



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

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



1-0039505

(51)<sup>7</sup> A01N 53/00; A01P 7/04; A01N 51/00 (13) B

- 
- (21) 1-2016-05049 (22) 19/06/2015  
(86) PCT/EP2015/063798 19/06/2015 (87) WO2015/197482 30/12/2015  
(30) 14173656.1 24/06/2014 EP  
(45) 25/04/2024 433 (43) 27/03/2017 348A  
(73) Bayer Cropscience Aktiengesellschaft (DE)  
Alfred-Nobel-Str. 50, 40789 Monheim am Rhein, Germany  
(72) HORN, Karin (DE); SONNECK, Rainer (DE); VERMEER, Arnoldus (NL);  
HORSTMANN, Sebastian (DE); NENTWIG, Günther (DE); SCHMITT, Frederic  
(FR).  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
- 

(54) CHẾ PHẨM CHỨA HOẠT CHẤT ĐỂ PHÒNG TRỪ VẬT TRUYỀN VÀ  
PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG CHẾ PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hoạt chất để phòng trừ vật truyền, cụ thể để phòng trừ vật truyền bệnh sốt rét và sốt xuất huyết và rệp, và phương pháp sử dụng chế phẩm này. Các chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế được sử dụng để chống muỗi và rệp là các loài truyền các tác nhân gây bệnh hoặc là các loài quấy rối sức khỏe của người và động vật. Các chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế là đặc biệt hữu dụng để khắc phục tính kháng đặc hiệu đích và/hoặc kháng đặc hiệu chuyên hóa của muỗi và rệp và có hiệu quả về mặt sinh học đối với nhiều loại bề mặt khác nhau trong thời gian dài.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế thuộc lĩnh vực phòng trừ vật truyền cũng như cũng như phòng trừ rệp và muỗi kháng chất diệt côn trùng. Các chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế được sử dụng để chống muỗi và rệp là các loài truyền các tác nhân gây bệnh hoặc là các loài quấy rối sức khỏe của người và động vật. Các chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế là đặc biệt hữu dụng để khắc phục tính kháng chất diệt côn trùng của muỗi và rệp và có hiệu quả về mặt sinh học đối với nhiều loại bề mặt khác nhau trong thời gian dài.

Sáng chế đề cập đến ứng dụng mới của các chế phẩm chứa hoạt chất mà có tính chất diệt côn trùng và diệt nhện và chứa thứ nhất là hợp chất pyrethroid hoạt tính tổng hợp đã biết deltamethrin và thứ hai là ít nhất một hợp chất có hoạt tính diệt côn trùng đã biết khác được chọn từ nhóm gồm các neonicotinoit.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Đã biết rằng pyrethroid deltamethrin có thể được áp dụng để phòng trừ các loài gây hại cho động vật, cụ thể là côn trùng. Cũng đã có bộc lộ rằng các neonicotinoit như axetamiprit, clothianidin, dinotefuran, imidacloprit, nitenpyram, thiacloprit và thiamethoxam có thể được sử dụng để phòng trừ các loài gây hại không mong muốn. Deltamethrin và các neonicotinoit được biết và được mô tả trong, ví dụ, “The Pesticide Manual”, 16th Edition, British Crop Protection Council (deltamethrin, trang 241; axetamiprit, trang 9; clothianidin, trang 225; dinotefuran, trang 384; imidacloprit, trang 640; nitenpyram, trang 809; thiacloprid, trang 1102; thiamethoxam, trang 854).

WO2002/030202A2 đề cập đến phương pháp ngăn chặn hư hại do loài gây hại gây ra cho hạt và/hoặc chồi và lá của cây bao gồm bước xử lý hạt mà từ đó cây phát triển (hạt giống) bằng chế phẩm mà gồm sự phối hợp của clothianidin và ít nhất một pyrethrin hoặc pyrethroid tổng hợp. WO2002/030202A2 không bộc lộ việc sử dụng chế phẩm phối

hợp của các neonicotinoit như clothianidin với deltamethrin trong các ứng dụng phòng trừ vật truyền cụ thể chống lại các loài gây hại kháng chất diệt côn trùng.

WO2004/064522 đề cập đến việc sử dụng thành phần đẩy lùi loài chân đốt thuộc nhóm pyrethroid/pyrethrin kết hợp với chất chủ vận của các thụ thể axetylcholin sản sinh nicotin của các loài chân đốt, để đẩy lùi một cách hiệu quả các loài chân đốt, tốt hơn là trên các con vật (nhằm có lợi cho sức khỏe của con vật), trong thời gian dài. WO2002/030202A2 không bộc lộ việc sử dụng chế phẩm phối hợp của các neonicotinoit như clothianidin với deltamethrin trong các ứng dụng phòng trừ vật truyền cụ thể chống lại các loài gây hại kháng chất diệt côn trùng.

Frédéric Darriet et al., Pest Manag Sci, 2013, 69:905-910 bộc lộ ở bảng 3 các chế phẩm phối hợp của deltamethrin với piperonyl butoxit (PBO) và các neonicotinoit khác nhau như thiametoxam, nitenpyram, thiacloprit, imidacloprit, clothianidin và axetamiprit. PBO được biết là chất hỗ trợ chất diệt côn trùng mà – mặc dù bản thân nó không có hoạt tính diệt côn trùng – làm tăng cường hiệu lực của các chất diệt loài gây hại nhất định như, ví dụ, các pyrethroid (xem, ví dụ, bảng 2; kết quả thu được với chế phẩm phối hợp của deltamethrin và PBO, ví dụ, trị số  $P^a$ ). Vì chế phẩm phối hợp của deltamethrin với PBO là đã có tính hiệp đồng nên không ngạc nhiên là việc bổ sung của neonicotinoit cũng dẫn đến tác dụng hiệp đồng (xem bảng 3). Tuy nhiên, công bố này không chỉ ra rằng chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể đạt được tác dụng hiệp đồng đối với các chủng kháng *Aedes aegypti* bằng chế phẩm phối hợp của deltamethrin và neonicotinoit mà không có PBO.

