

(19) **DANMARK**

(10)

**DK 177441 B1**



(12)

## PATENTSKRIFT

Patent- og  
Varemærkestyrelsen

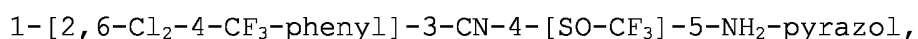
---

- (51) Int.Cl.: **A 01 N 43/56 (2006.01)**
- (21) Ansøgningsnummer: **PA 2011 70008**
- (22) Indleveringsdato: **2011-01-07**
- (24) Løbedag: **1997-03-26**
- (41) Alm. tilgængelig: **2011-01-07**
- (45) Patentets meddelelse bkg. den: **2013-05-27**
- (62) Stamansøgning nr: **PA 1997 01364**
- (73) Patenthaver: **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: **Præparat til anvendelse for langvarig beskyttelse mod lopper hos pattedyr, især katte og hunde**
- (56) Fremdragne publikationer:  
**FR A1 2713889**  
**EP A1 45424**
- (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 et præparat til anvendelse for langvarig beskyttelse mod lopper på små pattedyr og især lopper på katte og hunde. Opfindelsen angår et hidtil ukendt præparat, hvilket præparat er baseret på den synergistiske kombination af parasitocider, der allerede er kendte.

En hidtil ukendt klasse 1-N-arylpirazol-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  
5 forbundet med eksemplet på fremstilling af et pesticidhalsbånd, som er en formulering med langsom frigivelse.

Med opfindelsen opnås en forbedring af fremgangsmåderne til bekæmpelse af lopper hos små pattedyr og især hos katte og  
10 hunde.

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

15

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

20 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  
25 irritans).

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

30

Opfindelsen har til formål at kunne bruges i en fremgangsmåde til bekæmpelse af lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde i et langt tidsrum, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at dyret behandles ved lokalt på huden, fortrinsvis  
35 lokaliseret til et lille overfladeareal (spot-on-administration), i parasiticidte effektive doser og forhold at anbringe på den ene side mindst én forbindelse (A) 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-

phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og på den anden side mindst én ovicid forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type valgt blandt azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, 5 pyriproxyfene, tetrahydroazadirachtin og 4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on, i et flydende vehikel, der er acceptabelt for dyret og er egnet til lokal eller punktvis anbringelse på huden, hvor den flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og 10 (B) er indrettet til punktuel tilføring af typen "spot-on" ved anbringelse på huden.

Forbindelserne (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type som imiterer juvenilhormoner er

15 azadirachtin (Agridyne)

diofenolan (Ciba Geigy)

fenoxycarb (Ciba Geigy)

hydroprene (Sandoz)

kinoprene (Sandoz)

20 methoprene (Sandoz)

pyriproxyfene (Sumitomo/Mgk)

tetrahydroazadirachtin (Agridyne)

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

25

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

De foretrukne forbindelser (B) er methoprener, pyriproxyfener og hydroprene.

5

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

Det foretrækkes, at behandlingen udføres hver anden eller 10 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 forbindelse (A) og en dosis på 0,1 til 40 og 15 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 20 til de andre forbindelser (B).

Ved en anden udførelsesform af fremgangsmåden kan forbindelse (A) og (B) administreres på en tidsmæssigt adskilt og opdelt måde. I dette tilfælde foretrækkes det at lade 25 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 an- 30 givet, 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-phenylpyrazol- typen og af forbindelse (B) vil blive administreret til dyr med forholdsvis afvigende vægte. Som følge heraf er de faktisk 35 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.

5 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.

10

Den ovenfor beskrevne fremgangsmåde kan også anvendes til bekæmpelse af ectoparasitter, især blodmider.

