

(19) **DANMARK**

(10) **DK 2013 70137 A1**



(12) **PATENTANSØGNING**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: **A 01 N 43/56 (2006.01)**

(21) Ansøgningsnummer: **PA 2013 70137**

(22) Indleveringsdato: **2013-03-11**

(24) Løbedag: **1997-03-26**

(41) Alm. tilgængelig: **2013-03-11**

(62) Stamansøgning nr: **PA 2011 70008**

(71) Ansøger: **MERIAL, 29, avenue Tony Garnier, F-69007 Lyon, Frankrig**

(72) Opfinder: **Jeannin Philippe, 104, Chemin de la Peyrette, 31170 Tournefeuille, Frankrig**

(74) Fuldmægtig: **PLOUGMANN & VINGTOFT A/S, Rued Langgaards Vej 8, 2300 København S, Danmark**

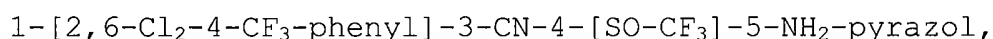
(54) Benævnelse: **Insekticid kombination mod lopper hos pattedyr**

(57) Sammendrag:

Fremgangsmåde og præparat især til bekæmpelse af lopper på små pattedyr karakteriseret ved, at præparatet på den ene side omfatter mindst et insekticid af I-N-arylpyrazoltypen, især fipronil, og på den anden side mindst én forbindelse af den insektvækstregulerende (IGR) type i doser og forhold, som er parasitocidt effektive mod lopper, i en flydende vehikel, som er acceptabel for dyret og bekvemt til lokal anbringelse på huden, fortrinsvis lokaliseret til et lille overfladeareal.

Den foreliggende opfindelse angår en forbedring af fremgangsmåderne til bekæmpelse af lopper på pattedyr og især lopper på katte og hunde. Opfindelsen angår også et hidtil ukendt præparat til denne anvendelse, hvilket præparat er baseret på den synergistiske kombination af parasitocider, der allerede er kendte. Endelig angår opfindelsen anvendelsen af sådanne allerede kendte parasitocider til fremstilling af et sådant præparat.

En hidtil ukendt klasse 1-N-arylpyrazol-baserede insekticider er blevet beskrevet i EP patentskrift A-295.217 og A-352.944. Forbindelserne af de i disse patenter definerede klasser er yderst aktive, og én af disse forbindelser



hvis almindelige navn er fipronil, har vist sig at være særlig effektiv mod ikke blot parasitter på afgrøder, men også mod ectoparasitter på pattedyr og især, men ikke udelukkende, lopper, blodmider, fluer og myiaser.

Forbindelser med en ovicid og/eller larvicid virkning på de umodne stadier af forskellige ectoparasitter er allerede kendt fra f.eks. US patentskrift A-5.439.924. Blandt disse forbindelser optræder insektvækstregulatoriske (IGR) forbindelser, som enten virker ved blokering af udviklingen af de umodne trin (æg og larver) til voksenstadier eller ved inhibering af syntesen af chitin.

Endvidere kendes FR patentskrift A-2.713.889, som generelt beskriver kombinationen af mindst én forbindelse af den insektvækstregulatoriske (IGR) type omfattende forbindelser med juvenilhormon-aktivitet og chitinsynteseinhibitorer med mindst én blandt tre N-aryldiazolforbindelser, især fipronil, til bekæmpelse af mange skadelige insekter, der tilhører meget varierede ordener.

Præparaterne kan benyttes på meget forskellige former, uden at det hverken er præciseret til hvilke anvendelser, f.eks. veterinære, sundhedsmæssige eller plantebeskyttende, disse forskellige former er bestemt, eller til hvilke parasitter, hvortil de henholdsvis er bestemt.

Den eneste anvendelse, som kan tænkes at være veterinær, er forbundet med eksemplet på fremstilling af et pesticid-halsbånd, som er en formulering med langsom frigivelse.

Ifølge opfindelsen foreslås en forbedring af fremgangsmåderne til bekæmpelse af lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde.

Opfindelsen har især til formål at anvende allerede kendte parasitocider til fremstilling af et præparat, som er yderst aktiv mod disse dyrs lopper.

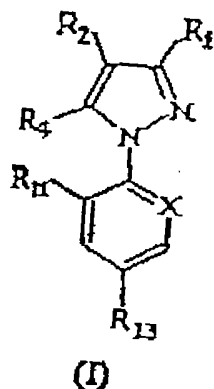
Endelig har opfindelsen til formål at tilvejebringe et hidtil ukendt præparat, der således er fremstillet og især bestemt til bekæmpelse af lopper.

Udtrykket lopper skal i den foreliggende opfindelses betydning forstås således, at det henviser til alle de gængse eller tilfældige arter af parasitiske lopper af ordenen Siphonaptera og især arterne Ctenocephalides, specielt *C. felis* og *C. canis*, rottelopper (*Xenopsylla cheopis*) og menneskelopper (*Pulex irritans*).

Den meget høje effektivitet af fremgangsmåden og af præparatet ifølge opfindelsen indebærer ikke kun høj umiddelbar effektivitet, men også meget langvarig effektivitet, efter at dyret er blevet behandlet.

Opfindelsen har til formål at anvise en fremgangsmåde til bekæmpelse af lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde i et langt tidsrum, hvilken fremgangsmåde er ejendomme-

lig ved, at dyret behandles ved lokalt på huden, fortrinsvis lokaliseret til et lille overfladeareal (spot-on-administration), i parasitocidt effektive doser og forhold at anbringe på den ene side mindst én forbindelse (A) tilhørende formelen (I)



hvor:

R_1 er CN eller methyl eller et halogenatom;

R_2 er $S(O)_n R_3$ eller 4,5-dicyanoimidazol-2-yl eller halogenalkyl;

R_3 er alkyl eller halogenalkyl;

R_4 betegner et hydrogen- eller halogenatom; eller en $NR_5 R_6$ -, $S(O)_m R_7$ -, $C(O) R_7$ -, $C(O) O-R_7$ -, alkyl-, halogenalkyl- eller OR_8 -gruppe eller en $-N=C(R_9)(R_{10})$ -gruppe;

