

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 31/17

A61K 31/505

A61P 33/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200380103334.1

[43] 公开日 2005 年 12 月 21 日

[11] 公开号 CN 1711077A

[22] 申请日 2003.11.13

[21] 申请号 200380103334.1

[30] 优先权

[32] 2002.11.14 [33] EP [31] 02025384.5

[86] 国际申请 PCT/EP2003/012708 2003.11.13

[87] 国际公布 WO2004/043446 英 2004.5.27

[85] 进入国家阶段日期 2005.5.16

[71] 申请人 诺瓦提斯公司

地址 瑞士巴塞尔

[72] 发明人 B·C·霍斯金 W·奥克斯林

[74] 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

代理人 黄革生 林柏楠

权利要求书 3 页 说明书 20 页

[54] 发明名称 用于防治虫害的组合产品

[57] 摘要

本发明主要涉及使用特殊的油包水或水包油局部用悬浮乳剂于绵羊和山羊上长期有效同时防治虱侵染和预防绿蝇蛆症，该局部悬浮乳剂包含杀虫有效量的两种活性成分氟脲杀和地昔尼尔中的每一种以及合适的载体或稀释剂。

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

1. 用于防治哺乳动物虫害的组合产品，其包含杀虫有效量的氟脲杀和地昔尼尔以及合适的载体或稀释剂。

2. 根据权利要求1的组合产品，其特征在于：其为用于在山羊和绵羊上同时防治虱侵染和预防绿蝇蛆症的局部制剂形式，该局部制剂包含杀虫有效量的两种活性成分氟脲杀和地昔尼尔中的每一种以及合适的载体或稀释剂。

3. 根据权利要求1和2中任一项的组合产品，其特征在于：其为水包油或油包水混悬剂/乳剂(悬浮乳剂)。

4. 根据权利要求2和3中任一项的局部制剂，其特征在于：其可防治对基于氟脲杀和有机磷的杀虫剂耐药的苍蝇。

5. 根据权利要求2至4中任一项的局部制剂，其耐受降雨。

6. 根据权利要求2至5中任一项的局部制剂，其为浇泼剂、点涂剂或喷射剂的形式，由悬浮乳剂组成，该悬浮乳剂包含杀虫有效量的两种活性成分氟脲杀和地昔尼尔中的每一种，并且还包含至少表面活性剂、乳化剂、防腐剂、增效剂、抗氧化剂、油性成分、溶剂、增稠剂、中和剂并任选含有一种或多种选自着色剂和消沫剂的赋形剂。

7. 根据权利要求6的浇泼剂、点涂剂或喷射剂，其包含0.05-2.5%(w/v)、优选1.0-2.0%(w/v)、理想为约1.5%(w/v)的氟脲杀和4.0-6.0%(w/v)、优选4.5-5.5%(w/v)、理想为约5%(w/v)的地昔尼尔。

8. 根据权利要求6的浇泼剂、点涂剂或喷射剂，其由根据权利要求6的水性分散体或悬浮乳剂组成，包含0.15-10.0%(w/v)、优选0.2-4.0%(w/v)、理想为约0.25%(w/v)的合适的表面活性剂。

9. 根据权利要求6的浇泼剂、点涂剂或喷射剂，其由根据权利要求6和7中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成，包含0.01-0.30%(w/v)、优选0.05-0.15%(w/v)、理想为约0.08%(w/v)的合适的乳化剂。

10. 根据权利要求6的浇泼剂、点涂剂或喷射剂，其由根据权利要求

6至8中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0.35-0.60%(w/v)、优选0.40-0.50%(w/v)、理想为约0.45%(w/v)的一种或多种合适的防腐剂。

11. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至9中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0.01-0.09%(w/v)、优选0.03-0.07%(w/v)、理想为约0.05%(w/v)的合适的增效剂。

12. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至10中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0.01-0.09%(w/v)、优选0.03-0.07%(w/v)、理想为约0.05%(w/v)的合适的抗氧化剂。

13. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至11中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含5.0-20.0%(w/v)、优选7.0-15.0%(w/v)、理想为约10%(w/v)的合适的油性成分。

14. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至12中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含5.0-30.0%(w/v)、优选10.0-25.0%(w/v)、理想为约20%(w/v)的合适的溶剂。

15. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求5至13中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0-0.05%(w/v)、优选0.2-0.4%(w/v)、理想为约0.03%(w/v)的合适的削沫剂。

16. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至14中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0-4.0%(w/v)、优选1.0-3.0%(w/v)、理想为约2.0%(w/v)的合适的增稠剂。

17. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至15中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0-0.05%(w/v)、优选0.005-0.02%(w/v)、理想为约0.01%(w/v)的合适的着色剂。

18. 根据权利要求6的洗涤剂、点涂剂或喷射剂,其由根据权利要求6至16中任一项的水性分散体或悬浮乳剂组成,包含0-0.06%(w/v)、优选0.01-0.05%(w/v)、理想为约0.03%(w/v)的合适的中和剂。

19. 如权利要求1至18中任一项所述的任一制剂用于在绵羊和山羊上同时防治虱侵染和预防绿蝇蛆症的用途。

20. 如权利要求 1 至 18 中任一项所述的制剂在治疗绵羊和山羊上的虱和丽蝇类侵染中的用途。

21. 防治绵羊和山羊上的虱和丽蝇类侵染的方法，其包括向所述动物的一片或多片羊毛或纤维小区域施用如权利要求 1 至 18 中任一项所述的制剂。

22. 制备如权利要求 1 至 18 中任一项所述的制剂的方法，包括：

- a) 通过混合合适的溶剂、防腐剂 and 合适的乳化剂与水以制备凝胶相，
- b) 通过合并合适的甘油三酯油与抗氧化剂、防腐剂以及增稠剂和/或稳定剂以制备油相，
- c) 将所述凝胶相和所述油相转移至混合罐，并匀化两相，
- d) 通过混合增效剂、溶剂、表面活性剂和活性成分与水并研磨混合物直至获得无块状物质的悬浮液，以制备活性相，
- e) 通过混合步骤(c)中的均化相、步骤(d)中的活性相以及着色剂以制备最终制剂，
- f) 调节 pH 值，以及
- a) 使用水调整至最终体积。

用于防治虫害的组合产品

本发明优选涉及一种方便、易于使用、安全、强效的长效持久制剂，用于在绵羊中同时防治虱侵染及预防绿蝇蛆病(blowfly strike)。其也可用于防治山羊的类似侵染。

