



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **332114**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A01N 53/00 (2006.01)

A01N 37/34 (2006.01)

A01N 37/38 (2006.01)

A01N 31/14 (2006.01)

A01N 55/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053811	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.01.05 PCT/EP2004/00017
(22)	Inng.dag	2005.08.12	(85)	Videreføringsdag	2005.08.12
(24)	Løpedag	2004.01.05	(30)	Prioritet	2003.01.17, DE, 10301906
(41)	Alm.tilgj	2005.08.12			
(45)	Meddelt	2012.06.25			
(73)	Innehaver	Bayer Animal Health GmbH, DE-51368 LEVERKUSEN, Tyskland Norbert Mencke, Grundermühle 2, DE-51381 LEVERKUSEN, Tyskland Andreas Turberg, Sinterstrasse 86, DE-42781 HAAN, Tyskland Dorothee Stanneck, Sonnenstrasse 20, DE-42655 SOLINGEN, Tyskland Hans Dautel, Haderslebener Strasse 9, DE-12613 BERLIN, Tyskland			
(72)	Oppfinner				
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Anvendelse av et pyretroid eller pyretrin samt fremgangsmåte for frastøtning av artropoder fra varmblodige species.			
(56)	Anførte publikasjoner	JP 2001139403 A, ZECK, E. H., Investigations on the green vegetable bug (Nezara viridula Linn.), Agricultural gazette of N.S.W., 1. Sept 1933., WO 0228186 A, WO 0230201 A, WO 0230202 A			
(57)	Sammendrag				

Det er beskrevet anvendelse av en artropod-frastøtende komponent fra pyrefroid/pyretrinklassen i kombinasjon med en agonist av de nikotinerge acetylkolinreseptorene av artropoder for frastøtning av artropoder, fortrinnsvis på dyr, på en effektiv og varig måte.

Foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelsen av en artropod-frastøtende komponent fra pyretroid/pyretrinklassen i kombinasjon med en agonist av de nikotinerge acetylkolinreseptorene for artropoder for å frastøte artropoder på varmblodige dyrearter, på en effektiv og varig måte. Oppfinnelsen vedrører videre en fremgangsmåte for
 5 frastøtning av artropoder fra varmblodige species.

Anvendelsen av tropiske formuleringer omfattende permetrin, (3-fenoksyfenyl) metyl 3-(2,2-dikloretenyl)-2,2-dimetylcyklopropankarboksylat, (CAS Nr. [52645-53-1] for å kontrollere parasittiske insekter på dyr er kjent (kfr. for eksempel WO 95/17 090, JP-07
 10 247 203, EP-A-567 368, EP-A-461 962, US-5 236 954 og US-5 074 252).

Agonister av nikotinerge acetylkolinreseptorer av insekter er kjent, for eksempel fra de europeiske utlegningsskriftene nr. 464 830, 428 941, 425 978, 386 565, 383 091, 375 907, 364 844, 315 826, 259 738, 254 859, 235 725, 212 600, 192 060, 163 855, 154
 15 178, 136 636, 303 570, 302 833, 306 696, 189 972, 455 000, 135 956, 471 372, 303 389; tyske utlegningsskrifter nr. 3 639 877, 3 712 307; japanske utlegningsskrifter nr. 03 220 176, 02 207 083, 63 307 857, 63 287 764, 03 246 283, 04 9371, 03 279 359, 03 255 072; US patenter nr. 5 034 524, 4 948 798, 4 918 086, 5 039 686, 5 034 404; PCT søknader nr. WO 91/17 659, 92/4965; fransk søknad nr. 2 611 114; brasiliansk søknad
 20 nr. 88 03 621. Anvendelsen av "spot-on" formuleringer inneholdende agonister eller antagonister av nikotinerge acetylkolinreseptorer av insekter for å kontrollere parasittiske insekter på dyr er likeledes kjent (se for eksempel WO 98/27 817, EP-A-682 869 og EP 0 976 328).

Kombinasjoner av permetrin med agonister eller antagonister av de nikotinerge acetylkolinreseptorene av insekter for å bekjempe parasitter har også vært beskrevet innenfor kjent teknikk, kfr. for eksempel CN-1 245 637, WO 00/54 591, US-6 080 796, EP-A-981 955, US-6 033 731, JP-07 089 803). Den artropod-avstøtende aktiviteten av type I pyretroider ble først beskrevet i US-4 178 384 (Pyrethroid insect repellent.
 30 Ensing, Kenneth J., 1979, US 4178384), Matthewson et al. (1981, "Screening techniques for the evaluation of chemicals with activity as tick repellents." Matthewson, Michael D.: Hughes Graham; Macpherson, Ian S.; Bernard, Colette P., Pesticide Science, 12(4), 455-62) og Shemanchuk (1981, "Repellent action of permethrin, cypermethrin, and resmethrin against black flies (Simulium species) attacking cattle." Shemanchuk, Joseph A., Pesticide Science, 12(4), 412-16) beskriver
 35 frastøtningsaktiviteten av type I og type II pyretroider mot henholdsvis flått og lopper.

Ulempen ved spot-on formuleringer, for eksempel permetrin-baserte spot-on formuleringer er deres lave aktivitet mot lopper, mygg og fluer.

Som regel har spot-on formuleringer basert på agonister og antagonist av de
5 nikotinerge acetylkolinreseptorene (se for eksempel WO 96/17520) god aktivitet mot insekter. Imidlertid er deres ulempe at de er i det vesentlige ineffektive mot flått, og viser ingen flått-frastøtende aktivitet.

Dette er grunnen til at flere behandlinger av dyrene med forskjellige formuleringer har
10 vært påkrevet frem til i dag for vellykket kontroll av flått og lopper og for å frastøte mygg og fluer. Av økologiske og økonomiske grunner er det ønskelig å erstatte disse formuleringene med andre som er godt tolerert av huden, som er toksikologisk akseptable og som videre utmerker seg ved langvarig god virkning på minst tre til fire uker, spesielt mot flått, lopper, mygg og fluer, ved lavt påføringsvolum (for eksempel
15 0,1 ml/1,0 kg [kroppsvikt av dyret som skal behandles]). Videre bør en slik formulering være tilstrekkelig langtidsstabil i alle klimaer, vanligvis minst tre år for eksempel i tilfellet konvensjonelle spot-on rør.

WO 02/087338 beskriver tilveiebringelse av en dermatologisk og miljømessig
20 akseptabel, brukervennlig formulering for dermal anvendelse omfattende permetrin og agonister eller antagonist av de nikotinerge acetylkolinreseptorene for insekter som er aktive mot parasittiske insekter, spesielt mot flått og lopper.

Overraskende er det nå funnet at preparater som inneholder aktive forbindelser i form
25 av pyretroid eller pyretrin i kombinasjon med en agonist av de nikotinerge acetylkolinreseptorene av artropoder har meget gode frastøtende egenskaper mot artropoder så som for eksempel flått, mygg og fluer, som overskrider den frastøtende virkningen av formuleringer inneholdende pyretroid/pyretrin alene. Dette vedrører de relative kontakttidene av ektoparasittene med dyret som behandles. Som det fremgår fra
30 sammenlignende in vitro undersøkelser kan denne effekten ikke tilskrives formuleringen.

Følgelig forhindrer en slik kombinasjonsformulering av typen beskrevet i større detalj
nedenfor overraskende, og også meget effektivt, akutt angrep og følgelig den potensielle
35 overføringen av patogener ved artropoder, spesielt flått, mygg og sugende fluer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører

1. Anvendelsen av pyretroid eller pyretrin i kombinasjon med en agonist av de nikotinerge acetylkolinreseptorene av artropoder for frastøtning av artropoder på varmblodige dyrearter.
2. Anvendelse ifølge punkt 1, hvor pyretroidet er valgt fra følgende grupper:
 - I. Type I pyretroider
 - II. Type II pyretroider
 - III. Ikke-ester pyretroider
 - IV. Naturlige pyretriner
3. Anvendelse under punkt 1, hvor nikotinagonisten er valgt blant følgende grupper:
 - V. Neonikotinoider
 - VI. Nitiazin
 - VII. Spinosyner
4. Anvendelse under punkt 1 for frastøtning av flått, lopper, mygg og/eller fluer på varmblodige species.
5. En fremgangsmåte for frastøtning av artropoder fra varmblodige species der et pyretroid eller pyretrin i kombinasjon med en nikotinagonist påføres topisk på det varmblodige dyret.

Preparatene som anvendes ifølge oppfinnelsen er fortrinnsvis flytende og egnede for dermal påføring, spesielt som det som er kjent som pour-on eller spot-on formuleringer. Andre påføringsformer er mulige (se nedenfor).

De inneholder vanligvis pyretroidet eller pyretrinet i følgende mengder:

- I. Type I pyretroider, så som for eksempel permetrin: 15 – 75 vekt-%, fortrinnsvis 33 – 55 vekt-%.
- II. Type II pyretroider, så som for eksempel cypermetrin: 1 – 20 vekt-%, fortrinnsvis 5 – 15 vekt-%.

III. Ikke-ester pyretroider, så som for eksempel etofenproks, silafluofen: 15 – 75 vekt-%, fortrinnsvis 40 – 60 vekt-%.

IV. Naturlige pyretriner, så som for eksempel pyretrin I, jasmolin I, cinnerin I,
5 pyretrin II, jasmolin II, cinnerin II: 25 – 75 %, fortrinnsvis 30 – 50 vekt-%.

Preparatene som kan anvendes i henhold til oppfinnelsen inneholder en aktiv forbindelse fra klassen av nikotinagonister V-VII i følgende mengder:

10 V. Neonikotinoider: 1 – 25 vekt-%, fortrinnsvis 5 – 15 vekt-%. Eksempler som kan nevnes er: imidakloprid, tiakloprid, klotianidin, nitenpyram, dinotefuran, tiametoksam.

VI. Nitiazin 20 – 40 vekt-%, fortrinnsvis 25 – 35 vekt-%.

15

VII. Spinosyer: 1 – 25 vekt-%, fortrinnsvis 5 – 15 vekt-%. Eksempler som kan nevnes er: spinosad, butyl-spinosad.

20 Videre inneholder preparatene som kan anvendes i henhold til oppfinnelsen generelt konvensjonelle oppløsningsmidler og spredningsmidler og, om aktuelt, konvensjonelle hjelpestoffer.

Vektprosentene refererer til samlet vekt.

25 Klassifiseringen av pyretroider/pyretriner som type I pyretroider, type II pyretroider, ikke-ester pyretroider og naturlige pyretriner er angitt i detalj i Encyclopedic Reference of Parasitology 2nd ed., Disease, Treatment, Therapy, (H. Mehlhorn ed.), 2001, s 91-96 som er uttrykkelig innbefattet heri som henvisning.