R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, halogenalkyl-, $C(O)$ alkyl-, alkoxy-carbonyl- eller $S(O)_r-CF_3$ -gruppe; eller R_5 og R_6 sammen kan udgøre en divalent alkylgruppe, som kan være afbrudt af ét eller to divalente heteroatomer såsom oxygen eller svovl;

R_7 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe;

R_8 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_9 betegner en alkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_{10} betegner en phenyl- eller heteroarylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, eller grupper såsom -OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano eller alkyl;

R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især betegner et hydrogen- eller halogenatom eller eventuelt CN eller NO_2 ;

R_{13} betegner et halogenatom eller en halogenalkyl-, halogenalkoxy-, $\text{S(O)}_q\text{CF}_3$ - eller SF_5 -gruppe;

m , n , q og r indbyrdes uafhængigt hver især er et helt tal lig med 0, 1 eller 2;

X betegner et trivalent nitrogenatom eller en C- R_{12} -gruppe, hvor carbonatomets andre tre valensstillinger udgør en del af den aromatiske ring;

med det forbehold, at når R_1 er methyl, er R_3 enten halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er N; eller R_2 er 4,5-dicyanoimidazol-2-yl, R_4 er Cl, R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er $=\text{C-Cl}$;

og på den anden side mindst én forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type i et flydende vehikel, der er acceptabelt for dyret og er egnet til lokal anbringelse på huden.

I formlen (I) foretrækkes, at:

R_1 er CN eller methyl;

R_2 er $\text{S(O)}_n\text{R}_3$;

R_3 er alkyl eller halogenalkyl;

R_4 betegner et hydrogen- eller halogenatom; eller en NR_5R_6- , $S(O)_mR_7-$, $C(O)R_7-$, alkyl-, halogenalkyl- eller OR_8 -gruppe eller en $-N=C(R_9)(R_{10})$ -gruppe;

R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, halogenalkyl-, $C(O)$ alkyl- eller $S(O)_rCF_3$ -gruppe; eller R_5 og R_6 sammen kan udgøre en divalent alkylengruppe, som kan være afbrudt af ét eller to divalente heteroatomer såsom oxygen eller svovl;

R_7 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe;

R_8 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_9 betegner en alkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_{10} betegner en phenyl- eller heteroarylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer eller grupper såsom $-OH$, $-O$ -alkyl, $-S$ -alkyl, cyano eller alkyl;

R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især betegner et hydrogen- eller halogenatom;

R_{13} betegner et halogenatom eller en halogenalkyl-, halogenalkoxy-, $S(O)_qCF_3$ - eller SF_5 -gruppe;

m , n , q og r indbyrdes uafhængigt hver især er et helt tal lig med 0, 1 eller 2;

X betegner et trivalent nitrogenatom eller en $C-R_{12}$ -gruppe, hvor carbonatomets andre tre valensstillinger udgør en del af den aromatiske ring;

med det forbehold, at når R_1 er methyl, så er R_3 halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er N.

Forbindelser med formlen (I), hvori R_1 er CN, kommer ganske særligt i betragtning. Forbindelser hvori R_2 er $\text{S(O)}_n\text{R}_3$, hvor n fortrinsvis er 1, R_3 fortrinsvis er CF_3 eller alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, eller alternativt n er 0 og R_3 fortrinsvis er CF_3 såvel som de, hvori X er C- R_{12} , hvor R_{12} er et halogenatom, kommer også i betragtning. Forbindelser hvori R_{11} er et halogenatom og de, hvori R_{13} er halogenalkyl, fortrinsvis CF_3 , er også foretrukne. Inden for den foreliggende opfindelses rammer kommer forbindelser, som kombinerer to eller flere af disse karakteristika, fordelagtigt i betragtning.

En foretrukken klasse af forbindelser med formlen (I) består af sådanne forbindelser hvori R_1 er CN, R_3 er halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} og R_{12} er indbyrdes uafhængigt hver især et halogenatom og/eller R_{13} er halogenalkyl.

I disse forbindelser betegner R_3 , fortrinsvis CF_3 eller ethyl.

Alkylgrupperne i definitionen af forbindelserne med formlen (I) omfatter generelt fra 1 til 6 carbonatomer. Ringen, der dannes af den divalente alkylengruppe, som repræsenterer R_5 og R_6 , såvel som nitrogenatomet, hvortil R_5 og R_6 er bundet, er generelt en 5-, 6- eller 7-leddet ring.

En forbindelse med formlen (I), som er ganske særligt foretrukket i forbindelse med opfindelsen, er 1-[2,6- Cl_2 -4- CF_3 -phenyl]-3-CN-4-[SO- CF_3]-5- NH_2 -pyrazol, hvis almindelige navn er fipronil.

De to forbindelser, der afviger fra den ovennævnte ved følgende karakteristika:

- | | |
|--------------|----------------------|
| 1- $n = 0$, | $R_3 = \text{CF}_3$ |
| 2- $n = 1$ | $R_3 = \text{ethyl}$ |

kan også nævnes.

Blandt forbindelserne (B) kan især nævnes forbindelser, som imiterer juvenilhormoner, især

azadirachtin (Agridyne)
diofenolan (Ciba Geigy)
fenoxycarb (Ciba Geigy)
hydroprene (Sandoz)
kinoprene (Sandoz)
methoprene (Sandoz)
pyriproxyfene (Sumitomo/Mgk)
tetrahydroazadirachtin (Agridyne)
4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on

og chitin-synteseinhibitorerne, især:

chorfluazuron (Ishihara Sangyo)
cyromazine (Ciba Geigy)
diflubenzuron (Solvay Duphar)
fluazuron (Ciba Geigy)
flucycloxuron (Solvay Duphar)
flufenoxuron (Cyanamid)
hexaflumuron (Dow Elanco)
lufenuron (Ciba Geigy)
tebufenozide (Rohm & Haas)
teflubenzuron (Cyanamid)
triflumuron (Bayer)

idet disse forbindelser er defineret ved deres internationale, almindelige navn (The Pesticide Manual, 10. udgave, 1994, redaktør Clive Tomlin, Storbritannien).

Som chitin-synteseinhibitorer kan også nævnes forbindelser såsom 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-(trifluormethyl)-phenylurinstof, 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenylurinstof og 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-trifluormethyl)phenylurinstof.