发明领域

尽管对人类而言，通常被称为丽蝇类的寄生蝇(如铜绿蝇(*Lucilia cuprina*)、丝光绿蝇(*L. sericata*)、红头金蝇(*Chrysomya rufifacies*)、*Calliphora stygia*)仅仅只是令人讨厌而已，但其却可导致组织损伤(学术上称为皮肤蝇蛆病)，该组织损伤可导致肉类生产及再生产损失，并使羊毛数量更少、质量更粗劣。听任皮肤蝇蛆病不受防治可严重到足以导致受侵染动物死亡。因为考虑到有重大的动物福利及经济后果，故而农民对预防其羊群中的丽蝇类侵染高度关注。防治此问题的关键是通过干预丽蝇类的生命周期来预防其侵染，而大部分现有产品尚不能令人满意地达到这一点。

绵羊虱、特别是体虱即 *Bovicola ovis*(=*Damalinia ovis*/绵羊毛虱)可以导致受侵染绵羊羊毛的相当严重损失。寄生蝇的侵染可显著影响可自绵羊收获的羊毛数量和质量。绵羊虱侵染可降低产品——净毛的数量并导致未剪羊毛(fleece)凝结成块和脱色。这在后续的羊毛加工过程中可减少其产量并增加损失。绵羊体虱也已显示可导致称为“起皱”的绵羊革缺陷。起皱表现为毛皮上的多个脱色块，这仅在加工后才可看出来。

羊毛受虱损害导致收入减少所产生的农民经济损失可高达没有虱侵染时所可能获得收入的64%。因此，需要有一种产品能够持续有效地防治绵羊体虱。

市面上有很多种用于防治绵羊寄生昆虫的产品。不过其大部分均显示具有某些缺点，例如关于其活性谱、活性持续时间、其安全性或其在羊毛

中保持一段可接受时期的能力。如果在产品处理前或刚处理后不久就发生降雨,则对许多产品也不利。对于任何特殊的昆虫种属而言,市售杀虫剂的效能也不同。通常,由于例如寄生虫产生对治疗剂的耐药性,故而这些杀虫剂的效果并不总是令人满意,例如对于氨基甲酸酯类、有机磷组合物以及合成除虫菊酯通常就是这样。因此绵羊畜牧业无疑需要一种有效的耐药性处理方案。在此方案中,应当包含一种产品,其可联合两种有效治疗剂的效力,以帮助延迟某些昆虫对这些药剂耐药性的产生。因此,显然非常需要一种方便、易于使用、安全、强效的长效持久产品,其在数年内不会导致产生耐药性昆虫、特别是丽蝇类。并且,目前还没有真正有效的易于使用的产品能够提供丽蝇类和虱的有效并长效持久的同时防治。因此,本技术领域确实需要一种更有效的抗寄生虫制剂以用于治疗和保护绵羊(也可能山羊)以免受绿蝇蛆病和虱侵染。

此外,本技术领域中也需要同一种抗寄生虫制剂,该制剂易于用于绵羊而无需考虑绵羊的大小以及其羊毛的性质,同时也不需要用于动物整个身体方可有效。

发明背景

绵羊的大规模皮肤蝇蛆病或丽蝇类幼虫(蛆)侵染(常称为绿蝇蛆病或绿蝇蛆症(flystrike))特别常见于气候温暖、湿润的地理区域。这就是为什么众多可导致绿蝇蛆症的丽蝇类种属遍布于新西兰和澳大利亚以及北美和南美国家、某些欧洲国家以及非洲。也有证据显示丽蝇类(例如铜绿蝇)可持续由其栖息地蔓延至新的地区。例如在新西兰,相对较近期传入的此侵袭性丽蝇类随后已经导致在国家中快速向南方迁徙,除可能较远的南方外,已经影响了大部分地区。

蝇蛆病可能极其有害,这取决于苍蝇的种类以及其侵染周围的环境。幼虫或蛆阶段的例如铜绿蝇或丝光绿蝇构成真正的动物寄生虫。铜绿蝇的生命周期已经得到了说明,其证实了如果听任寄生虫不受防治的话,其所致疾病以及苍蝇数目增加的速度将非常可怕。

铜绿蝇的生命周期自雌虫于绵羊上产出约 200 颗卵开始。一龄蛆约 1mm 长, 将于 12 小时内孵出, 并于潮湿的未剪羊毛、成块羊毛、腐烂未剪羊毛损害处、伤口中以及伤口周围或者于粪便污物中觅食。这些一龄蛆没有锉磨口器(rasping mouthpart), 因此尚不能损害皮肤。因此, 优选于此点防治其生命周期。在适宜条件下, 一龄幼虫将于孵化后 18 小时蜕皮成二龄幼虫。此蜕皮过程容许蛆长大。在第二次蜕皮后, 即约孵化后 36 小时, 三龄蛆将非常活泼同时贪婪地觅食。这些蛆用其口器锉磨绵羊皮肤, 并产生酶溶化受侵袭动物的皮肤和组织。此过程也引起了进一步的侵袭。在此摄食阶段, 蛆的生长非常迅速, 在孵化后 3-4 天内便可完全长成。在实足尺寸时, 蛆约 12mm 长, 呈乳白色, 并且非常活跃。它们通常于夜晚从绵羊上脱落, 掘洞进入土壤顶部几厘米。如果土壤温度低于 15℃, 则其发育停于此阶段, 否则其便进行化蛹。在化蛹过程中, 蛆皮肤中的化学变化使其转化为硬的桶形茧或蛹。在茧中, 蛆变形为苍蝇。在理想状况下, 幼蝇在其所缘自的卵被产下后 12-14 天可从其蛹中脱出。雌幼蝇将非常积极的寻找食物, 因为其需要数种蛋白质养料以使其卵能够成熟。在摄食阶段后, 其将积极找寻合适的产卵场所。它将只交配一次, 通常是在其自茧中孵出后约 3 天。在较温暖月份, 雌性绿蝇属的平均生命期为约 2-4 周, 在较冷的月份其生命期明显更长。在其生命过程中, 其可产下多至三批的卵。

绵羊体虱是一种叮咬昆虫, 其以皮屑、羊毛脂、汗液分泌物、角质层表浅细胞以及皮肤细菌为食。虱可以刺激绵羊产生许多反应。其可导致痒的表现(蹭擦、咬啮和抓划)。这是羊毛数量和质量降低的一个主要原因。这种蹭擦、咬啮和抓划行为不太可能对虱有任何作用, 因为其可以受到每年大部分时间绵羊身上所具有的浓密羊毛覆盖的保护而不受影响。除非使用有效的杀虫剂治疗受虱侵染的绵羊群, 否则虱数量可以发生季节性模式变化, 在较冷的秋季、冬季和春季月份中增加, 但在夏季中又再次减少。绵羊毛虱的生命周期也进行了说明。

