



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 150 832** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) МПК⁷ **A 01 N 25/28, 53/00, B 01 J**
13/04, C 09 K 17/16

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97101462/04, 19.06.1995
(24) Дата начала действия патента: 19.06.1995
(30) Приоритет: 06.07.1994 US 08/271,298
(46) Дата публикации: 20.06.2000
(56) Ссылки: EP 0380325 A2, 01.08.1990. EP 0548901 A1, 30.06.1993. EP 05018155 A1, 14.10.1992. SU 339029, 16.06.1972. SU 1655294 07.06.1991.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 06.02.1997
(86) Заявка РСТ: GB 95/01432 (19.06.1995)
(87) Публикация РСТ: WO 96/01048 (18.01.1996)
(98) Адрес для переписки: 129010, Москва, ул. Большая Спасская 25, стр.3, ООО "Городисский и Партнеры", Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
ЗЕНЕКА ЛИМИТЕД (GB)
(72) Изобретатель: Рэй Джиа ЛО (US),
Эрнесто Ноз ВИЛЛАФРАНКА (US)
(73) Патентообладатель:
ЗЕНЕКА ЛИМИТЕД (GB)

(54) МИКРОСФЕРЫ ДЛЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННО-АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:
Описывается способ получения микросфер, содержащих сельскохозяйственно-активное вещество, включающий получение жидкой фазы, содержащей жидкое сельскохозяйственно-активное вещество, смешение полученной жидкой фазы с водной фазой, содержащей поливиниловый спирт, с получением эмульсии и последующую сушку распылением для инкапсулирования сельскохозяйственно-активного вещества,

отличающийся тем, что для смешения жидкой фазы, содержащей жидкое сельскохозяйственно-активное вещество, используют водную фазу, содержащую от 1 до 25 мас.% поливинилового спирта с последующим добавлением к полученной эмульсии от 5 до 40 мас.% относительно смеси тонкодисперсной глины. Технический результат - получение микросфер высокого качества, хорошо диспергируемое в воде для разбрызгивания. 2 с. и 9 з.п. ф-лы, 4 табл.



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 150 832** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁷ **A 01 N 25/28, 53/00, B 01 J**
13/04, C 09 K 17/16

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97101462/04, 19.06.1995
(24) Effective date for property rights: 19.06.1995
(30) Priority: 06.07.1994 US 08/271,298
(46) Date of publication: 20.06.2000
(85) Commencement of national phase: 06.02.1997
(86) PCT application:
GB 95/01432 (19.06.1995)
(87) PCT publication:
WO 96/01048 (18.01.1996)
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:
ZENEKA LIMITED (GB)
(72) Inventor: Rehj Dzhia LO (US),
Ehrnesto Noeh VILLAFRANKA (US)
(73) Proprietor:
ZENEKA LIMITED (GB)

(54) **MICROSPHERE FOR AGRICULTURALLY ACTIVE COMPOUNDS AND METHOD OF THEIR PRODUCING**

(57) Abstract:

FIELD: agriculture. SUBSTANCE: invention describes method of producing microspheres containing agriculturally active substance. Method involves preparing liquid phase containing liquid agriculturally active substance, mixing obtained liquid phase with aqueous phase containing polyvinyl alcohol and preparing emulsion followed by drying by spraying for encapsulating agriculturally

active substance. For mixing liquid phase containing liquid agriculturally active substance aqueous phase containing from 1 to 25 wt.-% of polyvinyl alcohol is used. Then mixture of finely dispersed clay is added to obtained emulsion in the amount from 5 to 40 wt.-% relative to mixture. EFFECT: high quality of microspheres, good dispersible properties in water for spraying. 11 cl, 4 ex

Изобретение относится к получению твердых микросфер для использования при контролируемом высвобождении сельскохозяйственно-активных веществ, в частности жидких веществ.

Из области техники известно несколько способов получения композиций для контролируемого высвобождения подобных веществ. Среди них можно назвать методы инкапсулирования соединений в оболочки из различных полимеров. Капсулы могут содержать активные вещества, применяемые в сельском хозяйстве, в различной физической форме. В некоторых способах капсулы получают, изготавливая эмульсию жидкого активного ингредиента (притом либо ингредиент сам по себе может быть в жидкой форме, либо может представлять собой раствор в подходящем растворителе) во второй фазе в присутствии одного или большего количества мономеров или форполимеров, а затем проводят последующие стадии с целью получения оболочки из полимера, которая окружает эмульгированные капли активного жидкого вещества. В других способах активный жидкий ингредиент может быть в форме эмульсии, раствора или суспензии микросфер меньшего размера внутри капсул, образованных полимером.

