

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 820881 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 820881

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
A01N

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 15.03.1982

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 15.03.1982

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 17.09.1982

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etu oikeus - Prioritet - Priority

16.03.1981 GB 81.08147

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Ballany, John M., TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Henderson, David, TOWN UNKNOWN, ISO-BRITANNIA, (GB)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Insektisidikoostumus käytettäväksi eläinten ulkoloisten hävittämiseksi.

Insekticidkomposition för användning vid bekämpning av ektoparasiter hos djur.

Insektisidikoostumus käytettäväksi eläinten ulkoloisten hävittämiseksi

5 Lämminverisiä eläimiä, erityisesti lampaita ja naudakarjaa, jotka ovat arvokkaita ihmiselle niiden tuottaman ravinnon ja tekstiiliraaka-aineen vuoksi, vaivaat ulkoloiset, jotka saavat ravintonsa isäntäeläimestä ja aiheuttavat ärsyyntymistä, kuten esimerkiksi kärpästuoikkatautia, minkä seurauksena lihan ja villan tuotanto alenee sekä määrällisesti että laadullisesti.

10 Ulkoloisten tuhoamiseen tai niiden kehittymistä ja/tai lisääntymistä estämään on käytetty erilaisia insektisidejä.

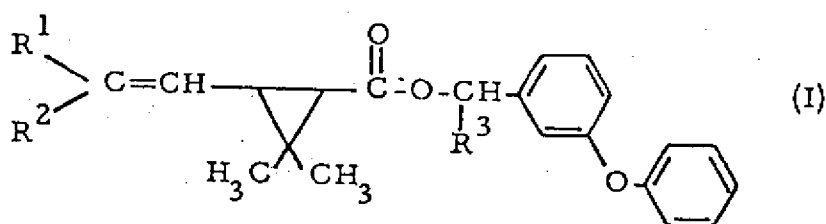
15 Eräs tärkeä ryhmä insektisidejä, joilla on hyvä aktiviteetti ulkoloisia vastaan, käsittää luonnon ja synteettiset pyretroidit, joista erityisen käyttökelpoisia ovat synteettiset halogeeni-vinyyli-substituoidut syklopropanikarboksylaatit, joilla on korkea insektisidinen aktiivisuus ja hyvä valonkestävyys.

20 Näitä insektisidejä käytetään ulkonaisesti, esimerkiksi upottamalla eläin insektisidin suspensioon tai liuokseen tai suihkuttamalla eläintä tällaisella suspensiolla tai liuoksella, jolloin eläimen koko keho joutuu kosketuksiin insektisidin kanssa ja siten eläimen keholla elävien ulkoloisten kanssa. Tällä ulkonaisella käsittelyllä on 25 haittana, että siihen tarvitaan erityinen laitteisto ja upotuksen tapauksessa suuri tilavuusmäärä insektisidikoostumusta, kun taas suihkutettaessa menetelmän teho on heikko.

30 Insektisidejä käytetään myös systeemisesti, jolloin insektisidi kulkeutuu eläimen verenkiertosysteemissä verivirran mukana, ja verta ravintonaan käyttävät ulkoloiset kuolevat verta nautittuaan. Alalla tunnetaan myös oraalisen systeemisen käyttötavan lisäksi parenteraalinen menetelmä, jossa insektisidi kaadetaan tai suihkutetaan 35 jollekin ihon osalle, josta se absorboituu ja kulkeutuu

ihon lävitse sekä diffundoituu verivirtaan. Näiden systeemisten torjuntakeinojen on todettu olevan tehokkaita verta imevien ulkoloisten torjunnassa, joista esimerkkeinä mainittakoon punkit (esim. *Ixodus ricinus*) ja lammaskärpäset (esim. *Melophagus ocinus*). Systeeminen lääkeanto ei kuitenkaan tehoa sellaisiin ulkoloisiin, jotka eivät käytä verta ravinnokseen. Tällaisia ulkoloisia ovat esimerkiksi täit (esim. *Damalinia ovis*), jotka käyttävät ravinnokseen eläimen kehon kuollutta ihoa.