雌性虱将卵粘附于羊毛纤维, 大部分距皮肤 6-12mm。卵孵化为第一幼龄(幼虫)期, 然后再发生一系列蜕皮。在生命周期中有三个幼虫期和一

个成虫期。绵羊上三个幼虫期的时间分别为约 5、7 和 9 天，尽管在不同种属的虱之间可能有所不同。雌性虱将在蜕皮为成虫后的数小时内交配，但通常在产卵前有一段 3-4 天的时期。雌虫可以以最快约一颗卵/36 小时的速度产卵。雄性和雌性虱的数量大约相等，在正常条件下，从卵至卵的完整生命周期长度为 34-36 天。雌性虱平均存活 28 天，雄性虱为 49 天。

如果在大量羊群中只有几只中度受侵染绵羊的话，那么在虱侵染的早期，发生虱侵染于羊群中的扩散将很慢，羊群中高百分数绵羊患有可检测侵染需要经过许多个月。不过，一旦达到这一阶段，发展称为严重虱侵染将非常快。一旦已经注意到羊群中有未剪羊毛紊乱或蹭擦的绵羊，则可能早已形成虱侵染。

绵羊虱只在绵羊上繁殖，并在该动物上完成其整个生命周期。不过，此种寄生虫也可传播至山羊，并在山羊上继续渡过其正常生命周期的剩余时期。这种传播至另一宿主的前提条件是绵羊和山羊非常接近，例如在同一个院子里或牧场中。绵羊虱在山羊上不会繁殖，因此不太可能导致再次侵染。绵羊虱不会传播至任何其他动物种类。侵染通常因受侵染动物和未受侵染动物之间直接且长期接触而发生。

优选于关键性时期使用治疗性化学药品以防治绵羊虱侵染，特别是在收获羊毛后不久。通过使用合适的产品比如本发明来治疗绵羊，农民能够可靠地确保羊虱数目很长一段时期得到控制。

类似地，应当有策略地使用治疗性化学药品来预防丽蝇类侵染。理想的是，应当在春季(后者在某些地理地域的秋季)收获羊毛后，使用一种产品如本发明产品，以使在新的苍蝇季节中第一代苍蝇从土壤中涌出时，在与经预防性治疗的绵羊进行接触时，其生命周期被立即中断。

发明概要

本申请人已经发现，使用一种特定的局部制剂，在绵羊上可以同时获得虱侵染的有效长期防治并预防绿蝇蛆病。

因此，本发明的目的是提供一种新的组合物，其可完全有效对抗绵羊

虱和丽蝇类，此组合物在这些动物的饲养条件下完全适合用于防治这些寄生虫。

本发明的另一个目的是提供这样一种制剂，其对丽蝇类和体虱具有期功效、优选长于或等于五个月。

本发明的另一个目的是提供这样一种制剂，其方便、迅速、易于使用并且完全适合包括大量数量动物的畜群使用。

本发明的再一个目的是提供这样一种制剂，其应用少量化学药品于“未剪”羊毛，但仍维持长期持续的有效防治、特别是对绵羊体虱。

本发明的另一目的是提供这样一种制剂，其特别适合用于饲养绵羊(或者山羊)的粗放经营牧场。在这种非常常见的情况下，气候(特别是降雨)的影响可对未剪羊毛中该化学药剂的耐久性具有反作用。目前的某些产品特别易被降雨从未剪羊毛中洗脱，因而缩短了其对目标寄生虫的保护期。本发明的一个目的是提供可经受降雨的制剂。

此外，本发明的另一个目的是提供制备所述发明的局部制剂的方法。

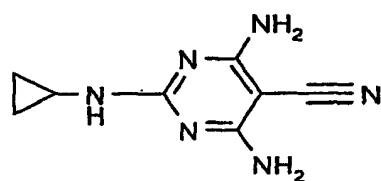
发明详述

现已令人惊讶地发现，使用两种已知杀虫剂地昔尼尔和氟脲杀的组合可以克服现有产品上述讨论的缺点，并且还可获得其他优势特性。

如果以正确方式配制和施用地昔尼尔和氟脲杀的组合，则可获得最好的结果。

因此，本发明利用了以下两种已知的杀虫剂：地昔尼尔和氟脲杀。

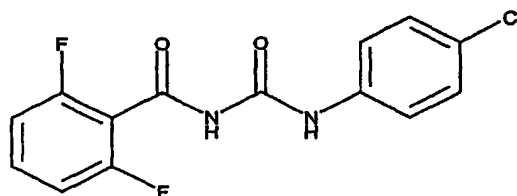
地昔尼尔为 4,6-二氨基-2-环丙基氨基嘧啶-5-腈，其描述于 US-4,783,468 中。其具有如下化学结构：



地昔尼尔为一种嘧啶衍生物，其以商品名 Clik® 出售。其可以以喷射

(spray-on)剂型形式使用，应用于绵羊背线和腿臀部，并依照体重给药。尽管地昔尼尔的确切作用方式尚未准确了解，但相信其可干扰壳多糖至苍蝇幼虫表皮的沉积。在澳大利亚，Clik®可提供 18-24 周的绿蝇蛆症保护，但其具有极端的缺点：其不能杀死虱子。在其他国家，保护期更短。地昔尼尔干扰丽蝇类幼虫的蜕皮阶段，非常容易地便可杀死第一期幼虫。其对第二期幼虫、以及更大程度上对第三期幼虫的效果不太显著，并且该产品也需要更多的时间方可消除活动期绿蝇蛆症。

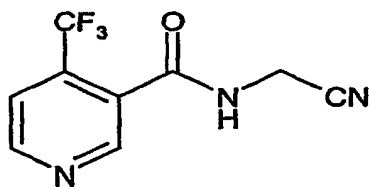
氟脲杀为 1-(4-氯苯基)-3-(2,6-二氟苯甲酰基)脲，其描述于 US-3,748,356 中。其具有如下化学结构：



氟脲杀为一种取代的苯甲酰基苯脲，其可抑制壳多糖在昆虫表皮中的沉积。氟脲杀以如下商品名出售，例如商品名 Dimilin®、Micromite®、Vigilante®、和 Duphacid®。氟脲杀作为一种非选择性广谱杀虫剂广泛用于植物保护，其也主要作为绵羊和牛的杀虱剂而广泛用于动物保健中。其具有一些抗绵羊丽蝇类的活性，但也具有固有缺点：某些品系的苍蝇显示在氟脲杀和一些有机磷化合物、特别是二嗪农之间存在交叉耐药性。某些丽蝇类群落中、特别是铜绿蝇中，二嗪农耐药性水平非常高。因此，当用作防治丽蝇类的单一实体时，氟脲杀易于出现不期望的防治作用提前丧失。氟脲杀的杀虫作用是由于与壳多糖合成和/或沉积相互作用。其可干扰调节壳多糖产生的内分泌机制(蜕皮素功能)。在寄生虫的幼虫期，合成壳多糖失败可暂停蜕皮。这可导致生理性问题、干燥以及最终导致昆虫死亡。