Novaluron (Isagro, italiensk firma) kan også nævnes som forbindelse (B).

De foretrukne forbindelser (B) er methoprener, pyriproxyfener, hydroprene, cyromazine, lufenuron og 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-trifluormethyl)phenylurinstof.

En anden foretrukken forbindelse (B) er yderligere novaluron.

Det foretrækkes, at administrationen af de to typer forbindelser sker jævnsides og fortrinsvis fælles.

Det foretrækkes, at behandlingen ifølge opfindelsen udføres hver anden eller fortrinsvis hver tredje måned på katte og hunde.

Fortrinsvis udføres behandlingen således, at der til dyret administreres en dosis på 0,1 til 40 og især på 1 til 20 mg/kg med hensyn til derivat (A) og en dosis på 0,1 til 40 og især 1 til 30 mg/kg med hensyn til forbindelse (B).

De foretrukne doser er fra 5 til 15 mg/kg med hensyn til forbindelse (A) og fra 0,5 til 15 mg/kg med hensyn til de foretrukne forbindelser (B), eller 10 til 20 mg/kg med hensyn til de andre forbindelser (B).

Ved en anden udførelsesform af fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan forbindelse (A) og (B) administreres på en tidsmæssigt adskilt og opdelt måde. I dette tilfælde foretrækkes det at lade administrationerne veksle med et interval på f.eks. 1 måned mellem to administreringer, idet den første

administrering fortrinsvis foretages med forbindelsen (A).

Det vil være åbenbart, at dosisværdierne, som således er angivet, er gennemsnitsværdier, som kan variere inden for et bredt interval, da i praksis en formulering med nærmere angivne doser af forbindelse (A) af derivatet af 1-N-phenyl-pyrazol-typen og af forbindelse (B) vil blive administreret til dyr med forholdsvis afvigende vægte. Som følge heraf er de faktisk administrerede doser ofte mindre eller større med en faktor, som kan være op til 2, 3 eller 4 i forhold til den foretrukne dosis uden at medføre nogen toksisk risiko for dyret i tilfælde af en overdosis, og medens der samtidig bibeholdes en virkelig effektivitet af mulig mindre varighed i tilfælde af en underdosis.

Formålet med denne fremgangsmåde er ikke-terapeutisk og vedrører især rensning af dyrets hår og hud ved eliminering af parasitterne, som er til stede såvel som deres rester og ekskrementer. De behandlede dyr har således hår, der er mere behageligt at se på og røre ved.

Opfindelsen angår også en sådan fremgangsmåde til terapeutiske formål, som er bestemt til at behandle og modvirke parasitoser med patogene konsekvenser.

I overensstemmelse med den foreliggende opfindelse kan den ovenfor beskrevne fremgangsmåde også anvendes til bekæmpelse af ectoparasitter, især blodmider.

Opfindelsen har ligeledes til formål at tilvejebringe et præparat og især et præparat til bekæmpelse af lopper på små pattedyr, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det på den ene side omfatter mindst én forbindelse (A) med formlen (I) som angivet ovenfor og på den anden side mindst én forbindelse (B) angivet ovenfor i doser og forhold, som har parasitisidvirkning på lopper, i et flydende vehikel, som er acceptabelt for dyret og bekvemt til lokal anbringelse på huden,

fortrinsvis lokaliseret til et lille overfladeareal.

Det foretrækkes i formlen (I) at:

R_1 er CN eller methyl;

R_2 er $S(O)_nR_3$;

R_3 er alkyl eller halogenalkyl;

R_4 betegner et hydrogen- eller halogenatom; eller en NR_5R_6 -, $S(O)_mR_7$ -, $C(O)R_7$ -, alkyl-, halogenalkyl- eller OR_8 -gruppe eller en $-N=C(R_9)(R_{10})$ -gruppe;

R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, halogenalkyl-, $C(O)$ alkyl- eller $S(O)_r$ - CF_3 -gruppe; eller R_5 og R_6 sammen kan udgøre en divalent alkylengruppe, som kan være afbrudt af ét eller to divalente heteroatomer såsom oxygen eller svovl;

R_7 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe;

R_8 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_9 betegner en alkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_{10} betegner en phenyl- eller heteroarylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer eller grupper såsom $-OH$, $-O$ -alkyl, $-S$ -alkyl, cyano eller alkyl;

R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især betegner et hydrogen- eller halogenatom;

R_{13} betegner et halogenatom eller en halogenalkyl-, halogenalkoxy-, $S(O)_qCF_3$ - eller SF_5 -gruppe;

m, n, q og r indbyrdes uafhængigt hver især er et helt tal lig med 0, 1 eller 2;

X betegner et trivalent nitrogenatom eller en C-R₁₂-gruppe, hvor carbonatomets andre tre valensstillinger udgør en del af den aromatiske ring;

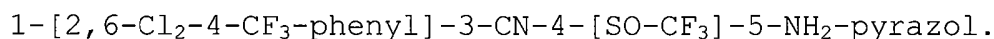
med det forbehold, at når R₁ er methyl, så er R₃ halogenalkyl, R₄ er NH₂, R₁₁ er Cl, R₁₃ er CF₃ og X er N.

Forbindelserne med formlen (I), hvori R₁ er CN, kommer ganske særligt i betragtning. Forbindelser, hvori R₂ er S(O)_nR₃, hvor n fortrinsvis er 1, R₃ fortrinsvis er CF₃ eller alkyl, f.eks. methyl eller ethyl, eller alternativt n er 0 og R₃ fortrinsvis er CF₃ såvel som de, hvori X er lig med C-R₁₂, hvor R₁₂ er et halogenatom, kommer ligeledes i betragtning. Forbindelser, hvori R₁₁ er et halogenatom, og de hvori R₁₃ er halogenalkyl, fortrinsvis CF₃, er også foretrukne. Inden for rammerne af den foreliggende opfindelse vil forbindelser, som kombinerer to eller flere af disse karakteristika, fordelagtigt komme i betragtning.

En foretrukken klasse forbindelser med formlen (I) består af sådanne forbindelser, hvor R₁ er CN, R₃ er halogenalkyl, R₄ er NH₂, R₁₁ og R₁₂ indbyrdes uafhængigt hver især er et halogenatom og/eller R₁₃ er halogenalkyl.

