



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127893** (13) **C2**
(51) МПК (2024.01)
A01N 25/24 (2006.01)
A01N 37/22 (2006.01)
A01N 43/78 (2006.01)
A01P 3/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2020 05112 (22) Дата подання заявки: 15.02.2019 (24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 08.02.2024 (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/631,598 (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 16.02.2018 (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US (41) Публікація відомостей про заявку: 26.10.2020, Бюл.№ 20 (46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 07.02.2024, Бюл.№ 6 (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/018156, 15.02.2019	(72) Винахідник(и): Огава Тошія (US), Чжоу Ке (US), Танувіджая Джессіка (US) (73) Володілець (володільці): СУМІТОМО КЕМІКАЛ КОМПАНІ, ЛІМІТЕД, 2-7-1, Nihonbashi, Chuo-ku, Tokyo 103-6020 Japan (JP) (74) Представник: Кістерський Тимофій Арсенійович, реєстр. №457 (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2014130653 A1, 28.08.2014 US 20180020668 A1, 25.01.2018 US 20150264923 A1, 24.09.2015 US 20150351384 A1, 10.12.2015 US 6 156 803 A, 05.12.2000 US 20150038328 A1, 05.02.2015 US 20150342189 A1, 03.12.2015 WO 2007128541 A2, 15.11.2007 US 20170055527 A1, 02.03.2017
---	--

(54) СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІ ПРЕПАРАТИВНІ ФОРМИ, ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ТА СПОСОБИ ОТРИМАННЯ**(57) Реферат:**

Винахід, спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає етабоксам, металаксил і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, спосіб одержання сільськогосподарської препаративної форми та способи її використання.

UA 127893 C2

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід взагалі стосується сільськогосподарської препаративної форми, що включає етаксам, металаксил та сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, способу отримання сільськогосподарської препаративної форми та способів її використання.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Грибкові інфекції є головною проблемою для виробників сільськогосподарських культур. Грибки можуть бути присутні на поверхні насіння перед посадкою, можуть передаватися через ґрунт, або можуть бути внесені в середовище вирощування рухомими шкідниками чи обладнанням. Грибки заражають насіння та розсаду, а також руйнують клітини та тканини рослин, і тим самим запобігають проростанню насіння або сприяють поганому розвитку або загибелі саджанців. Як відомо, *Aphanomyces*, *Fusarium*, *Helminthosporium*, *Pythium*, та *Rhizoctonia* спричиняють зараження та загибель рослин. Ці організми викликають гниття насіння, затухання, припинення проростання насіння та гниття коренів. Навіть хвороби, що вражають дорослі рослини, можна контролювати за допомогою обробок насіння пестицидами (наприклад, сажкові хвороби, спричинені *Ustilago*, *Tilletia*, та *Urocystis*).

Металаксил являє собою фунгіцид, що широко використовується для боротьби з хворобами серед сільськогосподарських культур. Металаксил є активним інгредієнтом препарату для обробки насіння, що пропонується на ринку під назвою Sebring® 318 FS (Sebring є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати в компанії Nufarm Americas Inc) та Allegiance® FL. Однак металаксил спричиняє багато проблем в процесі отримання препаративних форм, що пов'язано з його низькою температурою плавлення (63-72 °C) та частковою розчинністю у воді (8 400 частин на мільйон). Рідкі препаративні форми металаксилу часто утворюють великі кристали при зберіганні. Крім того, через низьку температуру плавлення поєднання препаративних форм металаксилу з іншими пестицидами з низькою температурою плавлення є досить проблематичним. На сьогоднішній день не відома водна суспензія дрібноперетертого металаксилу та іншого пестициду з низькою температурою плавлення.

У даній галузі техніки залишається потреба у фізично та хімічно стійких препаративних формах, що містять металаксил та інші пестициди з низькою температурою плавлення, корисних для обробки насіння, що забезпечує поліпшений захист від грибкових шкідників. Крім того, існує потреба в даній галузі техніки для приготування таких фізично та хімічно стійких препаративних форм, що містять металаксил та інші пестициди з низькою температурою плавлення.

СУТЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає етаксам, металаксил, сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, пропіленгліколь, воду, диспергатор барвника, зволожуючий агент, вибраний із групи, що складається з метилоксиранового полімеру, неіонного змочувача, що не містить алкілфенолетоксилату та поліоксиетилентристирилфенолфосфату, натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону, та силіконову емульсію.

Даний винахід також спрямований на спосіб отримання сільськогосподарської препаративної форми, що включає етаксам, металаксил і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, що включає стадії:

- подрібнення в бісерному млині етаксаму та сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, щоб створити перетерту основу;
- додавання металаксилу до пропіленгліколю при температурі 54 °C і перемішування для створення металаксильного розчину; і
- додавання металаксильного розчину до перетертої основи при перемішуванні для створення сільськогосподарської препаративної форми.

Даний винахід також спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає етаксам, металаксил і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, отриману за способом, що включає стадії:

- подрібнення в бісерному млині етабоксаму та сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, щоб створити перетерту основу;

5 - додавання металаксилу до пропіленгліколю при температурі 54 °C і перемішування для створення металаксильного розчину; і

- додавання металаксильного розчину до перетертої основи при перемішуванні для створення сільськогосподарської препаративної форми.

10 Даний винахід також спрямований на спосіб захисту рослин, що включає обробку рослинного розмножувального матеріалу фунгіцидно ефективною кількістю сільськогосподарської препаративної форми за цим винаходом.

Даний винахід також спрямований на спосіб контролю або запобігання ураження шкідниками рослин, що включає нанесення на рослинний розмножувальний матеріал ефективною кількістю сільськогосподарської препаративної форми за цим винаходом.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

15 Заявник виявив, що можна отримати стабільну сільськогосподарську препаративну форму, що включає етабоксам, металаксил та сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну. Заявник також виявив спосіб, за допомогою якого можна виготовити ці сільськогосподарські препаративні форми. Стабільна сільськогосподарська препаративна
20 форма, що включає етабоксам, металаксил і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну є несподіваною через спільне плавлення, що відбувається між металаксилем та іншими діючими речовинами з низькою температурою плавлення. Як було зазначено раніше, стабільні препаративні форми, що містять металаксил, важко отримати, оскільки металаксил утворює небажані кристали. Заявники несподівано виявили, що способи та препаративні форми
25 за цим винаходом забезпечують найкраще рішення цієї відомої проблеми в даній галузі. Крім того, сільськогосподарська препаративна форма за цим винаходом напрочуд стабільна при змішуванні з NipsIt INSIDE®.