Один из методов получения композиций для контролируемого высвобождения активных ингредиентов в виде микросфер включает диспергирование жидкого нерастворимого в воде активного ингредиента (который может быть как самим ингредиентом, так и его раствором в несмешивающемся с водой растворителе) в водной среде, содержащей поливиниловый спирт, и формирование микрокапсул или микросфер сушкой методом распыления образовавшейся дисперсии с целью удаления растворителя и воды. Этот способ в целом раскрыт в Патенте США 4244836 (Frensch et.).

Модификации и улучшения указанного способа раскрыты в Патентах США 5073191 и 5160530 (второй из них является выделенным из первого), выданных Misselbrook et al. В способе, приведенном в указанных патентах, низкоплавкое активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, в расплавленной форме смешивают с водным раствором водорастворимого пленкообразующего полимера, такого как поливиниловый спирт, при температуре, достаточной для поддержания активного соединения в расплавленном состоянии. Затем активное соединение диспергируют или эмульгируют в водном растворе и полученную дисперсию или эмульсию далее сушат распылением при температуре в интервале приблизительно от 50°C до 220°C таким образом, чтобы получить либо микрокапсулы либо микросферы, содержащие активный ингредиент. В водную фазу с целью модификации природы полимерной стенки микрокапсулы или микросферы могут вноситься добавки, такие как пластификаторы, смачивающие агенты и средства для предотвращения комкования. В патенте указано, что продукт, полученный по указанному способу, представляет собой сухой, легко текучий порошок или гранулы. Тем не менее проблемы возникали в том случае, когда методики, приведенные в

патентах Misselbrook et al., применяли в попытке получить микрокапсулы или микросферы, содержащие низкоплавкий инсектицид лямбда-цигалотрин, -

5 [$\alpha(S^*)$, $3\alpha(Z)$]-($\pm$)
циано-(3-феноксibenзил)-3-(2-хлор-3,3,3-трифтор-1-пропенил)-2,2-диметилпропанкарбоксилат. Хотя конечный продукт в виде микросфер, полученный по
10 указанной методике, внешне имеет хорошее качество, он плохо диспергируется при смешении с водой для разбрызгивания; вследствие низкой температуры плавления активного ингредиента это вещество плавится, слипается и забивает отверстия форсунок.

15 В EP N 0380325 раскрывается способ получения микросфер, содержащих сельскохозяйственно-активные вещества с низкой температурой плавления, включающий
20 приготовление жидкой фазы, содержащей жидкое активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, смешение этой жидкой фазы с водной фазой, содержащей поливиниловый спирт, и последующую сушку полученной эмульсии методом
25 разбрызгивания с целью инкапсулирования активного вещества.

Поэтому целью настоящего изобретения является способ получения микрокапсул или микросфер, содержащих активное
30 соединение, применяемое в сельском хозяйстве (в частности, расплавленное низкоплавкое твердое вещество, жидкий активный ингредиент, эмульсию или раствор), которое образует микросферы высокого качества и которое хорошо диспергируется в воде для разбрызгивания.

Краткое описание изобретения.

35 В настоящем изобретении заявляется способ получения микросфер, содержащих активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, который включает стадии:

40 а) приготовления жидкой фазы, содержащей активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве;

б) смешения указанной жидкой фазы с водной фазой, содержащей приблизительно от 1 до приблизительно 25% вес. поливинилового спирта;

45 с) добавления к смеси, полученной на стадии (b), тонкодисперсного вещества, выбранного из глин, кремнеземов, водорастворимых крахмалов, производных крахмала и их сочетаний, в количестве приблизительно от 5 до приблизительно 40% от общего вещества смеси; и

50 д) сушки полученной суспензии методом распыления с целью инкапсулирования активного вещества в поливиниловом спирте.

В изобретении заявляются также микросферы, полученные по вышеуказанному способу.

55 Подробное описание изобретения

Способ по настоящему изобретению используют для получения полимерных микросфер, содержащих активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве.

60 В способе по настоящему изобретению активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, если оно уже не находится в жидкой форме, вначале превращают в жидкость. Жидкие формы активного соединения, которые могут использоваться в настоящем способе, включают расплавы

низкоплавких твердых соединений; вещества, применяемые в сельском хозяйстве, которые представляют собой жидкости при той температуре, при которой их используют; эмульсии; дисперсии и растворы в воде и органических растворителях.

Активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, которое заключено внутри указанных микросфер по настоящему изобретению, может быть как жидким, так и твердым. Твердые вещества с целью получения микросфер вначале растворяют или суспендируют в растворителе, однако в конечном продукте, представляющем собой микросферы, они содержатся в первоначальном твердом виде, поскольку растворитель испаряется в процессе получения микросфер.

Активные вещества, применяемые в сельском хозяйстве, которые могут использоваться по настоящему изобретению, включают инсектицид лямбда-цигалотрин, другие пиретроидные инсектициды, а также гербициды, такие как сульфосат (триметилсульфониевая соль N-фосфонометилглицина), напропамид (N,N-диэтил-альфа-нафтоксипропионамид), трифлуралин (α,α,α -трифтор-2,6-динитро-N,N-дипропил-пара-толуидин), паракват (соли 1,1'-диметил-4,4'-бипиридиния), тиокарбаматные гербициды, такие как ЕРТС, бутилат и вернолят (возможно с гербицидным антидотом) и фумигант метам натрия (N-метилдитиокарбамат натрия). Сульфосат и паракват, например, представляют собой растворимые в воде соли, которые являются твердыми веществами при обычной температуре и которые для использования по настоящему изобретению необходимо растворить в воде.

При использовании в способе по настоящему изобретению с целью получения микросфер, содержащих вещества, которые не растворимы в воде, готовят органические и водные фазы. Для удобства изобретение поясняется на примере именно таких двухфазных систем.

Если используют органический растворитель, то его отбирают по трем критериям. Во-первых, растворитель должен растворять активный ингредиент, а также любые другие компоненты органической фазы. Во-вторых, растворитель преимущественно должен иметь относительно низкую температуру кипения, так чтобы он легко удалялся при сушке распылением. Температура кипения растворителя не должна превышать приблизительно 220°C. В-третьих, растворитель не должен смешиваться с водой. Подходящие растворители включают углеводороды, такие как пентан, гексан, гептан, циклогексан и т.п., хлорсодержащие растворители, такие как дихлорметан, N-алкилпирролидоны, гамма-бутиролактон, циклогексанон, метилциклогексанон, метанол, сложные эфиры жирных кислот и изофорон.

Органическая фаза содержит также эмульгатор, который может быть представителем любого известного типа эмульгаторов, которые способны образовывать эмульсии при смешении органической и водной фазы. Типичными эмульгаторами являются

поверхностно-активные вещества, такие как простые эфиры полиэтиленгликоля с линейными спиртами, этоксилированные нонилфенолы, нафталинсульфонаты, алкилсульфаты щелочных металлов и другие соли и т.д. Предпочтительным эмульгатором является смесь анионных и неионогенных соединений, поступающих в продажу под названием Atlox 3409F. В любой из фаз могут также содержаться и другие добавки, такие как диспергаторы и смачивающие средства. Типичные диспергаторы включают конденсаты нафталина с формальдегидом, лигносульфонаты и нафталинсульфонаты. Предпочтительным диспергатором является Soprophor S/40P (смесь этоксилированных тристирилфенолов). Смачивающие средства включают нафталинсульфонаты, сульфатированные алкилкарбоксилаты и сульфосукцинаты; предпочтительным смачивающим средством является Stepwet 95 (лаурилсульфат натрия).

Органическая фаза обычно содержит приблизительно от 10 до приблизительно 95% вес., преимущественно приблизительно от 30 до приблизительно 95% вес., активного вещества, применяемого в сельском хозяйстве, и приблизительно от 1 до приблизительно 20% вес., преимущественно приблизительно от 2 до приблизительно 4% вес., эмульгатора (если в органической фазе присутствует эмульгатор). Если активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, растворяют в растворителе, то он содержит приблизительно от 10 до приблизительно 90% вес., преимущественно приблизительно от 40 до приблизительно 70% вес., органической фазы. Диспергаторы, если их используют, содержатся в количестве приблизительно от 1 до приблизительно 20% вес., смачивающие средства, если они применяются, содержатся в количестве приблизительно от 0,5 до приблизительно 5% вес.