WO2005/070210A1 đề cập đến chế phẩm diệt côn trùng gồm pyrethroid và chất diệt côn trùng thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm imidacloprit, nithiazin, thiametoxam, dinotefuran, nitenpyram, thiacloprit, clothianidin và chlorfenapyr, với khả năng tiêu diệt và hạ gục được cải thiện đáng kể khi áp dụng cho các loài gây hại trong nhà nói chung. WO2005/070210A1 không bộc lộ đối tượng theo sáng chế. Cụ thể là, WO2005/070210A1 không bộc lộ việc sử dụng chế phẩm phối hợp của deltamethrin và neonicotinoit để phòng trừ vật truyền. Hơn nữa, WO2005/070210A1 không bộc lộ việc sử dụng chế phẩm phối hợp theo sáng chế để phòng trừ muỗi kháng chất diệt côn trùng và/hoặc rệp kháng chất diệt côn trùng.

Các pyrethroid là các chất diệt côn trùng duy nhất mà đã được WHO khuyến nghị để dùng kháng lại các vật truyền bệnh sốt rét đối với cả việc phun hóa chất tồn lưu trong nhà (Indoor Residuals Sprays: IRS) và màn tẩm hóa chất diệt côn trùng tồn lưu dài lâu (Long Lasting Insecticidal Mosquito Nets: LLINs), ở dưới dạng alpha-cypermethrin, bifenthrin, cyfluthrin, permethrin, deltamethrin, lambda-cyhalothrin và etofenprox. Nó đã là nhóm hóa chất được chọn trong các ứng dụng về nông nghiệp và sức khỏe cộng đồng trong vài thập kỷ qua vì nó có độc tính tương đối nhẹ đối với con người, tác dụng hạ gục nhanh, độ bền tương đối (thời gian 3 đến 6 tháng khi được sử dụng làm IRS), và giá thành thấp. Tuy nhiên, sử dụng nhiều pyrethroid trong các ứng dụng nông nghiệp và để phòng trừ vật truyền đã dẫn đến sự phát triển khả năng kháng ở các vật truyền bệnh sốt rét và bệnh sốt xuất huyết chủ yếu. Sự kháng mạnh đã được báo cáo, ví dụ, đối với pyrethroid deltamethrin (và permethrin) của chủng *Anopheles gambiae* Tiassalé (từ miền nam Côte d'Ivoire) (Constant V.A. Edi et al., *Emerging Infectious Diseases*; Vol. 18, No. 9, September 2012). Sự kháng pyrethroid cũng được báo cáo đối với permethrin, deltamethrin và lambda-cyhalothrin của chủng *Aedes aegypti* Cayman Island (Angela F. Harris et al., *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 83(2), 2010) và đối với alpha-cypermethrin, permethrin và lambda-cyhalothrin của chủng *Anopheles* nhất định (Win Van Bortel, *sốt rét Journal*, 2008, 7:102).

Việc phòng trừ rệp đã (lại) trở thành nhiệm vụ chính vì sự phá hoại bởi rệp đã trở lại và diễn ra qua 10 năm qua. Về vấn đề này, cũng đã có báo cáo rằng các loài côn trùng này đã phát triển khả năng kháng đối với các pyrethroid như deltamethrin và beta-cyfluthrin (Zach N. Adelman et al, *PloS ONE*, October 2011, Vol 6, Issue 10).

Do khả năng kháng nổi lên ở các loài muỗi và rệp đối với các pyrethroid nhất định nên cần có các giải pháp và các chiến lược khác cụ thể để quản lý phòng trừ vật truyền và rệp. Mục đích thêm nữa là để tránh việc sử dụng piperonyl butoxit (PBO; trong khi đạt được các tác dụng hiệp đồng tương tự/tốt hơn) vì các dạng phối chế chứa PBO là đắt đỏ hơn, khó khăn hơn trong việc phối chế (vì PBO có biên dạng lý hóa phức tạp) và nói chung là có độ tin cậy kém hơn về tác dụng, khả năng tồn lưu và độ bền bảo quản. Sáng chế hiện đã bất ngờ phát hiện ra rằng chế phẩm chứa hoạt chất gồm deltamethrin và thứ hai là ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm các neonicotinoit có thể

được sử dụng mà không cần PBO để phòng trừ vật truyền và phòng trừ muỗi kháng chất diệt côn trùng cũng như phòng trừ rệp kháng chất diệt côn trùng.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế hiện cũng đã phát hiện ra rằng các chế phẩm chứa hoạt chất gồm deltamethrin (ở đây được gọi là các hoạt chất thuộc nhóm A) và thứ hai là ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ nhóm gồm các neonicotinoit (ở đây được gọi là các hoạt chất thuộc nhóm B) là có hoạt tính hiệp đồng mà không cần PBO và thích hợp để phòng trừ các loài gây hại cho động vật và cụ thể là để phòng trừ các loài gây hại cho động vật kháng chất diệt côn trùng. Nhờ tác dụng hiệp đồng này, có thể sử dụng lượng hoạt chất thấp hơn một cách rõ rệt và/hoặc có thể khắc phục sự kháng chất diệt côn trùng hiện đang tồn tại, nghĩa là tác dụng của hỗn hợp vượt trên tác dụng của từng thành phần riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng là đặc biệt bất ngờ đối với việc phòng trừ các loài muỗi và/hoặc rệp kháng chất diệt côn trùng. Tác dụng hiệp đồng cụ thể là được thông báo sau thời gian kéo dài (ví dụ 11 tuần hoặc lâu hơn sau khi áp dụng chế phẩm chứa hoạt chất lên bề mặt (cụ thể là lên các bề mặt xốp và/hoặc kiềm) và tốt hơn là 30 tuần và tốt hơn nữa là 60 tuần sau khi áp dụng).

