

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146112 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 5175/77

(51) Int.Cl.³: A 01 N 65/00

(22) Indleveringsdag: 22 nov 1977

(41) Alm. tilgængelig: 23 maj 1978

(44) Fremlagt: 04 jul 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 22 nov 1976 FR 7635121

(71) Ansøger: *S.E.R.T.O.G.; 92200 Neuilly sur Seine, FR.

(72) Opfinder: Pierre *Juvin; FR, Pierre *Moreau; FR.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) Insekticid middel til anvendelse i form af
shampoo

Den foreliggende opfindelse angår et insekticid middel til beskyttelse mod insekter og til anvendelse i form af shampoo og særligt bestemt til udryddelse og beskyttelse imod særligt modstandsdygtige insekter, såsom lus og lopper.

Man kender forskellige forbindelser, der er i stand til at ødelægge denne type insekter, såsom DDT, hexachlorcyclohexan eller lindan. Disse produkter fremtræder dog generelt altid i form af pulvere, og deres forhøjede toxicitet gør dem farlige at anvende ved direkte kontakt med pattedyrs hud.

LN 146112 B

Hvis man tager eksemplet lus og lopper, så angriber disse landeplager netop fortrinsvis unge individer (børn, hundehvalpe, kattekillinger) og dermed individer, der er særligt følsomme over for toxiske substanser.

På den anden side ved man, at visse sure forbindelser i væskeform, såsom eddikesyre, er virksomme mod insekter og parasitter, særligt når disse stoffer anvendes i opløsning med pH i nærheden af 2.

De flydende produkter angriber dog ved disse pH-værdier på mærkbar måde individernes hud, således at man er nødt til at anvende dem i mere fortyndet opløsning, hvilket i betydelig grad formindsker deres virkning.

Fra beskrivelserne til britisk patent nr. 1 001 681 og de tyske patenter nr. 266 809 og 346 596 er det kendt at anvende organiske syrer som f.eks. eddikesyre, valerianesyre og phenyleddikesyre til beskyttelse mod insekter herunder også i hårplejemiddel.

Fra beskrivelserne til tysk patent nr. 834 583, britisk patent nr. 1 001 681 og fransk brugsmønster nr. 2 268 513 kendes anvendelsen af ekstrakter og essenser, ligesom anvendelsen af naturligt og/eller syntetisk kamfer er kendt f.eks. fra beskrivelsen til belgisk patent nr. 491 727.

Det har imidlertid vist sig, at man ved kombinationen af et befugtningsmiddel såsom natrium-, ammonium- eller triethanolaminlaurylsulfat, fortrinsvis natriumlaurylsulfat, i en høj koncentration, 2 - 6 volumen-% eddikesyre og 0,5 - 3 volumen-% naturligt eller syntetisk planteekstrakt valgt blandt ekstrakter eller essenser af nellike, lavendel, pebermynte, merian (*origanum L.*), rosmarin, lind, enebær, citron, citronella, timian, pigæble (*Datura stramonium*), fyr, pyrethrum, pyrethrin og de essentielle olier fra ægte kanelbark eller kanelblade, opnår et middel i form af en såkaldt shampoo, der lader sig anvende til dræbning af insekter, herunder især lus, såvel på mennesker og dyr som på livløse overflader.

Denne shampoobehandling vil således forhindre re-infection med de pågældende parasitter.

Det omhandlede insekticide middel er derfor ejendommeligt ved det i krav 1's kendetegnede del anførte.

Derudover kan man med fordel tilsætte en insektfordrivende og sårhelende forbindelse, såsom naturlig eller syntetisk kamfer, i rumfangsforhold på mellem 0,5 og 5%, fortrinsvis mellem 0,5 og 1,5%.

For bedre at kunne forstå fordelene og bedømme værdien af virkningen af midlerne ifølge opfindelsen skal man i det efterfølgende beskrive eksempler på fremstillingen af blandinger såvel som deres tilsvarende anvendelse ved de vigtigste anvendelsesområder og de dertil hørende behandlingsmetoder.

Ved hver enkelt formulering vil man se, at indholdet af befugtningsmiddel er af vigtighed.

