



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** К ПАТЕНТУ

(21) 96000386

(22) 06.10.93

(31) 92309173.0

(32) 08.10.92

(33) EP

(46) 24.11.99, Бюл. №3 (15)

(86) РСТ/EP 93/02770 (06.10.93)

(72) Дейвид Джон Уэдлок (GB), Герхард Де Линд Ван Вейнгарден (NL)

(71) (73) Шелл Интернэшнл Рисерч Маатсхаппий Б.В. (NL)

(56) EP 0240904, 1987. EP 0501798, 1992. WO 89/00079, 1989. DD 239710, 1986. DE 3333872, 1985. FR 2545325, 1984. JP 62-33108, 1987. Обзорная информация «Гранулированные препараты химических средств защиты растений: ассортимент и способ получения. - М.: НИИТЭХИМ, 1985, с. 32.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТВЕРДОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ЗАЩИТЫ КУЛЬТУРНЫХ РАСТЕНИЙ И ТВЕРДЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЗАЩИТЫ КУЛЬТУРНЫХ РАСТЕНИЙ

(57) Изобретение относится к способу получения твердой композиции агента для защиты культурных растений в виде порошков, гранул или таблеток. Он заключается в экструзии активного ингредиента с термопластичным полимером, отличается тем, что в качестве термопластичного полимера используют поливинилпирролидон и процесс ведут в соответствии с температурой плавления или градуированным температурным профилем таким образом, чтобы экструдат на выходе из цилиндра экструдера имел температуру 50-200°C с последующим охлаждением экструдата до состояния ломкости температуры 5-25°C и измельчением до порошка. Описывается твердая композиция агента для защиты культурных растений, полученная вышеуказанным способом, отличающаяся тем, что содержит 0,1- 41 мас.% активного ингредиента. Технический эффект заключается в том, что получен такой быстро диспергирующийся твердый препарат для защиты культурных растений, который имел бы более высокие эксплуатационные характеристики и более высокую биологическую активность, чем обычные стандартные формы. 2 с, и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.

Настоящее изобретение относится к способу получения твердых препаратов для защиты сельскохозяйственных культур, например, в виде порошков, гранул или таблеток.

Средства для защиты культурных растений могут быть получены в виде твердых или жидких препаратов, а в частности, в виде концентратов, удобных для эксплуатации и транспортировки, и разводимых водой непосредственно перед их использованием. В такие препараты часто вводят поверхностно-активное вещество, которое облегчает их разведение.

Жидкие препараты, полученные в виде эмульгируемых концентратов, содержат очень высокие концентрации органического растворителя (часто до 80%) и этот факт дает

все больше оснований для критического исследования влияния этих концентратов на окружающую среду. Концентраты эмульсий имеют более высокое содержание воды, но они также содержат органические растворители. Концентраты суспензий (т.е. другая жидкая форма на водной основе) часто являются слишком вязкими препаратами, что создает определенные проблемы в их эксплуатации и приводит к потере активного ингредиента из-за его неполного высвобождения из упаковки.

Твердые препараты также имеют ряд недостатков; причем общим недостатком всех гранул и порошков является трудность их точной дозировки. Другим и более важным недостатком является тот факт, что твердые препараты могут быть пылевидными, в результате чего возникает риск вдыхания этих составов изготовителями или пользователями. В частности, таблетки не пользуются широким применением из-за их медленного растворения. Кроме того, было установлено, что твердые препараты обладают, в основном, более низкой биологической активностью, чем жидкие препараты. При использовании твердых форм *in situ*, т.е. непосредственно на полях, фермеры также сталкиваются с проблемой размешивания этих препаратов, и поскольку такие формы обычно не диспергируются сразу, то это может приводить к засорению устройств для опрыскивания, а также к неадекватному нанесению активного ингредиента на обрабатываемую культуру.

Таким образом, необходимо разработать такой быстро диспергирующийся твердый препарат для защиты культурных растений, который имел бы более высокие эксплуатационные характеристики и более высокую биологическую активность, чем обычные стандартные формы, причем указанный препарат должен удовлетворять требованиям охраны окружающей среды и представлять собой эффективный продукт, удобный для использования непосредственно на полях ферм.

Было обнаружено согласно изобретению, что твердый препарат, полученный путем совместной экструзии активного ингредиента с поливинилпирролидоном с последующим охлаждением и размалыванием экструдата, имеет исключительно высокую скорость диспергирования в воде и при этом обеспечивает полное сохранение биологической активности ингредиента, используемого для защиты культурных растений. Кроме того, для большего удобства гранулированный продукт может быть спрессован в форме таблеток, либо он может быть агломерирован с образованием гранулированной массы с более крупными гранулами.