Esillä oleva keksintö koskee uutta päällekaato- tai päällekastomenetelmää eläinten (ei koske ihmisiä) ulkoloisten tuhoamiseksi tai kontrolloimiseksi viemällä tämän eläimen määritellylle ihon alueelle suoraan ulkoloisiin vaikuttava määrä pyretroidia tai sen stereokemiallista isomeeria, jonka kaava on



jossa R^1 ja R^2 merkitsevät toisistaan riippumatta fluoria, klooria, bromia tai jodia, ja R^3 on vety tai syaani.

Ilmaisulla "ulkoloisten kontrolloiminen" tarkoitetaan niiden kehittymisen ja/tai lisääntymisen häiritsemistä.

Vieminen määritellylle ihon alueelle käsittää "päällekaato"- ja "päällecasto"-menetelmät, joissa ulkoloisiin tehoavaa yhdistettä kantaja-aineessa tai liuottimessa vietään tartunnan saaneen eläimen tietylle ihon alueelle ulkonaisesti, so. paikallisesti, kaatamalla koostumusta tai kastamalla pieniä erillisiä alueita koostumuksella. Tärkeät alueet ovat käsiteltävän eläimen selässä.

Edullisissa menetelmissä käytetään kaavan I mukais-
ta pyretroidia, jossa R^1 ja R^2 ovat molemmat kloori- tai
bromiatomeja.

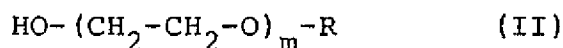
5 Erityisen edullisia menetelmissä kaavan I mukainen
synteettinen pyretroidi on permetriini, jonka kemiallinen
nimitys on $\text{[(3-fenoksifenyyli)metyyli]-2-(2,2-dikloori-}$
 $\text{etyleen)-3,3-dimetyylisyklopropanikarboksylaatti}$; kyper-
metriini, jonka kemiallinen nimitys on $\text{[[syaani(3-fenoksi-}$
10 $\text{fenyyli)]-metyyli]-2-(2,2-dikloorietenyyli)-3,3-dimetyyli-}$
 $\text{syklopropanikarboksylaatti}$; dekametriini, jonka kemialli-
nen nimitys on $\text{[(3-fenoksifenyyli)metyyli]-2-(2,2-dibromi-}$
 $\text{etenyyli)-3,3-dimetyylisyklopropanikarboksylaatti}$, tai
näiden stereokemiallinen isomeeri.

15 Kypermetriinin erityisen korkean ulkoloistenvastai-
sen aktiviteetin vuoksi edullisimmassa menetelmässä käyte-
tään kaavan I mukaisena synteettisenä pyretroidina kyper-
metriiniä tai sen stereokemiallista isomeeria.

Kaavan I mukaiset synteettiset pyretroidit ja niiden
valmistus on kuvattu GB-patenttijulkaisussa 1 413 491.

20 Keksinnön suojapiiriin katsotaan tietenkin sisälty-
vän kaavan I mukaisten synteettisten pyretroidien stereo-
kemiallisten isomeerien käyttö, joilla isomeereilla saat-
taa olla erilainen aktiivisuusaste.

25 Esillä oleva keksintö koskee myös päällekaato- tai
päällekastokoostumusta käytettäväksi eläinten (ei koske ih-
misiä) ulkoloisten tuhoamiseen ja kontrolloimiseen ja kär-
pästoukkataudin parantamiseen, joka koostumus sisältää
1 - 3 paino-% kaavan I mukaista pyretroidia tai sen stereo-
kemiallista isomeeria nesteväliaineessa, joka väliaine koos-
30 tuu vähintään 50 %:sta yhtä tai useampaa alkoholia, jolla
on kaava



35 jossa m on kokonaisluku 1, 2 tai 3, ja R on alempi alkyyli.

Ilmaisulla alempi alkyyli tarkoitetaan tässä suoraa tai haarautunutta hiilivetyryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomeja, ja joista esimerkkejä ovat metyyli, etyyli, 1-metyyli-
 etyyli, 1,1-dimetyylietyyli, propyyli, 2-metyylipropyyli,
 5 butyyli, pentyyli, heksyyli ym.

