

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 00815581. X

A01N 43/40

A01N 47/40

A01N 51/00

A01N 53/00

[45] 授权公告日 2005 年 8 月 10 日

[11] 授权公告号 CN 1213659C

[22] 申请日 2000.10.31 [21] 申请号 00815581. X

[30] 优先权

[32] 1999.11.12 [33] DE [31] 19954394.1

[86] 国际申请 PCT/EP2000/010767 2000.10.31

[87] 国际公布 WO2001/035739 德 2001.5.25

[85] 进入国家阶段日期 2002.5.10

[71] 专利权人 拜尔公司

地址 德国莱沃库森

[72] 发明人 K·西林彦 K·海宁

审查员 田 芳

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 温宏艳 邵 红

权利要求书 1 页 说明书 26 页

[54] 发明名称 具有季铵基的聚硅氧烷作为制剂辅助剂的用途,以及含有它们的组合物

[57] 摘要

本发明涉及含有至少一个季铵基的聚硅氧烷在药物和兽用药物活性化合物制剂中作为制剂辅助剂的应用,以及组合物,它包含:a)药物或兽用药物活性化合物;b)每分子含有至少一个季铵基的聚硅氧烷衍生物,以及任选还包括其它助剂和载体。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 含有至少一个季铵基的聚硅氧烷在具有杀螨活性的 α -氰基拟除虫菊酯制剂中作为制剂辅助剂的应用。

2. 权利要求1的应用, 其中所述 α -氰基拟除虫菊酯选自杀灭菊酯、氰氯苯菊酯、氰氯氰菊酯、氯氰菊酯、溴氰菊酯和氰胺氰菊酯。

3. 一种组合物, 包括

a) 至少一种具有杀螨活性的 α -氰基拟除虫菊酯以及

b) 每分子含有至少一个季铵基的聚硅氧烷衍生物

任选还包括其它助剂和载体。

4. 权利要求3的组合物, 其中所述 α -氰基拟除虫菊酯选自杀灭菊酯、氰氯苯菊酯、氰氯氰菊酯、氯氰菊酯、溴氰菊酯和氰胺氰菊酯。

5. 权利要求3的组合物, 其中含有至少一种具有杀螨活性的 α -氰基拟除虫菊酯和一种氯代烟碱类化合物作为活性化合物。

6. 单剂量的聚丙烯管, 该管的管壁厚度约为 $350\mu\text{m}$ 以及总装填体积 $<10\text{ml}$, 其特征在于该管中装填有权利要求3的组合物。

具有季铵基的聚硅氧烷作为制剂辅助剂的用途，
以及含有它们的组合物

- 5 大量的具有末端季铵基的聚硅氧烷及其在洗发剂和护发组合物中用作所谓的“调理剂”的用途已公开于 EP-A 0 017 121, 0 017 122, 0 282 720, 0 294 642, 0 166 122 和 0 164 668 中。

- 药学和兽药学领域中在活性化合物制剂的制备过程中经常遇到的问题是活性化合物的溶解度不够，特别是在含水制剂的情况下，以及随
10 之产生的已配制好的制剂的储藏稳定性差。

- 在皮肤适用的液体制剂形式中，为应用部分难溶于水的活性化合物，必须制备含有有机溶剂和杀虫活性化合物的均相溶液或乳液。为此目的，通常将活性化合物溶解在有机溶剂，如异丙醇、乙酸 2-丁氧基乙酯、乙二醇二乙酸酯中，以及任选与其它添加剂混合。这种制剂的制备
15 方法已公开在 US 4 874 753、EP-A 137 627 和 GB 2 135 886 中。上述体系的缺点是，例如当使用的活性化合物选自除虫菊酯和拟除虫菊酯类，特别是 α -氰基拟除虫菊酯时，会产生严重的皮肤刺激而且持效作用短。理想的是用适于皮肤的且毒性上可接受的以及持效作用长达
 几周的制剂替代上述制剂。

- 20 为消除上述，例如已知的拟除虫菊酯和除虫菊酯的不足之处，专利 AU-627 847、EP-A 413 610 中提出将这些活性化合物溶解在高沸点的溶剂，如单丙二醇中，其中还含有天然的皮肤适用的油，如松油、向日葵油或豆油。另外，专利 WO 91/13545 中公开了一种高效的皮肤适用的液体制剂，它通过将所述活性化合物溶解在含量 >50% 的脂族溶剂，如 2-
25 (2-丁氧基乙氧基) 乙醇或 2-(2-甲氧基乙氧基) 乙醇中制备而成的。这些制剂的缺点是它们要求使用相对大量的活性化合物以及，还会对敏感的动物品种产生皮肤刺激。为在使用少量活性化合物的同时能够获得可接受的生物活性，专利 US 5 466 458 中提出使用含有长链脂族胺或醇，如十六烷-1-醇，1-十八烷胺的上述活性化合物乳液。使用长链胺
30 的缺点是，在使用过程中，它们会降解所述活性化合物。大多数情况下，含长链醇的制剂的持效作用不够。

 令人惊奇的是，通过上述聚硅氧烷在本发明的应用实现了这些目

的。形成了高储藏稳定性的澄清溶液或乳液。

而且,这些聚硅氧烷在本发明的应用令人惊奇地提高了可接受性和活性升高的协同作用,特别是与拟除虫菊酯和除虫菊酯混合的情况下。

- 5 因此,本发明涉及含有至少一个季铵基的聚硅氧烷作为制剂辅助剂在药用和兽用活性化合物制剂中的应用。

本申请还提供了一种新的组合物,包含

- a) 至少一种药用或兽用活性化合物以及
b) 每分子含至少一个季铵基的聚硅氧烷衍生物,
10 任选的其它助剂和载体。

本发明组合物,特别适用于制备用于防治动物身上的寄生物的气溶胶喷雾剂、泵喷雾剂、点滴剂和泼淋制剂。

为制备本发明组合物,通常可使用选自药物和兽用药物领域的所有活性化合物。

- 15 作为举例,但并不限制于此,还有作为本发明公开内容中(如下所示)适合的混合组分提及的活性化合物(例如氯代烟碱化合物(Chloronicotinyne)和吡唑)。