Opfindelsen har ligeledes til formål at tilvejebringe et præparat og især et præparat til anvendelse for langvarig beskyttelse mod lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det på den ene side omfatter mindst én forbindelse (A), 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og på den anden side mindst én ovicid forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type der efterligner juvenile hormoner valgt blandt azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfene, tetrahydroazadirachtin og 4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on, i en flydende 25 vehikel som er acceptabelt for dyret og egnet til lokal eller punktvis administration på huden, hvor den flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og (B) er indrettet til punktuelt tilføring af typen "spot-on" ved anbringelse på huden.

30

Opfindelsen har til formål at tilvejebringe et præparat i form af en spot-on formulering til anvendelse for langvarig beskyttelse af små pattedyr mod lopper, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at det omfatter mindst én forbindelse A), 1-35 [2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og omfatter mindst én ovicid forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type som efterligner juvenile

hormoner valgt blandt azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfene, tetrahydroazadirachtin og 4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on i en flydende 5 vehikel som er acceptabel for pattedyr og egnet til lokal tilføring på huden, hvor vehiklen omfatter en krystallisationsinhibitor, en organisk opløsningsmiddel der har en dielektricitetskonstant på mellem 10 og 35 og et organisk co-opløsningsmiddel med et kogepunkt på under 100°C og har en 10 dielektricitetskonstant på mellem 10 og 40.

Forbindelsen 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol kan fremstilles i overensstemmelse med en af fremgangsmåderne beskrevet i patentansøgning WO-A-87/3781, 15 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 præparaterne ifølge opfindelsen anses fagmanden for blandt andet at have det 20 samlede indhold af "Chemical Abstracts" og de deri citerede dokumenter til sin rådighed.

Blandt de ovenfor angivne forbindelser af IGR-typen foretrækkes methoprener, pyriproxyfener og hydroprene.

25

Vægtforholdene mellem forbindelsen 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og forbindelse (B) ligger fortrinsvis mellem 80/20 og 20/80.

30 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:

35

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 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol 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 10 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 15 udgør forskellen, der supplerer præparatet op til 100%,

d) et organisk opløsningsmiddel 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 opløsningsmiddel 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).

25

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%.

30

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%.

35

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 overfladeområde på mindre end 10 cm<sup>2</sup>, især mellem 5 og 10 cm<sup>2</sup>, og specielt i to punkter og fortrinsvis lokaliseret mellem dyrets 5 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.

10

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.

15

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

acetone, acetonitril, benzylalkohol, butyldiglycol, dimethyl-  
20 acetamid, dimethylformamid, dipropylenglycol-n-butylether, ethanol, isopropanol, methanol, ethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol-monomethylether, monomethylacetamid, dipropylenglycol-monomethylether, flydende polyoxyethylenglycoler, propylenglycol, 2-pyrrolidon, især N-methylpyrrolidon, di-  
25 ethylenglycol-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:

30

-polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholer, copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon, polyethylenglycoler, benzylalkohol, mannitol, glycerol, sorbitol, polyoxyethy-  
lenerede sorbitanestere; lecithin, natriumcarboxymethyl-  
35 cellulose, acrylderivater såsom methacrylater og lignende,

-anioniske tensider såsom alkalimetallstearater, 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; octadecylaminhydrochlorid 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,
- 5 -polyvinylalkoholer, og
- copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon.

10 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 for-  
15 trinsvis 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  
20 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 opløsningsmiddel d) kan der især nævnes absolut alkohol,  
25 isopropanol og methanol.

Som antioxidant anvendes især konventionelle midler så som:  
butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, askorbinsyre,  
natriummetabisulfit, propylgallat og natriumthiosulfat eller en  
30 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  
35 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.

5 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  
10 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.

15

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

20 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), 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).

25

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

30 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 (A), fipronil, og et præparat indeholdende forbindelse (B), fortrinsvis pyriproxyfene, idet  
35 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.

5

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  
10 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.

15 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.

20 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  
25 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 ud-  
30 strækkes 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 5 også omfatte et andet insekticid og især imidaclopride.