Sopivia kaavan II mukaisia alkoholeja ovat esimerkiksi 2-metoksietanoli, 2-(2-etoksietoksi)etanoli, 2-(2-butoksietoksi)etanoli jne.

Sellaisilla kaavan II mukaisilla alkoholeilla, joissa m on 2, on yhdistyneenä hyvä ihonpenetraatiokyky ja suhteellisen korkea leimahduspiste, joten niiden turvallisuusmarginaali on hyvä ja ne ovat erityisen edullisia näistä alkoholeista.

Erinomaisen levityskykynsä ja poisto-ominaisuuksiensa vuoksi kaikkein edullisin alkoholi on 2-(2-butoksietoksi)etanoli.

Kaavan II mukaisen alkoholin tai alkoholien määrä koostumuksessa voi vaihdella suhteellisen laajoissa rajoissa, so. väliaine voi sisältää sitä 50 - 100 paino-%. On kuitenkin havaittu, että ihon taipumus ärsyntyä vähenee tämän alkoholin (tai alkoholien) pitoisuuden kasvaessa. Tästä syystä koostumukset, joissa väliaine sisältää vähintään 80 paino-% yhtä tai useampaa kaavan II mukaista alkoholia, ovat edullisia.

Erityisen edullisia ovat koostumukset, joissa väliaine koostuu olennaisesti pelkästään yhdestä tai useammasta näistä alkoholeista.

Edullisimpia ovat koostumukset, joiden väliaineena on 2-(2-butoksietoksi)etanoli.

Vaikka 1 - 30 paino-% kaavan I mukaista synteettistä pyretroidia sisältävät koostumukset ovat sellaisenaan erittäin sopivia päällekaato- tai päällekastomenetelmään, niin nämä koostumukset voivat lisäksi sisältää vähäisiä määriä erilaatuisia sellaisia lisäaineita, jotka eivät ole
 35 olennaisesti haitallisia iholle. Tällaiset lisäaineet

voivat helpottaa valmisteen käyttöä eläimen iholle ja/tai olla apuna haluttua koostumusta valmistettaessa. Seuraavassa esitetään joitakin esimerkkejä lisäaineista.

5 Vähäiset määrät alifaattisten hiilivetyjen seoksia voivat alentaa koostumuksen pintajännitystä ja sellaisina estää koostumuksen liiallista tarttumista karvoihin ja helpottaa niiden levittämistä iholle, minkä seurauksena anthelminttinen aine resorboituu paremmin ihoon.

10 Käyttämällä mukana vähäisiä määriä dipolaarisia aproottisia liuottimia voidaan mahdollisesti parantaa koostumuksen imeytymisnopeutta ihoon. Sopivia dipolaarisia aproottisia liuottimia ovat esimerkiksi N,N-dimetyyli-formamidi, N,N-dimetyyliasetamidi, dimetyylisulfoksidi, N-metyyli-2-pyrrolidoni ym.

15 Koostumukset voivat sisältää myös muita lisäaineita, kuten esimerkiksi sellaisia, joiden maku estää eläintä nuolemasta käsitellystä eläimestä pois koostumusta, pigmenttejä, joiden avulla voidaan tunnistaa käsitellyt eläimet jne.

20 Kaavan I mukaisen synteettisen pyretroidin ja yhden tai useamman kaavan II mukaisen alkoholin ja mahdollisten lisäaineiden lisäksi keksinnön mukaiset koostumukset voivat sisältää myös muita farmaseuttisesti aktiivisia yhdisteitä, kuten esimerkiksi muita insektisidisiä ja/tai anthelminttisiä ominaisuuksia omaavia aineita.