I disse forbindelser betegner R₃ fortrinsvis CF₃ eller ethyl.

En forbindelse med formlen (I), som er ganske særligt foretrukken ifølge opfindelsen, er



De to forbindelser som afviger fra den ovenfor anførte ved følgende karakteristika:

- 1- $n = 0$, $R_3 = CF_3$
2- $n = 1$ $R_3 = \text{ethyl}$

kan også nævnes.

Forbindelserne med formlen (I) kan fremstilles i overensstemmelse med en af fremgangsmåderne beskrevet i patentansøgning WO-A-87/3781, 93/6089, 94/21606 eller europæisk patentansøgning EP-A-0.295.117, eller en hvilken som helst anden fremgangsmåde der falder inden for den sagkundskab en fagmand inden for kemisk syntese besidder. Til kemisk fremstilling af produkterne ifølge opfindelsen anses fagmanden for blandt andet at have det samlede indhold af "Chemical Abstracts" og de deri citerede dokumenter til sin rådighed.

Blandt de ovenfor angivne forbindelser af IGR-typen foretrækkes methoprener, pyriproxyfener, hydroprene, cyromazine, lufenuron og 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-trifluor-methyl)phenylurinstof.

Novaluron foretrækkes også.

Vægtforholdene mellem forbindelserne med formlen (I) og forbindelse (B) ligger fortrinsvis mellem 80/20 og 20/80.

Det flydende vehikel kan være simpelt eller komplekst og er tilpasset den valgte administrationsvej og -måde.

Præparaterne til punktformet administration (spot-on-administration) kan fordelagtigt omfatte:

b) en krystallisationsinhibitor, som især er til stede i et forhold fra 1 til 20% (vægt/vol), fortrinsvis fra 5 til 15%, idet denne inhibitor tilfredsstiller prøven i overensstemmelse hvormed:

0,3 ml af en opløsning A omfattende 10% (vægt/vol) af forbindelsen med formlen (I) i det i c) nedenfor angivne opløsningsmiddel sammen med 10% af denne inhibitor afsættes på et præparatglas ved 20°C i 24 timer, hvorefter det med det blotte øje iagttages, om der er få eller ingen krystaller, især færre end 10 krystaller og fortrinsvis 0 krystaller, på præparatglasset,

c) et organisk opløsningsmiddel med en dielektrisk konstant på mellem 10 og 35, fortrinsvis mellem 20 og 30, idet indholdet af dette opløsningsmiddel c) i det totale præparat fortrinsvis udgør forskellen, der supplerer præparatet op til 100%,

d) et organisk coopløsningsmiddel med et kogepunkt på under 100°C, fortrinsvis under 80°C, og med en dielektrisk konstant på mellem 10 og 40, fortrinsvis mellem 20 og 30, idet dette coopløsningsmiddel fordelagtigt kan være til stede i præparatet i et d)/c) vægt/vægt-forhold (W/W) på mellem 1/15 og 1/2. Opløsningsmidlet er flygtigt, således at det især tjener som en tørringsfremmer og er blandbart med vand og/eller med opløsningsmiddel c).

Skønt dette ikke er foretrukket, kan præparatet til spot-on-administration eventuelt omfatte vand, især i et omfang som udgør 0 til 30% (volumen per volumen, vol/vol), især fra 0 til 5%.

Præparatet til spot-on-administration kan også omfatte en antioxidant, som er bestemt til at inhibere oxidation med luft, idet dette middel især er til stede i et forhold fra 0,005 til 1% (vægt/vol) og fortrinsvis fra 0,01 til 0,05%.

Præparaterne ifølge opfindelsen, som er bestemt til selskabsdyr, især katte og hunde, administreres generelt ved at blive anbragt på huden ("spot-on"- eller "pour-on"-administration); dette er generelt en lokal administration inden for et over-

fladeområde på mindre end 10 cm², især mellem 5 og 10 cm², og specielt i to punkter og fortrinsvis lokaliseret mellem dyrets skuldre. Når præparatet først er anbragt, breder det sig især over hele dyrets krop og tørrer så uden at krystallisere eller modificere pelsens udseende (især ved fravær af en hvilken som helst hvidlig afsætning eller et støvet udseende) eller pelsens greb.

Præparaterne til spot-on-administration ifølge den foreliggende opfindelse er særligt fordelagtige som følge af deres virkning, deres virkningshastighed og det tiltalende udseende af dyrets pels efter administration og tørring.

Som organisk opløsningsmiddel c), der kan anvendes ifølge opfindelsen, kan især nævnes:

acetone, acetonitril, benzylalkohol, butyldiglycol, dimethylacetamid, dimethylformamid, dipropylenglycol-n-butylether, ethanol, isopropanol, methanol, ethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol-monomethylether, monomethylacetamid, dipropylenglycol-monomethylether, flydende polyoxyethylenglycoler, propylenglycol, 2-pyrrolidon, især N-methylpyrrolidon, diethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol og diethylphthalat eller en blanding af mindst to af disse opløsningsmidler.

Som krystallisationsinhibitor b), der kan anvendes ifølge opfindelsen, kan der især nævnes:

-polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholer, copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon, polyethylenglycoler, benzylalkohol, mannitol, glycerol, sorbitol, polyoxyethylenerede sorbitanestere; lecithin, natriumcarboxymethylcellulose, acrylderivater såsom methacrylater og lignende,

-anioniske tensider såsom alkalimetalstearater, især natrium-, kalium- eller ammoniumstearat; calciumstearat; triethanolaminstearat; natriumabietat; alkylsulfater, især

natriumlaurylsulfat og natriumcetylsulfat; natriumdodecylbenzensulfonat, natriumdioctylsulfosuccinat; fedtsyrer, især de der er afledt af kokosolie,

-kationiske tensider såsom vandopløselige, kvaternære ammoniumsalte med formlen $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydridgrupper, og Y^- er en anion af en stærk syre såsom halogenid-, sulfat- og sulfonatanioner; cetyltrimethylammoniumbromid er blandt de kationiske tensider, der kan anvendes,

-aminsalte med formlen $N^+R'R''R'''$, hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydridgrupper; octadecylamin-hydrochlorid er blandt de kationiske tensider, der kan anvendes,

-ikke-ioniske tensider såsom eventuelt polyoxyethylenerede sorbitanestere, især polysorbat 80, polyoxyethylenerede alkylethere; polyethylenglycolstearat, polyoxyethylenerede derivater af ricinusolie, polyglycerolestere, polyoxyethylenerede fede alkoholer, polyoxyethylenerede fedtsyrer, copolymerer af ethylenoxid og propylenoxid,

-amfotere tensider såsom substituerede laurylforbindelser af betain,

eller fortrinsvis en blanding af mindst to af disse krystallisationsinhibitorer.

