

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 88106982.5

[51]Int.Cl⁶

A01N 25/02

[45]授权公告日 1996年1月10日

[24]颁证日 95.9.24

[21]申请号 88106982.5

[22]申请日 88.9.30

[30]优先权

[32]87.10.5 [33]GB[31]8723347

[32]88.4.21 [33]GB[31]8809435

[73]专利权人 国际壳牌研究有限公司

地址 荷兰海牙

[72]发明人 阿兰·罗伯特·加登

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商

// (A01N 2502,53 : 00)

标事务所

代理人 辛敏忠

权利要求书 0.5 页 说明书 3.5 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 杀外寄生物的流浸制剂

[57]摘要

本发明提供了一种流浸制剂，它包括浓度在 $7.5-75\text{kg}/\text{m}^3$ 的拟除虫菊酯杀虫剂，浓度为 $150-800\text{kg}/\text{m}^3$ 的己二酸或邻苯二甲酸 C_{6-15} 链烷醇二酯，浓度为 $25-300\text{kg}/\text{m}^3$ 的分散剂，浓度为 $0-55\text{kg}/\text{m}^3$ 的其它添加剂，其余至少为 $67.5\text{kg}/\text{m}^3$ 的可用于兽医的矿物或食用油，其运动粘度在 40°C 时不大于 $35 \times 10^{-6} \text{m}^2/\text{s}$ (35cSt)，该制剂的制备方法以及为抵抗外寄生物在动物皮肤或表皮局部的施用。

权利要求书

1.一种流浸制剂，它包括浓度为 $7.5-75\text{kg}/\text{m}^3$ 的选自氯氰菊酯和 α -氯氰菊酯的杀虫剂，浓度为 $150-800\text{kg}/\text{m}^3$ 的己二酸或邻苯二甲酸 C_{6-15} 链烷醇二酯，浓度为 $25-300\text{kg}/\text{m}^3$ 的选自聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯和硅油的分散剂，浓度为 $0-55\text{kg}/\text{m}^3$ 的其它添加剂，其余为至少 $67.5\text{kg}/\text{m}^3$ 的可用于兽医的矿物或食用油，其运动粘度在 40°C 时不大于 $35 \times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$ (35cSt)。

2.如权利要求 1 所述的流浸制剂，其中杀虫剂的浓度为 $10-30\text{kg}/\text{m}^3$ 。

3.如权利要求 1 所述的流浸制剂，其中链烷醇二酯的浓度为 $250-600\text{kg}/\text{m}^3$ 。

4.如权利要求 1 所述的流浸制剂，其中链烷醇二酯和己二酸或邻苯二甲酸的 C_{7-13} 链烷醇二酯。

5.如权利要求 1 所述的流浸制剂，其中分散剂的浓度为 $30-250\text{kg}/\text{m}^3$ 。

6.如权利要求 1 所述的流浸制剂，其中矿物油的运动粘度在 40°C 时不大于 $20 \times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$ (20cSt)。

7.如权利要求 1 所述的流浸制剂，其中齐墩螨素作为另一种添加剂以 $1-10\text{kg}/\text{m}^3$ 的浓度存在。

8.如权利要求 7 所述的流浸制剂，其中齐墩螨素的浓度为 $1.5-7.5\text{kg}/\text{m}^3$ 。

9.如权利要求 8 所述的流浸制剂，其中齐墩螨素的浓度为 $2.5-5.0\text{kg}/\text{m}^3$ 。

10.一种如权利要求 1-9 中任一个所述的流浸制剂的制备方法，它包括将杀虫剂溶于至少部分的链烷醇二酯中，然后将所得溶液与制剂的其余成分混合。

本发明涉及流浸 (Pour-on) 制剂、其制备以及将其施用于动物的皮肤或表皮的局部以控制外寄生虫。

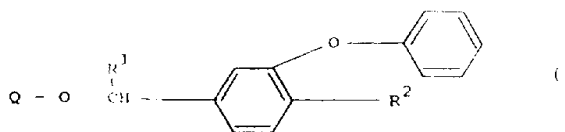
采用所谓的“流浸”法将拟除虫菊酯杀虫剂给药是已知的，它包括给动物的皮肤或表皮的局部 (最好是背部脊柱) 施用液体制剂杀虫剂 (如 GB-A-2065475)，以在动物体全身获得杀死外寄生虫效果。但是，并非所有的方案中都使用被动物机体生理所耐受的载体。因此，较好的

