



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2178377 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A01N 53/00 (2006.01)

A01N 25/34 (2006.01)

A01N 57/12 (2006.01)

A01P 7/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.09.17
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.05.02
(86)	Europeisk søknadsnr	08775972.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.07.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.04.28
(30)	Prioritet	2007.07.16, GB 0713790
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	Nettforsk AS, P.O. Box 52, 4801 Arendal, Norge
(72)	Oppfinner	JOHANNESSEN, Baard, Nettforsk AS, Langbryggen 19, 4841 Arendal, Norge
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for å bekjempe hodelus på mennesker
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 894 435 FR-A- 2 793 112 GB-A- 2 343 627 US-A- 4 882 873 US-A- 5 782 799 G U I L L E T P E T A L: "Combined pyrethroid and carbamate 'two-in-one' treated mosquito nets: TM eld ef TM cacy against pyrethroid-resistant Anopheles gambiae and Culex quinquefasciatus" MEDICAL AND VETERINARY ENTOMOLOGY, BLACKWELL SCIENTIFIC PUBL., OXFORD, GB, vol. 15, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 105-112, XP007905295 ISSN: 0269-283X

FREMGANGSMÅTE FOR Å BEKJEMPE HODELUS PÅ MENNESKER

5 Denne oppfinnelsen vedrører et pyretroid eller pyretrin, eller alternativt organo-
fosfat eller karbamat til bruk i en fremgangsmåte for topisk behandling av leven-
de menneskelige individer for bekjempelse av flercellede ektoparasitter med ek-
soskjeletter, spesielt ektoparasitter av ordenene Phthiraptera (lus), Acarina
(midd) og Siphonaptera (lopper), mer spesielt *Pediculus humanus capitis* (hode-
lus på mennesker).

10

Mange mennesker blir angrepet av slike flercellede ektoparasitter, f.eks. flått,
lopper, midd og lus, særlig midd og lus, for eksempel hodelus (*Pediculus huma-
nus capitis*), kroppslus (*Pediculus humanus humanus*), flatlus (*Phthirus pubis*) og
skabbmidd (*Sarcoptes scabiei*). Spesielt hodelus er et vanlig problem for men-
15 nesker, spesielt skolebarn. Effektiv kontroll innebærer rask og nøyaktig påvis-
ning, bruk av en fintannet kam og anvendelse av kjemikalier som dreper hode-
lus, lusemidler.

15

Lusemidler er ofte giftige for andre ektoparasitter, f.eks. midd som forårsaker
20 skabb, og kan derfor andre steder også omtales som insektsmidler eller skabb-
midler osv.

20

Lusemidlene som nå er tilgjengelige, faller generelt inn under tre klasser: orga-
nofosfater (f.eks. malation), karbamater (f.eks. karbaryl), og pyretroid (f.eks.
25 permetrin).

25

Disse lusemidlene har imidlertid toksiske virkninger. Det er lenge blitt uttrykt
bekymring for organofosfat-toksisitet spesielt, for eksempel i forhold til gårdsar-
beidere. Organofosfatforgiftning krever ikke svelging – kutan absorpsjon kan
30 føre til tegn på forgiftning. Symptomer på organofosfatforgiftning kan omfatte
kraftig spyttproduksjon, svetting, rhinoré, muskelrykninger, slapphet, skjelving,
dårlig koordinasjonsevne, hodepine, svimmelhet, kvalme, oppkast, magekram-
per, diaré, respirasjonsdepresjon, tungpustethet, tåkesyn med mer. Karbamater
kan forårsake bivirkninger som svetting, tåkesyn, dårlig koordinasjonsevne og
35 kramper. Pyretroid kan på lignende måte forårsake bivirkninger også ved hu-
deksponering, slik som eksitatorisk nevrotoksisitet, endret dopaminopptak og
dermatitt.

