



NORGE
[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 136696

(51) Int. Cl.² A 61 K 7/40

(21) Patentsøknad nr. 1496/73

(22) Inngitt 11.04.73

(23) Løpedag 11.04.73

(41) Alment tilgjengelig fra 15.10.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 18.07.77

(30) Prioritet begjært 12.04.72, 29.01.73, USA, nr. 243445, 327484

(54) Oppfinnelsens benevnelse Insekt-frastøtende preparat.

(71)(73) Søker/Patenthaver
STANFORD RESEARCH INSTITUTE,
Menlo Park, CA,
USA.

(72) Oppfinner
WILFRED A. SKINNER, Portola Valley, CA,
HOWARD L. JOHNSON, Sunnyvale, CA,
JOSEPH I. DE GRAW, JR., Sunnyvale, CA,
VERNON H. BROWN, Menlo Park, CA,
USA.

(74) Fullmektig
Cand. mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner
Svensk utl. skrift nr. 354783
US patent nr. 2293256, 2407205, 2435005
R.G. Harry, Modern Cosmeticology (5 Ed. London 1968)
side 502-505

Det har blitt oppdaget at n-heksyltrietylenglykol- eller heptyltrietylenglykol-monoetere er i stand til å gi utstrakt beskyttelse for mennesker mot angrep av insekter som f.eks. mygg og de forskjellige stikkende fluer når de påføres lokalt på huden i et egnet preparat. Påføring av disse mono-eterforbindelser på menneskehuden gir for eksempel beskyttelse mot myggstikk i tidsperioder som er tydelig lenger enn den som oppnås ved bruk av det vanlig brukte mygg-frastøtende middel DEET (N,N-dietyl-m-toluamid) når de påføres i samme mengder.

For hensiktsmessighet ved beskrivelsen vil disse aktive alkyltrietylenglykolmonoeter-forbindelser bli referert til som alkylmonoeterforbindelser eller enkelt som monoeterforbindelser.

Disse alkylmonoeterforbindelser er væsker som er uløselige i vann og lettløselige i organiske løsningsmidler som f.eks. metanol, etanol, isopropanol, aceton, metylenklorid og etylacetat. I en typisk fremstilling tilsettes 10,75 g (0,25 mol) natriumhydrid som en 56%ig suspensjon i mineralolje gradvis til 150 g (1,0 mol) kald trietylenglykol. Den resulterende skumblandingen omrøres i 45 minutter ved omgivelses-temperatur og oppvarmes så i 15 minutter på dampbad. Blandingen avkjøles så i et isbad og 43,0 g (0,26 mol) n-heksylbromid tildryppes, hvorefter det oppvarmes ved 95-100°C i 21 timer. Blandingen avkjøles, fortynnes med en liter vann og ekstraheres med to 200 ml porsjoner metylenklorid. Den således oppnådde ekstrakt tørkes over vannfritt magnesiumsulfat og fordampes i vakuum. Den gjenværende væske fraksjoneres gjennom en Vigreux-kolonne og gir 13,5 g (23%) klar væske, kokepunkt 125-128°/0,55 mm, som blir funnet å være heksyltrietylen-glykolmonoeter.

De insektfrastøtende preparater ifølge oppfinnelsen inneholder en mengde av den aktive alkylmonoeterforbindelse som, i den form nevnte forbindelse blir påført, vil skaffe den ønskede insektfrastøting. For enhver gitt aktiv forbindelse vil de optimale mengder som skal anvendes variere fra et insekt til et annet, såvel som med omgivelsenes betingelser og naturen av den bærer som er blandet sammen med den aktive forbindelsen. Det har imidlertid blitt funnet at for kontrollen med mygg og lignende små stikkende insekter, kan det oppnås gode resultater med forbindelser som ved normalt bruk er tilpasset slik at de gir en konsentrasjon på menneskehuden på minst 0,03 mg pr. kvadratcentimeter hudoverflate (0,03 mg/cm²), med en foretrukket konsentrasjon på minst 0,15 mg/cm². Mengdene av den aktive forbindelsen (eller forbindelsene) i preparatet kan variere oppover til minst 0,75 mg/cm², eller til og med høyere, uten å gi noen uønsket virkning på huden. Mengder

større enn dette, f.eks. 3 mg/cm^2 , kan være brukbart, men gir ingen ytterligere fordeler.