Man har faktisk konstateret på overraskende måde, at eddikesyre's insektdræbende virkning forøges betydeligt ved tilsætning af befugtningsmiddel, såsom natrium-, ammonium- eller triethanolammoniumlaurylsulfat, de klassiske kationbaser eller sådanne ikke-ioniske forbindelser, der almindeligvis anvendes inden for området shampoos, og at de således dannede produkter har vist sig at være bemærkelsesværdigt stabile.

Denne iagttagelse kan verificeres ved hjælp af følgende test, som udføres på snudebiller, myrer, ørentviste, lus og lopper: Man fortynder til tredobbelt rumfang de produkter, der er fremstillet ifølge beskrivelserne i de efterfølgende eksempler, derpå anbringer man nogle dråber på hvert insekt, som fastholdes mellem dækglas således, at insektets legeme er omtrent $\frac{3}{4}$ imprægneret.

Man måler så den tid, der er nødvendig for, at insektet ikke længere udviser bevægelser. Man sammenligner denne tid med den, der

opnås ved hjælp af en vandig eddikesyreopløsning af tilsvarende pH.

De opnåede resultater viser, at tiderne i gennemsnit er fra 2 til 5 gange mindre under anvendelse af shampoo, end det er tilfældet med ren eddikesyre (20 - 50 sekunder i stedet for 1 - 3 minutter).

EKSEMPEL 1

Hygiejnisk shampoo virksom mod lus til voksne og børn

De anførte mængdeforhold er rumfangsforhold.

Befugtningsmiddel "Texapon"® N 40 (HENKEL)	75 til 95%
Syntetisk kamfer	0,5 til 1,5%
Citronella	0,5 til 1,5%
Eddikesyre	5 til 6%
pH	1,8 til 3,5

Fremgangsmåden til fremstilling af den stabile shampoo er som følger:

Man fremstiller en opløsning af befugtningsmidlet "TEXAPON"® som man fortynder til 30% med vand under anvendelse af en beholder forsynet med en langsomtgående omrører.

Man tilsætter derpå den syntetiske kamfer og citronella-olien i de ovenfor angivne mængder og afventer fuldstændig opløsning.

Man tilsætter derpå langsomt ved hjælp af en dekantertragt teknisk eddikesyre, idet man overvåger pH-værdien, f.eks. ved hjælp af et pH-meter.

Man afbryder tilsætningen af eddikesyre, når pH er tæt ved 3, og man standser omrøringen efter 5 minutters forløb.

Afprøvning_1:

Man har behandlet 2 børn på henholdsvis 11 og 13 år, hvis hår rummede en betydelig ansamling af voksne lus og af luseæg, ved hjælp af en shampoo, der indeholdt 1% syntetisk kamfer, 1% citronella-olie, 5% eddikesyre og 93% "TEXAPON" [®], fortyndet til 30% (pH justeret til 3).

En vask ved hjælp af denne shampoo blev udført en morgen kl. 9. Shampooen blev anvendt med virkning igennem 15 minutter, hvorpå der blev udført en vandvask.

Undersøgelse af hovedet viste, at der ikke længere var nogen voksne lus, og at mængden af luseæg var formindsket.

En ny shampoo-vask blev udført 2, 4 og 6 dage senere, hvad der førte til, at ingen udvoksede lus kunne iagttages, antallet af luseæg var i regelmæssig aftagen.

Fornyset vask blev udført hver uge. Efter 3 ugers forløb var luseæggene komplet forsvundet.

Afprøvning_2:

En ung pige på 15 år var blevet opmærksom på ved badning, at lus svømmede rundt ved siden af hende. Hun blev behandlet hver aften med et pulver indeholdende 0,8% lindan, dækket med en hætte natten igennem og derpå vasket med en almindelig shampoo hver morgen og redt med en tættekam. Efter 5 dages forløb fandtes der stadig luseæg i håret.

En enkelt shampooebehandling med det i afprøvning 1 beskrevne produkt var tilstrækkelig til at befri håret for alle parasitter og derved at ophøre med den besværlige og ubehagelige behandling.

Afprøvning 3:

En lille pige på 5 år havde luseæg og var i 3 uger blevet behandlet hver aften med et pulver baseret på 0,4% lindan og 10% DDT. Hun beholdt natten over disse insekticider i håret ved hjælp af en hætte og fik om morgenen en almindelig shampoo-behandling efterfulgt af en redning med tættekam.

Denne lille blonde pige havde et særligt fint hår, og de talrige luseæg sad særdeles godt fast i håret.

