



(10) **DE 10 2009 014 667 A1** 2010.09.30

(12) **Offenlegungsschrift**

(21) Aktenzeichen: **10 2009 014 667.9**

(22) Anmeldetag: **27.03.2009**

(43) Offenlegungstag: **30.09.2010**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 8/97** (2006.01)

A61Q 17/00 (2006.01)

A61K 8/37 (2006.01)

(71) Anmelder:
Andresen, Uwe, Prof. Dr., 25767 Albersdorf, DE

(72) Erfinder:
gleich Anmelder

(74) Vertreter:
**Busse & Busse Patent- und Rechtsanwälte
Partnerschaft, 49084 Osnabrück**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Repellierende Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Lebewesen**

(57) Zusammenfassung: Eine repellierende Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Lebewesen, enthaltend Margosaöl oder dessen Extrakte, ist dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens 20 Gew.-% Isopropylmyristat enthält.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine repellierende Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Lebewesen sowie die Verwendung einer derartigen Zusammensetzung zur Abwehr von Ektoparasiten bei Katzen und/oder Hunden.

[0002] Repellierende Zusammensetzungen mit Margosaöl als Wirkstoff sind bekannt. Margosaöl wird im asiatischen Raum seit vielen Jahren zur Abwehr von Insekten (Moskitos) bei Menschen in Form von Seifen, Shampoos und Sprays, wie auch in der Landwirtschaft zur Schädlingsbekämpfung verwendet. Das Margosaöl wird auch als Neemöl bezeichnet. Das Margosaöl weist einen starken Knoblauch- oder Zwiebelgeruch auf, der nach dem Auftragen auf die Haut (topische Anwendung) sehr lange anhält. Der unangenehme Geruch ist für Europäer nicht akzeptabel. Aus diesem Grund lehnen europäische Verbraucher Produkte mit Margosaöl zur topischen Anwendung am Menschen ab. Aber auch Produkte mit Margosaöl zur topischen Anwendung an Haustieren werden aufgrund der körperlichen Nähe zu den Tieren überwiegend nicht akzeptiert.

[0003] Zur Vermeidung des unangenehmen Geruchs des Margosaöls nach dem Auftragen werden Präparaten mit Margosaöl oft ätherische Öle zur Geruchsmaskierung beigelegt. Diese ätherischen Öle führen jedoch bei empfindlichen Lebewesen häufig zu unerwünschten Hautirritationen.

[0004] Es gibt zahlreiche synthetische oder naturidentische andere repellierende Wirkstoffe. Diese werden jedoch häufig aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen abgelehnt.

[0005] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine repellierende Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Lebewesen bereit zu stellen, bei der die vorgenannten Nachteile reduziert sind.

[0006] Die Erfindung löst diese Aufgabe durch eine repellierende Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Lebewesen, enthaltend Margosaöl oder dessen Extrakte und wenigstens 20 Gew.-% Isopropylmyristat. Für den Fachmann überraschend, besitzt die erfindungsgemäße Zusammensetzung die erwünschte repellierende Wirkung des Margosaöls ohne den als nachteilig empfundenen, nach der Auftragung langanhaltenden Knoblauch- oder Zwiebelgeruch aufzuweisen. Der unangenehme Geruch verschwindet bereits kurze Zeit nach dem Auftragen. Es ist für den Fachmann sehr unerwartet, dass es nach Eindringen des Margosaöls in die Haut nicht zu einer Aufnahme der geruchsverursachenden Schwefelverbindungen in den Körper und deren Ausscheidung über Atemluft kommt, wie sonst z. B. nach Knoblauchverzehr zu beobachten. Durch die Bindung an das Transportmedium Isopropylmyristat und dessen mangelnde Verdunstung bei rascher Resorption, die durch die Spreiteigenschaften des Isopropylmyristats begünstigt wird, kommt es wahrscheinlich zu einer schnellen Ablagerung des Margosaöls in den tiefen lipophilen Schichten der Epidermis (Oberhaut) und führt offensichtlich nicht zum Weitertransport in die ambiphilen Schichten der Haut (Cutis), Unterhaut (Subcutis) und schließlich zur Aufnahme in den Organismus, wobei auch der unangenehme Hautgeruch durch die kurze Verweildauer der Zusammensetzung auf der Haut weitgehend eliminiert wird, der bei den im Markt befindlichen Produkten auf Margosaölbasis als äußerst störend angesehen wird.