在本技术领域，已述及其中一种成分为氟脲杀或地昔尼尔的杀虫剂组合产品。

WO0237964 公开了杀虫剂组合，其中一种成分为 N-氟基甲基-4-三氟甲基-3-吡啶甲酰胺，其具有以下化学结构：



另一种成分可选自齐墩螨素、唑啉磷、溴螨酯、毒虫畏、氯氰菊酯(cypermethrin)、氯氰菊酯(cypermethrin high-cis)、灭蝇胺、杀螨硫隆、二嗪农、百治磷、地昔尼尔、依马菌素(emamectin)、双氧威、氯丙氧脲、杀扑磷、久效磷、丙溴磷、拒嗪酮、氟胺氰菊酯、噻虫嗪(thiamethoxam)、腈嘧菌酯、杀虫磺、百菌清、唑螨酯、氟啶胺、氟丙苄醚、粉唑醇、氯氟氯菊酯、亚胺硫磷、啉氧菌酯(picoxystrobin)、抗蚜威(primidicarb)、哒螨酮或七氟菊酯。未公开其中两种成分为氟脲杀和地昔尼尔的组合。

WO205639 涉及局部应用于动物的杀虫组合物，其包含昆虫生长调节性杀虫剂(IGR)和溶剂系统，该溶剂系统包含芳香族烃溶剂和/或丙二醇单烷醚和/或吡咯烷酮溶剂。IGR 杀虫剂选自氟脲杀、地昔尼尔、氯丙氧脲、双苯氧脲、杀虫隆和灭蝇胺中的一种或多种。除 IGR 外，该杀虫性组合物可含有一种显示即刻“击倒(knock down)效应”的杀虫剂，例如合成除虫菊酯(例如氯菊酯、溴氰菊酯、氯氰菊酯、氯氟氯菊酯、杀灭菊酯、灭虫菊、四溴菊酯)、乙酰胆碱酯酶抑制剂如氨基甲酸酯类(例如甲萘威、杀草丹、双氧威、proxopur)或有机磷酸酯类(如敌敌畏、乐果、赛灭磷、倍硫磷、fluthion、tetrachlorvinos、毒死蜱、蝇毒磷、二嗪农、亚胺硫磷、对硫磷、敌百虫、双硫磷)，乙酰胆碱模拟物(例如烟碱、吡虫啉)、GABA 拮抗剂(例如锐劲特(fipronil)和虫螨脒)。两种杀虫剂的体系未被公开。

WO9932088 涉及一种适合动物局部外用的局部可接受的水性浇泼制剂，该制剂包括有效量的水不溶性昆虫生长调节剂(IGR)，优选选自氟脲杀、杀虫隆、氟啶吡脲和蒙五一五；悬浮剂、表面活性剂或表面活性剂混合物以及水性载体。WO9932088 不涉及地昔尼尔。

与 WO9932086 相似，此参考文献提及其他的成分也可适合地包括在内，例如具有即刻作用即“击倒效应”的活性物质。

W09932086 涉及昆虫生长调节剂 IGR 杀虫剂的浇泼制剂以及治疗或防治动物上的昆虫或寄生虫的方法。具体而言,该发明涉及水溶性 IGR 于一种或多种溶剂和一种或多种表面活性剂的非水性混合物中的浇泼制剂。合适的 IGR 包括氟脲杀、杀虫隆、氟啶蜚脲以及蒙五一五。该发明制剂中可包含的其他成分有:具有即刻“击倒效应”的活性物质(例如合成除虫菊酯类或有机磷酸酯类);抗氧化剂(例如维生素 E);UV 保护剂(例如羟苯甲酮);香料;以及增稠剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)。

G. W. LEVOT “杀虫剂耐药性:绵羊上苍蝇和虱防治的新进展和未来选择”(Wool Tech. Sheep Breed., Vol. 41, No. 2, 1993, 108-119)研究了“昆虫耐药性:绵羊上苍蝇和虱防治的新进展和未来选择”。此参考文献述及由于牧羊业者所面临的对某些杀虫剂和羊毛中的残留所产生抗性所致的问题。在其他的杀虫剂中,氟脲杀被认为是可能帮助解决所述问题的非常有希望的备选药剂。

尽管现有技术提出了 IGR 和“击倒效应杀虫剂”的组合,但本发明研究了两种不同 IGR 的组合的水包油或油包水悬浮乳剂,其可出人意料地解决上述抗药性和残留问题,并可显示下文中所述的其他有益属性。该两种不同的 IGR 为地昔尼尔和氟脲杀。

地昔尼尔和氟脲杀属于不同的化学家族,但可宽泛地归入通常称为“昆虫生长调节剂”的一大类。重要的是,两种化合物均以不同方式干扰昆虫发育的不同阶段。针对铜绿蝇的氟脲杀抵抗和氟脲杀敏感品系的体外试验表明,如以发明产品中所含相同比率施用,则发明的活性成分组合可显示令人惊讶的全部活性。本发明利用了这一事实,即地昔尼尔可防治氟脲杀对之无效的丽蝇类品系。

对属于铜绿蝇的氟脲杀易感品系(LS)和耐氟脲杀品系(Emmaville)的苍蝇幼虫进行了检测。使一期幼虫暴露于不同浓度的(旨在获得对成年苍蝇出现的 0-100%预防)地昔尼尔、氟脲杀或该两种活性成分的组合(以本发明所用比例)。记录形成蛹的幼虫数目和形成成活成年苍蝇的蛹的数目。Emmaville 品系中氟脲杀耐药性的水平使得不能用氟脲杀获得对成年苍蝇

涌现的完全抑制。300mg/kg 氟脲杀的最大死亡率是 41%。氟脲杀溶解性的有限也使得不能检测更高的浓度。Emmaville 品系对地昔尼尔的响应是典型易感品系(LS)的响应,这证实地昔尼尔可防治铜绿蝇的耐氟脲杀品系。

此外,如果任何特殊的苍蝇品系对这两种化合物的治疗作用易感,则这可提供极大的优势,因为丽蝇类对任何一种化合物耐药性的产生均将被显著延迟。

本发明还利用了这一发现,即局部施用水包油或油包水悬浮乳剂中的两种不同的 IGR 地昔尼尔和氟脲杀,可令人惊讶地产生关于疗效(本文以下所讨论)、耐受性、残留作用以及操作容易度方面的极佳结果。此外,本发明对降雨的耐受性要好于或等于作为评定对照单药的市售含有地昔尼尔或氟脲杀的喷射产品。这可以经设计用来评定降雨对清除绵羊羊毛中残留物影响的试验证实。在所述试验中,使用分配于相应羊群的产品对绵羊进行处理,在处理后将绵羊四次暴露于强烈的人工降雨。在处理七周后,自绵羊收集羊毛样品并分析残留物。使用本发明处理的绵羊羊毛样品中氟脲杀的平均回收率均一致好于那些使用市售氟脲杀产品处理的绵羊所收集羊毛中氟脲杀的回收率。使用本发明处理的绵羊羊毛样品中,地昔尼尔的平均浓度等于或者甚至高于获自使用市售产品的那些相应值。