GB-A-2065475 制剂为 IR 顺 S- α -氰基-3-苯氧苄基 2, 2-二甲基-3-(2, 2-二氯乙烯基) 环丙烷羧酸酯溶于体积比为 50:50 的橄榄油和 N, N-二甲基甲酰胺的混合物中。已知 N, N-二甲基-甲酰胺对皮肤、眼和粘膜有刺激作用，且已知其蒸汽有害，长期吸入 100ppm 该物质使肝脏受损 (The Merck Index, 9th, Ed., 1976, Merck & Co.Inc.N J, USA)。

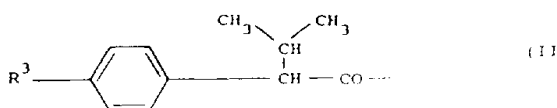
人们一直需要一种有效的流浸制剂，它们的成份应对其所施用的动物无毒性且易于获得。

本发明提供了一种流浸制剂，它包括：浓度为 $7.5-75\text{kg}/\text{m}^3$ 的拟除虫菊酯杀虫剂，浓度为 $150-180\text{kg}/\text{m}^3$ 的己二酸或邻苯二甲酸的 C_{6-15} 链烷醇二酯，浓度为 $25-300\text{kg}/\text{m}^3$ 的分散剂，浓度为 $0-55\text{kg}/\text{m}^3$ 的其它添加剂，其余为至少 $67.5\text{kg}/\text{m}^3$ 的可用于兽医的矿物油或食用油，其运动粘度在 40°C 时不大于 $35 \times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$ (35cSt)

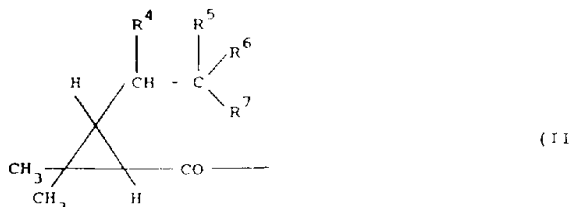
较好的拟除虫菊酯的分子式如下：



其中 R^1 代表氢原子或氰基基团， R^2 为氢或氟原子，Q 为式 (II) 的基团



其中 R^3 是氯原子或二氟甲氧基，或者，Q 为式 (III) 的基团



其中 R^4 和 R^5 共同代表一单键或都代表溴原子, R^6 和 R^7 分别选自氟、氯或溴原子, 或者为甲基、三氟甲基、4-氯苯基。

较好的分子式 I 的化合物包括: 二氯苯醚菊酯 ($R^1 = R^2 = H$; $Q = III$; R^4 和 R^5 是一单键; $R^6 = R^7 = Cl$), 氯氰菊酯 ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = III$; R^4 和 R^5 为单键, $R^6 = R^7 = Cl$), α -氯氰菊酯 (注册商标为“FASTAC”, 氯氰菊酯的 IR 顺 S-和 IS 顺 R-异构体), 腈三氟甲基苯醚菊酯 (Cyhalothrin) ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = III$; R^4 和 R^5 为一单键; $R^6 = Cl$; $R^7 = CF_3$), 腈三氟甲基苯醚菊酯 (S) (Z) - (IR) - 顺和 (R) (Z) - (IS) - 顺 - 异构体), 溴氰菊酯 ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = III$; R^4 和 R^5 为单键; $R^6 = R^7 = Br$; IR 顺 S-异构体), 腈氯苯醚菊酯 ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = II$; $R^3 = Cl$), 氟氰戊菊酯 ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = II$; $R^3 = CF_2HO-$), 苯醚菊酯 ($R^1 = R^2 = H$; $Q = III$; R^4 和 R^5 为单一化学键; $R^6 = R^7 = CH_3$), 腈氟氯苯醚菊酯 (flumetnrin) ($R^1 = CN$; $R^2 = F$; $Q = III$; R^4 和 R^5 为单一化学键, $R^6 = Cl$; $R^7 = 4$ -氯苯基), 氟氯菊酯 ($R^1 = CN$; $R^2 = F$; $Q = III$; R^4 和 R^5 为单一键; $R^6 = R^7 = Cl$), 四溴菊酯 ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = III$; $R^4 = R^5 = R^6 = R^7 = Br$), 腈溴氯苯醚菊酯 (tralocytin) ($R^1 = CN$; $R^2 = H$; $Q = III$; $R^4 = R^5 = Br$; $R^6 = R^7 = Cl$)。