Ved en måte å sette sammen preparater på som er nyttig ved bekjempelse av myggangrep kan de aktive alkylmonoeterforbindelser oppløses i et løsningsmiddel som lett fordamper etter lokalapplikasjon av oppløsningen. Her er det praksis å anvende konsentrasjoner av forbindelsen i løsningsmidlet slik at huden blir forsynt med fra 0,02 til $0,75 \text{ mg/cm}^2$ av den aktive forbindelse. Et lignende applikasjonsnivå av den aktive ingrediens blir fortrinnsvis brukt når det aktive materiale blir fordelt i en oljeaktig basis eller i en krem av den type som forsvinner. Når den aktive forbindelse blandes med materialer som danner en beskyttende polymerfilm på huden ved lokalapplikasjon på den, kan preparatet inneholde mengder av den aktive forbindelse som gir en noe større konsentrasjon av den på eller nær huden, f.eks. 0,75 til 3 mg/cm^2 av hudoverflaten.

De aktive alkylforbindelsene kan også virke fra-støtende på mygg og andre insekter når de appliseres lokalt på huden i ren form. Dette er imidlertid en relativt dyr og upraktisk måte siden det er vanskelig å skaffe et jevnt belegg av forbindelsen over hele huden i de konsentrasjoner som er angitt ovenfor, f.eks. 0,02 til 3 mg/cm^2 .

Det kan lages nyttige preparater ifølge oppfinnelsen ved å anvende de aktive alkyleterforbindelser sammen med relativt lavtkokende løsningsmidler som f.eks. aceton, metylenklorid, etanol og isopropanol, eller med noe høyerekokende væsker som f.eks. vegetabiliske oljer eller høybehandlete, klare, luktfrie, ikke-viskose mineraloljefraksjoner. Oppløsninger av denne karakter er tilpasset slik at de kan anvendes enten som hånd-påførte væskepreparater eller i form av aerosolspray-preparater.

Som kremer og lotions kan alkylmonoeterforbindelsene sammensettes med fortynningsmidler som f.eks. etanol, glycerol eller vann i kombinasjon med forskjellige oljer, suspenderingsmidler som f.eks. gummi arabikum, bentonitt, natriumalginat, metylcellulose osv. og hydrofile baser inneholdende propylen-glykol, cetylalkohol, polyetylen-glykoler, osv. i kombinasjon med overflateaktive midler som f.eks. natriumlaurylsulfat, di-oktylnatriumsulfosuksinat, polyoksyetylen-sorbitanmonooleater

eller andre emulgerende komponenter.

Spesielt gode resultater, fra det synspunkt at det skal oppnås beskyttelsesintervaller som strekker seg over en eller flere dager, kan oppnås når den aktive monoeterforbindelsen innblandes i en væske som ved påføring på huden (vanligvis i aerosol-spray-form), raskt herder og danner et tynt polymerfilmlag når løsningsmiddeldelen av preparatet fordamper. Preparater av denne karakter er velkjent for fagmannen og er for eksempel beskrevet i U.S.-patent 2.804.073.

De tjener til å innblande den aktive ingrediens i en seig, elastisk, gjennomsiktig film som er ikke-toksisk, kjemisk inert og uløselig i legemsvæskene. Slike filmer er, selv om de er motstandskraftige mot vann, vanligvis gjennomtrengelige for fuktig damp og for de aktive eterforbindelsene som er beskrevet her. Således avgir disse filmene når de er dannet på huden, langsomt eterdamper til atmosfæren mens de skaffer en omgivelse over huden som strekker seg over en beskyttelsesperiode som er flere ganger så lang som når den aktive forbindelsen påføres i et lettflyktig løsningsmiddel. Som det har blitt angitt ovenfor er den foretrukne praksis ved arbeid med film-baserte preparater av denne karakter, å innblande en noe større konsentrasjon av den aktive forbindelsen enn hva som ellers ville være tilfelle ved det samme gitte applikasjonsnivå for preparatet.