30

35

Siden angrep av hodelus særlig er et problem for skolebarn, er det behov for en hodelusbehandling med redusert eksponering for pyretroider og organofosfater. Samtidig administrering av både et pyretroid og et organofosfat er foreslått av Mazars i FR-A-2 793 112, som beskriver en anordning som avgir en aerosol samtidig fra en første oppløsning inneholdende et organofosfat (f.eks. malation) og en andre oppløsning inneholdende et pyretroid (f.eks. permetrin). GB 2 343 627 beskriver sekvensiell anvendelse av ulike lusemidler, som vanligvis administreres via en gjenstand slik som et hårnett som er impregnert med lusemiddelet. Vi har imidlertid funnet at dermal eksponering for disse lusemidlene kan reduseres uten å svekke effekten ved tidsforskjøvet påføring av et organofosfat eller karbamat og av et pyretroid, i den rekkefølgen. Dermed er den tidsforskjøvede administrasjonen ifølge oppfinnelsen mer opptatt av å redusere eksponeringen av det menneskelige individet for potensielt giftige kjemikalier enn av å overvinne ekto-parasittens resistens mot lusemidler.

Betraktet fra ett aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et pyretroid- eller pyretrinflusemiddel til bruk i en fremgangsmåte for behandling av et menneskelig individ for å bekjempe angrep av flercellede ektoparasitter med eksoskjeletter, særlig hodelus, hvilken fremgangsmåte omfatter topisk påføring på nevnte individ av et første og et andre lusemiddel, hvor nevnte første lusemiddel er et karbamat- eller et organofosfatlusemiddel og nevnte andre lusemiddel er et pyretroid- eller pyretrinflusemiddel, karakterisert ved at nevnte andre lusemiddel anvendes mellom 15 minutter og 12 timer etter påføring av nevnte første lusemiddel. Betraktet fra et annet aspekt tilveiebringer oppfinnelsen et organofosfat- eller karbamatlusemiddel til bruk i en fremgangsmåte for behandling av et menneskelig individ for å bekjempe angrep av flercellede ektoparasitter med eksoskjeletter, særlig hodelus, hvilken fremgangsmåte omfatter topisk påføring på nevnte individ med et første og et andre lusemiddel, hvor nevnte første lusemiddel er et karbamat- eller organofosfatlusemiddel og nevnte andre lusemiddel er et pyretroid- eller pyretrinflusemiddel, karakterisert ved at nevnte andre lusemiddel anvendes mellom 15 minutter og 12 timer etter påføring av nevnte første lusemiddel.

Betraktet fra enda et ytterligere aspekt tilveiebringer oppfinnelsen anvendelsen av et karbamat- eller organofosfatlusemiddel og et pyretroid- eller pyretrinfluse-

middel for fremstilling av lusemiddelsammensetninger for tidsforskjøvet topisk påføring på et menneskelig individ for å bekjempe angrep av flercellede ektoparasitter med eksoskjeletter.

- 5 Tidsperioden mellom påføringen av de to lusemidlene er fortrinnsvis 20 minutter til 4 timer, mer foretrukket 30 minutter til 3 timer, spesielt ca. 2 timer.

- 10 Behandling av hodelus ifølge oppfinnelsen, som kan være å drepe lus som er til stede i håret eller å drepe lus som man antar kunne være til stede i håret, blir fortrinnsvis kombinert med kjemming av hår med en fintannet kam, f.eks. en "lusekam". Slike kammer har lenge vært allment tilgjengelig. Kjemming kan skje før, under eller etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, fortrinnsvis etter, og fortrinnsvis flere ganger. Kjemming utføres best når håret er vått og spesielt når håret er blitt behandlet med en hårbalsam.

- 15 De to lusemiddelsammensetningene kan anta en hvilken som helst passende topisk påføringsform, valgt blant oppløsning, krem, gel, skyllemiddel i kremform, dispersjon, pudder, lotion, spray eller salve. Imidlertid er minst én av sammensetningene en sjampo, dvs. en sammensetning inneholdende et overflateaktivt middel eller skyllemiddel i kremform. Det foretrekkes spesielt at sammensetningen som påføres senere, er en sjampo eller et skyllemiddel i kremform.
- 20

- 25 I en spesielt foretrukket utførelsesform er den først påførte sammensetningen en organofosfat-inneholdende gel eller oppløsning, f.eks. en som inneholder en alkohol slik som isopropanol, eller en fysiologisk tolererbar karbamatformulering, f.eks. en lotion, og den senere påførte sammensetningen er en sjampo som inneholder pyretroid eller skyllemiddel i kremform. Permetrinsjampoer er faktisk ofte skyllemidler i kremform (hårbalsamer).

- 30 Organofosfatlusemiddelet som anvendes ifølge oppfinnelsen, kan være et hvilket som helst organofosfat med ektoparasitt-drepende effekt som er fysiologisk tolererbart ved dermal påføring. Eksempler på slike forbindelser omfatter malation, paration, diklorvos, klorpyrifos, klorthion, triklorfon, metylparation og fenklorfos. Anvendelsen av malation er imidlertid foretrukket. Når et karbamatlusemiddel
- 35 anvendes, kan dette være et hvilket som helst karbamat med ektoparasitt-drepende effekt som er fysiologisk tolererbart ved dermal påføring. Ett eksempel

på en slik forbindelse er karbaryl. Anvendelsen av et organofosfat er imidlertid foretrukket.

For behandling av hodelus i særdeleshet er organofosfat eller karbamat fortrinnsvis til stede i lusemiddelsammensetningen med en konsentrasjon på 0,02 til 0,4 vekt-%, spesielt 0,04 til 0,2 vekt-%, særlig ca. 0,1 vekt-%. De resterende bestanddelene i sammensetningen kan være tradisjonelle bestanddeler for topiske sammensetninger og kan være til stede i tradisjonelle mengder, for eksempel vann, alkoholer, gelatineringsmidler, overflateaktive stoffer, duftstoffer osv.

Pyretroid- eller pyretrinlusemiddelet som anvendes ifølge oppfinnelsen, kan være et hvilket som helst pyretroid eller pyretrin med ektoparasitt-drepende effekt som er fysiologisk tolererbart ved dermal påføring. Eksempler på slike pyretroidforbindelser som er generelt foretrukket i forhold til pyretriner, inkluderer permetrin, fenotrin, cypermetrin, pyretrin og deltametriner. Anvendelsen av permetrin er imidlertid foretrukket. Pyretriner, hvis de anvendes, kan for eksempel være avledet fra naturlige kilder slik som krysantemumplanten. Hvor det anvendes pyretriner, er det imidlertid foretrukket også å bruke en synergist (som omtalt nedenfor).

For behandling av hodelus i særdeleshet er pyretroid eller pyretrin fortrinnsvis til stede i lusemiddelsammensetningen med en konsentrasjon på 0,2 til 3 vekt-%, spesielt 0,5 til 2 vekt-%, særlig ca. 1 vekt-%. De resterende bestanddelene i sammensetningen kan være tradisjonelle bestanddeler for topiske sammensetninger og kan være til stede i tradisjonelle mengder, for eksempel vann, alkohol, gelatineringsmidler, overflateaktive stoffer, duftstoffer osv.

For behandling av andre ektoparasitter kan innholdet i lusemiddelsammensetningene justeres passende. For behandling av for eksempel skabb (hvor sammensetningene generelt vil bli brukt i krem-, gel- eller lotionform, spesielt kremform), kan derfor innholdet av lusemiddel være opptil fem ganger det foretrukne innholdet angitt ovenfor for hodelus.

Det er spesielt foretrukket at én eller begge av lusemiddelsammensetningene, spesielt pyretroid- eller pyretrinsammensetningen, bør inneholde en monooksygenaseinhibitor som synergist for pyretroid/pyretrin, f.eks. piperonylbutoksid.

Det er også foretrukket at én eller begge lusemiddelsammensetningene bør inneholde et slipemiddel, f.eks. silikat eller kiselalger, for å bistå i å nedbryte ekktoparasittens eksoskjelett.

- 5 I oppfinnelsen kan lusemidlene påføres alle overflater av kroppen, spesielt hårbevakste overflater, og fortrinnsvis hodet. Påføringen kan gå forut for, ledsages av eller etterfølges av vask og/eller skylling. Det er spesielt foretrukket at påføringen av den senere sammensetningen blir etterfulgt av skylling. Det er ønskelig at organofosfat- eller karbamatsammensetningen blir værende i kontakt med
- 10 håret i 15 minutter til 12 timer, spesielt 20 minutter til 4 timer, mer foretrukket 30 minutter til 3 timer, mest foretrukket ca. 2 timer. Pyretroidsammensetningen blir fortrinnsvis værende i kontakt med huden og håret i 5 minutter til flere timer, f.eks. 15-30 minutter, avhengig av hva slags formulering som anvendes. En kremformulering vil typisk bli værende i kontakt med hud og hår i opptil 12
- 15 timer før vask, mens en sjampo typisk vil bli anvendt ved å vaske håret i ca. 10 minutter, etterfulgt av skylling med vann. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan gjentas hvis nødvendig, f.eks. etter 7 til 10 dager, men for ett enkelt angrepstilfelle kan én enkelt gjennomføring av fremgangsmåten vanligvis være tilstrekkelig.
- 20 Organofosfat- eller karbamatsammensetningene som anvendes i oppfinnelsen, inneholder generelt lavere konsentrasjoner av organofosfat- eller karbamatbestanddelen enn det som er vanlig for behandling for hodelus, og utgjør et ytterligere aspekt av oppfinnelsen. Betraktet fra dette ytterligere aspektet tilveiebringer oppfinnelsen slik en topisk lusemiddelsammensetning omfattende et fysiologisk tolererbart bærestoff og fra 0,02 til 0,4 vekt-%, fortrinnsvis 0,04 til
- 25 0,2 vekt-%, spesielt ca. 0,1 vekt-% av et organofosfat- eller karbamatlusemiddel, fortrinnsvis en sammensetning i gel-, krem-, sjampo- eller oppløsningsform. Sammensetninger som inneholder malation og en alkohol, f.eks. isopropanol, er
- 30 spesielt foretrukket.
- Én eller begge lusemiddelsammensetningene kan med fordel inneholde et ytterligere lusemiddel, f.eks. valgt fra kloronikotinyl- (f.eks. imidakloprid), fenylpyrazol- (f.eks. fipronil), oksadiazin- (f.eks. indoksakarb), pyrazol- (f.eks. klorfenapyr), eller klororganiske (f.eks. lindan-) klasser.
- 35

Lusemiddelsammensetningene er fortrinnsvis pakket i plastrør, engangsposer eller glassampuller.

5 Oppfinnelsen kan også anvendes i behandling av andre ektoparasitter, f.eks. lopper, flått, andre lus (f.eks. *Pediculus humanus humanus* og *Phtirus pubis*) og midd. Skabb som oppstår fra angrep av midden *Sarcoptes scabiei*, er én tilstand som spesielt kan behandles.

10 Når ektoparasittangrepet, f.eks. skabb, ledsages av hårfrie områder av huden, vil topisk påføring skje på det angrepne området og eventuelt på områder som anses å kunne være utsatt for angrep. Dette gjelder selvfølgelig alle behandling-er ifølge oppfinnelsen.

15 Oppfinnelsen vil nå bli beskrevet med henvisning til de følgende, ikke-begrensende eksemplene.

Eksempel 1

Organofosfat-gelsammensetning

20 Malation i konsentrert oppløsning i isopropanol tilsettes i 0,1 vekt-% til en kommersielt tilgjengelig hårgelé, f.eks. Essentials Hair Gel fra Boots Company plc.

Eksempel 2

Pyretroid-sjamposammensetning

25 Permetrin tilsettes i 1 vekt-% til en kommersielt tilgjengelig sjampo, f.eks. Head & Shoulders fra Proctor & Gamble, eller skyllemiddel i kremform/balsam.

Eksempel 3

Hodelus-behandlingssett

30 Et sett fremstilles omfattende en papireske, en ampulle inneholdende 30 ml av sammensetningen fra eksempel 1, en ampulle inneholdende 30 ml av sammen-
setningen fra eksempel 2, og et pakningsvedlegg med bruksanvisning.

35

Eksempel 4**Hodebunnsbehandling**

5 Ca. 25 ml gel fra eksempel 1 masseres inn i håret og hodebunnen på et skolebarn angrepet av lus. Etter 30 minutter skylles håret. Etter ytterligere nitti minutter fuktes håret, og ca. 25 ml av sjampoen fra eksempel 2 gnis inn i håret for å skape et skum. Håret skylles etter 10 minutter. Dagen etter vannkjemmes håret med en lusekam.

10 **Eksempel 5**

Forsøk

15 En 10 år gammel jente hadde i over 4 måneder brukt en 0,5 % malationoppløsning (Prioderm (varemerke) lotion fra Mundipharma) for å bekjempe hodelus uten vesentlig klinisk effekt. Denne forsøkspersonen anvendte deretter en 1 % malation-sjampo (Prioderm (varemerke) sjampo fra Mundipharma) i 30 minutter, vasket håret med vann, brukte deretter en 1 % perimetrinsjampo (Nix (Varemerke) sjampo (i realiteten et skyllemiddel i kremform snarere enn en ren sjampo) fra ACO HUD) i 10 minutter. Denne behandlingen ble gjentatt etter 7
20 dager, og hodelusangrepet ble kurert.

P a t e n t k r a v

5 **1.** Pyretroid- eller pyretrinelusemiddel til bruk i en fremgangsmåte for behandling
av et menneskelig individ for å bekjempe angrep av flercellede ektoparasitter
med eksoskjeletter, hvilken fremgangsmåte omfatter topisk påføring på individet
av et første og et andre lusemiddel, hvor det første lusemiddelet er et karbamat-
eller organofosfatlusemiddel og det andre lusemiddelet er et pyretroid- eller py-
retrinelusemiddel **k a r a k t e r i s e r t v e d a t** det andre lusemiddelet påfø-
10 res mellom 15 minutter og 12 timer etter påføring av det første lusemiddelet, og
hvor de to lusemidlene påføres som en sammensetning for topisk påføring i form
av en oppløsning, en krem, en gel, et skyllemiddel i kremform, en dispersjon, et
pudder, en lotion, en spray eller en salve, hvor minst én av sammensetningene
er en sjampo eller et skyllemiddel i kremform.

15

2. Organofosfat- eller karbamatlusemiddel til bruk i en fremgangsmåte for be-
handling av et menneskelig individ for å bekjempe angrep av flercellede ektopa-
rasitter med eksoskjeletter, hvilken fremgangsmåte omfatter topisk påføring på
individet av et første og et andre lusemiddel, hvor det første lusemiddelet er et
20 karbamat- eller organofosfatlusemiddel og det andre lusemiddelet er et py-
retroid- eller pyretrinelusemiddel **k a r a k t e r i s e r t v e d a t** det andre lu-
semiddelet anvendes mellom 15 minutter og 12 timer etter påføring av det førs-
te lusemiddelet, og hvor de to lusemidlene påføres som en sammensetning for
topisk påføring i form av en oppløsning, en krem, en gel, et skyllemiddel i krem-
25 form, en dispersjon, et pudder, en lotion, en spray eller en salve, hvor minst én
av sammensetningene er en sjampo eller et skyllemiddel i kremform.

3. Lusemiddelet ifølge krav 1 eller krav 2, hvor ektoparasittene er hodelus.

30

4. Lusemiddelet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det
andre lusemiddelet påføres 20 minutter til 4 timer etter påføringen av det første
lusemiddelet.

35

5. Lusemiddelet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det
andre lusemiddelet påføres 30 minutter til 3 timer etter påføringen av det første
lusemiddelet.

6. Lusemiddelet ifølge krav 3 hvor organofosfatet eller karbamatet er til stede i en første lusemiddelsammetsning i en konsentrasjon på 0,02 til 0,4 vekt-%.

5 **7.** Lusemiddelet ifølge krav 3 hvor pyretroidet eller pyretrinet er til stede i en andre lusemiddelsammetsning i en konsentrasjon på 0,2 til 3 vekt-%.

10 **8.** Lusemiddelet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det første lusemiddelet påføres som en organofosfat-inneholdende gel eller oppløsning eller en fysiologisk tolererbar karbamatformulering, og det andre lusemiddelet påføres som en pyrethroid-inneholdende sjampo eller skyllemiddel i kremform.

15 **9.** Lusemiddelet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det første lusemiddelet er et organofosfat.

10. Lusemiddelet ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, hvor det første lusemiddelet er et malation, og det andre lusemiddelet er permetrin.

20 **11.** Anvendelse av et pyretroid- eller pyretrinlusemiddel og et organofosfat- eller karbamatlusemiddel til fremstilling av topiske lusemiddelsammensetninger for bruk i en fremgangsmåte for behandling av et menneskelig individ for å bekjempe angrep av flercellede ektoparasitter med eksoskjeletter, hvilken fremgangsmåte omfatter topisk påføring på individet av et første og et andre lusemiddel, hvor det første lusemiddelet er et karbamat- eller organofosfatlusemiddel, og det
25 andre lusemiddelet er et pyretroid- eller pyretrinlusemiddel
karakterisert ved at det andre lusemiddelet påføres mellom 15 minutter og 12 timer etter påføring av det første lusemiddelet, og hvor de to lusemidlene påføres som en sammensetning for topisk påføring i form av en oppløsning, en krem, en gel, et skyllemiddel i kremform, en dispersjon, et pudder, en
30 lotion, en spray eller en salve, hvor minst én av sammensetningene er en sjampo eller et skyllemiddel i kremform