В одному варіанті здійснення даний винахід спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, переважно в концентрації від близько 1 % до близько 10 % мас./мас., етабоксам, переважно в концентрації від близько 1 % до близько 10 % мас./мас., металаксил, переважно в концентрації від близько 1 % до близько 5 % мас./мас., пропіленгліколь, переважно
35 в концентрації від близько 10 % до близько 50 % мас./мас., змочувальний агент, переважно в концентрації від близько 0,05 % до близько 10 % мас./мас., натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, переважно, у концентрації від близько 0,1 % до близько 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі сополімеру алкільвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону переважно в концентрації від 0,01 % до близько 2 % мас./мас. і силіконову
40 емульсію, переважно в концентрації від близько 0,01 % до близько 1 % мас./мас. і необов'язково, ксантанову камедь, переважно в концентрації від близько 0,01 % до близько 1 % мас./мас. і 1,2-бензізотіазолін-3-он, приготовлений в концентрації 19,3 %, переважно в концентрації від близько 0,01 % до близько 1 % мас./мас. і, необов'язково, барвник, переважно в концентрації від близько 1 % до 30 % мас./мас.

45 В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на спосіб отримання сільськогосподарської препаративної форми, що включає етабоксам, металаксил та сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, що включає стадії:

50 - подрібнення в бісерному млині етабоксаму та сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, щоб створити перетерту основу;

- додавання металаксилу до пропіленгліколю, переважно при температурі від близько 40 °C до близько 70 °C, більш переважно при температурі 54 °C, і перемішування для створення металаксильного розчину; і

55 - додавання металаксильного розчину до перетертої основи при перемішуванні для створення сільськогосподарської препаративної форми.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає етабоксам, металаксил і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, отриману способом, що включає стадії:

- подрібнення в бісерному млині етабоксаму та сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, щоб створити перетерту основу;

5 - додавання металаксилу до пропіленгліколю переважно при температурі від близько 40 °C до близько 70 °C, більш переважно при температурі 54 °C і перемішуванні для створення металаксильного розчину; і

- додавання металаксильного розчину до перетертої основи при перемішуванні для створення сільськогосподарської препаративної форми.

10 У переважному варіанті здійснення перетерта основа містить від близько 1 % до близько 50 % мас./мас. етабоксаму, переважно від близько 15 % до близько 30 % мас./мас. і більш переважно, від близько 19 % до близько 27 % мас./мас. і від близько 1 % до близько 50 % мас./мас. сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду та мандестробіну, переважно від близько 15 % до близько 30 % мас./мас., більш переважно, від близько 18 % до близько 26 % мас./мас.

15 В іншому переважному варіанті здійснення перетерта основа містить метилоксирановий полімер, переважно в концентрації від близько 0,1 % до близько 3 % мас./мас., натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, переважно в концентрації від близько 0,1 % до близько 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону, переважно в концентрації від близько 0,1 % до близько 1,1 % мас./мас., силіконову емульсію, переважно в концентрації від близько 0,01 % до близько 1,0 % мас./мас., ксантанову камедь, переважно в концентрації від близько 0,01 % до близько 1,0 % мас./мас., 1,2-бензіотіазолін-3-он, приготовлений в концентрації 19,3 %, переважно в концентрації від близько 0,01 % до близько 1,0 % мас./мас. і воду, переважно в концентрації від близько 18 % до близько 98 % мас./мас.

25 В іншому переважному варіанті здійснення металаксильний розчин містить від близько 1 % до близько 20 % мас./мас. металаксилу і від близько 80 % до близько 99 % пропіленгліколю.

30 В іншому переважному варіанті здійснення сільськогосподарська препаративна форма додатково містить додатковий пропіленгліколь, переважно в концентрації від близько 10 % до близько 20 % мас./мас., змочувальний агент, вибраний з додаткового метилоксиранового полімеру, неіонного змочувача, що не містить алкілфенолетоксилату і поліоксиетилентристирилфенолфосфату, переважно змочуючий агент знаходиться в концентрації від близько 0,5 % до близько 5 % мас./мас., диспергатор барвника і воду.

35 В іншому переважному варіанті здійснення сільськогосподарська препаративна форма додатково містить додаткові суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону, 25 % емульсію карнаубського воску, додаткову ксантанову камедь та додатковий 1,2-бензіотіазолін-3-он.

В іншому переважному варіанті здійснення сільськогосподарська препаративна форма містить від близько 15 % до близько 35 % мас./мас. перетертої основи і від близько 10 % до близько 30 % мас./мас. металаксильного розчину.

40 В іншому переважному варіанті здійснення сільськогосподарська препаративна форма додатково містить клотіанідин.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає:

- 45 - близько 3,13 % мас./мас. мандестробіну;
- близько 2,35 % мас./мас. етабоксаму;
- близько 1,25 % мас./мас. металаксилу;
- близько 34,04 % мас./мас. пропіленгліколю;
- близько 7,33 % мас./мас. диспергатора барвника;
- 50 - близько 0,065 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
- близько 0,26 % або 1,26 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;
- близько 0,065 % мас./мас. суміші натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;
- близько 0,026 % мас./мас. силіконової емульсії;
- близько 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді;
- 55 - близько 0,24 % мас./мас. 1,2-бензіотіазолін-3-ону, приготованого у концентрації 19,3 %;
- близько 1,0 % або 3,0 % мас./мас. калієвої солі поліоксиетилентристирилфенол фосфату;
- близько 2,5 % мас./мас. карнаубського воску; і
- необов'язково, близько 1,0 % мас./мас. неіонного змочувача, що не містить алкілфенолетоксилату в комплексі з диспергатором

В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає:

- близько 4,7 % мас./мас. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксаміду;
- близько 7,1 % мас./мас. етабоксами;
- близько 1,9 % мас./мас. металаксилу;
- близько 32,2 % мас./мас. пропіленгліколю;
- близько 20,5 % мас./мас. диспергатора барвника;
- близько 2,1 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
- близько 0,26 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;
- близько 0,07 % мас./мас. суміші натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;
- близько 0,03 % мас./мас. силіконової емульсії;
- близько 0,15 % мас./мас. ксантанової камеді; і
- близько 0,24 % мас./мас. 1, 2-бензізотіазолін-3-ону, приготованого у концентрації 19,3 %.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на сільськогосподарську препаративну форму, що включає:

- близько 3,6 % мас./мас. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксаміду;
- близько 5,3 % мас./мас. етабоксами;
- близько 2,8 % мас./мас. металаксилу;
- близько 43,0 % мас./мас. пропіленгліколю;
- близько 15,5 % мас./мас. диспергатора барвника;
- близько 1,9 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
- близько 0,2 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;
- близько 0,51 % мас./мас. суміші натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;
- близько 0,02 % мас./мас. силіконової емульсії;
- близько 0,12 % мас./мас. ксантанової камеді; і
- близько 0,24 % мас./мас. 1, 2-бензізотіазолін-3-ону, приготованого у концентрації 19,3 %.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на спосіб захисту рослин, що включає обробку рослинного розмножувального матеріалу фунгіцидною ефективною кількістю сільськогосподарської препаративної форми за цим винаходом.

В іншому варіанті здійснення даний винахід також спрямований на спосіб боротьби або запобігання ураження шкідниками рослин, що включає нанесення на рослинний розмножувальний матеріал ефективною кількістю сільськогосподарської препаративної форми за цим винаходом.

Як використовується в даному документі, "матеріал для розмноження рослин" відноситься до насіння, цибулин, кореневих і бульб.

У переважному варіанті здійснення рослинний матеріал для розмноження являє собою насіння. У більш переважному варіанті здійснення препаративні форми за цим винаходом застосовуються до насіння перед його посадкою.

В іншому переважному варіанті здійснення рослина, яка обробляється, являє собою культурну рослину. У більш переважному варіанті здійснення культурні рослини вибирають із групи, що складається з кукурудзи, сої, бобів, гороху, сочевиці, льону, пшениці, рису, ріпаку, сорго, ячменю, вівса, жита, проса та цукрових буряків.

Фраза "ефективна кількість" препаративної форми означає достатню кількість препаративної форми для забезпечення бажаного ефекту. Взагалі, препарат застосовують у кількостях, які не пригнічують проростання насіння (або спричиняють фітотоксичну шкоду насінню), забезпечуючи при цьому належний контроль проти шкідників. Боротьба зі шкідниками може означати зменшення ураження шкідниками рослини, зменшення кількості шкідників на рослині або в її найближчому оточенні, або запобігання розмноженню шкідників, серед іншого. Кількість препаративної форми може змінюватися в залежності від конкретних культур та інших факторів. Визначити необхідну кількість препаративної форми цілком в межах кваліфікації спеціаліста в даній галузі техніки.

Як використовується у даному документі, "шкідник" відноситься до патогенів і паразитів, які негативно впливають на рослини-хазяїни шляхом колонізації, нападу, подразнення або живлення ними, або змагаючись за поживні речовини з господарем. Шкідником може бути, наприклад, небажана бактерія, грибок, у тому числі грибові збудники, або комаха.

Грибкові патогени включають, але не обмежуються ними, *Rhizoctonia*, *Fusarium*, *Pythium*, *Phytophthora*, *Phomopsis* та грибки гнилизни насіння, у тому числі сажкові гриби *Aspergillus*, *Penicillium*, *Alternaria*, *Rhizopus* і *Basidiomycete*.

5 Як використовується в даному документі, "рослина" та "рослини" відносяться до дикого типу та генетично модифікованих членів рослинного світу, у тому числі вищі (судинні) рослини та нижчі (несудинні) рослини.

10 Як використовується в даному документі, термін "культурні рослини" означає зернові, бобові, кормові культури, стеблові та листяні культури, бульби, цибульні та коренеплоди, фруктові та насінні овочі, фруктові та горіхові культури, культури для виробництва напоїв, олійні, жирові та воскові культури, пряні, парфумні та ароматичні, декоративні, лісові та волокнисті культури.

Препаративні форми за цим винаходом можуть застосовуватися одночасно або послідовно на ділянках, які потребують обробки.

15 Препаративні форми за цим винаходом можуть бути застосовані до будь-якого середовища, що потребує боротьби зі шкідниками. Навколишнє середовище, що потребує боротьби зі шкідниками, може включати будь-яку ділянку, на якій бажано мати зменшену кількість шкідників або не мати шкідників. Наприклад, пестицид можна застосовувати на ділянках, де вирощують культурні рослини.

20 Як використовується у даному документі, "контроль або запобігання ураження шкідниками на зростаючій рослині" відноситься до утримання популяції цільового шкідника в такій кількості на рослину, щоб рослина була життєздатною та виробляла корисний для сільського господарства продукт.

25 Як використовується у даному документі, усі числові значення, що стосуються кількостей, мас тощо, які визначаються як "близько", кожне конкретне значення становить плюс або мінус 10 %. Наприклад, словосполучення "близько 10 % мас./ мас.» слід розуміти як "9 % мас./мас. до 11 % мас./мас.». Отже, показники в межах 10 % від заявленого значення охоплюються обсягом пунктів формули.

Як використовується у даному документі, "% мас./мас." і "відсоток мас./мас." відносяться до маси у відсотках від загальної препаративної форми.

30 Розкриті варіанти здійснення винаходу являють собою просто зразкові варіанти здійснення винахідницьких концепцій, розкритих у даному документі, і не повинні розглядатися як обмежуючі, якщо у формулі винаходу прямо не зазначено інше.

35 Наступні приклади наведені з метою проілюструвати даний винахід і навчити фахівця в даній галузі як використовувати препаративні форми за цим винаходом. Вони не призначені обмежувати даний винахід жодним чином.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1-Отримання стабільної препаративної форми 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксаміду, етаксаму, і металаксилу

Таблиця 1

Перетерта основа	% мас./мас
Етаксам	27,00
3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксамід	18,00
Метилоксирановий полімер	0,25
Натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату	1,00
Суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону	0,25
Силіконова емульсія	0,10
Ксантанова камедь	0,12
19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-он	0,12
Вода	53,16

Таблиця 2

% Масс./мас.	1A	2A	3A	4A	5A	6A	7A
Перетерта основа	25,818	25,818	25,818	25,818	25,818	25,818	25,818
10% розчин металаксилу	20,091	20,091	20,091	20,091	20,091	20,091	20,091
Пропіленгліколь	13,636	13,636	13,636	13,636	13,636	13,636	13,636
неіонний змочувач, що не містить алкілфенолетоксилату в комплекті з диспергатором	1,818	3,636	-	-	-	-	-
Метилоксирановий полімер	-	-	1,818	3,636	1,000	2,000	3,000
Дисперсія барвника	20,182	20,182	20,182	20,182	20,182	20,182	20,182
Вода	18,455	16,637	18,455	16,637	19,273	18,273	17,273

Ethaboxam TG був використаний як джерело етабоксаму, і його можна придбати у Sumitomo Chemical.

3-(Дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксамід можна придбати у Sumitomo Chemical.

Металаксил TG був використаний як джерело для металаксилу, і можна придбати у Nufarm Americas, Inc.

Pluronic® P-104 був використаний як джерело метилоксиранового полімеру (Pluronic є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у корпорації BASF).

Morwet® D-425 був використаний як джерело натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату (Morwet є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у Akzo Nobel Surface Chemistry, LLC).

Easy-Sperse® P-20 був використаний як джерело суміші натрієвої солі сополімеру алкільвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону (Easy-Sperse є зареєстрованою торговою маркою ISP Investments, Inc., і його можна придбати у Ashland).

Tersperse® 4894 був використаний як джерело неіонного змочувача, що не містить алкільфенолетоксилату в комплекті з диспергатором (Tersperse є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у Huntsman Petrochemical Corporation).

Xiameter® AFE-0010 було використано як джерело силіконової емульсії (Xiameter є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у корпорації Dow Corning).

Kelzan® CC був використаний як джерело ксантанової камеді (Kelzan є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у CP Kelco).

Proxel® GXL був використаний як джерело 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-ону (Proxel є зареєстрованою торговою маркою Arch UK Biocides, і його можна придбати у Lonza).

Обробні розчини TM Red 1048 використовували як джерело дисперсії барвника (Treatment Solutions є торговою маркою, та їх можна придбати у Milliken & Company)

Спосіб

Метилоксирановий полімер, натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, суміш натрієвої солі сополімеру алкільвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону та силіконову емульсію додавали до води при механічному перемішуванні до розчинення з утворенням ексципієнтного розчину. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксамід та етабоксам потім були дисперговані в ексципієнтному розчині, щоб створити активну дисперсію. Потім активний розчин подрібнювали керамічними кулями, поки середній діаметр частинок не становив менше 2,0 мкм для досягнення стану меленої суспензії. Нарешті, до меленої суспензії додавали водний розчин ксантанової камеді та 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-он для створення перетертої основи. 20,8 грам металаксилу розчиняли в 200 грамах пропіленгліколю при 54 °C і потім перемішували, щоб утворився розчин металаксилу/пропіленгліколю. Неіонний змочувач, що не містить алкільфенолетоксилату в комплекті з диспергатором або додатковий метилоксирановий полімер додавали у воду при механічному перемішуванні до розчинення для створення розчину ПАР. Потім розчин поверхнево-активної речовини додавали до перетертої основи під час перемішування. Решту пропіленгліколю та розчин металаксилу/пропіленгліколю потім додавали до вищезгаданої препаративної форми з подальшим додаванням дисперсії барвника під час перемішування для створення кінцевих препаративних форм.

Приклад 2: Стабільність препаративних форм 1A-7A при зберіганні
Способи

Препаративні форми 1A-7A з Таблиці 2, вище, кожен окремо піддавали 5 циклам заморозки-відтавання, 2 тижням при 54 °C і за потреби, 4 тижням при 50 °C. Фізичні властивості препаративних форм 1A-4A детально описані в Таблиці 3 нижче. Час очищення дна - це час, поки препаративна форма відпливе від дна контейнера, коли близько 62,5 мілілітрів препаративної форми поміщають у 125-мілілітрову пластикову банку і розміщують її на боці. Препаративні форми 1A-4A готували у вигляді невеликої партії, і 20 грамів кожної зберігали в окремому 30-мілілітровому скляному флаконі. Препаративні форми 5A-7A готували у вигляді великої партії, і 70 грамів кожної зберігали в пластиковій банці. Хімічні властивості препаративних форм 5A та 7A детально описані в таблиці 4 нижче.

Таблиця 3

	1A			2A			3A			4A		
	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C
Синерезис %	н/в	0	10	н/в	0	15	н/в	0	4,6	н/в	0	6
Час очищення дна	н/в	<1`	>26`	н/в	<1`	>8`	н/в	<1`	4`48`	н/в	<1`	1,3`
pH	7,36	7,33	7,28	7,35	7,23	7,11	7,60	7,53	7,34	7,55	7,49	7,34
Розмір частинок (d _{0,5} , мкм)	1,60	1,42	2,11	1,45	1,56	1,62	1,46	1,46	1,46	1,54	1,68	2,70
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	49,50	68,00	64,80	50,10	55,00	52,60	46,90	56,50	56,80	66,10	78,30	63,80
Залишок на ситі (% >150 мкм)	н/в	0,014	0,15	н/в	0,007	0,066	н/в	0,015	0,014	н/в	0,065	0,02

Таблиця 3 (продовження)

	5A				6A				7A			
	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C
Синерезис %	н/в	0	9,5	4,2	н/в	0	Сліди	7,9	н/в	0	Сліди	4,2
Час очищення дна	н/в	<1`	>30`	>30`	н/в	<1`	10`	12`	н/в	<1`	10`	>30`
pH	7,53	7,52	7,27	7,26	7,42	7,53	7,28	7,28	7,48	7,62	7,40	7,28
Розмір частинок (d _{0,5} , мкм)	1,56	1,93	1,98	1,83	1,54	1,70	1,62	1,57	1,52	1,81	1,53	1,49
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	38,70	70,90	72,50	63,00	42,10	61,90	60,60	60,60	46,60	65,90	61,00	64,10
Залишок на ситі (%>150 мкм)	н/в	0,002	0,003	0,003	н/в	0,003	0,001	0,004	н/в	0,003	0,001	0,004

Таблиця 4

% мас./мас.	5A				7A			
	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	Початкові	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C
Етабоксам	7,30	6,84	6,77	6,73	6,96	6,96	6,87	6,83
3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл] піразол-4-карбоксамід4	1,71	4,60	4,62	4,61	4,69	4,55	4,57	4,60
Металаксил	1,94	1,95	1,95	1,93	1,97	1,95	1,95	1,96

- 5 Як видно з Таблиць 3 та 4, препаративні форми за цим винаходом є фізично та хімічно стійкими при тестуванні в умовах прискореного зберігання.

Приклад 3: Стабільність суміші препаративних форм 1A-7A з NipsIt INSIDE®

Способи

- 10 Препаративні форми 1A-7A з Таблиці 2, вище, кожен змішували з препаратом NipsIt INSIDE® (NipsIt INSIDE є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у Valent USA LLC) у співвідношенні близько 1: 1, і окремо піддавали 5 циклам заморозки-відтавання, 2 тижням при 54 °C і, на розсуд, 4 тижням при 40 °C. Фізичні властивості кінцевих препаративних форм детально описані в Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

	1A+NipsIt INSIDE®			2A+NipsIt INSIDE®		
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C
Синерезис %	н/в	4,9	7,4	н/в	4,9	7,4
Час очищення дна	н/в	1`18"	12"	н/в	11"	12"
pH	7,11	7,09	7,02	7,04	6,89	6,97
Розмір частинок (d _{0,5} мкм)	1,29	1,66	1,70	1,57	1,92	1,76
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	74,10	88,60	78,90	84,50	105,00	85,00
Залишок на ситі (%> 150 мкм)	н/в	0,017	0,021	н/в	0,02	0,023

Таблиця 5 (продовження)

	3A+NipsIt INSIDE®			4A+NipsIt INSIDE®		
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C
Синерезис %	н/в	4,9	7,3	н/в	4,9	5
Час очищення дна	н/в	1'03"	12"	н/в	15"	12"
pH	7,25	7,06	7, 20	7,19	7,01	7,16
Розмір частинок (d _{0,5} мкм)	1,51	1,98	1,67	1,64	2,02	1,61
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	82,40	102,00	83,00	95,70	110,00	95,50
Залишок на ситі (%>150 мкм)	н/в	0,023	0,033	н/в	0,029	0,045

Таблиця 5 (продовження)

	5A+NipsIt INSIDE®				6A+NipsIt INSIDE®			
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 40 °C	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 40 °C
Синерезис %	н/в	5,7	13	9,9	н/в	7,3	10	9,3
Час очищення дна	н/в	9"	20"	40"	н/в	9"	20"	1'40"
pH	7,18	7,19	7,21	6,88	7,06	7,08	7,25	6,84
Розмір частинок (d _{0,5} мкм)	1,58	1,88	1,59	1,72	1,58	1,88	1,67	1,66
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	74,60	91,50	77,90	93,50	75,50	95,60	79,90	111,00
Залишок на ситі (%>150 мкм)	н/в	0,013	0,002	0,003	н/в	0,007	0,003	0,003

Таблиця 5 (продовження)

	7A+NipsIt INSIDE®			
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 40 °C
Синерезис %	н/в	5,7	13	9,9
Час очищення дна	н/в	9"	20"	40"
pH	7,18	7,19	7,21	6,88

5 Результати

Як видно з Таблиці 5, препаративні форми за цим винаходом, змішані з NipsIt INSIDE®, є фізично стійкими при тестуванні в умовах прискореного зберігання.

Приклад 4 - Отримання стабільної препаративної форми 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду, етабоксу та металаксилу

Таблиця 6

Перетерта основа	% мас./мас.
Етабоксам	27,00
3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксамід	18,00
Метилоксирановий полімер	0,25
Натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату	1,00
Суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону	0,25
Силіконова емульсія	0,10
Ксантанова камедь	0,12
19,3 % 1,2-бензіотіазолін-3-он	0,12
Вода	53,16

Таблиця 7

% мас./мас.	8A	8B	9A	10A
Перетерта основа	19,72	19,72	19,72	19,72
10% розчин металаксилу	28,43	28,43	28,43	28,43
Пропіленгліколь	17,41	17,41	17,41	17,36
Суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону	0,46	0,46	0,65	0,46
Метилоксирановий полімер	1,85	1,85	1,85	2,46
Ксантанова камедь	0,097	0,097	0,097	0,097
19,3% 1,2-бензіотіазолін-3-он	0,097	0,217	0,097	0,097
Дисперсія кольору барвника	15,46	15,46	15,46	15,46
Вода	16,476	16,356	16,286	15,916

Ethaboxam TG був використаний в якості джерела етабоксаму, і його можна придбати у Sumitomo Chemical.

3-(Дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксамід можна придбати у Sumitomo Chemical.

Metalexyl TG був використаний в якості джерела для металаксилу, і його можна придбати у Nufarm Americas, Inc.

Pluronic® P-104 був використаний як джерело метилоксиранового полімеру.

Morwet® D-425 був використаний як джерело натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату.

Easy-Sperse® P-20 був використаний як джерело суміші натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону.

Xiameter® AFE-0010 був використаний як джерело силіконової емульсії.

Kelzan® CC був використаний як джерело ксантанової камеді.

Proxel® GXL був використаний як джерело 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-ону.

Обробні розчини TM Red 1048 використовували як джерело дисперсії барвника.

Спосіб

Метилоксирановий полімер, натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону та силіконову емульсію додавали до води при механічному перемішуванні до розчинення з утворенням ексципієнтного розчину. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден 4-іл]піразол-4-карбоксамід та етабоксам потім були дисперговані в ексципієнтному розчині, щоб створити активну дисперсію. Потім активну дисперсію подрібнювали керамічними кулями, поки середній діаметр частинок не становив менше 2,0 мкм для досягнення стану подрібненої суспензії. Нарешті, до меленої суспензії додавали водний розчин ксантанової камеді та 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-он для створення перетертої основи. 20,8 грам металаксилу розчиняли в 179,2 грамах пропіленгліколю при 54° C і потім перемішували, щоб створити розчин металаксилу/пропіленгліколю. Додатковий метилоксирановий полімер нагрівали при 54° C і додавали до пропіленгліколю при механічному перемішуванні до розчинення для створення розчину ПАР. Додатковий водний розчин ксантанової камеді та 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-он, додаткову кількість суміші натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону, розчин ПАР, пропіленгліколь, металаксильний розчин і дисперсію барвника додавали до перетертої основи під час перемішування для створення кінцевих препаративних форм.

Приклад 5 Стабільність препаративних форм 8A-10A при зберіганні
Способи

Препаративні форми 8A-10A з Таблиці 7, вище, кожен окремо піддавали 5 циклам заморозки-відтавання та 4 тижням при 50 °C. Фізичні властивості препаративних форм 8A-10A детально описані в Таблиці 8 нижче. Час очищення дна - це час, поки препаративна форма відпливе від дна контейнера, коли близько 62,5 мілілітрів препаративної форми поміщають у 125-мілілітрову пластикову банку і розміщують її на боці. Хімічні властивості препаративних форм 8A-10A детально описані в Таблиці 9 нижче.

Таблиця 8

	8A			9A			10A		
	Початковий стан	З/В Цикл	4 тижні 50 °C	Початкові	З/В Цикл	4 тижні 50 °C	Початкові	З/В Цикл	4 тижні 50 °C
Синерезис %	н/в	0	сліди	н/в	0	0	н/в	0	0
Час очищення дна	н/в	1"	10"	н/в	1"	10"	н/в	1"	8"
pH	7,39	7,43	7,23	7,16	7,20	7,02	7,39	7,41	7,18
Розмір частинок (d _{0,5} , мкм)	1,61	1,80	1,38	1,52	1,86	1,43	1,55	1,81	1,36
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	125,9	135,5	174,3	117,7	140,3	177,8	115,1	144,3	156,0
Залишок на ситі (%> 150 мкм)	н/в	0,001	0,001	н/в	0,001	0,002	н/в	0,001	0,002

Таблиця 9

% мас./мас.	8A			9A			10A		
	Початковий стан	3/В Цикл	4 тижні 50 °C	Початкові	3/В Цикл	4 тижні 50 °C	Початкові	3/В Цикл	4 тижні 50 °C
Етабоксам	5,20	5,23	5,18	5,21	5,18	5,14	5,13	5,10	5,08
3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксамід	3,48	3,48	3,46	3,46	3,48	3,46	3,49	3,49	3,45
Металаксил	2,84	2,84	2,83	2,82	2,82	2,81	2,82	2,83	2,83

Результати

5 Як видно з Таблиць 8 і 9, препаративні форми за цим винаходом є фізично та хімічно стійкими при тестуванні в умовах прискореного зберігання.

Приклад 6-Стабільність суміші препаративних форм 8A-10A з NipsIt INSIDE®

Способи

10 Препаративні форми 8A-10A з Таблиці 7, вище, кожну змішували з NipsIt INSIDE® у співвідношенні 57:43 і окремо піддавали 5 циклам заморозки-відтавання та 4 тижням при 50 °C. Фізичні властивості кінцевих препаративних форм детально описані в Таблиці 10 нижче.

Таблиця 10

	8A+NipsIt INSIDE®			9A+NipsIt INSIDE®			10A+NipsIt INSIDE®		
	Початковий стан	3/В Цикл	4 тижні 50 °C	Початковий стан	3/В Цикл	4 тижні 50 °C	Початковий стан	3/В Цикл	4 тижні 50 °C
Синерезис %	н/в	Сліди	Сліди	н/в	Сліди	Сліди	н/в	Сліди	Сліди
Час очищення дна	н/в	1"	15"	н/в	1"	12"	н/в	1"	12"
pH	7,29	7,20	6,63	7,09	7,04	6,56	7,24	7,13	6,60
Розмір частинок ($d_{0,5}$ мкм)	1,68	2,00	2,22	1,69	1,89	2,66	1,70	1,84	2,29
В'язкість (50 c ⁻¹ мПа)	126,0	156,7	200,4	128,3	155,7	201,9	129,0	154,6	185,1
Залишок на ситі (%> 150 мкм)	н/в	0,032	0,032	н/в	0,027	0,032	н/в	0,031	0,033

Результати

15 Як видно з Таблиці 10, препаративні форми за цим винаходом, змішані з NipsIt INSIDE®, є фізично стійкими при тестуванні в умовах прискореного зберігання.

Приклад 7- Приготування стабільної препаративної форми мандестробіну, етабоксаму та металаксилу

Таблиця 11

Інгредієнт	11A	12A	13A	14A	15A
Етабоксам	2,38	2,38	2,35	2,35	2,35
Металаксил	1,27	1,27	1,25	1,25	1,25
Мандестробін	3,17	3,17	3,13	3,13	3,13
Метилоксирановий полімер	0,065	0,065	0,065	0,065	0,065
Натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату	0,262	0,262	1,262	1,262	0,262
Суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону	0,065	1,065	0,065	0,065	0,065
Неіоногенний змочувач, що не містить алкілфенолетоксилату в комплекті з диспергатором	1,0	-	1,0	-	-
Поліоксиетилен тристирилфенолфосфат, калієва сіль	-	-	1,0	3,0	3,0
Дисперсія барвника	-	-	7,33	7,33	7,33
19,3% 1,2-бензізотіазолін-3-он	0,24	0,24	0,24	0,24	0,24
Карнаубський віск, 25% емульсія	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Силіконова емульсія	0,026	0,026	0,026	0,026	0,026
Ксантанова камедь	0,3	0,151	0,3	0,3	0,3
Пропіленгліколь	35,381	35,441	34,041	34,041	34,041
Вода	QS	QS	QS	QS	QS

20 Stepfac TM TSP PE-K (CAS № 163436-84-8) являє собою поліоксиетилен тристирилфенолфосфат, калієву сіль, яку можна придбати у Stepan Corp.

Michem® Lube 156P (фірмовий CAS #) використовується як джерело карнаубського воску (25 % емульсії у воді) і є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у Michelman Inc.

5 Agrocere® Red 112 використовується як джерело дисперсії барвників і є зареєстрованою торговою маркою, і його можна придбати у Clariant AG.

Спосіб

10 Метилоксирановий полімер, натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, суміш натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону та силіконову емульсію додавали до води при механічному перемішуванні до розчинення з утворенням ексципієнтного розчину. Потім мандестробін та етабоксам були дисперговані в ексципієнтному розчині для створення активної дисперсії. Потім активний розчин подрібнювали керамічними кулями, поки середній діаметр частинок не становив менше 2,0 мкм для досягнення стану меленої суспензії. Нарешті, до меленої суспензії додавали водний розчин ксантанової камеді та 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-он для створення перетертої основи. 20,8
15 грам металаксилу розчиняли в 179,2 грамах пропіленгліколю при 54 °C і потім перемішували, щоб створити розчин металаксилу/пропіленгліколю. Додатковий водний розчин ксантанової камеді та 19,3 % 1,2-бензізотіазолін-3-он, або неіоногенний змочувач, що не містить алкілфенолетоксилату в комплекті з диспергатором, або додаткова кількість суміші натрієвої солі сополімеру алкілвінілового етеру/напів естеру малеїнової кислоти половини етеру сополімеру та полівінілпіролідону, 25 % емульсію карнаубського воску, решту пропіленгліколю та металаксильний розчин потім додавали до перетертої основи під час перемішування для створення кінцевих препаративних доз.

Приклад 8: Стабільність препаративних форм 11A та 12A при зберіганні

25 Препаративні форми 11A та 12A з Таблиці 11 вище, кожну окремо піддавали 5 циклам заморозки-відтавання, 2 тижням при 54 °C та 4 та 8 тижням при 50 °C. Фізичні властивості препаративних форм 11A та 12A детально описані в Таблиці 12 нижче. Час очищення дна - це час, поки препаративна форма відпливе від дна контейнера, коли близько 62,5 мілілітрів препаративної форми поміщають у 125-мілілітрову пластикову банку і розміщують на її боці. Препаративні форми 11A та 12A готували у вигляді невеликої партії, і 20 грамів кожної
30 зберігали в окремому 30-мілілітровому скляному флаконі.

Таблиця 12

	11A					12A				
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	8 тижнів 50 °C	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	8 тижнів 50 °C
Синерезис %	-	0	2,97 %	9,43 %	30,77 %	-	7,50 %	9,21 %	9,30 %	13,30 %
Час очищення дна	-	1 с	1 с	1 с	1 с	-	1 с	1 с	1 с	1 с
Розпилюваність	0,000 %	0,000 %	0,000 %	0,000 %	0,006 %	0,000 %	0,003 %	0,000 %	0,003 %	0,003 %
pH	6,88	6,66	6,37	6,42	5,91	6,08	5,97	5,50	5,54	5,32
В'язкість (1 с ⁻¹ мПа)	1860	1985	2047	20,18	2075	1333	1352	1569	1477	1385
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	117,5	126,8	134,3	132,9	135,4	99,09	103,6	125,6	115,8	111,4
G'(t = 0,1 Па)	3,985	4,232	4,613	4,517	4,38	2,582	2,711	3,083	2,962	2,666
G''(t = 0,1 Па)	2,257	2,405	2,615	2,568	2,607	1,779	1,848	2,114	2,039	1,979
Співвідношення G'/G''	1,77	1,76	1,76	1,76	1,68	1,45	1,47	1,46	1,45	1,35

Таблиця 13

	13A					14A	
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	8 тижнів 50 °C	3/В Цикл	2 тижні 54 °C
Синерезис %	-	0,00%	0,00%	6,67%	0,15%	0,00%	0,00%
Час очищення дна	-	1с	2с	1с	3с	1с	1с
Розпилюваність	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,003%	0,00%	0,00%
pH	6,46	6,47	5,81	-	6,77	7,79	7,45
В'язкість (1 с ⁻¹ мПа)	2183	2234	2616	4410	4389	2353	2650
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	138,2	146,3	161,3	152	197,5	149,7	163,2
G'(t = 0,1 Па)	5,264	5,551	6,171	15,1	22,05	5,329	5,903
G''(t = 0,1 Па)	2,835	2,949	3,198	3,466	4,606	2,912	3,163
Співвідношення G'/G''	1,86	1,88	1,93	4,36	4,79	1,83	1,87

Таблиця 13 (продовження)

	15A				
	Початковий стан	3/В Цикл	2 тижні 54 °C	4 тижні 50 °C	8 тижнів 50 °C
Синерезис %	-	2,70%	5,63%	-	0,06%
Час очищення дна	-	1с	1с	-	8с
Розпилюваність	0,00%	0,00%	0,00%	0,001%	0,004%
pH	6,55	6,53	6,16	-	7,46
В'язкість (1 с ⁻¹ мПа)	2332	23,5	2380	3487	3167
В'язкість (50 с ⁻¹ мПа)	142,4	142,3	150,5	140,3	150,2
G'(t = 0,1 Па)	5,277	5,202	5,399	8,994	5,552
G''(t = 0,1 Па)	2,883	2,854	2,969	2,923	2,967
Співвідношення G'/G''	1,83	1,82	1,82	3,08	1,87

Результати

5 Як видно з Таблиць 12 і 13, препаративні форми за цим винаходом є фізично стійкими при тестуванні в умовах прискореного зберігання

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 10 1. Сільськогосподарська стабільна препаративна форма, яка включає: етабоксам; металаксил; сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну; пропіленгліколь; воду; від 0,1 до 3 % мас./мас. метилоксиранового полімеру, натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату, суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону; та силіконову емульсію.
- 15 2. Сільськогосподарська препаративна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що сполука вибрана з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, знаходиться в концентрації від 1 до 10 % мас./мас., етабоксам знаходиться в концентрації від 1 до 10 % мас./мас., металаксил знаходиться в концентрації від 1 до 5 % мас./мас., пропіленгліколь знаходиться в концентрації від 10 до 50 % мас./мас., натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату знаходиться в концентрації від 0,1 до 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону знаходиться в концентрації від 0,01 до 2 % мас./мас., а силіконова емульсія знаходиться в концентрації від 0,01 до 1 % мас./мас., де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.
- 20 3. Сільськогосподарська препаративна форма за п. 1, яка **відрізняється** тим, що 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксамід знаходиться в концентрації від 3 до 5 % мас./мас., етабоксам знаходиться в концентрації від 6 до 8 % мас./мас., металаксил знаходиться в концентрації від 1 до 3 % мас./мас., пропіленгліколь знаходиться в концентрації від 10 до 50 % мас./мас., натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату знаходиться в концентрації від 0,1 до 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону знаходиться в концентрації від 0,01 до 1 % мас./мас., а силіконова емульсія знаходиться в концентрації від 0,01 до 1 % мас./мас., де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.
- 25 4. Сільськогосподарська препаративна форма, яка включає:
3,13 % мас./мас. мандестробіну;
2,35 % мас./мас. етабоксами;
1,25 % мас./мас. металаксилу;
34,04 % мас./мас. пропіленгліколю;
40 0,065 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;
0,26 або 1,26 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;
0,065 % мас./мас. суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;
0,026 % мас./мас. силіконової емульсії;
45 0,3 % мас./мас. ксантанової камеді;
0,24 % мас./мас. 1,2-бензіотіазолін-3-ону, приготованого в концентрації 19,3 %;
1,0 або 3,0 % мас./мас. поліоксіетилентристирилфенолфосфату, калієвої солі;
2,5 % мас./мас. карнаубського воску;

де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

5. Сільськогосподарська препаративна форма, яка включає:

4,7 % мас./мас. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду;

5 7,1 % мас./мас. етабоксаму;

1,9 % мас./мас. металаксилу;

32,2 % мас./мас. пропіленгліколю;

2,1 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;

0,26 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;

10 0,07 % мас./мас. суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;

0,03 % мас./мас. силіконової емульсії;

0,15 % мас./мас. ксантанової камеді; і

0,24 % мас./мас. 1,2-бензізотіазолін-3-ону, приготованого в концентрації 19,3 %,

15 де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

6. Сільськогосподарська препаративна форма, яка включає:

3,6 % мас./мас. 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду;

5,3 % мас./мас. етабоксаму;

20 2,8 % мас./мас. металаксилу;

43,0 % мас./мас. пропіленгліколю;

1,9 % мас./мас. метилоксиранового полімеру;

0,2 % мас./мас. натрієвої солі конденсату нафталенсульфонату;

0,51 % мас./мас. суміші натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону;

25 0,02 % мас./мас. силіконової емульсії;

0,12 % мас./мас. ксантанової камеді; і

0,24 % мас./мас. 1,2-бензізотіазолін-3-ону, приготованого в концентрації 19,3 %,

де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

30 7. Спосіб захисту рослин, який включає обробку рослинного розмножувального матеріалу фунгіцидно ефективною кількістю продукту за п. 1.

8. Спосіб контролювання або запобігання ураження шкідниками рослин, який включає нанесення на рослинний розмножувальний матеріал ефективною кількістю продукту за п. 1.

35 9. Спосіб приготування сільськогосподарської препаративної форми, що включає етабоксам, металаксил і сполуку, вибрану з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну, який включає стадії:

подрібнення у бісерному млині етабоксаму та сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну для створення перетертої основи;

40 додавання металаксилу до пропіленгліколю та перемішування для створення металаксильного розчину; і

додавання металаксильного розчину до перетертої основи при перемішуванні для створення сільськогосподарської суміші,

45 де мас./мас. означає масу від загальної маси препаративної форми.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що перетерта основа містить від 1 до 50 % мас./мас. етабоксаму і від 1 до 50 % мас./мас. сполуки, вибраної з групи, що складається з 3-(дифлуорометил)-1-метил-N-[(3R)-1,1,3-триметил-2,3-дигідроінден-4-іл]піразол-4-карбоксаміду і мандестробіну.

50 11. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що перетерта основа додатково містить метилоксирановий полімер, натрієву сіль конденсату нафталенсульфонату, суміш натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону, силіконову емульсію, ксантанову камедь, 1,2-бензізотіазолін-3-он і воду.

55 12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що метилоксирановий полімер знаходиться в концентрації від 0,1 до 2 % мас./мас., натрієва сіль конденсату нафталенсульфонату знаходиться в концентрації від 0,1 до 2 % мас./мас., суміш натрієвої солі співполімеру алкілвінілового етеру/напівестеру малеїнової кислоти та полівінілпіролідону знаходиться в концентрації від 0,1 до 1,1 % мас./мас., силіконова емульсія знаходиться в концентрації від 0,01 до 1,0 % мас./мас., ксантанова камедь знаходиться в концентрації від 0,01 до 1,0 % мас./мас.,

60 1,2-бензізотіазолін-3-он, приготовлений в концентрації 19,3 %, знаходиться в концентрації від

0,01 до 1,0 % мас./мас. і вода знаходиться в концентрації від 18 до 98 % мас./мас.

13. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що металаксийний розчин містить від 1 до 20 % мас./мас. металаксилу.

5 14. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що сільськогосподарська препаративна форма містить від 15 до 35 % мас./мас. перетертої основи і від 10 до 30 % мас./мас. металаксийного розчину.

15. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що сільськогосподарська препаративна форма містить від 10 до 20 % мас./мас. додаткового пропіленгліколю.

10 16. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що сільськогосподарська препаративна форма містить від 0,5 до 5 % мас./мас. змочувального агента, вибраного з групи, що складається з додаткового метилоксиранового полімеру, неіонного змочувача, що не містить алкілфенолетоксилату та поліоксіетилентростирилфенолфосфату.