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

10 Præparatfremstillingseksemplet som følger omfatter som forbindelse (A) fibronil.

Til f.eks. at fremstille et præparat til lokal administrering til huden i overensstemmelse med opfindelsen kan følgende 15 bestanddele fordelagtigt blandet sammen:

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

20 a2 - forbindelse (A) 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 25 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%

5 Eksempel 2

fipronil 5%

pyriproxyfene 5%

Eksempel 3

10 fipronil 5%

pyriproxyfene 20%

Eksempel 4

fipronil 10%

15 methoprene 30%

Eksempel 5

fipronil 10%

1- (2,6-difluorbenzoyl)-3-(2-fluor-4-trifluormethyl)phenyl-  
20 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 0,125 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.

30 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 anvendelse for langvarig beskyttelse mod lopper hos små pattedyr og især hos katte og hunde, k e n d e t e g n e t v e d, at det på den ene side omfatter mindst én forbindelse (A)  $1-[2,6-\text{Cl}_2-4-\text{CF}_3\text{-phenyl}]-3\text{-CN-4-}[\text{SO-CF}_3]-5\text{-NH}_2\text{-pyrazol}$ , og på den anden side, mindst én ovicid forbindelse (B) af den insektvækstregulatoriske (IGR) type der efterligner juvenile hormoner valgt blandt azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb, hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfene, tetrahydroazadirachtin og 4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on, i en flydende vehikel som er acceptabelt for dyret og egnet til lokal eller punktvis administration på huden, hvor den flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og (B) er indrettet til punktuelt tilføring af typen "spot-on" ved anbringelse på huden.
2. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at mindst en forbindelse (B) af IGR-type er valgt blandt methoprene, pyriproxyfene og hydroprene.
3. Præparat ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen (B) af IGR-type er pyriproxyfene.
4. Præparat ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen (B) af IGR-type er en methoprene.
5. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen (B) af IGR-type er diofenolan.
6. Præparat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelsen (B) af IGR-type er en fenoxycarb.
7. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-6, 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.

8. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-7, k e n d e t e g n e t v e d, at den flydende vehikel og koncentrationen af forbindelserne (A) og (B) er indrettet til lokal administrering i en zone med et overfladeareal på mindre end 10 cm<sup>2</sup>.
- 10 9. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-8, k e n d e t e g n e t v e d, 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).
- 15 10. Præparat ifølge krav 9, k e n d e t e g n e t v e d, at det indeholder en dosis fra 1 til 20 mg/kg af forbindelse (A) og fra 1 til 30 mg/kg af forbindelse (B).
11. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-8, k e n d e t e g n e t v e d, at det også omfatter en krystallisationsinhibitor (b), som fortrinsvis er til stede i et forhold fra 1 til 20% (vægt/vol).
- 25 12. Præparat ifølge krav 11, k e n d e t e g n e t v e d, at krystallisationsinhibitoren (b) er valgt blandt:
- polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholer, copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon, polyethylenglycoler, benzylalkohol, mannitol, glycerol, sorbitol,
  - 30 polyoxyethylenereede sorbitanestere, lecithin, natriumcarboxymethylcellulose, acrylderivater
  - anioniske tensider valgt blandt alkalimetalstearater, natriumabietat, alkylsulfater, natriumdioctylsulfosuccinateller fedtsyrer,
  - 35 - kationiske tensider valgt blandt vandopløselige, kvaternære ammoniumsalte med formlen N+R'R''R'''R''''Y-, hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydrid-grupper, og Y- er en

anion af en stærk syre

- aminsalte med formlen  $N+R'R''R'''$ , hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydridgrupper;
  - ikke-ioniske tensider valgt blandt sorbitanestere som eventuelt er polyoyetyleret, polyoxyethylenerede alkylethere; polyethylenglycolstearat, polyoxyethylenerede derivater af ricinusolie, polyglycerolestere, polyoxyethylenerede fede alkoholer, polyoxyethylenerede fedtsyrer og copolymerer af ethylenoxid og propylenoxid, og
- 10 - amfotere tensider, eller en blanding af mindst to af disse krystallisationsinhibitorer.