30 Eksempler på type I pyretroider er alletrin, bioalletrin, permetrin, fenotrin, resmetrin, tetrametrin.

Eksempler på type II pyretroider er: alfa-cypermethrin, cyflutrin, cyhalotrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerat, flucytrinat, flumethrin, tau-fluvalinat.

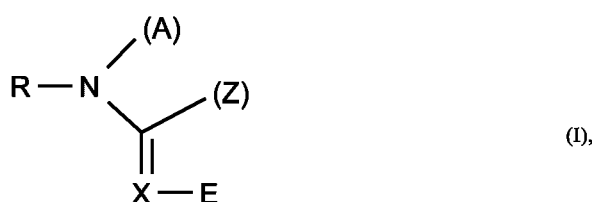
35

Eksempler på ikke-ester pyretroider er for eksempel etofenproks, silafluofen.

Eksempler på naturlige pyretriner er pyretrin I, pyretrin II, cinerin I, cinerin II, jasmolin I, jasmolin II.

Agonister av de nikotinerge acetylkolinreseptorene av insekter som fortrinnsvis kan
5 nevnes er neonikotinoider.

Neonikotionider forstås i betydningen spesielt forbindelser av formel (I),



10 hvori:

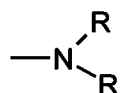
R betyr hydrogen, eventuelt substituerte rester fra gruppen acyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl eller heterocyklylalkyl:

15 A betyr en monofunksjonell gruppe fra serien hydrogen, acyl, alkyl, aryl eller en bifunksjonell gruppe som er bundet til resten Z;

E betyr en elektron-tiltrekkende rest:

20 X betyr restene $-\text{CH}=\text{}$ eller $=\text{N}-$, idet det er mulig for resten $-\text{CH}=\text{}$ å være bundet til resten Z i stedet for til et H atom;

Z betyr en monofunksjonell gruppe fra serien alkyl, $-\text{O}-\text{R}$, $-\text{S}-\text{R}$,



25

hvor

R betyr like eller forskjellige rester og har den ovenfor angitte betydningen,

30

eller Z betyr en bifunksjonell gruppe som er bundet til resten A eller resten X.

Spesielt foretrukket er forbindelser av formel (I), hvori restene har følgende betydninger:

- 5 R betyr hydrogen og eventuelt substituerte rester fra rekken acyl, alkyl, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, heterocyklylalkyl.

Acylrester som kan nevnes er formyl, (C₁₋₈-alkyl)-karbonyl, (C₆₋₁₀-aryl)-karbonyl, (C₁₋₈-alkyl)-sulfonyl, (C₆₋₁₀-aryl)-sulfonyl, (C₁₋₈-alkyl)-(C₆₋₁₀-aryl)-fosforyl, hvorav alle i sin tur kan være substituerte.

10

Alkylrester som kan nevnes er C₁₋₁₀-alkyl, spesielt C₁₋₄-alkyl, nærmere bestemt metyl, etyl, i-propyl, sek- eller t-butyl, som alle i sin tur kan være substituerte.

15

Aryl er spesielt C₆₋₁₀-aryl, hvorav eksempler som kan nevnes er fenyl, naftyl, spesielt fenyl.

Aralkyl er spesielt (C₆₋₁₀-aryl)-(C₁₋₄-alkyl), hvorav eksempler som kan nevnes er fenylmetyl, fenetyl.

20

Heteroarylrester som kan nevnes er heteroarylrester inneholdende opp til 10 ringatomer og N, O, S spesielt N, som heteroatomer. Følgende kan spesifikt nevnes: tienyl, furyl, tiazolyl, imidazolyl, pyridyl, benzotiazolyl.

25

Heteroarylalkyl er spesielt heteroaryl-(C₁₋₄-alkyl), hvor heteroaryl er som definert ovenfor. Eksempler som kan nevnes er heteroarylmetyl, heteroaryletyl inneholdende opp til 6 ringatomer og N, O, S, spesielt N, som heteroatomer.

30

Heterocyklyl er spesielt en umettet, men ikke-aromatisk, eller mettet heterocyklus inneholdende opp til 6 ringatomer og inneholdende opp til 3 heteroatomer valgt blant N, O, S, for eksempel tetrahydrofuryl.

Heterocyklylalkyl er spesielt heterocyklyl-C₁₋₂-alkyl, for eksempel: tetrahydrofuranyletylet og tetrahydrofuranyletylet.

35

Substituenten som kan nevnes eksempelvis og fortrinnsvis er:

alkyl inneholdende fortrinnsvis 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer, så som metyl, etyl, n- og i-propyl og n-, i- og t-butyl; alkoksy inneholdende fortrinnsvis 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer så som metoksy, etoksy, n- og i-propyloksy og n-, i- og t-butyl; alkyltio inneholdende fortrinnsvis 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer så som metyltio, etyltio, n- og i-propyltio og n-, i- og t-butyltio, halogenalkyl inneholdende fortrinnsvis 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer og fortrinnsvis 1 til 5, spesielt 1 til 3 halogenatomer, hvor halogenatomene er like eller forskjellige og halogenatomene er fortrinnsvis fluor, klor eller brom, spesielt fluor, så som trifluormetyl; hydroksyl; halogen, fortrinnsvis fluor, klor, brom og jod, spesielt fluor, klor og brom; cyano; nitro; amino; monoalkyl- og dialkylamino inneholdende fortrinnsvis 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer per alkylgruppe, så som metylamino, metyl-etyl-amino, n- og i-propylamino og metyl-n-butylamino; karboksyl; karbalkoksy inneholdende fortrinnsvis 2 til 4, spesielt 2 eller 3 karbonatomer, så som karbometoksy og karboetoksy; sulfo (-SO₃H); alkylsulfonyl inneholdende fortrinnsvis 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer så som metylsulfonyl og etylsulfonyl; arylsulfonyl inneholdende fortrinnsvis 6 eller 10 arylkarbonatomer, så som fenylsulfonyl og heteroaryl-amino og heteroarylalkylamino så som klorpyridylamin og klorpyridylmetylamino.

A betyr spesielt foretrukket hydrogen og eventuelt substituerte rester fra rekken acyl, alkyl, aryl, fortrinnsvis med betydningene angitt for R. A betyr videre en bifunksjonell gruppe. En rest som kan nevnes er eventuelt substituert alkylen inneholdende 1-4, spesielt 1-2 C-atomer, hvor de nevnte substituentene kan være substituentene angitt ovenfor og hvor alkylengruppene kan avbrytes med heteroatomer fra rekken N, O, S.

25

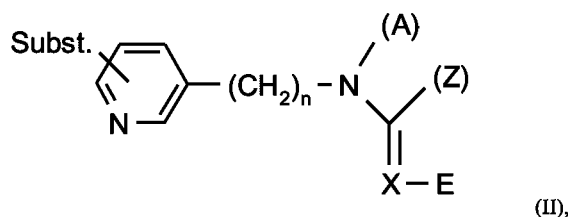
A og Z kan sammen med atomene som de er bundet til danne en mettet eller umettet heterocyklisk ring. Den heterocykliske ringen kan inneholde 1 eller 2 ytterligere, like eller forskjellige heteroatomer og/eller heterogrupper. Heteroatomer er fortrinnsvis oksygen, svovel eller nitrogen og heterogrupper er fortrinnsvis N-alkylgrupper, hvor alkyl for N-alkylgruppen fortrinnsvis inneholder 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer. Alkylrester som kan nevnes er metyl, etyl, n- og i-propyl og n-, i- og t-butyl. Den heterocykliske ringen inneholder 5 til 7, fortrinnsvis 5 eller 6 ringelementer.

35

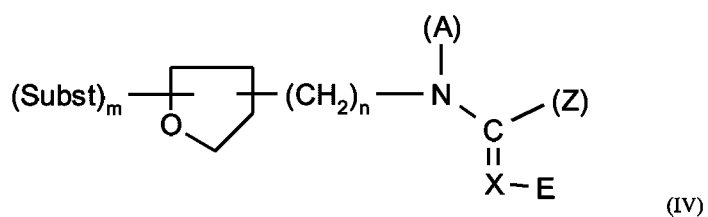
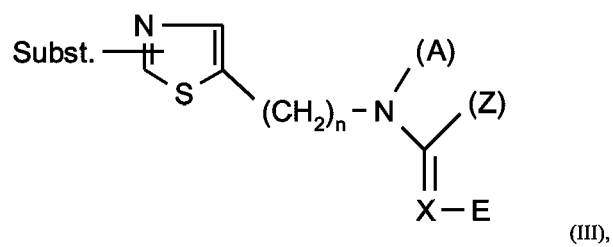
Eksempler på den heterocykliske ringen som kan nevnes er pyrrolidin, piperidin, piperazin, heksametylenimin, heksahydro-1,3,5-triazin, morfolin og oksadiazin, hvorav alle eventuelt kan være substituerte, fortrinnsvis med metyl.

- E betyr en elektron-tiltrekkende rest, idet rester som kan nevnes spesielt er NO₂, CN, halogenalkylkarbonyl, så som halogen-C₁₋₄-alkylkarbonyl inneholdende 1 til 9 halogenatomer, spesielt COCF₃, og C₁₋₄-alkylsulfonyl og halogen-C₁₋₄-alkylsulfonyl inneholdende 1 til 9 halogenatomer, spesielt SO₂CF₃.
- X betyr -CH= eller -N=
- Z betyr eventuelt substituerte rester alkyl, -OR, -SR, -NRR, hvor R og substituentene fortrinnsvis har de ovenfor angitte betydningene.
- Z kan ikke bare danne den ovenfor nevnte ringen, men kan sammen med atomet som den er bundet til og resten $\begin{array}{c} | \\ =\text{C} - \end{array}$
- istedenfor X danne en mettet eller umettet heterocyklisk ring. Den heterocykliske ringen kan inneholde 1 eller 2 ytterligere, like eller forskjellige, heteroatomer og/eller like eller forskjellige heterogrupper. Heteroatomer er fortrinnsvis oksygen, svovel eller nitrogen og heterogrupper er fortrinnsvis N-alkylrester, hvor alkyl- eller N-alkylgruppen fortrinnsvis inneholder 1 til 4, spesielt 1 eller 2 karbonatomer. Alkylrester som kan nevnes er metyl, etyl, n- og i-propyl og n-, i- og t-butyl. Den heterocykliske ringen inneholder 5 til 7, fortrinnsvis 5 eller 6 ringeleementer.
- Eksempler på den heterocykliske ringen som kan nevnes er pyrrolidon, piperidin, piperazin, heksametylenimin, morfolin og n-metylpiperazin.

