



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0049071

(51)^{2020.01} A01N 57/20; A01P 13/00; A01N 25/28; (13) B
A01N 25/30

(21) 1-2021-04413

(22) 20/12/2019

(86) PCT/GB2019/053659 20/12/2019

(87) WO2020/128511 25/06/2020

(30) 1821031.0 21/12/2018 GB

(45) 25/07/2025 448

(43) 27/12/2021 405A

(73) PANGAEA AGROCHEMICALS LIMITED (GB)

St John's Innovation Centre Cowley Road Cambridge Cambridgeshire CB4 0WS
(GB)

(72) HAIGH, Graham (GB).

(74) Công ty TNHH ASL LAW (ASL LAW CO.,LTD)

(54) PHƯƠNG PHÁP TẠO VIÊN NANG THUỐC TRỪ SÂU VÀ PHƯƠNG PHÁP ÁP
DỤNG VIÊN NANG THUỐC TRỪ SÂU

(21) 1-2021-04413

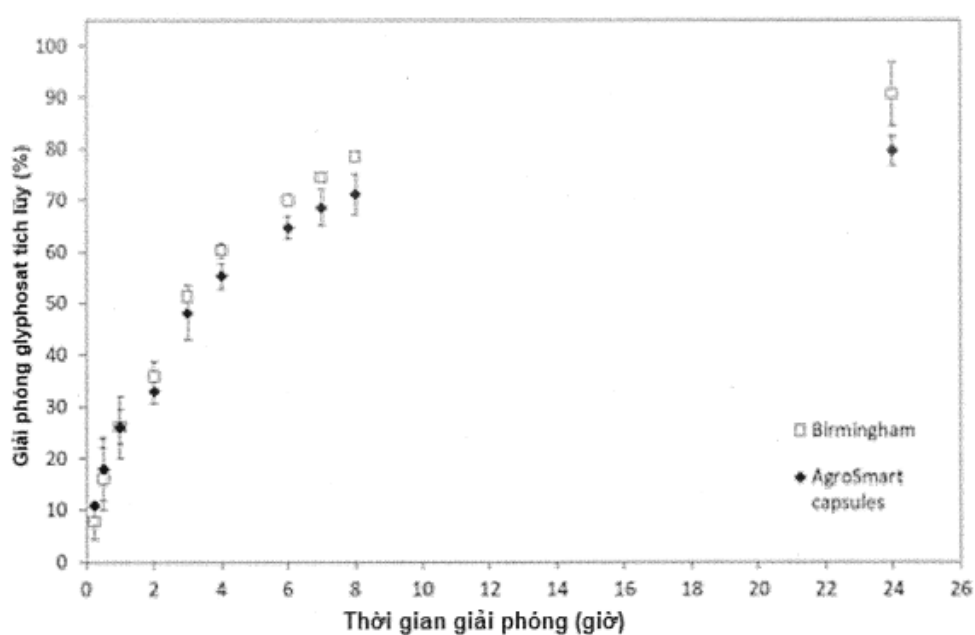
(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo viên nang thuốc trừ sâu (ví dụ glyphosat), bao gồm các bước:

(a) trộn polyme sinh học thứ nhất là alginat có độ nhớt từ 4 đến 100 centipoise (1% dung dịch chứa nước ở 20 độ C) và polyme sinh học thứ hai trong dung dịch,

(b) thêm sản phẩm của bước (a) vào dung dịch thuốc trừ sâu, và

(c) thêm chất hoạt động bề mặt vào sản phẩm của bước (b).

Biên độ giải phóng glyphosat từ AgroSmart Capsules



HÌNH 2

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp tạo viên nang thuốc trừ sâu, và cụ thể hơn là phương pháp tránh sự cần thiết phải hình thành nhũ tương. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc trừ sâu được tạo viên nang được tạo thành theo phương pháp, và các phương pháp sử dụng thuốc trừ sâu có hoặc không có chất phụ. Đặc biệt hơn sáng chế đề cập đến thuốc trừ sâu, là thuốc diệt cỏ.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thuốc diệt cỏ thường được sử dụng trong nông nghiệp để nâng cao năng suất và chất lượng của sản phẩm trồng trọt. Thị trường thuốc diệt cỏ toàn cầu ước tính đạt 31,5 tỷ USD vào năm 2020. Châu Á - Thái Bình Dương là thị trường thống trị chiếm hai phần năm việc sử dụng thuốc diệt cỏ, trong khi khu vực Bắc Mỹ chiếm một phần ba doanh thu toàn cầu do thị trường thuốc diệt cỏ tạo ra.

Hiện nay, loại thuốc diệt cỏ được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới là glyphosat, có doanh số toàn cầu lên tới hơn 10 tỷ USD mỗi năm do chi phí sản xuất thấp và ít tác động đến môi trường.

Kết quả của việc sử dụng thuốc diệt cỏ kéo dài, cỏ dại trở nên kháng thuốc và điều này đang tăng lên theo cấp số nhân với hơn 217 loài cỏ dại hiện có khả năng kháng thuốc trên khắp thế giới. Trong hầu hết các trường hợp, người ta ước tính rằng khả năng kháng cỏ dại sẽ xuất hiện trong vòng ba năm trên một mảnh đất đã được xử lý bằng một loại thuốc diệt cỏ nhất định.

Các giải pháp hiện tại là phát triển các loại thuốc diệt cỏ mới hoặc chuyển từ các loại cây trồng sẵn có glyphosat sang glufosinat. Cả hai giải pháp thay thế đều đắt và không có gì đảm bảo rằng cỏ dại sẽ không kháng thuốc sau 3 đến 5 năm. Trong trường hợp của thuốc diệt cỏ glufosinat, tính kháng cỏ dại đã được báo cáo. Các trường hợp kháng cỏ dại đầu tiên được báo cáo vào năm 2009 và việc sử dụng ngày càng nhiều thuốc diệt cỏ có thể dẫn đến hiện tượng kháng thuốc trên diện rộng.

Các lựa chọn thay thế khác là sử dụng liều lượng glyphosat cao hơn, có thể gây bất lợi cho môi trường hoặc trong những trường hợp khắc nghiệt, loại bỏ cỏ dại thủ công, tốn nhiều công sức. Cả hai giải pháp thay thế đều dẫn đến chi phí cao hơn hoặc có nguy cơ hủy hoại vùng đất màu mỡ.

Sáng chế số EP 1 499 183 B2 (Rothamsted Research Institute Limited và *cộng sự*) bộc lộ phương pháp để ngăn ngừa hoặc làm giảm khả năng kháng thuốc trừ sâu của dịch hại nền, phương pháp bao gồm sử dụng chất nền hoặc chất ức chế enzym chuyển hóa cho dịch hại (như piperonyl butoxide – PBO) (về cơ bản là đồng thời) thuốc trừ sâu (như thuốc trừ sâu pyrethroid) được tạo viên nang trong viên nang có thể phân hủy.

Viên nang ngăn không cho dịch hại hấp thụ một lượng thuốc trừ sâu hiệu quả cho đến khi chất ức chế có thời gian bắt đầu tác dụng ức chế trên chất nền. Công thức được sử dụng trong trường hợp này là Karate Zeon®, là một loại thuốc trừ sâu PVA được tạo viên nang (lambda-xyhalothrin) do Syngenta sản xuất.

Sáng chế số EP 0427991 A1 (Sumitomo Chemical Co.) bộc lộ chế phẩm diệt côn trùng và/hoặc diệt khuẩn và/hoặc thuốc diệt côn trùng là hỗn hợp của một phần được tạo viên nang được tạo thành từ các vi nang không tan trong nước và một phần có thể chảy được nhũ tương hoặc lơ lửng trong nước.

Sáng chế số US 2015/320036 A1 bộc lộ quy trình thu được các hạt nano tạo màng sinh học có chứa *Azadirachta indica* A. Juss (Neem), bao gồm, trong Pha I, điều chế nhũ tương chứa nước của dầu Neem và các chất chiết xuất, trong Pha II, điều chế dung dịch polyme sinh học trong dung môi hữu cơ, sau đó là hỗn hợp của cả hai Pha I và II, và trong Pha III, điều chế nhũ tương chứa nước của chất hoạt động bề mặt và thêm nó vào hỗn hợp Pha I và II, tạo thành chất huyền phù hạt nano được ổn định. Các hạt nano sinh học và vi hạt bột thu được cũng được mô tả.

Sáng chế số US 2016/0330952 A1 bộc lộ phương pháp để tạo viên nang các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi bằng cách hình thành các nhũ tương ổn định của hợp chất hữu cơ dễ bay hơi được trộn với các dung dịch polyme tạo viên nang và sau đó tạo thành các sợi siêu mịn. Các sợi siêu mịn chứa các hợp chất hữu cơ dễ bay hơi được tạo viên nang có thể được tạo thành nhiều dạng khác nhau để sử dụng để bảo quản các sản phẩm dễ hư hỏng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Chủ đơn đã nộp đơn đăng ký sáng chế quốc tế số PCT/GB2018/051864 (chưa được công bố vào ngày nộp đơn hiện tại) tìm cách cung cấp một loại thuốc trừ sâu được tạo viên nang cải tiến. Đơn sáng chế hiện tại tìm cách cung cấp cải tiến hơn nữa, và đặc biệt là phương pháp cải tiến phù hợp về mặt thương mại cho sản xuất công nghiệp thuốc trừ sâu được tạo viên nang.

Trong khía cạnh thứ nhất theo sáng chế, đề cập đến phương pháp để tạo viên nang thuốc trừ sâu, bao gồm các bước:

(a) trộn polyme sinh học thứ nhất là alginat có độ nhớt từ 4 đến 100 centipoise được đo cho 1% dung dịch chứa nước ở 20 độ C (°C) và polyme sinh học thứ hai là pectin,

(b) thêm sản phẩm của bước (a) vào dung dịch thuốc trừ sâu, thêm chất hoạt động bề mặt vào sản phẩm của bước (b), và

(c) thêm các ion canxi để tạo thành viên nang thuốc trừ sâu.

Người ta đã phát hiện ra rằng phương pháp theo sáng chế có thể sản xuất thuốc trừ sâu được tạo viên nang mà không cần tạo nhũ tương (dầu trong nước hoặc nước trong dầu). Điều này có những lợi thế đáng kể cả về môi trường (tránh nhu cầu sử dụng dung môi hữu cơ) và thương mại (vì không cần các bước rửa đất tiên). Ngoài ra, quy trình này có thể được thực hiện trong một bể chứa duy nhất, không cần đến các bước ly tâm hoặc lọc. Sản phẩm cũng có đặc tính giải phóng thuốc trừ sâu phù hợp.

Polyme sinh học thứ nhất tốt hơn là alginat với độ nhớt từ 4 đến 100 centipoise (ví dụ, 1% khối lượng/thể tích dung dịch). Việc sử dụng alginat có độ nhớt thấp đảm bảo rằng sản phẩm tạo thành có các đặc tính lưu biến phù hợp để ứng dụng cho cây trồng (ví dụ).

Trong phương án tốt hơn, ion canxi có thể được thêm vì người ta tin rằng (mà không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết) chúng có thể tạo ra sản phẩm được tạo viên nang ổn định hơn. Việc sử dụng nước cứng được cho là cung cấp đủ lượng ion canxi.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Một số phương án tốt hơn theo sáng chế bây giờ sẽ được mô tả với tham chiếu và như được minh họa trong các hình vẽ kèm theo, trong đó:

Hình 1 là sơ đồ minh họa việc điều chế các vi nang thông qua phương pháp Nhũ tương-gel hóa; và

Hình 2 là biểu đồ thể hiện sự phóng thích tích lũy glyphosat theo thời gian từ các viên nang được tạo viên nang theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Vật liệu

Tất cả các hóa chất được mua từ Aldrich hoặc Fisher Scientific, trong khi dung môi được mua từ Fisher Scientific.

- Muối natri của axit alginic từ tảo nâu (Aldrich; số sản phẩm A0682).
- Pectin từ vỏ cam quýt với axit galacturonic $\geq 74\%$ (Aldrich; số sản phẩm P9135).
- Chitosan từ vỏ cua, với ít nhất 85% được axylat hóa (Aldrich; sản phẩm số 48165).
- Gelatin từ da bò với khoảng 75 bloom (Aldrich).
- Bột canxi clorua khan (Fisher Scientific; sản phẩm số 1.02378.2500).
- Axit axetic glacial (Fisher Scientific; A/0360/PB17).
- Axit phosphoric (Aldrich; sản phẩm số 79617).
- Glyphosat (99 %, Aldrich: sản phẩm số 455251).

- Dung dịch isopropylamoni 67% glyphosat được cung cấp bởi Pangea Chemicals.
- Isopropylamin (Aldrich: sản phẩm số 455251).
- Dầu hạt hướng dương (thương hiệu được bán; ASDA).

Ví dụ so sánh A

Phương pháp Nhũ tương-gel hóa

- Dung dịch chứa nước 4 % (khối lượng/khối lượng) của vật liệu phủ được điều chế trong nước cất. Ngoại lệ duy nhất là chitosan trong đó 1% dung dịch được điều chế trong 1% (thể tích/thể tích) axit axetic, cũng được điều chế trong nước cất.
- Đối với các công thức có chứa các lớp phủ hỗn hợp; các dung dịch lớp phủ hỗn hợp được điều chế bằng cách khuấy tỷ lệ khối lượng/khối lượng cần thiết của các dung dịch phủ riêng lẻ trong 5 phút trước khi thêm muối glyphosat để đảm bảo hỗn hợp đồng nhất.
- Dung dịch chứa nước của vật liệu phủ (25 g) được trộn với dung dịch chứa nước của 67% (khối lượng/khối lượng) dung dịch glyphosat isopropylamoni (5 g) bằng máy khuấy từ ở tốc độ 200 vòng/phút trong 2 phút.
- Dung dịch thu được được thêm từng giọt vào bộ ngắt 250 ml được khuấy có chứa dầu hướng dương (100 ml) để tạo thành nhũ tương sử dụng thiết bị đồng hóa (IKA) ở tốc độ 1000 vòng/phút với đường kính lưới 27 mm.
- Sau 30 phút, bột canxi clorua (1 g) được thêm vào từ từ trong 10 phút. Rắc từng phần nhỏ bột (0,1 g) bằng thìa thép không gỉ để đảm bảo bột được phân bố đều trên bề mặt chứa phản ứng. Canxi clorua phản ứng tức thì khi nó tiếp xúc với vật liệu phủ.
- Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy thêm trong 30 phút ở tốc độ 1000 vòng/phút bằng thiết bị đồng hóa. Quan sát sự hình thành các viên nang màu trắng lắng xuống đáy của bộ ngắt.
- Hỗn hợp phản ứng thu được được tách trong hai ống ly tâm (50 ml) và được ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 3300 vòng/phút.
- Phần nổi bề mặt đã được loại bỏ.
- Hexan (50 ml) được thêm vào mỗi ống ly tâm (thể tích 50 ml) và chất huyền phù được ly tâm trong 10 phút ở tốc độ 3300 vòng/phút.
- Phần nổi bề mặt được gạn đi và quy trình này được lặp lại một lần nữa.
- Các vi nang được đặt trong chân không cao qua đêm để loại bỏ phần dư dung môi còn lại.

Ví dụ đối chứng B

Điều chế thử nghiệm glyphosat 120 g/l CS – 1000Lts

Bước một: Chất trộn sơ bộ A

Trong máy xay ribbon bằng thép không gỉ, trộn các thành phần sau:

30 kg natri alginat có độ nhớt thấp (1% dung dịch với độ nhớt dưới 20 cps)

10 kilogam pectin, đặc điểm kỹ thuật của axit galacturonic lớn hơn 74%, cho thấy độ este hóa nhỏ hơn 26%

Trộn những thứ trên trong 30 phút với tốc độ từ 5 đến 10 vòng/phút

Bước hai: Chất trộn sơ bộ B

Trong bể chứa trộn thép không gỉ sạch với chiết xuất, trộn và nhiệt độ thích hợp, thêm 267 kg muối Glyphosat-Isopropylamoni 620 g/kg (để tạo ra khoảng 122 g/l)

Làm ấm và duy trì trên 45 đến 55°C

Khởi động máy trộn cánh quạt ở tốc độ để tạo ra dòng xoáy trong chất lỏng.

Thêm từ từ chất trộn sơ bộ A (40 Kg) vào dòng xoáy với tốc độ nhanh để không hình thành cục rõ ràng.

Sau khi thêm vào, làm chậm máy trộn đến tốc độ sao cho không có thêm không khí vào dung dịch, loại bỏ nguồn nhiệt và cho phép sản phẩm khuấy trong khi nhiệt độ trở lại môi trường xung quanh.

Chất lỏng mẫu, tất cả chất trộn sơ bộ A phải được hòa tan thành muối glyphosat IPA, quá trình này có thể mất từ 2 đến 24 giờ tùy theo nguồn Alginat/Pectin.

Bước ba: thành phẩm

Lấy 307 kg sản phẩm của Bước 2

Duy trì sự khuấy chậm, không tạo bọt khí.

Thêm từ từ với tốc độ 100 kg/giờ 622,5 kg nước cứng tiêu chuẩn của WHO (Lượng canxi cần thiết đến từ độ cứng của nước)

Sau đó thêm

160,0 kg chất hoạt động bề mặt LKD 1559

2,5 kg axit Blue 9 đậm đặc

0,1 kg xitrus Burst WS

Tổng = 1092,1 Kg / 1000 l

Kết quả

Đặc tính viên nang

Hiệu quả tạo viên nang (ee)

- EE của viên nang được xác định bằng cách nghiền kỹ viên nang (100 mg) định kỳ trong 1 phút sau khoảng thời gian 15 phút trong 1 giờ bằng cối và chày trong dung dịch chứa nước của chất đệm kali dihydro phosphit (5ml).

- Sau 1 giờ, các hỗn hợp đất được lọc (0,45 μ m) và các mẫu được chạy bằng HPLC để xác định nồng độ glyphosat. Mỗi thí nghiệm được lặp lại ba lần cho mỗi viên nang.

Kết quả cho các viên nang của Ví dụ so sánh A và Ví dụ B được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây:

Viên nang được sản xuất bởi:	EE (%)	Hoạt động tải (%)
Ví dụ A	83 $\pm$ 6	13 $\pm$ 1
Ví dụ B	74 $\pm$ 4	10 $\pm$ 1

Nghiên cứu giải phóng glyphosat

Chúng được thực hiện bằng HPLC. Các viên nang cần thử nghiệm được đặt trong ống thẩm tách (1g trong 50ml nước) và trộn với tốc độ 150 vòng/phút ở 25°C và độ ẩm 35%.

Các viên nang sau đó được lấy mẫu vào các thời điểm khác nhau để phân tích sự giải phóng glyphosat bằng cách sử dụng HPLC.

Biên độ giải phóng cho các viên nang của Ví dụ so sánh A (có nhãn “Birmingham”) và Ví dụ B (có nhãn “AgroSmart capsules”) được minh họa trong Hình 1 bên dưới. Có thể thấy rằng các biên độ giải phóng có thể so sánh được mặc dù có sự khác biệt về phương pháp tạo viên nang.

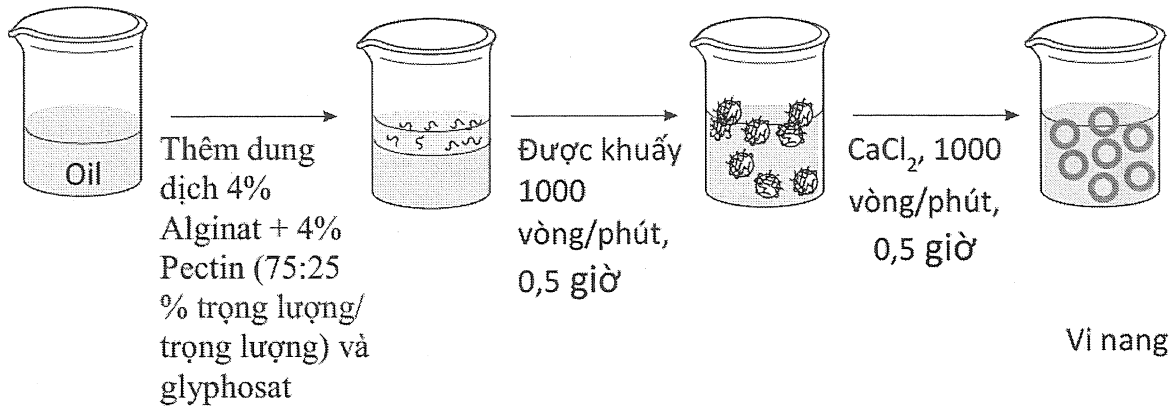
Tất cả các đặc tính và sửa đổi tùy chọn và tốt hơn của các phương án được mô tả và các yêu cầu bảo hộ phụ thuộc đều có thể sử dụng được trong tất cả các khía cạnh theo sáng chế được đề cập ở đây. Hơn nữa, các tính năng riêng lẻ của các yêu cầu bảo hộ phụ thuộc, cũng như tất cả các đặc tính tùy chọn và tốt hơn và các sửa đổi của các phương án được mô tả có thể kết hợp và thay thế cho nhau.

Các bộ lộ trong đơn xin cấp bằng sáng chế số 1821031.0 của Anh mà đơn này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên, và trong phần tóm tắt kèm theo đơn này được đưa vào đây bằng cách tham khảo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