13. Præparatet ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t v e d, at anioniske tensider er valgt blandt natriumstearat, kaliumstearat, ammoniumstearat, calciumstearat, triethanolaminstearat, natriumlaurylsulfat, natriumcetylsulfat, natriumdodecylbenzensulfonat eller en fedtsyre afledt af kokosolie.

20

14. Præparatet ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t v e d, at kationiske tensider er valgt blandt vandopløselige, kvaternære ammoniumsalte med formlen  $N+R'R''R'''R''''Y-$ , hvori grupperne R er eventuelt hydroxylerede carbonhydrid-grupper, og Y- er halogenid, sulfat eller sulfonat anion.

15. Præparatet ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t v e d, at kationiske tensider er cetyltrimethylammoniumbromid.

30 16. Præparatet ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t v e d, at aminsaltet er octadecylamin hydrochlorid.

17. Præparatet ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t v e d, at ikke-ioniske tensider er polysorbat 80.

35

18. Præparatet ifølge krav 12, k e n d e t e g n e t v e d, amfotere tensider er substituerede laurylforbindelser af

betain.

19. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 11 eller 12, k e n d e t e g n e t v e d, at det omfatter et 5 krystallisationsinhibitorpar dannet af kombinationen af et filmdannende middel af polymertype og et tensid

20. Præparat ifølge krav 19, k e n d e t e g n e t v e d, at det filmdannende middel er valgt blandt:

- 10 - polyvinylpyrrolidon,  
 - polyvinylalkoholer, og  
 - copolymerer af vinylacetat og vinylpyrrolidon  
 og ved at tensidet er valgt blandt ikke-ioniske tensider.

15 21. Præparat ifølge krav 20, k e n d e t e g n e t v e d, at den ikke-ioniske tensid er en polyoxyethyl sorbitanester.

22. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-21, k e n d e t e g n e t

20 v e d, at det omfatter et organisk opløsningsmiddel (c) med en dielektrisk konstant på mellem 10 og 35 hvis indhold i det samlede præparat fortrinsvis udgør forskellen til 100% af præparatet.

25 23. Præparat ifølge krav 22, k e n d e t e g n e t v e d, at det organiske opløsningsmiddel (c) er valgt blandt acetone, acetonitril, benzylalkohol, butyldiglycol, dimethylacetamid, dimethylformamid, dipropylenglycol-n-butylether, ethanol, isopropanol, methanol, ethylenglycolmonoethylether,  
 30 ethylenglycol-monomethylether, monomethylacetamid, dipropylenglycol-monomethylether, flydende polyoxyethylenglycoler, propylenglycol, 2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidon, diethylenglycolmonoethylether, ethylenglycol, diethylphthalat, eller en blanding af mindst to af disse  
 35 opløsninger.

24. Præparat ifølge krav 23, k e n d e t e g n e t v e d, at

det organiske opløsningsmiddel (c) er N-methylpyrrolidon, diethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol, diethylphthalat, eller en blanding af mindst to af disse opløsninger.

5 25. Præparat ifølge krav 24, k e n d e t e g n e t v e d, at det organiske opløsningsmiddel (c) er diethylenglycol-monoethylether,

26. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 22-25, k e  
10 n d e t e g n e t  
v e d, at det også omfatter et organisk coopløsningsmiddel (d) med et kogepunkt på under 100°C og med en dielektricitetskonstant på mellem 10 og 40 hvilket coopløsningsmiddel er blandbart med vand og/eller med  
15 opløsningsmidlet (c), idet dette coopløsningsmiddel er til stede i et coopløsningsmiddel(d)/opløsningsmiddel(c)-vægtforhold (vægt/vægt) på mellem 1/15 og 1/2.