Forbindelser som kan nevnes som forbindelser som meget spesielt foretrukket kan anvendes i henhold til oppfinnelsen er de av generelle formler (II), (III) og (IV):



9



hvor

5

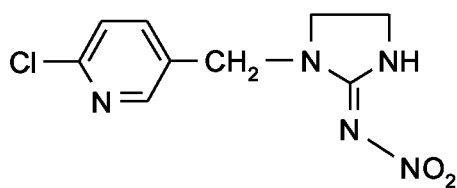
n betyder 1 eller 2,

m betyder 0, 1 eller 2,

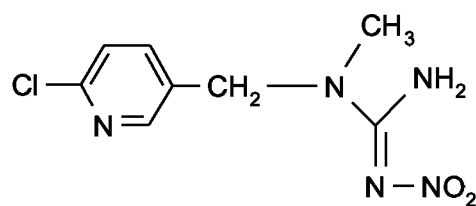
10 Subst. betyder en af de ovenfor nevnte substituentene, specielt halogen, meget specielt klor,

A, Z, X og E har de ovenfor angitte betydningene.

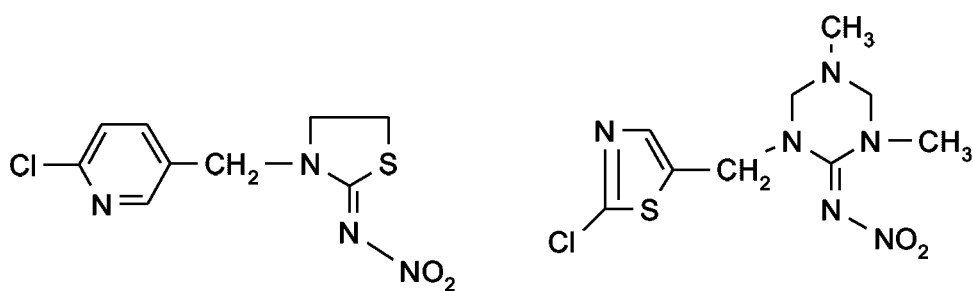
15 Følgende forbindelser kan nevnes specifikt:



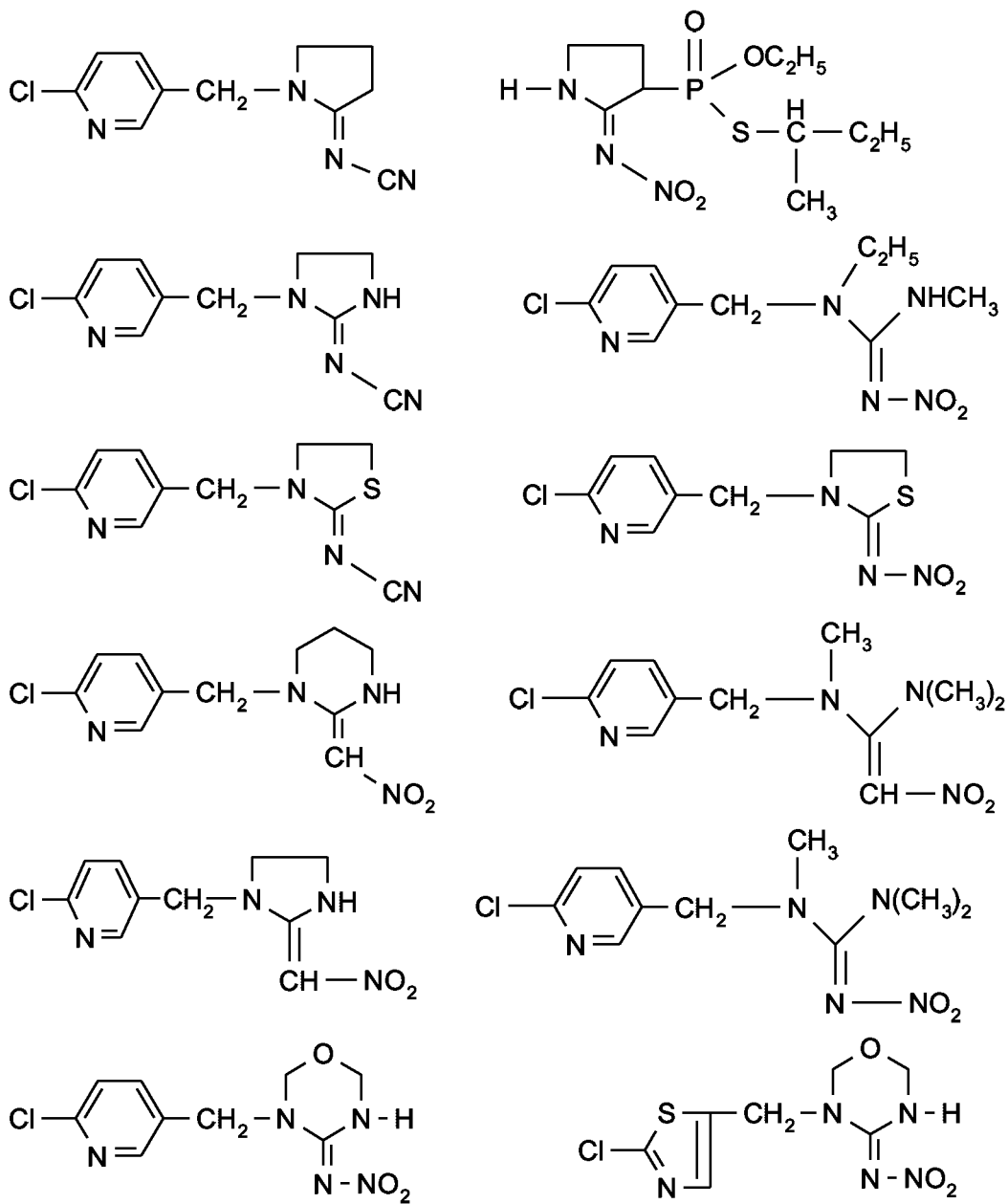
imidakloprid



10

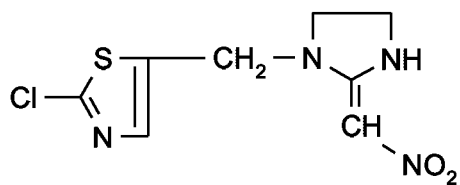
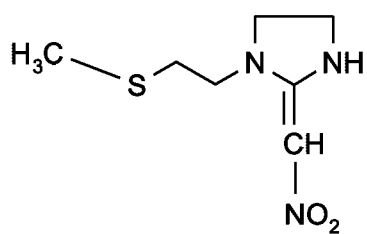
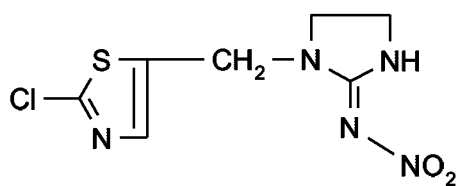
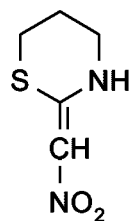
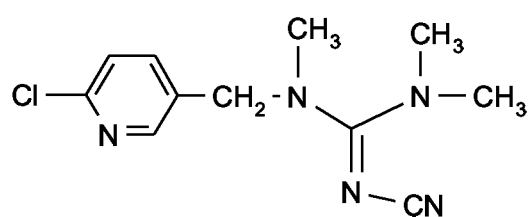
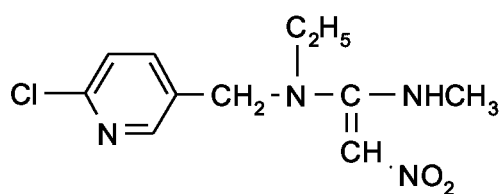
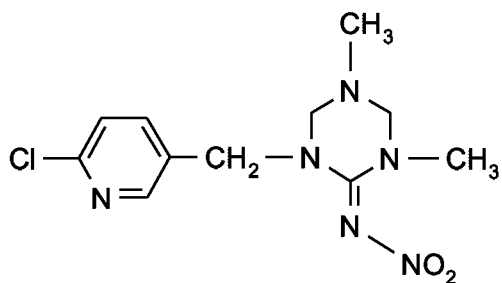
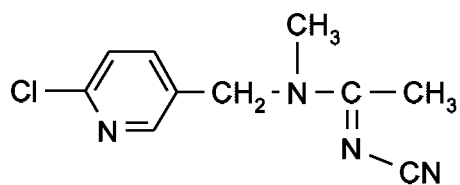
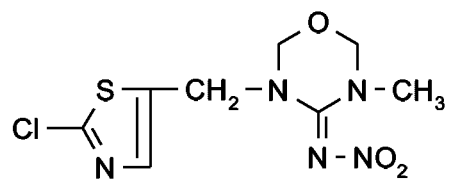
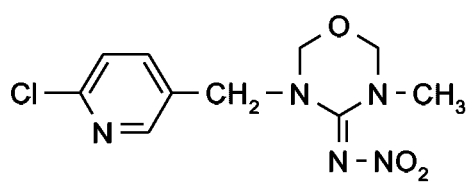


AKD 1022

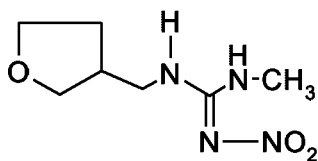
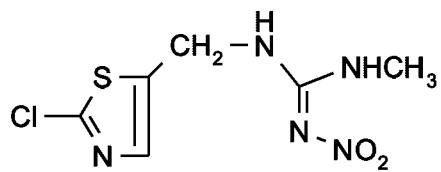


5

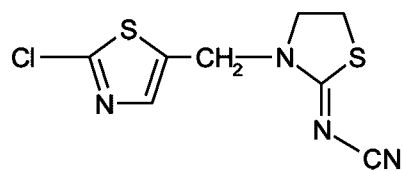
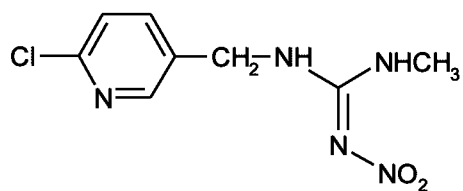
11



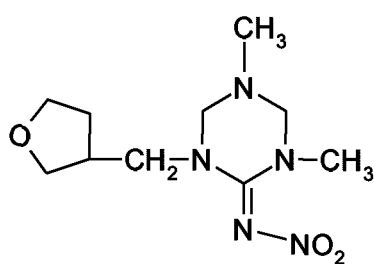
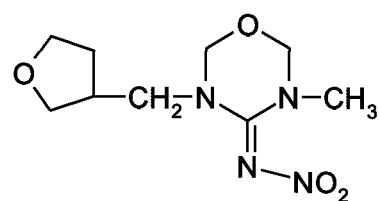
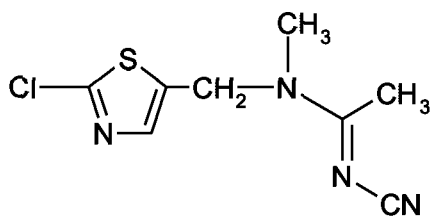
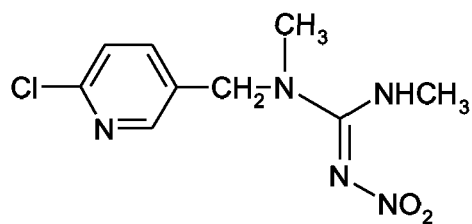
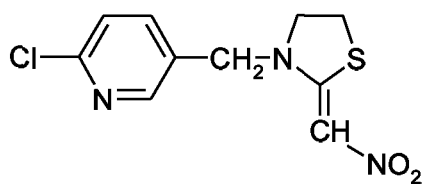
5