Kết quả là, chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế có hoạt tính kéo dài. Việc bảo vệ kéo dài hơn có thể làm giảm sự phơi nhiễm của người sử dụng, các cư dân, các con vật nuôi trong nhà và môi trường đến mức tối thiểu, vì chất hoạt tính cần được áp dụng ít thường xuyên hơn.

Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế tốt hơn là gồm hoạt chất từ nhóm A là deltamethrin.

Thuật ngữ các neonicotinoit theo sáng chế tốt hơn là dùng để chỉ hợp chất được chọn từ nhóm gồm axetamiprit, clothianidin, dinotefuran, imidacloprit, nitenpyram, thiacloprit và thiamethoxam.

Theo phương án được ưu tiên khác, chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế tốt hơn là gồm hoạt chất từ nhóm B là clothianidin.

Các chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế là đặc biệt hữu dụng để phòng trừ vật

truyền. Phòng trừ vật truyền là sự ngăn ngừa sự truyền bệnh bởi các côn trùng là vật truyền (như bệnh viêm não, bệnh nhiễm virus Tây sông Nin, bệnh sốt xuất huyết, bệnh sốt rét, bệnh sốt thung lũng Rift, bệnh sốt vàng). Phương pháp phòng trừ vật truyền thay đổi đáng kể ở khả năng áp dụng, chi phí và tính bền vững của kết quả của chúng. Theo phương án được ưu tiên của sáng chế, sự phòng trừ vật truyền dùng để chỉ sự phòng trừ vật truyền bệnh sốt rét và sốt xuất huyết. Các vật truyền theo sáng chế để truyền các bệnh tốt hơn là các loại muỗi. Do đó, phương án được ưu tiên của sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế để ngăn ngừa sự truyền các bệnh bởi các côn trùng là vật truyền tốt hơn là bằng cách áp dụng chế phẩm chứa hoạt chất lên bề mặt hoặc bằng cách phun nó vào không khí. Nếu chế phẩm chứa hoạt chất được áp dụng lên bề mặt thì các côn trùng là vật truyền bị giết hoặc bị đẩy lùi khi tiếp xúc với bề mặt này tốt hơn là trước khi chúng cắn người và truyền bệnh. Nếu chế phẩm chứa hoạt chất được phun vào không khí thì các côn trùng là vật truyền bị giết hoặc bị đẩy lùi khi tiếp xúc trực tiếp với chế phẩm chứa hoạt chất trong không khí tốt hơn là cũng trước khi chúng có thể cắn người và truyền bệnh.

Các phương pháp phòng trừ vật truyền bao gồm phun hóa chất tồn lưu trong nhà (IRS), màn đã xử lý chất diệt côn trùng, màn tẩm hóa chất diệt côn trùng tồn lưu dài lâu, phun vào không gian và/hoặc đẩy lùi trong không gian. Chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng đối với phương pháp phun hóa chất tồn lưu trong nhà. Thuốc phun tồn lưu trong nhà dùng để chỉ các chế phẩm mà được áp dụng lên tường và mái nhà và chuồng trại động vật nuôi trong nhà để tiêu diệt các loài muỗi trưởng thành là vật truyền mà bám và đậu trên các bề mặt này. Tác dụng chủ yếu của các loại thuốc phun này là hướng đến việc giảm bớt sự truyền bệnh sốt rét và sốt xuất huyết bằng cách giảm tuổi thọ tối đa của các loài muỗi là vật truyền nhờ đó chúng không còn có thể truyền bệnh từ người này đến người khác và giảm mật độ của các loài muỗi là vật truyền.

Theo phương án được ưu tiên khác của sáng chế, chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế được sử dụng để phòng trừ các loài muỗi kháng chất diệt côn trùng và/hoặc các loài rệp kháng chất diệt côn trùng. Thuật ngữ “kháng chất diệt côn trùng” là thuật ngữ được sử dụng để mô tả trường hợp trong đó các loài muỗi hoặc các loài rệp không còn bị giết bởi liều chuẩn của chất diệt côn trùng (chúng không còn nhạy cảm với chất diệt côn

trùng) hoặc kiềm chế để tránh tiếp xúc với chất diệt côn trùng). Xem 1.2.; p.27; “Global Plan for Insecticide Resistance Management”, WHO 2012). Thuật ngữ vật truyền trong trường hợp này tốt hơn là dùng để chỉ muỗi.