En første behandling med det under afprøvning 1 omtalte produkt gav kun et delvist resultat. Der var nødvendigt at udføre endnu to behandlinger med produktet for at nå til total bortfjernelse af luseæggene.

EKSEMPEL 2Behandling af lopper, lus og blodmider hos hunde

Man anvender en shampoo, fremstillet som i eksempel 1, og indeholdende 6% eddikesyre, 1,5% citronella-olie og 1,5% nellike-olie samt 91% "TEXAPON" [®], fortyndet til 30% (pH justeret til 2).

Man behandlede en voksen grævlingehund, som var befængt med lopper.

Man udførte en vask med en shampoo formuleret til veterinær brug som ovenfor angivet en morgen kl. 8. Klokken 12 havde hunden ikke flere lopper, og den blev ikke befængt igen i løbet af 3 dage trods ugunstige omgivelser.

En vedligeholdelsesbehandling, som bestod i at forstøve en væske sammensat af en opløsning af thimianudtræk 25%, vineddike 73% og citronella-olie 2% bevirkede undgåelse af enhver tilbagevenden af parasitter, indtil omgivelserne (lokaler og tekstiler) kun-

ne desinficeres fuldstændigt.

Generelt kan man beskrive anvendelsesmåden for de ifølge opfindelsen fremstillede produkter som følger: Man udfører en shampoo-behandling af de dele, der skal behandles, ved hjælp af de ovenfor beskrevne blandinger, man lader produkterne virke i en tidsperiode, der normalt befinder sig mellem 1 og 10 minutter for levende væsener og mellem 6 og 20 minutter for genstande.

Man skyller grundigt, hvilket bortskyller eddikesyren såvel som insekterne og parasitterne.

Efter vasken konstaterer man, at produkter, der virker frastødende på insekterne, er forblevet i tilstrækkelig mængde til at beskytte mod nye infectioner.

Man er dog i talrige tilfælde interesseret i at fortsætte behandlingen med på hinanden følgende, men adskilte vaskebehandlinger, indtil larverne er totalt forsvundet, såvel som i at anvende en vedligeholdelsesbehandling, som består i påsprøjtning eller forstøvning af diverse essenser af produkter med insektdræbende eller parasitdræbende virkning, som ovenfor angivet, med eller uden kamfer, men fortrinsvis uden eddikesyre, dvs. citronella-olie, nellikeolie, lavendelolie, pebermynteolie, merianolie, rosmarinolie, lindeolie, enebærolie, citronolie, timianolie, pigæbleolie (*Datura stramonium*), pyrethrumekstrakt eller ægte kanelolie.

Disse besprøjtninger beskytter varigt de behandlede overflader mellem hver shampoo-behandling.

Man har derudover afprøvet insekticid-virkningen af en shampoo overensstemmende med den, der blev anvendt ved afprøvning 1 i eksempel 1, sammenlignet med en pulverformig lindan-blanding indeholdende 1,5 vægt-% på følgende måde:

1. Afprøvning på udvoksede lus:

I en lille skål anbringes 5 cm³ ren shampoo, derpå nedlægges 5 lus (*pediculus humanus*). Døden indtræffer øjeblikkeligt. Efter at have overbevist sig om dette resultat udførte man et nyt forsøg, idet man efterlod lusene i shampooen i kun 10 sekunder, hvorpå man bortfjernede dem med en træstav. Man anbragte dem under en lup og konstaterede, at lusene var helt døde.

Man fortsatte på samme måde med shampoo fortyndet til 50%, derpå til 25% med det formål at nærme sig anvendelseskonzentrationerne, som varierer mellem 25 og 100%.

Drabet af lusene er langsommere med disse to fortyndinger, og forsøget med bortfjernelse af lusene viser, at efter 30 sekunder vender lusene ikke tilbage til livet.

De samme forsøg er blevet udført på kropslusarten *phthirus pubis* med den samme dødelighedsprocent på 100 efter 30 sekunder. Disse forsøg er blevet gentaget i sammenligning med en pulverformig lindanblanding indeholdende 1,5%.

