59
% reduktion af bestand	96	90	-

*Gennemsnit af 4 replikationer (mikrokosmer): bedømmelse efter 6 uger (antal af æg + larver + nymfer + voksne).

D. farinae

	Behandlet med natamycin nystatin		Kontrol	
5	X levende *	39	118	787
	X døde *	46	97	25
	% dødelighed	54	45	3
10	% drægtige hunner	0	20	61
	% reduktion af bestand	95	85	-

*Gennemsnit af 4 replikationer (mikrokosmer):
 15 bedømmelse efter 6 uger (antal af æg + larver
 + nymfer + voksne).

Det fremgår af tabellen, at virkningen af natamycin på reduktionen af bestandene af både D. pteronyssinus
 20 og D. farinae er meget høj (>95%) og betydeligt bedre end
 virkningen af nystatin.

Natamycinets overlegenhed sammenlignet med nystatin fremgår endnu tydeligere af blokeringen af reproduktion (jf. tabellen: procenten af drægtige er nul for
 25 begge arter sammenlignet med 12,5 og 20% med nystatin).

Eksempel 3

En sammenligning blev foretaget vedrørende virkningerne af henholdsvis vand, natamycin, Sephadex[®] og talkum på
 30 pulveriseringen af æggene af Dermatophagoides pteronyssinus. Nævnte midler blev sprøjtet på æggene inden for 12
 timer efter lægning. Sprøjtetiden var 5 sekunder. Hunniderne blev fjernet for at udelukke virkninger, der kunne
 indvirke på forsøget. Af samme grund blev de udklækkede
 35 æg først talt efter 30 dage (udviklingen af et normalt
 æg under optimale betingelser varer 6 dage).

Resultaterne (in triplo) er samlet i følgende
 Tabel B.

Tabel B

	Antal af be- handlede æg	Antal af ud- klækkede æg	% udklækkede (gennemsnit)
5	89 115 98	89 113 97	99,1
10	107 103 91	0 0 0	0
	94 119 85	91 113 84	96,6
15	83 94 108	54 77 69	70,2

Det fremgår, at ingen af æggene udvikledes efter
behandling med natamycin.

20

Eksempel 4

Et klinisk forsøg blev gennemført med fem patienter, der havde allergi over for husstøv. Disse patienter udviklede en astmapatologi.

25

Der anvendtes følgende teknik. En suspension af 1 g mikroniseret natamycin i 10 ml vand blev sprøjtet på oversiden af en madras, på begge sider af en hovedpude og, om til stede, på begge sider af en hovedpølle. Den opnåede koncentration var således ca. 0,5 g/m².

30

Efter tørring i luften i ca. 1 time blev madrassen og hovedpuden dækket med henholdsvis et lagen og et pudebetræk.

35

Behandlingen blev gentaget hver 4 uger i 4 til 6 måneder (i almindelighed fra slutningen af april til begyndelsen af november).

Forud for hver bestækning foretoges en indsamling af en støvprøve fra madrassen og puden ved at anvende en lille støvsuger i 4 til 5 minutter, hvorved vandtes ca.

1 til 2 g madrasstøv.

I hvert af tilfældene blev der foretaget sammenligningsforsøg ved at indsamle støvprøver fra en madras og en pude fra en seng anbragt i samme rum, men ikke behandlet med natamycin. Prøverne blev nedsænket i 96% alkohol for at fiksure levende bestande (jf. Acarologia 17, 693-708 (1976)). En fraktion på ca. 10 ml af suspenderet støv blev hver gang talt integralt. Da vægtene af prøverne var forskellige, blev tællingerne korrigeret og ekstrapoleret til en standard-støvprøve på 500 mg.

Det fremgår af resultaterne, at bekæmpelsesmetoden var meget effektiv i alle undersøgte perioder, idet bestandene af husstøvmider fra sengetøjet behandlet med natamycin var betydeligt formindsket, mens de ikke-behandlede bestande formeredes.

Samtidigt indtrådte der en betydelig forbedring af tilstanden af alle patienter, der var i kontakt med og sov på de behandlede madrasser og sengeklæder.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til bekæmpelse af husstøvmider, k e n d e t e g n e t ved, at nævnte mider eller steder eller områder, der er befængt med nævnte mider, behandles med en effektiv mængde af natamycin.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at natamycinet sprøjtes som en vandig suspension.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at natamycinet doseres i en mængde på ca. 0,1 til $1,0 \text{ g/m}^2$, fortrinsvis ca. $0,25 \text{ g/m}^2$ af den overflade, der behandles.

4. Anvendelse af natamycin til ødelæggelse af husstøvmider og hæmning af væksten af bestande af husstøvmider.

5. Anvendelse af natamycin ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at natamycinet foreligger i en komposition indeholdende en effektiv mængde af natamycin sammen med et vehikel eller en bærer.

6. Anvendelse af natamycin ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at natamycinet anvendes i en vandig suspension.

7. Anvendelse af natamycin ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at natamycinet foreligger i form af mikroniseret pulver.

8. Anvendelse af natamycin ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at den vandige suspension indeholder et præserverende og/eller et befugtende middel.

9. Anvendelse af natamycin ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at koncentrationen af natamycin ligger fra ca. 0,1 til ca. 30% vægt/volumen, fortrinsvis fra ca. 1 til ca. 15% vægt/volumen og navnlig fra ca. 2 til ca. 5% vægt/volumen.

10. Komposition til ødelæggelse af husstøvmider og hæmning af væksten af bestande af husstøvmider k e n d e t e g n e t ved, at den er i enhedsdosisform, der indeholder en suspension af ca. 0,5 g natamycin i

ca. 15 ml vand, et fremdrivningsmiddel og eventuelt et præserverende og/eller et befugtende middel.

11. Madrasser og sengetøj, k e n d e t e g n e t ved, at de er behandlet med natamycin for at ødelægge husstøvmider og æg og hæmme væksten og reproduktionen af bestande af husstøvmider.