Водная фаза включает водный раствор поливинилового спирта и необязательно буфер. Обычно он содержит приблизительно от 1 до приблизительно 25% вес., преимущественно приблизительно от 2 до 5% вес., поливинилового спирта. Если в водную фазу добавляют эмульгатор, то его содержание составляет приблизительно от 2 до приблизительно 4% от веса водной фазы.

Органическую и водную фазы смешивают, получая эмульсию. Стадию получения эмульсии проводят при температуре приблизительно от 10 до приблизительно 100 °C обычно при комнатной температуре. Если органическая фаза включает активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, в расплавленном виде, то на стадии эмульгирования поддерживают температуру, достаточную для сохранения указанного вещества в расплавленном состоянии.

Стадию эмульгирования проводят при перемешивании. Размер получаемых в конечном итоге микросфер в значительной степени зависит от скорости перемешивания при проведении стадии эмульгирования. Чем больше скорость перемешивания, тем меньшие по размеру капли активного ингредиента с полимером образуются в водной фазе. В общем случае для получения микросфер по настоящему изобретению

скорость перемешивания должна составлять приблизительно от 500 до приблизительно 5000 об/мин, предпочтительно приблизительно от 500 до приблизительно 2500 об/мин. Диаметр полученных микрокапсул будет составлять приблизительно от 3 до приблизительно 200 микрон, преимущественно приблизительно от 3 до 10 микрон.

К эмульсии при перемешивании добавляют тонкодисперсное вещество, выбранное из группы, включающей глины, оксиды кремния, водорастворимые крахмалы и производные крахмала. Подходящими глинами являются такие, которые способны диспергироваться в воде и которые способны объединяться с поливиниловым спиртом с образованием микросфер по настоящему изобретению, и включают, например, аттапульгит, каолин, монтмориллонит и диатомовую землю. Оксиды кремния, которые можно использовать по настоящему изобретению, включают гидрофильные и гидрофобные осажденные или плавленые оксиды кремния. Водорастворимые крахмалы и их производные включают предварительно желатинизированный и нежелатинизированный крахмал, мальтодекстрины и циклодекстрины. Одним из таких веществ является метилированный бета-циклодекстрин, водорастворимое производное крахмала, которое под торговым названием Beta W7 M1.8 поставляется на рынок компанией "Waker - -Chemie GmbH". Могут также применяться комбинации различных тонкодисперсных веществ.

Для использования по настоящему изобретению тонкодисперсное вещество должно содержать частицы с размером приблизительно 0,1-30 микрон, кристаллы игольчатого или пластинчатого типа; оно не должно взаимодействовать с другими используемыми соединениями, не должно быть гигроскопичным и не должно влиять на вязкость.

Тонкодисперсное вещество суспендируют в эмульсии.

Суспензию, содержащую активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, затем превращают в микросферы, обеспечивающие его контролируемое высвобождение, путем сушки распылением с целью удаления растворителя и воды. Сушку распылением проводят с температурой на входе приблизительно от 100 до приблизительно 300°C, предпочтительно приблизительно от 150 до приблизительно 220°C, и с температурой на выходе приблизительно от 50 до приблизительно 100 °C, предпочтительно приблизительно от 60 до приблизительно 75°C. Полученные таким способом микросферы, если необходимо, можно подвергнуть дальнейшей переработке в другие физические формы, такие как таблетки, чешуйки, гранулы или порошки.

Если активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, представляет собой растворимое в воде твердое вещество или смешивающуюся с водой жидкость, то нет необходимости создавать двухфазную систему. Можно либо приготовить две фазы и смешать их, либо все ингредиенты, в том числе тонкодисперсное вещество, можно смешать в одну стадию и получить суспензию.

Подобное одностадийное смешение можно считать эквивалентным приведенному ранее двухстадийному смешению, включающему приготовление жидкой фазы и смешение жидкой фазы с водным раствором, содержащим поливиниловый спирт.

Микрокапсулы по настоящему изобретению обладают способностью быстро выделять активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве. Исследование под микроскопом показывает, что микросферы образуют небольшие кластеры и (по сравнению с микросферами, полученными по методу Misselbrook et al.) быстро диспергируются в воде и не забивают форсунки или другие части оборудования.

Далее приводятся примеры получения отдельных микросфер по настоящему изобретению.

Общая методика

Готовят органическую фазу, содержащую указанное количество либо расплавленного лямбда-цигалотрина, либо лямбда-цигалотрина, растворенного в растворителе. Готовят водную фазу, содержащую поливиниловый спирт. Две фазы смешивают при перемешивании, получая эмульсию, при этом эмульгатор либо включают в органическую фазу, либо добавляют на стадии эмульгирования. Затем добавляют тонкодисперсное вещество и суспензию сушат путем разбрызгивания, получая микросферы.