Ví dụ như, WHO đã khuyến nghị liều chuẩn của deltamethrin để xử lý tồn lưu trong nhà chống lại vật truyền là muỗi là 20-25 mg/m<sup>2</sup> ([http://www.who.int/whopes/Insecticides\\_IRS\\_Malaria\\_09.pdf](http://www.who.int/whopes/Insecticides_IRS_Malaria_09.pdf)). WHO đã khuyến nghị liều chuẩn đối với việc xử lý màn bằng các sản phẩm deltamethrin để phòng trừ vật truyền sốt rét là 15-25 mg/m<sup>2</sup> ([http://www.who.int/whopes/Insecticides\\_ITN\\_Malaria\\_ok3.pdf](http://www.who.int/whopes/Insecticides_ITN_Malaria_ok3.pdf)). WHO đã khuyến nghị liều chuẩn để phun trong không gian chống muỗi được mô tả trong công bố tại website: [http://www.who.int/whopes/Insecticides\\_for\\_space\\_spraying\\_Jul\\_2012.pdf](http://www.who.int/whopes/Insecticides_for_space_spraying_Jul_2012.pdf). WHO đã khuyến nghị liều deltamethrin để phòng trừ rệp là 0,3 – 0,5 g/l (xem Pesticides and their Application, WHO 2006; WHO/CDS/NTD/WHOPES/GCDPP/2006.1).

Thuật ngữ “phòng trừ” các loài muỗi và/hoặc rệp kháng chất diệt côn trùng dùng để chỉ khả năng có thể diệt và/hoặc đẩy lùi các loài muỗi và/hoặc rệp mà kháng chất diệt côn trùng (để tránh cắn người và tránh sự truyền bệnh đến người bởi vật truyền).

Phương án khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế để phòng trừ các loài muỗi và/hoặc rệp kháng điểm đích và/hoặc kháng chuyển hóa. Sự kháng điểm đích dùng để chỉ dạng kháng sinh hóa mà xảy ra khi hợp chất diệt côn trùng không còn liên kết với đích của nó nữa, và sự kháng chuyển hóa dùng để chỉ dạng kháng sinh hóa mà xảy ra khi các mức hoặc các hoạt tính biến đổi của các esteraza, oxidaza, hoặc glutathion S-transferaza (GST) ngăn cản hợp chất diệt côn trùng đi đến điểm tác dụng của nó.

Theo phương án được ưu tiên khác, các chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế tốt hơn là được sử dụng để phòng trừ các loài muỗi kháng chất diệt côn trùng trong đó các loài muỗi kháng chất diệt côn trùng này được chọn từ nhóm gồm *Anopheles gambiae*, tốt hơn là chủng RSPH và *Anopheles funestus*, tốt hơn là chủng FUMOZ-R. Theo phương án được ưu tiên khác, các chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế được sử dụng để phòng trừ các loài muỗi kháng pyrethroid và/hoặc (tốt hơn là và) kháng carbamat, tốt hơn là các loài muỗi *Anopheles gambiae* và/hoặc *Anopheles funestus* kháng pyrethroid và/hoặc (tốt

hơn là và) kháng carbamat. Tốt hơn nữa là, các chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế được sử dụng để phòng trừ các loài muỗi kháng pyrethroid, tốt hơn là các loài muỗi *Anopheles gambiae* và/hoặc *Anopheles funestus* kháng pyrethroid. Phương án được ưu tiên khác của sáng chế đề cập đến các chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế được sử dụng để phòng trừ các loài muỗi đa kháng.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế để phòng trừ rệp kháng pyrethroid. Theo phương án được ưu tiên, chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế được sử dụng để phòng trừ rệp kháng pyrethroid, trong đó các con rệp này có sự đột biến Valin thành Leuxin (V419L) và/hoặc Leuxin thành Isoleuxin (L925I) ở gen phân đơn vị alpha của kênh natri cảm ứng điện thế.

Theo phương án thêm nữa của sáng chế, việc sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất được mô tả ở đây còn gồm các phương pháp sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất nhằm mục đích tương tự.

*Anopheles gambiae*, chủng RSPH là muỗi đa kháng (kháng điếm đích và kháng chuyển hóa) mà được mô tả trong danh mục thuốc thử của Malaria Research và Reference Reagent Resource Center ([www.MR4.org](http://www.MR4.org); MR4-number: MRA-334).

*Anopheles funestus*, chủng FUMOZ-R là chủng kháng chuyển hóa và được mô tả trong Hunt et al., Med Vet Entomol. 2005 Sep; 19(3):271-5). Bài báo này đã báo cáo rằng *Anopheles funestus* - là một trong số các loài muỗi là vật truyền bệnh sốt rét chính ở châu Phi - thể hiện sự kháng đối với các chất diệt côn trùng pyrethroid (lamda-cyhalothrin, deltamethrin, permethrin và carbamat) ở Nam Phi.

Một số loài rệp nhất định được biết là kháng các pyrethroid, trong đó sự kháng pyrethroid có thể được quy cho là sự kháng chuyển hóa như sự giải độc chuyển hóa gia tăng bởi các P450, các glutathion transferaza, và các esteraza cũng như sự kháng điếm đích do tính nhạy điếm đích giảm của các kênh natri cảm ứng điện thế. Cũng đã có báo cáo là sự đột biến Valin thành Leuxin (V419L) và/hoặc sự đột biến Leuxin thành Isoleuxin (L925I) ở gen phân đơn vị alpha của kênh natri cảm ứng điện thế là chịu trách nhiệm cho sự kháng điếm đích đối với deltamethrin ở rệp (Fan Zhu et al., Archives of Insect Biochemistry và Physiology, 2010, Vol. 00, No 0, 1-13).