25 Yhdisteiden käyttömäärä voi olla 0,1 - 500 mg/kehonpaino-kg, edullisesti 1 - 50 mg/kg. Alalla tunnetuilla synteettisten pyretroidien käyttömenetelmillä täiden täydellinen tuhoaminen epäonnistuu, ja valmisteen käyttö tämän keksinnön mukaisella menetelmällä levittäen valmistetta täisen eläimen pintaan huomattavalle etäisyydelle elävistä täistä tiedtään täysin tehottomaksi. Nyt on yllättäen todettu täysin vastakkaisesti, että ulkoloiset, mukaanlukien täit (esimerkiksi *Damalinia ovis*) kuolevat ja
35 häviävät täydellisesti lampaista ja nautakarjasta yhdellä ainoalla eläimen selkään tehdyllä päällekaato- tai

päällekaatokäsittelyllä.

Esillä olevan keksinnön ulkoloisten tuhoamismenettelmää ja koostumuksia kuvataan lähemmin seuraavassa in vivo suoritettussa kokeessa:

Neljälle kohtalaisesti täiselle lampaalle suoritettiin yksi päällekaatokäsittely liuoksella, joka sisälsi 5 paino-% kypermetriiniä 2-(2-butoksietoksi)etanolissa.

Täi-tartunta arvioitiin 1, 2, 3, 4 ja 6,5 viikon kuluttua. Täi-tartunnan arvioinnit on esitetty taulukossa 1, jossa

+ tarkoittaa, että havaittiin koteloita tai täysin kehittyneitä täitä,

- tarkoittaa, ettei eläviä täitä havaittu.

Taulukossa 1 on ilmoitettu myös käsiteltyjen eläinten kehonpaino, annos (mg/kg) ja kokonaismäärä, joka käytettiin lampaan selkään.

Taulukko 1

Lammas n:o	Kehonpaino (kg)	Annos mg/kg	Kokonaistilavuus (ml)	Viikkoja				
				1	2	3	4	6,5
1	37,5	10	7,5	+	+	+	+	-
2	32,5	10	6,5	-	-	-	-	-
3	36	20	15	-	-	-	-	-
4	37,5	20	15	-	-	-	-	-

Keksinnön mukaisesti käytettyjen yhdisteiden insektisidistä aktivitetistä ei pidetä 100-%:isesti systeemisenä. Vaikka osa yhdisteistä saattaa tunkeutua ihon lävitse ja diffundoitua verivirtaan, on mahdotonta katsoa loistenvastaisen aktiivisuuden olevan pelkästään systeemistä, koska monet ulkoloisista, kuten esimerkiksi täit, eivät käytä eläimen verta ravinnokseen.

Insektisidin jäämämallit veressä ja kudoksissa eivät vastaa systeemisessä lääkinnässä saatua mallia, jossa insektisidi leviää verivirran mukana ja jonka vaikutus kestää vain joitakin päiviä, kun sensijaan edellä olevat ko-

5 keet osoittavat hävittämisprosessin kestävän useita viikkoja.

Keksinnön mukaisen menetelmän käyttäminen on monissa suhteissa edullinen. Verrattuna systeemiseen antamistapaan keksinnön mukaisella menetelmällä on etuna, että se

10 vaikuttaa paitsi verta imeviin ulkoloisiin myös sellaisiin ulkoloisiin, jotka eivät tarvitse eläimen verta ravinnokseen, kuten sellaisiin, jotka saavat ravintonsa kuolleesta ihosta, joita ovat esim. täit ym. Verrattuna paikalliseen lääkintään esillä olevan keksinnön menetelmä on tehok-

15 kaampi, koska ei ole tarpeen saada insektisidi kosketuksiin eläimen keholla elävien ulkoloisten kanssa.

Muita etuja ovat:

- suora käyttö iholle on käyttäjän kannalta helppoa;
- yhdistettä tarvitaan vähemmän kuin täydellisessä upot-

20 tamiskastamisessa tai täydellisessä suihkutuksessa;

- voidaan valmistaa käyttövalmis tuote, jota ei tarvitse ennen käyttöä laimentaa;
- annosmäärät voidaan mitata tarkasti; ja
- yhdellä ainoalla päällekaatokerralla saadaan tuhottua

25 kaikki ulkoloiset.