В фармацевтической промышленности поливинилпирролидон (PVP) широко используется в качестве связующего средства или носителя для фармацевтически активных ингредиентов, особенно для облегчения растворения умеренно растворимых активных материалов. При использовании PVP в качестве матрицы для твердых растворов традиционный метод получения препаратов предусматривает выпаривание растворителя, а именно, активный компонент и PVP растворяют вместе в соответствующем органическом растворителе, а затем этот растворитель выпаривают с получением твердой аморфной формы. Стадия сушки и выпаривания (во избежание загрязнения окружающей среды) растворителя являются трудоемкими и дорогостоящими процедурами.

Использование PVP в промышленности, изготавливающей средства для защиты сельскохозяйственных растений, малоэффективно, поскольку проблемы диспергирования препаратов были решены путем использования поверхностно-активных / эмульгирующих агентов.

Кроме того, существует некоторое предубеждение против использования PVP при высоких температурах, которые имеют место в условиях экструзии. В работе, опубликованной в *Technical Bulletin 2550-006 of GAF (Great Britain) Limited* (в настоящее время известный как *ISP Europe Ltd*) и озаглавленной "*PVP Polyvinylpyrrolidone-physical, chemical, physiological and functional properties*", указывается, что при работе с PVP следует избегать слишком высоких температур.

В книге Robinson, Sullivan и Borzelleca, озаглавленной "PVP-A Critical Review of the Kinetics and Toxicology of Polyvinylpyrrolidone (Povidone), также сообщается:

"В обычных условиях PVP является стабильным как в твердом виде, так и в растворе. Твердый PVP выдерживает нагревание при 100°C в течение 16 часов в атмосфере воздуха, но при 15°C он темнеет и теряет свою растворимость".

Использование PVP и родственных полимеров как термопластических носителей для изготовления лекарственных средств было исключено из-за их явной тенденции к разложению.

В патенте США 4801460 предлагается использовать специфические формы PVP в литьевом формовании или экструзии с фармацевтическим активным ингредиентом, однако, в связи с этим, делается предупреждение о необходимости осуществлять плавление или размягчение при температурах ниже определенных температур во избежание возможного термического и/или окислительного разложения полимера; при этом указывается, что температуры экструзии должны быть ниже 130°C. Способ, раскрываемый в указанном изобретении, также требует, чтобы формование или экструзия с последующим прессованием осуществлялись при температуре от 50 до 180°C, а полученные этим способом препараты представляют собой таблетки с пролонгированным высвобождением активного ингредиента. Указанные препараты действительно обеспечивают медленное высвобождение активного ингредиента и, как видно из примеров, минимальное время для полного высвобождения активного ингредиента из таблетки, полученной путем экструзии, составляет 16 минут, а максимальное время составляет 8 часов. Однако, такой тип твердого препарата абсолютно неприемлем для использования в целях защиты сельскохозяйственных культур, где после растворения водой требуется (и предпочтительно) быстрое диспергирование. В патенте США 4801460 вкратце указывается, что процесс экструзии может быть также адаптирован и для получения препаратов с быстрым высвобождением активного ингредиента; однако, в указанной работе рассматривается лишь возможность изменения типа и количества сомономеров, используемых для получения поливинилпирролидинового полимера (столбец 5, строки 22-25), и не приводится каких-либо конкретных примеров таких "буккальных" форм. Авторы настоящей заявки считают, что при осуществлении экструзии из сухого расплава и последующего формования при повышенных температурах смеси на основе PVP могут быть получены таблетки лишь с пролонгированным высвобождением активных ингредиентов.

Согласно изобретению неожиданно обнаружено, что с использованием способа изобретения может быть получен твердый препарат, из которого активный ингредиент полностью высвобождается менее чем за 1 минуту. Кроме того, было установлено, что активность твердого препарата, полученного указанным способом, превышает активность препарата, полученного способом, предусматривающим выпаривание растворителя, и не уступает активности стандартных коммерческих эмульгируемых концентратов, содержащих тот же самый активный ингредиент.

В соответствии с этим настоящее изобретение относится к способу получения твердого препарата, содержащего средство для защиты культурных растений, который заключается в том, что активный ингредиент совместно экструдуют с поливинилпирролидоном (PVP), после чего экструдат охлаждают до тех пор, пока он не станет ломким, а затем размалывают.