Các loài muỗi/rệp kháng pyrethroid và/hoặc (tốt hơn là và) kháng carbamat là các loài muỗi/rệp mà kháng sự xử lý bằng các chất diệt côn trùng pyrethroid và/hoặc (tốt hơn là và) các chất diệt côn trùng carbamat. Các chất diệt côn trùng pyrethroid là, ví dụ, allethrin, bifenthrin, cyfluthrin, cypermethrin, cyphenothrin, deltamethrin, esfenvalerat, etofenprox, fenprothrin, fenvalerat, flucythrinate, imiprothrin, lambda-cyhalothrin, metofluthrin, permethrin, prallethrin, resmethrin, silafluofen, sumithrin, tau-fluvalinate, tefluthrin, tetramethrin, tralomethrin, transfluthrin. Các chất diệt côn trùng carbamat là, ví dụ, aldicarb, benfuracarb, carbaryl, carbofuran, carbosulfan, fenobucarb, methiocarb, methomyl, oxamyl, thiodicarb, triazamat. Theo phương án được ưu tiên hơn, thuật ngữ “pyrethroid” trong trường hợp “các loài muỗi/rệp kháng pyrethroid dùng để chỉ hợp chất được chọn từ nhóm gồm cyfluthrin, cypermethrin, lambda-cyhalothrin, deltamethrin và permethrin. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, sự kháng pyrethroid tồn tại liên quan đến ít nhất một pyrethroid được chọn từ nhóm gồm lambda-cyhalothrin, deltamethrin và permethrin.

Các loài muỗi đa kháng dùng để chỉ các loài muỗi trong đó một số cơ chế kháng khác nhau đồng thời có mặt như kháng điểm đích và kháng chuyển hóa. Các cơ chế kháng khác có thể kết hợp để tạo ra sự kháng đối với nhiều nhóm sản phẩm (công bố IRAC: “Prevention and Management of Insecticide Resistance in Vectors of Public Health Importance”; second edition; 2011).

Theo phương án được ưu tiên, các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất theo sáng chế có các tác dụng hiệp đồng tốt hơn là liên quan đến các ứng dụng nêu trên. Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất theo sáng chế thể hiện các tác dụng hiệp đồng chống các loài muỗi kháng chuyển hóa, tốt hơn là chống *Anopheles funestus*, tốt hơn nữa là chống chủng FUMOZ-R. Các tác dụng hiệp đồng này có thể được quan sát, ví dụ, khi các chế phẩm có bán trên thị trường chứa hoạt chất thuộc nhóm A và nhóm B hoặc các hợp chất kỹ thuật tinh khiết thuộc nhóm A và nhóm B được áp dụng cùng nhau. Tác dụng hiệp đồng cụ thể được thông báo (cụ thể chống lại các loài muỗi kháng chuyển hóa, tốt hơn là chống lại *Anopheles funestus*, tốt hơn nữa là chống lại chủng FUMOZ-R) sau khi chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất đã được áp dụng lên bề mặt nhất định và hoạt tính sinh học được đo sau thời gian nhất định (tốt hơn là 11 tuần,

tốt hơn nữa là 30 tuần và còn tốt hơn nữa là 60 tuần sau khi áp dụng). Hoạt tính trong thời gian dài/khả năng tồn lưu dài được cải thiện này áp dụng cụ thể vào việc xử lý các bề mặt xốp và/hoặc bề mặt kiềm, như các bề mặt bê tông, vữa, đá/gạch, gỗ xây dựng (được xử lý và không được xử lý), gôm, rom hoặc tranh, đá phấn, đá vôi, bề mặt chứa thạch cao, xi măng và bề mặt đất mùn. Ở đây, khi áp dụng cho các bề mặt không xốp, hoạt tính vẫn không bị ảnh hưởng lên toàn bộ. Do đó, phương án được ưu tiên của sáng chế là sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế trong đó chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất này được áp dụng lên bề mặt và trong đó chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất được áp dụng lên bề mặt này tác dụng hiệp đồng sau thời gian ít nhất là 11 tuần (tốt hơn là 30 và tốt hơn nữa là 60 tuần) mà không áp dụng chế phẩm chứa hoạt chất bổ sung lên chính bề mặt đó. Hoạt tính này kết thúc 2 năm, tốt hơn là 1,5 năm, tốt hơn nữa là 70 tuần và tốt nhất là 65 tuần sau khi áp dụng chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất lên bề mặt tương ứng.

Các chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế có thể được áp dụng lên bề mặt bất kỳ bên trong các tòa nhà hoặc ở bên ngoài, ví dụ, các bề mặt giấy dán tường, bê tông, vữa, đá, gỗ xây dựng (được xử lý và không được xử lý), gôm (được tráng men hoặc không được tráng men), rom hoặc tranh, gạch (không được xử lý, được quét vôi, được sơn), các khoáng chất đất sét (ví dụ, sành), đá phấn, đá vôi, bề mặt chứa thạch cao, xi măng và bề mặt đất mùn.

Phương án khác đề cập đến việc sử dụng chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế trong đó chế phẩm này được áp dụng chỉ một lần lên bề mặt trong thời gian ít nhất là 11 tuần (tốt hơn là trong thời gian ít nhất là 30 tuần và tốt hơn nữa là trong thời gian 60 tuần). Do đó, chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế có khả năng tồn lưu ít nhất là 11 tuần (tốt hơn là ít nhất là 30 tuần và tốt hơn nữa là ít nhất 60 tuần). Theo hướng dẫn của WHOPEs: “Các hướng dẫn để kiểm tra thuốc diệt muỗi trưởng thành để phun tồn lưu trong nhà và xử lý màn chống muỗi” (xem <http://www.who.int/whopes/guidelines/en/>; xem phần 2.4.2.1) “khả năng tồn lưu” được đáp ứng đầy đủ khi tỷ lệ tử vong là cao hơn hoặc bằng 80% sau 24 giờ.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác dụng hiệp đồng cho phép giảm tỷ suất áp dụng, hiệu quả cao hơn ở cùng tỷ suất áp dụng và/hoặc giảm số lần áp dụng riêng lẻ cần thiết và/hoặc khắc phục được sự kháng chất diệt côn trùng đang tồn tại và - như là kết quả đối với người dùng - việc quản lý chống muỗi và rệp được tăng cường về mặt kinh tế và sinh thái.