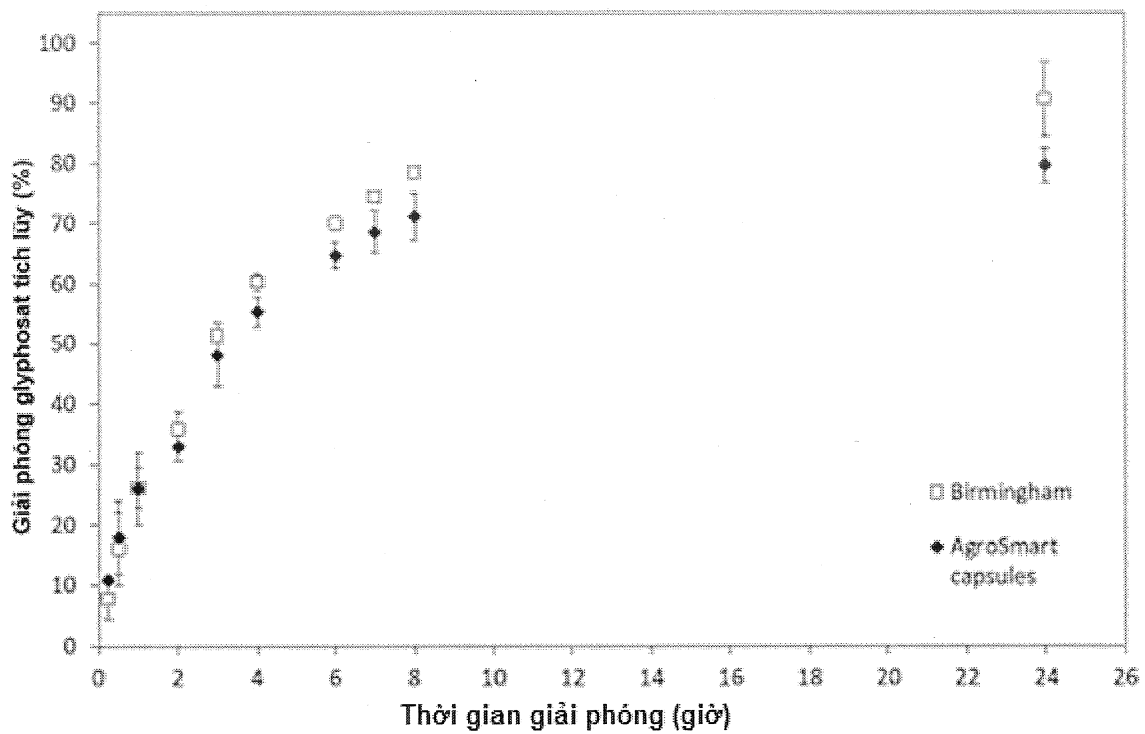
1. Phương pháp tạo viên nang thuốc trừ sâu, bao gồm các bước
 - (a) trộn polyme sinh học thứ nhất là alginat có độ nhớt từ 4 đến 100 centipoise được đo cho 1% dung dịch chứa nước ở 20 độ C (°C) và polyme sinh học thứ hai là pectin,
 - (b) thêm sản phẩm của bước (a) vào dung dịch thuốc trừ sâu, thêm chất hoạt động bề mặt vào sản phẩm của bước (b), và
 - (c) thêm các ion canxi để tạo thành viên nang thuốc trừ sâu.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó pectin ở dạng este.
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc điểm 2, trong đó tỷ lệ của polyme sinh học thứ nhất và thứ hai là từ 9:1 đến 1:9.
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó tỷ lệ của polyme sinh học thứ nhất và thứ hai là khoảng 3:1.
5. Phương pháp theo bất kỳ điểm nào đã đề cập, trong đó ở bước (b) sản phẩm được khuấy với tốc độ khuấy từ 500 đến 3000 vòng/phút.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó sản phẩm được khuấy liên tục từ 30 phút đến 24 giờ.
7. Phương pháp theo bất kỳ điểm nào đã đề cập, trong đó thuốc trừ sâu là glyphosat, glufosinat, hoặc bất kỳ loại thuốc trừ sâu hòa tan trong nước nào.
8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó thuốc trừ sâu là glyphosat ở dạng muối amoni, diamoni, dimetylamoni, isopropylamoni, kali hoặc sesquinati.
9. Phương pháp theo bất kỳ điểm nào đã đề cập, trong đó bước (b) được thực hiện ở nhiệt độ từ 40°C đến 60°C.
10. Phương pháp theo bất kỳ điểm nào đã đề cập, trong đó thuốc trừ sâu được cung cấp dưới dạng 62% dung dịch trong nước.
11. Phương pháp theo bất kỳ điểm nào đã đề cập được thực hiện là quy trình liên tục hoặc quy trình hàng loạt.
12. Phương pháp theo bất kỳ điểm nào đã đề cập, trong đó lượng thuốc trừ sâu trong thành phẩm từ 0,2 % khối lượng/thể tích đến 40 % khối lượng/thể tích.
13. Phương pháp áp dụng viên nang thuốc trừ sâu thu được bằng phương pháp như đã đề cập trong bất kỳ điểm nào cho cây trồng bao gồm bước sử dụng sản phẩm cùng với chất phụ.
14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó chất phụ là PBO.

15. Phương pháp áp dụng viên nang thuốc trừ sâu thu được bằng phương pháp như đã đề cập trong số các điểm từ 1 đến 12 cho cây trồng bao gồm bước sử dụng sản phẩm trong trường hợp không có chất phụ.



HÌNH 1

Biên độ giải phóng glyphosat từ AgroSmart Capsules



HÌNH 2