[0007] Mit Vorteil beträgt der Anteil der Zusammensetzung an Margosaöl 0,5 bis 80 Gew.-%, bevorzugt 5 bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 9 bis 17 Gew.-%. Der Anteil an Isopropylmyristat beträgt mit Vorteil 20 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt 50 bis 80 Gew.-% und besonders bevorzugt 60 bis 70 Gew.-%. Isopropylmyristat wird also nicht als Minor Komponente sondern als Hauptbestandteil mit einem hohen Anteil innerhalb der Zusammensetzung eingesetzt. Es hat sich gezeigt, dass gerade die vorgenannten Mengenverhältnisse von Margosaöl zu Isopropylmyristat zu einer guten Wirksamkeit des Margosaöls bei gleichzeitig sehr schneller Ablagerung des Margosaöls in der Epidermis bedingt durch Isopropylmyristat und der damit verbundenen schnellen Abflachung des unangenehmen Knoblauchgeruchs auf der Hautoberfläche führt.

[0008] In einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung wird als Margosaöl kaltgepresstes Margosaöl verwendet, dass aus den Kernen der Neembaumfrüchte gewonnen wird.

[0009] Es hat sich gezeigt, dass kaltgepresstes Margosaöl eine besonders starke repellierende Wirkung in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung aufweist. Das Margosaöl kann jedoch auch unter Zuhilfenahme chemisch-physikalischer Extraktionsmethoden hergestellt werden.

[0010] Margosaöl oder dessen Extrakte sind bei Zimmertemperatur von fester Konsistenz. Daraus hergestellte Zusammensetzungen scheiden bei Temperaturen unter 16°C Fett ab oder nehmen ganz oder teilweise eine feste Konsistenz an. Diese Temperaturen treten bei Lagerung der Zusammensetzung im Auto, wie in der tier-

ärztlich ambulatorischen Praxis üblich, insbesondere im Winter auf. Der Hilfsstoff Isopropylmyristat verhindert hingegen zusätzlich die Fettabcheidung auch bei den vorgenannten Temperaturen. Die vorliegende Erfindung macht sogar die aus Haltbarkeitsgründen erwünschte Lagerung im Kühlschrank möglich.

[0011] Margosaöl enthält als wichtigste Wirkstoffe Azadirachtine sowie Salanin und Melantriol. Unter Extrakten des Margosöls werden im Sinne dieser Erfindung zusätzlich auch diese und andere reine Wirkverbindungen aus dem Margosaöl verstanden.

[0012] Je nach Einsatzzweck der repellierenden Zusammensetzung ist der Zusatz weiterer pharmazeutischer und/oder kosmetischer Additive sinnvoll. So können beispielsweise weitere Lösungsvermittler oder Lösungsmittel, ätherische Öle zur Geruchsmaskierung, Wirkungsverstärker lipo- oder amphiphile Substanzen zugesetzt werden, z. B. Alkohole, Troglyceride, Toluole, Alkylglykoether, Glykole, Pyrrolidole und dergleichen.

[0013] In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung enthält die Zusammensetzung weitere Pflanzenöle, insbesondere Leinöl, Rapsöl, Nachtkerzenöl und/oder Sonnenblumenöl. Die Wirksamkeit der Zusammensetzung unter Vermeidung der nachteiligen Geruchsbeeinträchtigung wird hierdurch weiter erhöht und dabei gleichzeitig die Hautgesundheit und -pflege verbessert.

[0014] In einer besonders bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung enthält die Zusammensetzung 16 Gew.-% Margosaöl, 64 Gew.-% Isopropylmyristat, 10 Gew.-% Leinöl und 10 Gew.-% Rapsöl. Es hat sich gezeigt, dass diese Zusammensetzung eine besonders ausgeprägte repellierende Wirkung besitzt und gleichzeitig der unangenehme Knoblauchgeruch bereits kurze Zeit nach dem Auftragen nicht mehr auftritt. Die Zusammensetzung eignet sich besonders zur Verwendung an Katzen, da diese empfindlicher mit Hautirritationen bei ergänzender Verwendung ätherischer Öle in der Zusammensetzung reagieren.

[0015] Insbesondere bei Anwendung der Zusammensetzung bei Hunden enthält die Zusammensetzung bevorzugt zusätzlich ätherische Öle, insbesondere Citronellöl und/oder Lavendelöl. Besonders bevorzugt enthält eine derartige Zusammensetzung 16 Gew.-% Margosaöl, 64 Gew.-% Isopropylmyristat, 10 Gew.-% Citronellöl und 10 Gew.-% Lavendelöl. Diese Zusammensetzung hat sich als besonders wirksam und gleichzeitig geruchsfreundlich ohne störenden Knoblauchgeruch bei Anwendung an Hunden erwiesen. Hunde sind gegenüber ätherischen Ölen oft wenig empfindlich.