På særlig foretrukken måde vil et krystallisationsinhibitorpar, nemlig kombinationen af et filmdannelse middel af polymer type og et tensid, blive anvendt. Disse midler vil især blive udvalgt blandt forbindelserne nævnt som krystallisationsinhibitor b).

Blandt de filmdannende midler af polymer type, som er særligt fordelagtige, kan nævnes:

- de forskellige polyvinylpyrrolidonkvaliteter,
- polyvinylalkoholer, og
- copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon.

Hvad angår tensider foretrækkes især ikke-ioniske tensider og fortrinsvis polyoxyethylenerede sorbitanestere og især forskellige polysorbatkvaliteter, f.eks. polysorbat 80.

Det filmdannende middel og tensidet kan inkorporeres i fortrinsvis ens eller identiske mængder inden for grænsen af den samlede mængde andet steds nævnte krystallisationsinhibitor.

Det således frembragte par sikrer formålet med fravær af krystallisation på hårene og opretholdelse af det kosmetiske udseende af pelsen på en bemærkelsesværdig måde, dvs. uden nogen tendens til klæbrighed eller til et klæbrigt udseende, til trods for den høje koncentration af aktivt materiale.

Som coopløsningsmiddel d) kan der især nævnes absolut alkohol, isopropanol og methanol.

Som antioxidant anvendes især konventionelle midler så som: butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, askorbinsyre, natriummetabisulfit, propylgallat og natriumthiosulfat eller en blanding af ikke mere end to af disse midler.

Præparaterne til spot-on-administration ifølge opfindelsen fremstilles sædvanligvis ved simpel blanding af bestanddelene som tidligere angivet; fordelagtigt blandes til at begynde med det aktive materiale i hovedopløsningsmidlet, og de andre bestanddele eller adjuvanter tilsættes så.

Det administrerede volumen kan udgøre fra ca. 0,3 til 1 ml og fortrinsvis ca. 0,5 ml til katte, og fra ca. 0,3 til 3 ml til hunde i overensstemmelse med dyrets vægt.

På en særligt foretrukken måde kan præparatet ifølge opfindelsen befinde sig i form af en koncentreret emulsion, suspension eller opløsning til spot-on-administration på et lille område af dyrets hud i almindelighed mellem de to skuldre (spot-on-type opløsning). På en tydeligt mindre foretrukken måde kan der tilvejebringes former for opløsning eller suspension til forstøvning, opløsning, suspension eller emulsion til udhældning eller spredning på dyret (pour-on-type opløsning), olie, creme, salve eller en hvilken som helst anden flydende formulering til topisk administration.

Fordelagtigt indeholder det brugsklare præparat en dosis fra 0,1 til 40 mg/kg af forbindelse (A) med formelen (I) og 0,1 til 40 mg/kg af forbindelse (B).

Fortrinsvis indeholder en brugsklar doseringsformulering især en til spot-on-administrering 1 til 20 mg/kg og især 2 til 10 mg/kg af forbindelse (A), især fibronil, og fra 1 til 30 mg/kg og fortrinsvis 2 til 10 mg/kg af en foretrukken forbindelse (B) eller 10 til 20 mg/kg af en anden forbindelse (B).

Fordelagtigt kan der tilvejebringes brugsklare præparater til dosering til dyr med en vægt på henholdsvis 1-10, 10-20 og 20-40 kg.

I en anden udførelsesform, der er beregnet til tidsmæssigt opdelt administration, kan der fremstilles et præparat i form af et sæt som opdelt i samme pakning kombinerer et præparat indeholdende en forbindelse med formelen (I), især fipronil, og et præparat indeholdende forbindelse (B), fortrinsvis pyriproxyfene, idet hvert af præparaterne indbefatter et vehikel, som tillader administrationen deraf på huden.

Fortrinsvis er hver af de to præparater beregnet til lokal spot-on-administration, og fortrinsvis er der beregnet en beholder indeholdende netop den krævede dosis til hver administration.

Således kan et sæt i en pakke, f.eks. indeholde tre beholdere, der hver indeholder en enkelt dosis præparat med forbindelse (A), og tre beholdere som hver indeholder en enkelt dosis præparat med forbindelse (B), idet (A)-beholderne er adskilt fra (B)-beholderne ved mærker, former eller farver såvel som en bemærkning der specificerer, at (A)-beholderne og (B)-beholderne skal anvendes vekselvis med et interval f.eks. på én måned, idet der f.eks. begyndes med en (A)-beholder.

Præparaterne ifølge opfindelsen og især præparaterne til spot-on-administration har vist sig yderst effektive til den meget langvarige behandling mod lopper på pattedyr og især små pattedyr såsom katte og hunde.

Den opdagelse, at forbindelse (A) såsom fibronil opløses i talg, således at hele dyret dækkes, og koncentrerer i talgkirtlerne, hvorfra den gradvis frigives over et meget langt tidsrum, er en sandsynlig forklaring på denne langvarige virkning af disse præparater og vil måske også kunne forklare den langvarige virkning af den tilknyttede forbindelse (B).

De har også en vis virkning over for andre parasitiske insekter og især over for blodmider, og det vil være åbenbart, at administrationen af præparatet ifølge opfindelsen kan udstrækkes til en behandling for ectoparasitter eller endog endoparasitter, over for hvilke præparatet viser sig at have reel nytte, som praktisk er i stand til at blive opnået i overensstemmelse med kriterier inden for veterinærteknikken.

Således kan f.eks. et præparat baseret på fibronil og fluazuron også anvendes mod især blodmider.

Hvor det er hensigtsmæssigt, kan præparatet ifølge opfindelsen også omfatte et andet insekticid og især imidaclopride.