分子式 I 的最佳化合物为这样的化合物, 其中 R^1 代表氟基, R^2 代表氢原子, Q 为式 III 的基团, R^4 和 R^5 共同代表单一键, R^6 和 R^7 均为氯原子, 即氯氰菊酯, 尤其是 α -氯氰菊酯。

拟除虫菊酯杀虫剂的浓度一般为 $10-30\text{kg}/\text{m}^3$, 最好为 $15\text{kg}/\text{m}^3$ 。

链烷醇二酯的浓度为 $250-600\text{kg}/\text{m}^3$ 较好。拟除虫菊酯杀虫剂与链烷醇二酯的重量比最好在 $1:15$ 至 $1:30$ 之间。当拟除虫菊酯的浓度为 $15\text{kg}/\text{m}^3$ 时, 链烷醇二酯的浓度为 $280-450\text{kg}/\text{m}^3$ 较好, 最好为 $280-310\text{kg}/\text{m}^3$ 。

较好的链烷醇二酯是己二酸或苯二甲酸的 C_{7-13} 链烷醇二酯, 如 C_{7-9} 、 C_{7-11} 或 C_{9-11} 伯醇混合物的二烷基邻苯二甲酸酯 (如“Linevol”DL79P, DL711P 或 DL911P, “Linevol”注册商标), 以及 2-乙基己醇、异-辛醇、3, 5, 5-三甲基己醇、异

癸醇和十三烷醇的二烷基邻苯二甲酸酯和己二酸酯。已获知邻苯二甲酸二异辛酯和己二酸的二-2-乙基己酯产生非常好的结果。

较好的分散剂是聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯或硅油 (如聚二甲基环硅氧烷), 且较好的浓度范围为 $30-250\text{kg}/\text{m}^3$, 最好为 $30-70\text{kg}/\text{m}^3$ (如 $30-50\text{kg}/\text{m}^3$)。

在 40°C 时矿物油的运动粘度最好不大于 $20 \times 10^{-6}\text{m}^2/\text{s}$ (20cst 在 40°C 时的运动粘度的测定是按照 ISO3104)。规定粘度的玉米是适用植物油的一个例子。

其它添加剂可包括稳定剂 (如抗氧化剂)、辅毒剂 (象乙基溴硫磷、毒虫畏、胍硫磷、杀螟松、皮蝇硫磷、乙硫磷、蝇毒硫磷、氯磷硫磷、丁烯磷和甲基溴硫磷等有机磷化合物) 或着色剂。当包括有一种或多种显色剂时, 其量最高为 $5\text{kg}/\text{m}^3$ 。

作为另一类添加剂, 它最好包括称为齐墩螨素的辅毒剂。齐墩螨素是阿凡曼菌素的半合成衍生物, 含有至少 80% (重量计) 的 22, 23-二氢阿凡曼菌素 Bla 和少于 20% (重量计) 的 22, 23-二氢阿凡曼菌素 B1b, 记载于《Merck Index》(Tenth Edition, Merck & Co., Inc., New Jersey, USA (1983)) 和美国专利 4, 199, 569。

齐墩螨素的浓度一般为 $1-10\text{kg}/\text{m}^3$, 较好为 $1.5-7.5\text{kg}/\text{m}^3$, 最好为 $2.5-5.0\text{kg}/\text{m}^3$ 。通常, 齐墩螨素与拟除虫菊酯杀虫剂的重量比的范围在 $1:8$ 至 $1:4$ 之间, 约 $1:6$ 较为有利。

本发明的制剂的密度一般为 $900\text{kg}/\text{m}^3$ 左右。

本发明还提供了一种上面所定义的本发明的流浸制剂的制备方法, 它包括将拟除虫菊酯杀虫剂溶解于至少部分链烷醇二酯中, 然后将制剂的其余成分与所得的溶液混合。

本发明进一步提供抗动物的外寄生物 (如蜱、蝇、虱) 的方法, 它包括将上面所定义的本发明流浸制剂施用于动物 (如选自牛、绵羊、山羊、猪、狗、马、鹿和猫) 皮肤或表皮局部。