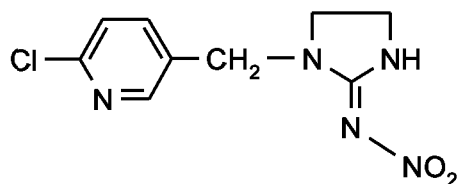
Ti435



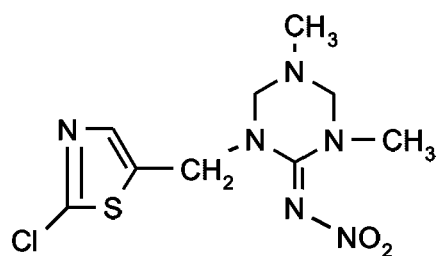
12



5 De følgende spesielt foretrukne forbindelsene kan nevnes individuelt:

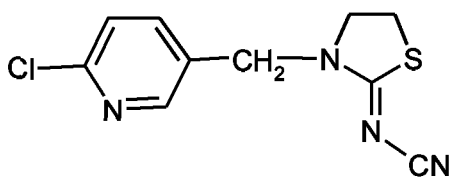


imidakloprid

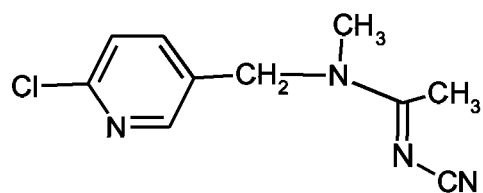


AKD 1022

10

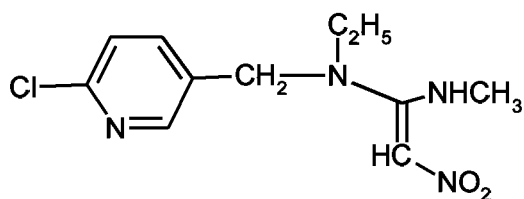


tiakloprid

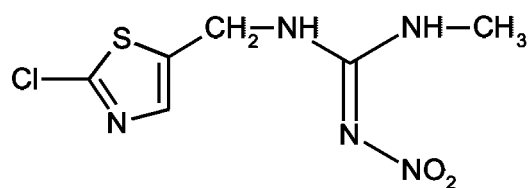


acetamiprid

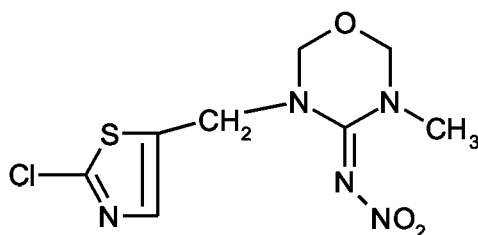
13



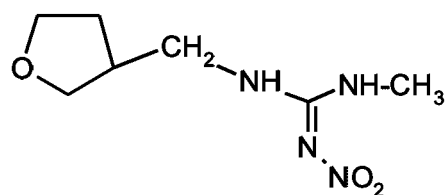
nitenpyram



klotianidin



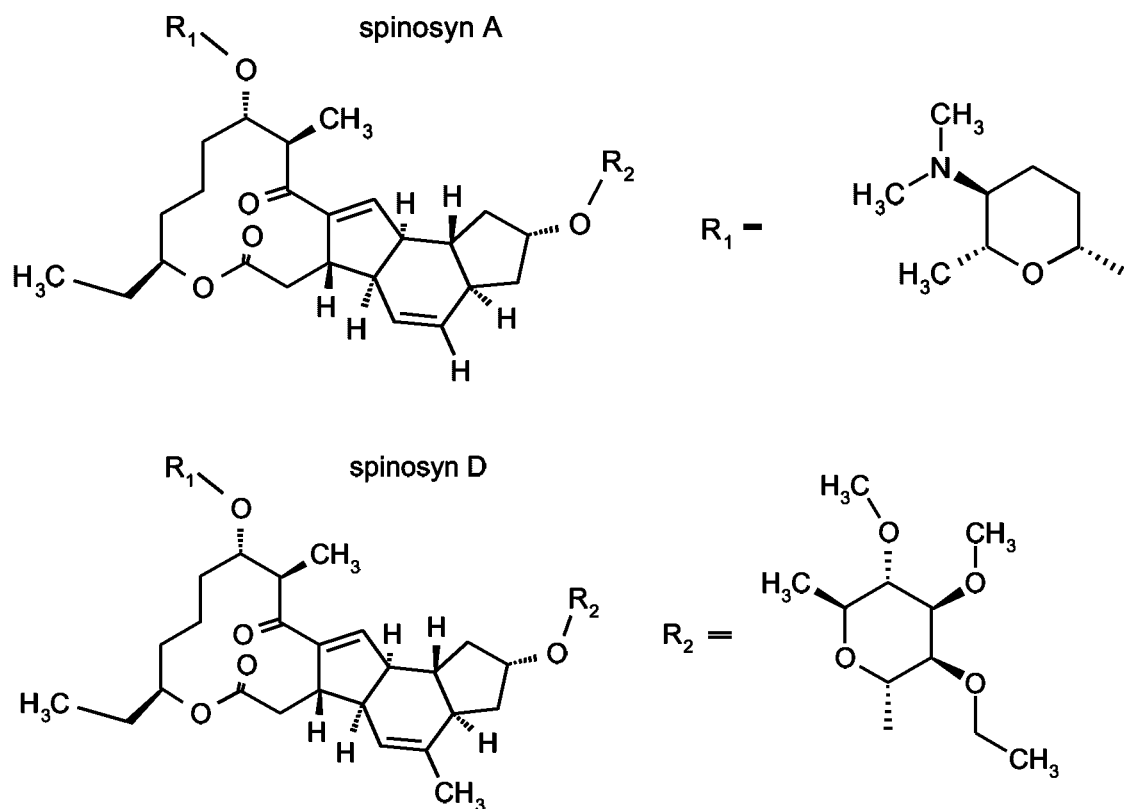
thiametoksam (diakloden)



dinotefuran

- 5 I tillegg til nikotinagonister fra neonicotinoidgruppen kan andre nikotinagonister også anvendes i henhold til oppfinnelsen.

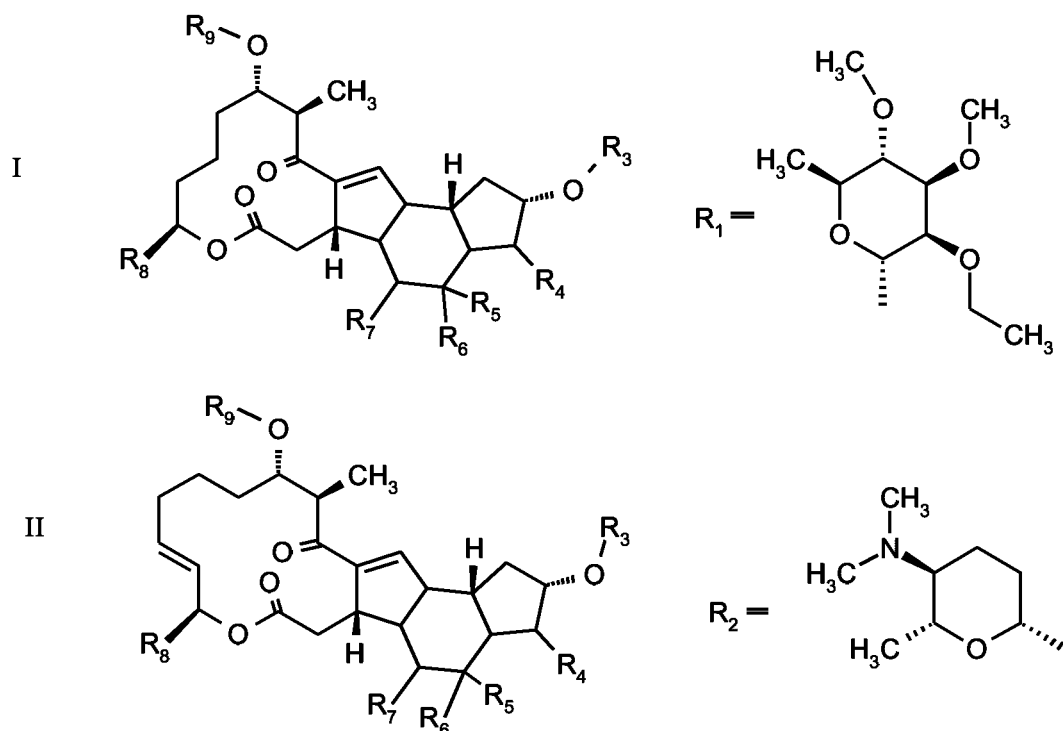
Eksempler som kan nevnes i denne forbindelse er forbindelser fra spinosyngruppen, spesielt spinosyn A og D



som beskrevet i Boeck et al. i EP 375316 A1 og Deamicis et al. i WO 97/00265 A1, hvor de nevnte dokumentene uttrykkelig er innbefattet heri som henvisning.

I foreliggende sammenheng forstås spinosyner også som syntetiske og semisyntetiske derivater av de naturlige spinosynene eller derivater som oppnås fra genetisk modifiserte stammer av for eksempel *Saccharopolyspora species*, som beskrevet i WO 02/77004 og WO 02/77005; hvor de ovenfor nevnte dokumentene uttrykkelig er innbefattet heri som henvisning.

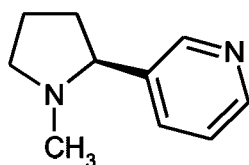
- Eksempler som kan nevnes er forbindelser av formler I og II, hvor R^3 er et glykosid ($R^3 = R^1$), R^4 er H, OH eller alkoksy (vanligvis inneholdende 1 til 8, fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer); R^5 er H, metyl, R^6 og R^7 er H eller kombineres for å danne en dobbeltbinding eller en epoksygruppe, R^8 i formel I er trans-1-butenyl, 1,3-butadienyl, butyl, 3-hydroksy-butenyl, propyl, 1-propenyl, 1,2-epoksy-1-butyl, 3-okso-1-butenyl, $CH_3CH(OCH_3)CH=CH-$, $CH_3CH=CHCH(CH_2CO_2CH_3)-$, eller $CH_3CH=CHCH[CH_2CON(CH_3)_2]-$; R^9 er H eller glykosid ($R^9 = R^2$).