В приведенных ниже табл. 1-4 указано количество ингредиентов, взятых в качестве исходных соединений, и их содержание в микросферах, полученных после сушки разбрызгиванием. Используют водные растворы поливинилового спирта с концентрацией 5-20%; количество раствора указано в таблицах. Обычно высушенные микросферы не содержат воду. Применяемый лямбда-цигалотрин имеет техническую степень чистоты - содержание основного вещества в нем составляет 85,6%.

Формула изобретения:

1. Способ получения микросфер, содержащих сельскохозяйственно-активное вещество, включающий получение жидкой фазы, содержащей жидкое сельскохозяйственно-активное вещество, смешение полученной жидкой фазы с водной фазой, содержащей поливиниловый спирт, с получением эмульсии и последующую сушку распылением для инкапсулирования сельскохозяйственно-активного вещества, отличающийся тем, что для смешения жидкой фазы, содержащей жидкое сельскохозяйственно-активное вещество, используют водную фазу, содержащую от 1 до 25 мас.% поливинилового спирта, с последующим добавлением к полученной эмульсии от 5 до 40 мас.% относительно смеси тонкодисперсной глины.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что активное вещество, применимое в сельском хозяйстве, растворяют в органическом растворителе в жидкой фазе.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, используют в жидкой фазе в расплавленном виде.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, представляет собой растворимое в

воде твердое соединение, а жидкая фаза представляет собой водный раствор этого твердого соединения.

5. Способ по п.2 или 3, отличающийся тем, что либо в жидкую фазу, либо в водную фазу дополнительно вводят диспергатор и/или смачивающее средство.

6. Способ по п.2 или 3, отличающийся тем, что жидкую фазу эмульгируют в водной фазе.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что жидкая фаза содержит приблизительно от 70 до приблизительно 85 мас.% активного вещества, применяемого в сельском хозяйстве.

8. Способ по п.6, отличающийся тем, что

стадию эмульгирования проводят при скорости перемешивания приблизительно от 500 до приблизительно 5000 об/мин и температуре приблизительно от 10 до 100°C.

5 9. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве активного вещества, применяемого в сельском хозяйстве, используют лямбда-цигалотрин.

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве активного вещества, применяемого в сельском хозяйстве, используют сульфосат.

11. Микросферы, содержащие активное вещество, применяемое в сельском хозяйстве, изготовленные по способу любого из пп.1 - 10.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Ингредиент	Исходное количество, г	Содержание в микросферах, % вес.
лямбда-Цигалотрин	35	68,1
Дихлорметан	27,7	0
Atlox 3409F (эмульгатор)	5,5	9,7
Поливиниловый спирт (5%-ный раствор)	100 (5)	9,7
Wessalon 50S (диспергатор)	5	9,7
Morwet D425 (смачива- ющее средство)	1	2,0
Morwet EFW (смачиваю- щее средство)	0,2	0,4
Kelzan (диспергатор)	0,2	0,4

**Пример 2 – Использование расплавленного
лямбда-цигалотрина**

Таблица 2

Ингредиент	Исходное количество, г	Содержание в микросферах, % вес
лямбда-Цигалотрин (расплавленный)	47,9	47,9
Поливиниловый спирт (8%-ный раствор)	125 (10)	10
Atlox 3409F	6,5	6,5
Huber 95 (каолиновая глина)	29,6	29,5
Soprophor 5/40P	5	5
Stepwet 95	1	1

Таблица 3

Пример 3 – Использование бета-циклодекстрина

Ингредиент	Исходное количество, г	Содержание в микросферах, % вес.
лямбда-Цигалотрин	30	30
Поливиниловый спирт (20%-ный раствор)	40 (8)	8
beta W7 M1.8	46	46
Atlox 3409F	8	8
Ароматический растворитель 200	8	8

Ингредиент	Содержание в микросферах, % вес.
лямбда-Цигалотрин	47
Поливиниловый спирт	8
Atlox 3409F	9
<i>Soprophor</i> S /40P	8
<i>Stepwet</i> 95	1
<i>Attagel</i> (аттапульгитовая глина)	19
Метил каприлат/капрат (растворитель)	8
Фосфорный буфер	0,07

RU 2150832 C1

RU 2150832 C1