通常采用涂抹、喷雾、浇注或使用给药枪及注射器方便地将药物施用于动物背部, 如动物背部从颈部到尾部之间的中线部位。

下列所举实施例可进一步理解本发明。

实施例 1

制备具有下列组成的流浸制剂:

| | g / l(kg / m ³) |
|---------------------------|-----------------------------|
| α -氯氰菊酯 | 15 |
| “Arlatone T” (商标) 分散剂 | 30 |
| 己二酸二辛酯(二-2-乙基己基己二酸酯)(DOA) | 290 |
| “Ondina 15”(商标)油 | 至 1 升 |

“Arlatone T”分散剂是聚氧乙烯多元醇脂肪酸酯, 定义为聚氧乙烯 40 七油酸酯。“Ondina 15”油是一种精制矿物油, 40℃ 时运动粘度 $15 \times 10^{-6} \text{m}^2 / \text{s}$ (15c St) (ISO 3104); 15℃ 时的密度 0.865kg / l (ISO 3675); 闪点 (封闭的) 157℃ (ISO 2719); 折射率, $n_D^{20} 1.467$ (DIN 51 432-1)。

将 α -氯氰菊酯溶于己二酸二辛酯, 在所得溶液中掺入“Arlatone T”分散剂和“Ondina 15”油, 直至制剂均匀。所得制剂是稳定的。

实施例 2-5

利用实例 1 的方法制备具有下列组成的流浸制剂: (表见文后)

在每种情况下所得制剂都是均匀和稳定的。

实施例 6

制备具有下列组成的流浸制剂:

| | g / l(kr / m ³) |
|----------------------|-----------------------------|
| α -氯氰菊酯 | 15 |
| “Silicone 344(商标)分散剂 | 50 |
| 邻苯二甲酸二异辛酯 | 300 |
| “Ondina 15”油 | 至 1 升 |

“Silicone 344”分散剂是聚二甲基-环硅氧烷。

将 α -氯氰菊酯溶于邻苯二甲酸二异辛酯, 再向所得溶液中掺入“Silicone 344”分散剂和“Ondina 15”油, 直至制剂均匀。所得制剂是稳定的。

实施例 7-9

采用实例 1-5 相同的方法制备下列各种制剂: (表见文后)

玉米油是精制的已除臭玉米油 (得自 Beeco Ltd, Bootle, U.K.), 说明书编码为 70MZ 10, 40℃ 时的运动粘度为 $33.4 \times 10^{-6} \text{m}^2 / \text{s}$ (33.4c St) (ISO 3104), 游离脂肪酯 (如油酸) 最大值为 0.1, 色泽 (罗维邦色调计) 51 / 4 时 (13.3 厘

米) 池 2.0 至 5.0 红单位, 碘值为 118-128。

在每种情况下所得配方都是均匀且稳定的。

实施例 10-12

利用与实施例 1-9 相同的方法, 向齐墩螨素中加入 α -氯氰菊酯, 制备下列制剂: (表见文后)

每种情况下均产生均匀和稳定的制剂。

比较实施例 A 和 B

采用与实例 1-5 相同的方法, 制备下列制剂: (表见文后)

“Linevol phthalate DL79P”为 C₇₋₉ 伯醇混合物的二烷基邻苯二甲酸酯, 折射率 $n_D^{20} 1.4850$ 。“Ondina 68”油为精制白矿物油, 40℃ 时的运动粘度为 $68 \times 10^{-6} \text{m}^2 / \text{s}$ (68c St) (ISO 3104); 15℃ 时的密度 0.882kg / l (ISO 3675); 闪点 (封闭的) 为 227℃ (ISO 2719); 折射率 $n_D 1.478$ (DIN 51 432-1)。

| B: | g / l(kg / m ³) |
|----------------|-----------------------------|
| α -氯氰菊酯 | 20 |
| DOA | 375 |
| “Ondina 15”油 | 至 1 升 |

实施例 13

以厩试验评价浇注制剂的抗牛蜱, (微小牛蜱, *Boophilus mi croplus*) 效能。所用的微小牛蜱株是一种抗有机磷、对 DDT 敏感的 BIARRA 株。

用微小牛蜱幼虫人工感染重 100-150kg 的 Friesian / Hereford 混合种牛犊达三周。在整个试验期内, 牛群按处理组 (每组 3-4 只) 置于无屋顶的牛栏内, 以便收集完全饱食的雌蜱。

根据动物的重量 (活量) 施用流浸制剂 (按体积计量), 所算出的量通过给药枪或注射器施用于动物背部从颈部至尾部部位的中线。

在施用流浸制剂 21 天后, 通过与未作处理的对照动物比较, 评价产品的效能。制定了两类测定方法:

(i) 与从未处理的对照动物组收集的数目相比, 每日从每一处理的动物收集的饱食雌蜱 (“成年蜱对照”) 数目的减少。(如果必要的话可将施用流浸制剂前一至两天从相应动物组收集的饱食雌蜱数的比值校正这一数字)

(ii) 与对照组相比, 从处理组收集的存活饱食蜱的卵重和卵存活率减少。

通过两项测定的结合以及施用 21 天后蝉存活数的总减少的计算来评价蝉群体的全部对照。

利用上述方法，通过施用 20ml / 100kg 动物体重的制剂（相当于 0.3g α -氯氰菊酯 / 100kg），对实例 1 和比较实例 A 的制剂进行评价。结果见表 I。

表 I

| 流浸制剂 | 成年蝉对照% | 全部对照% |
|---------|--------|-------|
| 实施例 1 | 90.9 | 92.1 |
| 比较实施例 A | 46.1 | 57.3 |

因此，含有低粘度油（“Ondina 15”的制剂要比含有高粘度油（“Ondina 68”）的制剂有效得多。

实施例 14

采用实施例 13 的试验方法，对实施例 2 和比较实施例 B 的流浸制剂进行评价，但使用的量为 10ml / 100kg（相当于 0.2g α -氯氰菊酯 / 100kg）结果见表 II。

表 II

| 流浸制剂 | 成年蝉对照% | 全部对照% |
|---------|--------|-------|
| 实施例 2 | 82.1 | 85.6 |
| 比较实施例 B | 70.7 | 72.3 |

这些结果表明，实施例 2 流浸制剂中的“Arlatone T”分散剂的效果为阳性。

实施例 15

采用实施例 B 的试验方法，按 0.3g α -氯氰菊酯 / 100kg 动物体重和量对实例 1, 3, 4, 5, 6 的流浸制剂进行评价。结果见表 III。

表 III

| 流浸制剂 | 体积 / 100kg | 成年蝉对照% | 全部对照% |
|-------|------------|--------|-------|
| 实施例 1 | 20 | 96.6 | 98.4 |
| 实施例 3 | 20 | 90.5 | 94.5 |
| 实施例 4 | 15 | 91.0 | 94.5 |
| 实施例 5 | 10 | 91.5 | 94.5 |
| 实施例 6 | 20 | 96.7 | 98.7 |

可发现表 I 和 III 给出的关于实施例 1 的流浸制剂的对照有差别。在这点上应注意，实施例 13 中对实施例 1 的制剂的试验是在秋季进行的，而实施例 15 中对实施例 1, 3, 4, 5 和 6 的制剂的试验是在春季进行的。

| | g/l(kg/m ³) | | | |
|-----------------|-------------------------|-------|-------|-------|
| 实施例 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| α-氯氰菊酯 | 20 | 15 | 20 | 30 |
| “Arlatone T”分散剂 | 30 | 100 | 100 | 250 |
| DOA | 375 | 290 | 375 | 475 |
| “Ondina 15”油 | 至 1 升 | 至 1 升 | 至 1 升 | 至 1 升 |

| | g/l (kg/m ³) | | |
|-----------------|--------------------------|-------|-------|
| 实施例 | 7 | 8 | 9 |
| 氯氰菊酯 | 15 | — | — |
| α-氯氰菊酯 | — | 15 | 10 |
| “Arlatone T”分散剂 | 30 | 30 | 30 |
| DOA | 400 | 450 | 300 |
| “Ondina 15”油 | 至 1 升 | — | — |
| 玉米油 | — | 至 1 升 | 至 1 升 |

| | g/l (kg/m ³) | | |
|-----------------|--------------------------|-------|-------|
| 实施例 | 10 | 11 | 12 |
| α-氯氰菊酯 | 15 | 30 | 30 |
| 齐墩精素 | 2.5 | 5 | 5 |
| “Arlatone T”分散剂 | 30 | 30 | 30 |
| DOA | 290 | 580 | 500 |
| “Ondina 15”油 | 至 1 升 | 至 1 升 | — |
| 玉米油 | — | — | 至 1 升 |

玉米油同例 8 和例 9。

| A: | g/l(kg/m ³) |
|--------------------------------|-------------------------|
| α-氯氰菊酯 | 15 |
| “Arlatone T”分散剂 | 30 |
| “Linevol phthalate DL79P” (商标) | 400 |
| “Ondina 68”油 | 至 1 升 |