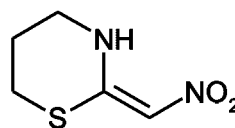
20

Andre forbindelser som er aktive agonister på nikotinreseptoren og som likeledes på vellykket måte kan kombineres med forbindelser fra gruppe 1 er for eksempel nikotin eller nitiazin

15



nikotin



nitiazin

Overraskende overskrider den frastøtende effekten av kombinasjonen anvendt ifølge
 5 oppfinnelsen, av aktive forbindelser fra gruppen av nikotinagonister i kombinasjon med
 aktive forbindelser fra pyretroid/pyretringruppen, det som kunne ventes på basis av
 aktivitetene av de individuelle komponentene. Ved å anvende disse sammensetningene
 er det derfor mulig å redusere påføringsratene av aktiv forbindelse og å forlenge den
 vedvarende aktiviteten. Følgelig har deres bruk økonomiske og økologiske fordeler.

10

Kombinasjonene anvendt ifølge oppfinnelsen er utmerkede egnede for anvendelse for
 frastøtning av parasitter og for å forebygge overføringen av patogenet som overføres
 ved slike parasitter. Parasittene kan frastøtes direkte på dyr.

15 Parasitter som kan nevnes er:

fra ordenen Anoplura, for eksempel Haematopinus spp., Linognathus spp., Solenopotes
 spp., Pediculus spp., Pthirus spp.;

20 fra ordenen Mallophaga, for eksempel Trimenopon spp., Menopon spp.,
 Eomenacanthus spp., Menacanthus spp., Trichodectes spp., Felicola spp., Damalina
 spp., Bovicola spp.;

25 fra ordenen Diptera, for eksempel Aedes spp., Culex spp., Simulium spp., Phlebotomus
 spp., Lutzomyia spp., Chrysops spp., Tabanus spp., Musca spp., Hydrotaea spp.,
 Muscina spp., Haematobosca spp., Haematobia spp., Stomoxys spp., Fannia spp.,
 Glossina spp., Lucilia spp., Calliphora spp., Auchmeromyia spp., Cordylobia spp.,
 Cochliomyia spp., Chrysomyia spp., Sarcophaga spp., Wohlfartia spp., Gasterophilus
 spp., Oesteromyia spp., Oedemagena spp., Hypoderma spp., Oestrus spp., Rhinoestrus
 30 spp., Melophagus spp., Hippobosca spp.

fra ordenen Siphonaptera, for eksempel Ctenocephalides spp., Echidnophaga spp.,
 Ceratophyllus spp., Pulex spp.

fra ordenen Metastigmata, for eksempel Hyalomma spp., Rhipicephalus spp., Boophilus spp., Amblyomma spp., Haemaphysalis spp., Dermacentor spp., Ixodes spp., Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp.;

- 5 fra ordenen Mesostigmata, for eksempel Dermanyssus spp., Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp..

fra ordenen Prostigmata, for eksempel Cheyletiella spp., Psorergates spp., Myobia spp., Demodex spp., Neotrombicula spp.;

10

fra ordenen Astigmata, for eksempel Acarus spp., Myocoptes spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Neoknemidocoptes spp., Cytodites spp., Laminosioptes spp.

- 15 Ifølge oppfinnelsen anvendes sammensetningene for å frastøte artropoder, fortrinnsvis flått, lopper, mygg og fluer, hos varmblodige species.

- Eksempler på dyr er oppdrettsdyr eller buskap; pattedyr, så som kveg, hester, sauer, geiter, griser, kameler, vannbøfler, aper, kaniner, dåhjort, reinsdyr, pelsdyr, så som
20 mink, chinchilla, vaskebjørn; fugler, så som for eksempel kylling, gjess, kalkuner, ender og struts.

De er videre laboratoriedyr og forsøksdyr så som for eksempel mus, rotter, marsvin, gullhamstere, hunder og katter.

25

Anvendelsen for kjæledyr, for eksempel hunder og katter, er spesielt foretrukket.

- Siden som regel de behandlede dyrene også sprer en viss mengde av sammensetningen anvendt i miljøet, for eksempel ved å klø seg eller sammen med avfall, kan
30 sammensetningen ifølge oppfinnelsen virke ikke bare direkte på dyret, men tilsvarende, også i deres miljø.

Naturligvis kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen i tillegg omfatte andre egnede aktive forbindelser sammen med de ovenfor nevnte aktive forbindelsene.

35

Eksempler som kan nevnes er vekst-inhibitorisk aktive forbindelser og synergister, for eksempel pyriproksyfen {2-[1-metyl-2-(4-fenoksyfenoksy)-etoksy]-pyridin CAS nr.:

95737-68-1}, metopren [(E,E)-1-metyletyl 11-metoksy-3,7,11-trimetyl-2,4-dodekadienoat CAS nr.: 40596-69-8] og triflumuron {2-klor-N-[[[4-(trifluormetoksy)fenyl]amino]-karbonyl]benzamid CAS nr.: 64628-44-0}.

- 5 Tilsetningen av ytterligere stoffer med en frastøtende effekt, så som DEET (dietyltoluamid), Bayrepel® (CAS navn: 1-piperidinkarboksytsyre, 2-(2-hydroksyetyl)-, 1-metylpropylester), 2-(oktyltio)etanol eller etyl 3-(N-acetyl-N-butylamino)propionat er også mulig.
- 10 Påføringen på dyret er som regel via dermal fremgangsmåte, enten direkte eller i form av egnede preparater.

Siden den frastøtende mekanismen av pyretroider/pyretriner krever muligheten av å komme i kontakt med den aktive forbindelsen anbefales det å fordele de aktive
15 forbindelsene over hele overflaten som skal beskyttes, for eksempel på alle kroppsdeler av dyret som behandles. Penetrasjon av de aktive forbindelsene gjennom huden viser tendens til å være uheldig for den frastøtende effekten, siden de aktive forbindelsene som har penetrert huden ikke lenger er tilgjengelige for en frastøtende virkning.

- 20 Dermal påføring utføres for eksempel i form av spraying, helling eller punktpåføring.

Egnede preparater er:

- 25 oppløsninger eller konsentrater for påføring etter fortynning for anvendelse på huden eller i kroppshulrom, påhellings- eller punktpåføringsformuleringer, geler;

emulsjoner og suspensjoner, halvfaste preparater;

- 30 formuleringer hvori den aktive forbindelsen er inkorporert i en salvebasis eller i en olje-i-vann eller vann-i-olje emulsjonsbasis;

faste preparater, så som pulvere, forblandinger eller konsentrater, korn, pellets, aerosoler og formgitte gjenstander som inneholder aktiv forbindelse.

- 35 Oppløsningsmidler som kan nevnes er: fysiologisk akseptable oppløsningsmidler så som vann, alkoholer, så som etanol, butanol, benzylalkohol, glycerol, propylenglykol, polyetylenglykoler, N-metylpyrrolidon, 2-pyrrolidon og blandinger av disse.

Om egnet kan de aktive forbindelsene også oppløses i fysiologisk akseptable vegetabiliske oljer eller syntetiske oljer.

- 5 Oppløsningsmidler som kan nevnes er: oppløsningsmidler som fremmer oppløsningen av den aktive forbindelsen i hovedoppløsningsmidlet eller forhindrer dens utfelling. Eksempler er polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, polyetoksyliert ricinusolje, polyetoksylierte sorbitanestere.
- 10 Konserveringsmidler er: benzylalkohol, triklorbutanol, estere av p-hydroksybenzosyre, n-butanol.

Oppløsninger kan administreres direkte. Konsentrater anvendes etter forutgående fortynning til brukskonsentrasjonen.

15

Oppløsninger kan stenkes på, punktpåføres, gnis inn, eller sprayes på huden.

Det kan være fordelaktig å tilsette fortykningsmidler under fremstilling.

- 20 Fortykningsmidler er: uorganiske fortykningsmidler så som bentonitter, kolloidal silisiumoksid, aluminiummonostearat, organiske fortykningsmidler så som cellulosederivater, polyvinylalkoholer og deres kopolymerer, akrylater og metakrylater.

- 25 Geler påføres på eller strykes på, huden eller innføres i kroppshulrom. Geler fremstilles ved å blande oppløsninger, som er fremstilt som beskrevet i forbindelse med injeksjonsoppløsninger, med tilstrekkelig fortykningsmiddel til å danne en klar sammensetning med en salvelignende konsistens. Fortykningsmidlene som anvendes er fortykningsmidlene angitt ovenfor.

- 30 "Pour-on" og "spot-on" formuleringer helles eller stenkes på begrensede områder av huden, idet den aktive forbindelsen penetrerer huden og virker systemisk.

- 35 Påhellings- eller punktpåføringsformuleringer fremstilles ved å oppløse, suspendere eller emulgere den aktive forbindelsen i egnede hudkompatible oppløsningsmidler eller oppløsningsmiddelblandinger. Om egnet kan ytterligere hjelpestoffer, så som fargestoffer, absorpsjonsfremmende stoffer, antioksidanter, solfaktormidler og/eller adherente midler tilsettes.

Oppløsningsmidler som kan nevnes er: vann, alkanoler, glykoler, polyetylenglykoler, polypropylenglykoler, glycerol, aromatiske alkoholer, så som benzylalkohol, fenyletanol, fenoksyetanol, estere, så som etylacetat, butylacetat, benzylbenzoat, etere så som alkylenglykolalkyletere, så som dipropylenglykolmonometyleter, 5 dietylenglykolmonobutyleter, ketoner, så som aceton, metyletylketon, cykliske karbonater, så som propylenkarbonat, etylenkarbonat, aromatiske og/eller alifatiske hydrokarboner, vegetabilske oljer eller syntetiske oljer, DMF, dimetylacetamid, n-alkylpyrrolidoner, så som n-metylpyrrolidon, n-butyl- eller n-oktylpyrrolidon, N-metylpyrrolidon, 2-pyrrolidon, 2,2-dimetyl-4-oxsymetylen-1,3-dioksolan og 10 glycerininformal.

Fargemidler er alle fargemidler som er godkjent for anvendelse på dyr og som kan oppløses eller suspenderes.

15 Absorpsjonsfremmende stoffer er for eksempel DMSO, spredende oljer, så som isopropylmyristat, dipropylenglykolpelargonat, silikonoljer, eller deres kopolymerer med polyetere, eller estere av fettsyrer, triglycerider, fettalkoholer.

20 Antioksidanter av sulfitter eller metabisulfitter, så som kaliummetabisulfitt, askorbinsyre, butylhydroksytoluen, butylhydroksyanisol, tokoferol.

Solfaktormidler er for eksempel novantisolsyre.