Ví dụ, các chế phẩm phối hợp chứa các hoạt chất thuộc nhóm A và nhóm B cho phép hoạt tính được tăng cường một cách hiệp đồng theo cách thức mà cao hơn một cách bất ngờ và cao hơn nhiều các hoạt tính mà có thể đạt được với các chế phẩm chứa các hoạt chất riêng rẽ thuộc nhóm A và nhóm B.

Tỷ lệ các hợp chất nhóm A được sử dụng so với các hợp chất nhóm B, và tổng lượng hỗn hợp được sử dụng, tùy thuộc vào chủng muỗi/rệp cụ thể và mức độ phổ biến của muỗi/rệp. Các tỷ lệ tối ưu và các tỷ suất chung được sử dụng có thể được xác định đối với mỗi lần áp dụng bằng các chuỗi thử nghiệm.

Tỷ suất áp dụng các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất theo sáng chế thay đổi tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1000 mg/m<sup>2</sup>, tốt hơn nữa là 2 đến 500 mg/m<sup>2</sup> và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 250 mg/m<sup>2</sup>.

Tỷ lệ trộn các hoạt chất deltamethrin (hợp chất thuộc nhóm A) với clothianidin (hợp chất thuộc nhóm B) để sử dụng chống muỗi thuận lợi và tốt hơn là từ 1:1 đến 1:200, tốt hơn là từ, 1:1 đến 1:40, tốt hơn nữa là từ 1:2 đến 1:20, còn tốt hơn nữa là từ 1:4 đến 1:10, tốt nhất là 1:8.

Kết quả bất ngờ nữa là đã phát hiện ra rằng chế phẩm phối hợp của deltamethrin và clothianidin là hiệu quả chống lại các loài gây hại được bàn luận ở đây (và cụ thể là các loài muỗi, tốt hơn là các loài muỗi kháng chuyển hóa, tốt hơn là *Anopheles funestus*, tốt hơn nữa là chủng FUMOZ-R) trên các bề mặt như bê tông, ngói và gỗ.

Chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất theo sáng chế có thể còn chứa các thành phần, ví dụ, các hoạt chất bổ sung thuộc loại khác (ví dụ, các chất diệt côn trùng khác, các hợp chất kháng khuẩn, các chất diệt nấm, các chất diệt cỏ v.v.) và/hoặc các chất phụ gia thường để bảo vệ mùa màng và/hoặc các chất phụ trợ phối chế, hoặc có thể được sử dụng

cùng với các hợp chất này. Tuy nhiên, chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất theo sáng chế không chứa piperonyl butoxit (PBO).

Các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế có thể được chuyển hóa thành các dạng phối chế thông thường, như các dung dịch, nhũ tương, bột có thể thấm ướt, huyền phù, bột, bụi, bột nhão, bột hòa tan, hạt (như các hạt có thể phân tán trong nước), cô đặc huyền phù-nhũ tương, viên nén, phối chế dạng môi bả, các dạng phối chế tạo khối, gel, bọt, sol khí, các vật liệu tự nhiên được tẩm các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế, các vật liệu tổng hợp được tẩm các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế và các dạng vi nang chứa các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế trong chất liệu polyme. Các dạng phối chế này có thể được sử dụng trực tiếp, như "sẵn sàng để dùng", hoặc sau khi pha loãng trong môi trường áp dụng.

Các dạng phối chế này được sản xuất theo cách thức đã biết, ví dụ bằng cách trộn các hoạt chất/chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất với các chất độn, các chất độn này là các dung môi lỏng và/hoặc các chất mang rắn, tùy ý với việc sử dụng các chất hoạt động bề mặt, các chất hoạt động bề mặt này là các chất nhũ hóa và/hoặc các chất phân tán, các tá dược, các tá dược này là các chất mà cải thiện khả năng sinh học mà bản thân chúng không có hoạt tính sinh học, các chất chống bọt, các chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, các chất màu, các chất chống đông, các chất làm ổn định độ pH, các chất làm đặc, và/hoặc các chất tạo bọt.

Các chất phụ trợ thích hợp để dùng là các chất mà thích hợp để đem lại cho bản thân các hoạt chất/chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất và/hoặc đem lại cho các dạng sản xuất thu được từ đó (ví dụ, các dung dịch phun, các vỏ bao hạt giống) các tính chất cụ thể như các đặc tính kỹ thuật nhất định và/hoặc cả các đặc tính sinh học cụ thể. Các chất phụ trợ thích hợp điển hình là: các chất độn, các dung môi và các chất mang.

Các chất độn thích hợp, ví dụ là nước, các dung dịch hóa chất hữu cơ phân cực và không phân cực, ví dụ từ các loại hydrocarbon thơm và không thơm (như parafin, alkylbenzen, alkylnaphtalen, clobenzen), các rượu và polyol (nếu thích hợp, các loại này cũng có thể được thế, este hóa và/hoặc este hóa), các keton (như axeton, xyclohexanon), các este (bao gồm chất béo và dầu) và các (poly)ete, các amin, amit, lactam (như N-

alkylpyrolidon) và lacton không được thể và được thể, các sulphon và sulphoxit (như dimetyl sulphoxit).