Процесс размалывания состоит из первичного крупного дробления, последующего измельчения и превращения в порошок, содержащий мельчайшие гранулы экструдата. По желанию, измельченный экструдат, полученный способом согласно настоящему изобретению, может быть спрессован (без нагревания) в таблетки или агломерирован с образованием более крупных гранул, которые при этом не теряют своей способности к быстрому диспергированию. Если необходимо, то перед таблетированием или агломерацией размолотый экструдат может быть смешан с инертными технологическими

добавками, такими как поверхностно-активные диспергенты или смачивающие агенты, наполнители и т.п.

Охлаждение экструдата должно проводиться сразу после процесса экструзии и может быть осуществлено любым стандартным способом. При этом было установлено, что экструдат целесообразно пропускать через роллерное устройство, которое охлаждается, например, холодной водой или необязательно холодной смесью воды и антифриза. Предпочтительно, если экструдат охлаждают быстро до температуры порядка от 5 до 25°C, а особенно, от 10 до 15°C. Если необходимо, то экструдат может быть выведен из роллера, например, путем соскабливания или отслаивания и направлен непосредственно в размалывающую установку, например в валковую мельницу, или, предпочтительно, в молотковую мельницу. Используя агрегат, объединяющий охлаждающее роллерное устройство и валковую мельницу, можно осуществлять операции охлаждения и размалывания в одной части установки.

После размалывания экструдат предпочтительно классифицировать или фракционировать по размерам частиц для того, чтобы получить частицы с размером, оптимальным для последующего использования или обработки. Частицы с нежелательным размером могут быть возвращены на повторную стадию экструзии, а частицы слишком большого размера могут быть возвращены на повторную стадию размалывания.

Для размалывания используют установку, позволяющую достигать гранулированную консистенцию экструдата с частицами, имеющими диаметр, например, порядка 250 микрон. Твердая композиция, полученная описанным способом, имеет низкое содержание пыли, образующейся после просеивания через сито, а поэтому каких-либо проблем, связанных с эксплуатацией этого продукта или его потерями, в данном случае не возникает.

Для самой экструзии может быть использован любой подходящий экструдер. Обычно, экструдер состоит из цилиндрического барабана, в котором материал нагревается и через который он продвигается с помощью, по крайней мере, одного шнека. Таким образом, в барабане при повышенной температуре осуществляют следующие действия: сдвиговую деформацию, истирание и перемешивание. Таким образом, активный ингредиент и PVP перемешивается на молекулярном уровне и при соответствующей комбинации подаваемого извне тепла и внутреннего сдвигового усилия, повышающего внутреннюю температуру внутри смеси, образуется твердый раствор активного ингредиента в PVP.

Подходящим устройством для экструзии является двухшнековый экструдер с со-вращением, например, экструдер, который обычно используют в фармацевтической и пищевой промышленности, а также в производстве полимеров. В основном, экструзию осуществляют в двухшнековом экструдере с барабаном, имеющим охлаждающую питающую зону и, по крайней мере, одну зону расплава. В случае двух или нескольких зон расплава каждая из этих зон имеет разную температуру в соответствии с градуированным температурным профилем. Температура плавления или температурный профиль являются хорошо подобранными, если экструдат после выхода из цилиндра экструдера имеет температуру от 50 до 200°C, например от 150 до 200°C, а предпочтительно от 80 до 200°C. В барабане экструдера может присутствовать несколько зон, например от 4 до 91 при этом каждая из них имеет определенную температуру, образующуюся в результате комбинации внешнего электрического нагрева барабана, внутренних сдвиговых усилий, и, если необходимо, охлаждения водой. Температура смеси материалов, находящихся внутри барабана экструдера, часто значительно превышает температуру, подаваемую на барабан (из-за теплоты, генерируемой внутренними сдвиговыми усилиями); а поэтому для поддержания определенной температуры в каждой зоне может потребоваться внешнее охлаждение (например, водой), а также нагревание. Для облегчения последующей обработки экструдата в экструдер

может быть введена также экструзионная пресс- форма, однако, фактически, в ней нет необходимости, и если, например, также используется охлаждающий валик или агрегат, состоящий из охлаждающего валика и мельницы, то предпочтительно, чтобы указанная пресс-форма отсутствовала в экструдере. Кроме того, если необходимо, то в экструдер может быть введена отдельная секция для предварительного размешивания.