[0016] Die Lebewesen sind bevorzugt Haus-, Heim- und Zootiere und/oder Menschen. Bei diesen Lebewesen oder deren Besitzern ist die Akzeptanz der Zusammensetzung besonders ausgeprägt.

[0017] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung einer der vorgenannten Zusammensetzungen zur Abwehr von Ektoparasiten bei Katzen und/oder Hunden. Diese Tiere reagieren besonders sensibel auf unerwünschte Nebenwirkungen synthetischer oder naturidentischer Wirkstoffe.

Voruntersuchung an Katzen

[0018] In einer tierärztlichen Untersuchung an 20 Katzen wurde die nachfolgend als "Flozek-Katze" bezeichnete Rezeptur zunächst in einer Vorstudie getestet:

Margosaöl	16,0%
Isopropylmyristat	64,0%
Leinöl	10,0%
Rapsöl	<u>10,0%</u>
	100,0%

[0019] Die Zusammensetzung "Flozek-Katze" zeigte keinerlei Hautirritationen bei den untersuchten Katzen bei gleichzeitig hoher repellierender Wirkung.

[0020] Im Anschluss an die oben genannte Voruntersuchung wurde die erfindungsgemäße Zusammensetzung in einer umfangreichen tierärztlichen Anwendungsstudie näher untersucht. Die Anwendungsstudie umfasste männliche und weibliche Tiere verschiedener Rassen und Mischlinge bei den Hunden und bei den Katzen ausschließlich Mischlinge. Die Tiere wiesen unterschiedliche Körpergewichte auf. Das Alter der Tiere schwankte zwischen 6 Monaten und 14 Jahren. Den Katzen und kleinen Hunden wurde das Produkt nach Teilen der Haare im Schulter-Nackenbereich auf die Haut (topisch) appliziert, bei großen Hunden in der Schulter-Nacke- und Schwanzwurzelgegend. Die Untersuchung umfasste 111 ausgewertete Katzen und Hunde. Die

Befundermittlung wurde innerhalb einer Woche bzw. 3 bis 4 Wochen nach der Behandlung durchgeführt.

Versuche an Katzen

[0021] Die Katzen wurden mit der oben bereits beschriebenen Rezeptur "Flozek-Katze" behandelt. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1a

Dosis "Flozek-Katze" 1 ml

No Katze	KGW	Geschlecht	Allgem. Reaktion	Lokale Reaktion	Geruch	Bemerkung
1	groß	W	-	-	+--	Fell glänzt
2	"	W	-	-	+--	Fettfleck
3		W	-	-	+--	---
4	"	W	-	-	---	---
5	"	W	-	-	---	Fell glänzt
6		W	-	-	++-	Fettfleck
7	"	W	-	-	+--	---
8	"	W	-	-	+--	---
9	"	W	-	-	+--	---
10	"	W	-	-	---	---
11	"	W	-	-	+--	Fell glänzt
12	"	W	-	-	+--	---
13	klein	M	-	-	++-	Fell glänzt
14	"	W	-	-	+--	"
15	"	M	-	-	+--	"
16	"	M	-	-	++-	Fettfleck
17	"	W	-	-	+--	---
18	"	W	-	-	+--	---
19	"	W	-	-	+--	---
20	groß	M	-	-	---	---
21	"	W	-	-	+--	---
22	"	W	-	-	+--	Fell glänzt
23	"	W	-	-	---	"
24	"	W	-	-	---	Fettfleck
25	"	W	-	-	++-	---
26	"	W	-	-	---	---
27	klein	M	-	-	---	Fell glänzt
28	"	W	-	-	---	Fettfleck
29	"	M	-	-	+--	---
30	"	W	-	-	+--	Fell glänzt
31	"	W	-	-	+--	---
32	"	W	-	-	+--	Fettfleck
33	groß	M		-	+--	---
34	"	W		-	---	---