Opfindelsen angår også anvendelsen af i det mindste én forbindelse (A) med formlen (I) og af i det mindste én forbindelse (B) af IGR-typen som angivet ovenfor til fremstilling af et præparat som angivet ovenfor.

Andre fordele og karakteristika ved opfindelsen vil fremgå af de ikke-begrænsende eksempler, der er angivet i beskrivelsen nedenfor.

Præparatfremstillingseksemplet som følger omfatter som forbindelse (A) med formlen (I) den som fibronil kendte forbindelse.

Til f.eks. at fremstille et præparat til lokal administrering til huden i overensstemmelse med opfindelsen kan følgende bestanddele fordelagtigt blandet sammen:

a1 - forbindelse (B) i et forhold fra 1 til 20% (procent som vægt per volumen vægt/vol)

a2 - forbindelse (A) med formlen (I) i et forhold fra 1 til 20%, fortrinsvis 5 til 15%, (procent som vægt per volumen vægt/vol).

Som eksempel omfatter præparaterne ifølge opfindelsen følgende koncentrationer (vægt/vol) af forbindelse (A) og (B) i et flydende medium omfattende en repræsentant for hver af bestanddelene b, c og d. Det samlede volumen er 1 ml.

Eksempel 1

fipronil 10%

pyriproxyfene 5%

Eksempel 2

fipronil 5%

pyriproxyfene 5%

Eksempel 3

fipronil 5%

pyriproxyfene 20%

Eksempel 4

fipronil 10%

methoprene 30%

Eksempel 5

fipronil 10%

1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-trifluormethyl)phenyl-
urinstof 5%.

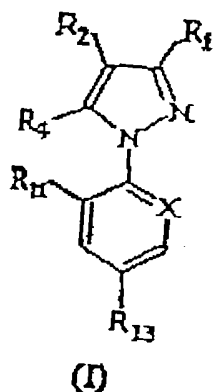
Katte udsættes hver især for angreb med 100 lopper og udsættes atter for angreb hver 10. dag. Samtidig med den første manifestation modtager de en lokal administration på huden af 0,1 mg/kg af præparatet ifølge Eksempel 1. To måneder efter behandlingen og 10 dage efter den sidste udsættelse for angreb påvises ingen lopper, og de opsamlede æg viser sig at være ikke-levedygtige.

Hunde behandlet i overensstemmelse med samme fremgangsmåde med præparater ifølge eksempel 1 og 2 udviser samme virkning af behandlingen 2 måneder efter administration af præparatet.

P a t e n t k r a v

1. Præparat til langvarig beskyttelse mod lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde, k e n d e t e g n e t

ved, at det på den ene side omfatter mindst én forbindelse
(A) tilhørende formlen (I)



hvori:

R₁ er CN eller methyl eller et halogenatom;

R₂ er S(O)_nR₃ eller 4,5-dicyanoimidazol-2-yl eller halogenalkyl;

R₃ er alkyl eller halogenalkyl;

R₄ betegner et hydrogæn- eller halogænatôm; eller en NR₅R₆-, S(O)_mR₇-, C(O)R₇-, C(O)O-R₇-, alkyl-, halogæalkyl- eller OR₈-gruppe eller en -N=C(R₉)(R₁₀)-gruppe;

R₅ og R₆ indbyrdes uafhængigt betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, halogenalkyl-, C(O)alkyl-, alkoxycarbonyl- eller S(O)_r-CF₃-gruppe; eller R₅ og R₆ sammen kan udgøre en divalent alkylgruppe, som kan være afbrudt af ét eller to divalente heteroatomer såsom oxygen eller svovl;

R₇ betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe;

R₈ betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe eller et hydrogenatom;

R₉ betegner en alkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_{10} betegner en phenyl- eller heteroarylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, eller grupper såsom -OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano eller alkyl;

R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især betegner et hydrogen- eller halogenatom eller eventuelt CN eller NO_2 ;

R_{13} betegner et halogenatom eller en halogenalkyl-, halogenalkoxy-, $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$ - eller SF_5 -gruppe;

m , n , q og r indbyrdes uafhængigt hver især er et helt tal lig med 0, 1 eller 2;

X betegner et trivalent nitrogenatom eller en C-R_{12} -gruppe, hvor carbonatomets andre tre valensstillinger udgør en del af den aromatiske ring;

med det forbehold, at når R_1 er methyl, er R_3 enten halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er N; eller R_2 er 4,5-dicyanoimidazol-2-yl, R_4 er Cl, R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er $=\text{C-Cl}$;

og på den anden side mindst én ovicid forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type i et flydende vehikel, som er acceptabelt for dyret og egnet til lokal administration på huden.

2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er således, at:

R_1 er CN eller methyl;

R_2 er $\text{S}(\text{O})_n\text{R}_3$;

R_3 er alkyl eller halogenalkyl;

R_4 betegner et hydrogen- eller halogenatom; eller en NR_5R_6- , $S(O)_mR_7-$, $C(O)R_7-$, alkyl-, halogenalkyl- eller OR_8 -gruppe eller en $-N=C(R_9)(R_{10})$ -gruppe;

R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, halogenalkyl-, $C(O)$ alkyl- eller $S(O)_r-CF_3$ -gruppe; eller R_5 og R_6 sammen kan udgøre en divalent alkylengruppe, som kan være afbrudt af ét eller to divalente heteroatomer såsom oxygen eller svovl;

R_7 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe;

R_8 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_9 betegner en alkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_{10} betegner en phenyl- eller heteroarylgruppe, der eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer eller grupper såsom $-OH$, $-O$ -alkyl, $-S$ -alkyl, cyano eller alkyl;

R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især betegner et hydrogen- eller halogenatom;

R_{13} betegner et halogenatom eller en halogenalkyl-, halogenalkoxy-, $S(O)_qCF_3$ - eller SF_5 -gruppe;

m , n , q og r indbyrdes uafhængigt hver især er et helt tal lig med 0, 1 eller 2;

X betegner et trivalent nitrogenatom eller en $C-R_{12}$ -gruppe, hvor carbonatomets andre tre valensstillinger udgør en del af den aromatiske ring;

med det forbehold, at når R_1 er methyl, så er R_3 halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er N.