При соответствующем выборе оборудования для осуществления способа настоящего изобретения процесс получения нужных препаратов может быть осуществлен непрерывно, а следовательно, и в промышленном масштабе, что весьма предпочтительно.

В способе согласно настоящему изобретению для изготовления препаратов может быть использован любой агент для защиты культурных растений, которые растворяется в PVP с образованием твердого раствора и не подвергается химическому разложению в процессе экструзии. При этом для работы при температурах, совместимых с температурами плавления активного ингредиента и PVP, необходимо соответствующим образом адаптировать температурный профиль процесса экструзии. Предпочтительно, если экструзию осуществляют при температуре плавления активного ингредиента/ PVP-смеси или, что предпочтительно, при температуре, превышающей указанную точку плавления. Кроме того, количество используемого активного ингредиента зависит от степени его растворимости в PVP. При получении твердого препарата способом настоящего изобретения допускается превышение границы растворимости активного ингредиента, однако необходимо иметь в виду, что в этом случае могут быть ухудшены диспергируемость и биологические характеристики. Каждому специалисту ясно, что оптимизация рабочей температуры и соотношений компонентов может быть осуществлена для каждого активного ингредиента путем рутинного экспериментирования. В соответствии с этим может быть использован активный ингредиент, имеющий температуру плавления в диапазоне от 60 до 200°C.

Конкретными активными ингредиентами, подходящими для использования в способе согласно настоящему изобретению, являются: инсектициды, включая пиретроиды, например, 5-бензил-3-фурилметил (E)-(1R)-цис-2,2-диметил-3-(2-оксотиолан-3-илиденеметил)циклопропан- карбоксилат; перметрин (3-феноксibenзил (1RS) -цис-транс-3- (2, 2- дихлоровинил) -2,2-диметилциклопропанкарбоксилат); фенпропатрин ((RS) - α - циано - 3 - феноксibenзил - 2, 2, 3, 3 - тетраметилциклопропанкарбоксилат); эсфенвалерат ((S) - α - циано-3-феноксibenзил- (S) -2 (4-хлорфенил) -3- метилбутират); фенвалерат ((RS) - α -циано-3-феноксibenзил(RS)-2-(4-хлорофенил)-3-метилбутират); цифлутрин ((RS) - α -циано-4-фторо-3-феноксibenзил(1RS)-цис-транс-3-(2,2-дихлоровинил)-2,2- диметилциклопропанкарбоксилат); бета-цифлутрин (реакционная смесь, содержащая две энантиомерные пары приблизительно в соотношении 1:2, (S) - α -циано- 4-фторо-3-феноксibenзил-(1R)-цис-3-(2,2-дихлоровинил) -2,2- диметилциклопропанкарбоксилата и (R) - α -циано-4-фторо-3-феноксibenзил (1S) -цис-3-(2, 2-дихлоровинил)- 2,2-диметилциклопропанкарбоксилата с (S) - α - циано-4-фторо-3-феноксibenзил(1R)-транс-3-(2,2-дихлоровинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилатом и (R) - α - циано-4-фторо-3- феноксibenзил (1S) -транс-3- (2,2-дихлоровинил) -2,2- диметилциклопропанкарбоксилатом); лямбда-цигалотрин (реакционный продукт, содержащий равные количества (S) - α - циано-3-феноксibenзил(Z)- (1R)-цис-3-(2-хлоро-3,3,3-трифторопропенил) - 2,2 - диметилциклопропанкарбоксилата и (R) - α - циано-3-феноксibenзил (Z) - (1S) -цис-3- (2-хлоро-3, 3, 3-трифторопропенил) -2, 2- диметилциклопропанкарбоксилата); цигалотрин ((RS) - α - циано-3-феноксibenзил(Z)- (1RS)-цис- 3- (2 -хлоро-3, 3, 3 -трифторопропенил) -2, 2- диметилциклопропанкарбоксилат); дельтаметрин ((S) - α - циано-3-феноксibenзил (1R) - цис-3- (2,2-дибромовинил) -2 ,2- диметилциклопропанкарбоксилат); циперметрин ((RS) - α - циано-3-феноксibenзил (1RS) -цис-транс-3- (2,2-дихлоровинил) - 1,1- диметилциклопропанкарбоксилат); и альфа-циперметрин (рацемат, содержащий (S)- α -циано-3-феноксibenзил(1R)-цис-3-(2,2-дихлоровинил) - 2, 2-