这种对降雨的耐受性对于农民而言特别有利而重要,他们可以放心地对绵羊进行处理,即不论天气条件如何,本发明均将会发挥作用。

本发明对目标动物种属的安全性可于“安全限度(margin of safety)”试验中评定。在该试验中,将绵羊用供试产品以高至五倍的最大剂量率进行处理,并于处理后 21 天期间评价多种血液生化参数、血液学参数和兽医身体参数。在该试验自始至终,在使用 1 倍、2 倍和 5 倍最大剂量率的本发明处理后,绵羊均显示临床正常并处于良好健康状态。

进行了组织残留试验,以确定经处理动物的产出物不能用于人类消耗的时期。在该评价中,使用了本发明的建议最大剂量率。在试验开始及其后预定的间隔使用本发明处理绵羊,将各组绵羊以人道方式处死,回收合适的目标组织(肝、肾、肌肉、脂肪),随后对存在的活性成分(必要时以及

它们的代谢物)(在 GLP 条件下)进行分析。

在澳大利亚，地昔尼尔的残留定义为地昔尼尔及其代谢物 CGA 297'107 的总和。考虑到这一点，在本试验过程中，在处理两周和三周检测平均最大残留浓度。表中示出了组平均值(mg/kg 地昔尼尔)。

周*	肌肉	肾	肝	肾脏脂肪	皮下脂肪
2	< 0.02	0.04	0.04	< 0.02	0.09
3	0.03	0.06	0.04	< 0.02	0.03
4	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
5	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
6	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02
17	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02	< 0.02

*处理后

在澳大利亚，氟脲杀的残留定义仅以氟脲杀表示。本试验中，在处理 2、3、4、5、6 或 17 周于任何动物的单个组织(肝、肾、皮下脂肪、肾脏脂肪)中均未检测到高于定量限(0.025mg/kg)的残留物。

确实，氟脲杀被称为抗虱产品，地昔尼尔被称作有着显著预防活性的抗丽蝇类产品。不过，尽管熟知杀虫剂的生物学性质，并且在该技术领域中也通常已知有时可以联合杀虫剂以拓宽其杀虫谱，但事先哪种组合对某种特殊的动物或疾病状态会起作用仍然不可预测。此外，哪种组合在何种制剂中实际上将会产生所需效果而不会导致不能接受的副作用仍尚不可知。是否两种显示完全不同作用方式的杀虫剂的组合将以有利方式相互影响或者甚至显示拮抗作用，这仍不能预见。杀虫剂是用来杀死昆虫的化合物，而昆虫是高度进化的生物体。杀虫剂被用于绵羊，绵羊更加是高度进化的动物。因此，完全不能预计不同作用方式的杀虫剂的组合将在昆虫和绵羊中实际产生的作用。总是存在杀虫剂组合可能毒性太强或者导致不能耐受的并发症的风险。由于这些原因，不同组合的结果便不是总能成功，本技术领域中也需更有效的制剂，以能够易于施用于动物并在延长时期中杀死寄生虫而又能被动物良好耐受。组合的药代动力学行为可能与单药产品的药代动力学行为完全不同。其残留性方面也一样。即使单药成分的

药代动力学行为已被完全熟知，但仍完全不能预测组合的行为表现。可能其中一种产品在羊毛中蓄积并于此滞留不可接受的时间期，而另一种产品可能滞留在一特定组织或器官中，或者两种产品均蓄积在特定组织中，并导致健康问题。由于在动物机体及未剪羊毛中的众多复杂的宿主-寄生虫-环境相互作用以及复杂的生物学和化学情况，所以，难以预测给定制剂对抗特定宿主中丽蝇类和虱的有效性。

因此，本发明的主要主题是点涂(spot-on)剂、浇泼剂或优选喷射剂(spray-on)形式的安全且良好耐受的局部制剂。其应同时极为有效地防治绵羊上的虱和丽蝇类，并于其后保护绵羊在延长时期内免受该寄生虫的再次侵染。本发明包括地昔尼尔、氟脲杀(活性成分)、适合将活性成分传播至整个皮肤上的载体以及确保有效和较长储存期的防腐剂。

至今为止，有效防治丽蝇类和虱是通过使用不同产品，并且有时使用不同的应用方法并处理次数。因此，本发明制剂的一个切实优点是：一次给药便可产生长期持续的对抗丽蝇类和虱的作用。这减轻了工作负荷、花费，同时动物所受压力显著减轻。

表述“局部制剂”应理解为指点涂剂、浇泼剂或者喷射剂形式的即可使用的溶液，其由预计直接应用于绵羊上相对较小面积、优选用于动物背部和臀部或者沿背臀线的数点的分散剂或悬浮乳剂组成。该制剂以约 0.5 至 1ml/kg、优选约 0.5ml/kg 的体积应用，总体积为 10 至 50ml/只动物、优选限制于最大量约 40ml。

地昔尼尔和氟脲杀的组合极其有效。因此，无需再向本发明的局部制剂中加入其他杀虫剂。因而，本发明的一个主要目的是提供一种用于防治哺乳动物上的昆虫害虫的组合产品，其包含杀虫有效量的氟脲杀和地昔尼尔以及合适的载体或稀释剂。特别优选用于同时防治绵羊(和山羊)上的虱侵染和预防绿蝇蛆病的局部制剂形式的组合，其包含杀虫有效量的两种活性成分氟脲杀和地昔尼尔中的每一种以及合适的载体或稀释剂。

依照本发明的局部制剂有利地为水包油或油包水悬浮乳剂，其包含两种活性成分氟脲杀和地昔尼尔以及合适的载体或稀释剂。

更特别地，本发明的局部制剂为浇泼剂、点涂剂或喷射剂，其由水性悬浮乳剂组成，该悬浮乳剂含有杀虫有效量的两种活性成分氟脲杀和地昔尼尔中的每一种，并且还含有至少表面活性剂、乳化剂、防腐剂、增效剂、抗氧化剂、油性组分、溶剂、增稠剂、中和剂以及任选地一种或多种选自着色剂和消沫剂的赋形剂。