25 Adherende midler er for eksempel cellulosederivater, stivelsesderivater, polyakrylater, naturlige polymerer, så som alginater og gelatin.

Emulsjoner er enten av vann-i-olje typen eller av olje-i-vann typen.

30 De fremstilles ved å oppløse den aktive forbindelsen enten i den hydrofobe eller i den hydrofile fasen og homogenisere dette med oppløsningsmidlet av den andre fasen ved hjelp av egnede emulgeringsmidler og, om egnet, ytterligere hjelpestoffer, så som fargestoffer, absorpsjonsfremmende stoffer, konserveringsmidler, antioksidanter, solfaktormidler, fortykningsmidler.

35 Hydrofobe faser (oljer) som kan nevnes er: parafinoljer, silikonoljer, naturlige vegetabilske oljer, så som sesamfrøolje, mandeloljer, ricinusolje, syntetiske triglycerider, så som kapryl/kaprinsyrebiglycerid, triglyceridblanding med vegetabilske

fettsyrer av kjedelengde C_{8-12} eller spesielt valgte naturlige fettsyrer, partielle glyceridblandinger av mettede eller umettede fettsyrer eventuelt også inneholdende hydroksylgrupper, mono- og diglycerider av C_8/C_{10} fettsyrene.

- 5 Estere av fettsyrer, så som etylstearat, di-n-butyryladipat, heksyllaurat, dipropylenglykolpelargonat, estere av en forgrenet fettsyre av middels kjedelengde med mettede fettalkoholer av kjedelengde $C_{16}-C_{18}$, isopropymyristat, isopropylpalmitat, kapryl/kaprinsyreestere av mettede fettalkoholer av kjedelengde $C_{12}-C_{18}$, isopropylstearat, oleyloleat, decyloleat, etylleat, etyllaktater, voksformige
- 10 fettsyreestere så som syntetisk ande-uropygealkjertelfett, dibutylftalat, diisopropyladipat, esterblandinger relatert til sistnevnte omfattende fettalkoholer så som isotriodecylalkohol, 2-oktyldodekanol, cetylstearylalkohol, oleylalkohol.

Fettsyrer så som for eksempel oljesyre og dens blandinger.

15

Hydrofile faser som kan nevnes er:

vann, alkoholer så som for eksempel propylenglykol, glycerol, sorbitol og deres blandinger.

- 20 Emulgeringsmidler som kan nevnes er: ikke-ioniske overflateaktive midler, for eksempel polyetoksylert ricinusolje, polyetoksylert sorbitanmonoolet, sorbitanmonostearat, glycerolmonostearat, polyoksyetylstearat, alkylfenylpolyglykoletere;

- 25 amfolytiske overflateaktige midler, så som dinatrium N-lauryl- β -iminodipropionat eller lecithin;

anioniske overflateaktive midler, så som natriumlaurylsulfat, fettalkoholetersulfater, mono/dialkylpolyglykoleterortofosfatmonoetanolaminsalt;

30

kationiske overflateaktive midler, så som cetyltrimetylammoniumklorid.

Ytterligere hjelpestoffer som kan nevnes er: fortyknings- og emulsjonsstabiliserende stoffer, så som karboksymetylcellulose, metylcellulose og andre cellulose- og

- 35 stivelsesderivater, polyakrylater, alginater, gelatin, gummiarabikum, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, kopolymerer av metylvinyleter og

maleinsyreanhydrid, polyetylenglykoler, vokser, kolloidalt silisiumoksid eller blandinger av de nevnte stoffene.

Suspensjoner fremstilles ved å suspendere den aktive forbindelsen i et hjelpefluid, om
5 egnet under tilsats av ytterligere hjelpestoffer så som fuktemidler, fargemidler, absorpsjonsfremmende stoffer, konserveringsmidler, antioksidanter, solfaktormidler.

Hjelpefluider som kan nevnes er alle homogene oppløsningsmidler og oppløsningsmiddelblandinger.

10

Fuktemidler (dispersjonsmidler) som kan nevnes er de overflateaktive midlene angitt ovenfor.

Ytterligere hjelpestoffer som kan nevnes er de som er angitt ovenfor.

15

Halvfaste preparater adskiller seg fra suspensjonene og emulsjonene beskrevet ovenfor bare ved den høyere viskositeten.

For å fremstille faste preparater bringes den aktive forbindelsen til den ønskede formen
20 ved blanding med egnede hjelpestoffer, om egnet med tilsats av hjelpestoffer.

Hjelpestoffer som kan nevnes er alle fysiologisk godtakbare, faste inerte stoffer. De som
anvendes er uorganiske og organiske stoffer. Uorganiske stoffer er for eksempel
natriumklorid, karbonater så som kalsiumkarbonat, hydrogenkarbonater,
25 aluminiumoksider, titanoksid, silisiumoksider, leirholdige jordtyper, utfelt eller kolloidalt silisiumoksid, fosfater.

Organiske stoffer er for eksempel sukker, cellulose, næringsmidler og fôrmidler, så som
pulverisert melk, dyremåltider, fine eller grove cerealmåltider, stivelser.

30

Hjelpestoffer er konserveringsmidler, antioksidanter og fargestoffer som allerede er nevnt ovenfor.

Ytterligere egnede hjelpestoffer er smøremidler og glidemidler så som for eksempel
35 magnesiumstearat, stearinsyre, talk, bentonitter, sprengmidler, så som stivelse eller tverrbundet polyvinylpyrrolidon, bindemidler, så som for eksempel stivelse, gelatin

eller lineær polyvinylpyrrolidon og også tørre bindemidler så som mikrokrySTALLINSK cellulose.

De aktive forbindelsene kan også være til stede i preparatene som en blanding med
5 synergistiske midler eller med andre aktive forbindelser som er aktive mot patogene endoparasitter.

Spesielt egnede, spesielt for permetrinholdige preparater, er formuleringene beskrevet i WO 02/087338.

10

De inneholder: N-metylpyrrolidon i en mengde på fra 27,5 til 62,5 vekt-%, fortrinnsvis fra 35 til 50 vekt-%, spesielt foretrukket fra 40 til 45 vekt-%.

15

Antioksidanter i en mengde på fra 0 – 0,5 vekt-%, fortrinnsvis 0,05 – 0,25 vekt-%, spesielt foretrukket 0,05 – 0,15 vekt-%. Alle vanlige antioksidanter er egnede, mens fenoliske antioksidanter, så som for eksempel butylhydroksytoluen, butylhydroksyanisol, tokoferol er foretrukket.

20

Organisk syre i en mengde på fra 0 – 0,5 vekt-%, fortrinnsvis fra 0,05 – 0,25 vekt-%, spesielt foretrukket 0,05 – 0,15 vekt-%. Alle farmasøytisk akseptable organiske syrer, spesielt karboksylsyrer, så som for eksempel sitronsyre, vinsyre, melkesyre, ravsyre og eplesyre er egnede for anvendelse. Spesielt foretrukket er de organiske syrene sitronsyre og eplesyre. Sitronsyre er meget spesielt foretrukket. Mengden av sitronsyre kan varieres, spesielt innenfor området 0,05 til 0,25, med mengder i området 0,075 – 0,15 %
25 som spesielt foretrukne.

Kooppløsningsmidler i en mengde på 2,5 – 10 vekt-%, fortrinnsvis 2,5 – 7,5 vekt-%, spesielt foretrukket 3,5 – 6,0 vekt-%.

30

Egnede koopløsningsmidler er organiske oppløsningsmidler med et kokepunkt på >80 °C og et flashpunkt på >75 °C. Fortrinnsvis virker koopløsningsmidlene som spredende midler. I denne forbindelse kan nevnes høyerekokende alifatiske og aromatiske alkoholer, alifatiske polyetere, alifatiske og/eller aromatiske estere, cykliske og/eller acykliske karbonater.

35

Kooppløsningsmidler som anvendes er fortrinnsvis alifatiske acykliske eller cykliske etere eller polyetere, og fettsyreestere, spesielt triglycerider.

Som eksempel kan nevnes etere eller polyetere, for eksempel fra serien dietylenglykolmonoetyleter, dipropylenglykolmonometyleter, tetrahydrofurfurylalkohol og tetrahydrofurfuryletoksylat, hvor de to sistnevnte stoffene foretrekkes, spesielt
 5 fettsyreestere og triglycerider, for eksempel isopropylmyristat. Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, Miglyol 840 og Miglyol 8810 (for definisjonen av Miglyoler, se for eksempel H.P. Fiedler Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetikk und angrenzende Gebiete [Dictionary of the auxiliaries for pharmacology, cosmetology and related fields], sidene 1008-1009, bind 2, Editio Cantor Verlag
 10 Aulendorf (1996)).

Sammensetningene som modifiseres med de ovenfor nevnte koopløsningsmidlene utmerker seg ved det faktum at de er meget godt tålbare av huden og øynene, har utmerket biologisk aktivitet og fordelaktig lavtemperatur stabilitetsoppførsel i de
 15 vanlige enkelt-dose påføringsrørene.

I tillegg til de ovenfor nevnte komponentene kan sammensetningene ifølge oppfinnelsen videre inneholde vanlige farmasøytisk akseptable hjelpestoffer. De som kan nevnes som eksempel er spredende midler og overflateaktive midler.

20 Spredende midler er for eksempel spredende oljer, så som di-2-etylheksyladipat, isopropylmyristat, dipropylenglykolperlargonat, cykliske og acykliske silikonoljer, så som dimetikonar, og videre deres kopolymerer og terpolymerer med etylenoksid og propylenoksid og formalin, fettsyreestere, triglycerider, fettalkoholer.

25 Overflateaktive midler som kan nevnes er ikke-ioniske overflateaktive midler, for eksempel polyoksyetylert ricinusolje, polyoksyetylert sorbitanmonooleat, sorbitanmonostearat, glycerolmonostearat, polyoksyetylstearat, alkylfenylpolyglykoletere;

30 amfolytiske overflateaktive midler, så som dinatrium N-lauryl- β -iminodipropionat eller lecitin;

anioniske overflateaktive midler, så som natriumlaurylsulfat, fettalkoholetersulfater,
 35 mono/dialkylpolyglykoleterortofosfatmonoetanolaminsalt;

kationiske overflateaktive midler, så som cetyltrimetylammoniumklorid.

Sammensetningene anvendt i henhold til oppfinnelsen kan fremstilles ved vanlige fremgangsmåter, for eksempel ved å blande de aktive forbindelsene med de andre bestanddelene, under omrøring, og fremstille en oppløsning. Om egnet kan
 5 oppløsningen filtreres. Den kan forpakkes for eksempel i plastrør.

De foretrukne påføringsvolumene for formuleringene beskrevet i WO 02/087338 er 0,075 – 0,25 ml/1,0 kg [kroppsvekt av dyret som skal behandles], fortrinnsvis 0,1 – 0,15 ml/1,0 kg [kroppsvekt av dyret som skal behandles].