диметилциклопропанкарбоксилат и (R) - α -циано- 3-феноксibenзил (1 S) - цис-3- (2, 2-дихлоровинил) -2 ,2-диметилциклопропанкарбоксилат); органофосфаты, например, хлорфенвинфос (2-хлоро-1-(2,4-дихлорофенил) винилдиэтилфосфат); мевинфос (метил-3-диметоксифосфиноилокси) бут-2-еноат) и тетрахлорвинфос ((Z)-2-хлоро-1-(2, 4 ,5-трихлорофенил) винилдиметилфосфат); оксид фенбутатина (бис [трис (2-метил-2-фенилпропил)тин]оксид); флуфеноксурон (1-[4-(2-хлоро- α,α,α -трифторо-п-толулокси)-2-фторофенил]-3-(2,6-дифторобензоил) мочевины) и триазамат (этил (3-трет-бутил-1 -диметилкарбамоил- 1H-1,2,4-триазол-5- илтио) -ацетат), гербициды, включая флампроп-М (N-бензоил-N-(3-хлоро-4-фторофенил)-D-аланин), его изопропиловый сложный эфир (изопропил N -бензоил-N- (3-хлоро-4- фторофенил) - D-аланинаты), метиловый сложный эфир (метил N-бензоил-N- (3-хлоро-4-фторофенил) -D-аланинаты); и цианазин (2-(4-хлоро-6-этиламино-1,3,5-триазин-2-иламино)-2-метилпропио нитрил); и фунгициды, включая трифторин (N,N'- [пиперазин- 1,4- диилбис [(трихлорометил) метилен]диформамид); алдиморф и диметоморф ((4-3-(4-хлорофенил)-3-(3,4-ди-метоксифенил)акрилоил] морфолин) (отношение Z к E обычно составляет 4:1)).

Из класса пиретроидов для получения препаратов с PVP путем экструзии может быть использован, в частности, альфа-циперметрин. Процентное содержание α -циперметрина, как активного ингредиента в твердом препарате, может составлять от 0,1 до 40% мас., а предпочтительно от 30 до 35%, мас.

Активный ингредиент может быть использован в твердой или в жидкой форме. В случае, если он используется в жидкой форме, то его дозированную подачу в экструдер осуществляют через входное отверстие для жидкостей.

PVP является хорошо известным коммерческим продуктом, изготавливаемым в различных видах, например, таких, как продукты компаний BASF и ISP. Водорастворимый полимер и его препараты описаны среди прочих в Merck Index, 11-ое издание, Monograph 7700. В целях настоящего изобретения могут быть использованы любые подходящие PVP в любых формах без ограничений. Однако желательно, чтобы их показатель Fikentscher K (см. патент США 2706701 или Cellulose-Chemie 13 (1932), стр. 58-64 и 71--64) составлял порядка 10-100, что соответствует молекулярной массе 5000-700000. Предпочтительные PVP-полимеры имеют показатель K = 20-40, а в частности, 25-35. Указанный полимер является предпочтительно гомополимером, состоящим из винилпирролидиноновых мономеров; однако, может быть использована и сополимер, при условии, что, по крайней мере, 50 или более полимерных единиц являются винилпирролидиноновыми мономерами.

PVP может быть изготовлен любым стандартным способом, например, путем полимеризации, инициированной перекисью водорода или органической перекисью в соответствующем растворителе, таком как вода или подходящий органический растворитель.

Разумеется, PVP должен расплавляться при рабочей температуре экструдера, а поэтому может оказаться необходимым выбирать совместимый PVP, исходя из точки плавления активного ингредиента и необходимой температуры экструзии. Например, было установлено, что для экструзии с использованием альфа-циперметрина в качестве активного ингредиента, наиболее подходящим PVP является "Agrimer 30", поставляемый фирмой ISP. "Agrimer 30" имеет показатель K, равный 30. Этот PVP имеет температуру стеклования от 156 до 157°C (при смешивании с альфа-циперметрином, который имеет температуру плавления 77°C, в основном температура стеклования смеси составляет порядка 146°C). Подходящая температура экструзии или температурный профиль для этих смесей должны быть такими, чтобы расплавленный экструдат имел температуру выше 77°C, а предпочтительно выше 110°C (как было определено путем рутинного экспериментирования). Указанные смеси были удовлетворительно экструдированы при температуре до 185°C.