Mange av de filmdannende preparater som er tilpasset for bruk med den aktive monoeterforbindelsen for å danne insektfrastøtende preparater av disse, inneholder en filmdannende komponent i og for seg, eventuelt sammen med andre materialer som f.eks. sammenbindende midler, plastiseringsmidler og lignende, sammen med et flyktig løsningsmiddel. Eksempler på filmdannende komponenter er de av klassen som består av vinylidenpolymerer (omfattende f.eks. vinylklorid-vinylkomponent-kopolymerer, vinylklorid-vinylacetatkopolymerer og karboksylerte eller hydroksylerte modifikasjoner av slike kopolymerer, vinylklorid-butadienpolymerer, vinylbutyralpolymerer og vinylacetatpolymerer), såvel som polyakryl- og polymetakrylestere og -polymerer, celluloseacetatbutyrat, etylcellulose og forbindelser som er forenelige med disse. Den adhesjonsproduserende komponenten, om nærværende, kan være en harpiks som f.eks. glycerolfталat, abietinsyre-glycerol

og organisk syre og/eller fenolmodifikasjoner av denne, amin-aldehydharpikser og harpikser inneholdende maleinsyreanhydrid eller fenoler, også omfattende kresoler. Eventuelt anvendte plastiseringsmidler kan være en monomer substans som f.eks. dioktylfthalat, butylftalylbutylglykolat, di-2-(etyl-heksyl)-azelat, acetyleret ricinusolje, ftalsyreanhydrid-vegetabilsk olje-derivater, trikresylfosfater og o- og p-toluensulfonamider eller en polymer substans som f.eks. klorert paraffin, cumaroninden, sebacinsyrepolymerer og forskjellige vegetabiliske oljer som er behandlet slik at de blir forenelige med filmdannere.

Tilfredsstillende flyktige løsningsmidler for de ovennevnte filmdannende preparater omfatter ett eller en kombinasjon av slike løsningsmidler som etylacetat, aceton, dietyl-eter, toluen eller metylenklorid. Løsningsmiddelkomponenten velges slik at det oppnås ønsket tørkehastighet og viskositet for væskepreparatet med henblikk på applikasjonsmetoden og hensiktsmessig oppbevaring. En slik oppløsning kan etteremulgeres, om ønsket, ved tilsetning av et egnet emulgeringsmiddel, antiskummiddel og vann. Når det anvendes flyktige løsningsmidler, kan tørketiden for filmen lett reguleres og er vanligvis av størrelsesorden på fem minutter, mens denne tiden ved påføring av belegget i form av en vannemulsjon kan økes, om ønsket, til omtrent femten minutter eller mer. En tilfredsstillende metode for fremstilling av de filmdannende preparater omfatter langsom tilsetning av den filmdannende komponent til løsningsmidlet under omrøring, fulgt av tilsetning av den aktive eterforbindelsen og av eventuelle andre plastiserings-, adhesjons- eller andre komponenter som skal anvendes i preparatet. Etter filtrering for å fjerne eventuelt suspendert fremmed materiale kan væskepreparatet pakkes for senere påføring på huden enten i væskeform ved hjelp av hånden, en svamp eller lignende eller i form av en aerosolspray.

Som angitt ovenfor kan de filmdannende preparater emulgeres med et egnet emulgeringsmiddel, et antiskummiddel og vann. Et beskyttelseskolloid og et fortykningsmiddel kan også tilsettes om ønsket. Tilfredsstillende emulgeringsmidler for dette formål er de kommersielt tilgjengelige ikke-ioniske, anioniske eller kationiske overflateaktive midler. Beskyttelseskolloidene som tilsettes velges blant slike substanser som

metylcellulose, karboksymetylcellulose, polyvinylalkohol, "solubilisert" protein, osv. av en slik grad at de vil gi den ønskede viskositet til det ferdige preparat avhengig av kravene for applikasjonsmetoden og bruken. Væskepreparatene ifølge oppfinnelsen er stabile og ikke-oksyderende, og om det ønskes spray-påføring, kan den nødvendige lave viskositet oppnås.