在本发明的一项优选实施方案中，该发明制剂包含 0.05-2.5%(w/v)、优选 1.0-2.0%(w/v)、理想为约 1.5%(w/v)的氟脲杀和 4.0-6.0%(w/v)、优选 4.5-5.5%(w/v)、理想为约 5% (w/v)的地昔尼尔。

在本发明的另一项实施方案中，本发明制剂包含 0.15-10.0%(w/v)、优选 0.2-4.0%(w/v)、理想为约 0.25%(w/v)的表面活性剂。

优选实施方案的合适表面活性剂是实例包括但不限于阴离子、阳离子以及两性表面活性剂以及其组合及其衍生物。所述表面活性剂在化妆品和制药工业中被广泛用作溶剂。

合适的阳离子表面活性剂为碱性硬脂酸盐、特别是硬脂酸钠、硬脂酸钾或硬脂酸铵；硬脂酸钙、硬脂酸三乙醇胺盐；松香酸钠；烷基硫酸盐、特别是月桂基硫酸钠和十六烷基硫酸钠；十二烷基苯磺酸钠、二辛基磺化琥珀酸钠；脂肪酸、特别是那些衍生自椰子油的脂肪酸。

合适的阳离子表面活性剂为式 $N^+R_1R_2R_3R_4Y$ 的水溶性季铵盐，其中基团 R_1 至 R_4 为任选羟化的烃基， Y 为强酸的阴离子，如卤离子、硫酸以及磺酸阴离子；十六烷基三甲基溴化铵属于可用的阳离子表面活性剂式 $N^+R_1R_2R_3$ 的胺盐，其中基团 R_1 至 R_3 为任选羟化的烃基；盐酸十八烷胺也属于可用的阳离子表面活性剂。

合适的非离子表面活性剂为山梨糖醇酐酯，其任选被聚氧乙烯化，特别是聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 65、聚山梨醇酯 80、聚氧乙烯化烷基醚；聚氧丙基化脂肪醇，如聚氧丙烯-苯乙烯醚；聚乙二醇硬脂酸酯、蓖麻油的聚氧乙烯化衍生物、聚甘油酯、聚氧乙烯化脂肪醇、聚氧乙烯化脂肪酸、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物。

合适的两性表面活性剂为取代的甜菜碱的月桂基化合物；最优选为聚

山梨醇酯 20.

聚山梨醇酯通过使环氧乙烷(一种气体)与山梨糖醇酐酯(山梨醇的衍生物, 功能上与甘露醇相似的另一种糖醇)反应而制成。聚山梨醇酯 20 的同物异名有: 聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯 E432; 以及聚山梨醇酯 20 NF(CAS 号: 9005-64-5)和吐温 20。此产品为用以分散和乳化的非离子型表面活性剂。聚山梨醇酯 20 对于水包油乳剂如洗液、调节液以及润丝膏而言是不可或缺的。

在本发明的另一项实施方案中, 该发明制剂包含 0.01-0.30%(w/v)、优选 0.05-0.15%(w/v)、理想为约 0.08%(w/v)的乳化剂。

优选实施方案的合适乳化剂的实例包括但不限于非离子型表面活性剂, 例如聚氧乙基化蓖麻油、聚氧乙基化山梨糖醇酐单油酸酯、山梨糖醇酐单硬脂酸酯、甘油单硬脂酸酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、烷基酚聚乙二醇醚; 两性表面活性剂如 N-月桂基- β -亚氨基二丙酸二钠或卵磷脂; 阴离子表面活性剂如十二烷基硫酸钠、脂肪醇醚硫酸盐、单/二烷基聚乙二醇醚正磷酸酯的单乙醇胺盐; 阳离子表面活性剂如十六烷基三甲基氯化铵; 其组合和其衍生物。特别优选聚合物型乳化剂, 其为丙烯酸的共聚物, 经长链(C_{10-30})烷基丙烯酸酯修饰, 并与烯丙基季戊四醇交联。在此组化合物或聚合物型乳化剂中, 最优选为 pemulen。Pemulen 聚合物型乳化剂为丙烯酸的共聚物, 经长链(C_{10-30})烷基丙烯酸酯修饰, 并与烯丙基季戊四醇交联。Pemulen 聚合物型乳化剂可自不同渠道市售可得。

在本发明的另一项实施方案中, 该发明制剂包含 0.35-0.60%(w/v)、优选 0.40-0.50%(w/v)、理想为约 0.45%(w/v)的一种或多种防腐剂。

合适的防腐剂实例为苯甲酸、苯甲酸的钠盐或其他盐、羟苯甲酸烷基酯如羟苯甲酸丙酯和羟苯甲酸甲酯、丙酸的钠盐、钙盐和其他盐(丙酸盐)、山梨酸、山梨酸的钾、钙和其他盐(山梨酸盐)、焦碳酸二乙酯和甲基萘醌亚硫酸氢钠以及其组合。最优选的为羟苯甲酸烷基酯如羟苯甲酸丙酯和羟苯甲酸甲酯。

在本发明的另一项实施方案中, 该发明制剂包含 0.01-0.09%(w/v)、优

选 0.03-0.07%(w/v)、理想为约 0.05%(w/v)的增效剂。

一种合适的增效剂为 EDTA(乙二胺四乙酸)。EDTA(乙二胺四乙酸)为一种常用螯合剂和添加入食品、机体保健品以及家居产品的抗氧化剂。其以 EDTA 钙二钠盐、EDTA 四钠盐、二氢 EDTA 二钠盐出现。作为螯合剂，其可螯合产品中可能含有的痕量矿物质如铜、铁和镍。EDTA 可防止氧气导致变色及酸败。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 0.01-0.09%(w/v)、优选 0.03-0.07%(w/v)、理想为约 0.05%(w/v)的抗氧化剂。

优选的抗氧化剂为 BHT 抗氧化剂 CaO-3，其为丁化羟甲苯 2,6-二叔丁基对甲酚(DBPC) [CAS 号: 128-37-0]。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 5.0-20.0%(w/v)、优选 7.0-15.0%(w/v)、理想为约 10%(w/v)的油性成分。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 5.0-30.0%(w/v)、优选 10.0-25.0%(w/v)、理想为约 20%(w/v)的溶剂。

优选实施方案中合适溶剂的实例包括但不限于聚乙烯吡啶和二醇类，如丙二醇(PG)、聚乙二醇(PEG)、丁二醇(BG)和乙二醇(EG)、其组合以及其衍生物。所述的二醇类在化妆品业、制药和食品工业中被广泛用作溶剂。最优选的溶剂为丙二醇。