10

De er fremragende egnet for forpakning og salg i lagringskritiske beholdere, så som for eksempel enkelt-dose polypropylenpolymerrør som har en veggtykkelse på 300 – 500 µm og et fyllevolum på 1,0 – 4,0 ml.

15 Videre er sammensetningene meget hudvennlige, har lav toksisitet og er, på grunn av det faktum at de er bionedbrytbare, miljøvennlige.

Eksempler

20 **Eksempel 1**

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

10 g imidakloprid (1-[(6-klor-3-pyridinyl)metyl]-N-nitro-2-imidazolidinimin) fra
 Bayer AG

25 44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT (butylhydroksytoluen)

Eksempel 2

30 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

10 g imidakloprid

40,8 g N-metylpyrrolidon

4,0 g vann

35 0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

Eksempel 3

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

10 g Ti 435, klotianidin fra Takeda AG

5 44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

Eksempel 4

10 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG

44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsre

15 0,1 g BHT

Eksempel 5

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

20 10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences

44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

25 **Eksempel 6**

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

20 g nitiazin fra Shell AG

34,8 g N-metylpyrrolidon

30 0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

Eksempel 7

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

35 45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer

10 g Ti 435, klotianidin fra Takeda AG

39,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre
 0,1 g BHT
 5,0 g tetrahydrofurfurylalkohol

5 **Eksempel 8**

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer
 10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG
 39,8 g N-metylpyrrolidon

10 0,1 g sitronsyre
 0,1 g BHT
 5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 9

15 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer
 10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences
 39,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre
 20 0,1 g BHT
 5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 10

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

25 45 g permetrin omfattende 40 % cis og 60 % transisomerer
 20 g nitiazin fra Shell AG
 29,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre
 0,1 g BHT
 30 5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 11

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

10 g α -cypermetrin
 35 10 g imidakloprid
 79,8 g N-metylpyrrolidon
 0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT (butylhydroksytoluen)

Eksempel 12

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 5 10 g α -cypermetrin
- 10 g imidakloprid
- 75,8 g N-metylpyrrolidon
- 4,0 g vann
- 0,1 g sitronsyre
- 10 0,1 g BHT

Eksempel 13

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
- 15 10 g Ti 435, klotianidin, fra Takeda AG
- 79,8 g N-metylpyrrolidon
- 0,1 g sitronsyre
- 0,1 g BHT

Eksempel 14

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
- 10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG
- 79,8 g N-metylpyrrolidon
- 25 0,1 g sitronsyre
- 0,1 g BHT

Eksempel 15

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 30 10 g α -cypermetrin
- 10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosiences
- 79,8 g N-metylpyrrolidon
- 0,1 g sitronsyre
- 0,1 g BHT

35

Eksempel 16

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
20 g nitiazin fra Shell AG
69,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
5 0,1 g BHT

Eksempel 17

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
10 10 g Ti 435, klotianidin, fra Takeda AG
74,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT
5,0 g tetrahydrofurfurylalkohol

15

Eksempel 18

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG
20 74,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT
5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 19

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences
74,8 g N-metylpyrrolidon
30 0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT
5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 20

35 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 g α -cypermetrin
20 g nitiazin fra Shell AG

64,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT
5,0 g tetrahydrofurfuryletoksyat

5

Eksempel 21

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g etofenproks
10 g imidakloprid
10 44,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT (butylhydroksytoluen)

Eksempel 22

15 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g etofenproks
10 g imidakloprid
40,8 g N-metylpyrrolidon
4,0 g vann
20 0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT

Eksempel 23

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

25 45 g etofenproks
10 g Ti 435, klotianidin, fra Takeda AG
44,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT

30

Eksempel 24

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g etofenproks
10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG
35 44,8 g N-metylpyrrolidon
0,1 g sitronsyre
0,1 g BHT

Eksempel 25

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g etofenproks

5 10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences

44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

10 **Eksempel 26**

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g etofenproks

20 g nitiazin fra Shell AG

34,8 g N-metylpyrrolidon

15 0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

Eksempel 27

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

20 45 g etofenproks

10 g Ti 435, klotianidin, fra Takeda AG

39,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

25 5,0 g tetrahydrofurfurylalkohol

Eksempel 28

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g etofenproks

30 10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG

39,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

35

Eksempel 29

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 45 g etofenproks
- 10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences
- 39,8 g N-metylpyrrolidon
- 0,1 g sitronsyre
- 5 0,1 g BHT
- 5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 30

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 10 45 g etofenproks
- 20 g nitiazin fra Shell AG
- 29,8 g N-metylpyrrolidon
- 0,1 g sitronsyre
- 0,1 g BHT
- 15 5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 31

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 45 g pyretrumekstrakt
- 20 10 g imidakloprid
- 44,8 g N-metylpyrrolidon
- 0,1 g sitronsyre
- 0,1 g BHT (butylhydroksytoluen)

Eksempel 32

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 45 g pyretrumekstrakt
- 10 g imidakloprid
- 40,8 g N-metylpyrrolidon
- 30 4,0 g vann
- 0,1 g sitronsyre
- 0,1 g BHT

Eksempel 33

35 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

- 45 g pyretrumekstrakt
- 10 g Ti 435, klotianidin, fra Takeda AG

44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

5 **Eksempel 34**

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g pyretrumekstrakt

10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG

44,8 g N-metylpyrrolidon

10 0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

Eksempel 35

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

15 45 g pyretrumekstrakt

10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences

44,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

20

Eksempel 36

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g pyretrumekstrakt

20 g nitiazin fra Shell AG

25 34,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

Eksempel 37

30 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g pyretrumekstrakt

10 g Ti 435, klotianidin, fra Takeda Ag

39,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

35 0,1 g BHT

5,0 g tetrahydrofurfurylalkohol

Eksempel 38

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g pyretrumekstrakt

10 g diakloden (tiametoksam) fra Syngenta AG

5 39,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

10 **Eksempel 39**

En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g pyretrumekstrakt

10 g spinosad (8,5 g spinosyn A; 1,5 g spinosyn D) fra Dow Agrosciences

39,8 g N-metylpyrrolidon

15 0,1 g sitronsyre

0,1 g BHT

5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

Eksempel 40

20 En homogen punktpåføringsoppløsning omfattende

45 g pyretrumekstrakt

20 g nitiazin fra Shell Ag

29,8 g N-metylpyrrolidon

0,1 g sitronsyre

25 0,1 g BHT

5,0 g tetrahydrofurfuryletoksylat

A. Frastøtning av flått i en bioanalyse med bevegelig objekt. Sammenligning med tidligere kjent teknikk

30

Fremgangsmåte

Bioanalyse med bevegelig objekt ved fremgangsmåten ifølge Dautel et al. (1999)

35 Kort beskrivelse: individuelle flått nærmer seg en oppvarmet, langsom roterende vertikal sylinder på en horisontalt montert glasstav. Flåttene tiltrekkes av varmen av sylindere og migrerer på festeposisjonen av den roterende sylindere. Dersom et

frastøtende middel er påført på dette tilknytningsstedet kan den frastøtende effekten måles enten i) på basis av et avtakende antall flått som migrerer mot sylindren, eller ii) ved et redusert antall flått som migrerer på festestedet, eller iii) ved et økende antall flått som faller prematurert av tilkoblingsstedet. En sylinder med en ubehandlet kontroll
 5 virker som sammenligning. Både kontaktfrastøtende midler og fjerntvirkende frastøtende midler kan måles.

Forsøksbetingelser:

10 Hver forsøksverdi utføres med 30 flått. Alle flåttene testes individuelt en etter den andre i samme apparatur. For hver forsøksserie utføres en kontrolltest med rent oppløsningsmiddel uten frastøtende middel for å sjekke basalaktiviteten av flåttene. Den kritiske aktiviteten for å utføre en test er migreringen av minst 70 % av flåttene på
 15 testserie renses alt utstyres omhyggelig.

Følgende betingelser ble etablert for å teste *Ixodes ricinus* og *Rhipicephalus sanguineus* flått.

20 *I. ricinus*:

En standard sylinder og tilfestningssone ble anvendt (Dautel et al. (1999)). Tilfestningssonen var posisjonert 1 – 3 mm over sylinderoverflaten. Avstanden mellom
 25 glasstaven på 2 mm og tilfestningssonene utgjorde mellom 1 og ikke mer enn 1,5 mm.

Rotasjonshastigheten for sylindren var mellom 3,9 og 4,1 s/omdreining, tilsvarende 7,66 – 0,05 cm/s relativt til flått. Overflatetemperaturen av tilfestningssonen var mellom 34,6 og 35,5 °C. Romtemperaturen og atmosfærefuktigheten var mellom 19,1 og 22,3 °C og 43,4 og 78,1 % relativ fuktighet.

30

R. sanguineus:

Voksne *R. sanguineus* beveger seg raskere enn *I. ricinus* nymfer. Tilfestningssonen for sylindren må derfor forstørres på en slik måte at en kontaktperiode på minst 10
 35 sekunder kan sikres, selv for raskt bevegelige prøver. Følgelig virker hele sylindren som tilfestningssete her. På grunn av den dårlige festingen av flåttene til filterpapiret ble sylindren dekket i Molton klede. Avstanden mellom Molton og glasstav (4 mm

diameter) utgjorde 1 – 3 mm, hvorved flåttene ved et hvilket som helst tidspunkt var i stand til å migrere fra glasstaven til sylindren.

Rotasjonshastigheten for sylindren var mellom 5,6 og 6,0 s/omdreining, tilsvarende
 5 5,23 – 5,61 cm/s relativt til flåttan. Overflatetemperaturen av tilfestningssonen var mellom 35 og 36 °C. Romtemperaturen og den atmosfæriske fuktigheten var mellom 19,4 og 23,5 °C, og 59,1 og 79,5 % relativ fuktighet.

Påføring av forsøksstoffet

10

I alle forsøk ble aceton anvendt som oppløsningsmiddel og for fortynningene. Påføring ble bevirket 1-2 timer før begynnelsen av forsøket for å tillate tilstrekkelig tid for oppløsningsmidlet til å evaporere.

15 De aktive forbindelsene ble påført på filterpapirene ved anvendelse av en engangspipette. Uniform fordeling på den større overflaten av Molton kledet ble oppnådd ved hjelp av en sprayapparat under nitrogentrykk. Det nøyaktige volumet påført ble bestemt ved tilbakeveiling.