Følgende eksempler skal illustrere oppfinnelsen.

Eksempel 1

Et område på armen til en person renses med etanol og en 2 vekt %-ig oppløsning av n-heksyleteren av trietylenglykol i aceton påføres jevnt med en bomullsdott på det rene område av armen. Mengden oppløsning som påføres på denne måten gir en konsentrasjon på 0,3 mg av den aktive forbindelsen pr. cm^2 av hudoverflaten ($0,3 \text{ mg/cm}^2$). Under omgivelsestemperatur utsettes bare den behandlede del av armen for angrep av mygg ved at den innføres i et avlukke med 500 hunnmygg av arten *Aedes aegypti*, som ikke har vært matet med blod. Armen holdes i avlukket i et minutt hver halvtime og forsøket avsluttes når det mislykkes, noe som viser seg ved et myggstikk eller ved ett eller flere stikk ved følgende eksponering.

I et sammenligningsforsøk som ble utført under de samme betingelser, anvendes handelspreparatet DEET istedenfor trietylenglykolheksyleteren. Det er blitt funnet, basert på et gjennomsnitt av fire forsøk, at DEET gir en gjennomsnittlig beskyttelsestid på 3,8 timer, mens trietylenglykolheksyleteren gir en beskyttelsestid på 13,6 timer.

Eksempel 2

Fremgangsmåten fra eksempel 1 gjentas, men myggavlukket holdes ved høyere temperatur (38°C) istedenfor ved omgivelsestemperatur (24°C), og hvor armen utsettes for myggangrep hvert femte minutt istedenfor ved halvtimes intervaller. Her ble DEET funnet å gi en beskyttelsesperiode på 38 minutter, mens trietylenglykol-n-heksyleter gir full beskyttelse i 66 minutter.

Eksempel 3

En 11,5 vekt %-ig oppløsning av et filmdannende preparat i et blandet etylacetat-acetonløsningsmiddel (en oppløsning som føres av Parke Davis & Company som dets "Vibisate Plastic

Bandage"-produkt, som inneholder 8,2 % av en kopolymer av hydroksyvinylnyloridacetat og sebacinsyre, 2,7 % modifisert maleinsyreharpiksester og 0,6 % glykolas-plastiseringsmiddel) blandes med en mengde av trietylenglykol-n-heksyleter som tilsvarende 25 vekt% av det filmdannende preparat som er til stede i oppløsningen. Den resulterende oppløsning påføres med en dott på den rene testoverflaten av armen hvoretter løsningsmidlet raskt fordampes og etterlater huden dekket av en tynn film som skaffer 6 mg av de filmdannende faste stoffer og 1,5 mg av den aktive eterforbindelsen for hver kvadratcentimeter av testdelen av armen. Den belagte armen fikk tørke grundig i en periode på 3 til 5 timer uten å bli vasket eller avgnidd av klærne, hvoretter forsøkspersonen fikk gjennomgå den vanlige prosedyren. Ved slutten av ca. 24 timer etter påføring av beleggmaterialet ble armen innført hver 2. til 3. time i et minutt i et avlukke med mygg likt det som er beskrevet i eksempel 1. Det ble funnet at beskyttelsesperioden som den påførte film ga mot stikk av mygg var over 41 timer, målt fra tidspunktet for påføring av den våte belegningsoppløsningen.

Eksempel 4

Hudbelegningspreparatet fra eksempel 3 påføres på det området av huden som skal testes (60 cm^2) og får tørke i 15 minutter. Det anvendes så en akselerert testmetode som gir en oppfatning av myggbeskyttelsesperioden som belegget ville gi under fuktige betingelser, som f.eks. når forsøkspersonen svetter kraftig. Testen innbefatter først skylling av det belagte hudområde med vann av 30°C med en hastighet av 2 liter pr. minutt i 15 minutter. Dette følges av en kort periode hvori den nå tørre armdel føres inn i avlukket med mygg som beskrevet i eksempel 1, for å bestemme om beskyttelsen fortsatt er intakt. Om det ikke forekommer myggstikk skylles armen deretter i 5 minutter med vann av samme temperatur og påføringshastighet som beskrevet ovenfor. Dette følges av en ny periode med eksponering for mygg og skulle armen fortsatt være fullstendig beskyttet utsettes den for en ny 5 minutters vannskylling. Denne operasjonssekvens fortsettes inntil det oppnås ett eller flere myggstikk. Testresultatene uttrykkes som det totale antall minutter for vannskylling som anvendes inntil det opptrer