35	„	W		-	---	---
36	„	W		-	---	---
37	„	W		-	---	Fell glänzt
38	klein	M	---	---	+--	Fell glänzt
39	„	M	---	---	+--	Fell glänzt
40	„	W	---	---	++-	Fell glänzt
41	„	W	---	---	++-	---
42	„	W	---	---	+--	Fettfleck
43	„	W	---	---	+--	Fettfleck
44	groß	W	---	---	++-	Fell glänzt
45	„	W	---	---	---	---
46	„	W	---	---	---	---
47	„	W	---	---	+--	Fettfleck
48	„	W	---	---	++-	Fell glänzt
49	„	W	---	---	---	
50	„	M	---	---	---	Fell glänzt
51	„	M	---	---	+--	---
52	„	M	---	---	+--	---
53	„	M	---	---	+--	---
54	„	M	---	---	+--	Fettfleck
55	„	W	---	---	+--	---
56	„	W	---	---	++-	Fell glänzt
57	„	W	---	---	+--	„
58	„	W	---	---	+--	„
59	„	W	---	---	+--	„
60	„	W	---	---	+--	---
61	„	W	---	---	+--	---
62	„	W	---	---	---	Fell glänzt
63	„	W	---	---	---	„
64	groß	M	---	---	+--	Fell glänzt
65	„	W	---	---	---	---
66	„	W	---	---	---	---
67	„	W	---	---	++-	Fell glänzt/Fettfleck
68	„	W	---	---	++-	---
69	„	W	---	---	++-	Fell glänzt
70	„	W	---	---	+--	Fettfleck
71	„	W	---	---	+--	---
72	„	M	---	---	++-	Fell glänzt/Fettfleck
73	„	W	---	---	+--	---
74	„	W	---	---	+--	Fell glänzt
75	„	W	---	---	+--	Fettfleck

56 große Katzen und 19 Kleine Katzen (26 Monate alt)

+++ sehr unangenehm
 ++- geringer unangenehm
 +-- kaum vorhanden
 --- nicht wahrgenommen
 KGW = Körpergewicht

[0022] Der häufig anfänglich wahrgenommene „knoblauchähnliche Geruch“ wurde aufgrund der geringen Intensität nicht als störend empfunden und nur am 1. Tag nach der Applikation wahrgenommen.

Versuche an Hunden

[0023] Tabelle 2 enthält die Ergebnisse zu 11 untersuchten kleinen Hunden mit einem Körpergewicht (KGW) unter 12 kg, denen jeweils 1,5 ml der nachfolgenden Rezeptur "Flozek-Hund" auf die Haut (topisch) aufgetragen wurde:

Margosaöl	16,0%
Isopropylmyristat	64,0%
Citronellöl	10,0%
Lavendelöl	<u>10,0%</u>
	100,0%

[0024] Hunde sind deutlich weniger empfindlich gegenüber ätherischen Ölen als Katzen. Aus diesem Grund wurden in der Rezeptur "Flozek-Hund" die ätherischen Öle Citronella und Lavendelöl zugesetzt.

Tabelle 2

Kleine Hunde (< 12 kg KGW) – Dosis "Flozek-Hund" 1,5 ml

No Hund	KGW	Geschlecht	Allgem. Reaktion	Lokale Reaktion	Geruch	Bemerkung
1	klein	M	---	---	++-	---
2	"	M	---	---	++-	Fettfleck/Fell glänzt
3	"	M	---	---	++-	---
4	"	M	---	---	+--	---
5	"	W	---	---	++-	Fell glänzt/Fettfleck
6	"	W	---	---	+--	---
7	"	M	---	---	+--	---
8	"	M	---	---	++-	Fell glänzt
9	"	W	---	---	+--	---
10	"	W	---	---	+--	---
11	"	W	---	---	++-	Fettfleck

Total 11 kleine Hunde
 +++ = sehr angenehm
 ++- = gut
 +-- = mäßig
 -- = nicht wahrgenommen

[0025] Der Geruch wurde meist als „Citronelladuft“ erkannt und hält ein bis zwei Tage an.

[0026] Tabelle 3 enthält die Ergebnisse einer Untersuchung mit 26 großen Hunden mit einem Körpergewicht

über 12 kg, denen zweimal eine Menge von 1,5 ml der Rezeptur "Flozek-Hund" aufgetragen wurden.