20 MO bioanalyse

Bare de flåttene som, i et glassrør, klatret aktivt mot den øvre kanten og migrerte raskt på en følgehårsbørste (badger-hair brush) (0 eller 1), som ble anvendt for å overføre flåttene ble anvendt i testen. Disse flåttene ble plassert på glasstaven i en avstand på 1,5
 25 cm (*I. ricinus*) eller 2,5-4 cm (*R. sanguineus*) til tuppen av glasstaven slik at hodene deres vendte seg mot sylindren. Forsøks tiden startet så raskt som en flått hadde krysset 1 cm (*I. ricinus*) eller 2 cm (*R. sanguineus*) merket på glasstaven. Flått som falt fra børsten eller som falt av glasstaven før de nådde merket ble ikke innbefattet i vurderingen.

30

Følgende tidsperioder ble registrert ved hjelp av en stoppeklokke:

- tiden fra kryssing av merket til enden av glasstaven ble nådd
- tiden fra de nådde tuppen av glasstaven til migrering på sylindren
- 35 - tiden under hvilken flåttan forblir på filteret eller på Molton kledet inntil den faller av eller forlater det behandlede området.

Et maksimum på 120 sekunder ble forutsett for hver av disse tidsperiodene. Etter 2 minutter ble flåttene fjernet, og tidsperioden ble vurdert ved 120 sekunder.

En total frastøtningseffekt relativt til kontrollen ble beregnet ved å addere alle flåttene som ikke beveget seg mot sylindere, som ikke migrerte mot sylindere og som falt av fra tilknytningssone. Alle disse flåttene ble ansett som frastøtt. Frastøtningseffekten beregnes som følger:

$$R = 100 - pt/pc * 100,$$

10

hvor R er frastøtnings (repellent) effekten, pt er prosentandelen av ikke-frastøtte flått og pc er prosentandelen av ikke-frastøtte kontrollflått.

Resultater fra frastøtningsforsøk med *Rhipicephalus sanguineus* flått –
Sammenligning med tidligere kjent teknikk (Exspot[®], fra Schering-Plough)

15

Tabell 1a: *R. sanguineus*: residenstid [s] på den behandlede sylinderoverflaten.

Formulering (dosering)	n	Sammensetning	SD	95 % konf.
Kontroll	25	83,8	39,7	67,4 – 100,2
Eksempel 1 (17/83 µg/cm ² *)	18	5,5	3,9	3,6 – 7,5
Exspot [®] (83,3 µg/cm ²)	20	21,9	30,3	7,7 – 36,0

20 *) Den første verdien refererer til mengden av imidakloprid og den andre til mengden av permethrin

Overraskende viser formuleringen ifølge eksempel 1 en markert mer uttalt frastøtningseffekt enn standarden (Exspot[®] inneholder permethrin som den eneste aktive forbindelse). I eksempel 1 faller flått som migrerer på sylindere av langt raskere enn i tilfellet standarden. I foreliggende eksempel økes frastøtningseffekten for standarden gjennomsnittlig med en faktor på 4.

25

Tabell 1b: *R. sanguineus*: tiden tatt [s] inntil flåttan migrerer fra tuppen av glasstaven til sylindren.

Formulering (dosering)	n	Sammensetning	SD	95 % konf.
Kontroll	30	3,5	6,2	1,2 – 5,8
Eksempel 1 (17/83 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ *)	30	7,9	22,1	0,3 – 16,2
Exspot® (83,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	27	2,8	6,9	0,0 – 5,5

- 5 *) Første verdi referer til mengden av imidakloprid og den andre til mengden av permethrin

Et ytterligere tegn på forbedret frastøtningseffekt er den forsinkede migreringen fra glasstaven på sylindren. Igjen ble det fastslått at flått i eksempel 1 tar gjennomsnittlig
 10 tre ganger lengre tid sammenlignet med standarden. Standarden er her innenfor et kontrollområde.

Tabell 2: *R. sanguineus*: vurdering av MO biotesten: formulering i henhold til oppfinnelsen og kjent teknikk (Exspot®, fra Schering-Plough) versus kontroll

15

Dose	Kontroll	Eksempel 1	Kontroll	Exspot®
		16,6/83,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$		8,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$
Ikke-frastøtte flått	27	0	25	3
Frastøtte flått	3	30	5	27
% ikke frastøtt	90,0	0,0	83,3	10
frastøtningseffekt [% av kontroll]		100,0		88,0

Det ble fastslått at formuleringen ifølge oppfinnelsen i eksempel 1 har en 100 % frastøtningseffekt i det relevante doseområdet sammenlignet med den respektive
 20 kontrollen i tilfellet av en formulering fordelt uniformt topisk med punktpåføring. Overraskende er det kjente kommersielle produktet ikke i stand til å frastøte alle flåttene under samme betingelser.

**Resultater fra frastøtningsforsøk med Ixodes ricinus flått –
Sammenligning med kjent teknikk (Exspot®, fra Schering-Plough)**

Tabell 3: *I. ricinus*: vurdering av MO biotesten: formulering i henhold til oppfinnelsen og tidligere kjent teknikk (Exspot®, fra Schering-Plough) versus kontroller

Formulering/dosering	Kontroll	Eksempel 1 (i henhold til oppfinnelsen)				Kontroll
Oppførselsparametre		1,9/9,3 µg/cm ²	5/25 µg/cm ²	19/93 µg/cm ²	190/930 µg/cm ²	
Ufrastøtte flått	28	20,5	17	18	15	27
Frastøtte flått	2	9,5	13	12	15	3
% ikke frastøtt	93,3	6,3	56,7	60,0	50,0	90,0
Frastøtningseffekt [%]		25,3	39,3	33,3	44,4	

Formulering/dosering	Kontroll	Exspot®				Kontroll
Oppførselsparametre		9,3 µg/cm ²	25 µg/cm ²	93 µg/cm ²	930 µg/cm ²	
Ufrastøtte flått	26	24	22	18	15	28
Frastøtte flått	4	6	8	12	15	2
% ikke frastøtt	86,7	80,8	73,3	60,0	50,0	93,3
Frastøtningseffekt [%]		7,7	21,4	30,8	42,3	

10

Overraskende ble det funnet en markert forbedret frastøtningseffekt for eksemplet ifølge oppfinnelsen, selv i tilfellet med Ixodes, en flått som ikke frastøtes effektivt ved hjelp av Exspot®. Spesielt ved lave doseringsrater, slik det kan forventes ved begynnelsen av behandlingen av kroppsoverflater som er lengre borte fra påføringsstedet for punktpåføringen og på alle dyr ved avslutningen av virkningsvarigheten, viser eksemplet ifølge oppfinnelsen frastøtningsevne i samme område som ved de høyere doseringsratene, mens kurven for frastøtningseffekt ifølge tidligere kjent teknikk allerede har falt med en faktor på 6.

15

20

Følgelig viser formuleringer oppnådd ved anvendelsen ifølge oppfinnelsen ved samme påføringsrate en markert forbedret frastøtningseffekt på flått sammenlignet med kjent

teknikk med hensyn til de viktige parameterne sannsynlighet for migrering på overflaten, oppholdstid på overflaten og virkningsfullhet ved lavere doseringsrater.

B. Mortalitet av flått i bioanalysen med bevegelig objekt

5 (Sammenligningseksempel som ikke faller innenfor omfanget av oppfinnelsen).

Fremgangsmåte

Bestemmelse av den endelige mortaliteten etter korttidskontakt i bioanalysen med
10 bevegelig objekt.

Sammenfatning: etter eksponering ble flåttene overført individuelt i Eppendorf-rør med et gjennomhullet lokk og lagret ved 90 % relativ fuktighet og ved 20 °C. Etter 24 timer og etter 7 dager ble flåttene studert ved hjelp av et stereoskop. Flått som var i stand til
15 koordinert bevegelse ble ansett som levende. Flått som utførte bare mindre bevegelser med tarsi- eller munndelene eller som var ute av stand til å løpe ble ansett som døende. Flått som forble immobile etter en CO₂ stimulering og etter en sterk lyspuls ble ansett som døde.

20 Formålet med undersøkelsene var å avsløre enhver forbindelse mellom eksponeringstid (= oppholdstid på den behandlede sylinderoverflaten under en MO bioanalyse) og mortalitet ved forskjellige konsentrasjoner av forskjellige formuleringer sammenlignet med kjent teknikk.

25 **Tabell 1: *R. sanguineus*: mortalitet (d 7) og kontakttider ved forskjellige konsentrasjoner av forsøksformuleringer i MO bioanalysen.**

Formulering	Doseringsrate (a.i.)	Mortalitet		Kontaktid [s]		
		n	%	Middelerverdi	SD	95 % Konf.
Eksempel 1	16,6(83,1 µg/cm ²)	21	70 %	4,2	4,4	2,2-6,2
Exspot®	83,3 µg/cm ²	16	53 %	24,7	33,5	6,9-42,6

Tabell 2: *I. ricinus*: mortalitet (d 7) og kontakttider ved forskjellige konsentrasjoner av forsøksformuleringer i MO bioanalysen.

Formulering	Doseringsrate (a.i.)	Mortalitet		Kontaktid [s]		
		n	%	Middelverdi	SD	95 % Konf.
Eksempel 1	19,6 µg/cm ² *)	27	90	33,7	30,6	21,6-45,9
Exspot®	93 µg/cm ²	26	87	41,9	31,1	29,3-54,4

- 5 *) Den første verdien refererer til mengden av imidakloprid og den andre verdien til mengden av permetrin

Avlivelsesraten for både Ixodes og Rhipicephalus flått er høyere etter kontakt med sylinderoverflaten. Den midlere kontakttiden påkrevet for denne høyere mortaliteten var
 10 enda kortere i formuleringer oppnådd ved anvendelsen ifølge oppfinnelsen enn i tidligere kjent teknikk.

Følgelig tilveiebringer formuleringer oppnådd ved anvendelsen ifølge oppfinnelsen ytterligere beskyttelse ved det faktum at de frastøtte flåttene avlives etter enda kortere
 15 kontaktid på markert mindre enn ett minutt slik at andre verter ikke lenger kan angripes av de frastøtte flåttene.

P a t e n t k r a v

1.

Anvendelse av et pyretroid eller pyretrin i kombinasjon med en agonist av de
5 nikotinerge acetylkolinreseptorene av artropoder for frastøtning av artropoder på
varmblodige dyrearter.

2.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor pyretroidet er valgt blant følgende grupper:

10

- I. Type I pyretroider
- II. Type II pyretroider
- III. Ikke-ester pyretroider
- IV. Naturlig pyretriner

15

3.

Anvendelse ifølge krav 1, hvor nikotinagonisten er valgt blant følgende grupper:

- V. Neonikotinoider
- 20 VI. Nitiazin
- VII. Spinosyner

4.

Anvendelse ifølge krav 1 for frastøtning av flått, lopper, mygg og/eller fluer på
25 varmblodige species.

5.

Fremgangsmåte for frastøtning av artropoder fra varmblodige species, k a r -
a k t e r i s e r t v e d at et pyretroid eller pyretrin i kombinasjon med
30 en nikotinagonist påføres topisk på det varmblodige dyret.