- 特别适合的活性化合物是具有如下通用名的除虫菊酯和拟除虫菊酯类化合物: 杀灭菊酯[α -(对氯苯基)-异戊酸- α -氰基-3-苯氧基苄基酯]、氰氯苯菊酯[3-[2-(4-氯苯基)-2-氯乙烯基]-2,2-二甲基环丙烷甲酸(α -氰基-4-氯-3-苯氧基)苄基酯]及其对映异构体和立体异构体、氰氯氰菊酯[2,2-二甲基-3-(2,2-二氯乙烯基)-(α -氰基-4-氯-3-苯氧基)苄基酯、氯菊酯[3-苯氧基苄基顺,反-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯]、氯氰菊酯[2,2-二甲基-3-(2,2-二氯乙烯基)环丙烷甲酸- α -氰基-3-苯氧基苄基酯]、溴氰菊酯[α -氰基-3-苯氧基苄基顺,反-3-(2,2-二溴乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷甲酸酯]、氰胺氰菊酯[2-氰基-3-苯氧基苄基-2-(2-氯- α , α , α -三氟-对甲苯氨基)-3-甲基丁酸酯],其中优选具有杀螨活性的拟除虫菊酯用于制备新制剂以及特别优选那些含有 α -氰基拟除虫菊酯,如 α -氰基-3-苯基苄醇或 4-氯- α -氰基-3-苯氧基苄醇的制剂。更特别优选氰氯苯菊酯。
20
25
30

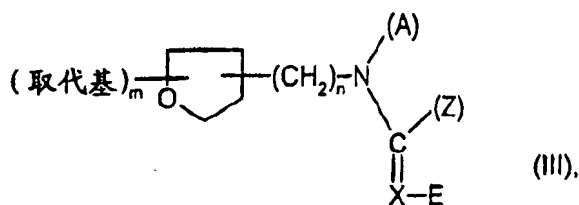
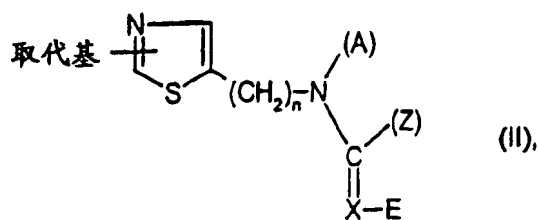
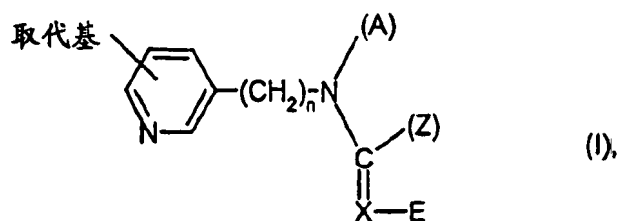
活性化合物的用量可在 0.1-15%的宽范围内变化。优选用量为

0.1-7.5%。在制备本发明新制剂时特别优选的用量为0.2-2.0%。此处，百分数表示重量百分数。

当然，还可以使用其它活性化合物作为本发明组合物中的混合组分。

- 5 作为优选的用于混合的活性物质是用于防治外寄生性昆虫的杀虫剂，如烟碱类以及特别是氯代烟碱类杀虫剂、N-苯基吡啶类、氨基甲酸酯类、磷酸酯和胂酸酯类、生长抑制剂或这些活性化合物互相混合的混合物，以及它们与增效剂的混合物。在本申请的上下文中，增效剂可以理解为表示其本身没有所需活性但作为混合组分可导致活性成分的
- 10 活性增加的那些化合物。

可提及的氯代烟碱类杀虫剂是式(I)(II)和(III)化合物：

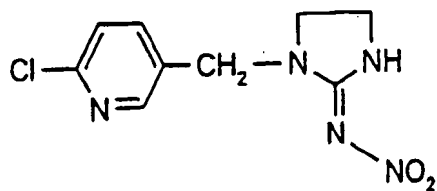


其中

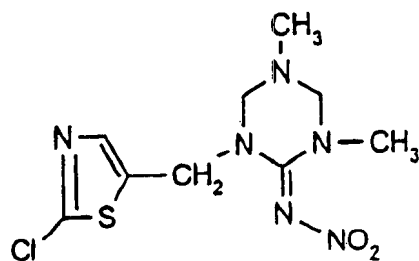
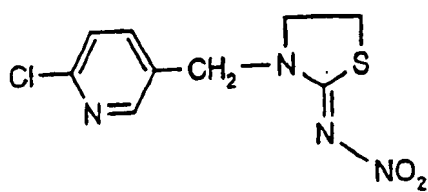
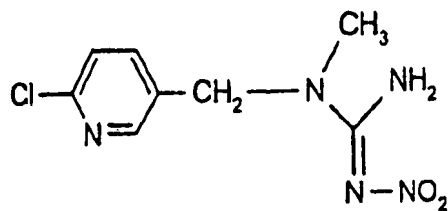
- 15 n 代表 1 或 2,
m 代表 0、1 或 2,
取代基指上述所列取代基之一，特别是卤素，更特别是氯，

A、Z、X和B如上定义。

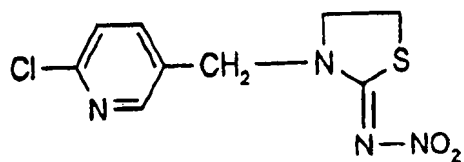
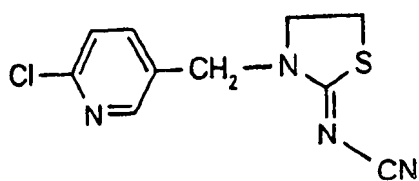
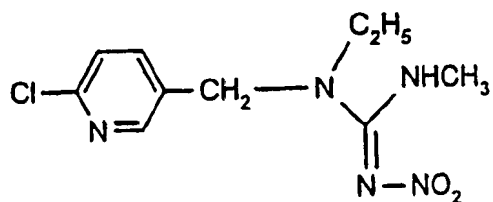
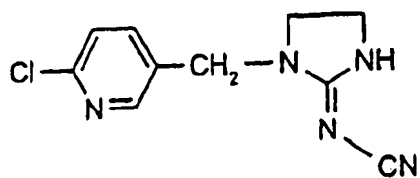
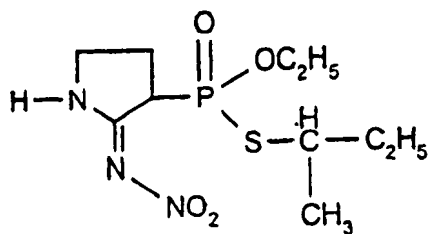
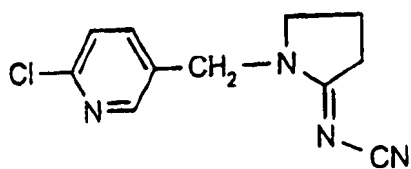
特别可提及下述化合物：



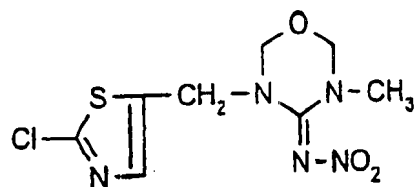
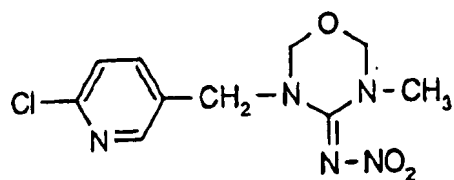
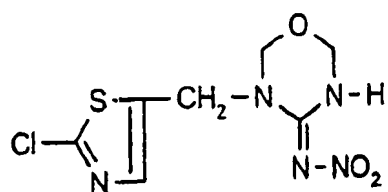
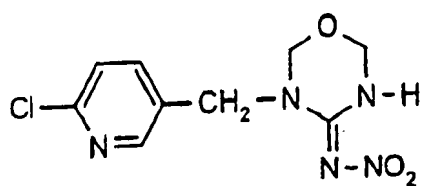
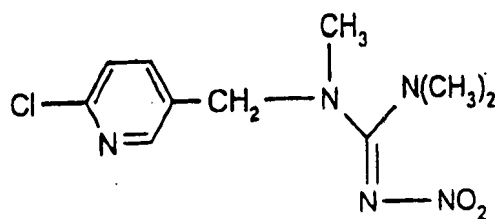
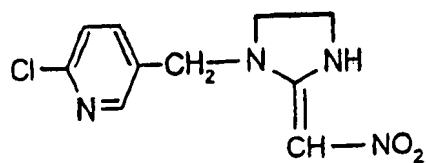
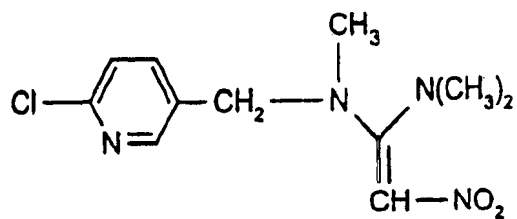
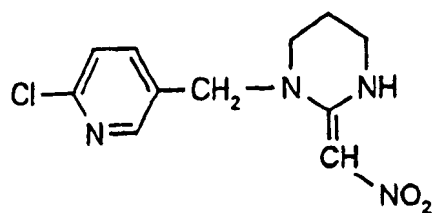
吡虫啉



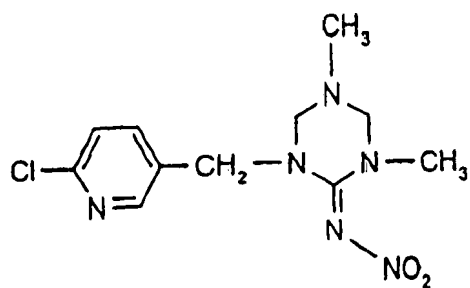
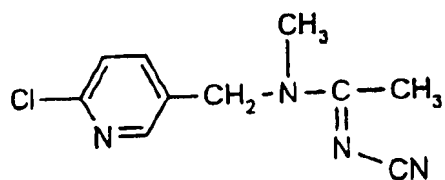
AKD 1022



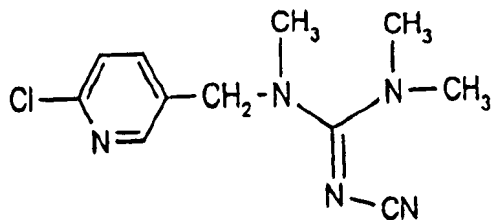
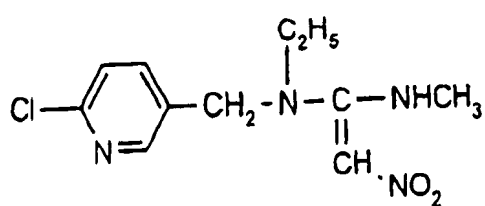
Thiacloprid



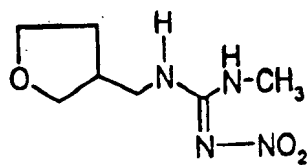
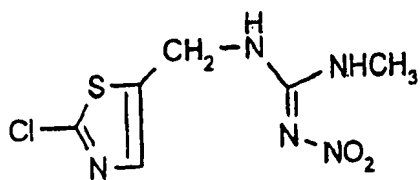
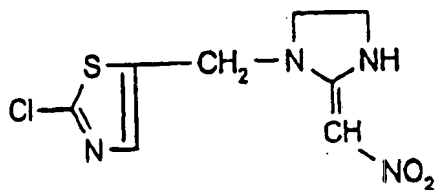
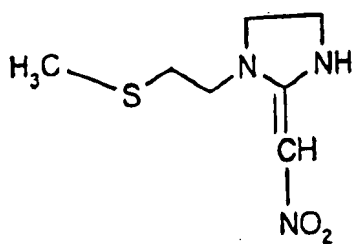
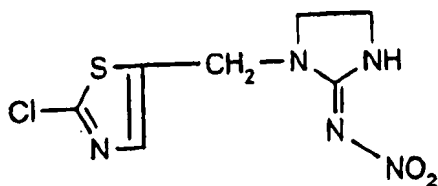
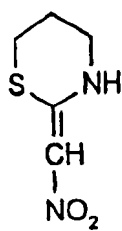
Thiamethoxam



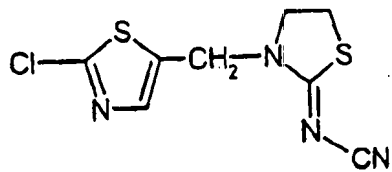
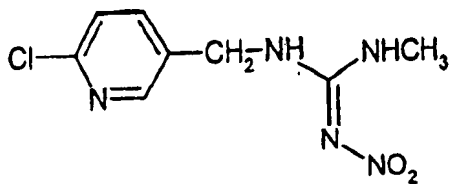
吡虫清

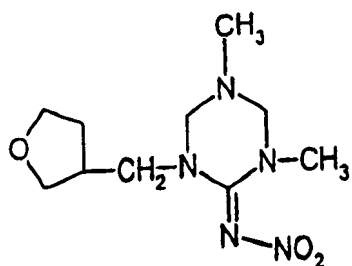
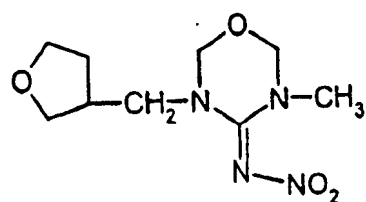
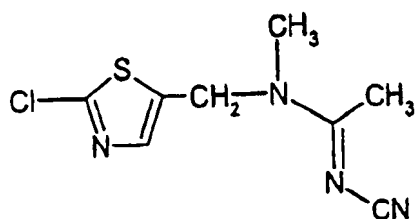
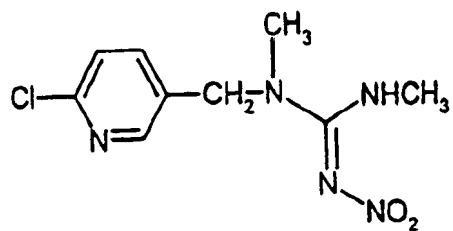
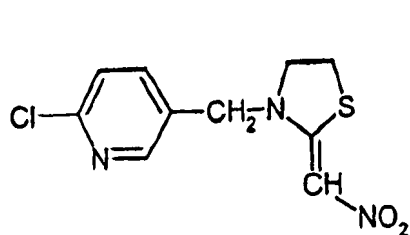


硝胺烯啉



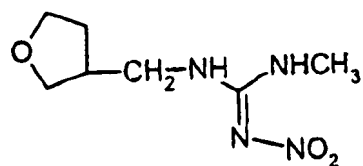
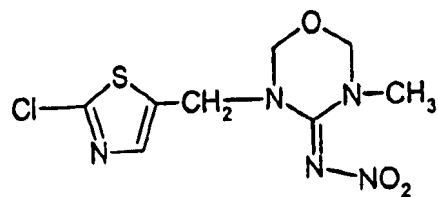
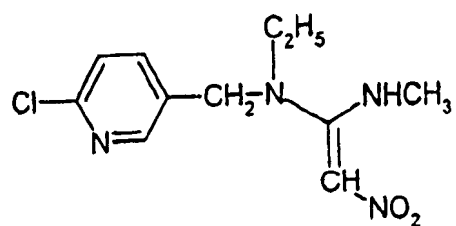
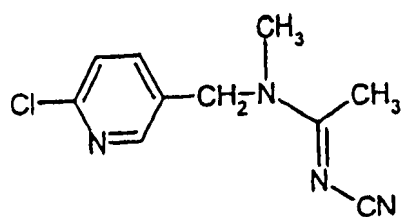
Chlothianidine



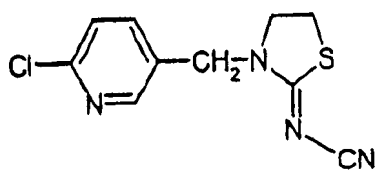
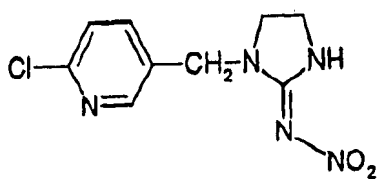


特别优选下述化合物

5

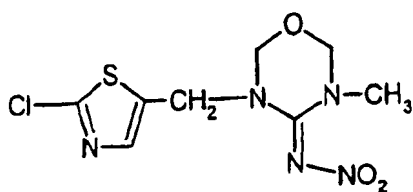


另外, 特别优选下述化合物



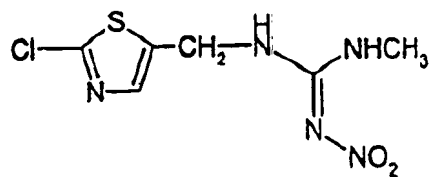
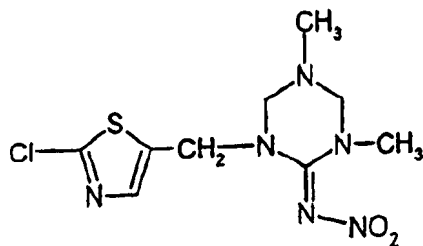
吡虫啉

Thiacloprid



Thiamethoxam

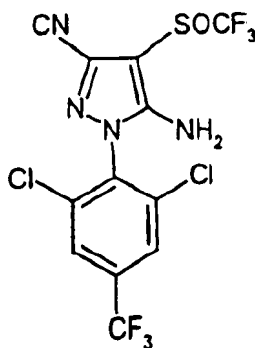
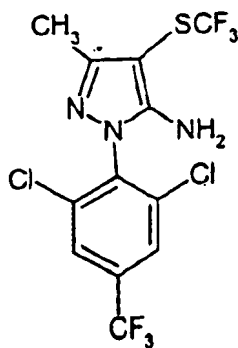
5



可提及的氨基甲酸酯化合物是取代的苯基氨基甲酸酯和萘基氨基甲酸酯。

可提及的苯基吡唑化合物是, 例如下述化合物:

10

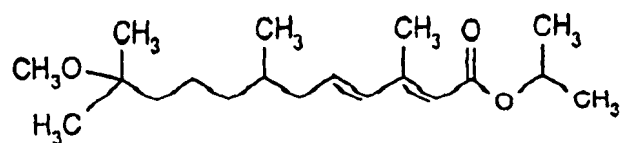
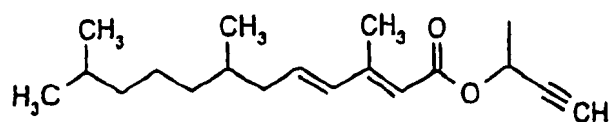
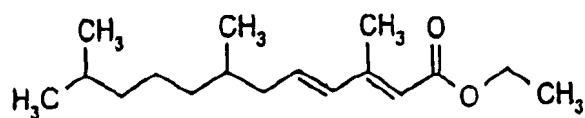
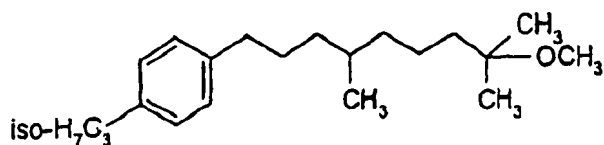
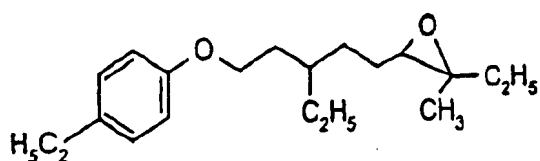


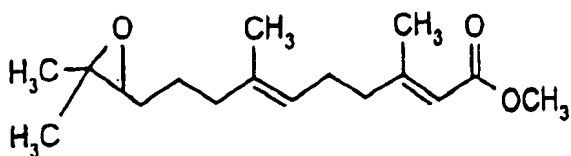
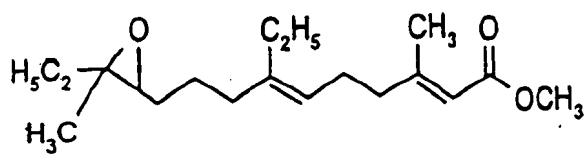
优选下述化合物:

- 2-氧代丁基苯基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 4-二甲基氨基-3-甲基-苯基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 2-异丙氧基-苯基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 5 - 1-萘基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 间甲苯基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 3,4-二甲苯基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 3,5-二甲苯基-N-甲基氨基甲酸酯,
- 2-[1,3-二氧戊环-2-基]苯基-N-甲基氨基甲酸酯。

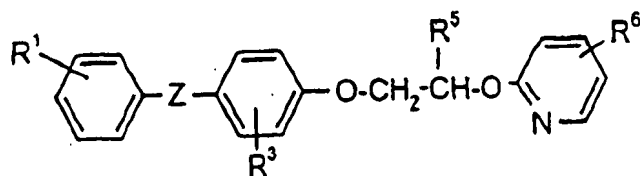
- 10 优选的磷酸酯化合物是下述通用名的化合物: 腈肟磷, 杀螟松, 敌敌畏, 敌百虫和马拉硫磷。

保幼激素和保幼激素类物质, 如



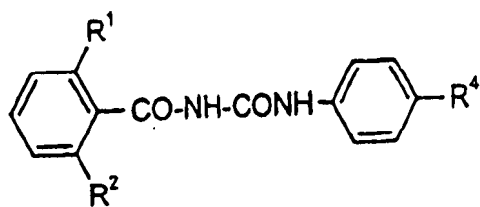


取代的二芳基醚, 如:



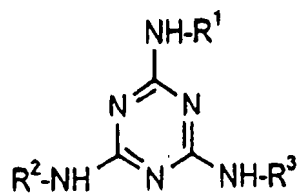
R^1	R^3	R^5	R^6	Z
H	H	CH_3	2-Cl	O
5-F	H	CH_3	H	O
H	H	CF_3	H	O
H	H	C_2H_5	H	O
H	H	H	H	O
H	H	CH_3	H	CH_2
H	H	CH_3	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$

苯甲酰基脲, 如:



R ¹	R ²	R ⁴
H	Cl	CF ₃
Cl	Cl	CF ₃
F	F	CF ₃
H	F	CF ₃
H	Cl	SCF ₃
F	F	SCF ₃
H	F	SCF ₃
H	Cl	OCF ₃
F	F	OCF ₃
H	F	OCF ₃
F	F	
F	F	
F	F	

三嗪类化合物, 如:



R ¹	R ²	R ³
环丙基	H	H
环丙基	H	CH ₃
环丙基	H	C ₂ H ₅
环丙基	H	C ₃ H _{7-n}
环丙基	H	C ₄ H _{9-n}
环丙基	H	C ₅ H _{11-n}
环丙基	H	C ₆ H _{13-n}
环丙基	H	C ₇ H _{15-n}

(续)

R ¹	R ²	R ³
环丙基	H	C ₈ H _{17-n}
环丙基	H	C ₁₂ -H _{25-n}
环丙基	H	CH ₂ -C ₄ H _{9-n}
环丙基	H	CH ₂ CH(CH ₃)C ₂ H ₅
环丙基	H	CH ₂ CH=CH ₂
环丙基	Cl	C ₂ H ₅
环丙基	Cl	C ₆ H _{13-n}
环丙基	Cl	C ₈ H _{17-n}
环丙基	Cl	C ₁₂ H _{25-n}
环丙基	H	环丙基
环丙基	H	COCH ₃
环丙基	H	COCH ₃ HCl
环丙基	H	COC ₂ H ₅ HCl
环丙基	H	COC ₂ H ₅
环丙基	H	COC ₃ H _{7-n}
环丙基	H	COC ₃ H _{7-i}
环丙基	H	COC ₄ H _{9-t} HCl
环丙基	H	COC ₄ H _{9-n}
环丙基	H	COC ₆ H _{13-n}

(续)

R ¹	R ²	R ³
环丙基	H	COC ₁₁ -H _{23-n}
环丙基	COCH ₃	COC ₂ H ₅
环丙基	COC ₃ H _{7-n}	COC ₆ H _{13-n}
环丙基	COCH ₃	COC ₃ H _{7-n}
环丙基	COC ₂ H ₅	COC ₃ H _{7-n}
环丙基	H	CO 环丙基
环丙基	CO 环丙基	CO 环丙基
环丙基	COCH ₃	COCH ₃
异丙基	H	H
异丙基	H	COCH ₃
异丙基	H	COC ₃ H _{7-n}
环丙基	H	CONHCH ₃
环丙基	H	CONHC ₃ H _{7-i}
环丙基	CONHCH ₃	CONHCH ₃
环丙基	H	SCNHCH ₃
环丙基	H	CONHCH ₂ CH=CH ₂
环丙基	CONHCH ₂ CH=CH ₂	CONHCH ₂ CH=CH ₂
环丙基	CSNHCH ₃	CSNHCH ₃

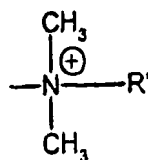
混合活性物质的用量可在 0.1-12.5% 的宽范围内变化, 其中特别优选用量为 0.1-10.0% 以及更特别优选用量为 0.5-7.5%。此处, 百分数表示重量百分数。

特别优选拟除虫菊酯和除虫菊酯, 特别是氟氯苯菊酯与氯代烟碱类化合物, 特别是吡虫啉、Thiamethoxam、Chlothianidin、硝胺烯啶、吡虫清和 Thiacloprid 的组合物。

优选的用于上述化合物的增效剂是增效醚和芝麻油。这些增效剂公开在, 例如专利 EP-413 610 中。

优选的含聚二甲基硅氧烷的制剂辅助剂具有下式的阳离子季铵基

10



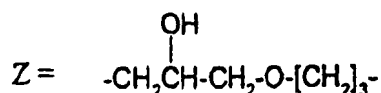
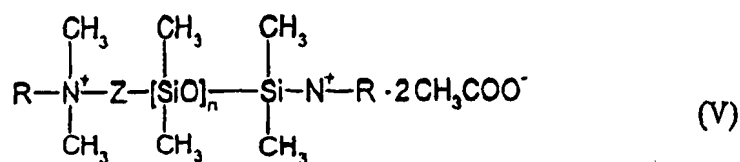
$\text{R}' =$ 各种有机基团

其为已知的聚合物或低聚化合物。例如, 但并不限于, 在 EP-A 0 017 121, 第 2 页第 11 行~第 3 页第 3 行, EP-A 0 017 122, 第 2 页第 11 行~第 3 页第 3 行, EP-A 0 166 122, 第 4 页第 31 行~第 7 页全部所公开的聚硅氧烷, EP-A 0 294 642, 第 5 页第 10 行~第 8 页第 51 行, EP-A 282 720, 第 6 页第 10 行~第 14 页第 54 行以及在 EP-A 0 164 668 第 4 页第 31 行~第 8 页第 3 行中公开的那些聚硅氧烷。

为制备本发明组合物, 可以使用带有一个和多个季铵基的聚硅氧烷。当然, 上述聚二甲基硅氧烷可带有其它官能团, 如羧酸、胺、羟基、羧酸酯。更特别优选的官能团是羟基和羧酸。其粘度可在 200-17,500 mm²s⁻¹ (25℃) 的宽范围内 (根据 DIN 53 019, 用 50% 浓度水溶液测量) 变化, 其中特别优选其具有 250-10,000 mm²s⁻¹ (25℃) 的粘度以及更特别优选其具有 250-1350 mm²s⁻¹ (25℃) 的粘度。

更特别优选式 (V) 的聚硅氧烷

25



R = 长链烷基,

它们是购自 Goldschmidt 公司的商品名为 ABIL® 的产品。

- 5 聚二甲基硅氧烷的用量可在 0.1-15% 的宽范围内变化, 并优选用量为 0.1-7.5%。为制备本发明新制剂, 特别优选的用量为 0.25-2.5%。此处, 百分数表示重量百分数。

- 本发明使用的溶剂是脂族聚醚, 如二乙二醇单甲醚、二丙二醇单丙醚、环碳酸酯, 如碳酸亚丙基酯、碳酸亚乙酯、脂族和芳族醇, 如乙醇、
10 异丙醇、乙酸酯, 如乙酸苄酯、苯甲酸苄酯, 或它们的混合物。

特别优选的溶剂是二乙二醇单甲醚、二丙二醇单丙醚、碳酸亚丙基酯、乙醇和异丙醇。为制备新液体制剂, 更特别优选使用二乙二醇单甲醚、二丙二醇单丙醚、乙醇和异丙醇以及它们的混合物。

- 15 本发明制剂中, 有机溶剂部分占 2.5-99.8% 重量, 优选 75-99.0% 重量以及更特别优选 80-92.5% 重量。

新制剂中水的比例可在 0-95% 重量的宽范围内变化, 其中特别优选 0-15% 重量, 以及更特别优选 5-17.5% 重量。

此外, 本发明制剂可含有常规助剂, 如抗氧化剂或气味遮蔽剂。

- 20 可提及的稳定剂和抗氧化剂是亚硫酸盐或偏亚硫酸氢盐, 如偏亚硫酸氢钾; 有机酸, 如柠檬酸, 抗坏血酸; 苯酚、丁基羟基甲苯、丁基羟基苯甲醚、生育酚, 其中优选有机酸中的柠檬酸和苹果酸。更特别优选的稳定剂是柠檬酸和丁基羟基甲苯。它们的比例可在 0.05-2.5% 重量的宽范围内变化, 以及特别优选用量为 0.075-0.15% 重量。

- 25 气味遮蔽剂是, 例如有机脂肪酸酯的混合物。在本发明制剂中, 它们优选以 0.1-2% 重量的比例存在。

令人惊奇的是,本发明液体制剂具有很好的储藏稳定性,它可在所有的气候区保存几年并适于皮肤、使用者和环境。令人惊奇地,它们还非常适于装填,并可提供储藏严格的“单剂量的聚丙烯塑料管”,其壁厚为 300-500 μm 以及填充体积为 1.0-4.0ml.

5 因此,这种装填有本发明组合物的单剂量的聚丙烯塑料管也构成本发明主题的一部分。

另外,例如当使用的活性化合物是拟除虫菊酯/除虫菊酯时,本发明液体制剂产生了预料不到的增效,即提高活性的效果。

10 本发明组合物是环境可接受的且由于其非常低的毒性,对使用者有利。

由于对温血动物是低毒的,本发明组合物适于防治在家畜和生产性动物以及动物园和实验室动物以及用于试验的动物和业余爱好中涉及的动物保持和动物育种中遇到的寄生性昆虫。本发明中它们对害虫的所有或每一个发育阶段都具有活性并对产生抗性的害虫和正常敏感的害虫种类都具有活性。

这些害虫包括:

虱目 (Anoplura), 例如, 血虱属 (Haematopinus spp.)、颚虱属 (Linognathus spp.)、管虱属 (Solenopotes spp.)、虱属 (Pediculus spp.)、Pthirus spp.;

20 食毛目 (Mallophaga), 例如, 毛羽虱属 (Trimenopon spp.)、短角鸟虱属 (Menopon spp.)、Eomenacanthus spp.、鸡羽虱属 (Menacanthus spp.)、嚼虱属 (Trichodectes spp.)、猫羽虱属 (Felicola spp.)、畜虱属 (Damalinae spp.)、牛羽虱属 (Bovicola spp.);

25 双翅目 (Diptera), 例如, 斑虻属 (Chrysops spp.)、虻属 (Tabanus spp.)、家蝇属 (Musca spp.)、齿股蝇属 (Hydrotaea spp.)、腐蝇属 (Muscina spp.)、血喙蝇属 (Haematobosca spp.)、角蝇属 (Haematobia spp.)、螫蝇属 (Stomoxys spp.)、厕蝇属 (Fannia spp.)、舌蝇属 (Glossina spp.)、绿蝇属 (Lucilia spp.)、丽蝇属 (Calliphora spp.)、火蝇属 (Auchmeromyia spp.)、瘤蝇属 (Cordylobia spp.)、锥蝇属 (Cochliomyia spp.)、金蝇属 (Chrysomyia spp.)、麻蝇属 (Sarcophaga spp.)、肉蝇属 (Wohlfartia

spp.)、胃蝇属(*Gasterophilus* spp.)、*Oesteromyia* spp.、*Oedemagena* spp.、皮蝇属(*Hypoderma* spp.)、狂蝇属(*Oestrus* spp.)、鼻狂蝇属(*Rhinoestrus* spp.)、蜚蝇属(*Melophagus* spp.)、虱蝇属(*Hippobosca* spp.)

- 5 蚤目(*Siphonaptera*)，例如，栉首蚤属(*Ctenocephalides* spp.)、鱼头蚤属(*Echidnophaga* spp.)、角叶蚤属(*Ceratophyllus* spp.)

对蚤目具有特别的杀虫活性，特别是杀跳蚤和蜱。

- 10 可食用牲畜和种畜包括哺乳动物如，例如，牛、马、绵羊、猪、山羊、骆驼、水牛、驴、兔、鹿、驯鹿、毛皮兽如，例如水貂、灰鼠或浣熊、鸟如，例如鸡、鹅、火鸡、鸭。

实验室动物和试验动物包括小鼠、大鼠、豚鼠、金仓鼠、狗和猫。

满足个人爱好的动物(宠物)包括狗和猫。

特别优选用于猫和狗。

- 15 既可用于预防也可用于治疗。

为制备本发明制剂，将适量所需组分互相混合，例如通过应用常规搅拌罐或其它适合的装置混合。

如果对其中成分需要，还可以在保护性气氛或排除氧气的其它方法条件下操作。

- 20 下述实施例用于进一步解释本发明：

实施例 1

均匀的泵喷雾剂(100ml)包括

- | | |
|-----------|--------------------|
| 0.30g | 氯氯苯菊酯 |
| 27.05g | 二乙二醇单乙醚 |
| 25 50.50g | 异丙醇 |
| 7.50g | 水 |
| 1.00g | Abil Quat 3272 (1) |
| 0.1g | 柠檬酸 |
| 0.6g | Marena PH 99000 |

- 30 (1) Abil Quat 3272, Goldschmidt AG 公司(D-4300 Essen)的 50%浓度的产品，它是 50%浓度的具有二季铵基的聚二甲基硅氧烷水溶液，在 25℃时的粘度为 $1000 \pm 200 [\text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}]$ 。

在安慰剂对照的实验室试验条件下 (PLRS 9806) 测定实施例 1 所列制剂的活性, 总共使用 20 只狗 (不同品种, 公和母)。在处理前-5 天和-1 天, 各自用 60 头蜱 (血红扇头蜱 (*Rhipicephalus sanguineus*), 美洲犬蜱 (*Dermacentor variabilis*)) 侵染所有动物两次。处理当天, 统计狗身上寄生的蜱数并根据寄生昆虫的数量将狗分成几个等级。另一方面, 将所有动物交替地归入两个试验组中之一。试验组 1 的动物每公斤体重给以约 3ml 的实施例 1 制剂。试验组 2 的动物用每公斤体重约 3ml 安慰剂处理。两组中, 都是通过向身体的整个表面喷雾来施用药剂。

对已寄生蜱的活性检验是在处理后 2 天中再次统计每只狗身上的蜱数来进行的。发现与安慰剂相比实施例 1 制剂在处理后的第 2 天的活性是 96.3%。

持效作用试验 (即对再次侵染的保护作用) 是在每周每只动物各用 60 头蜱再侵染的条件下进行的。试验说明, 在两个试验组中, 至少 5 周内没有一头或仅发现几头蜱吸吮动物 (吸血) 的现象。而且, 制剂的耐受性良好。

实施例 2

均匀的泵喷雾剂 (100ml) 包括

0.30g	氟氯苯菊酯
27.65g	二乙二醇单乙醚
50.50g	异丙醇
7.50g	水
1.00g	Abil Quat 3274 (2)
0.1g	柠檬酸

(2) Abil Quat 3274 是 Goldschmidt AG 公司 (D-4300 Essen) 的产品, 为 50% 浓度的具有二季铵基的聚二甲基硅氧烷水溶液, 在 25℃ 时的粘度为 5000-15,000 [mm²·s⁻¹]。

在监控的实验室试验条件下 (GZ 49/97) 测定实施例 2 所列制剂的活性, 总共使用 10 只狗 (拾物犬, 拉布拉多犬, 塞特种猎狗, 公和母)。在处理前-3 天, 各自用 70 头蜱 (血红扇头蜱, 嗜犬硬蜱 (*Ixodes canisuga*)) 侵染所有动物一次。处理当天, 统计狗身上寄生的蜱数并根据寄生昆虫的数量将狗分成几个等级。另一方面, 将所有动物交替地归

入两个试验组中之一。试验组 1 的动物每公斤体重给以约 3ml 的实施例 2 制剂。试验组 2 的动物保持未处理。试验组 1 中, 通过向整个身体表面喷雾来施用药剂。

对已寄生蜱的活性检验是在处理后 3 天中再次统计每只狗身上的
5 蜱数来进行的。发现与未处理对照组相比实施例 2 制剂在处理第 3 天对两种蜱的活性是 100%。

持效作用试验(即对再次侵染的保护作用)是在每周每只动物各用
70 头蜱再侵染的条件下进行的。试验说明, 在两个试验组中, 至少 5-7
周内没有一头或仅发现几头蜱吸吮动物(吸血)的现象。而且, 制剂的耐
10 受性良好。

实施例 3

均匀的泵喷雾剂(100ml)包括

	0.30g	氟氯苯菊酯
	27.05g	二丙二醇单甲醚
15	50.50g	乙醇
	7.50g	水
	1.00g	Abil Quat 3272 (1)
	0.1g	柠檬酸
	0.6g	Marena PH 99000

20 根据实施例 2 的方法进行的杀蜱活性的实验室试验表明该制剂具
有很高的杀蜱活性。

实施例 4

均匀的泵喷雾液制剂(100ml)包括

	0.30g	氟氯苯菊酯
25	27.35g	二乙二醇单乙醚
	50.50g	异丙醇
	7.50g	水
	1.00g	Abil Quat 3272 (1)
	0.1g	柠檬酸
30	0.3g	吡虫啉

根据实施例 2 方法进行的杀蜱活性实验室试验表明该制剂具有很
高的杀蜱活性并且非常适于防治蜱。

为测定该制剂对跳蚤的活性,总共使用 10 只狗(拾物犬,拉布拉多犬,塞特种猎狗,公和母)。在处理前-3 天,各自用 100 头跳蚤侵染所有动物一次。处理当天,统计狗身上寄生的跳蚤数并根据寄生跳蚤的数量将狗分成几个等级。另一方面,将所有动物交替地归入两个试验组中之一。试验组 1 的动物每公斤体重给以约 3ml 的实施例 2 制剂。试验组 2 的动物保持未处理。试验组 1 中,通过向整个身体表面喷雾来施用药剂。

对已经寄生跳蚤的活性检验是在处理 2 天中再次统计每只狗身上的跳蚤数来进行的。发现与未处理对照组相比,实施例 4 制剂在处理后的第 2 天的活性是 100%。在处理后的第 7, 14, 21 和 28 天,各用 100 头跳蚤侵染动物。分别在处理后第 8, 15, 22 和 29 天,统计仍寄生在狗身上的跳蚤数。没有发现存活的跳蚤。杀跳蚤活性达 100%。

实施例 5

均匀的泵喷雾剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|--------------------|
| 15 | 0.30g | 氟氯苯菊酯 |
| | 27.35g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 50.50g | 异丙醇 |
| | 7.50g | 水 |
| | 1.00g | Abil Quat 3272 (1) |
| 20 | 0.1g | 柠檬酸 |
| | 0.3g | 蚊蝇醚 |

根据实施例 2 的方法进行的杀蟑活性实验室试验表明该制剂具有很高的杀蟑活性并且非常适于防治蟑。而且,试验证明该制剂非常适于防治跳蚤幼虫。处理后直至 45 天,杀跳蚤幼虫的效果仍达 100%。

25 实施例 6

均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|--------------------|
| | 2.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 81.00g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 15.00g | 水 |
| 30 | 2.00g | Abil Quat 3272 (1) |
| | 0.1g | 柠檬酸 |
| | 0.1g | BHT(丁基羟基甲苯) |

实施例 7

均匀的点滴制剂(100ml)包括

2.00g 氟氯苯菊酯

76.00g 二乙二醇单乙醚

5 15.00g 水

2.00g Abil Quat 3272(1)

5.00g 胡椒基丁醚

0.1g 柠檬酸

0.1g BHT(丁基羟基甲苯)

- 10 在非监控试验条件下(GZ 35/99)测定实施例 6 和 7 所述制剂的活性,总共使用 15 只狗(比哥猎狗,公和母)。在处理前-2 天,各自用 50 头蜱(血红扇头蜱)侵染所有动物一次。处理当天,统计狗身上寄生的蜱数并根据蜱的数量将狗分成几个等级。另一方面,将所有动物交替地归入两个试验组中之一。试验组 1 的动物每公斤体重给以约 0.4ml 的实施例 7 制剂。试验组 2 的动物每公斤体重用 0.4ml 实施例 6 制剂处理。15 两组试验中,都是直接将制剂施用至颈部和背部的皮肤上,其中施用总剂量为各自 1ml/皮肤面积(滴药)。

- 对已寄生蜱的活性检验是在处理后 2 天中再次统计每只狗身上的蜱数来进行的。发现处理后第 2 天,实施例 7 的制剂杀死了所有吸血(寄生)蜱的 64%。使用实施例 6 制剂时,相应的杀灭率为 73%。20

持效作用试验(即对再次侵染的保护作用)是在每周每只动物各用 50 头蜱再侵染的条件下进行的。试验说明,在两个试验组中,至少 6 周内没有一头或仅发现几头蜱吸吮动物(吸血)的现象。而且,空白对照和含活性化合物的制剂的耐受性良好。

25 实施例 8

均匀的点滴用水乳剂(100ml)包括

2.00g 氟氯苯菊酯

4.00g 二乙二醇单乙醚

63.45g 水

30 10.00g Abil Quat 3272(1)

30.00g 尿素

0.1g 柠檬酸

根据实施例 6 和 7 的方法进行的杀蟑活性的实验室试验,表明该制剂具有很好的杀蟑活性并且非常适于防治蟑。

实施例 9

均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|-------------------|
| 5 | 1.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 5.00g | 胡椒基丁醚 |
| | 2.50g | 吡虫啉 |
| | 15.00g | 水 |
| | 2.00g | Abil Quat 3272(1) |
| 10 | 74.77g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 0.13g | 柠檬酸 |
| | 0.10g | BHT(丁基羟基甲苯) |

- 根据实施例 4 的方法将上述制剂用于狗的杀蟑和杀跳蚤活性试验。使用量为 0.4ml/kg 体重。该制剂杀跳蚤和蟑的活性为 100%,并且
- 15 持效作用至少 5 周。

分析性应激 (Stressuntersuchung) 试验表明本发明制剂非常适于装入单剂量的 PP 管中,该管的总装填体积<10ml,管的壁厚约为 350 μm 以及所有气候区内的长期储藏稳定性至少为 36 个月。

实施例 10

- 20 均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|-------------------|
| | 1.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 5.00g | 胡椒基丁醚 |
| | 2.50g | Chlothianidin |
| | 15.00g | 水 |
| 25 | 2.00g | Abil Quat 3272(1) |
| | 74.77g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 0.13g | 柠檬酸 |
| | 0.10g | BHT(丁基羟基甲苯) |

- 根据实施例 4 的方法将上述制剂用于狗的杀蟑和杀跳蚤活性试验。使用量为 0.4ml/kg 体重。该制剂杀跳蚤和蟑的活性为 100%,并且
- 30 持效作用至少 5 周。新制剂具有很好的皮肤耐受性。

分析性应激试验表明本发明制剂非常适于装入单剂量的 PP 管中,

该管的总装填体积<10ml,管的壁厚约为 350 μ m 以及在所有气候区内的长期储藏稳定性至少为 36 个月。

实施例 11

均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|-------------------|
| 5 | 1.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 5.00g | 胡椒基丁醚 |
| | 2.50g | Thiamethoxam |
| | 15.00g | 水 |
| | 2.00g | Abil Quat 3272(1) |
| 10 | 74.77g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 0.13g | 柠檬酸 |
| | 0.10g | BHT(丁基羟基甲苯) |
| | 0.10g | 生育酚(维生素 E) |

根据实施例 4 的方法将上述制剂用于狗的杀蜚和杀跳蚤活性试验。使用量为 0.4ml/kg 体重。该制剂杀跳蚤和蜚的活性为 100%,并且持效作用至少 4 周。

分析性应激试验表明本发明制剂非常适于装入单剂量的 PP 管中,该管的总装填体积<10ml,管的壁厚约为 350 μ m 以及在所有气候区内的长期储藏稳定性至少为 36 个月。本发明新制剂是皮肤耐受的且无刺激性。

实施例 12

均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|-------------------|
| | 1.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 5.00g | 胡椒基丁醚 |
| 25 | 3.50g | Thiacloprid |
| | 15.00g | 水 |
| | 2.00g | Abil Quat 3272(1) |
| | 73.77g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 0.13g | 柠檬酸 |
| 30 | 0.10g | BHT(丁基羟基甲苯) |

根据实施例 4 的方法将上述制剂用于狗的杀蜚和杀跳蚤活性试验。使用量为 0.3ml/kg 体重。该制剂杀跳蚤和蜚的活性为 100%,并且

持效作用至少 4 周。

分析性应激试验表明本发明制剂非常适于装入单剂量的 PP 管中，该管的总装填体积<10ml，管的壁厚约为 350 μ m 以及在所有气候区内的长期储藏稳定性至少为 36 个月。耐受性试验表明本发明新制剂对皮肤没有任何刺激性。

实施例 13

均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|-------------------|
| | 2.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 5.00g | 胡椒基丁醚 |
| 10 | 4.50g | 吡虫清 |
| | 15.00g | 水 |
| | 2.00g | Abil Quat 3272(1) |
| | 71.77g | 二乙二醇单乙醚 |
| | 0.13g | 柠檬酸 |
| 15 | 0.10g | BHT(丁基羟基甲苯) |

根据实施例 4 的方法将上述制剂用于狗的杀蟑和杀跳蚤活性试验。使用量为 0.35ml/kg 体重。该制剂杀跳蚤和蟑的活性为 100%，并且持效作用至少 4 周。

分析性应激试验表明本发明制剂非常适于装入单剂量的 PP 管中，该管的总装填体积<10ml，管的壁厚约为 350 μ m 以及在所有气候区内的长期储藏稳定性至少为 36 个月。本发明新制剂具有很好的皮肤耐受性。

实施例 14

均匀的点滴制剂(100ml)包括

- | | | |
|----|--------|-------------------|
| 25 | 2.00g | 氟氯苯菊酯 |
| | 5.00g | 胡椒基丁醚 |
| | 15.00g | 硝胺烯啶 |
| | 2.00g | Abil Quat 3272(1) |
| | 71.77g | 二乙二醇单乙醚 |
| 30 | 0.13g | 柠檬酸 |
| | 0.10g | BHT(丁基羟基甲苯) |

根据实施例 4 的方法将上述制剂用于狗的杀蟑和杀跳蚤活性试

验。使用量为 0.30ml/kg 体重。该制剂杀跳蚤和蜱的活性为 100%，并且持效作用至少 4 周。

分析性应激试验表明本发明制剂非常适于装入单剂量的 PP 管中，该管的总装填体积<10ml，管的壁厚约为 350 μm 以及所有气候区内
5 的长期储藏稳定性至少为 36 个月。