Tabelle 3

Große Hunde – Dosis 2 × 1,5 ml "Flozek-Hund"

No Hund	KGW	Geschlecht	Allgem. Reaktion	Lokale Reaktion	Geruch	Bemerkung
1	> 12 kg	M	---	---	+--	---
2	"	W	---	---	+--	---
3	"	W	---	---	+--	Fell glänzt
4	"	M	---	---	++-	Fettfleck
5	"	M	---	---	+--	Fettfleck
6	"	M	---	---	---	---
7	"	M	---	---	---	---
8	"	M	---	---	++-	Fell glänzt/Fettfleck
9	"	W	---	---	+--	---
10	"	W	---	---	+--	---
11	"	W	---	---	+--	---
12	"	W	---	---	+--	Fell glänzt
13	"	M	---	---	+--	---
14	"	M	---	---	+--	Fettfleck
15	"	M	---	---	++-	Fettfleck
16	"	M	---	---	---	---
17	"	M	---	---	---	---
18	"	M	---	---	++-	Fell glänzt
19	"	M	---	---	---	---
20	"	M	---	---	+--	---
21	"	W	---	---	+--	---
22	"	W	---	---	++-	Fettfleck
23	"	M	---	---	++-	Fell glänzt
24	"	W	---	---	---	---
25	"	W	---	---	---	---
26	"	W	---	---	++-	Fettfleck/Fell glänzt

Total 26 große Hunde

+++ = sehr angenehm

++- = gut

+-- = mäßig

--- = nicht wahrgenommen

[0027] Auch hier wurde der Geruch meist als „Citronelladuft“ erkannt und hält ein bis zwei Tage an.

[0028] Keines der behandelten Tiere zeigte allgemeine oder lokale Reaktionen nach der Behandlung mit "Flozek-Katze" oder "Flozek-Hund". Es wurde bisweilen ein Fettfleck bis zu drei Tagen nach der Applikation an der Verabreichungsstelle beobachtet, der jedoch nicht störend war. Als positiv wurde häufig eine Verbesserung der

Fellkondition bemerkt (lockeres, glänzenderes Aussehen). Trotz der hochkonzentrierten Margosaöl-Formulierung traten weder allgemeine noch lokale Hautreaktionen auf. Der zu erwartende starke Knoblauchgeruch trat überraschenderweise nicht oder nur sehr dezent auf.

[0029] In den vorgenannten Studien konnte für Fachleute völlig überraschend zudem festgestellt werden, dass sich eine sehr hohe Wirkstoffkonzentration in den Fettschichten der Oberhaut (Epidermis) anreichert, die wirkungsverstärkende Zusätze überflüssig macht. Auffällig war dabei die erwünschte schnelle Aufnahme der Zusammensetzung in die Haut und die Reduktion des sonst üblichen Knoblauchgeruchs der Haut trotz des durch die hohe Wirkstoffkonzentration bedingten hohen Gehaltes flüchtiger, geruchsverursachender Schwefelverbindungen.

[0030] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung bildet eine wasserunlöslich, ölige Flüssigkeit, die mit Wasser nicht von der Haut entfernbar ist. Dies hat den vorteilhaften Effekt, dass die Zusammensetzung nach dem Auftragen beispielsweise nicht von Regen oder durch Baden unmittelbar wieder abgespült wird.

Patentansprüche

1. Repellierende Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Lebewesen, enthaltend Margosaöl oder dessen Extrakte, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zusammensetzung wenigstens 20 Gew.-% Isopropylmyristat enthält.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Margosaöl 0,5 bis 80 Gew.-% und der Anteil an Isopropylmyristat 20 bis 99,5 Gew.-% beträgt.

3. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Margosaöl 5 bis 25 Gew.-% und der Anteil an Isopropylmyristat 50 bis 80 Gew.-% beträgt.

4. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Margosaöl 9 bis 17 Gew.-% und der Anteil an Isopropylmyristat 60 bis 70 Gew.-% beträgt.

5. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Margosaöl kaltgepresst ist.

6. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weitere pharmazeutische und/oder kosmetische Additive enthält.

7. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung weitere Pflanzenöle, insbesondere Leinöl, Rapsöl, Nachtkerzenöl und/oder Sonnenblumenöl enthält.

8. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 16 Gew.-% Margosaöl, 64 Gew.-% Isopropylmyristat, 10 Gew.-% Leinöl und 10 Gew.-% Rapsöl enthält.

9. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zusätzlich zumindest ein ätherisches Öl, insbesondere Citronellöl und/oder Lavendelöl, enthält.

10. Zusammensetzung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung 16 Gew.-% Margosaöl, 64 Gew.-% Isopropylmyristat, 10 Gew.-% Citronellöl und 10 Gew.-% Lavendelöl enthält.

11. Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Lebewesen Haus-, Heim-, Zootiere, und/oder Menschen sind.

12. Verwendung der Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Abwehr von Ektoparasiten bei Katzen und/oder Hunden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen