



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

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

(11)



1-0024740

(51)⁷ C07D 261/04; A01N 25/00

(13) B

(21) 1-2012-03918

(22) 19/05/2011

(86) PCT/US2011/037083 19/05/2011

(87) WO2011/149749 01/12/2011

(30) 61/348,958 27/05/2010 US

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/04/2013 301A

(73) E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY (US)

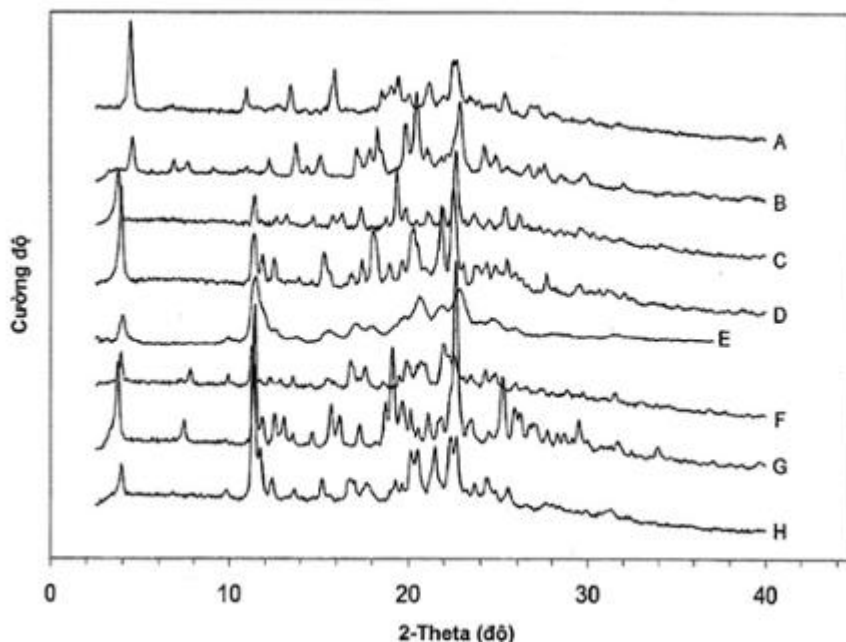
1007 Market Street, Wilmington, DE 19898, United States of America

(72) CURRIE, Martin, James (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT 4-[5-[3-CLO-5-(TRIFLOMETYL)PHENYL]-4,5-ĐIHYĐRO-5-(TRIFLOMETYL)-3-ISOXAZOLYL]-N-[2-OXO-2-[(2,2,2-TRIFLOETYL)AMINO]ETYL]-1-NAPHTALENCARBOXAMIT DẠNG TINH THỂ ĐA HÌNH, CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP PHÒNG TRỪ VẬT GÂY HẠI KHÔNG XƯƠNG SỐNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-đihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit dạng tinh thể đa hình (Hợp chất 1). Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình và phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình hoặc chế phẩm chứa hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình với lượng có hiệu quả về mặt sinh học.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit dạng rắn, chế phẩm chứa nó và phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trạng thái rắn của các hợp chất hóa học có thể là dạng vô định hình (tức là vị trí nguyên tử không có trật tự ở diện rộng) hoặc dạng kết tinh (tức là nguyên tử được sắp xếp theo kiểu lặp lại có trật tự). Trong khi chỉ biết một dạng tinh thể đối với trạng thái rắn của nhiều hợp chất, dạng đa hình đã được phát hiện đối với một số hợp chất. Thuật ngữ "dạng đa hình" được dùng để chỉ dạng tinh thể đặc biệt (tức là cấu trúc mạng tinh thể) của hợp chất hóa học mà có thể tồn tại dưới nhiều hơn một dạng tinh thể ở trạng thái rắn. Các dạng đa hình có thể khác nhau về đặc tính vật lý và hóa học (tức là hóa lý) như hình dạng tinh thể, tỷ trọng, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hóa học, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo huyền phù, tốc độ hòa tan và các đặc tính sinh học như sinh khả dụng.

Cho đến nay, người ta không thể dự đoán được các đặc tính hóa lý như nhiệt độ nóng chảy của hợp chất hóa học ở trạng thái rắn mà có thể tồn tại dưới một dạng tinh thể hoặc các dạng tinh thể. Hơn nữa, cũng không thể dự đoán được xem hợp chất ở trạng thái rắn có thể tồn tại dưới nhiều hơn một dạng tinh thể hay không.

WO 2009/126668 A2 bộc lộ phương pháp điều chế 3-triflometyl chalcon. WO 2009/002809 bộc lộ chất phòng trừ loài gây hại không xương sống naphtalen isoxazolin.

Công bố đơn PCT quốc tế số WO 09/002809 bộc lộ 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit và các phương pháp điều chế cũng như công dụng của hợp chất này làm chất phòng trừ loài gây hại không xương sống. Hiện nay, đã phát hiện ra dạng rắn mới của hợp chất này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit dạng rắn (Hợp chất 1). Đặc biệt hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình (được gọi là Dạng B) được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất các vị trí phản xạ 2 θ là 17,433, 18,586, 20,207, 20,791, 21,41, 22,112, 23,182, 24,567 và 27,844.

Sáng chế còn đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất 1 dạng rắn và phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với hợp chất 1 dạng rắn hoặc chế phẩm chứa hợp chất 1 dạng rắn với lượng có hiệu quả về mặt sinh học miễn là phương pháp này không phải là phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 là phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của dạng tinh thể đa hình và dạng tinh thể đa hình giả của Hợp chất 1 thể hiện tổng số cường độ tuyệt đối trên đồ thị đối với vị trí phản xạ 2 θ .

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "bao gồm", "gồm" "gồm có", "kể cả", "có", "bao gồm", "có chứa" hoặc "chứa" hoặc biến thể khác bất kỳ của chúng, được dự định bao hàm việc bao gồm không loại trừ. Ví dụ, chế phẩm, quy trình, phương pháp, vật thể hoặc thiết bị mà bao gồm một danh sách các yếu tố không nhất thiết chỉ giới hạn ở các yếu tố đó mà còn bao gồm các yếu tố khác không được liệt kê rõ ràng hoặc vốn có sẵn trong chế phẩm, quy trình, phương pháp, vật thể hoặc thiết bị nói trên. Hơn nữa, trừ khi có quy định ngược lại rõ ràng, "hoặc" được dùng để chỉ hoặc mang tính bao gồm và không phải hoặc mang tính loại trừ. Ví dụ, điều kiện A hoặc B được đáp ứng bởi một trong số các tình huống sau: A đúng (hoặc có mặt) và B sai (hoặc không có mặt), A sai (hoặc không có mặt) và B đúng (hoặc có mặt), và cả A và B đều đúng (hoặc có mặt).

Ngoài ra, các mạo từ bất định "a" và "an" trong bản mô tả tiếng Anh đứng trước một yếu tố hoặc thành phần của sáng chế không nhằm hạn chế về số trường hợp (tức là số lần xuất hiện) của yếu tố hoặc thành phần đó. Do đó, nên hiểu "a" hoặc "an" là bao gồm một hoặc ít nhất một, và dạng từ số ít của yếu tố hoặc thành phần cũng bao gồm dạng số nhiều trừ khi con số đó có nghĩa rõ ràng là số ít.

Các phương án theo sáng chế bao gồm:

Phương án 1. Hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-

naphtalencarboxamit dạng rắn kết tinh trong đó ít nhất 90% dạng rắn này là đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”).

Phương án 2. Hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-l-naphtalencarboxamit dạng rắn kết tinh trong đó ít nhất 80% dạng rắn này là đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”).

Phương án 3. Hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-l-naphtalencarboxamit dạng rắn kết tinh trong đó ít nhất 70% dạng rắn này là đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”).

Phương án 4. Hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-l-naphtalencarboxamit dạng rắn kết tinh trong đó ít nhất 60% dạng rắn này là đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”).

Phương án 5. Chế phẩm chứa hợp chất 1, trong đó hợp chất 1 này có ít nhất 90% là dạng đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, các chất pha loãng dạng rắn, và các chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này tùy ý còn chứa ít nhất một chất hoặc hợp chất bổ sung có hoạt tính sinh học.

Phương án 6. Chế phẩm chứa hợp chất 1, trong đó hợp chất 1 này có ít nhất 80% là dạng đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, các chất pha loãng dạng rắn, và chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này tùy ý còn chứa ít nhất một chất hoặc hợp chất bổ sung có hoạt tính sinh học.

Phương án 7. Chế phẩm chứa hợp chất 1, trong đó hợp chất 1 này có ít nhất 70% là dạng đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, các chất pha loãng dạng rắn, và các chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này tùy ý còn chứa ít nhất một chất hoặc hợp chất bổ sung có hoạt tính sinh học.

Phương án 8. Chế phẩm chứa hợp chất 1, trong đó hợp chất 1 này có ít nhất 60% là dạng đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, các chất pha loãng dạng rắn, và chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này tùy ý còn chứa ít nhất một chất hoặc hợp chất bổ sung có hoạt tính sinh học.

Hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) và các phương án bất kỳ theo sáng chế có thể được sử dụng để bảo vệ

động vật khỏi loài gây hại không xương sống bằng cách dùng hợp chất này cho động vật.

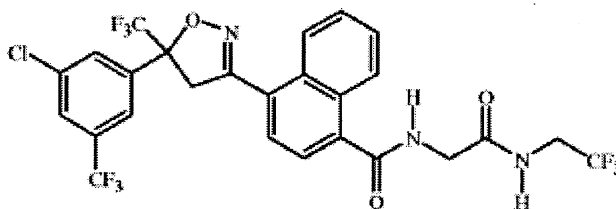
Do đó, sáng chế được hiểu là bao gồm hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) hoặc các phương án bất kỳ theo sáng chế để dùng làm thuốc thú y, hoặc cụ thể hơn là thuốc thú y diệt ký sinh trùng. Thuốc này có thể ở dạng liều bất kỳ được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này kể cả các dạng liều dùng qua miệng, tại chỗ hoặc ngoài ruột.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) hoặc các phương án bất kỳ theo sáng chế để sản xuất thuốc để bảo vệ động vật khỏi loài gây hại không xương sống. Thuốc này có thể ở dạng liều bất kỳ được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này kể cả dạng liều dùng qua miệng, tại chỗ hoặc ngoài ruột.

Sáng chế cũng bao gồm hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”) hoặc các phương án bất kỳ theo sáng chế được đóng gói và trình bày để bảo vệ động vật khỏi loài gây hại không xương sống. Các hợp chất theo sáng chế được đóng gói và trình bày dưới các dạng liều dùng qua miệng, tại chỗ hoặc ngoài ruột.

Sáng chế còn đề xuất quy trình sản xuất chế phẩm để bảo vệ động vật khỏi vật ký sinh gây hại không xương sống, đặc trưng ở chỗ hợp chất 1 dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 yêu cầu bảo hộ (được gọi là “Dạng B”), hoặc các phương án bất kỳ theo sáng chế, được pha trộn với ít nhất một chất mang. Các hợp chất theo sáng chế có thể được đóng gói và trình bày dưới dạng liều bất kỳ được công nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này kể cả dạng liều dùng qua miệng, tại chỗ hoặc ngoài ruột.

Hợp chất 1 là 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit và có cấu trúc hóa học sau đây:



1

Hợp chất 1 có thể tồn tại dưới nhiều hơn một dạng tinh thể (tức là dạng đa hình). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng hợp chất 1 dạng đa hình có thể thể hiện các tác dụng có lợi (ví dụ, khả năng thích hợp để bào chế các chế phẩm hữu ích, cải thiện hiệu suất sinh học) so với một dạng đa hình khác hoặc hỗn hợp các dạng đa hình của cùng Hợp chất 1 này. Sự khác biệt về độ ổn định hóa học, độ thâm thấu, độ hòa tan, độ hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, tỷ trọng

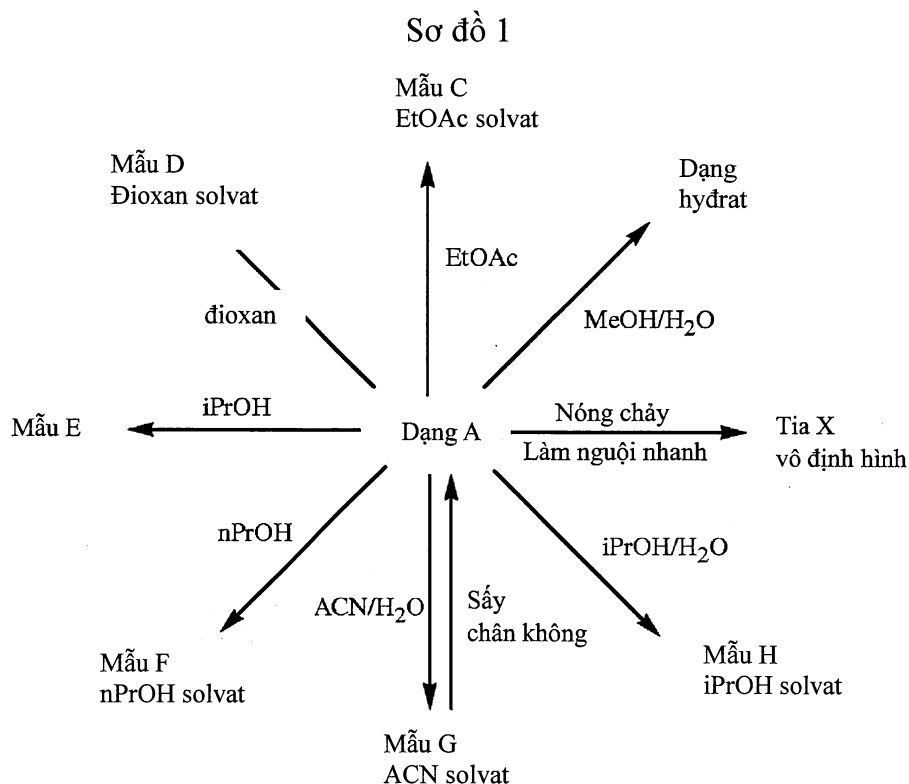
rắn và độ chảy có thể có tác động đáng kể đến sự phát triển các phương pháp sản xuất và sản phẩm, và chất lượng và hiệu quả của các chất xử lý thực vật.

Cấu trúc phân tử của hợp chất 1 có thể tồn tại dưới dạng hai chất đồng phân lập thể riêng biệt (tức là chất đồng phân đối ảnh). Sáng chế bao gồm hỗn hợp raxemic của hợp chất 1 chứa các lượng bằng nhau của hai chất đồng phân đồng phân đối ảnh có thể.

Hiện nay, đã phát hiện ra là trạng thái rắn của hợp chất 1 có thể điều chế được dưới nhiều hơn một dạng rắn. Các dạng rắn này bao gồm dạng rắn vô định hình, trong đó vị trí nguyên tử không có trật tự ở diện rộng (ví dụ, bột xộp và thủy tinh). Các dạng rắn này cũng bao gồm các dạng tinh thể, trong đó các phân tử cấu thành được sắp xếp theo kiểu lặp lại có trật tự mở rộng ra tất cả ba chiều không gian. Thuật ngữ "dạng đa hình" được dùng để chỉ dạng tinh thể đặc biệt của hợp chất hóa học mà có thể tồn tại dưới nhiều hơn một cấu trúc tinh thể (ví dụ, kiểu mạng tinh thể) ở trạng thái rắn. Các dạng tinh thể của hợp chất 1 trong sáng chế liên quan đến các phương án mà bao gồm dạng đa hình đơn (tức là dạng đơn tinh thể) và các phương án mà bao gồm hỗn hợp các dạng đa hình (tức là các dạng tinh thể khác nhau). Các dạng đa hình có thể khác nhau về đặc tính vật lý, hóa học và sinh học như hình dạng tinh thể, tỷ trọng, độ cứng, màu sắc, độ ổn định hóa học, nhiệt độ nóng chảy, độ hút ẩm, khả năng tạo huyền phù, tốc độ hòa tan và tính sinh khả dụng. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng hợp chất 1 dạng đa hình có thể thể hiện các tác dụng có lợi (ví dụ, khả năng thích hợp để bào chế các sản phẩm hữu ích, cải thiện hiệu suất sinh học) so với một dạng đa hình khác hoặc hỗn hợp các dạng đa hình của hợp chất 1. Sự khác biệt về độ ổn định hóa học, độ thẩm thấu, độ hòa tan, độ hút ẩm, nhiệt độ nóng chảy, độ cứng và độ chảy có thể có tác động đáng kể đến sự phát triển các phương pháp sản xuất và các sản phẩm, và chất lượng và hiệu quả của các chất xử lý thực vật. Hiện nay, việc điều chế và tách các dạng đa hình cụ thể của hợp chất 1 đã được thực hiện.

Hầu hết các dạng đa hình của hợp chất 1 là dạng đa hình giả (các kiểu tinh thể khác nhau thu được từ quá trình hydrat hóa hoặc solvat hóa). Solvat là dạng tinh thể với lượng dung môi có tỷ lệ hóa học hoặc không tỷ lệ hóa học. Hydrat là solvat với dung môi là nước.

Nhiều phương pháp thử nghiệm đã được tiến hành để khảo sát kiểu chất rắn kết tinh đối với hợp chất 1. Các chất rắn kết tinh có tám phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (X-ray powder diffraction - XRPD) duy nhất cũng như chất vô định hình tia X được tạo ra. Các mẫu XRPD đối với các chất rắn khác nhau được thể hiện trên hình 1. Hầu hết các chất rắn là các solvat hoặc hydrat. Các chất rắn được biết là bao gồm một pha được gọi là "Dạng X" và các chất rắn được đánh dấu "Mẫu X" có thể đại diện cho hỗn hợp các dạng rắn. Hai dạng đa hình được xác nhận (Dạng A và Dạng B). Các thử nghiệm kiểu chất rắn kết tinh có thể được tóm tắt như được thể hiện trong sơ đồ 1.



Hợp chất 1 có thể tồn tại dưới dạng chất rắn vô định hình. Mẫu XRPD của hợp chất 1 rắn vô định hình cho thấy không có tín hiệu đáng kể và do đó phân biệt dễ dàng với các mẫu của hợp chất 1 tinh thể.

Dạng vô định hình của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi phép đo nhiệt lượng quét vi sai tuần hoàn. Như được mô tả trong ví dụ mô tả đặc tính 2, nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh của hợp chất 1 dạng vô định hình được xác định là khoảng 72°C. Hợp chất 1 dạng vô định hình này là không ổn định về mặt vật lý và dễ dàng kết tinh thành dạng rắn tinh khiết của nó (được thể hiện trong ví dụ mô tả đặc tính 3).

Dạng rắn vô định hình được điều chế bằng cách làm nóng chảy dạng đa hình Dạng A và sau đó làm lạnh nhanh trong bể axeton/nước đá khô.

Một dạng tinh thể đa hình của hợp chất 1 được gọi là Dạng A. Dạng rắn này là solvat đã được khử solvat. Solvat đã được khử solvat được tạo ra từ dạng kết tinh solvat (chứa hợp chất 1 và các phân tử dung môi) mất đi các phân tử dung môi qua các kênh trong tinh thể dưới điều kiện chân không và làm nóng thu được dạng kết tinh đã được khử solvat có sự xếp chặt phân tử giống như dạng tinh thể solvat gốc. Dạng A có thể được đặc trưng bởi sự nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (XRPD) và phép đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC).

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của hợp chất 1 dạng đa hình Dạng A được thể hiện trên hình 1. Các giá trị 2θ tương ứng được xếp thành cột trong bảng 1 của ví dụ mô tả đặc tính 1. Dạng đa hình Dạng A của hợp chất 1 có thể được xác định bằng phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất các vị trí phản xạ 2θ là

<u>2θ</u>
16,196
19,389
20,324
21,494
22,263
22,797
23,766
25,672
27,492

Dạng đa hình Dạng A của hợp chất 1 có thể còn được đặc trưng bởi phép đo nhiệt lượng quét vi sai. DSC cho thấy nhiệt độ nóng chảy của dạng đa hình Dạng A là khoảng 113°C. Chi tiết về thử nghiệm DSC được đưa ra trong ví dụ mô tả đặc tính 2. Dạng đa hình Dạng A là không hút ẩm và solvat đã được khử solvat so với chất rắn Mẫu G là solvat axetonitril của Dạng A (được thể hiện trong ví dụ mô tả đặc tính 3 và 5).

Hợp chất 1 dạng đa hình Dạng A có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong Công bố đơn PCT quốc tế số WO 09/025983 (ví dụ, xem, ví dụ tổng hợp 7). Việc tái kết tinh sản phẩm rắn thô từ axetonitril thường tạo ra hỗn hợp chất rắn Mẫu G và Dạng A của hợp chất 1. Sự chuyển hóa sản phẩm tái kết tinh pha trộn solvat/khử solvat sang Dạng A có thể được thực hiện bằng cách sấy chân không (50°C, 4-24 giờ).

Dạng tinh thể đa hình thứ hai của hợp chất 1 được gọi là Dạng B. Dạng rắn này là hydrat.

Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của hợp chất 1 dạng đa hình Dạng B được thể hiện trên hình 1. Các giá trị 2 θ tương ứng được xếp thành cột trong bảng 2 của ví dụ mô tả đặc tính 1. Dạng đa hình Dạng B của hợp chất 1 có thể được xác định bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất các vị trí phản xạ 2 θ là

<u>2θ</u>
17,433
18,586
20,207
20,791
21,41

22,112
23,182
24,567
27,844

Dạng đa hình Dạng B của hợp chất 1 cũng có thể được đặc trưng bởi phép đo nhiệt lượng quét vi sai. DSC cho thấy nhiệt độ nóng chảy của dạng đa hình Dạng B là khoảng 147°C. Chi tiết về thử nghiệm DSC được đưa ra trong ví dụ mô tả đặc tính 2. Dạng đa hình Dạng B là ổn định về mặt vật lý và được hydrat hóa trong dạng rắn tinh khiết của nó (được thể hiện trong ví dụ mô tả đặc tính 3). Nhiệt độ nóng chảy của dạng đa hình Dạng B cao hơn là thuận lợi để sử dụng trong các sản phẩm mà liên quan đến việc nghiền hoạt chất hoặc tạo huyền phù đặc của hoạt chất trong chất mang lỏng.

Việc tái kết tinh chậm Dạng A từ metanol/nước đã thu được các tinh thể Dạng B tinh khiết thứ nhất như được mô tả trong ví dụ điều chế 1. Dạng đa hình Dạng B cũng được tạo ra bằng cách tạo huyền phù đặc dạng đa hình Dạng A trong metanol/nước (tỷ lệ 1:2) ở nhiệt độ 60°C trong 3 ngày và sau đó làm mát xuống nhiệt độ 22°C và lọc. Để tạo điều kiện thuận lợi cho việc điều chế hiệu quả Dạng B trên quy mô lớn cần thêm các tinh thể mầm Dạng B đã được điều chế trước vào dung dịch hợp chất 1 trong metanol/nước để làm cho sản phẩm kết tinh thành dạng đa hình Dạng B (xem ví dụ điều chế 2 và 3).

Độ ổn định tương đối của dạng đa hình Dạng A và B của hợp chất 1 được đặc trưng với các thử nghiệm tạo huyền phù đặc chuyển hóa lẫn nhau (xem ví dụ mô tả đặc tính 4). Độ ổn định vật lý tương đối của các hợp chất 1 dạng rắn phụ thuộc vào dung môi được sử dụng trong thử nghiệm tạo huyền phù đặc. Chất rắn Mẫu G là dạng rắn ổn định nhất trong axetonitril. Dạng đa hình Dạng A là dạng rắn nửa bền so với chất rắn Mẫu G trong axetonitril và đôi khi được tạo trong hỗn hợp với chất rắn Mẫu G từ axetonitril. Chất rắn Mẫu G có thể được chuyển hóa thành dạng đa hình Dạng A bằng cách khử solvat thông qua sấy chân không. Dạng đa hình Dạng B là dạng rắn ổn định nhất trong hỗn hợp dung môi hữu cơ/nước, đặc biệt là trong metanol/nước.

Một dạng rắn kết tinh khác của hợp chất 1 được gọi là chất rắn Mẫu C. Chất rắn Mẫu C được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của Mẫu C của hợp chất 1 được thể hiện trên hình 1. Qua DSC, cho thấy mức thu nhiệt duy nhất của chất rắn Mẫu C ở nhiệt độ 101°C cùng với mức độ hao hụt khối lượng 9,4%. Etyl axetat được phát hiện trong ¹H NMR của nguyên liệu cho thấy rằng chất rắn này là etyl axetat solvat. Chất rắn Mẫu C được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất 1 trong etyl axetat ở nhiệt độ 80°C và sau đó làm mát từ từ xuống nhiệt độ 22°C và lọc.

Một dạng rắn kết tinh khác của hợp chất 1 được gọi là chất rắn Mẫu D. Chất rắn Mẫu D được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của Mẫu D của hợp chất 1 được thể hiện trên hình 1. Qua DSC, cho thấy mức thu nhiệt duy nhất của chất rắn Mẫu D ở nhiệt độ 105°C cùng với mức độ hao hụt khối lượng 5,1%. Đioxan được phát hiện trong ^1H NMR của nguyên liệu cho thấy rằng chất rắn này là đioxan solvat. Chất rắn Mẫu D được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất 1 trong đioxan và sau đó làm bay hơi nhanh dưới luồng khí nitơ ở nhiệt độ 22°C.

Một dạng rắn kết tinh khác của hợp chất 1 được gọi là chất rắn Mẫu E. Chất rắn Mẫu E chỉ được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (hình 1). Chất rắn Mẫu E được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất 1 trong rượu isopropylic và sau đó làm bay hơi nhanh dưới luồng khí nitơ ở nhiệt độ 22°C.

Một dạng rắn kết tinh khác của hợp chất 1 được gọi là chất rắn Mẫu F. Chất rắn Mẫu F được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của Mẫu F của hợp chất 1 được thể hiện trên hình 1. Qua DSC, cho thấy mức thu nhiệt duy nhất của chất rắn Mẫu C ở nhiệt độ 87°C cùng với mức độ hao hụt khối lượng 10%. 1-Propanol được phát hiện trong ^1H NMR của nguyên liệu cho thấy rằng chất rắn này là 1-propanol solvat. Chất rắn Mẫu F được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc hợp chất 1 trong 1-propanol/nước (tỷ lệ 9:1) ở nhiệt độ 40°C trong 4 ngày và sau đó làm mát xuống nhiệt độ 22°C và lọc.

Một dạng rắn kết tinh khác của hợp chất 1 được gọi là chất rắn Mẫu G. Chất rắn Mẫu G được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của Mẫu G của hợp chất 1 được thể hiện trên hình 1. Qua DSC, cho thấy mức thu nhiệt duy nhất của chất rắn Mẫu G ở nhiệt độ 73°C cùng với mức độ hao hụt khối lượng 7%. Axetonitril được phát hiện trong ^1H NMR của nguyên liệu cho thấy rằng chất rắn này là axetonitril solvat. Chất rắn Mẫu G được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc hợp chất 1 trong axetonitril/nước (tỷ lệ 1:1) ở nhiệt độ 40°C và sau đó làm mát từ từ xuống nhiệt độ 22°C và lọc. Chất rắn Mẫu G được điều chế từ axetonitril một cách phù hợp dưới nhiều điều kiện tái kết tinh.

Một dạng rắn kết tinh khác của hợp chất 1 được gọi là chất rắn Mẫu H. Chất rắn Mẫu H được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột và phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột của Mẫu H của hợp chất 1 được thể hiện trên hình 1. Qua DSC, cho thấy mức thu nhiệt duy nhất của chất rắn Mẫu H ở nhiệt độ 97°C cùng với mức độ hao hụt khối lượng 3,5%. Iso-propanol được phát hiện trong ^1H NMR của nguyên liệu cho thấy rằng chất rắn này là iso-propanol solvat. Chất rắn Mẫu H được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc hợp chất 1 trong iso-propanol/nước (tỷ lệ 1:1) ở nhiệt độ 40°C trong 4 ngày và sau đó làm mát xuống nhiệt độ 22°C và lọc.

Ví dụ thực hiện sáng chế**Ví dụ mô tả đặc tính 1**

Thử nghiệm theo phương pháp nhiễu xạ tia X trên mẫu bột

Phương pháp nhiễu xạ tia X trên mẫu bột được sử dụng để xác định các pha kết tinh của hợp chất 1. Việc phân tích nhiễu xạ tia X trên mẫu bột (XRPD) được thực hiện bằng nhiễu xạ kế Inel XRG-3000 có thiết bị dò CPS (Curved Position Sensitive - nhạy với vị trí cong) với phạm vi góc quét 2θ là 120° . Khe khúc xạ 5 mm x 160 μm .

Việc phân tích XRPD cũng được thực hiện bằng thiết bị Shimadzu XRD-6000 với bức xạ Cu ($K\alpha$).

Bức xạ Cu ($K\alpha$), 40 kV, 30 mA. Các mẫu là các loại bột nén trong ống mao dẫn quay. Dữ liệu được thu lại ở các góc 2θ có cỡ bước tương đương 0,03 độ và thời gian thu nhận là 300 giây.

Bảng 1

Giá trị cực đại tia X 2θ đối với dạng đa hình A của hợp chất 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
7,937	18,804	24,97	32,824	40,012	49,287
11,233	19,389	25,672	33,443	41,447	50,022
13,021	20,324	27,492	34,197	43,486	75,486
13,707	21,494	28,262	34,963	44,001	
14,574	22,263	29,586	36,598	44,675	
16,196	22,797	30,335	37,908	45,726	
16,797	23,766	30,969	38,338	47,079	
17,203	24,218	31,955	39,073	48,453	

Bảng 2

Giá trị cực đại tia X 2θ đối với dạng đa hình B của hợp chất 1

2θ	2θ	2θ	2θ	2θ	2θ
9,393	17,433	23,182	28,828	39,273	48,635
11,117	18,586	24,567	29,967	40,593	50,172
12,452	20,207	25,103	32,39	42,034	59,533
14,023	20,791	25,853	34,83	43,237	
14,744	21,41	26,942	36,301	44,906	
15,361	22,112	27,844	37,286	47,078	

Ví dụ mô tả đặc tính 2

Thử nghiệm qua phép đo nhiệt lượng quét vi sai

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai được thực hiện trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Thermal Analysis Q2000. Mẫu được đặt trong đĩa nhôm DSC và khối lượng được ghi chính xác. Ống mẫu được làm cân bằng ở nhiệt độ 25°C hoặc -30°C và được làm nóng trong điều kiện thổi khí nitơ ở tốc độ 10°C/phút đến nhiệt độ cuối là 250°C. Kim loại indii được sử dụng làm mẫu hiệu chỉnh chuẩn.

Thử nghiệm DSC tuân hoàn được thực hiện bằng thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Thermal Analysis Q2000. Mẫu được đặt trong đĩa nhôm DSC và khối lượng được ghi chính xác. Ống mẫu được làm cân bằng ở nhiệt độ 25°C và được làm nóng dưới điều kiện thổi khí nitơ ở tốc độ 10°C/ phút đến nhiệt độ cuối là 140°C, làm lạnh nhanh xuống nhiệt độ -40°C và làm nóng lại đến nhiệt độ cuối là 250°C. Kim loại indii được sử dụng làm mẫu hiệu chỉnh chuẩn. Nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh (T_g) của hợp chất 1 vô định hình được xác định là 72°C ở một nửa độ cao.

Quan sát đường cong DSC đối với dạng đa hình Dạng A của hợp chất 1 cho thấy mức thu nhiệt rõ nét ở nhiệt độ 113°C.

Quan sát đường cong DSC đối với dạng đa hình Dạng B của hợp chất 1 cho thấy mức thu nhiệt rõ nét ở nhiệt độ 147°C.

Ví dụ mô tả đặc tính 3

Thử nghiệm đánh giá độ ổn định đối với các dạng rắn của hợp chất 1

Độ ổn định vật lý của chất rắn vô định hình được mô tả. Hợp chất 1 vô định hình được tạo ứng suất hơi bằng axetonitril ở nhiệt độ 25°C trong 2 ngày dẫn đến việc tạo ra các mảnh tinh thể không đều nhau mà được xác định là nguyên liệu Mẫu G bằng XRPD. Hợp chất 1 vô định hình cũng được tạo huyền phù đặc trong metanol/nước (tỷ lệ 1:1) trong 5 ngày ở nhiệt độ 60°C dẫn đến tạo ra các mảnh tinh thể không đều nhau được xác định là Dạng B bằng XRPD. Điều này cho thấy rằng chất rắn vô định hình là không ổn định về mặt vật lý và dễ bị kết tinh.

Độ ổn định vật lý của dạng đa hình Dạng A được mô tả. Các mẫu của Dạng A được cho tiếp xúc với độ ẩm tương đối từ 5% đến 95% ở nhiệt độ 25°C (5 giờ) chỉ thể hiện sự thay đổi khối lượng không đáng kể chứng tỏ chất này không hút ẩm.

Độ ổn định vật lý của dạng đa hình Dạng B được mô tả. Các mẫu của Dạng B được tạo ứng suất dưới độ ẩm tương đối 75% (40°C) và độ ẩm tương đối 60% (25°C) trong 1 tháng cũng không thay đổi bằng cách đánh giá bằng XRPD, cho thấy Dạng B là ổn định dưới các điều kiện được thử nghiệm.

Ví dụ mô tả đặc tính 4

Thử nghiệm đánh giá độ ổn định tương đối đối với dạng đa hình Dạng A và Dạng B

Các thử nghiệm tạo huyền phù đặc chuyển hóa lẫn nhau được thực hiện trong nhiều dung môi ở các nhiệt độ khác nhau. Các lượng hợp chất 1 đủ được bổ sung vào các dung môi trong các lọ nhỏ sao cho còn dư chất rắn. Các hỗn hợp được khuấy trong các lọ đã được đậy kín ở nhiệt độ đã định và các chất rắn được tách ra bằng cách lọc sau thời gian đã định và được phân tích bằng phương pháp XRPD. Hợp chất 1 được tạo huyền phù đặc trong axetonitril trong 3 ngày ở nhiệt độ 83°C hoặc trong 8 ngày ở nhiệt độ 0°C thu được chất rắn Mẫu G. Hợp chất 1 được tạo huyền phù đặc trong axetonitril/nước (tỷ lệ 9:1) trong 3 ngày ở nhiệt độ 83°C thu được dạng đa hình Dạng B. Hợp chất 1 được tạo huyền phù đặc trong axetonitril/nước (tỷ lệ 9:1) trong 8 ngày ở nhiệt độ 0°C thu được chất rắn Mẫu G.

Ví dụ mô tả đặc tính 5

Thử nghiệm sấy chân không

Sự chuyển hóa chất rắn Mẫu G sang Dạng A đạt được bằng cách sấy chân không (4,80-9,07 Pa (36-68 mtorr)) chất rắn Mẫu G ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Việc sấy chân không (6,80 Pa (51 mtorr)) ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ làm cho chất rắn Mẫu G trở thành thủy tinh rắn.

Hợp chất 1 có thể được điều chế theo các quy trình được mô tả trong công bố đơn PCT quốc tế các số WO 09/025983 và WO 09/126668.

Ví dụ điều chế 1

Điều chế ban đầu hợp chất 1 dạng đa hình Dạng B

Hợp chất 1 thô (10,2 g) được bổ sung vào metanol đang sôi (60 ml). Nước (12 ml) được bổ sung vào một cách từ từ, tiếp theo bổ sung một lượng nhỏ metanol. Thiết bị làm nóng được lấy ra, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh nhanh, và sau đó, các tinh thể mầm của hợp chất 1 Dạng A được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng (các tinh thể mầm được bổ sung lần nữa cho đến khi chúng không hòa tan được nữa) và sau đó, tiếp tục làm lạnh xuống nhiệt độ khoảng 0°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc để thu được 6,0 g chất rắn màu trắng, nóng chảy ở nhiệt độ 100-105°C (NMR cho thấy có nhiễm tạp dung môi).

Phần dịch lọc trên được lưu giữ trong 30 ngày ở nhiệt độ trong phòng, dẫn đến tạo ra các tinh thể thứ hai. Các tinh thể này được tách ra bằng cách lọc, rửa bằng nước, sấy khô trong thời gian ngắn và sau cùng sấy chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được 2,9 g chất rắn màu trắng, nóng chảy ở nhiệt độ 144-150°C.

Ví dụ điều chế 2

Điều chế dạng đa hình Dạng B của hợp chất 1 từ dạng đa hình Dạng A

Hợp chất 1 Dạng A (15,3 g) được bổ sung vào metanol (120 g) và nước (50,4 g). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 40°C và sau 10 phút, các

tinh thể mầm của hợp chất 1 (Dạng B) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 35°C trong 72 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và lọc. Chất rắn tách được được sấy trong lò chân không ở nhiệt độ 50-60°C để thu được 13,4 g chất rắn màu trắng, nóng chảy ở nhiệt độ 147-149°C.

Ví dụ điều chế 3

Điều chế dạng đa hình Dạng B của hợp chất 1 bằng các tinh thể mầm

Hợp chất 1 (95 g) được bổ sung vào metanol (408 g). Hỗn hợp này được khuấy cơ học và được làm nóng đến nhiệt độ 30°C để hòa tan hoàn toàn chất rắn. Nước (129 g) được bổ sung từng giọt cho đến khi thấy dung dịch đục và các tinh thể mầm của Dạng B được bổ sung vào. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 3,5 giờ. Chất rắn đặc, màu trắng bắt đầu kết tủa và sau đó, hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ 45°C trong 1 giờ và làm mát xuống nhiệt độ 25°C trong 45 phút. Hỗn hợp này được làm nóng lần nữa đến nhiệt độ 45°C trong 50 phút và sau đó, làm mát xuống nhiệt độ 25°C trong 40 phút và lọc. Chu trình nhiệt giúp tinh thể phát triển đến kích cỡ lớn hơn để có thể lọc. Các tinh thể được rửa bằng hỗn hợp lạnh metanol/nước (95 ml theo tỷ lệ 3:1) và sấy trong lò chân không ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ để thu được 82 g chất rắn màu trắng, nóng chảy ở nhiệt độ 145-148°C.

Sản phẩm nông học/Sử dụng

Nói chung, hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm hoạt chất phòng trừ loài gây hại không xương sống trong chế phẩm, tức là sản phẩm, có ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và các chất pha loãng dạng lỏng, mà dùng làm chất mang. Các thành phần của sản phẩm hoặc chế phẩm được chọn phù hợp với đặc tính vật lý của hoạt chất, phương thức dùng và các yếu tố môi trường như loại đất, độ ẩm và nhiệt độ.

Các sản phẩm hữu ích bao gồm cả chế phẩm rắn và lỏng. Chế phẩm lỏng bao gồm dung dịch (kể cả sản phẩm đặc dễ nhũ hóa), huyền phù, nhũ tương (kể cả vi nhũ tương và/hoặc nhũ huyền phù) và các chế phẩm tương tự mà tùy ý có thể được làm đặc thành gel. Các loại chế phẩm lỏng dạng nước phổ biến là sản phẩm đặc dễ tan, huyền phù đặc, viên nang chứa huyền phù, nhũ tương đặc, vi nhũ tương và nhũ huyền phù. Các loại chế phẩm lỏng không phải dạng nước phổ biến là sản phẩm đặc dễ nhũ hóa, sản phẩm đặc dễ vi nhũ hóa, sản phẩm đặc dễ phân tán và sản phẩm phân tán dạng dầu.

Các loại chế phẩm rắn phổ biến là bột rắc, bột, hạt, hạt pellet, mẫu nhỏ, viên bầu dục, viên nén, màng bao (bao gồm lớp phủ hạt) và các sản phẩm tương tự mà có thể dễ phân tán trong nước ("dễ thấm ướt") hoặc dễ tan trong nước. Màng bao và lớp phủ được tạo từ dung dịch tạo màng hoặc huyền phù dễ chảy là đặc biệt hữu

ích để xử lý hạt. Hoạt chất có thể được tạo (vi) nang và còn được tạo ra sản phẩm rắn hoặc huyền phù; theo cách khác toàn bộ sản phẩm chứa hoạt chất có thể được tạo nang (hoặc "được phủ bên ngoài"). Việc tạo nang có thể kiểm soát hoặc làm chậm sự giải phóng hoạt chất. Hạt dễ nhũ hóa kết hợp các ưu điểm của cả sản phẩm đặc dễ nhũ hóa và sản phẩm hạt khô. Các chế phẩm có nồng độ cao chủ yếu được sử dụng làm chất trung gian để bào chế tiếp.

Các sản phẩm phun thường được khuếch tán trong môi trường thích hợp trước khi phun. Các sản phẩm rắn và lỏng này được bào chế để pha loãng dễ dàng trong môi trường phun, thường là nước. Thể tích phun có thể nằm trong khoảng từ một đến vài nghìn lít trên mỗi hecta, nhưng thường nằm trong khoảng từ mười đến vài trăm lít trên mỗi hecta. Các sản phẩm phun có thể được trộn trong thùng với nước hoặc một môi trường thích hợp khác để xử lý lá bằng cách dùng trên không hoặc dưới mặt đất, hoặc để đưa vào môi trường phát triển của thực vật. Các sản phẩm lỏng và khô có thể được định liều trực tiếp trong hệ thống tưới nhỏ giọt hoặc được định liều theo luống trong khi canh tác. Các sản phẩm lỏng và rắn có thể được đưa lên trên hạt của cây trồng và thực vật mong muốn khác dưới dạng xử lý hạt trước khi canh tác để bảo vệ rễ đang phát triển và các phần thực vật ở dưới mặt đất khác và/hoặc lá thông qua nội hấp.

Các sản phẩm thường chứa một lượng hoạt chất có hiệu quả, chất pha loãng và chất hoạt động bề mặt trong các khoảng xấp xỉ sau mà lên đến 100% khối lượng.

	% khối lượng		
	Hoạt chất	Chất pha loãng	Chất hoạt động bề mặt
Bột, viên nén và hạt dễ phân tán trong nước	0,001-90	0-99,999	0-15
Sản phẩm phân tán trong dầu, huyền phù dạng nước	1-50	40-99	0-50
Bột rắc	1-25	70-99	0-5
Hạt và hạt pellet	0,001-95	5-99,999	0-15
Chế phẩm có nồng độ cao	90-99	0-10	0-2

Chất pha loãng dạng rắn bao gồm, ví dụ, các loại đất sét như bentonit, monmorilonit, atapungit và cao lanh, thạch cao, xenluloza, titan đioxit, kẽm oxit, tinh bột, dextrin, đường (ví dụ, lactoza, sucroza), silic oxit, bột talc, mica, diatomit, ure, canxi cacbonat, natri cacbonat và bicacbonat, và natri sulfat. Các chất pha loãng dạng lỏng thông thường được mô tả trong Watkins et al., Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers, 2nd Ed., Dorland Books, Caldwell, New Jersey.

Chất pha loãng dạng lỏng bao gồm, ví dụ, nước, *N,N*-đimetylalkanamit (ví dụ, *N,N*-đimetylformamit), limonen, đimetyl sulfoxit, *N*-alkylpyrrolidôn (ví dụ, *N*-metylpyrrolidinon), etylen glycol, trietylen glycol, propylen glycol, đipropylen glycol, polypropylen glycol, propylen cacbonat, butylen cacbonat, parafin (ví dụ, dầu khoáng trắng, parafin thông thường, isoparafin), alkylbenzen, alkylnaphtalen, glyxerin, glyxerin trietat, sorbitol, hydrocacbon thơm, hydrocacbon béo không thơm, alkylbenzen, alkylnaphtalen, các keton như xyclohexanon, 2-heptanon, isophoron và 4-hydroxy-4-metyl-2-pentanon, các axetat như isoamyl axetat, hexyl axetat, heptyl axetat, octyl axetat, nonyl axetat, tridexyl axetat và isobornyl axetat, các este khác như este lactat alkyl hóa, este hai bazơ và γ -butyrolacton và rượu, có thể có mạch thẳng, mạch nhánh, bão hòa hoặc không bão hòa, như metanol, etanol, *n*-propanol, rượu isopropylic, *n*-butanol, rượu isobutylic, *n*-hexanol, 2-etylhexanol, *n*-octanol, decanol, rượu isodexyl, isooctadecanol, rượu xetyl, rượu lauryl, rượu tridexyl, rượu oleyl, xyclohexanol, rượu tetrahydrofurfuryl, rượu điaxeton và rượu benzylic. Chất pha loãng dạng lỏng bao gồm este glyxerol của các axit béo bão hòa và không bão hòa (thường có 6-22 nguyên tử cacbon), như dầu hạt thực vật và dầu quả (ví dụ, dầu oliu, dầu thầu dầu, dầu lanh, dầu mè, dầu ngô (bắp), dầu lạc, dầu hướng dương, dầu hạt nho, tinh dầu cây hoa rum, dầu (hạt) bông, dầu đậu nành, dầu hạt cải, dầu dừa và dầu cọ), các chất béo có nguồn gốc từ động vật (ví dụ, mỡ bò, mỡ lợn, dầu gan cá, dầu cá) và các hỗn hợp của chúng. Chất pha loãng dạng lỏng còn bao gồm các axit béo alkyl hóa (ví dụ, metyl hóa, etyl hóa, butyl hóa) trong đó các axit béo thu được do thủy phân este glyxerol từ nguồn động, thực vật và được tinh chế bằng cách chưng cất. Các chất pha loãng dạng lỏng thông thường được mô tả trong Marsden, *Solvents Guide*, 2nd Ed., Interscience, New York, 1950.

Các chế phẩm dạng rắn và lỏng theo sáng chế thường chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt. Khi được thêm vào chất lỏng, các chất hoạt động bề mặt (còn được gọi là "chất có hoạt tính bề mặt") thường làm biến đổi, thường là làm giảm, sức căng bề mặt của chất lỏng. Tùy thuộc vào bản chất của các nhóm ưa nước và ưa chất béo trong phân tử chất hoạt động bề mặt, các chất hoạt động bề mặt có thể hữu ích làm các chất thấm ướt, chất phân tán, chất nhũ hóa hoặc chất khử bọt.

Các chất hoạt động bề mặt có thể được phân loại là không ion hóa, anion hoặc cation. Chất hoạt động bề mặt không ion hóa hữu ích đối với các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu alkoxylat như rượu alkoxylat trên cơ sở các rượu tự nhiên và tổng hợp (mạch thẳng hoặc mạch nhánh) và được điều chế từ rượu và etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc các hỗn hợp của chúng; amin etoxylat, alkanolamit và etoxylat alkanolamit; triglyxerit alkoxyl hóa như dầu đậu nành, dầu thầu dầu và dầu hạt cải etoxyl hóa; alkylphenol alkoxylat như octylphenol etoxylat, nonylphenol etoxylat, đinonyl phenol etoxylat và đodexyl phenol etoxylat (điều chế được từ phenol và etylen

oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc các hỗn hợp của chúng); các polymer khối điều chế từ etylen oxit hoặc propylen oxit và các polyme khối nghịch, tại đó khối tận cùng được điều chế từ propylen oxit; các axit béo etoxyl hóa; dầu và este béo etoxyl hóa; metyleste etoxyl hóa; tristyrylphenol etoxyl hóa (bao gồm các chất điều chế từ etylen oxit, propylen oxit, butylen oxit hoặc các hỗn hợp của chúng); các este của axit béo, este glycerol, các chất dẫn xuất trên cơ sở lanolin, các este polyetoxylat như este của axit béo với sorbitan đã polyetoxyl hóa, các este của axit béo với sorbitol đã polyetoxyl hóa và este của axit béo với glyxerol đã polyetoxyl hóa; các chất dẫn xuất sorbitan khác như este sorbitan; các chất hoạt động bề mặt polyme như các copolyme ngẫu nhiên, copolyme khối, nhựa PEG alkit (polyetylen glycol), polyme ghép hoặc polyme hình lược và polyme hình sao; polyetylen glycol (PEGS); polyetylen glycol các este của axit béo; các chất hoạt động bề mặt trên cơ sở silicon; và các chất dẫn xuất từ đường như sucroza este, alkyl polyglycosit và alkyl polysacarit.

Các chất hoạt động bề mặt anion hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit alkylaryl sulfonic và muối của chúng; rượu carboxyl hóa hoặc alkylphenol etoxylat; các chất dẫn xuất diphenyl sulfonat; lignin và các chất dẫn xuất lignin như lignosulfonat; axit maleic hoặc succinic hoặc các anhydrit của chúng; olefin sulfonat; các este phosphat như este phosphat của rượu alkoxyat, este phosphat của alkylphenol alkoxyat và este phosphat của styryl phenol etoxylat; các chất hoạt động bề mặt trên cơ sở protein; các chất dẫn xuất sarcosin; styryl phenol ete sulfat; các sulfat và sulfonat của dầu và axit béo; các sulfat và sulfonat của alkylphenol etoxyl hóa; các sulfat của rượu; các sulfat của rượu etoxyl hóa; các sulfonat của amin và amit như *N,N*-alkyltaurat; các sulfonat benzen, cumen, toluen, xylen và đodexyl và các tridexylbenzen; các sulfonat của naphtalen đặc; các sulfonat của naphtalen và alkyl naphtalen; các sulfonat của dầu chiết tách; các sulfosuxinatmat; và các sulfosuxinat và các chất dẫn xuất của chúng như muối dialkyl sulfosuxinat.

Các chất hoạt động bề mặt cation hữu ích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit và các amit etoxyl hóa; các amin như *N*-alkyl propandiemin, tripropylentriamin và dipropylentetramin và các amin etoxyl hóa, các diamin etoxyl hóa và amin propoxyl hóa (điều chế được từ amin và oxit etylen, oxit propylen, oxit butylen hoặc các hỗn hợp của chúng); các muối amin như amin axetat và các muối diamin; các muối amoni bậc bốn là các muối bậc bốn, các muối bậc bốn etoxyl hóa và các muối bậc bốn hai lần; và các oxit amin như oxit alkylđimetylamin và oxit bis-(2-hydroxyetyl)-alkylamin.

Cũng hữu ích đối với các chế phẩm theo sáng chế là hỗn hợp chứa các chất hoạt động bề mặt anion và không ion hóa hoặc hỗn hợp chứa các chất hoạt động bề mặt cation và không ion hóa. Các chất hoạt động bề mặt cation, anion và không ion hóa và việc sử dụng được khuyến cáo của chúng được bộc lộ trong nhiều tài liệu tham khảo đã được công bố, kể cả McCutcheon 's Emulsifiers and Detergents, annual

American and International Editions do McCutcheon's Division xuất bản, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; Sisely and Wood, Encyclopedia of Surface Active Agents, Chemical Publ. Co., Inc., New York, 1964; A. S. Davidson và B. Milwidsky, Synthetic Detergents, Seventh Edition, John Wiley and Sons, New York, 1987.

Các chế phẩm theo sáng chế còn có thể chứa các chất phụ gia và chất hỗ trợ cho chế phẩm, đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này làm chất trợ giúp cho chế phẩm (một số trong số chúng có thể được xem là cũng có chức năng làm chất pha loãng dạng rắn, chất pha loãng dạng lỏng hoặc chất hoạt động bề mặt). Các chất phụ gia và chất hỗ trợ cho chế phẩm này có thể kiểm soát: độ pH (chất đệm), sự tạo bọt khi quá trình sản xuất (chất chống tạo bọt như polyorganosiloxan), sự lắng các hoạt chất (chất tạo huyền phù), độ nhớt (chất làm đặc lưu biến), sự sinh trưởng của vi sinh vật trong bình chứa (chất kháng vi sinh vật), sự kết đông sản phẩm (chất chống đông), màu sắc (chất nhuộm/ sản phẩm phân tán tạo màu), sự rửa trôi (chất kết dính hoặc chất tạo màng), sự bay hơi (chất làm chậm sự bay hơi) và các đặc tính khác của sản phẩm. Chất tạo màng bao gồm, ví dụ, polyvinyl axetat, copolyme polyvinyl axetat, copolyme polyvinylpyrrolidon-vinyl axetat, rượu polyvinyllic, copolyme rượu polyvinyllic và sáp. Các ví dụ về chất phụ gia và chất hỗ trợ cho chế phẩm bao gồm các chất liệt kê trong McCutcheon's Volume 2: Functional Materials, annual International and North American do McCutcheon's Division xuất bản, The Manufacturing Confectioner Publishing Co.; và PCT Publication WO 03/024222.

Hợp chất theo sáng chế và hoạt chất khác bất kỳ, thường được đưa vào các chế phẩm này bằng cách hòa tan hoạt chất trong dung môi hoặc nghiền trong chất pha loãng lỏng hoặc khô. Các dung dịch kể cả sản phẩm đặc dễ hóa có thể được điều chế bằng cách đơn giản là trộn các thành phần. Nếu dung môi của chế phẩm lỏng được dự định sử dụng làm sản phẩm đặc dễ nhũ hóa là không trộn lẫn được với nước, thì chất nhũ hóa thường được thêm vào để nhũ hóa dung môi chứa hoạt chất khi pha loãng với nước. Huyền phù đặc chứa hoạt chất, có đường kính hạt lên đến 2.000 μm có thể được nghiền ướt bằng máy nghiền môi trường để thu được các hạt có đường kính trung bình dưới 3 μm . Huyền phù đặc dạng nước có thể được bào chế thành sản phẩm huyền phù đặc cuối (xem, ví dụ, U.S. 3,060,084) hoặc xử lý thêm bằng cách sấy phun để tạo ra các hạt dễ phân tán trong nước. Các sản phẩm khô thường yêu cầu quy trình nghiền khô, mà tạo ra hạt có đường kính hạt trung bình nằm trong khoảng từ 2 đến 10 μm . Bột rắc và bột có thể được bào chế bằng cách trộn và thường nghiền (như bằng máy nghiền búa hoặc máy nghiền sử dụng năng lượng động). Hạt và hạt pellet có thể được điều chế bằng cách phun hoạt chất lên các hạt chất mang đã được tạo ra trước hoặc bằng các kỹ thuật kết tụ. Xem Browning, "Agglomeration", Chemical Engineering, ngày 04 tháng 12, 1967, trang 147-48, Perry's Chemical Engineer's Handbook, 4th Ed., McGraw Hill, New York, 1963,

trang 8-57 và phần sau, và WO 91/13546. Hạt pellet có thể được bào chế như được mô tả trong U.S. 4,172,714. Các hạt dễ phân tán trong nước và dễ tan trong nước có thể được điều chế như được chỉ dẫn trong U.S. 4,144,050, U.S. 3,920,442 và DE 3,246,493. Viên nén có thể được bào chế như được chỉ dẫn trong U.S. 5,180,587, U.S. 5,232,701 và U.S. 5,208,030. Sản phẩm dạng màng có thể được bào chế như được chỉ dẫn trong GB 2,095,558 và U.S. 3,299,566.

Để biết chi tiết hơn về tình trạng kỹ thuật của sản phẩm, xem T.S. Woods, "The Formulator's Toolbox - Product Forms for Modern Agriculture" trong Pesticide Chemistry and Bioscience, The Food-Environment Challenge, T. Brooks và T.R. Roberts, Proceedings of the 9th International Congress on Pesticide Chemistry, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, năm 1999, trang 120-133. Xem thêm U.S. 3,235,361, Cột 6 dòng 16 đến Cột 7 dòng 19 và Ví dụ 10-41; U.S. 3,309, 192, Cột 5 dòng 43 đến Cột 7 dòng 62 và Ví dụ 8, 12, 15, 39, 41, 52, 53, 58, 132, 138-140, 162-164, 166, 167 và 169-182; U.S. 2,891,855, Cột 3 dòng 66 đến Cột 5 dòng 17 và Ví dụ 1-4; Klingman, Weed Control as a Science, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1961, trang 81-96; Hance et al., Weed Control Handbook, 8th Ed., Weed Control Handbook, Oxford, 1989; và Developments in formulation technology, PJB Publications, Richmond, UK, năm 2000.

Trong phần ví dụ thực hiện sáng chế sau, tất cả các sản phẩm được bào chế theo cách thông thường. Không cần chuẩn bị công phu, chắc chắn rằng người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sử dụng các mô tả trên đây có thể áp dụng sáng chế đến phạm vi đầy đủ nhất. Do đó, các ví dụ sau được hiểu là chỉ mang tính minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Tỷ lệ phần trăm là tính theo khối lượng trừ trường hợp có chỉ định khác.

Ví dụ A

Sản phẩm đặc có nồng độ cao

Hợp chất 1	98,5%
silic oxit aerogel	0,5%
silic oxit mịn vô định hình tổng hợp	1,0%

Ví dụ B

Thuốc dễ thấm ướt

Hợp chất 1	65,0%
đodexylphenol polyetylen glycol ete	2,0%
natri ligninsulfonat	4,0%
natri silicoaluminat	6,0%
monmorilonit (nung)	23,0%

Ví dụ C

Hạt	
Hợp chất 1	10,0%
hạt atapungit (chất bay hơi thấp, 0,71/0,30 mm; sàng U.S.S. số 25-50)	90,0%

Ví dụ D

Hạt pellet đùn	
Hợp chất 1	25,0%
natri sulfat khan	10,0%
canxi ligninsulfonat thô	5,0%
natri alkylnaphtalensulfonat	1,0%
canxi/magie bentonit	59,0%

Ví dụ E

Sản phẩm đặc dễ nhũ hóa	
Hợp chất 1	10,0%
polyoxyetylen sorbitol hexoleat	20,0%
metyl este của axit béo C ₆ -C ₁₀	70,0%

Ví dụ F

Vi nhũ tương	
Hợp chất 1	5,0%
copolyme vinyl axetat/polyvinylpyrrolidon	30,0%
Alkylpolyglycosit	30,0%
glyxeryl monooleat	15,0%
Nước	20,0%

Ví dụ G

Xử lý hạt giống	
Hợp chất 1	20,00%
copolyme vinyl axetat/polyvinylpyrrolidon	5,00%
sáp axit montan	5,00%
canxi ligninsulfonat	1,00%
copolyme khối polyoxypropylen/polyoxyetylen	1,00%
rượu stearyllic (POE 20)	2,00%
Polyorganosilan	0,20%

thuốc nhuộm màu đỏ	0,05%
Nước	65,75%

Ví dụ H

Phân bón dạng que	
Hợp chất 1	2,50%
copolyme pyrrolidon-styren	4,80%
tristyrylphenyl 16-etoxylat	2,30%
bột talc	0,80%
tinh bột ngô	5,00%
phân giải phóng chậm	36,00%
cao lanh	38,00%
Nước	10,60%

Ví dụ I

Huyền phù đặc	
Hợp chất 1	35%
copolyme khối polypropylen/butyl polyoxyetylen	4,0%
copolyme polyetylen glycol/ axit stearic	1,0%
polyme của styren acrylic	1,0%
gôm xanthan	0,1%
propylen glycol	5,0%
chất khử bọt trên cơ sở silicon	0,1%
1,2-benzisothiazolin-3-on	0,1%
Nước	53,7%

Ví dụ J

Nhũ tương trong nước	
Hợp chất 1	10,0%
copolyme khối polypropylen/ butyl polyoxyetylen	4,0%
copolyme polyetylen glycol/axit stearic	1,0%
polyme của styren acrylic	1,0%
gôm xanthan	0,1%
propylen glycol	5,0%
chất khử bọt trên cơ sở silicon	0,1%
1,2-benzisothiazolin-3-on	0,1%

hydrocacbon trên cơ sở dầu mỏ thơm	20,0
Nước	58,7%

Ví dụ K

Sản phẩm phân tán trong dầu	
Hợp chất 1	25%
polyoxyetylen sorbitol hexaoleat	15%
đất sét betonit biến tính hữu cơ	2,5%
metyl este của axit béo	57,5%

Ví dụ L

Nhũ tương huyền phù	
Hợp chất 1	10,0%
fipronil (hoạt chất thứ hai)	5,0%
copolyme khối polypropylen/butyl polyoxyetylen	4,0%
copolyme polyetylen glycol/axit stearic	1,0%
polyme của styren acrylic	1,0%
gôm xanthan	0,1%
Propylen glycol	5,0%
chất khử bọt trên cơ sở silicon	0,1%
1,2-benzisothiazolin-3-on	0,1%
Hydrocacbon trên cơ sở dầu mỏ thơm	20,0%
Nước	53,7%

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính đối với loài gây hại không xương sống với phổ rộng. Các loài gây hại không xương sống này bao gồm các loài không xương sống sinh sống ở nhiều môi trường như lá cây, rễ, đất, cây trồng thu hoạch hoặc các loại cây lương thực khác, các công trình xây dựng hoặc da động vật. Các loài gây hại không xương sống bao gồm động vật không xương sống ăn lá (gồm lá, thân, hoa và quả), hạt giống, gỗ, sợi dệt hoặc máu hay các mô động vật và do đó gây tổn thương hoặc thiệt hại, như nuôi trồng hoặc cây trồng nông nghiệp dự trữ, rừng, cây trồng trong nhà kính, cây cảnh, cây trồng trong vườn ươm, cây lương thực dự trữ hoặc các cây lấy sợi hoặc nhà ở, các công trình khác hay các vật chứa trong đó có hại cho sức khỏe động vật hay sức khỏe cộng đồng. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng không phải tất cả các hợp chất đều có hiệu quả như nhau đối với tất cả giai đoạn phát triển của tất cả loài gây hại.

Vì thế, các hợp chất và chế phẩm này là hữu ích về mặt nông học để bảo vệ cây trồng khỏi loài gây hại không xương sống ăn thực vật và về mặt phi nông học để bảo vệ cây cảnh và thực vật khác trong vườn khỏi loài gây hại không xương sống ăn thực vật. Công dụng này bao gồm bảo vệ cây trồng và thực vật khác (tức là cả nông học và phi nông học) mà có chứa nguyên liệu di truyền được đưa vào bằng kỹ thuật di truyền (tức là chuyển gen) hoặc được cải biến bằng cách gây đột biến để tạo ra các tính trạng có lợi. Ví dụ về các tính trạng này bao gồm tính chịu thuốc diệt cỏ, tính kháng các loài loài gây hại không xương sống ăn thực vật (ví dụ, côn trùng, ve, rệp, nhện, giun tròn, ốc sên, nấm gây bệnh thực vật, vi khuẩn và virus), cải thiện sự sinh trưởng của cây trồng, tăng tính chống chịu với các điều kiện sinh trưởng bất lợi như nhiệt độ cao hay thấp, độ ẩm đất thấp hay cao và độ mặn cao, tăng khả năng ra hoa hoặc kết trái, sản lượng thu hoạch lớn hơn, trái chín nhanh hơn, chất lượng và/hoặc giá trị dinh dưỡng của sản phẩm thu hoạch cao hơn hoặc cải thiện việc dự trữ hay các đặc tính xử lý của sản phẩm thu hoạch. Cây trồng chuyển gen có thể được cải biến để biểu hiện nhiều tính trạng. Ví dụ về các thực vật chứa tính trạng được tạo ra bằng kỹ thuật di truyền hoặc gây đột biến bao gồm các giống ngô, bông, đậu nành và khoai tây biểu hiện độc tố trừ sâu *Bacillus thuringiensis* như YIELD GARD®, KNOCKOUT®, STARLINK®, BOLLGARD®, NuCOTN® và NEWLEAF®, và nhiều giống ngô, đậu nành, bông và hạt cải chịu thuốc diệt cỏ như ROUNDUP READY®, LIBERTY LINK®, IMI®, STS® và CLEARFIELD®, cũng như các loại cây trồng biểu hiện *N*-axetyltransferaza (GAT) để tạo ra tính kháng với thuốc diệt cỏ glyphosat hoặc các cây trồng chứa gen HRA tạo ra tính kháng với các thuốc diệt cỏ ức chế axetolactat syntaza (ALS). Các hợp chất và chế phẩm này có thể tương tác hiệp đồng với các tính trạng được đưa vào bằng kỹ thuật di truyền hoặc được cải biến bằng cách gây đột biến, do đó tăng cường sự biểu hiện kiểu hình hoặc hiệu quả của các tính trạng hoặc làm tăng hiệu quả phòng trừ loài gây hại không xương sống của các hợp chất và chế phẩm này. Đặc biệt, các hợp chất và chế phẩm này có thể tương tác hiệp đồng với sự biểu hiện kiểu hình của các protein hoặc các sản phẩm tự nhiên khác độc với loài gây hại không xương sống để tạo ra sự phòng trừ các loài gây hại này ở mức lớn hơn là cộng hợp.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể tùy ý chứa các chất dinh dưỡng thực vật, ví dụ, thành phần phân bón chứa ít nhất một chất dinh dưỡng thực vật được chọn từ nitơ, phospho, kali, canxi, lưu huỳnh, magie, sắt, đồng, bo, mangan, kẽm và molybden. Đáng quan tâm là các chế phẩm chứa ít nhất một thành phần phân bón chứa ít nhất một chất dinh dưỡng thực vật được chọn từ nitơ, phospho, kali, canxi, lưu huỳnh và magie. Các chế phẩm theo sáng chế mà còn chứa ít nhất một chất dinh dưỡng thực vật có thể ở dạng lỏng hoặc rắn. Đáng quan tâm là các chế phẩm rắn ở dạng hạt, que nhỏ hoặc viên nén. Các sản phẩm rắn chứa thành phần phân bón có thể được bào chế bằng cách trộn hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế với thành phần phân bón cùng với các thành phần bào chế và sau đó bào chế sản phẩm bằng các phương pháp như tạo hạt hoặc ép đùn. Theo cách khác, các

sản phẩm rắn có thể được bào chế bằng cách phun dung dịch hay huyền phù chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế trong dung môi dễ bay hơi lên trên thành phần phân bón đã được điều chế từ trước ở dạng hỗn hợp ổn định theo chiều ví dụ, hạt, que nhỏ hay viên nén và sau đó, làm bay hơi dung môi.

Loài gây hại thuộc nông học và phi nông học

Các loài gây hại không xương sống thuộc nông học hoặc phi nông học bao gồm trứng, ấu trùng và bộ sâu bọ cánh vẩy như sâu xanh, sâu ngải đêm, sâu đo và sâu xanh đục trái trong họ Ngải đêm (như sâu đục thân màu hồng (*Sesamia injerens* Walker), sâu đục thân bắp (*Sesamia nonagrioides* Lefebvre), sâu xanh miền nam (*Spodoptera eridania* Cramer), sâu xanh mùa thu (*Spodoptera fugiperda* J. E. Smith), sâu xanh da láng (*Spodoptera exigua* Hiibner), sâu lá bông châu Phi (*Spodoptera littoralis* Boisduval), sâu xanh sọc vàng (*Spodoptera ornithogalli* Guenee), sâu xám (*Agrotis ipsilon* Hufnagel), sâu bướm trên đậu mèo (*Anticarsia gemmatilis* Hiibner), sâu đục quả màu xanh (*Lithophane antennata* Walker), sâu xanh trên bắp cải (*Barathra brassicae* Linnaeus), sâu đo trên đậu nành (*Pseudoplusia includens* Walker), sâu đo trên bắp cải (*Trichoplusia ni* Hiibner), sâu xanh hại thuốc lá (*Heliothis virescens* Fabricius)); sâu đục, sâu phao, sâu kéo màng, sâu hại quả hình nón, sâu bắp cải và sâu bướm họ bướm ống thuộc họ Pyralidae (như sâu đục thân bắp (*Ostrinia nubilalis* Hiibner), sâu rôn cam (*Amyelois transitella* Walker), sâu bướm hại rễ bắp (*Crambus caliginosellus* Clemens), sâu kéo màng cỏ (Pyralidae: *Crambinae*) như sâu đục cỏ (*Herpetogramma licarsisalis* Walker), sâu đục thân mía (*Chilo infuscatellus* Snellen), sâu đục cà chua (*Neoleucinodes elegantalis* Guenee), sâu cuốn lá nhỏ (*Cnaphalocerus medinalis*), sâu cuốn lá nhỏ (*Desmia funeralis* Hiibner), sâu dưa (*Diaphania nitidalis* Stoll), sâu ăn ruột bắp cải (*Helluala hydralis* Guenee), sâu đục thân màu vàng (*Scirpophaga incertulas* Walker), sâu đục sớm (*Scirpophaga infuscatellus* Snellen), sâu đục thân màu trắng (*Scirpophaga innotata* Walker), sâu đục ngọn (*Scirpophaga nivella* Fabricius), sâu đục thân sọc nâu đầu đen (*Chilo polychrysus* Meyrick), sâu ăn đọt hại cải (*Crocidolomia binotalis* English)); sâu cuốn lá, sâu xanh, sâu đục hạt và sâu đục quả thuộc họ Tortricidae (như sâu bướm hại táo (*Cydia pomonella* Linnaeus), sâu bướm hại nho (*Endopiza viteana* Clemens), sâu bướm đục trái (*Grapholita molesta* Busck), sâu bướm tuyết (*Cryptophlebia leucotreta* Meyrick), sâu đục thân cam quýt (*Ecdytolopha aurantiana* Lima), sâu cuốn lá sọc đỏ (*Argyrotaenia velutinana* Walker), sâu cuốn lá sọc chéo (*Choristoneura rosaceana* Harris), sâu bướm nâu hại táo (*Epiphyas postvittana* Walker), sâu bướm hại nho châu Âu (*Eupoecilia ambiguella* Hiibner), sâu bướm hại chồi táo (*Pandemis pyrusana* Kearfott), sâu cuốn lá ăn tạp (*Platynota stultana* Walsingham), bướm đêm họ tortricid hại cây ăn quả (*Pandemis cerasana* Hiibner), bướm đêm nâu họ tortricid hại táo (*Pandemis heparana* Denis & Schiffermuller)); và nhiều loại có hại nghiêm trọng về mặt kinh tế khác (như sâu tơ bắp cải (*Plutella*

xylostella Linnaeus), sâu hồng đục quả (*Pectinophora gossypiella* Saunders), sâu bướm gypsy (*Lymantria dispar* Linnaeus), sâu đục quả đào (*Carposina niponensis* Walsingham), sâu đục cành đào (*Anarsia lineatella* Zeller), sâu hại khoai tây (*Phthorimaea operculella* Zeller), sâu ăn lá có đốm (*Lithocolletis blancardella* Fabricius), sâu ăn lá hại táo châu Á (*Lithocolletis ringoniella* Matsumura), sâu cuốn lá (*Lerodea eufala* Edwards), sâu ăn lá hại táo (*Leucoptera scitella* Zeller)); trứng, nhộng và vật trưởng thành thuộc bộ Blattodea bao gồm các loại gián thuộc họ Blattellidae và Blattidae (như gián phương Đông (*Blatta orientalis* Linnaeus), gián châu Á (*Blatella asahinai* Mizukubo), gián Đức (*Blattella germanica* Linnaeus), gián sọc nâu (*Supella longipalpa* Fabricius), gián Mỹ (*Periplaneta americana* Linnaeus), gián nâu (*Periplaneta brunnea* Burmeister), gián Madeira (*Leucophaea maderae* Fabricius)), gián nâu ám khói (*Periplaneta fuliginosa* Service), gián Úc (*Periplaneta australasiae* Fabr.), gián đốm (*Nauphoeta cinerea* Olivier) và gián nhẵn (*Symploce pattens* Stephens)); trứng, ấu trùng và vật trưởng thành ăn lá, quả, rễ, hạt và mô bọng thuộc bộ Coleoptera bao gồm một ngũ cốc thuộc họ Anthribidae, Bruchidae và Curculionidae (như một vòi voi hại bông (*Anthonomus grandis* Boheman), một lúa nước (*Lissorhoptrus oryzophilus* Kuschel), một thóc (*Sitophilus granarius* Linnaeus), một gạo (*Sitophilus oryzae* Linnaeus)), bộ hại cỏ (*Listronotus maculicollis* Dietz), một cỏ (*Sphenophorus parvulus* Gyllenhal), một săn mồi (*Sphenophorus venatus* vestitus), một Denver (*Sphenophorus cicatristriatus* Fahraeus)); bộ chết, bộ đưa chuột, sâu hại rễ, bộ hại lá, bộ khoai tây và sâu ăn lá thuộc họ Chrysomelidae (như bộ khoai tây Colorado (*Leptinotarsa decemlineata* Say), sâu hại rễ phương Tây (*Diabrotica virgifera* virgifera LeConte)); bộ da và các loại bộ khác thuộc họ Scarabaeidae (như bộ Nhật (*Popillia japonica* Newman), bộ phương Đông (*Anomala orientalis* Waterhouse, *Exomala orientalis* (Waterhouse) Baraud), bộ phương Bắc (*Cyclocephala borealis* Arrow), bộ phương Nam (*Cyclocephala immaculata* Olivier hoặc *C. lurida* Bland), bộ phân và ấu trùng trắng (*Aphodius* spp.), bộ đen cánh cứng (*Ataenius spretulus* Haldeman), bộ xanh thối Sáu (*Cotinis nitida* Linnaeus), bộ cánh cứng châu Á (*Maladera castanea* Arrow), bộ cánh cứng thối Năm/Sáu (*Phyllophaga* spp.) và bộ da Châu Âu (*Rhizotrogus majalis* Razoumowsky)); bộ thối thuộc họ Dermestidae; sâu ăn lá thuộc họ Elateridae; bộ vỏ cây thuộc họ Scolytidae và bộ bột thuộc họ Tenebrionidae. Ngoài ra, các loài sâu bệnh thuộc nông học và phi nông học bao gồm: trứng, vật trưởng thành và ấu trùng thuộc bộ Dermaptera bao gồm xâu tai thuộc họ Forficulidae (như xâu tai châu Âu (*Forficula auricularia* Linnaeus), xâu tai đen (*Chelisoches morio* Fabricius)); trứng, vật chưa trưởng thành, vật trưởng thành và nhộng thuộc bộ Hemiptera và Homoptera như các loài bộ thực vật thuộc họ Miridae, các loài ve sầu thuộc họ Cicadidae, các loài rầy xanh (như *Empoasca* spp.) thuộc họ Cicadellidae, rệp giường (như *Cimex lectularius* Linnaeus) thuộc họ Cimicidae, các loài rầy thuộc họ Fulgoroidae và Delphacidae, các loài rầy thuộc họ Membracidae, các loại rầy thuộc họ Psyllidae, bộ cánh phấn

thuộc họ Aleyrodidae, các loài rệp thuộc họ Aphididae, các loài rệp hại rễ nhỏ thuộc họ Phylloxeridae, các loại sâu ăn bột thuộc họ Pseudococcidae, các loại rệp thuộc họ Coccidae, Diaspididae và Margarodidae, các loại bọ xít thuộc họ Tingidae, các loại bọ xít thuộc họ Pentatomidae, các loại rệp (như bọ rệp lông (*Blissus leucopterus hirtus* Montandon) và bọ rệp miền nam (*Blissus insularis* Barber)) và những loài bọ hạt giống khác thuộc họ Lygaeidae, các loài bọ nhảy cao thuộc họ Cercopidae, các loài bọ xít mép thuộc họ Coreidae cũng như bọ đỏ và bọ xít hại đay thuộc họ Pyrrhocoridae. Ngoài ra còn có trứng, ấu trùng, nhộng và vật trưởng thành thuộc bộ Acari (nhện) như ve nhện và nhện đỏ thuộc họ Tetranychidae (như nhện đỏ châu Âu (*Panonychus ulmi* Koch), nhện hai chấm (*Tetranychus urticae* Koch), nhện McDaniel (*Tetranychus mcdanieli* McGregor)); các loài nhện dẹt thuộc họ Tenuipalpidae (nhện dẹt hại cam quýt (*Brevipalpus lewisi* McGregor)); các loài nhện u sần thuộc họ Eriophyidae và các loài nhện ăn lá khác cũng như các loài nhện có ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe con người và động vật, đó là các loài ve bụi thuộc họ Epidermoptidae, ve nang thuộc họ Demodicidae, ve hạt thuộc họ Glycyphagidae; bét thuộc họ Ixodidae, thường được biết đến như là bét cứng (như bét nai (*Ixodes scapularis* Say), bét gây tê liệt Úc (*Ixodes holocyclus* Neumann), bét chó Mỹ (*Dermacentor variabilis* Say), bét một sao (*Amblyomma americanum* Linnaeus)) và các loài bét thuộc họ Argasidae, thường được biết đến như là bét mềm (như bét sốt hồi qui (*Ornithodoros turicata*), bét trên gà (*Argas radiatus*)); ve ngứa và vảy thuộc họ Psoroptidae, Pyemotidae và Sarcoptidae; trứng, vật trưởng thành và vật chưa trưởng thành thuộc bộ Orthoptera bao gồm châu chấu xanh, châu chấu bay và dế (như châu chấu di cư (như *Melanoplus sanguinipes* Fabricius, *M. differentialis* Thomas), châu chấu Mỹ (như *Schistocerca americana* Drury), châu chấu sa mạc (*Schistocerca gregaria* Forskal), châu chấu bay di cư (*Locusta migratoria* Linnaeus), châu chấu bụi (*Zonocerus* spp.), dế mèn (*Acheta domesticus* Linnaeus), dế dũi (như dế dũi hung (*Scapteriscus vicinus* Scudder) và dế dũi miền Nam (*Scapteriscus borellii* Giglio-Tos)); trứng, vật trưởng thành và vật chưa trưởng thành thuộc bộ Diptera bao gồm sâu đục lá (như *Liriomyza* spp. như ruồi đục lá (*Liriomyza sativae* Blanchard)), ruồi nhướn, ruồi trái cây (*Tephritidae*), ruồi lúa mì (như *Oscinella frit* Linnaeus), giòi đất, ruồi nhà (như *Musca domestica* Linnaeus), ruồi nhà nhỏ (như *Fannia canicularis* Linnaeus, *F. femoralis* Stein), ruồi ngựa (như *Stomoxys calcitrans* Linnaeus), ruồi mặt, ruồi sừng, nhặng xanh (như *Chrysomya* spp., *Phormia* spp.) và các loài sâu bệnh thuộc họ ruồi khác, ruồi ngựa (như *Tabanus* spp.), nhặng (như *Gastrophilus* spp., *Oestrus* spp.), giòi hại gia súc (như *Hypoderma* spp.), ruồi nai (như *Chrysops* spp.), ruồi rận (như *Melophagus ovinus* Linnaeus) và những Brachycera (bộ hai cánh) khác, muỗi (như *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp.), ruồi đen (như *Prosimulium* spp., *Simulium* spp.), ruồi nhướn hút máu, ruồi cát, ruồi nhướn và những Nematocera (bộ phụ râu dài) khác; trứng, vật trưởng thành và vật chưa trưởng thành thuộc bộ Thysanoptera bao gồm bọ trĩ hành (*Thrips tabaci*

Lindeman), bọ trĩ hoa (*Frankliniella* spp.) và các loài bọ trĩ ăn lá khác; các loài côn trùng gây hại thuộc bộ Hymenoptera bao gồm các loài kiến thuộc họ Formicidae bao gồm kiến đục gỗ Florida (*Camponotus floridanus* Buckley), kiến đục gỗ đỏ (*Camponotus ferrugineus* Fabricius), kiến đục gỗ đen (*Camponotus pennsylvanicus* De Geer), kiến chân trắng (*Technomyrmex albipes* fr. Smith), kiến đầu to (*Pheidole* sp.), kiến ma (*Tapinoma melanocephalum* Fabricius); kiến Pharaoh (*Monomorium pharaonis* Linnaeus), kiến lửa nhỏ (*Wasmannia auropunctata* Roger), kiến lửa (*Solenopsis geminata* Fabricius), kiến lửa du nhập (*Solenopsis invicta* Buren), kiến Achentina (*Iridomyrmex humilis* Mayr), kiến điên (*Paratrechina longicornis* Latreille), kiến vỉa hè (*Tetramorium caespitum* Linnaeus), kiến đồng ngô (*Lasius alienus* Forster) và kiến hôi (*Tapinoma sessile* Say). Những Hymenoptera (Bộ cánh màng) khác bao gồm ong (bao gồm ong đục gỗ), ong xanh, ong vàng, ong bắp cày và ong ăn lá (*Neodiprion* spp.; *Cephus* spp.); các loài côn trùng gây hại thuộc bộ Isoptera bao gồm các loài mối thuộc các họ Termitidae (như *Macrotermes* sp., *Odontotermes obesus* Rambur), Kalotermitidae (như *Cryptotermes* sp.) và Rhinotermitidae (như *Reticulitermes* sp., *Coptotermes* sp., *Heterotermes tenuis* Hagen), mối đất miền Đông (*Reticulitermes flavipes* Kollar), mối đất miền Tây (*Reticulitermes hesperus* Banks), mối đất Formosan (*Coptotermes formosanus* Shiraki), mối gỗ khô Tây Ấn độ (*Incisitermes immigrans* Snyder), mối gỗ khô vùng khí hậu ẩm (*Cryptotermes brevis* Walker), mối gỗ khô (*Incisitermes snyderi* Light), mối đất miền Đông Nam (*Reticulitermes virginicus* Banks), mối gỗ khô miền Đông (*Incisitermes minor* Hagen), các loài mối cây như *Nasutitermes* sp. và các loài mối khác quan trọng về mặt kinh tế; các côn trùng gây hại thuộc bộ Thysanura như nhậy (*Lepisma saccharina* Linnaeus) và bọ nhậy (*Thermobia domestica* Packard); các loài côn trùng gây hại thuộc bộ Mallophaga và bao gồm chấy trên đầu (*Pediculus humanus capitis* De Geer), chấy trên thân (*Pediculus humanus* Linnaeus), chấy trên thân gà (*Menacanthus stramineus* Nitsch), chấy hút máu chó (*Trichodectes canis* De Geer), chấy mìn (*Goniocotes gallinae* De Geer), chấy trên thân cừ (*Bovicola ovis* Schrank), chấy trên gia súc mũi ngắn (*Haematopinus eurysternus* Nitzsch), chấy trên gia súc mũi dài (*Linognathus vituli* Linnaeus) và các loại chấy hút máu và nhai ký sinh tấn công con người và động vật; các côn trùng gây hại thuộc bộ Siphonoptera bao gồm bọ chết chuột phương Đông (*Xenopsylla cheopis* Rothschild), bọ chết mèo (*Ctenocephalides felis* Bouche), bọ chết chó (*Ctenocephalides canis* Curtis), bọ chết gà (*Ceratophyllus gallinae* Schrank), bọ chết ký sinh trên đầu gà (*Echidnophaga gallinacea* Westwood), bọ chết người (*Pulex irritans* Linnaeus) và các loài bọ chết khác gây hại cho động vật có vú và chim. Các loài chân đốt gây hại còn bao gồm: các loài nhện thuộc bộ Araneae như nhện nâu ẩn dật (*Loxosceles reclusa* Gertsch & Mulaik) và nhện góa phụ đen (*Latrodectus mactans* Fabricius) và các loài rết thuộc bộ Scutigermorpha như rết nhà (*Scutigera coleoptrata* Linnaeus). Các hỗn hợp theo sáng chế cũng có hoạt tính trên các bộ phận thuộc lớp Nematoda, Cestoda,

Trematoda và Acanthocephala bao gồm các bộ phận gây hại nghiêm trọng về mặt kinh tế thuộc bộ Strongylida, Ascaridida, Oxyurida, Rhabditida, Spirurida và Enoplida nhưng không giới hạn loài gây hại nông nghiệp nghiêm trọng về mặt kinh tế (đó là tuyến trùng sần rễ thuộc giống *Meloidogyne*, tuyến trùng thương rễ thuộc giống *Pratylenchus*, tuyến trùng rễ cây thuộc giống *Trichodorus*, etc.) và các loài gây hại ảnh hưởng sức khỏe con người và động vật (đó là tất cả các loài giun lá, giun dây, giun tròn gây hại nghiêm trọng về mặt kinh tế như giun máu trong ngựa, giun tròn trong chó, giun xoắn trong cừu, giun tim ở chó, giun dây ở ngựa, giun lá gan ở động vật nhai lại v.v.).

Hợp chất 1 theo sáng chế thể hiện hoạt tính cao đặc biệt đối với loài gây hại thuộc bộ Lepidoptera (như *Alabama argillacea* Hiibner (sâu lá bông châu Phi), *Archips argyrospila* Walker (sâu cuốn lá hại cây ăn quả), *A. rosana* Linnaeus (sâu cuốn lá châu Âu) và các loài *Archips*, *Chilo suppressalis* Walker (sâu đục thân lúa), *Cnaphalocrosis medinalis* Guenee (sâu cuốn lá lúa), *Crambus caliginosellus* Clemens (sâu kéo màng hại rễ bắp), *Crambus teterrellus* Zincken (sâu kéo màng hại cỏ), *Cydia pomonella* Linnaeus (sâu bướm hại táo), *Earias insulana* Boisduval (sâu đục trái có gai), *Earias vittella* Fabricius (sâu đục trái có đốm), *Helicoverpa armigera* Hiibner (sâu đục trái Mỹ), *Helicoverpa zea* Boddie (sâu hại bắp), *Heliothis virescens* Fabricius (sâu xanh hại thuốc lá), *Herpetogramma licarsisalis* Walker (sâu kéo màng cỏ), *Lobesia botrana* Denis & Schiffermiiller (sâu bướm hại nho), *Pectinophora gossypiella* Saunders (sâu đục trái màu hồng), *Phyllocnistis citrella* Stainton (sâu ăn lá hại cam quýt), *Pieris brassicae* Linnaeus (bướm trắng lớn), *Pieris rapae* Linnaeus (bướm trắng nhỏ), *Plutella xylostella* Linnaeus (sâu tơ bắp cải), *Spodoptera exigua* Hiibner (sâu xanh da láng), *Spodoptera litura* Fabricius (sâu ngài đêm hại thuốc lá, sâu bướm đàn), *Spodoptera frugiperda* J. E. Smith (sâu ăn lá ký sinh), *Trichoplusia ni* Hiibner (sâu đo trên bắp cải) và *Tuta absoluta* Meyrick (sâu ăn lá cà chua)).

Hợp chất 1 theo sáng chế cũng có hoạt tính trên các thành viên thuộc họ Homoptera (bộ cánh giống) bao gồm: *Acyrtosiphon pisum* Harris (rệp đậu), *Aphis craccivora* Koch (rệp đậu đũa), *Aphis fabae* Scopoli (rệp đậu đen), *Aphis gossypii* Glover (rệp bông, rệp dưa), *Aphis pomi* De Geer (rệp táo), *Aphis spiraecola* Patch (rệp mơ trên châu), *Aulacorthum solani* Kaltenbach (rệp mao địa hoàng), *Chaetosiphon fragaefolii* Cockerell (rệp dâu), *Diuraphis noxia* Kurdjumov/Mordvilko (rệp lúa mì Nga), *Dysaphis plantaginea* Paaserini (rệp táo hồng), *Eriosoma lanigerum* Hausmann (rệp táo có lông tơ), *Hyalopterus pruni* Geoffroy (rệp mạn bột), *Lipaphis erysimi* Kaltenbach (rệp cải), *Metopolophium dirrhodum* Walker (rệp ngũ cốc), *Macrosiphum euphorbiae* Thomas (rệp khoai tây), *Myzus persicae* Sulzer (rệp khoai tây-đào, rệp đào xanh), *Nasonovia ribisnigri* Mosley (rệp rau diếp), *Pemphigus* spp. (rệp rễ và rệp mụn cây), *Rhopalosiphum maidis* Fitch (rệp hại lá bắp), *Rhopalosiphum padi* Linnaeus (rệp anh đào vàng-yến mạch), *Schizaphis graminum* Rondani (bọ xanh), *Sitobion avenae*

Fabricius (rệp hại hạt Anh), *Therioaphis maculata* Buckton (rệp đốm hại cỏ linh lăng), *Toxoptera aurantii* Boyer de Fonscolombe (rệp đen hại cam quýt), và *Toxoptera citricida* Kirkaldy (rệp nâu hại cam quýt); *Adelges* spp. (bọ adelgid); *Phylloxera devastatrix* Pergande (rệp hồ đào); *Bemisia tabaci* Gennadius (ruồi trắng hại thuốc lá, ruồi trắng hại khoai lang), *Bemisia argentifolii* Bellows & Perring (ruồi trắng lá bạc), *Dialeurodes citri* Ashmead (ruồi trắng hại cam quýt) và *Trialeurodes vaporariorum* Westwood (ruồi trắng nhà kính); *Empoasca fabae* Harris (rầy xanh hại khoai tây), *Laodelphax striatellus* Fallen (rầy nâu nhỏ), *Macrolestes quadrilineatus* Forbes (rầy cúc tây), *Nephotettix cincticeps* Uhler (rầy xanh), *Nephotettix nigropictus* Stal (rầy lúa), *Nilaparvata lugens* Stal (rầy nâu), *Peregrinus maidis* Ashmead (rầy bắp), *Sogatella furcifera* Horvath (rầy lưng trắng), *Sogatodes orizicola* Muir (rầy lúa), *Typhlocyba pomaria* McAtee rầy táo trắng, *Erythroneura* spp. (rầy nho); *Magicidada septendecim* Linnaeus (ve sầu định kỳ); *Icerya purchasi* Maskell (rệp sáp vảy nệm bông), *Quadraspidiotus perniciosus* Comstock (rệp sáp San Jose); *Planococcus citri* Risso (sâu ăn bột hại cam quýt); *Pseudococcus* spp. (phức hệ sâu ăn bột khác); *Cacopsylla pyricola* Foerster (rận hại lê), *Trioza diospyri* Ashmead (rận hại hồng vàng).

Hợp chất 1 theo sáng chế cũng có hoạt tính trên các thành viên thuộc bộ Hemiptera (bộ cánh nửa) bao gồm: *Acrosternum hilare* Say (bọ xít xanh), *Anasa tristis* De Geer (rệp bí), *Blissus leucopterus leucopterus* Say (rệp), *Cimex lectularius* Linnaeus (rệp giường) *Corythuca gossypii* Fabricius (bọ ren bông), *Cyrtopeltis modesta* Distant (bọ cà chua), *Dysdercus suturellus* Herrich-Schaffer (bọ xít đỏ hại bông), *Euchistus servus* Say (bọ xít nâu), *Euchistus variolarius* Palisot de Beauvois (bọ xít một đốm), *Graptosthetus* spp. (phức hệ bọ hạt giống), *Leptoglossus corculis* Say (bọ hạt giống hại chân lá thông), *Lygus lineolaris* Palisot de Beauvois (bọ cây mồi), *Nezara viridula* Linnaeus (bọ xít xanh miền Nam), *Oebalus pugnax* Fabricius (bọ xít hại lúa), *Oncopeltus fasciatus* Dallas (bọ bông tai lớn), *Pseudatomoscelis seriatus* Reuter (bọ nhảy hại bông). Các bộ côn trùng khác được phòng trừ bởi hợp chất theo sáng chế bao gồm *Thysanoptera* (như *Frankliniella occidentalis* Pergande (bọ trĩ hoa miền Tây), *Scirtothrips citri* Moulton (bọ trĩ hại cam quýt), *Sericothrips variabilis* Beach (bọ trĩ hại đậu nành) và *Thrips tabaci* Lindeman (bọ trĩ hành); và bộ *Coleoptera* (như *Leptinotarsa decemlineata* Say (bọ hại cà chua Colorado), *Epilachna varivestis* Mulsant (bọ rùa vàng) và các loài sâu ăn lá thuộc giống *Agriotes*, *Athous* hoặc *Limonius*).

Lưu ý rằng một số hệ thống phân loại côn trùng hiện tại xếp bộ cánh giống là một bộ phụ thuộc bộ cánh nửa.

Đáng quan tâm việc sử dụng hợp chất 1 theo sáng chế để phòng trừ loài ruồi trắng lá bạc (*Bemisia argentifolii*), bọ trĩ hại hoa (*Frankliniella occidentalis*), rầy hại khoai tây (*Empoasca fabae*), sâu tơ hại cải bắp (*Plutella xylostella*), sâu ăn lá ký sinh (*Spodoptera frugiperda*).

Chế phẩm/Hỗn hợp nông học

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được trộn với một hoặc nhiều chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học khác bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc trừ tuyến trùng, thuốc diệt khuẩn, thuốc diệt ve, thuốc trừ cỏ, thuốc làm an toàn thuốc trừ cỏ, thuốc điều hòa sinh trưởng như thuốc chống lột xác côn trùng và thuốc kích thích rễ, thuốc gây vô sinh (chẳng hạn như côn trùng), thuốc truyền tín hiệu hóa học, thuốc đuổi côn trùng, thuốc thu hút côn trùng, thuốc pheromon (chất hữu cơ được tiết ra từ một cơ thể sống và gây nên trên đối tượng tiếp nhận chúng trong cùng một loài những phản ứng đặc trưng làm thay đổi tính cách hay sinh lý), thuốc kích thích ăn, các hợp chất có hoạt tính sinh học khác, vi khuẩn, virus hoặc nấm gây bệnh cho côn trùng để tạo ra thuốc trừ sâu nhiều thành phần mang lại phổ sử dụng nông học và phi nông học rộng hơn. Vì vậy, sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả về mặt sinh học và lượng hiệu quả của ít nhất một chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung và có thể còn chứa ít nhất một trong số các chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn hoặc chất pha loãng dạng lỏng. Đối với các hỗn hợp theo sáng chế, các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học khác cũng có thể được bào chế cùng với các hợp chất này, kể cả hợp chất theo sáng chế, để tạo ra hỗn hợp trộn sẵn hoặc các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học khác có thể được bào chế một cách riêng rẽ với các hợp chất này, kể cả hợp chất theo sáng chế, và hai sản phẩm được kết hợp với nhau trước khi sử dụng (ví dụ, trong bình phun) hoặc, theo cách khác, được dùng liên tiếp.

Hợp chất 1 theo sáng chế cũng có thể được với một hoặc nhiều chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học khác bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc trừ tuyến trùng, thuốc diệt khuẩn, thuốc diệt ve, thuốc trừ cỏ, thuốc làm an toàn thuốc trừ cỏ, thuốc điều hòa sinh trưởng như thuốc chống lột xác côn trùng và thuốc kích thích rễ, thuốc gây vô sinh (chẳng hạn như côn trùng), thuốc truyền tín hiệu hóa học, thuốc đuổi côn trùng, thuốc thu hút côn trùng, thuốc pheromon (chất hữu cơ được tiết ra từ một cơ thể sống và gây nên trên đối tượng tiếp nhận chúng trong cùng một loài những phản ứng đặc trưng làm thay đổi tính cách hay sinh lý), thuốc kích thích ăn, các hợp chất có hoạt tính sinh học khác, vi khuẩn, virus hoặc nấm gây bệnh cho côn trùng để tạo ra thuốc trừ sâu nhiều thành phần mang lại phổ sử dụng nông học và phi nông học rộng hơn. Vì vậy, sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả về mặt sinh học, ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, chất pha loãng dạng rắn và dạng lỏng, và ít nhất một chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung. Đối với các hỗn hợp theo sáng chế, các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học khác có thể được bào chế cùng với các hợp chất này, kể cả hợp chất theo sáng chế, để tạo ra hỗn hợp trộn sẵn hoặc các chất hoặc hợp chất có hoạt

tính sinh học khác có thể được bào chế một cách riêng rẽ với các hợp chất này, kể cả hợp chất theo sáng chế, và hai sản phẩm được kết hợp với nhau trước khi sử dụng (ví dụ, trong bình phun) hoặc, theo cách khác, được dùng liên tiếp.

Ví dụ về các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học nói trên mà các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cùng là các thuốc trừ sâu như abamectin, acephate, acequinocyl, acetamiprid, acrinathrin, amidoflomet, amitraz, avermectin, azadirachtin, azinphos-metyl, bifenthrin, bifenazate, bistrifluron, borat, 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridin)-*N*-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit, buprofezin, cadusafos, carbaryl, carbofuran, cartap, carzol, chlorantraniliprole, chlorfenapyr, chlorfluazuron, chlorpyrifos, chlorpyrifos-metyl, chromafenozide, clofentezin, clothianidin, cyflumetofen, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gama-cyhalothrin, lamđa-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, diafenthiuron, diazinon, dieldrin, diflubenzuron, dimefluthrin, dimehypo, dimethoate, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, etofenprox, etoxazole, oxit fenbutatin, fenothiocarb, fenoxycarb, fenpropathrin, fenvalerate, fipronil, flonicamid, flubendiamide, flucythrinate, flufenerim, flufenoxuron, fluvalinate, tau-fluvalinate, fonophos, formetanate, fosthiazate, halofenozide, hexaflumuron, hexythiazox, hydramethylnon, imidacloprid, indoxacarb, xà phòng sát trùng, isofenphos, lufenuron, malathion, metaflumizone, metandehyt, methamidophos, methidathion, methiodicarb, methomyl, methoprene, methoxychlor, methoxyfenozide, metofluthrin, oxim milbemycin, monocrotophos, nicotin, nitenpyram, nithiazine, novaluron, noviflumuron, oxamyl, parathion, parathion-metyl, permethrin, phorate, phosalone, phosmet, phosphamidon, pirimicarb, profenofos, profluthrin, propargite, protrifenbute, pymetrozine, pyrafluprole, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyrifluquinazon, pyriprole, pyriproxifen, rotenone, ryanodín, spinetoram, spinosad, spiroadiclofen, spiromesifen, spirotetramat, sulprofos, tebufenozide, tebufenpyrad, teflubenzuron, tefluthrin, terbufos, tetrachlorvinphos, tetramethrin, thiacloprid, thiamethoxam, thiocarb, natri thiosultap, tolfenpyrad, tralomethrin, triazamate, trichlorfon, triflumuron, nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*, vi khuẩn gây bệnh cho côn trùng, virus gây bệnh cho côn trùng và nấm gây bệnh cho côn trùng.

Đáng quan tâm là các thuốc trừ sâu như abamectin, acetamiprid, acrinathrin, amitraz, avermectin, azadirachtin, bifenthrin, 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridin)-*N*-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]phenyl]-1*H*-pyrazol-5-carboxamit, buprofezin, cadusafos, carbaryl, cartap, chlorantraniliprole, chlorfenapyr, chlorpyrifos, clothianidin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, cyhalothrin, gama-cyhalothrin, lamđa-cyhalothrin, cypermethrin, alpha-cypermethrin, zeta-cypermethrin, cyromazine, deltamethrin, dieldrin, dinotefuran, diofenolan, emamectin, endosulfan, esfenvalerate, ethiprole, etofenprox, etoxazole, fenothiocarb, fenoxycarb, fenvalerate, fipronil,

flonicamid, flubendiamide, flufenoxuron, fluvalinate, formetanate, fosthiazate, hexaflumuron, hydramethylnon, imidacloprid, indoxacarb, lufenuron, metaflumizone, methiodicarb, methomyl, methoprene, methoxyfenozide, nitenpyram, nithiazine, novaluron, oxamyl, pymetrozine, pyrethrin, pyridaben, pyridalyl, pyriproxyfen, ryanodín, spinetoram, spinosad, spirotetramat, spiromesifen, spirotetramat, tebufenozide, tetramethrin, thiacloprid, thiamethoxam, thiodicarb, natri thiosultap, tralomethrin, triazamate, triflumuron, nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*, tất cả chủng *Bacillus thuringiensis* và tất cả chủng virus *Nucleo polyhydrosis*.

Một phương án về các chất sinh học để trộn với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các vi khuẩn gây bệnh cho côn trùng như vi khuẩn *Bacillus thuringiensis* và nội độc tố delta đã kết nang của *Bacillus thuringiensis* (ví dụ, Cellcap, MPV, MPVII); nấm gây bệnh cho côn trùng như nấm xanh muscardin; và virus gây bệnh cho côn trùng (cả có trong tự nhiên và được cải biến di truyền) bao gồm virus baculo, virus nucleopolyhedro (NPV) như virus *Helicoverpa zea* nucleopolyhedro (HzNPV), virus *Anagrapha falcifera* nucleopolyhedro (AfNPV); và virus granulosis (GV) như virus *Cydia pomonella* granulosis (CpGV).

Đặc biệt quan tâm là các kết hợp trong đó các hoạt chất phòng trừ loài gây hại không tương đồng khác thuộc nhóm hóa chất khác hoặc có vị trí hoạt động khác với hợp chất theo sáng chế. Trong các trường hợp cụ thể, việc kết hợp với ít nhất một hoạt chất phòng trừ loài gây hại không tương đồng có phổ phòng trừ tương tự nhưng vị trí hoạt động khác nhau sẽ đặc biệt thuận lợi cho việc quản lý tính kháng côn trùng. Do đó, chế phẩm theo sáng chế có thể còn chứa lượng có hiệu quả về mặt sinh học của ít nhất một hoạt chất phòng trừ loài gây hại không tương đồng bổ sung có phổ phòng trừ tương tự nhưng thuộc nhóm hóa chất khác hoặc vị trí hoạt động khác nhau. Các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung bao gồm nhưng không giới hạn các chất điều biến kênh natri như bifenthrin, cypermethrin, cyhalothrin, lambda-cyhalothrin, cyfluthrin, beta-cyfluthrin, deltamethrin, dimefluthrin, esfenvalerate, fenvalerate, indoxacarb, metofluthrin, profluthrin, pyrethrin và tralomethrin; chất ức chế cholinesteraza như chlorpyrifos, methomyl, oxamyl, thiodicarb và triazamate; các neonicotinoit như acetamiprid, clothianidin, dinotefuran, imidacloprid, nitenpyram, nithiazine, thiacloprid và thiamethoxam; các loại thuốc trừ sâu macrocyclic lacton như spinetoram, spinosad, abamectin, avermectin và emamectin; chất ngăn chặn cổng vận chuyển clorua GABA (axit γ -aminobutyric) như avermectin hoặc các chất chặn như ethiprole và fipronil; chất ức chế tổng hợp kitin như buprofezin, cyromazine, flufenoxuron, hexaflumuron, lufenuron, novaluron, noviflumuron và triflumuron; các chất tương đồng hormone ấu trùng như diofenolan, fenoxycarb, methoprene và pyriproxyfen; các phối tử thụ thể octopamin như amitraz; các chất chống lột xác và chất chủ vận ecdyson như azadirachtin, methoxyfenozide và tebufenozide; các phối tử thụ thể ryanodín như ryanodín, các diamit anthranilic như chlorantraniliprole (xem Patent U.S. 6,747,047,

PCT Publications WO 2003/015518 và WO 2004/067528) và flubendiamide (xem Patent U.S. 6,603,044); thuốc nhóm chất tương tự nereistoxin như cartap; chất ức chế vận chuyển điện tử ty thể như chlorfenapyr, hydramethylnon và pyridaben; chất ức chế quá trình sinh tổng hợp lipid như spiroadiclofen và spiromesifen; các loại thuốc trừ sâu xyclodien như dieldrin hoặc endosulfan; các pyrethroid; các cacbamat; các loại ure trừ sâu; và các chất sinh học bao gồm virus nucleopolyhedro (NPV), các thành viên của *Bacillus thuringiensis*, nội độc tố delta được kết năng của *Bacillus thuringiensis* và các loại virus trừ sâu có trong tự nhiên hoặc được cải biến di truyền khác.

Các ví dụ khác về các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học mà các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cùng là: các loại thuốc diệt nấm như acibenzolar, aldimorph, ametoctradin, amisulbrom, azaconazole, azoxystrobin, benalaxyl, benomyl, benthiavalicarb, benthiavalicarb-isopropyl, binomial, biphenyl, bitertanol, blasticidin-S, hỗn hợp Bordeaux (Đồng sulfat hóa trị ba), boscalid/nicobifen, bromuconazole, bupirimate, buthiobate, carboxin, carpropamid, captafol, captan, carbendazim, chloroneb, chlorothalonil, chlozolate, clotrimazole, đồng oxiclora, các loại muối đồng như đồng sulfat và đồng hydroxit, cyazofamid, cyflunamid, cymoxanil, cyproconazole, cyprodinil, dichlofluanid, diclocymet, diclomezine, dicloran, diethofencarb, difenoconazole, dimethomorph, dimoxystrobin, diniconazole, diniconazole-M, dinocap, discostrobin, dithianon, dodemorph, dodine, econazole, etaconazole, edifenphos, epoxiconazole, ethaboxam, ethirimol, ethridiazole, famoxadone, fenamidone, fenarimol, fenbuconazole, fencaramid, fenfuram, fenhexamide, fenoxanil, fencpiclonil, fenpropidin, fenpropimorph, fentin axetat, fentin hydroxit, ferbam, ferfurazoate, ferimzone, fluazinam, fludioxonil, flumetover, fluopicolide, fluoxastrobin, fluquinconazole, fluquinconazole, flusilazole, flusulfamide, flutolanil, flutriafol, folpet, nhôm fosetyl, fuberidazole, furalaxyl, furametapir, hexaconazole, hymexazole, guazatine, imazalil, imibenconazole, iminocadine, iodicarb, ipconazole, iprobenfos, iprodione, iprovalicarb, isoconazole, isoprothiolane, kasugamycin, kresoxim-metyl, mancozeb, mandipropamid, maneb, mapanipyrin, mephenoxam, mepronil, metalaxyl, metconazole, methasulfocarb, metiram, metominostrobin/fenominostrobin, mepanipyrin, metrafenone, miconazole, myclobutanil, neo-asozin (sắt metanarsonat), nuarimol, oethilinone, ofurace, oryastrobin, oxadixyl, axit oxolinic, oxpoconazole, oxycarboxin, paclobutrazol, penconazole, pencycuron, penflufen, penthiopyrad, perfurazoate, axit phosphonic, phtalua, picobenzamid, picoxystrobin, polyoxin, probenazole, prochloraz, procymidone, propamocarb, propamocarb hydroclorua, propiconazole, propineb, proquinazid, prothioconazole, pyraclostrobin, pyrametostrobin, pyraoxystrobin, pyrazophos, pyrifenoxy, pyrimethanil, pyrifenoxy, pyrolnitrene, pyroquilon, quinconazole, quinoxifen, quintozone, silthiofam, simeconazole, spiroxamine, streptomycin, lưu huỳnh, tebuconazole, tebufloquin,

techrazene, tecloftalam, tecnazene, tetraconazole, thiabendazole, thifluzamide, thiophanate, thiophanate- methyl, thiram, tiadinil, tolclofos-methyl, tolyfluanid, triadimefon, triadimenol, triarimol, triazoxide, tridemorph, trimoprhamide, tricyclazole, trifloxystrobin, triforine, triticonazole, uniconazole, validamycin, valifenalate, vinclozolin, zineb, ziram, và zoxamide; các loại thuốc trừ tuyến trùng như aldicarb, imicyafos, oxamyl và fenamiphos; các thuốc diệt khuẩn như streptomycin; các loại thuốc diệt ve như amitraz, chinomethionat, chlorobenzilate, cyhexatin, dicofol, dienochlor, etoxazole, fenazaquin, oxit fenbutatin, fenpropathrin, fenpyroximate, hexythiazox, propargite, pyridaben và tebufenpyrad.

Trong các trường hợp cụ thể, các kết hợp của hợp chất theo sáng chế với các chất hoặc hợp chất (tức là hoạt chất) có hoạt tính sinh học khác (đặc biệt phòng trừ loài gây hại không xương sống) có thể dẫn đến tác dụng ở mức lớn hơn là cộng hợp (tức là hiệp đồng). Việc giảm số lượng các hoạt chất được thải ra môi trường trong khi vẫn đảm bảo được khả năng phòng trừ hiệu quả loài gây hại luôn đáng mong muốn. Khi hiệu ứng hiệp đồng của các hoạt chất phòng trừ loài gây hại không xương sống xuất hiện ở tỷ lệ sử dụng tạo ra mức phòng trừ loài gây hại không xương sống thỏa mãn về mặt nông học, các kết hợp này có thể là có lợi trong việc hạ chi phí canh tác và giảm tải cho môi trường.

Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể được đưa vào cây trồng đã được biến đổi di truyền để biểu hiện các protein gây độc đối với loài gây hại không xương sống (như nội độc tố delta *Bacillus thuringiensis*). Việc dùng như vậy có thể mang lại phổ bảo vệ thực vật rộng hơn và có lợi cho việc quản lý tính kháng côn trùng. Tác dụng của các hợp chất phòng trừ loài gây hại không xương sống được dùng bên ngoài theo sáng chế có thể có tác dụng hiệp đồng với các protein độc tố được biểu hiện.

Tài liệu tham khảo chung về các chất bảo vệ nông nghiệp này (tức là thuốc trừ sâu, thuốc diệt nấm, thuốc trừ tuyến trùng, thuốc diệt ve, thuốc trừ cỏ và các chất sinh học) bao gồm *The Pesticide Manual*, 13th Edition, C. D. S. Tomlin, Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2003 và *The BioPesticide Manual*, 2nd Edition, L. G. Copping Ed., British Crop Protection Council, Farnham, Surrey, U.K., 2001.

Đối với các phương án trong đó một hoặc nhiều chất trộn khác nhau này được sử dụng, tỷ lệ khối lượng của các chất trộn khác nhau này (theo tổng số) so với hợp chất theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 1:3000 đến 3000:1. Đáng lưu ý là các tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 1:300 đến 300:1 (ví dụ, tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1:30 đến 30:1). Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định được bằng thử nghiệm đơn giản lượng hoạt chất có hiệu quả về mặt sinh học cần thiết đối với phổ hoạt động sinh học mong muốn. Rõ ràng là việc bao gồm các thành phần bổ sung này có thể mở rộng phổ của loài gây hại

không xương sống được phòng trừ so với phổ phòng trừ được bởi chỉ mình hợp chất theo sáng chế.

Bảng A liệt kê các kết hợp cụ thể của hợp chất theo sáng chế với các chất phòng trừ loài gây hại không xương sống khác, minh họa các hỗn hợp, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế. Cột đầu tiên của Bảng A liệt kê các chất phòng trừ loài gây hại không xương sống cụ thể (ví dụ, "Abamectin" ở hàng đầu tiên). Cột thứ hai của Bảng A liệt kê phương thức hoạt động (nếu có) hoặc nhóm hóa chất của các chất phòng trừ loài gây hại không xương sống. Cột thứ ba của Bảng A liệt kê các phương án về khoảng tỷ lệ khối lượng đối với các mức dùng chất phòng trừ loài gây hại không xương sống so với hợp chất theo sáng chế (ví dụ, "50:1 đến 1:50" của abamectin so với hợp chất theo sáng chế tính theo khối lượng). Do đó, hàng đầu tiên của Bảng A mô tả cụ thể các kết hợp của hợp chất theo sáng chế với abamectin có thể được dùng theo tỷ lệ khối lượng nằm trong khoảng từ 50:1 đến 1:50. Các hàng còn lại của Bảng A sẽ được hiểu tương tự. Lưu ý thêm là Bảng A liệt kê các kết hợp cụ thể của hợp chất theo sáng chế với các chất phòng trừ loài gây hại không xương sống khác, minh họa các hỗn hợp, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế và bao gồm các phương án bổ sung về các khoảng tỷ lệ khối lượng đối với các mức dùng.

Bảng A

Chất phòng trừ loài gây hại không xương sống	Phương thức hoạt động hoặc nhóm hóa học	Tỷ lệ khối lượng thông thường
Abamectin	macrocyclic lacton	50:1 đến 1:50
Acetamiprid	Nonicotinoit	150:1 đến 1:200
Amitraz	phối tử thụ thể octopamin	200:1 đến 1:100
Avermectin	macrocyclic lacton	50:1 đến 1:50
Azadirachtin	chất chủ vận ecdyson	100:1 đến 1:120
Beta-cyfluthrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Bifenthrin	chất điều biến kênh natri	100:1 đến 1:10
Buprofezin	chất ức chế tổng hợp kitin	500:1 đến 1:50
Cartap	chất tương tự nereistoxin	100:1 đến 1:200
Chlorantraniliprole	phối tử thụ thể ryanodin	100:1 đến 1:120
Chlorfenapyr	chất ức chế chuyển điện tử của ty lạp thể	300:1 đến 1:200
Chlorpyrifos	chất ức chế cholinesteraza	500:1 đến 1:200
Clothianidin	Neonicotinoit	100:1 đến 1:400
Cyfluthrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Cyhalothrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200
Cypermethrin	chất điều biến kênh natri	150:1 đến 1:200

Cyromazine	chất ức chế tổng hợp kitin	400:1 đến 1:50
Deltamethrin	chất điều biến kênh natri	50:1 đến 1:400
Dieltin	thuốc trừ sâu xyclođien	200:1 đến 1:100
Dinotefuran	Neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Diofenolan	chất chống lột xác	150:1 đến 1:200
Enamectin	macroxylic lacton	50:1 đến 1:10
Endosulfan	thuốc trừ sâu xyclođien	200:1 đến 1:100
Esfenvalerate	chất điều biến kênh natri	100:1 đến 1:400
Ethiprole	chất chặn kênh clorua điều tiết GABA	200:1 đến 1:100
Fenothiocarb		150:1 đến 1:200
Fenoxycarb	chất tương đồng hormon ấu trùng	500:1 đến 1:100
Fenvalerate	chất điều chế kênh natri	150:1 đến 1:200
Fipronil	chất chặn kênh clorua điều tiết GABA	150:1 đến 1:100
Flonicamid		200:1 đến 1:100
Flubendiamide	phối tử thụ thể ryanodine	100:1 đến 1:120
Flufenoxuron	chất ức chế tổng hợp kitin	200:1 đến 1:100
Hexaflumuron	chất ức chế tổng hợp kitin	300:1 đến 1:50
Hydramethylnon	chất ức chế vận chuyển điện tử ty thể	150:1 đến 1:250
Imidacloprid	Neonicotinoit	1000:1 đến 1:1000
Indoxacarb	chất điều biến kênh natri	200:1 đến 1:50
Lambda-cyhalothrin	chất điều biến kênh natri	50:1 đến 1:250
Lufenuron	chất ức chế tổng hợp kitin	500:1 đến 1:250
Metaflumizone		200:1 đến 1:200
Methomyl	chất ức chế cholinesteraza	500:1 đến 1:100
Methoprene	chất tương đồng hormon ấu trùng	500:1 đến 1:100
Methoxyfenozide	chất chủ vận ecdyson	50:1 đến 1:50
Nitenpyram	Neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Nithiazine	Neonicotinoit	150:1 đến 1:200
Novaluron	chất ức chế tổng hợp kitin	500:1 đến 1:150
Oxamyl	chất ức chế cholinesteraza	200:1 đến 1:200
Pymetrozine		200:1 đến 1:100
Pyrethrin	chất điều biến kênh natri	100:1 đến 1:10
Pyridaben	chất ức chế vận chuyển điện tử ty thể	200:1 đến 1:100
Pyridalyl		200:1 đến 1:100
Pyriproxyfen	chất tương đồng hormon ấu trùng	500:1 đến 1:100

Ryanodín	phối tử thụ thể ryanodín	100:1 đến 1:120
Spinetoram	macrocyclic lacton	150:1 đến 1:100
Spinosad	macrocyclic lacton	500:1 đến 1:10
Spirodiclofen	chất ức chế quá trình sinh tổng hợp lipid	200:1 đến 1:200
Spiromesifen	chất ức chế quá trình sinh tổng hợp lipid	200:1 đến 1:200
Tebufozide	chất chủ vận ecdyson	500:1 đến 1:250
Thiacloprid	Neonicotinoit	100 1 đến 1 200
Thiamethoxam	Neonicotinoit	1250 1 đến 1 1000
Thiodicarb	chất ức chế cholinesteraza	500 1 đến 1 400
Natri Thiosultap		150 1 đến 1 100
Tralomethrin	chất điều biến kênh natri	150 1 đến 1 200
Triazamate	chất ức chế cholinesteraza	250 1 đến 1 100
Triflumuron	chất ức chế tổng hợp kitin	200 1 đến 1 100
<i>Bacillus thuringiensis</i>	các chất sinh học	50 1 đến 1 10
<i>Bacillus thuringiensis</i> nội độc tố delta	các chất sinh học	50 1 đến 1 10
NPV (ví dụ, Gemstar)	các chất sinh học	50: 1 đến 1 : 10
(a)	phối tử thụ thể ryanodín	100: 1 đến 1 : 120

(a) 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]-phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Đáng lưu ý là chế phẩm theo sáng chế trong đó có ít nhất một chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung được chọn từ các chất phòng trừ loài gây hại không xương sống liệt kê trong Bảng A trên đây.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất, kể cả hợp chất theo sáng chế so với chất phòng trừ loài gây hại không xương sống bổ sung thường nằm trong khoảng từ 1000:1 đến 1:1000, theo một phương án là nằm trong khoảng từ 500:1 đến 1:500, theo một phương án khác là nằm trong khoảng từ 250:1 đến 1:200 và theo một phương án khác là nằm trong khoảng từ 100:1 đến 1:50.

Bảng B liệt kê các phương án về các chế phẩm cụ thể chứa hợp chất theo sáng chế và chất phòng trừ loài gây hại không xương sống bổ sung.

Bảng B

Số hỗn hợp	Số hợp chất	và	Chất phòng trừ loài gây hại không xương sống
A-1	1	và	Abamectin
A-2	1	và	Acetamiprid
A-3	1	và	Amitraz
A-4	1	và	Avermectin

A-5	1	và	Azadirachtin
A-6	1	và	Beta-cyfluthrin
A-7	1	và	Bifenthrin
A-8	1	và	Buprofezin
A-9	1	và	Cartap
A-10	1	và	Chlorantraniliprole
A-11	1	và	Chlorfenapyr
A-12	1	và	Chlorpyrifos
A-13	1	và	Clothianidin
A-14	1	và	Cyfluthrin
A-15	1	và	Cyhalothrin
A-16	1	và	Cypermethrin
A-17	1	và	Cyromazine
A-18	1	và	Deltamethrin
A-19	1	và	Dieldrin
A-20	1	và	Dinotefuran
A-21	1	và	Diofenolan
A-22	1	và	Emamectin
A-23	1	và	Endosulfan
A-24	1	và	Esfenvalerate
A-25	1	và	Ethiprole
A-26	1	và	Fenothiocarb
A-27	1	và	Fenoxycarb
A-28	1	và	Fenvalerate
A-29	1	và	Fipronil
A-30	1	và	Flonicamid
A-31	1	và	Flubendiamide
A-32	1	và	Flufenoxuron
A-33	1	và	Hexaflumuron
A-34	1	và	Hydramethylnon
A-35	1	và	Imidacloprid
A-36	1	và	Indoxacarb
A-37	1	và	Lambda-cyhalothrin
A-38	1	và	Lufenuron
A-39	1	và	Metaflumizone
A-40	1	và	Methomyl

A-41	1	và	Methoprene
A-42	1	và	Methoxyfenozide
A-43	1	và	Nitenpyram
A-44	1	và	Nithiazine
A-45	1	và	Novaluron
A-46	1	và	Oxamyl
A-47	1	và	Pymetrozine
A-48	1	và	Pyrethrin
A-49	1	và	Pyridaben
A-50	1	và	Pyridalyl
A-51	1	và	Pyriproxyfen
A-52	1	và	Ryanodín
A-53	1	và	Spinetoram
A-54	1	và	Spinosad
A-55	1	và	Spirodiclofen
A-56	1	và	Spiromesifen
A-57	1	và	Tebufenozide
A-58	1	và	Thiacloprid
A-59	1	và	Thiamethoxam
A-60	1	và	Thiodicarb
A-61	1	và	Thiosultap- natri
A-62	1	và	Tralomethrin
A-63	1	và	Triazamate
A-64	1	và	Triflumuron
A-65	1	và	<i>Bacillus thuringiensis</i>
A-66	1	và	nội độc tố delta <i>Bacillus thuringiensis</i>
A-67	1	và	NPV (ví dụ, Gemstar)
A-68	1	và	(a)

(a) 3-bromo-1-(3-clo-2-pyridinyl)-N-[4-xyano-2-metyl-6-[(metylamino)carbonyl]-phenyl]-1H-pyrazol-5-carboxamit

Các hỗn hợp cụ thể được liệt kê trong Bảng B thường kết hợp hợp chất theo sáng chế với chất phòng trừ loài gây hại không xương sống khác theo các tỷ lệ quy định trong Bảng A.

Ứng dụng nông học

Loài gây hại không xương sống được phòng trừ trong các ứng dụng nông học và phi nông học bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế (thường ở dạng chế phẩm) với lượng có hiệu quả về mặt sinh học vào môi trường của loài gây hại này,

bao gồm vị trí nhiễm ngoại ký sinh nông học hoặc phi nông học, vào vùng cần được bảo vệ hoặc trực tiếp lên các loài gây hại cần phòng trừ.

Do đó, sáng chế bao gồm phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống trong ứng dụng nông học và/hoặc phi nông học, bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống này hoặc môi trường của nó tiếp xúc với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học, hoặc với chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này hoặc chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất này và ít nhất một chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung với lượng có hiệu quả về mặt sinh học miễn là phương pháp này không phải là phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật. Ví dụ về các chế phẩm thích hợp chứa hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung với lượng có hiệu quả về mặt sinh học bao gồm chế phẩm dạng hạt trong đó hoạt chất bổ sung này có mặt trên cùng hạt với hợp chất theo sáng chế hoặc trên các hạt riêng rẽ với các hạt của hợp chất theo sáng chế.

Để đạt được sự tiếp xúc với hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế nhằm bảo vệ mùa màng khỏi loài gây hại không xương sống tấn công, hợp chất hoặc chế phẩm này thường được dùng cho hạt của cây trồng trước khi canh tác, cho lá (ví dụ, lá, thân, hoa, quả) của cây trồng hoặc cho đất hay môi trường sinh trưởng khác trước hoặc sau khi canh tác.

Một phương án về phương pháp tiếp xúc là phun. Theo cách khác, chế phẩm dạng hạt chứa hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho lá cây hoặc đất. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân phối hiệu quả qua việc hấp thu của cây trồng bằng cách cho cây trồng tiếp xúc với chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được dùng dưới dạng tưới lên đất của chế phẩm dạng lỏng, chế phẩm dạng hạt cho đất, xử lý hộp vườn ươm hoặc ngâm cây giống. Đáng lưu ý là chế phẩm theo sáng chế ở dạng chế phẩm lỏng tưới lên đất. Cũng lưu ý là phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học hoặc với chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học. Cũng cần lưu ý thêm là phương pháp này trong đó môi trường là đất và chế phẩm được dùng cho đất là chế phẩm tưới lên đất. Lưu ý thêm là các hợp chất theo sáng chế cũng có hiệu quả bằng cách dùng cục bộ vào vị trí nhiễm ngoại ký sinh. Các phương pháp tiếp xúc khác bao gồm việc dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế bằng cách phun trực tiếp và tồn lưu, phun trong không khí, gel, lớp phủ hạt, kỹ thuật vi tạo nang, nội hấp, bả, thiết bị đeo tai, truyền tĩnh mạch nhanh, phun sương mù, hun trùng, khí dung, bột rắc và nhiều phương pháp khác. Một phương án về phương pháp tiếp xúc là phân bón dạng hạt, dạng thanh hoặc dạng viên nén ổn định theo chiều chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được ngâm tẩm vào các nguyên liệu để sản xuất các dụng cụ phòng trừ loài gây hại không xương sống (ví dụ, lưới chống côn trùng).

Hợp chất 1 theo sáng chế cũng hữu ích trong việc xử lý hạt giống để bảo vệ hạt khỏi loài gây hại không xương sống. Trong ngữ cảnh bản mô tả và yêu cầu bảo hộ này, việc xử lý hạt giống có nghĩa là cho hạt tiếp xúc với lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả về mặt sinh học, mà thường được bào chế dưới dạng chế phẩm theo sáng chế. Việc xử lý hạt giống này bảo vệ hạt khỏi loài gây hại không xương sống trong đất và nói chung cũng có thể bảo vệ rễ và các phần thực vật khác tiếp xúc với đất của cây con đang phát triển từ hạt nảy mầm. Việc xử lý hạt giống cũng có thể tạo ra sự bảo vệ lá bằng cách vận chuyển hợp chất theo sáng chế hoặc hoạt chất thứ hai trong cây đang phát triển. Việc xử lý hạt giống có thể được áp dụng cho tất cả các loại hạt, kể cả các hạt mà sẽ nảy mầm thành thực vật được cải biến di truyền để biểu hiện các tính trạng đặc trưng. Các ví dụ điển hình bao gồm thực vật biểu hiện protein gây độc với loài gây hại không xương sống, như độc tố *Bacillus thuringiensis* hay thực vật biểu hiện tính kháng thuốc trừ cỏ như glyphosat axetyltransferaza, mà tạo ra tính kháng glyphosat.

Một phương pháp về việc xử lý hạt giống là phun hoặc rắc hợp chất theo sáng chế (tức là dưới dạng chế phẩm đã bào chế) lên hạt giống trước khi gieo hạt. Các chế phẩm đã bào chế để xử lý hạt giống nói chung chứa chất tạo màng hoặc chất bám dính. Do đó, thông thường, chế phẩm phủ hạt theo sáng chế chứa hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học và chất tạo màng hoặc chất bám dính. Hạt có thể được phủ bằng cách phun trực tiếp huyền phù đặc dễ chảy vào luống hạt và sau đó để hạt khô. Theo cách khác, các loại sản phẩm khác như bột dễ thấm ướt, dung dịch, nhũ tương huyền phù, sản phẩm đặc dễ nhũ hóa và nhũ tương trong nước có thể được phun lên hạt. Quy trình này đặc biệt hữu ích để tạo ra lớp phủ màng lên hạt. Các quy trình và máy phủ khác nhau là hiện có đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các quy trình thích hợp được liệt kê trong P. Kusters et al., Seed Treatment: Progress and Prospects, BCPC Mongraph số 57 năm 1994 và các tài liệu tham khảo liệt kê trong đó.

Hạt giống đã xử lý thường chứa hợp chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 g đến 1 kg trên 100 kg hạt giống (tức là nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1% khối lượng hạt giống trước khi xử lý). Huyền phù dễ chảy được bào chế để xử lý hạt giống thường chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 70%, chất bám dính tạo màng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 30%, chất phân tán với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20%, chất làm đặc với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5%, chất tạo màu và/hoặc thuốc nhuộm với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 5%, chất chống tạo bọt với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 2%, chất bảo quản với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 1% và chất pha loãng lỏng dễ bay hơi với lượng nằm trong khoảng từ 0 đến 75%.

Hợp chất 1 theo sáng chế có thể kết hợp chế phẩm bả để nhử mọi loài gây hại không xương sống trong dụng cụ như bẫy, hộp bả và các loại tương tự. Chế phẩm bả như vậy có thể ở dạng hạt mà chứa (a) hoạt chất, cụ thể là hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học, *N*-oxit, hoặc muối của nó; (b) một hoặc nhiều

môi thực phẩm; tùy ý (c) chất thu hút, và tùy ý (d) một hoặc nhiều chất giữ ẩm. Đáng lưu ý là chế phẩm hạt hay bả mà chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng 0,001-5%, môi thực phẩm và/hoặc chất thu hút với lượng nằm trong khoảng 40-99%; và tùy ý chất giữ ẩm với lượng nằm trong khoảng 0,05-10%, mà có hiệu quả trong việc phòng trừ loài gây hại không xương sống trong đất ở các mức dùng rất thấp, đặc biệt là ở các liều hoạt chất sẽ gây chết do nuốt phải chứ không do tiếp xúc trực tiếp. Một số môi thực phẩm có chức năng làm cả nguồn thực phẩm và chất thu hút. Mỗi thực phẩm bao gồm hydrat cacbon, protein và lipit. Các ví dụ về môi thực phẩm như bột thực vật, đường, tinh bột, mỡ động vật, dầu thực vật, chiết xuất từ nấm men và sữa khô. Các ví dụ về chất thu hút côn trùng là chất thơm và các hương liệu, như các chiết xuất từ thực vật hoặc trái cây, hương thơm, hoặc thành phần động, thực vật khác, chất hữu cơ được tiết ra từ một cơ thể sống và gây nên trên đối tượng tiếp nhận chúng trong cùng một loài những phản ứng đặc trưng làm thay đổi tính cách hay sinh lý hoặc các chất khác thường được xem là thu hút loài gây hại không xương sống. Các ví dụ về chất giữ ẩm, tức chất duy trì độ ẩm, như glycol và poliol, glyxerine và sorbitol khác. Đáng lưu ý là chế phẩm bả (và phương pháp sử dụng như chế phẩm bả) được sử dụng để phòng trừ ít nhất một loài gây hại không xương sống từ nhóm bao gồm kiến, mối và gián. Một thiết bị dùng để phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm chế phẩm bả này và một cái lồng thích ứng để chứa chế phẩm bả, cái lồng có ít nhất một cửa vừa kích cỡ để loài gây hại không xương sống đi qua và tiếp cận với chế phẩm bả từ bên ngoài và đặt lồng vào nơi thích hợp hoặc gần vị trí hoạt động của loài gây hại không xương sống.

Hợp chất 1 theo sáng chế có thể được dùng mà không cần các tá dược khác, nhưng hầu hết là dùng sản phẩm chứa một hoặc nhiều hoạt chất với các chất mang, chất pha loãng và chất hoạt động bề mặt thích hợp và có khả năng kết hợp với thực phẩm tùy theo mục đích sử dụng cuối cùng đã dự tính. Một phương pháp sử dụng liên quan đến phun phân tán ẩm hoặc dung dịch dầu tinh chế của hợp chất theo sáng chế. Việc kết hợp với dầu phun, sản phẩm dầu phun đặc, chất bám dính trải rộng, tá dược, các dung môi khác và chất hiệp đồng như piperonyl butoxit thường tăng cường hiệu quả của hợp chất. Đối với việc sử dụng phi nông học như sản phẩm phun có thể được dùng từ bình phun như can, chai hoặc thùng chứa khác hoặc bằng máy bơm hoặc giải phóng từ thùng chứa có áp, như bình phun sol khí. Các chế phẩm phun trên có thể có nhiều dạng khác nhau như phun xịt, phun bụi, tạo bột, phun khói hay phun mù. Do đó, các chế phẩm phun trên có thể còn chứa chất đẩy, chất tạo bột v.v. tùy theo trường hợp. Đáng lưu ý là chế phẩm phun chứa hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học và chất mang. Một phương án về chế phẩm phun như vậy bao gồm hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế với lượng có hiệu quả về mặt sinh học và chất. Các chất đẩy đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metan, etan, propan, butan, isobutan, neopentan, pentene, hidrofluorocacbon, clofluorocacbon, ete dimetyl và hỗn hợp các chất này. Đáng lưu ý

là chế phẩm phun (và phương pháp sử dụng chế phẩm phun được phân phối từ bình phun) được dùng để phòng trừ ít nhất một loài gây hại không xương sống được chọn từ nhóm bao gồm muỗi, ruồi đen, ruồi chuồng gia súc, ruồi nai, ruồi ngựa, ong bắp cày, ong vàng, ong xanh, bọ ve, nhện, kiến, ruồi nhú và các côn trùng tương tự, kể cả một cách riêng rẽ hoặc kết hợp.

Sử dụng phi nông học và trong thú y

Việc sử dụng phi nông học được dùng để chỉ việc phòng trừ loài gây hại không xương sống trong các vùng không phải cánh đồng cây trồng. Việc sử dụng phi nông học của các hợp chất và chế phẩm này bao gồm việc phòng trừ loài gây hại không xương sống trong ngũ cốc, đậu và các thực phẩm dự trữ khác, trong dệt may như quần áo và thảm. Việc sử dụng phi nông học của các hợp chất và chế phẩm này cũng bao gồm việc phòng trừ loài gây hại không xương sống trong cây cảnh, lâm nghiệp, kho bãi, dọc hai bên đường và hành lang đường sắt và mặt cỏ như sân cỏ, sân gôn và bãi cỏ. Việc sử dụng phi nông học của các hợp chất và chế phẩm này còn bao gồm việc phòng trừ loài gây hại không xương sống trong nhà ở và các công trình khác có người ở và/hoặc các động nuôi, trang trại, trại chăn nuôi, sở thú hoặc các loại động vật khác. Việc sử dụng phi nông học của hợp chất và chế phẩm này cũng bao gồm việc phòng trừ dịch hại như mối hại gỗ hoặc các nguyên liệu kiến trúc khác dùng trong các công trình.

Việc sử dụng phi nông học hợp chất 1 và chế phẩm này cũng bao gồm việc bảo vệ sức khỏe con người và động vật bằng cách phòng trừ loài gây hại không xương sống là vật ký sinh hoặc truyền bệnh truyền nhiễm. Việc phòng trừ động vật ký sinh bao gồm việc phòng trừ các vật ngoại ký sinh mà ký sinh trên bề mặt cơ thể của động vật chủ (như vai, nách, bụng, háng) và các vật nội ký sinh mà ký sinh ở bên trong cơ thể động vật chủ (như dạ dày, ruột, phổi, tĩnh mạch, dưới da, mô bạch huyết). Loài gây hại ngoại ký sinh hoặc truyền bệnh bao gồm, ví dụ, bọ chigger, bọ ve, chấy, muỗi, ruồi, mạt và bọ chét. Vật nội ký sinh bao gồm giun tim, giun móc và giun sán. Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để diệt loài gây hại ngoại ký sinh hoặc truyền bệnh. Hợp chất 1 và các chế phẩm theo sáng chế là phù hợp với việc phòng trừ toàn thân và/hoặc không toàn thân sự lây nhiễm hoặc nhiễm vật ký sinh trên động vật.

Hợp chất 1 và chế phẩm theo sáng chế là phù hợp để diệt vật ký sinh mà lây nhiễm vào động vật, kể cả động vật hoang dã, gia súc và động vật làm việc trong nông nghiệp như trâu bò, cừu, dê, ngựa, lợn, lừa, lạc đà, trâu, thỏ, gà mái, gà tây, vịt, ngỗng và ong (nuôi để lấy thịt, sữa, bơ, trứng, lông thú, da, lông vũ và/hoặc len). Bằng cách diệt vật ký sinh, sẽ làm giảm tỷ lệ rủi ro và mức độ giảm năng suất (thịt, sữa, len, da, trứng, mạt ong v.v.), do đó sử dụng chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế giúp ngành chăn nuôi thuận lợi và kinh tế hơn.

Hợp chất 1 và chế phẩm theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để diệt các ký sinh hại các vật nuôi trong nhà (như chó, mèo, chim cảnh và cá cảnh), các động vật nghiên cứu và thí nghiệm (như chuột hamster, chuột lang, chuột nước và chuột nhà), cũng như các động vật nuôi cho/trong sở thú, môi trường sống hoang dã và/hoặc rạp xiếc.

Theo phương án theo sáng chế, ưu tiên động vật là loài động vật có xương sống và ưu tiên hơn là động vật có vú, chim hoặc cá. Trong một phương án cụ thể, chủ thể động vật là loài có vú (bao gồm loài vượn lớn như vượn người). Các chủ thể động vật có vú khác bao gồm bộ động vật linh trưởng (như khỉ), giống bò (như gia súc hoặc bò sữa), giống lợn (như lợn thiến hoặc lợn sữa), giống cừu (như dê hoặc cừu), giống ngựa (như ngựa), giống chó (như chó), giống mèo (ví dụ, mèo nhà), lạc đà, nai, lừa, trâu, linh dương, thỏ và các loài gặm nhấm (như chuột lang, sóc, chuột nước, chuột nhà, chuột nhảy và chuột hamster). Loài chim bao gồm họ thủy điều (thiên nga, vịt và ngỗng), loài Thesienidae (như gà nhà), loài vẹt (như vẹt đuôi dài, vẹt macaw và két), chim trĩ và lớp chim chạy (như đà điểu).

Chim đã được điều trị hoặc bảo vệ bằng các hợp chất sáng chế có thể liên quan đến nghề nuôi chim thương mại hoặc phi thương mại. Các loài chim này bao gồm họ thủy điều như thiên nga, ngỗng và vịt, loài bồ câu như chim bồ câu và chim bồ câu nuôi trong nhà, họ trĩ như chim đa đa, gà gô và gà tây, họ Thesienidae như gà nhà và loài vẹt như vẹt đuôi dài và vẹt macaw và két nuôi cho thị trường vật nuôi trong nhà hoặc người sưu tầm.

Nhằm mục đích của sáng chế, thuật ngữ "cá" sẽ được hiểu là bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm cá Teleost, tức là các loại cá teleost. Cả bộ cá hồi Salmoniformes (gồm họ Salmonidae) và bộ cá vược Perciformes (gồm họ Centrarchidae) đều nằm trong nhóm cá Teleost. Trong số các họ cá, các ví dụ về đối tượng nhận cá tiềm năng bao gồm họ Salmonidae, Serranidae, Sparidae, Cichlidae và Centrarchidae.

Các động vật khác cũng được dự tính là có lợi từ các phương pháp theo sáng chế, bao gồm các loài thú có túi (như kanguru), các loài bò sát (như rùa nuôi) và các động vật nuôi trong nhà quan trọng về mặt kinh tế khác vì các phương pháp theo sáng chế an toàn và hiệu quả trong việc xử lý hoặc ngăn lây nhiễm ký sinh hay nhiễm trùng.

Vật ký sinh/Loài gây hại trong thú y

Các ví dụ về vật ký sinh gây hại không xương sống được phòng trừ bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả diệt ký sinh cho động vật cần bảo vệ bao gồm vật ngoại ký sinh (như động vật chân đốt, bộ ve v.v.) và vật nội ký sinh (các loại giun sán như giun tròn, sán lá, sán dây, sán đầu gai v.v.).

Bệnh hoặc nhóm bệnh được mô tả chung là bệnh giun sán do động vật chủ nhiễm giun ký sinh được gọi là giun sán. Thuật ngữ "giun sán" bao gồm giun tròn, sán lá, sán dây và sán đầu gai. Giun sán là một vấn đề kinh tế phổ biến và nghiêm

trọng đối với các động nuôi trong nhà như lợn, cừu, ngựa, trâu, bò, dê, cho, mèo và gia cầm.

Trong số các loại giun sán, nhóm giun mô tả như giun tròn gây nhiễm trùng nghiêm trọng/nặng trên diện rộng và vào mọi thời điểm trên các loài động vật khác nhau. Giun tròn được dự tính điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế và bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các loài sau: *Acanthocheilonema*, *Aelurostrongylus*, *Ancylostoma*, *Angiostrongylus*, *Ascaridia*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Crenosoma*, *Dictyocaulus*, *Diectophyme*, *Dipetalonema*, *Diphyllbothrium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Enterobius*, *Filaroides*, *Haemonchus*, *Heterakis*, *Lagochilascaris*, *Loa*, *Mansonella*, *Muellerius*, *Necator*, *Nematodirus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Parafilaria*, *Parascaris*, *Physaloptera*, *Protostrongylus*, *Setaria*, *Spirocerca*, *Stephanofilaria*, *Strongyloides*, *Strongylus*, *Thelazia*, *Toxascaris*, *Toxocara*, *Trichinella*, *Trichonema*, *Trichostrongylus*, *Trichuris*, *Uncinaria* và *Wuchereria*.

Trong số các loài trên, các loại giun tròn phổ biến nhất lây nhiễm cho các loài động vật đề cập trên đây là *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Nematodirus*, *Cooperia*, *Ascaris*, *Bunostomum*, *Oesophagostomum*, *Chabertia*, *Trichuris*, *Strongylus*, *Trichonema*, *Dictyocaulus*, *Capillaria*, *Heterakis*, *Toxocara*, *Ascaridia*, *Oxyuris*, *Ancylostoma*, *Uncinaria*, *Toxascaris* và *Parascaris*. Một số loài trong số chúng, như *Nematodirus*, *Cooperia* và *Oesophagostomum* tấn công chủ yếu là đường ruột, trong khi các loại khác như *Haemonchus* và *Ostertagia* phổ biến hơn trong dạ dày, còn các loại khác như *Dictyocaulus* phát hiện trong phổi. Các vật ký sinh khác có thể sống trong các mô khác như tim và mạch máu, mô dưới da, mô bạch huyết và các mô tương tự.

Sán lá được dự tính điều trị bằng hợp chất 1 theo sáng chế và các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các loài sau: *Alaria*, *Fasciola*, *Nanophyetus*, *Opisthorchis*, *Paragonimus* và *Schistosoma*.

Sán dây được dự tính điều trị bằng hợp chất 1 theo sáng chế và các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các loài sau: *Diphyllbothrium*, *Diplydium*, *Spirometra* và *Taenia*.

Loài ký sinh đường dạ dày và ruột trên người phổ biến nhất là *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Trichuris* và *Enterobius*. Các loài ký sinh quan trọng về mặt y học khác phát hiện trong máu hay các mô và các cơ quan khác bên ngoài dạ dày và đường ruột là các loại giun chỉ như *Wuchereria*, *Brugia*, *Onchocerca* và *Loa*, cũng như *Dracunculus* và các đoạn ruột thừa của giun trong ruột *Strongyloides* và *Trichinella*.

Nhiều giống và loài giun sán khác được kể đến trong lĩnh vực này và cũng được dự tính điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế. Các loại này được liệt kê rất chi tiết trong *Textbook of Veterinary Clinical Parasitology*, Tập 1, *Helminths*,

E. J. L. Soulsby, F. A. Davis Co., Philadelphia, Pa.; Helminths, Arthropods and Protozoa, (Tái bản lần 6 Monnig 's Veterinary Helminthology và Entomology), E. J. L. Soulsby, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, Md.

Cũng dự tính rằng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả chống lại một số vật ngoại ký sinh của động vật như loài chân đốt của động vật có vú và các loài chim mặc dù cũng công nhận rằng một số loài động vật chân đốt cũng là vật nội ký sinh.

Vì vậy, loài gây hại không xương sống thuộc bộ ve và côn trùng bao gồm, ví dụ, côn trùng cắn đốt như ruồi và muỗi, mạt, bọ ve, rận, bọ chét, rệp, giòi ký sinh và các loại tương tự.

Các loại ruồi trưởng thành bao gồm ruồi sừng hay *Haematobia irritans*, ruồi ngựa hay *Tabanus* spp., ruồi trong chuồng gia súc hay *Stomoxys calcitrans*, ruồi đen hay *Simulium* spp., ruồi nai hay *Chrysops* spp., ruồi nhà hay *Melophagus ovinus*, ruồi ngủ xê-xê hay *Glossina* spp. Các loại giòi ruồi ký sinh bao gồm ruồi trâu (*Oestrus ovis* và *Cuterebra* spp.), nhặng xanh hay *Phaenicia* spp., ruồi xanh hay *Cochliomyia hominivorax*, giòi ruồi trên bò hay *Hypoderma* spp., giòi và *Gastrophilus* của các loài ngựa. Các loại muỗi như *Culex* spp., *Anopheles* spp. và *Aedes* spp.

Các loại mạt bao gồm *Mesostigmata* spp. như mạt gà, *Dermanyssus gallinae*; các loại mạt ngứa hoặc ghẻ như *Sarcoptidae* spp., như *Sarcoptes scabiei*; các loại mạt gây ghẻ lở như *Psoroptidae* spp. bao gồm *Chorioptes bovis* và *Psoroptes ovis*; các loại bọ chét chigger như, *Trombiculidae* spp. chẳng hạn, như bọ chét chigger Bắc Mỹ, *Trombicula alfreddugesi*.

Các loại bọ ve bao gồm bọ ve thân mềm gồm *Argasidae* spp., như *Argas* spp. và *Ornithodoros* spp.; các loại bọ ve thân cứng gồm *Ixodidae* spp., như *Rhipicephalus sanguineus*, *Dermacentor variabilis*, *Dermacentor andersoni*, *Amblyomma americanum*, *Ixodes scapularis* và *Boophilus* spp.

Rận bao gồm rận hút, như *Menopon* spp. và *Bovicola* spp.; rận cắn như *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp. và *Solenopotes* spp.

Các loại bọ chét bao gồm bọ chét *Ctenocephalides* spp., như bọ chét chó (*Ctenocephalides canis*) và bọ chét mèo (*Ctenocephalides felis*); bọ chét *Xenopsylla* spp. như bọ chét chuột phượng Đông (*Xenopsylla cheopis*); và bọ chét *Pulex* spp. như bọ chét ở người (*Pulex irritans*).

Các loại rệp gồm rệp *Cimicidae* hay rệp giường phổ biến (*Cimex lectularius*); rệp *Triatominae* spp. gồm rệp hút máu còn gọi là rệp hôn; như *Rhodnius prolixus* và *Triatoma* spp.

Nói chung, các loài ruồi, bọ chét, rận, muỗi, ruồi nhuế, mạt, bọ ve và giun sán gây ra những tổn thất to lớn cho ngành chăn nuôi và các ngành động vật khác. Các ký sinh động vật chân đốt cũng là một mối hại cho con người và có thể là sinh vật truyền bệnh ở người và động vật.

Nhiều vật ngoại ký sinh và loài gây hại chân đốt khác là đã được biết đến trong lĩnh vực này và được dự tính điều trị bằng hợp chất 1 theo sáng chế. Chúng được liệt kê rất chi tiết trong Medical and Veterinary Entomology, D. S. Kettle, John Wiley & Sons, New York và Toronto; Control of Arthropod Pests of Livestock: A Review of Technology, R. O. Drummand, J. E. George và S. E. Kunz, CRC Press, Boca Raton, Fla.

Cũng dự tính rằng hợp chất 1 và chế phẩm theo sáng chế có thể có hiệu quả chống lại một số vật nội ký sinh đơn bào của động vật, bao gồm các loài được tổng hợp trong Bảng 3 dưới đây.

<u>Bảng 3</u>			
<u>Vật ký sinh đơn bào làm ví dụ và các bệnh liên quan ở người</u>			
Ngành	Dưới ngành	Bộ đại diện	Bệnh hoặc rối loạn ở người
Sarcomastigophora (với flagella, pseudopodia, hoặc cả hai)	Mastigophora (Flagella)	Leishmania	Nhiễm trùng nội tạng, da và niêm mạc
		Trypanosoma	Bệnh buồn ngủ
			Bệnh Chagas
		Giardia	Tiêu chảy
		Trichomonas	Viêm âm đạo
	Sarcodina (pseudopodia)	Entamoeba	Bệnh lỵ, áp xe gan
		Dientamoeba	Viêm ruột kết
		Naegleria và Acanthamoeba	Loét giác mạc và hệ thống thần kinh trung ương
		Babesia	Bệnh do đơn bào giống như ký sinh trùng sốt rét
Apicomplexa (phức hệ đỉnh sụn phễu)		Plasmodium	Bệnh sốt rét
		Isospora	Tiêu chảy
		Sarcocystis	Tiêu chảy
		Cryptosporidium	Tiêu chảy

		Toxoplasma	Nhiễm ký sinh trùng toxoplasma
		Eimeria	Bệnh nhiễm cầu trùng gà
Microspora		Enterocytozoon	Tiêu chảy
Ciliophora (có mao)		Balantidium	Bệnh lỵ
Không phân loại		Pneumocystis	Viêm phổi

Đặc biệt, hợp chất 1 theo sáng chế có hiệu quả chống lại các vật ngoại ký sinh bao gồm: các loại ruồi như ruồi *Haematobia (Lyperosia) irritans* (ruồi sừng), *Stomoxys calcitrans* (ruồi trong chuồng gia súc), *Simulium* spp. (ruồi đen), *Glossina* spp. (ruồi ngủ mê mê), *Hydrotaea irritans* (ruồi đầu), *Musca autumnalis* (ruồi mặt), *Musca domestica* (ruồi nhà), *Morellia simplex* (ruồi mồ hôi), *Tabanus* spp. (ruồi ngựa), *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Lucilia sericata*, *Lucilia cuprina* (nhặng xanh lá), *Calliphora* spp. (nhặng xanh), *Protophormia* spp., *Oestrus ovis* (ruồi trâu ký sinh mũi), *Culicoides* spp. (muỗi sọc vằn), *Hippobosca equine*, *Gastrophilus instestinalis*, *Gastrophilus haemorrhoidalis* và *Gastrophilus nasalis*; rận như rận hút máu *Bovicola (Damalinia) bovis*, *Bovicola equi*, *Haematopinus asini*, *Felicola subrostratus*, *Heterodoxus spiniger*, *Lignonathus setosus* và *Trichodectes canis*; các loại mòng như *Melophagus ovinus*; các loại mạt như *Psoroptes* spp., *Sarcoptes scabiei*, *Chorioptes bovis*, *Demodex equi*, *Cheyletiella* spp., *Notoedres cati*, *Trombicula* spp. và *Otodectes cyanotis* (mạt tai); các loại bọ ve như *Ixodes* spp., *Boophilus* spp., *Rhipicephalus* spp., *Amblyomma* spp., *Dermacentor* spp., *Hyalomma* spp. và *Haemaphysalis* spp.; và các loại bọ chét như *Ctenocephalides felis* (bọ chét mèo) và *Ctenocephalides canis* (bọ chét chó).

Hỗn hợp dùng trong thú y

Hợp chất 1 hoặc các chất có hoạt tính sinh học hữu ích trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm thuốc trừ sâu phosphat hữu cơ. Loại thuốc trừ sâu này có hoạt tính rộng như thuốc diệt côn trùng, và trong một số trường hợp nhất định, có hoạt tính chống giun sán. Các loại thuốc trừ sâu phosphat hữu cơ bao gồm dicrotophos, terbufos, dimethoate, diazinon, disulfoton, trichlorfon, azinphos-metyl, chlorpyrifos, malathion, oxydemeton-metyl, methamidophos, acephate, etyl parathion, methyl parathion, mevinphos, phorate, carbofenthion và phosalone. Cũng dự tính bao gồm các kết hợp của phương pháp theo sáng chế và các hợp chất với thuốc trừ sâu loại cacbamat, ví dụ, carbaryl, carbofuran, aldicarb, molinate, methomyl, carbofuran v.v., cũng như các kết hợp với thuốc trừ sâu loại clo hữu cơ. Còn dự tính bao gồm các kết hợp thuốc trừ sâu sinh học, gồm thuốc trừ rệp, pyrethrin (cũng như các biến thể tổng hợp của nó như allethrin, resmethrin, permethrin, tralomethrin) và nicotin, thường sử

dụng làm thuốc diệt ve. Các kết hợp được dự tính khác là với các loại thuốc trừ sâu hỗn hợp bao gồm: bacillus thuringensis, chlorobenzilate, formamidine (như amitraz), các hợp chất đồng (như đồng hydroxit và đồng (II) oxyclozua sulfat), cyfluthrin, cypermethrin, dicofol, endosulfan, esenfenvalerate, fenvalerate, lamđá-cyhalothrin, methoxychlor và lưu huỳnh.

Đáng lưu ý là các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học bổ sung chọn từ thuốc trừ sâu chống giun sán đã biết trong lĩnh vực này như avermectin (như ivermectin, moxidectin, milbemycin), benzimidazole (như albendazole, triclabendazole), salicylanilide (như closantel, oxyclozanide), các phenol thay thế (như nitroxylin), pyrimidin (như pyrantel), imidazothiazol (như levamisole) và praziquantel.

Các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học hữu ích khác trong chế phẩm theo sáng chế được chọn từ chất điều hòa sinh trưởng côn trùng (Insect Growth Regulator - IGR) và chất tương tự hormon vị thành niên (Juvenile Hormone Analogue - JHA) như diflubenzuron, triflumuron, fluazuron, cyromazine, methoprene v.v., qua đó giúp phòng trừ loài gây hại không xương sống ban đầu và duy trì (ở tất cả các giai đoạn phát triển của côn trùng, từ trứng) trên đối tượng động vật cũng như trong môi trường của đối tượng động vật này.

Đáng lưu ý là các chất hoặc hợp chất có hoạt tính sinh học hữu ích trong các chế phẩm theo sáng chế được chọn từ loại hợp chất chống vật ký sinh của các hợp chất avermectin. Như nêu trên đây, họ avermectin của các hợp chất là một chuỗi các chất chống vật ký sinh có hiệu nghiệm rất có ích đối với phổ rộng các vật nội ký sinh và ngoại ký sinh ở động vật có vú.

Một hợp chất ưu tiên để sử dụng trong phạm vi của sáng chế là ivermectin. Ivermectin là một chất dẫn xuất bán tổng hợp của avermectin và thường được tạo ra dưới dạng hỗn hợp chứa ít nhất 80% là 22,23-Dihydroavermectin B_{1a} và ít hơn 20% là 22,23-Dihydroavermectin B_{1b}. Ivermectin được mô tả trong U.S. 4,199,569.

Abamectin là một avermectin được mô tả dưới dạng Avermectin B_{1a}/B_{1b} trong U.S. 4,310,519. Abamectin chứa ít nhất 80% là avermectin B_{1a} và không quá 20% là avermectin B_{1b}.

Một avermectin được ưu tiên khác là Doramectin, còn gọi là 25-Xyclohexyl-avermectin B₁. Cấu trúc và việc điều chế của Doramectin được mô tả trong U.S. 5,089,480.

Một avermectin được ưu tiên khác là Moxidectin. Moxidectin, còn gọi là LL-F28249 alpha, được biết từ U.S. 4,916, 154.

Một avermectin được ưu tiên khác là Selamectin. Selamectin là monosacarit 25-Xyclohexyl-25-de(1-metylpropyl)-5-đeoxy-22,23-đihydro-5-(hydroxyimino)-avermectin B₁.

Milbemycin, hoặc B41, là một chất đã được phân lập từ dịch lên men của chủng sản sinh Milbemycin của *Streptomyces*. Vi sinh vật, các điều kiện lên men và phương pháp tách được mô tả đầy đủ hơn ở U.S. 3,950,360 và U.S. 3,984,564.

Emamectin (4"-đeoxy-4"-epi-Metylaminovermectin B₁), mà có thể được điều chế như đã được mô tả trong U.S. 5,288,710 hoặc U.S. 5,399,717, là một hỗn hợp gồm hai chất đồng đẳng, 4"-đeoxy-4"-epi-metylaminovermectin B_{1a} và 4"-đeoxy-4"-epi-metylaminovermectin B_{1b}. Ưu tiên sử dụng muối Emamectin. Các ví dụ không giới hạn sáng chế về muối Emamectin mà có thể được dùng trong sáng chế bao gồm các muối được mô tả trong U.S. 5,288,710, ví dụ, muối thu được từ axit benzoic, axit benzoic được thế, axit benzensulfonic, axit xitric, axit phosphoric, axit tartaric, axit maleic và các axit tương tự. Ưu tiên nhất là muối Emamectin dùng trong sáng chế là Emamectin benzoat.

Eprinomectin có tên hóa học là 4"-epi-axetylamin-4"-đeoxy-avermectin B₁. Eprinomectin được phát triển đặc biệt để sử dụng trong tất cả loài gia súc và các nhóm tuổi. Nó là avermectin đầu tiên thể hiện hoạt tính phổ rộng chống lại cả vật nội ký sinh và ngoại ký sinh đồng thời còn dư lượng tối thiểu trong thịt và sữa. Nó có ưu điểm khác là rất hiệu quả khi được phân phối cục bộ.

Chế phẩm theo sáng chế tùy ý chứa các kết hợp gồm một hoặc nhiều hợp chất chống vật ký sinh sau đây: hợp chất imidazo[1,2-b]pyridazin được mô tả trong đơn patent Mỹ số 11/019,597, nộp ngày 22 tháng 12 năm 2004; hợp chất 1-(4-mono và di-halometylsulphonylphenyl)-2-axylamino-3-flopropanol, được mô tả trong đơn patent Mỹ số 11/018,156, nộp ngày 21 tháng 12 năm 2004; các dẫn xuất ete oxim triflometansulfonanilit, được mô tả trong đơn patent Mỹ số 11/231,423, nộp ngày 21 tháng 9 năm 2005; và các dẫn xuất *n*-[(phenyloxy)phenyl]-1,1,1-triflometansulfonamit và *n*-[(phenylsulfanyl)phenyl]-1,1,1-triflometansulfonamit, được mô tả trong đơn tạm thời Mỹ số 60/688,898, nộp ngày 9 tháng 6 năm 2005.

Các chế phẩm theo sáng chế cũng có thể chứa thuốc diệt sán lá. Các thuốc diệt sán lá thích hợp bao gồm, ví dụ, Triclabendazole, Fenbendazole, Albendazole, Clorsulon và Oxibendazole. Sẽ hiểu rằng các kết hợp trên đây có thể còn bao gồm các kết hợp của các hợp chất có hoạt tính kháng sinh, chống vật ký sinh và chống sán lá.

Ngoài các kết hợp trên, cũng dự tính đề xuất các kết hợp của các hợp chất và phương pháp theo sáng chế, như được mô tả trong bản mô tả này, với các biện pháp dùng trong thú y khác như các nguyên tố vi lượng, chống viêm, chống nhiễm trùng, hormon, các chế phẩm dùng ngoài da, kể cả chất khử trùng, chất tẩy uế và chất kháng sinh miễn dịch như vacxin và huyết thanh miễn dịch để ngăn ngừa dịch bệnh.

Ví dụ, thuốc chống nhiễm trùng như vậy bao gồm một hoặc nhiều kháng sinh mà tùy ý được dùng chung trong quá trình điều trị với các hợp chất hoặc

phương pháp sáng chế, ví dụ, trong chế phẩm kết hợp và/hoặc trong các dạng liều riêng rẽ. Các thuốc kháng sinh đã biết trong lĩnh vực thích hợp nhằm mục đích này bao gồm, ví dụ, các kháng sinh được liệt kê dưới đây.

Một thuốc kháng sinh hữu ích là Florfenicol, còn gọi là D-(threo)-1-(4-metylsulfonylphenyl)-2-đicloaxetamido-3-flo-1-propanol. Một hợp chất kháng sinh ưu tiên khác là D-(threo)-1-(4-metylsulfonylphenyl)-2-đifloaxetamido-3-flo-1-propanol. Một kháng sinh hữu ích khác là Thiamphenicol. Các quy trình sản xuất các hợp chất kháng sinh này và các sản phẩm trung gian hữu ích trong những quy trình như vậy, được mô tả trong U.S. 4,311,857; U.S. 4,582,918; U.S. 4,973,750; U.S. 4,876,352; U.S. 5,227,494; U.S. 4,743,700; U.S. 5,567,844; U.S. 5,105,009; U.S. 5,382,673; U.S. 5,352,832; và U.S. 5,663,361. Các các tiền thuốc và/hoặc chất tương tự florfenicol khác đã được mô tả và các chất tương tự này cũng có thể được sử dụng trong các chế phẩm và phương pháp theo sáng chế (xem, ví dụ, công bố đơn patent Mỹ số 2004/0082553 và đơn patent Mỹ số 11/016,794).

Một hợp chất kháng sinh hữu ích khác là Tilmicosin. Tilmicosin là một loại kháng sinh thuộc nhóm macrolide, được xác định về mặt hóa học là 20-đihydro-20-deoxy-20-(*cis*-3,5-đimethylpiperidin-1-yl)-desmycosin và được mô tả trong U.S. 4,820,695.

Một thuốc kháng sinh hữu ích khác đề dùng trong sáng chế là Tulathromycin. Tulathromycin được xác định là 1-oxa-6-azaxyclopentadecan-15-on, 13-[(2,6-đideoxy-3-C-metyl-3-O-metyl-4-C-[(propylamino)metyl]-alpha-L-ribo-hexopyranosyl]oxy]-2-etyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,8,10,12,14-hexametyl-1-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(đimethylamino)-beta-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-, (2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R). Tulathromycin có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu trong công bố đơn patent Mỹ số 2003/0064939 A1.

Các thuốc kháng sinh khác dùng trong sáng chế bao gồm các cephalosporin như Ceftiofur, Cefquinome v.v.. Nồng độ cephalosporin trong chế phẩm theo sáng chế thay đổi tùy ý trong khoảng từ 1 mg/ml đến 500 mg/ml.

Một thuốc kháng sinh hữu ích khác bao gồm các floquinolon như Enrofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin, Orbifloxacin và Marbofloxacin. Trong trường hợp Enrofloxacin, có thể dùng ở nồng độ khoảng 100 mg/ml. Danofloxacin có thể có mặt ở nồng độ khoảng 180 mg/ml.

Các thuốc kháng sinh macrolide hữu ích khác bao gồm các hợp chất thuộc nhóm ketolide, cụ thể hơn là azalide. Các hợp chất như vậy được mô tả trong U.S. 6,514,945, U.S. 6,472,371, U.S. 6,270,768, U.S. 6,437,151, U.S. 6,271,255, U.S. 6,239,112, U.S. 5,958,888, U.S. 6,339,063 và U.S. 6,054,434.

Các thuốc kháng sinh hữu ích khác bao gồm tetracycline, đặc biệt là Chlortetracycline và Oxytetracycline. Các thuốc kháng sinh khác có thể bao gồm

β -lactam như penixilin, như Penixilin, Ampicillin, Amoxicillin hoặc kết hợp của Amoxicillin với axit clavulanic hoặc các chất ức chế beta-lactamaza khác.

Ứng dụng/Sản phẩm thú y

Các ứng dụng phi nông học trong ngành thú y, thuốc được sử dụng thông thường qua đường ruột như viên nén, viên nang, qua đường miệng, chế phẩm dạng ẩm, hạt, bột nhão, boli, các quy trình cho ăn hoặc thuốc đạn; hoặc sử dụng qua đường ngoại tiêu hóa như tiêm (bao gồm tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch và tiêm phúc mô) hoặc cấy vào da; qua đường mũi; dùng tại chỗ như ngâm hoặc nhúng, phun, rửa, phủ bột hoặc bôi vào một vùng nhỏ của động vật và trong các dụng cụ như vòng cổ, thiết bị đeo tai, băng buộc đuôi, băng buộc chân hoặc dây buộc có chứa các hợp chất hoặc chế phẩm của sáng chế.

Hợp chất 1 theo sáng chế hoặc kết hợp thích hợp của hợp chất này, có thể được dùng trực tiếp cho động vật và/hoặc gián tiếp bằng cách đưa vào môi trường cục bộ mà trong đó động vật sinh sống (như ổ rơm, rào vây hoặc tương tự). Việc dùng trực tiếp bao gồm việc cho hợp chất tiếp xúc với da, lông thú hoặc lông vũ của động vật hoặc cho ăn hay tiêm hợp chất vào động vật.

Hợp chất 1 theo sáng chế có thể được dùng ở dạng giải phóng có kiểm soát, ví dụ, sản phẩm giải phóng chậm dưới da, hoặc ở dạng thiết bị giải phóng có kiểm soát được gắn vào động vật như vòng đeo cổ. Vòng cổ để giải phóng có kiểm soát thuốc diệt côn trùng để bảo vệ trong thời gian dài chống nhiễm bọ chét trên động vật sống chung là phương pháp đã biết trong lĩnh vực, và được mô tả trong, ví dụ, U.S. 3,852,416, U.S. 4,224,901, U.S. 5,555,848 và U.S. 5,184,573.

Thông thường, chế phẩm diệt ký sinh theo sáng chế chứa hỗn hợp gồm hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất mang được dùng hoặc dùng trong thú y có chứa tá dược hoặc các chất bổ trợ được chọn theo đường dùng dự định (ví dụ, qua đường miệng, tại chỗ hoặc ngoài đường tiêu hóa như tiêm) và thích hợp với thực hành thông thường. Ngoài ra, chất mang thích hợp được chọn trên cơ sở tương hợp với một hoặc nhiều hoạt chất trong chế phẩm, kể cả các cân nhắc như độ ổn định với độ pH và độ ẩm. Do đó, lưu ý là chế phẩm để bảo vệ động vật khỏi vật ký sinh gây hại không xương sống chứa hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả diệt ký sinh và ít nhất một chất mang.

Đối với việc dùng ngoài đường tiêu hóa kể cả tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp và tiêm dưới da, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế thành huyền phù, dung dịch hay nhũ tương trong chất dẫn dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất phụ thêm như các chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất phân tán. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế để tiêm lượng lớn hoặc hoặc truyền liên tục. Các dược phẩm để tiêm bao gồm dung dịch nước chứa hoạt chất ở dạng tan trong nước (ví dụ, muối của hoạt chất), tốt hơn là, trong dung dịch đậm tương hợp về mặt sinh lý chứa các tá dược hoặc chất bổ trợ khác đã biết trong lĩnh

vực bào chế được phẩm. Ngoài ra, huyền phù chứa hoạt chất có thể được bào chế trong chất dẫn ưa chất béo. Chất dẫn ưa chất béo thích hợp bao gồm dầu béo như dầu mè, este của axit béo tổng hợp như etyl oleat và các chất béo trung tính hoặc nguyên liệu như liposom. Huyền phù nước để tiêm có thể chứa các chất làm tăng độ nhớt của huyền phù như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol hoặc dextran. Các sản phẩm để tiêm có thể được trình bày dưới dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc hoặc trong vật chứa nhiều liều. Ngoài ra, các hoạt chất có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với chất dẫn thích hợp, ví dụ, nước vô khuẩn, không chứa chất gây sốt trước khi sử dụng.

Ngoài các sản phẩm được mô tả trên đây, hợp chất 1 theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm cấy giải phóng dần. Các sản phẩm có tác dụng lâu dài như vậy có thể được đưa vào cơ thể bằng cách cấy (như dưới da hoặc trong bắp) hoặc bằng cách tiêm dưới da hoặc tiêm bắp. Hợp chất 1 theo sáng chế có thể được bào chế để dùng đường này với các chất polyme hoặc chất kỵ nước thích hợp (ví dụ, trong nhũ tương với dầu được dùng), với nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng dẫn xuất ít tan như, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối ít tan.

Đối với việc dùng bằng cách hít, hợp chất 1 theo sáng chế có thể được phân phối ở dạng phun sol khí dùng bao được nén hoặc máy phun khí dung và chất đẩy thích hợp, ví dụ, nhưng không chỉ giới hạn ở, diclođiflometan, tricloflometan, diclotetrafloetan hoặc cacbon đioxit. Trong trường hợp sử dụng sol khí được nén, đơn vị liều có thể được kiểm soát bằng cách tạo ra van để phân phối một lượng đã định. Nang và hộp bằng, ví dụ, gelatin để sử dụng trong ống hít hoặc ống bơm thuốc có thể được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất và bột nền thích hợp như lactoza hoặc tinh bột.

Hợp chất 1 theo sáng chế đã được phát hiện là có đặc tính được động học và được lực học tốt tạo ra khả năng tác dụng toàn thân khi dùng qua đường miệng và tiêu hóa. Do đó, sau khi động vật cần được bảo vệ nuốt thuốc vào, hợp chất theo sáng chế có nồng độ có hiệu quả diệt ký sinh trong máu bảo vệ động vật đã được điều trị khỏi loài gây hại hút máu như bọ chét, ve và rận. Vì vậy, đáng lưu ý là chế phẩm để bảo vệ động vật khỏi vật ký sinh gây hại không xương sống ở dạng dùng qua đường miệng (tức là, chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế với lượng có hiệu quả diệt ký sinh, một hoặc nhiều chất mang được chọn từ chất kết dính và chất độn thích hợp để dùng qua đường miệng và chất mang dạng thực phẩm đặc).

Đối với việc dùng qua đường miệng ở dạng dung dịch (dạng hấp thụ dễ dàng nhất), nhũ tương, huyền phù, bột nhão, gel, viên nang, viên nén, thuốc viên, bột, hạt, giữ lại trong dạ cỏ và khối thức ăn/nước/liếm, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế với chất kết dính/chất độn đã biết trong lĩnh vực là thích hợp để đối với các chế phẩm dùng qua đường miệng, như đường và các chất dẫn xuất đường (như lactoza, sucroza, manitol, sorbitol), tinh bột (như bột ngô, bột mì, bột gạo, bột khoai tây), xenluloza và các chất dẫn xuất (như metylxenluloza, carboxymetylxenluloza,

etylhydroxyxenluloza), các chất dẫn xuất protein (như zein, gelatin), và polyme tổng hợp (như rượu polyvinyllic, polyvinylpyrrolidon). Nếu muốn, có thể thêm vào các chất bôi trơn (như magie stearat), các chất phân hủy (như polyvinylpyrrolidinon được liên kết chéo, agar, axit alginic) và thuốc nhuộm hoặc các chất tạo màu. Bột nhão và gel thường chứa các chất kết dính (như gel, axit alginic, bentonit, xenluloza, gôm xanthan, magie nhôm silicat gel) để giúp giữ chế phẩm tiếp xúc với khoang miệng và không dễ bị đẩy ra.

Nếu chế phẩm diệt ký sinh ở dạng thực phẩm đặc, chất mang thường được chọn từ thực phẩm chất lượng cao, ngũ cốc hoặc thực phẩm đặc giàu protein. Ngoài các hoạt chất diệt ký sinh, các chế phẩm chứa thực phẩm đặc đó có chứa các chất phụ gia kích thích sinh trưởng và sức khỏe động vật, cải thiện chất lượng thịt cho chế biến và hữu ích cho ngành chăn nuôi. Các chất phụ gia này bao gồm vitamin, kháng sinh, chất hóa trị liệu, thuốc hãm vi khuẩn, thuốc kháng nấm, thuốc kháng cầu trùng và hormon.

Hợp chất theo sáng chế còn được bào chế trong các chế phẩm dùng qua trực tràng như thuốc đạn hoặc thụt rửa qua hậu môn bằng thuốc có nguồn gốc thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Các chế phẩm dùng tại chỗ thường là bột, kem, huyền phù, bụi nước, nhũ tương, bọt, bột nhão, sol khí, dầu cao, thuốc mỡ hoặc gel. Điển hình hơn, chế phẩm dùng tại chỗ là dung dịch tan trong nước, mà có thể ở dạng đặc mà được pha loãng trước khi sử dụng. Các chế phẩm diệt ký sinh thích hợp để dùng tại chỗ thường chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất mang thích hợp. Khi sử dụng chế phẩm diệt ký sinh tại chỗ lên bên ngoài động vật dưới dạng đường hoặc chấm (tức là, điều trị "chấm lên"), hoạt chất di chuyển trên bề mặt của động vật để bao phủ hầu hết hoặc toàn bộ vùng bề mặt ngoài của nó. Kết quả là động vật đã điều trị được bảo vệ đặc biệt khỏi loài gây hại không xương sống ăn trên lớp biểu bì của động vật này như bọ ve, bọ chét và rận. Do đó, các sản phẩm để dùng khu trú tại chỗ thường chứa ít nhất một dung môi hữu cơ để giúp vận chuyển dễ dàng hoạt chất trên da và/hoặc thấm vào biểu bì của động vật. Các chất mang trong sản phẩm này bao gồm propylen glycol, parafin, chất thơm, các loại este như isopropyl myristat, ete glycol, các loại rượu như etanol, *n*-propanol, 2-octyl dodecanol hoặc rượu oleyl; các dung dịch trong este của axit monocarboxylic như isopropyl myristat, isopropyl palmitat, este oxalic của axit lauric, este oleyl của axit oleic, este dexyl của axit oleic, hexyl laurat, oleyl oleat, dexyl oleat, este của axit caproic với rượu béo đã bão hòa có độ dài chuỗi 12-18 nguyên tử cacbon; các dung dịch este của axit dicarboxylic như dibutyl phtalat, diisopropyl isophtalat, este diisopropyl của axit adipic, di-*n*-butyl adipat hoặc các dung dịch este của axit aliphatic như glycol. Có thể thuận lợi khi có mặt các chất ức chế kết tinh hoặc chất phân tán đã biết trong ngành dược phẩm hoặc mỹ phẩm.

Sản phẩm thoa cũng có thể được bào chế để phòng trừ vật ký sinh trên động vật có giá trị nông nghiệp. Sản phẩm thoa theo sáng chế có thể ở dạng lỏng,

bột, nhũ tương, bột, bột nhão, sol khí, dầu cao, thuốc mỡ hoặc gel. Thông thường, sản phẩm thoa ở dạng lỏng. Các sản phẩm thoa này có thể được dùng một cách hiệu quả cho cừu, gia súc, dê, động vật nhai lại khác, lạc đà, heo và ngựa. Sản phẩm thoa thường được dùng bằng cách rót lên một hoặc nhiều đường hoặc chấm lên trên sống lưng (lưng) hoặc vai động vật. Tốt hơn, sản phẩm này được dùng bằng cách rót dọc theo lưng của động vật, sau xương sống. Sản phẩm này cũng có thể được dùng cho động vật bằng các phương pháp thông thường khác như dùng nguyên liệu có tẩm thuốc để lau lên ít nhất vùng nhỏ của động vật hoặc dùng dụng cụ chuyên dụng như ống tiêm, xịt hoặc dùng khung phun. Sản phẩm thoa này chứa chất mang và cũng có thể chứa một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Ví dụ về các thành phần bổ sung là các chất ổn định như chất chống oxy hóa, chất phân tán, chất bảo quản, chất tăng độ kết dính, chất làm tăng độ hòa tan có hoạt tính như axit oleic, chất làm thay đổi độ nhớt, chất chặn tia cực tím hoặc chất hấp thu và chất nhuộm màu. Các chất có hoạt tính bề mặt bao gồm các chất có hoạt tính bề mặt anion, cation, không ion hóa và lưỡng tính cũng có thể được chứa trong sản phẩm này.

Các sản phẩm theo sáng chế thường chứa chất chống oxy hóa như BHT (hydroxy toluen được butyl hóa). Chất chống oxy hóa thường có mặt với lượng nằm trong khoảng 0,1-5% (khối lượng/thể tích). Một số sản phẩm trong số các sản phẩm này cần chất làm tăng độ hòa tan như axit oleic để hòa tan các hoạt chất, đặc biệt nếu spinosad được sử dụng. Các chất phân tán thông thường được dùng trong các sản phẩm thoa là: IPM, IPP, este axit caprylic/capric của rượu béo bão hòa có 12-18 nguyên tử cacbon, axit oleic, este oleyl, etyl oleat, triglycerit, dầu silicon và DPM. Các sản phẩm thoa theo sáng chế được bào chế theo các kỹ thuật đã biết. Nếu sản phẩm thoa là dung dịch thì chất diệt ký sinh/chất trừ sâu được trộn với chất mang hoặc chất dẫn, dùng nhiệt hoặc khuấy khi cần. Có thể thêm các thành phần bổ sung hoặc hỗ trợ vào hỗn hợp chất hoạt chất và chất mang, hoặc có thể trộn chúng với hoạt chất trước khi thêm chất mang. Nếu sản phẩm thoa là nhũ tương hoặc huyền phù thì sản phẩm này được bào chế tương tự bằng các kỹ thuật đã biết.

Các hệ phân phối khác đối với các dược chất tương đối kỵ nước có thể được dùng. Liposom và nhũ tương là các ví dụ đã biết về chất dẫn hoặc chất mang phân phối thuốc đối với dược chất kỵ nước. Ngoài ra, các dung môi hữu cơ như dimethylsulfoxit có thể được sử dụng khi cần.

Đối với các ứng dụng nông học, mức dùng cần thiết để phòng trừ hiệu quả (tức là “lượng có hiệu quả về mặt sinh học”) sẽ tùy thuộc vào các yếu tố như loài động vật không xương sống cần phòng trừ, vòng đời của loài gây hại, giai đoạn sống, kích thước, vị trí, thời gian trong năm, mùa vụ của vật chủ hoặc động vật, hành vi ăn, hành vi giao phối, độ ẩm môi trường, nhiệt độ và các điều kiện tương tự khác. Trong trường hợp bình thường, các mức dùng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 kg hoạt chất trên mỗi

héc-ta là đủ để phòng trừ loài gây hại trong hệ sinh thái nông học, nhưng ít đến 0,0001 kg/héc-ta có thể là đủ hoặc nhiều đến 8 kg/héc-ta có thể cần thiết. Đối với các ứng dụng phi nông học, các mức dùng hiệu quả sẽ nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50 mg/mét vuông nhưng ít đến 0,1 mg/mét vuông có thể là đủ hoặc nhiều đến 150 mg/mét vuông có thể cần. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có thể xác định dễ dàng lượng có hiệu quả về mặt sinh học cần thiết để phòng trừ loài gây hại không xương sống ở mức mong muốn.

Đối với việc sử dụng trong thú y nói chung, hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng có hiệu quả diệt ký sinh cho động vật cần bảo vệ khỏi vật ký sinh gây hại không xương sống. Lượng có hiệu quả diệt ký sinh là lượng hoạt chất cần thiết để đạt được tác dụng có thể quan sát được trong việc làm giảm số lần xuất hiện hoặc hoạt tính của vật ký sinh gây hại không xương sống đích. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu rằng liều có hiệu quả diệt ký sinh có thể thay đổi đối với các hợp chất và chế phẩm khác nhau theo sáng chế, thời gian và tác dụng diệt ký sinh mong muốn, loài loài gây hại không xương sống đích, động vật cần được bảo vệ, phương thức dùng và các yếu tố tương tự, và lượng dùng cần thiết để đạt được kết quả cụ thể có thể được xác định thông qua thí nghiệm đơn giản.

Đối với việc dùng qua đường miệng cho động vật đẳng nhiệt, liều lượng hàng ngày của hợp chất 1 theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 mg/kg đến 100 mg/kg cân nặng của động vật. Đối với việc dùng tại chỗ (ví dụ, lên da), thuốc tắm hoặc thuốc phun thường chứa hợp chất 1 theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 ppm đến 5000 ppm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 ppm đến 3000 ppm.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 4-[5-[3-clo-5-(triflometyl)phenyl]-4,5-dihydro-5-(triflometyl)-3-isoxazolyl]-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifloetyl)amino]etyl]-1-naphtalencarboxamit dạng tinh thể đa hình được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ tia X trên mẫu bột có ít nhất các vị trí phản xạ 2 θ là

<u>2θ</u>
17,433
18,586
20,207
20,791
21,41
22,112
23,182
24,567
27,844

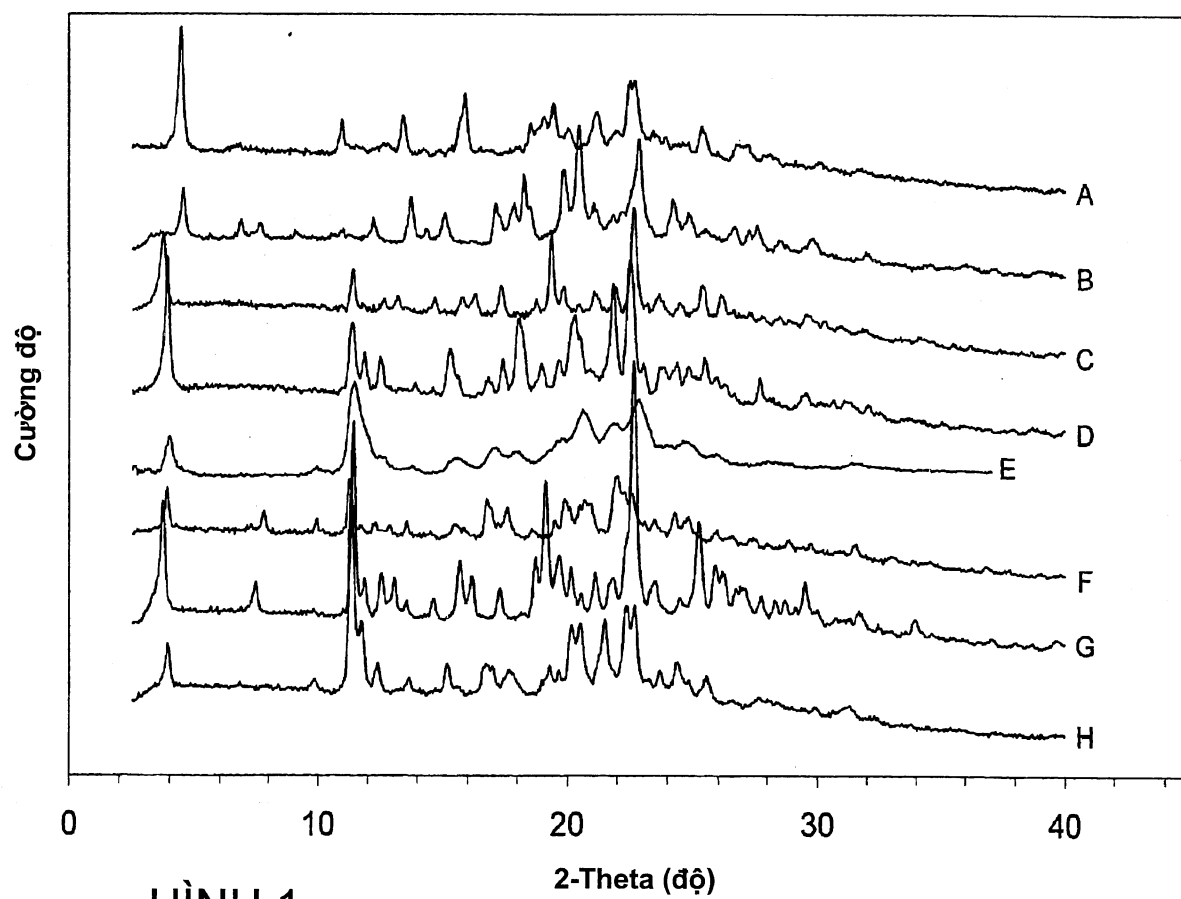
2. Chế phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 và ít nhất một thành phần bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm các chất hoạt động bề mặt, các chất pha loãng dạng rắn, và các chất pha loãng dạng lỏng, chế phẩm này tùy ý còn chứa ít nhất một chất hoặc hợp chất bổ sung có hoạt tính sinh học.

3. Chế phẩm để bảo vệ động vật khỏi vật ký sinh gây hại không xương sống chứa hợp chất dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 với lượng có hiệu quả diệt ký sinh và ít nhất một chất mang.

4. Chế phẩm theo điểm 3 ở dạng liều để dùng qua đường miệng.

5. Phương pháp phòng trừ loài gây hại không xương sống bao gồm việc cho loài gây hại không xương sống hoặc môi trường của nó tiếp xúc hợp chất dạng tinh thể đa hình theo điểm 1 với lượng có hiệu quả về mặt sinh học, miễn là phương pháp này không phải là phương pháp điều trị bệnh cho người hoặc động vật.

6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó môi trường này là thực vật.



HÌNH 1