et myggstikk. Når det gjelder preparatet som påføres i dette eksempel var den oppnådde beskyttelsestid mindre enn 15 minutter. Med andre ord var beskyttelsen mot myggstikk fullstendig etter opprinnelige 10 minutters vannskylling, men den brøt sammen i løpet av de påfølgende 5 minutters vannskyllingsperiode.

Eksempel 5

I dette forsøket som utføres på lignende måte som i eksempel 4 blandes trietylenglykol-n-heksyleteren med en filmdannende oppløsning i forholdet en del eter til fire deler, etter vekt, av de filmdannende ingredienser som er til stede i oppløsningen. Sammensetningen av den sistnevnte er 10 % av en filmdanner (Union Carbide's produkt "VAGH") laget av hydroksylert vinylklorid (91 %) - vinylacetat (3 %) og 6 % hydroksylfunksjon, sammen med 5 % dioktylfthalat plastiseringsmiddel, 5 % fenolisk harpiksadhesiv (Rohm & Haas produktet "Amberol 801") og 80 % av metylenklorid som oppløsningsmiddel. Under de alvorlige vann-vaskebetingelser i denne testen er den beskyttelseperiode som fås mot myggangrep mindre enn 20 minutter.

Eksempel 6

Fremgangsmåten fra eksempel 5 gjentas bortsett fra at sammensetningen inneholder 2 % av dioktylfthalat-plastiseringsmidlet og 83 % av løsningsmidlet. Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparatet er mindre enn 30 minutter.

Eksempel 7

Fremgangsmåten fra eksempel 5 gjentas bortsett fra at sammensetningen her ikke inneholder noe plastiseringsmiddel og 85 % av løsningsmidlet. Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparatet er mindre enn 50 minutter.

Eksempel 8

Dette forsøket utføres på lignende måte som i eksempel 5 bortsett fra at sammensetningen av den filmdannende oppløsning er 10 % av en filmdanner laget av en vinylacetat-vinylpyrrolidon-kopolymer (G.A.F.'s produkt "Kalima-75"), sammen med 4 % dioktylfthalat-plastiseringsmiddel, 4 % av "Amberol 801" adhesiv, 10 % isopropanol og 72 % metylenklorid. Videre ble det benyttet noe kortere suksessive vaskeperioder enn de 10 minutter, 5 minutter osv. som er brukt i eksempel 4, for å fininnstille størrelsesordenen for den effektive beskyttelsesperioden.

Beskyttelsesperioden mot angrep som oppnås med dette preparatet er mindre enn 10 minutter.

Eksempel 9

Fremgangsmåten fra eksempel 8 gjentas bortsett fra at her medtas ikke dioktylfthalatet, "Amberol 801" anvendes i en mengde av 2 % og innholdet av metylenklorid økes til 78 %. Beskyttelsestiden som oppnås med dette preparatet er mindre enn 10 minutter.

Eksempel 10

Fremgangsmåten fra eksempel 9 gjentas men med en filmdannende oppløsning laget av 5 % av "VAGH"-produktet og 5 % av "Kalima-75" som filmdannende komponent, 4 % "Amberol 801", 5 % isopropanol og 81 % metylenklorid. Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparatet er mindre enn 10 minutter.

Eksempel 11

Fremgangsmåten fra eksempel 9 gjentas, men med en filmdannende sammensetning inneholdende 10 % av "VAGH"-produktet, 5 % dioktylfthalat og 85 % CH_2Cl_2 . Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparatet er mindre enn 8 minutter.

Eksempel 12

Fremgangsmåten fra eksempel 9 gjentas, men med en filmdannende oppløsning laget av 10 % "Kalima-75", 4 % dioktylfthalat, 10 % isopropanol og 76 % metylenklorid. Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparatet er mindre enn 8 minutter.