PVP, полученный путем полимеризации к воде, часто имеет повышенное содержание воды (порядка 5мас.%). PVP, полученный другими способами, может также поглощать воду из атмосферы благодаря своей гигроскопической природе. Хотя в способе, описанном в патенте США 4801460, требуется использование NVP (другой акроним PVP), содержание воды в котором не превышает 3,5мас.%, поскольку "более высокое содержание воды является нежелательным из-за того, что выпаривание воды после выхода экструдата полимера/активного соединения из головки экструдера приводит к получению пористых отформованных изделий или даже к продуцированию изделий, имеющих трещины на своей поверхности, однако для обработки экструдата, необходимой в соответствии со способом настоящего изобретения, содержание воды в PVP не является критическим. В том случае, если используется PVP, имеющий содержание воды больше, чем, например, 3,5мас.%, то желательно, чтобы экструдат имел низкое остаточное содержание воды; причем еще одна отличительная особенность и преимущество настоящего изобретения заключается в том, что в процессе экструзии водяной пар выводится под вакуумом, например, с помощью вакуумного насоса. Таким образом, предпочтительно, чтобы используемый экструдер имел одно или несколько отводных отверстий для удаления влаги, соединенных с отводным поршневым устройством для предотвращения потери твердых материалов, уходящих через указанное отводное отверстие; а также вакуумный насос для удаления водяных паров.

Если необходимо, то вместе с активным ингредиентом и PVP могут быть экструдированы и другие компоненты. Такими компонентами могут быть, например, дополнительные активные ингредиенты или технологические добавки, такие как стандартные пластификаторы, например, мочевины, глицерин или N-метил-2-пирролидон. Выбор любых дополнительных компонентов зависит от конечной цели использования данной композиции и/или от основных ингредиентов экструзии. Так, например, для экструзии альфа-циперметринового технического материала, который представляет собой рацемическую смесь двух цис-2-изомеров, экструзионный материал должен быть слегка подкислен для предупреждения эимеризации или инверсии цис-2-изомеров в цис-1 -- изомеры. В соответствии с этим в ингредиенты для экструзии может быть включена органическая кислота в количестве от 0,5 до 0,9мас.%, например, бензойная кислота или, предпочтительно, толуолсульфоновая кислота; при этом хорошие результаты могут быть получены также при введении водорастворимых солей, таких как бисульфат калия или сульфат натрия, из них особенно предпочтительным является бисульфат калия. Ингредиенты для экструзии могут быть добавлены в экструдер как отдельно, так и в смеси друг с другом. При этом для подачи в экструдер предпочтительно использовать смесь или комбинацию ингредиентов.

Для иллюстрации настоящего изобретения ниже приводятся примеры. FASTAC означает зарегистрированный товарный знак для альфа-циперметрина и, в частности, представляет собой рацемат, состоящий из (S) - α -циано-3-феноксипензил (1R) - цис-3-(2,2-дихлорвинил) -2,2-диметилциклопропанкарбоксилата и (R)- α -циано-3-феноксипензил (1S) - цис-3-(2,2-дихлорвинил) -2,2-диметилциклопропанкарбоксилата; "мас.%" означает процентное содержание по массе. TORQUE означает зарегистрированный товарный знак для окиси фенбутатина, а CASCADE означает зарегистрированный товарный знак для флуфеносурина.

Пример 1.

Смесь нижеуказанных измельченных в порошок материалов перемешивали с использованием конического смесителя:

мас.% FASTAC (технический материал, поставляемый компанией

Shell International Chemical Company)

33,0

Поливинилпирролидон (PVP), Agrimer

поставляемый фирмой ISP (Europe) Ltd

30,

66,5

5 кг образца смешанного материала вводили в двухшнековый экструдер ARV MP2030 с со-вращением (длина/диаметр = 25:1). Для подачи в экструдер использовали объемный дозатор (К-трон Т-20) со смесительной загрузочной воронкой. Цилиндр экструдера, который нагревался электрически и охлаждался водой, был подсоединен к вакуумному насосу через выводное отверстие, используемое в случае герметизации расплава. Температуры зон плавления (всего 9) в цилиндре составляли 25-175°C (от начала и до конца цилиндра).

Вакуум подавали после герметизации расплава в целях удаления водяных паров, которые образовывались в цилиндре из-за содержания остаточной влаги в PVP. Шнеки экструдера были конструированы таким образом, что за секцией лопастного сдвига/перемешивания располагалась секция конвейерного транспорта. В результате экструдат перемещался к выходу из цилиндра и экструдировался без экструзионной пресс-формы. Температуру экструдата постоянно контролировали. Было осуществлено несколько экструзий, при этом температура экструдата составляла порядка 80-181° С.