3. Præparat ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er således, at R_1 er CN.

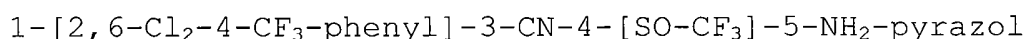
4. Præparat ifølge et af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er således, at R_{13} er halogenalkyl, fortrinsvis CF_3 .

5. Præparat ifølge et af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er således, at R_2 er $\text{S(O)}_n\text{R}_3$, hvor n fortrinsvis er 1, R_3 fortrinsvis er CF_3 eller alkyl og især methyl eller ethyl, eller n er 0 og R_3 fortrinsvis er CF_3 .

6. Præparat ifølge et af kravene 1-5, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er således, at X er C-R_{12} , hvor R_{12} er et halogenatom.

7. Præparat ifølge et af kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er således, at R_1 er CN, R_3 er halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især er et halogenatom og/eller R_{13} halogenalkyl.

8. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen (I) er:



9. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, hvor forbindelsen med formlen (I) er en af følgende forbindelser:

1: 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-phenyl]-3-CN-4-[S-CF₃]-5-NH₂-pyrazol;

2: 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-phenyl]-3-CN-4-[SO-C₂H₅]-5-NH₂-pyrazol.

10. Præparat ifølge et af kravene 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen (B) er en forbindelse som efterligner juvenilhormoner, især:

azadirachtin

diofenolan

fenoxycarb

hydroprene

kinoprene

methoprene

pyriproxyfen

tetrahydroazadirachtin

og 4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on

11. Præparat ifølge et af kravene 1-9, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen (B) er en chitin-synteseinhibitorer, især:

chorfluazuron

cyromazine

diflubenzuron

fluazuron

flucycloxuron

flufenoxuron

hexaflumuron

lufenuron

tebufenozide

teflubenzuron

triflumuron

1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl)-urinstof, - (2,6-difluorbenzo-yl)-3-(2-fluor-4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-phenylurinstof og 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-trifluormethyl)phenylurinstof.

12. Præparat ifølge et af kravene 1-9, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelse (B) er novaluron.

13. Præparat ifølge et af kravene 10-12, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen af IGR-type er valgt blandt methoprener, pyriproxyfener, lufenuron, hydroprene, cyromazine og 1-(2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-(trifluormethyl)phenylurinstof.

14. Præparat ifølge krav 13, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen af IGR-type er pyriproxyfene.

15. Præparat ifølge krav 13, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen af IGR-type er en methoprene.

16. Præparat ifølge et af kravene 1-15, k e n d e t e g n e t v e d, at forholdene på vægtbasis mellem forbindelser (A) med formlen (I), og forbindelser af type (B) er mellem 80/20 og 20/80.

17. Præparat ifølge et af kravene 1-16, k e n d e t e g n e t v e d, at det flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og (B) er indrettet til punktuell administrering af typen "spot-on" ved anbringelse på huden.

18. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-16, k e n d e t e g n e t v e d, at det flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og (B) er indrettet til lokal administrering af "pour-on"-typen ved deponering på huden.

19. Præparat ifølge krav 17, k e n d e t e g n e t ved, at det flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og (B) er indrettet til lokal administrering i en zone med et overfladeareal på mindre end 10 cm², især mellem 5 og 10 cm², og specielt i 2 punkter og fortrinsvis lokaliseret mellem dyrets skuldre.

20. Præparat ifølge et af kravene 1-19, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en dosis fra 0,1 til 40 mg/kg af forbindelse (A) og fra 0,1 til 40 mg/kg af forbindelse (B).

21. Præparat ifølge krav 20, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en dosis fra 1 til 20 mg/kg, især fra 2 til 10 mg/kg af forbindelse (A), og fra 1 til 30 mg/kg, især fra 2 til 20 mg/kg af forbindelse (B).

22. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-21, k e n d e t e g n e t ved, at det også omfatter en krystallisationsinhibitor (b), som fortrinsvis er til stede i et forhold fra 1 til 20% (vægt/vol) og fortrinsvis 5 til 15%.

23. Præparat ifølge krav 22, k e n d e t e g n e t ved, at krystallisationsinhibitoren (b) er valgt blandt:

- polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholer, copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon, polyethylenglycoler, benzylalkohol, mannitol, glycerol, sorbitol, polyoxyethylenerede sorbitanestere; lecithin, natriumcarboxymethylcellulose, acrylderivater såsom methacrylater og lignende,
- anioniske tensider såsom alkalimetalstearater, især natrium-, kalium- eller ammoniumstearat; calciumstearat; triethanolaminstearat; natriumabietat; alkylsulfater, især natriumlaurylsulfat og

natriumcetylsulfat; natriumdodecylbenzensulfonat, natriumdioctylsulfosuccinat; fedtsyrer, især de der er afledt af kokosolie,

- kationiske tensider såsom vandopløselige, kvaternære ammoniumsalte med formlen $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydridgrupper, og Y^- er en anion af en stærk syre såsom halogenid-, sulfat- og sulfonat-anioner; cetyltrimethylammoniumbromid er blandt de kationiske tensider, der kan anvendes,
- aminsalte med formlen $N^+R'R''R'''$, hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydridgrupper; octadecylamin-hydrochlorid er blandt de kationiske tensider, der kan anvendes,
- ikke-ioniske tensider såsom eventuelt polyoxyethylenerede sorbitanestere især polysorbat 80, polyoxyethylenerede alkylethere; polyethylenglycolstearat, poly-oxyethylenerede derivater af ricinusolie, polyglycerolestere, polyoxyethylenerede, fede alkoholer, polyoxyethylenerede fedtsyrer, copolymerer af ethylenoxid og propylenoxid,
- amfotere tensider såsom substituerede laurylforbindelser af betain,

eller fortrinsvis en blanding af mindst to af disse krystallisationsinhibitorer.

24. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 22 og 23, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et krystallisationsinhibitorpar dannet af kombinationen af et filmdannende middel af polymertype og et tensid, især i

nærliggende eller identiske mængder inden for grænsen af de totale mængder af krystallisationsinhibitor.