Vaikka edellä kuvatut menetelmät ja koostumukset ovat käyttökelpoisia tuhottaessa tai kontrolloitaessa kaikkien eläinten ulkoloisia, niin ne ovat erityisen edullisia käsiteltäessä nautakarjaa ja lampaita.

30 Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä, mutta eivät rajoita sen suojapiiriä.

Esimerkki 1

10 g kypermetriiniä ja 50 g 2-(2-butoksietoksi)etanolia sekoitetaan hyvin. Saatu seos laimennetaan 140 g:lla

35 2-(2-butoksietoksi)etanolia.

Esimerkki 2

Noudattamalla esimerkin 1 menettelyä valmistetaan seuraavat koostumukset:

Koostumus 1: 10 g kypermetriiniä ja
5 90 g 2-(2-butoksietoksi)etanolia
Koostumus 2: 25 g kypermetriiniä ja
75 g 2-(2-butoksietoksi)etanolia
Koostumus 3: 30 g kypermetriiniä ja
10 70 g 2-(2-butoksietoksi)etanolia.

15

20

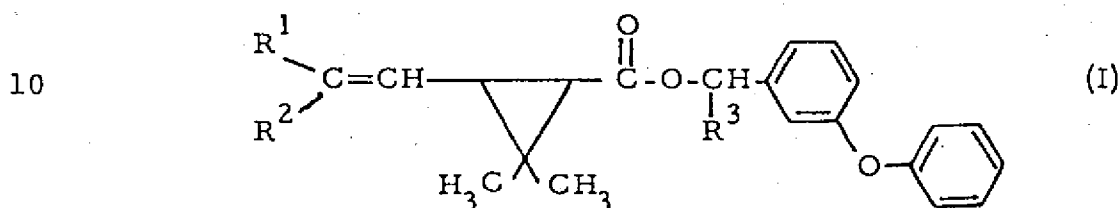
25

30

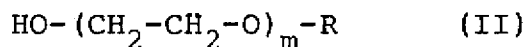
35

Patenttivaatimukset

1. Päällekaato- tai päällekastokoostumus käytettäväksi eläinten ulkoloisten hävittämisen tai kontrolloimisen ja karpästoukkataudin käsittelyyn, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 1 - 30 paino-% pyretroidia tai sen stereokemiallista isomeeria, jolla on kaava



15 jossa R^1 ja R^2 merkitsevät toisistaan riippumatta fluoria, klooria, bromia tai jodia, ja R^3 on vety tai syaani, nesteväliaineessa, joka koostuu vähintään 50-%:isesti yhdestä tai useammasta alkoholista, jolla on kaava



jossa m on kokonaisluku 1, 2, tai 3, ja R on alempi alkyyli.

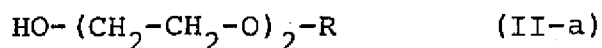
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että nesteväliaine koostuu vähintään 80 paino-%:sta yhtä tai useampaa kaavan II mukaista alkoholia.

25

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen koostumus, t u n n e t t u siitä, että nesteväliaine koostuu olennaisesti kokonaan yhdestä tai useammasta kaavan II mukaisesta alkoholista.

30 4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen päällekaato- tai päällekastokoostumus käytettäväksi eläinten ulkoloisten hävittämiseen tai kontrolloimiseen ja karpästoukkataudin käsittelyyn, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 1 - 30 paino-% kypermetriiniä, permetriiniä, dekametriiniä tai näiden stereokemiallisia isomeereja nesteväliaineessa, joka koostuu vähintään 50-%:isesti yhdestä tai useammasta alkoholista, jolla on kaava

35



jossa R on alempi alkyyli.

5 5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että nesteväliaine koostuu vähin-
tään 80 paino-%:sta yhtä tai useampaa kaavan II-a mukaista
alkoholia.