В каждой экспериментальной серии экструдат, который представлял собой вязкий термопластический расплав, подавали непосредственно в охлаждающее (водой при 4°C) валковое устройство. В результате экструдат быстро охлаждался и становился хрупким стеклообразным материалом, который затем удаляли в виде крошки путем вращения палочками близ поверхности более крупного из двух охлаждающих валков. После этого раскрошенный материал размалывали на молотковой мельнице и просеивали через сито с получением размера частиц приблизительно 250 микрон. Полученные гранулы смешивали с обычным инертным наполнителем для изготовления таблеток и спрессовывали в таблетки на таблетировочной машине. При нагревании до нормальной температуры плавления FASTAC в экструдате не обнаруживали заметных кристаллов FASTAC, что было подтверждено с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (Perkin-Elmer DSC7).

С использованием ранцевого опрыскивателя Hardy RY 15 при степени разведения, соответствующей нормальной полевой концентрации, было установлено, что твердые растворы FASTAC-PVP, полученные в предварительной (до прессования в таблетки) гранулированной форме и просеянные через сито с получением гранул размером приблизительно до 250-500 микрон, а также в форме спрессованных таблеток, способны высвобождать более чем 80мас.% активного ингредиента за менее чем 1 минуту.

Пример 2.

С использованием личинок совки хлопковой *Spodoptera littoralis* было проведено сравнение биологических активностей двух твердых растворов FASTAC-PVP и коммерческого эмульгируемого концентрата FASTAC.

FASTAC-препарат А получали путем экструзии из горячего расплава с последующим размалыванием в мельнице, как описано в примере 1, в результате чего получали гранулированный препарат:

FASTAC, технический материал	333 г
Поливинилпирролидон,	
Agrimer	30 662 г
Бензойная кислота	5 г

FASTAC-препарат В получали путем растворения технического материала FASTAC и PVP в смеси 80/20 по массе) дихлорметана и метанола с последующим удалением растворителя под вакуумом:

FASTAC, технический материал	333 г
Поливинилпирролидон,	
Agrimer	30 666 г
Ортофосфорная кислота	1 г

FASTAC-препарат С представлял собой 100 г/л коммерческого эмульгируемого концентрата.

Для оценки активностей указанных препаратов в лаборатории, но при дозах, которые более соответствуют полевым условиям, проводили биологический анализ, где испытуемых насекомых через определенные промежутки времени подвергали воздействию осушенных отложений опрыскиваний.

Каждый препарат промывали водопроводной водой и полученные растворы наносили в дозах 40, 20 и 10 г активного ингредиента на гектар (г а.и./га) с использованием опрыскивателя при норме подачи 375 л/га. При этом отдельной обработке подвергали внутреннюю поверхность верхней и нижней частей чашек Петри диаметром 9,0 см. После того, как отложения опрыскиваний высыхали, в более глубокую половину чашки Петри вводила личинки *S.littoralis* на 4 возрастной стадии, после чего чашки закрывали крышечкой. Таким образом, обеспечивалась обработка всех поверхностей, с которыми могут контактировать личинки. После 12,5-минутного периода выдерживания отдельные группы личинок переносили на необработанные пластиковые чашки Петри (9,0 см), в которые в качестве подкормки были добавлены диски китайской капусты. Через 24 часа подсчитывали процент гибели личинок. Затем тесты повторяли и вычисляли средние значения.

Результаты представлены в таблице 1.

Следует отметить, что препарат А обнаруживал очень хорошее и очень быстрое диспергирование после добавления воды. Препарат В, вследствие своей более густой консистенции, образующейся после выпаривания растворителя, требовал, соответственно, более длительного времени для диспергирования.

Как можно видеть из таблицы, все препараты дают наилучший результат при самых высоких концентрациях активного ингредиента (а.и.), однако, при более низких концентрациях а.и. препарат В дает худший результат. Препарат А, т.е. экструдированный FASTAC-PVP-препарат дает хороший эффект, в основном, аналогичный эффекту, полученному с использованием коммерческого FASTAC-препарата, изготовленного на основе органического растворителя; но при этом указанный препарат А не требует использования нежелательных растворителей ни в процессе его изготовления, ни в качестве ингредиентов.

Аналогичные биологические исследования показали эффективность вышеуказанных препаратов против *Psylla rugicola*, поражающих грушевые деревья.

Пример 3

ПВП-препараты TORQUE, CASCADE и смесей TORQUE и CASCADE были получены путем экструзии из горячего расплава с последующим охлаждением до температуры 5-25°C и измельчением, как описано в примере 1, за исключением того, что все зоны нагрева экструдера имели температуру 120°C, а пропускная способность экструдера составляла 5 кг/час. Экструдированные таким образом конкретные композиции имели следующий состав:

1) TORQUE	410 г
Эмпикол IZ N-Метилпирролидон	50 г
Поливинилпирролидон К 30 дост. кол-во	50 г
Е) TORQUE	1 кг
CASCADE	350 г
Эмпикол IZ	38 г
Бисульфат натрия	50 г
N-метилпирролидон	10 г
Поливинилпирролидон К 30 дост. кол-во	50 г
Ф) CASCADE	1 кг
Эмпикол IZ	400 г

Толуолсульфоновая кислота	50 г
N-метилпирролидон	10 г
Поливинилпирролидон дост. кол-во	50 г
	1 кг

Каждую из вышеуказанных композиций оценивали на акарицидную активность против вредителя фасоли обыкновенной двупятнистого паутиного клеща *Tetranychus urticae* путем нанесения препарата в различных разведениях посредством опрыскивания. Затем через 15 или 19 дней после обработки (ДПО) оценивали процент повреждения растений. Результаты этих оценок представлены в нижеследующей таблице 2.

Аналогичные биологические оценки продемонстрировали эффективность вышеуказанных препаратов против вредителя яблонь красного плодового клеща *Panonychus ulmi*.

Пример 4

ПВП-препарат диметоморфа, содержащий 25мас.% активного ингредиента и 75%, ПВП, получали путем экструзии из горячего расплава с последующим охлаждением до состояния ломкости и измельчением, как описано в примере 1, за исключением того, что температура экструдера была установлена на 165°C. Препарат обнаруживал совсем незначительный уровень разложения активного ингредиента и обладал фунгицидной активностью, сравнимой с активностью стандартных препаратов диметоморфа, выпускаемых промышленностью в виде диспергируемых концентратов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения твердого препарата для защиты культурных растений путем экструзии активного ингредиента с термопластичным полимером, **отличающийся тем, что** в качестве термопластичного полимера используют поливинилпирролидон и процесс ведут в соответствии с температурой плавления или градуированным температурным профилем таким образом, чтобы экструдат на выходе из цилиндра экструдера имел температуру 50 - 200°C с последующим охлаждением до состояния ломкости температуры от 5 до 25°C и измельчением до порошка.

2. Способ по п.1, **отличающийся тем, что** измельченный экструдат спрессовывают в таблетки или агломерируют в гранулы.

3. Способ по п.1 или 2, **отличающийся тем, что** во время экструзии водяной пар отводят в вакууме.

4. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся тем, что** в качестве активного ингредиента используют вещество, выбранное из группы: 5-бензил-3-фурилметил-(E)-(IR) - цис-2,2-диметил-3-(2-оксотиолан-3-илиденметил) - циклопропанкарбоксилат, перметрин, фенпропатрин, эсфенвалерат, фенвалерат, цифлутрин, бета-цифлутрин, лямбда-цигалотрин, цитолотрин, дельтаметрин, циперметрин, альфациперметрин, флуфеноксурон, оксид фенбутатина, диметоморф.

5. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся тем, что** процесс ведут в присутствии толуолсульфоновой кислоты или бисульфата калия.

6. Способ по любому из предшествующих пунктов, **отличающийся тем, что** процесс ведут в присутствии пластификатора, выбранного из группы: метил-2-пирролидон, мочевины, глицерин.

7. Твердый препарат для защиты культурных растений, полученный способом по пп.1-6, **отличающийся тем, что** содержит 0,1-41 мас.% активного ингредиента.

Таблица 1

Препарат	Доза г а.и./га	% смертности	Среднее
----------	----------------	--------------	---------

FASTAC		Тест 1	Тест 2	
A	40	100	100	100
	20	100	90	95
	10	60	30	45
B	40	100	100	100
	20	90	90	90
	10	30	10	20
C	40	100	100	100
	20	90	100	95
	10	70	80	75

Таблица 2

Препарат	Доза (мл.д. активного вещества)	% повреждения
D) TORQUE	40	1,0)
	13	11,2) 15 ДПО
	4	39,1)
E) TORQUE / CASCADE	40	1,0)
	13	26,3) 15 ДПО
	4	52,6
F) CASCADE	7,5	11,2)
	2,5	36,6) 19 ДПО
	0,75	62,1)