25. Præparat ifølge krav 24, k e n d e t e g n e t ved, at det filmdannende middel er valgt blandt:

de forskellige polyvinylpyrrolidonkvaliteter,

- polyvinylalkoholer, og
- copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon

og ved at tensidet er valgt blandt ikke-ioniske tensider, fortrinsvis polyoxyethylenerede sorbitanestere, især de forskellige polysorbatkvaliteter.

26. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-25, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et organisk opløsningsmiddel (c) med en dielektrisk konstant på mellem 10 og 35, fortrinsvis 20 og 30, hvis indhold i det samlede præparat fortrinsvis udgør forskellen til 100% af præparatet.

27. Præparat ifølge krav 26, k e n d e t e g n e t ved, at det organiske opløsningsmiddel (c) er valgt blandt acetone, acetonitril, benzylalkohol, butyldiglycol, dimethylacetamid, dimethylformamid, dipropylenglycol-n-butylether, ethanol, isopropanol, methanol, ethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol-monomethylether, monomethylacetamid, dipropylenglycol-monomethylether, flydende polyoxyethylenglycoler, propylenglycol, 2-pyrrolidon, især N-methylpyrrolidon, diethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol, diethylphthalat, eller en blanding af mindst to af disse opløsninger.

28. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 26 og 27, k e n d e t e g n e t ved, at det også omfatter et organisk coopløsningsmiddel (d) med et kogepunkt på under 100°C, fortrinsvis under 80°C, og med en dielektricitetskonstant på mellem 10 og 40, fortrinsvis mellem 20 og 30, hvilket coopløsningsmiddel er blandbart med vand og/eller med opløsningsmidlet (c), idet dette coopløsningsmiddel især er til stede i et coopløsningsmiddel(d)/opløsningsmiddel(c)-vægtforhold (vægt/vægt) på mellem 1/15 og 1/2.

29. Præparat ifølge krav 28, k e n d e t e g n e t ved, at coopløsningsmidlet (d) er valgt blandt absolut ethanol, isopropanol og methanol.

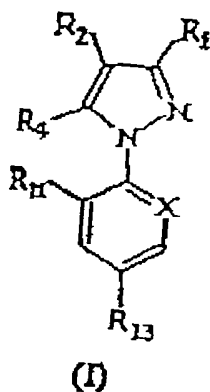
30. Præparat ifølge et af kravene 1-29, k e n d e t e g n e t ved, at det er fremstillet i form af et sæt, som i samme pakning separat kombinerer mindst én beholder indeholdende en forbindelse (A) og mindst én beholder for forbindelse (B), og en meddelelse, der specificerer, at beholderne skal anvendes skiftevis med et interval på især én måned.

31. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-30, k e n d e t e g n e t ved, at det giver beskyttelse i 2 til 3 måneder.

32. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 17-19 og 22-31, k e n d e t e g - n e t ved, at det omfatter 5-10% 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyrazol og 5-20% pyriproxyfene.

33. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 17-19 og 22-31, k e n d e t e g - n e t ved, at det omfatter 10% 1-[2,6-Cl₂-4-CF₃-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF₃]-5-NH₂-pyrazol og 30% methoprene.

34. Anvendelse af på den ene side mindst én forbindelse (A) tilhørende til formlen (I),



hvor

R_1 er CN eller methyl eller et halogenatom;

R_2 er $S(O)_nR_3$ eller 4,5-dicyanoimidazol-2-yl eller halogenalkyl;

R_3 er alkyl eller halogenalkyl;

R_4 betegner et hydrogen- eller halogenatom; eller en NR_5R_6- , $S(O)_mR_7-$, $C(O)R_7-$, $C(O)O-R_7-$, alkyl-, halogenalkyl- eller OR_8 -gruppe eller en $-N=C(R_9)(R_{10})$ -gruppe;

R_5 og R_6 indbyrdes uafhængigt betegner et hydrogenatom eller en alkyl-, halogenalkyl-, $C(O)$ alkyl-, alkoxy-carbonyl- eller $S(O)_r-CF_3$ -gruppe; eller R_5 og R_6 sammen kan udgøre en divalent alkylgruppe, som kan være afbrudt af ét eller to divalente heteroatomer såsom oxygen eller svovl;

R_7 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe;

R_8 betegner en alkyl- eller halogenalkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_9 betegner en alkylgruppe eller et hydrogenatom;

R_{10} betegner en phenyl- eller heteroarylgruppe, som eventuelt er substitueret med ét eller flere halogenatomer, eller grupper såsom -OH, -O-alkyl, -S-alkyl, cyano eller alkyl;

R_{11} og R_{12} indbyrdes uafhængigt hver især betegner et hydrogen- eller halogenatom eller eventuelt CN eller NO_2 ;

R_{13} betegner et halogenatom eller en halogenalkyl-, halogenalkoxy-, $\text{S}(\text{O})_q\text{CF}_3$ - eller SF_5 -gruppe;

m , n , q og r indbyrdes uafhængigt hver især er et helt tal lig med 0, 1 eller 2;

X betegner et trivalent nitrogenatom eller en $\text{C}-R_{12}$ -gruppe, hvor carbonatomets andre tre valensstillinger udgør en del af den aromatiske ring;

med det forbehold, at når R_1 er methyl, er R_3 enten halogenalkyl, R_4 er NH_2 , R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er N; eller R_2 er 4,5-dicyanoimidazol-2-yl, R_4 er Cl, R_{11} er Cl, R_{13} er CF_3 og X er $=\text{C}-\text{Cl}$;

og på den anden side mindst én ovicid forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type,

til fremstilling af et præparat som er bestemt til lokal administrering til huden med henblik på langvarig beskyttelse mod lopper hos små pattedyr og især katte og hunde.

35. Anvendelse ifølge krav 34 til fremstilling af et præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-33.

36. Anvendelse af et præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-33 til bekæmpelse af ectoparasitter, især blodmider.

37. Fremgangsmåde til bekæmpelse af lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde i et langt tidsrum, k e n d e t e g n e t ved, at dyret behandles ved lokalt på huden at anbringe parasiticide effektive doser og forhold af et præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-33.

38. Fremgangsmåde ifølge krav 37, k e n d e t e g n e t ved, at dyret behandles ved lokal punktvis anbringelse på huden af "spot-on"-typen.

39. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 37 og 38 til bekæmpelse af ectoparasitter, især blodmider.