Efterfølgende tabel opsummerer de fundne resultater, idet der anvendes en shampooformulering R.S. 206 bestående af (efter vægt):

Eddikesyre	4,54%
Kamfer	0,76%
NaCl	0,20%
Citronella	0,76%
"Texapon" ®	35,00%
Vand	58,74%
	100,00%

Forsøg med pediculus humanus voksne individer:

Dødelighedsprocent	Efter 10 sekunder	Efter 30 sekunder	Efter 2 timer
R.S. 206 ren	100%	100%	100%
R.S. 206 fortyndet til 50%	20%	100%	100%
R.S. 206 fortyndet til 25%	0%	100%	100%
Lindan-pulver med 1,5%	0%	0%	50%

Det samme forsøg er blevet gennemført med voksne individer af *phthirius pubis* med identiske resultater til følge.

EKSEMPEL 3

Forskellige formuleringer blev afprøvet på fluer og lus. Ved afprøvning på fluer anbragte man 10 fluer i en æske med dimensionerne 20 x 15 x 10 cm og fremstillet af moskitonet over små stykker træ. Ca. 0,5 cm³ blev sprøjtet på fluerne. Man optalte antallet af dræbte fluer efter 2 timers forløb.

Ved afprøvning på lus blev 10 lus anbragt på en glasplade (såkaldt Petri-plade), og de blev i en periode på ca. 10 sekunder dækket med en dråbe af den væske, der skulle afprøves, hvorpå de blev skyllet med vand ved hjælp af en pipette. De efter 2 timers forløb dræbte lus blev optalt.

De afprøvede formuleringer havde følgende sammensætning:

Formulering 1.1: Eddikesyre: 4,5%, resten vand.

Formulering 1.2: "Texapon"® ekstrakt N 40 fortyndet til 30%'s koncentration: 94%, vand: 6%.

Formulering 1.3: Citronellaekstrakt: 1,5%, resten vand.

Formulering 1.4: Eddikesyre: 4,5%, citronellaekstrakt: 1,5%, resten vand.

Formulering 1.5: Eddikesyre: 4,5%, citronellaekstrakt: 1,5%, "Texapon"® ekstrakt N 40 fortyndet til 30%'s koncentration: 94%; pH-værdien justeret til 2,7.

- Formulering 1.7: Analog med formulering 1.6, idet dog pH blev forøget til 5,5 ved tilsætning af natriumhydroxid.
- Formulering 1.8: Eddikesyre: 9%, citronella: 1,5%, idet resten bestod af "Texapon"® ekstrakt N 40 fortyndet til 30%'s koncentration; pH = 1.

Ved afprøvning med hensyn til tolerance blev en lille mængde af hver afprøvningsformulering påført huden af en kanin eller et menneske. Med hensyn til kaninen iagttog man lyserød farvning eller følsomhedsreaktion efter påføringen, idet man bedømte lyserødfarvningen eller følsomheden som værende enten "middel" eller "dårlig". Med hensyn til tolerance af de afprøvede formuleringer på menneskets hud anvendtes armen, og der følte her en svagt brændende fornemmelse i forbindelse med formulering 1.8.

I følgende tabellariske opstilling er opsummeret de ovenfor beskrevne afprøvninger.

Synergistisk virkning af de 3 komponenter i insekticidblandinger

Formule- ring	pH	Antal lus før påfø- ringen	Antal lus dræbt efter 2 timer	Antal fluer før påførin- gen	Antal fluer dræbt efter 2 timer	Resultat- bedømmelse	Tolerance Kanin	Menneske
1.1	2,7	10	2	10	3	Utilstræk- kelig	god	god
1.2	7,5	10	0	10	0	nul	god	god
1.3	7,0	10	0	10	0	nul	god	god
1.4	2,7	10	3	10	2	utilstræk- kelig	middel	god
1.5	2,7	10	7	10	6	utilstræk- kelig	god	god
1.6	2,7	10	10	10	10	særdeles god	god	god
1.7	5,5	10	3	10	2	utilstræk- kelig	god	god
1.8	1,8	10	10	10	10	særdeles god	dårlig	dårlig

EKSEMPEL 4

Ved denne kliniske afprøvning blev anvendt en formulering betegnet som R.S. 208 med følgende sammensætning:

Eddikesyre	4,57 g
Natriumchlorid	4,87 g
"Texapon" ^R N 40	36,55 g
Merianolie (origanum)	0,76 g
renset vand	op til 100 g

Den pågældende shampoo blev anvendt ved behandling af 14 forskellige familier i en gennemsnitlig bymæssig bebyggelse, idet ét eller flere af familiemedlemmerne, især blandt børnene, var angrebet af lus.