10 6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että nesteväliaine koostuu olen-
naisesti kokonaan yhdestä tai useammasta kaavan II-a mukai-
sesta alkoholista.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen päällekaato- tai
päällekestokoostumus käytettäväksi eläinten ulkoloisten
hävittämiseen tai kontrolloimiseen ja karpästoukkataudin
käsittelyyn, t u n n e t t u siitä, että se sisältää
1 - 30 paino-% kypermetriiniä, permetriiniä tai dekamet-
riiniä, edullisesti kypermetriiniä, tai näiden stereokemi-
allisia isomeereja nesteväliaineessa, joka koostuu vähintään
50 paino-%:sta 2-(2-butoksietoksi)etanolia.

20 8. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että nesteväliaine sisältää vä-
hintään 80 paino-% 2-(2-butoksietoksi)etanolia.

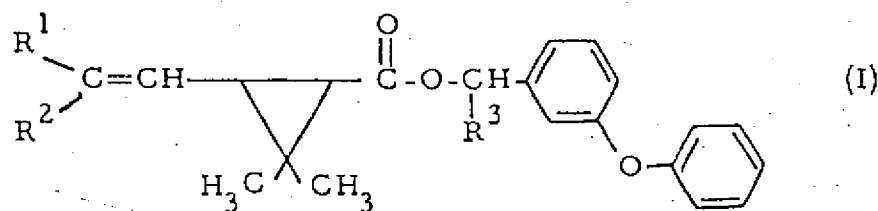
25 9. Patenttivaatimuksen 7 mukainen koostumus,
t u n n e t t u siitä, että nesteväliaine koostuu olennai-
sesti kokonaan 2-(2-butoksietoksi)etanolist.

30

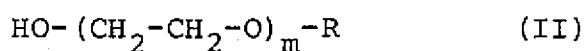
35

Patentkrav

1. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition för utrotning eller kontroll av ektoparasiter och myiasis hos djur, k ä n n e t e c k n a d därav, att komposition omfattar 1 - 30 vikt% av en pyretroid med formeln



vari R^1 och R^2 oberoende av varandra är fluor, klor, brom eller jod och R^3 är väte eller cyano, eller en stereokemisk isomer form därav, i ett vätskemedium, varvid det nämnda mediet omfattar åtminstone 50 % av ett lösningsmedel som består av en eller flera alkoholer med formeln



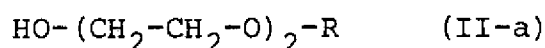
vari m är heltalet 1, 2 eller 3; och R är lägre alkyl.

2. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att det nämnda mediet omfattar åtminstone 80 vikt% av en eller flera alkoholer med formeln (II) enligt definitionen i patentkravet 1.

3. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att det nämnda mediet väsentligen består av en eller flera alkoholer med formeln (II) enligt definitionen i patentkravet 1.

4. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 1 för utrotning eller kontroll av ektoparasiter och myiasis hos djur, k ä n n e t e c k n a d

därav, att kompositionen omfattar 1 - 30 vikt% av cypermetrin, permetrin, dekametrin eller en stereokemisk isomer form därav i ett vätskemedium, varvid det nämnda mediet omfattar åtminstone 50 vikt% av en eller flera alkoholer med formeln



vari R är en lägre alkylradikal.

10 5. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att det nämnda mediet omfattar åtminstone 80 vikt% av en eller flera alkoholer med formeln (II-a) enligt definitionen i patentkravet 4.

15 6. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att det nämnda mediet väsentligen består av en eller flera alkoholer med formeln (II-a) enligt definitionen i patentkravet 4.

20 7. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 1 för utrotning eller kontroll av ektoparasiter och myiasis hos djur, k ä n n e t e c k n a d därav, att kompositionen omfattar 1 - 30 vikt% av cypermetrin, permetrin, eller dekametrin, företrädesvis cypermetrin, 25 eller en stereokemisk isomer form därav i ett vätskemedium, varvid det nämnda mediet omfattar åtminstone 50 vikt% av 2-(2-butoxi)etanol.

 8. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att 30 det nämnda mediet omfattar åtminstone 80 vikt% av 2-(2-butoxi)etanol.

 9. Pågjutnings- eller lokalt anbringbar komposition enligt patentkravet 7, k ä n n e t e c k n a d därav, att 35 det nämnda mediet väsentligen består av 2-(2-butoxi)etanol.