27. Præparat ifølge krav 26, k e n d e t e g n e t v e d, at  
20 det organisk coopløsningsmiddel (d) har et kogepunkt under 80°C.

28. Præparat ifølge krav 26, k e n d e t e g n e t v e d, at coopløsningsmidlet har en dielektricitetskonstant på mellem 20  
25 og 30.

29. Præparat ifølge krav 26, k e n d e t e g n e t v e d, at coopløsningsmidlet (d) er valgt blandt absolut ethanol, isopropanol og methanol.

30

30. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-29, k e n  
d e t e g n e t  
v e d, at det omfatter 1-20% (vægt/volumen) 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og 1-20% (vægt/volumen)  
35 af forbindelse (B).

31. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-29, k e n

d e t e g n e t

v e d, at det omfatter 10% (vægt/volumen) 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og 30% (vægt/volumen) methoprene.

5

32. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-29, k e n d e t e g n e t

v e d, at det omfatter 5-20% (vægt/volumen) 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol.

10

33. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-29, k e n d e t e g n e t

v e d, at det omfatter 5-15% (vægt/volumen) 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol.

15

34. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 26-33, k e n d e t e g n e t

v e d, at det organiske opløsningsmiddel (c) er valgt blandt N-methylpyrrolidon, diethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol og diethylphthalat og hvor coopløsningsmidlet (d) er valgt blandt absolut ethanol, isopropanol og methanol.

35. Præparatet ifølge et hvilket som helst af kravene 11-34, k e n d e t e g n e t v e d, at krystallisationsinhibitoren (b) er polyvinylpyrrolidon.

36. Præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 1-29, k e n d e t e g n e t

v e d, at det omfatter 5-15% (vægt/volumen) 1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og 1-20% af minst én forbindelse (B).

37. Præparat ifølge krav 36, k e n d e t e g n e t v e d, at forbindelse (B) er methoprene.

35

38. Præparat i form af en spot-on formulering til anvendelse for langvarig beskyttelse af små pattedyr mod lopper, k e n d e

t e g n e t v e d, at det omfatter mindst én forbindelse (A),  
1-[2,6-Cl<sub>2</sub>-4-CF<sub>3</sub>-phenyl]-3-CN-4-[SO-CF<sub>3</sub>]-5-NH<sub>2</sub>-pyrazol og  
omfatter mindst én ovicid forbindelse (B) af den  
insektvækstregulatoriske (IGR) type som efterligner juvenile  
5 hormoner valgt blandt azadirachtin, diofenolan, fenoxycarb,  
hydroprene, kinoprene, methoprene, pyriproxyfene,  
tetrahydroazadirachtin og 4-chlor-2-(2-chlor-2-methylpropyl)-5-  
(6-iod-3-pyridylmethoxy)pyridizin-3(2H)-on i en flydende  
vehikel som er acceptabel for pattedyr og egnet til lokal  
10 tilføring på huden, hvor vehiklen omfatter en  
krystallisationsinhibitor, en organisk opløsningsmiddel der har  
en dielektricitetskonstant på mellem 10 og 35 og et organisk  
co-opløsningsmiddel med et kogepunkt på under 100°C og har en  
dielektricitetskonstant på mellem 10 og 40.

15

39. Præparat ifølge krav 38, k e n d e t e g n e t v e d, at  
at det organiske opløsningsmiddel (c) er valgt blandt N-  
methylpyrrolidon, diethylenglycol-monoethylether, ethylenglycol  
og diethylphthalat eller en blanding af mindst to af disse  
20 opløsninger.

40. Præparat ifølge krav 38, k e n d e t e g n e t v e d, at  
coopløsningsmidlet (d) er valgt blandt absolut ethanol,  
isopropanol og methanol.

25

41. Præparat ifølge krav 39 eller 40, k e n d e t e g n e t v e d,  
at det organiske opløsningsmiddel (c) er diethylenglycol-  
monoethylether.