Eksempel 13

Fremgangsmåten fra eksempel 9 gjentas, men med en filmdannende oppløsning laget av 5 % "VAGH", 5 % "Kalima-75", 5 % dioktylfthalat, 5 % isopropanol og 80 % metylenklorid. Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparat er mindre enn 13 minutter.

Eksempel 14

Dette forsøk utføres på samme måte som gjengitt ovenfor i eksempel 1 bortsett fra at løsningen som påføres huden her inneholder 50 deler av trietylenglykol-n-heksyleterforbindelsen, 25 deler maisolje og 25 deler etanol. Videre er konsentrasjonen av aktiv heksyleterforbindelse på huden $0,15 \text{ mg/cm}^2$,

istedenfor $0,3 \text{ mg/cm}^2$. Beskyttelsesperioden som oppnås med dette preparat, selv med redusert konsentrasjon, er 4,5 timer.

Eksempel 15

Fremgangsmåten fra eksempel 1 gjentas, men det brukes begge aktive monoeterforbindelser, såvel som DEET, alle oppløst i etanol, og med en annen gruppe av *Aedes aegypti* mygg. DEET ga en gjennomsnittlig beskyttelsestid (4 forsøk) på 8,8 timer. Med trietylenglykol-n-heksylmonoeter var gjennomsnittlig beskyttelsestid (3 forsøk) 13,7 timer. Med trietylenglykol-n-heptylmonoeter var gjennomsnittlig beskyttelsestid (2 forsøk) 14,8 timer.

Eksempel 16

Fremgangsmåten fra eksempel 1 gjentas, men med aktive monoeterforbindelser i konsentrasjoner på $0,15 \text{ mg/cm}^2$ istedenfor $0,3 \text{ mg/cm}^2$. Det ble funnet at med trietylenglykol-n-heksylmonoeter var den gjennomsnittlige beskyttelsestiden 7,5 timer.

Eksempel 17

Den aktive trietylenglykol-n-heksyleter blir i dette forsøk testet for å bestemme dens effektivitet som fluefrastøtende substans når den påføres dyrehud. Ved utførelsen av testen ble et areal på $5 \times 10 \text{ cm}^2$ av buken på et marsvin barbert, og testforbindelsen, oppløst i 95%ig etylalkohol påføres i en mengde på 0,5 ml på det barberte område på marsvinet som blir holdt på ryggen i en holdeinnretning. Tre timer etter påføringen av testpreparatet ble et bur inneholdende 20-30 stallfluer (*Stomoxys calcitrans*), som var sultet i omtrent 20 timer før forsøket, plassert på det behandlede bukområdet. Fluene får være der i 5 minutter og antallet bitt notert. De således oppnådde data for fluebitt omregnes så til et biteindeks, som viser det totale antall bitt som ville ha blitt oppnådd om det hadde vært brukt 100 fluer i testen i en 5 minutters testperiode. I kontrolltesten ble bare etylalkohol påført på huden og det oppnås et biteindeks på 188. Ved å bruke en etanoloppløsning inneholdende 8% av heksyleterforbindelsen (representerer påføring av 0,8 mg aktivt kjemikalium pr. kvadratcentimeter hud) har biteindeksen en verdi på 32, dette representerer en 83%ig reduksjon i indeksen sammenlignet med kontrollen. Ved bruk av en 4%ig oppløsning av den aktive heksyleterforbindelsen er biteindeksen 48 og dette representerer en 70%ig reduksjon av indeksen sammenlignet med kontrollen.

P a t e n t k r a v

Insektfrastøtende preparat til anvendelse for lokal påføring på huden til mennesker og dyr og inneholdende en bærer og en alkylmonoeter av en glykol, k a r a k t e r i s e r t v e d at det som aktiv bestanddel inneholder n-heksyltrietylen-glykolmonoeter eller n-heptyltrietylenglykolmonoeter i en mengde som er tilpasset bæreren slik at det ved bruk fås en konsentrasjon på minst $0,03 \text{ mg/cm}^2$ hudoverflate og fortrinnsvis minst $0,15 \text{ mg/cm}^2$ hudoverflate.