I samtlige tilfælde førte anvendelse af shampoo efter de tidligere anførte retningslinier til bortfald af inficeringen, og der konstateredes ingen uheldige følgevirkninger, idet irritationen begrænsedes til enkelte utilsigtede påsprøjtninger i øjet, som hurtigt blev afhjulpet ved anvendelse af rent vand.

Det fremstillede produkt har vist sig at være mere aktivt end en Lindan-blanding med 1,5%.

Lindan-blandinger med 0,4 og 0,8% besidder en virkning, der er utilstrækkelig til at blive anvendt som sammenligningsgrundlag.

Derudover har man konstateret den bakteriostatiske virkning af produkter ifølge opfindelsen, og dette er gjort, skønt de ikke indeholder nogen af de sædvanligt anvendte bakteriedræbende forbindelser, såsom methyl-paeroxybenzoat, men forskellige forsøg har vist, at ingen bakterier udvikles i produkterne i ren tilstand eller fortyndet til 50%.

Den foretagne undersøgelse til konstatering af, at blandingen var

fri for bakterier, er blevet fortsat i betragtning af de interessante resultater, der blev opnået.

Den anvendte undersøgelsesmetode var som følger med shampoo fremstillet analogt med eksempel 1:

1. Podning på almindelig gelatine
2. Inkubering i ovn ved 37°C i 48 timer og derpå i 7 dage.

Resultater:

	<u>Efter 48 timer</u>	<u>Efter 7 dage</u>
Shampoo, ren	0 kolonier	0 kolonier
Shampoo, fortyndet til 50%	0 kolonier	0 kolonier

Efter podning med *Escherichia coli*:

Shampoo, ren	0 kolonier	0 kolonier
Shampoo, fortyndet til 50%	0 kolonier	0 kolonier

De iagttagne toxiciteter kan variere i betydelig grad, hvilket bestyrker det interessante ved, at eddikesyre forbundet synergistisk med et befugtningsmiddel tilfører dette en forøget insektdræbende evne, idet dog toxiciteten holder sig inden for grænser helt forenelige med produktets anvendelse i kontakt med følsomme hudlag.

Den perorale toxicitet bestemt ved at indgive shampoo fremstillet i overensstemmelse med eksempel 1 til hanmus af arten River og med en middellegemsvægt på 25 g viser maksimal tolereret dosis på 24 ml/kg, og for lethaldosis 100 en værdi på 40 ml/kg.

De opnåede resultater tillader ikke at beregne en lethaldosis 50. Til sammenligning kan anføres, at lethaldosis 50 for lindan bestemt ved vandige blandinger indgivet peroralt til mus er ca. 300 mg/kg.

Endelig har undersøgelsen af lokal irritation på huden ført til fastlæggelse af en primær irritationsfaktor på 0,3, altså meget lille, forsøg med gentagen anbringelse på museøre har ført til den konklusion, at shampooen ikke var irriterende, og gentagne anbringelser på kaninpels har vist en fremragende tolerance.

Kun forsøgene med øjenafprøvning indikerer, at shampooen kan være irriterende, men denne irritationsvirkning er efter en fortynding svarende til produktets anvendelse meget svag.

P a t e n t k r a v :

1. Insekticidt middel til anvendelse i form af shampoo, k e n d e t e g n e t ved, at det omfatter et befugtningsmiddel, 2 - 6 volumen-% eddikesyre og 0,5 - 3 volumen-% af mindst en naturlig eller syntetisk plante-ekstrakt valgt blandt ekstrakter eller essenser af nellike, lavendel, pebermynte, merian, rosmarin, lind, enebær, citron, citronella, timian, pigøble (*Datura stramonium*), fyr, pyrethrum, pyretrin og de essentielle olier fra ægte kanelbark eller kanelblade, hvorhos midlets pH-værdi er indstillet til under 3,5.
2. Middel ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder 0,5 - 3 volumen-% citronellaolie eller 0,5 - 3 volumen-% merianolie.
3. Middel ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at det yderligere indeholder et insekticidt middel af typen syntetisk eller naturlig kamfer i mængder på 0,5 - 5 volumen-%, fortrinsvis 0,5 - 1,5 volumen-%.

Fremdragne publikationer:

BE patent nr. 491727
DE patenter nr. 266809, 346596, 834583
FR brugsmønster nr. 2268513
GB patent nr. 1001681