丙二醇 USP/EP 设计用于食品、药品、化妆品以及可能涉及通过皮肤消化或吸收的其他应用。丙二醇 USP/EP 经过检测并符合食品化学法药典(FCC)、美国药典(USP)、欧洲药典(EP)以及日本药典(JP)的要求。丙二醇 USP/EP 也遵从巴西药典(FB)的专论。丙二醇无色无味，对有机物质有着较广范围的溶解性，并可完全溶于水。其也是一种已知的抗微生物剂，并可有效地用作食品防腐剂。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 0-0.05%(w/v)、优选 0.2-0.4%(w/v)、理想为约 0.03%(w/v)的消沫剂。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 0-4.0%(w/v)、优选 1.0-3.0%(w/v)、理想为约 2.0%(w/v)的增稠剂。

以下增稠剂代表了本发明一项优选实施方案中的实例。适合水相的增稠剂实例包括天然或化学修饰的高弹性体，但不限于琼脂-琼脂、琼脂糖、琼脂胶、藻酸和其盐及衍生物、阿拉伯胶、羧甲基纤维素、角豆树胶、角叉菜胶、玉米糖浆、脱乙酰甲壳质、葡聚糖、吉兰胶(gellan gum)、(天然或合成)瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、印度胶、刺梧桐树胶、黄蓍树胶、高和低甲氧果胶、羟乙基纤维素、魔芋胶、刺槐豆胶、麦芽糖糊精、果胶、聚乙烯醇、海藻酸丙二醇酯、羧甲基纤维素钠、藻酸钠、罗望子胶、黄原胶、其组合及其衍生物。用于油相的合适增稠剂包括无机增稠剂如膨润土、胶态二氧化硅、单硬脂酸铝和有机增稠剂如甘油单酸酯例如 Myverol®、纤维素衍生物、聚乙烯醇及其共聚物、丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯以及 Aerosil®(Degussa, Technical Bulletin Pigments, No. 11 和 No. 49))。尽管使用术语“增稠剂”，但本发明的增稠剂也具有稳定和胶凝功能。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 0-0.05%(w/v)、优选 0.005-0.02%(w/v)、理想为约 0.01% (w/v)的着色剂。

合适的着色剂为氧化铁、氧化钛、普鲁士蓝、茜素染料、偶氮染料、酞菁染料等。最优选为亮猩红 4R CI 16255，也称为酸性红 41；食用红 8；猩红 4R；C.I.16255；或者 E-124 以及亮蓝 G-250。

在本发明的另一项实施方案中，该发明制剂包含 0-0.06%(w/v)、优选 0.01-0.05%(w/v)、理想为约 0.03%(w/v)的中和剂。

借助如下非限定性实施例，现在将对本发明作更详细的说明。

制剂实施例

成分	制剂 A	制剂 B	制剂 C
氟脲杀	1.50 %	1.50 %	1.50 %
地昔尼尔	5.00 %	5.00 %	5.00 %
赋形剂			
聚山梨醇酯 20	0.25 %	0.25 %	0.25 %
Pemulen®TR-2NF	0.11 %	0.112 %	0.08 %
羟苯甲酸丙酯	0.45 %	0.30 %	0.30 %

羟苯甲酸甲酯		0.15 %	1.15 %
二水合 EDTA 二钠 BP	0.05 %	0.05 %	0.05 %
BHT 抗氧化剂 CaO-3	0.05 %	0.05 %	0.05 %
黄原胶	2.80 %	0.04 %	
甘油三辛酸酯	10.0 %	10.00 %	10.00 %
丙二醇 USP	20.0 %	20.00 %	20.00 %
染料: 亮猩红®4R CI 16255 或亮蓝®	0.005 %	0.005 %	0.01 %
氢氧化钠	0.03 %	0.034 %	0.034 %
Myverol®18-92	0.03 %	2.80 %	2.00 %
水 适量	适量	适量	适量

该发明制剂可于四阶段制备。通过混合溶剂、防腐剂以及合适的乳化剂和水来制备凝胶相。然后将此混合物转移至主混合罐中。通过将甘油三酯油与抗氧化剂、防腐剂以及增稠剂/稳定剂混合以制备油相。在混合后,将油相转移至主混合罐中,在此处与凝胶相混合。通过合并增效剂、溶剂、表面活性剂以及活性成分和水以制备活性相。在获得没有块状物的悬浮液时,将该相研磨并加入至含有其他各相的主罐中。最后阶段是添加着色剂、调节 pH 值并用水调整至最终体积。

作为替代选择,如果表面活性剂的浓度较高,可以采用如下由五阶段组成的方法。

通过合并氟脲杀与溶剂、防腐剂、消沫剂和表面活性剂可制备氟脲杀悬浮液浓缩物。在混合后,使用合适的乳化剂调节粘度,并且如果必要,使用中和剂调节 pH 值。在后面的阶段中进一步稀释此悬浮液浓缩物。通过将地昔尼尔加入甘油三酯油、抗氧化剂、防腐剂和表面活性剂的预混物中以制备地昔尼尔半成品。然后在水、增效剂混合物中将氟脲杀半成品稀释至其最终浓度。然后进行悬浮乳剂混合。合并并混合溶剂、防腐剂、水以及乳化剂。再将地昔尼尔半成品和氟脲杀悬浮液浓缩物稀释液加入至此混合物中。在混合后,加入着色剂,使用中和剂调节最终产品的 pH 值,并使用乳化剂调整其粘度。

由此, 本发明制剂的制备包括:

- a) 通过混合合适的溶剂、防腐剂和乳化剂与水以制备凝胶相,
- b) 通过合并合适的甘油三酯油与抗氧化剂、防腐剂以及增稠剂和/或稳定剂以制备油相,
- c) 将所述凝胶相和所述油相转移至混合罐, 并匀化两相,
- d) 通过混合增效剂、溶剂、表面活性剂和活性成分与水并将混合物研磨直至获得无块状物质的悬浮液, 以制备活性相,
- e) 通过混合步骤(c)中的均化相、步骤(d)中的活性相以及着色剂以制备最终制剂,
- f) 调节 pH 值, 以及
- g) 使用水调整至最终体积。

制备实施例

1000 升批次的制备

以如下方法可以制备本发明制剂的 1000 升批次。

相 1: 将 160.00kg 丙二醇加入至干净的合适体积的罐中(250-400 升)。恒速搅拌丙二醇, 同时分少量加入 1.50kg 羟苯甲酸甲酯。将所得混合物再搅拌 20 分钟以使其完全溶解。然后加入 30 升水, 并将混合物再搅拌 5 分钟。然后将混合物转移至匀化器中(1400rpm 固定速度)。在搅拌时, 加入 1.12kg Pemulen® TR-2 NF, 并将混合物再搅拌约 10 分钟, 直至获得均一分布。然后将所得相 1 转移至干净的合适体积的罐中。

相 2: 将 100.00kg 预热的(40℃)甘油三辛酸酯、0.50kg 丁化羟甲苯抗氧化剂 CAO-3®以及 3.00kg 羟苯甲酸丙酯加入至干净的合适体积罐中, 并混合约 20 分钟。之后, 分少量加入 28.00kg 预融化(40℃)的 Myverol®18-92, 并将所得混合物搅拌约 30 分钟。然后将相 2 加至相 1, 并将混合物再搅拌 10 分钟。

阶段 3: 将 200 升水加入至干净的合适体积罐中。边搅拌, 边分少量向水中加入 0.50kg 二水合 EDTA 二钠 BP、40.00kg 丙二醇、2.50kg 聚山梨醇酯 20、50.00kg 地昔尼尔以及 15.00kg 氟脲杀。搅拌所得组合物, 直

至获得无块状物质的悬浮液。然后将该相通过合适的研磨机研磨，边搅拌边以中等进料速度灌至含有组合相 1 和相 2 的罐中。

最后的混合和调整：将 0.10kg 亮蓝染料加至组合相中，并加水至 1000 升标志处。搅拌混合物约 20 分钟，测量 pH 值，并如果必要，通过加入 10% 氢氧化钠水溶液调整至所需的 6.8-7.2 范围。在最后步骤中，加水至 1000 升标志处，并在送出前将终混物搅拌约 30 分钟。

生物学实施例(功效)

实施例 1：绵羊中对丽蝇类的功效试验

a) 防止绿蝇蛆症的预防性治疗

为评估对丽蝇类的功效，可进行大规模的现场评估。在这种情况下，仅在丽蝇类季节前或季节中使用本发明产品(以正常的标示剂量速率)对不同地理区域的大量绵羊进行处理。然后以规律间隔对绵羊进行检查以在发生绿蝇蛆症时检测到绿蝇蛆症。当累计绿蝇蛆症数目超过政府调控部门所设定的侵袭比率(strike rate)数时(例如畜群的 1 或 2%)，则认为该产品已经“失去防护性”。就是根据此数据来确定对于蝇蛆症的“保护期”。使用经注册的苍蝇敷料对发现被绿蝇蛆症侵袭的动物进行处理，以克服侵袭。

在一系列澳大利亚的现场试验中，使用本发明或用作阳性对照的目前注册的产品对 8650 只绵羊(在 11 个不同位点)进行处理。本发明在预防绿蝇蛆症中高度有效达 18-24 周。而且，丽蝇类群体的耐受性试验证实：该类苍蝇是代表性的见于澳大利亚的更加耐受有机磷酸酯(二嗪农)的群体，对氟脲杀具有某些交叉耐药性。每个所检测的群体均对本发明易感，这证实了本文先前所示的数据。

实施例 2：绵羊体虱功效试验(抗绵羊毛虱活性)

治疗性治疗

用于剂量确证功效试验的虱子可获自虱侵染绵羊的羊毛并将其人工施用于经处理的绵羊，或者可以选择直接使用供试产品处理虱侵染的绵羊。

在该剂量确证试验中，使用了五组虱侵染的绵羊，每组 6 只。其中三

组使用供试产品以所建议的最低剂量速率处理；一组使用本发明以所建议的“正常标示”剂量速率处理；一组不作处理以作为对照。令两组处理绵羊于处理前(即处理湿羊毛)或治疗后暴露于降雨(约 25mm)(以检测本发明对降雨的耐受性)。在试验过程中(至少 20 周但优选不超过 52 周)，每组绵羊均置于一隔离的畜圈或小围场中。在试验中预定的时间间隔进行虱子计数。

通过计算以确定处理的功效，并用以报道试验结果。在计算中所使用的的数据有：(1)每只试验绵羊的估算总虱数，以及(2)每组中的平均虱数。在处理组中，将估算的总虱数相加，并将该数除以该组中的绵羊数，以估算每组平均虱数。然后依照 Roulston 等(1968 年)的公式计算防治百分数，

$$\% \text{ 防治} = 100 \times \frac{1 - (T_a \times C_b)}{(T_b \times C_a)}$$

其中 T_b = 处理(试验开始)前处理组绵羊上所计数的平均虱数； T_a = 处理后处理组绵羊上所计数的平均虱数；以及 C_b = 在试验开始时对照组绵羊上所计数的平均虱数； C_a = 和 T_a 相同时间对照组绵羊上所计数的平均虱数。

通过单独监禁每只绵羊对总虱数进行估算。查找绵羊每侧的 20 片羊毛区域的虱子，每片羊毛区域长 10cm，沿绵羊侧面垂直向下。这 40 片羊毛平均分布于绵羊侧面，从肩部开始，至臀部结束。将羊毛分倒至皮肤水平，同时计数沿羊毛片长度所观察到的所有活虱(成虫和未成虫)，记录于每一片羊毛中所看到的虱数。

通常在处理绵羊前对未处理对照组进行评估，以避免操作设备和估算人员的化学污染。

功效(%)*处理后周数

处理	7 周*	12 周	20 周	30 周	41 周
最低剂量	85.4	99.2	100	100	100
正常剂量	92.7	99.5	100	100	100
处理前降雨	93.2	99.3	100	废弃组	
处理后降雨	96.9	98.9	100		

如前所讨论, 本发明是杀虱组分是氟脲杀。氟脲杀的杀虫作用是干扰壳多糖合成和/或沉积所致。壳多糖合成失败可中止幼年虱子的蜕皮过程, 最终导致昆虫死亡。但是, 由于其作用方式, 仅未成年阶段的寄生虫被该处理杀灭。因此重要的是, 在所述试验中于 12 周在处理绵羊上所检测到的所有虱子都是成虫。没有观察到幼虫。

当于剪毛后以最低剂量应用喷射剂形式的本发明时, 本发明显示对叮扰绵羊的虱子(绵羊毛虱)具有非常高的功效。处理前或处理后降雨对功效没有负性影响。

在评估产品如本发明产品中, 也完成了大规模的现场评估。将虱子侵染的绵羊群(每群约 1000 只绵羊)用供试产品以所建议的正常剂量速率进行处理, 然后在处理后以规律间隔检查(如上所述)代表组的绵羊, 以确定功效。该试验应该进行至少 20 周。

使用 3000 只美利奴绵羊于三个商业农场进行了试验。供试产品对叮扰绵羊的虱群的高功效得到了确证。

功效(%)*处理后周数

位置	6 周*	12 周	20 周	23 周
1	98.5	99.9	99.98	100
2	99.8	99.98	100	NE
3	98.5	99.8	99.97	100
平均	98.9	99.9	100	100

NE=未评估

5-6 个月治疗中的现场评估所显示的 100%功效证实了该产品适合于成功地防治虱子侵染。