Nếu chất độn được sử dụng là nước, cũng có thể sử dụng, ví dụ, các dung môi hữu cơ làm trợ dung môi. Các dung môi lỏng thích hợp tốt hơn là: dung môi thơm như xylen, toluen hoặc các ankylnaptalen, các chất thơm clo hóa và hydrocacbon béo clo hóa, như các clobenzen, cloetylen hoặc metylen clorua, các hydrocacbon béo, như xyclohexan hoặc parafin, ví dụ, các phân đoạn dầu mỏ, dầu khoáng và dầu thực vật, rượu, như butanol hoặc glycol và cả các ete và este của chúng, các keton như axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton hoặc xyclohexanon, các dung môi phân cực mạnh như dimetylformamit và dimetyl sunphoxit, và cả nước.

Các chất mang rắn thích hợp là: ví dụ, các muối amoni và các khoáng chất tự nhiên được nghiền như cao lanh, đất sét, talc, đá phấn, thạch anh, atapungit, monmorilonit hoặc điatomit, và các loại khoáng chất tổng hợp được nghiền, như silic oxit, nhôm oxit và silicat được nghiền mịn; các chất mang rắn thích hợp để tạo hạt là: ví dụ, đá tự nhiên được nghiền và được phân cỡ hạt, như canxit, đá hoa, đá bột, sepiolit và đolomit, và cả các hạt tổng hợp từ các bột vô cơ và hữu cơ, và hạt từ vật liệu vô cơ như giấy, mùn cưa, vỏ dừa, cùi ngô và thân thuốc lá; các chất nhũ hóa và/hoặc các chất tạo bọt thích hợp là: ví dụ các chất nhũ hóa không ion và các chất nhũ hóa anion, như este polyoxyetylen axit béo, ete polyoxyetylen rượu béo, ví dụ, alkylaryl polyglycol ete, alkylsulphonat, alkyl sulphat, arylsulphonat và ngoài ra còn có các sản phẩm thủy phân của protein; các chất phân tán thích hợp là các chất không ion và/hoặc các chất ion, ví dụ từ các nhóm rượu-POE và/hoặc -POP-ete, các este axit và/hoặc POP-POE, alkyl aryl và/hoặc POP-POE ete, các sản phẩm cộng của chất béo và/hoặc POP-POE, các dẫn xuất POE- và/hoặc POP-polyol, các sản phẩm cộng POE- và/hoặc POP-sorbitan hoặc -đường, alkyl hoặc aryl sulphat, alkyl- hoặc arylsulphonat và alkyl hoặc aryl phosphat hoặc các sản phẩm cộng PO-ete tương ứng. Hơn nữa, các oligo- hoặc polyme thích hợp, ví dụ những chất có nguồn gốc từ các vinylic monome, từ axit acrylic, từ EO và/hoặc PO riêng biệt hoặc kết hợp với, ví dụ, các rượu(polyhydric) hoặc các (poly)amin. Cũng có thể sử dụng lignin và các dẫn xuất của axit sulphonic, các xenluloza được biến đổi hoặc không được biến đổi, các axit sulphonic béo và/hoặc thơm và các sản phẩm cộng của chúng với formaldehyt.

Các chất làm đặc như carboxymethylxenluloza và các polyme tự nhiên và tổng hợp dưới dạng bột, hạt hoặc nhựa mủ, như gôm arabic, rượu polyvinyl và polyvinyl axetat, cũng như, các phospholipiy tự nhiên như xephalin và lexithin và các phospholipit tổng hợp cũng có thể được sử dụng trong các dạng phối chế này. Các chất phụ gia khác có thể là các dầu khoáng hoặc dầu thực vật.

Có thể sử dụng các chất màu như thuốc nhuộm vô cơ, ví dụ, sắt oxit, titan oxit và màu xanh Phổ, và các thuốc nhuộm hữu cơ như thuốc nhuộm alizarin, thuốc nhuộm azo và thuốc nhuộm phtaloxyanin kim loại, và các chất vi dinh dưỡng như muối của sắt, mangan, bo, đồng, coban, molybden và kẽm.

Theo phương án được đặc biệt ưu tiên, chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế được chuyển hóa thành các dạng huyền phù đặc (suspensions concentrates: SC), các hạt phân tán trong nước (water dispersable granules: WG) hoặc các bột có thể thấm ướt (wetable powders: WP). Các dạng huyền phù đặc (SC) thường được tạo ra bằng cách trộn sơ bộ các bột thành phần hoạt tính trong dung dịch nước chứa chất độn lỏng và chất phân tán, sau đó là quy trình nghiền ướt trong máy nghiền hạt để tạo ra cỡ hạt nằm trong khoảng từ 1 đến 10 micron. Các hạt có thể phân tán trong nước (WG) có thể được phối chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật xử lý khác nhau, tạo ra các sản phẩm mà tái phân tán hoặc hòa tan trong nước, ví dụ, trong bình phun. Quy trình tạo hạt chính để thu được các WG cho các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế là: a) tạo hạt kiểu sàng, b) kết tụ trộn tốc độ cao, c) tạo hạt kiểu đùn, d) tạo hạt kiểu tầng sôi, e) tạo hạt kiểu phun tầng sôi, f) sấy phun, có thể bằng quy trình kết tụ gắn liền. Các bột có thể thấm ướt (WP) thường được tạo ra từ các thành phần hoạt tính rắn mà được nghiền mịn bằng máy nghiền búa hoặc máy nghiền loại đinh ghim hoặc máy micron hóa năng lượng động. Các bột chứa các chất hoạt động bề mặt khô để làm chất phân tán và thấm ướt bột và các chất mang trợ hoặc các chất độn. Các WP tốt hơn là được sử dụng trong các túi có thể hòa tan trong nước. Các túi hòa tan trong nước đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến và có thể, ví dụ, chứa rượu polyvinyl (polyvinyl alcohol: PVA) hoặc vật liệu hòa tan trong nước khác.

Chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế có thể được sử dụng cho các ứng dụng lỏng như, ví dụ, dung dịch phun lên nhiều loại bề mặt để phòng trừ các loài gây hại cho

động vật. Việc xử lý các bề mặt, ví dụ, trong hoặc ngoài tòa nhà là cần thiết để phòng trừ sự lan rộng của các bệnh mà được truyền thông qua các vật truyền (như muỗi) mà truyền các bệnh hoặc quấy rầy động vật và con người. Rất cần bảo vệ cư dân một cách hiệu quả và với khả năng tồn lưu kéo dài. Hơn nữa, các lý do về vệ sinh và cấu trúc công nghệ yêu cầu là các loài gây hại cho động vật phải được ngăn chặn không cho vào các tòa nhà, lan truyền và cư ngụ trong các tòa nhà và phá hoại gỗ hoặc các vật liệu khác.

Các ứng dụng khác bao gồm sự tích hợp hoặc phủ chế phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế vào/lên các vật liệu như viên nhỏ, hạt, bụi, sợi, phoi, chiếu ngủ, màn chống muỗi, vải, vải dệt, dải băng ten, vải len, vải nỉ, vải không dệt, rèm, vải thảm, vải nhựa, vải, gỗ, giấy, đồ đạc, hàng rào đặc biệt là hàng rào động vật, sơn, v.v. (sự tích hợp các thành phần hoạt tính vào phoi và màn chống muỗi được mô tả, ví dụ, trong WO-A-2009/121580; PCT/EP2011/0055822, WO2011/128380).

Sáng chế còn đề cập đến vật liệu mà chứa chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế. Vật liệu này tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm phoi, màn ngủ, chiếu ngủ, màn chống muỗi, vải, vải dệt, dải băng ten, vải len, vải nỉ, vải không dệt, rèm, vải thảm, vải nhựa, vải, gỗ, giấy, đồ đạc, hàng rào đặc biệt là hàng rào động vật, sơn.

Phương án được ưu tiên khác của sáng chế đề cập đến môi bả diệt rệp mà chứa chế phẩm chứa hoạt chất của sáng chế và công cụ hấp dẫn rệp. Công cụ hấp dẫn rệp đã được chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực này biết đến (xem, ví dụ, WO 2011/149899).

Cách khác, theo phương án khác của sáng chế, chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất được sử dụng để phòng trừ rệp thông qua hoạt tính diệt trứng. Nhằm mục đích này, chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất của sáng chế được áp dụng (ví dụ, được phun lên) đối với rệp và trứng của nó một cách trực tiếp (như, ví dụ, lên đệm lò xo, khung lò xo, và phần bên trong của khung giường hoặc tấm ván đầu giường, bao gồm tất cả các khe nứt và các khớp nối).

Phương án thêm nữa của sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật liệu nêu trên để phòng trừ các loài gây hại cho động vật, tốt hơn là các loài chân đốt, tốt hơn là các loài côn trùng và tốt hơn nữa là các loài muỗi và/hoặc rệp, cụ thể là các loài muỗi kháng chất

diệt côn trùng và/hoặc các loài rệp kháng chất diệt côn trùng và tốt hơn nữa là các loài muỗi và rệp mà kháng điếm đích và/hoặc kháng chuyển hóa. Phương án được ưu tiên khác đề cập đến việc sử dụng vật liệu này để phòng trừ các loài muỗi kháng chất diệt côn trùng trong đó các loài muỗi kháng chất diệt côn trùng này được chọn từ nhóm gồm *Anopheles gambiae*, tốt hơn là chủng RSPH và *Anopheles funestus*, tốt hơn là chủng FUMOS-R. Theo phương án được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật liệu này để phòng trừ các loài muỗi kháng pyrethroid và/hoặc kháng carbamat, tốt hơn là các loài muỗi *Anopheles gambiae* và/hoặc *Anopheles funestus* kháng pyrethroid và/hoặc kháng carbamat. Tốt hơn nữa là, vật liệu theo sáng chế được sử dụng để phòng trừ các loài muỗi kháng pyrethroid, tốt hơn là các loài muỗi *Anopheles gambiae* và/hoặc *Anopheles funestus* kháng pyrethroid. Phương án được ưu tiên khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng vật liệu này để phòng trừ muỗi đa kháng.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng vật liệu nêu trên để phòng trừ rệp kháng pyrethroid. Theo phương án được ưu tiên, vật liệu này được sử dụng để phòng trừ rệp kháng pyrethroid, trong đó các con rệp này có sự đột biến Valin thành Leuxin (V419L) và/hoặc Leuxin thành Isoleuxin (L925I) ở gen phân đơn vị alpha của kênh natri cảm ứng điện thế.

Hoạt tính diệt côn trùng tốt của các chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất này được minh họa bằng các ví dụ dưới đây. Trong khi các hoạt chất riêng rẽ thể hiện hoạt tính yếu thì chế phẩm phối hợp thể hiện hoạt tính mà cao hơn tổng đơn giản các hoạt tính của các hoạt chất riêng rẽ.

Tác dụng hiệp đồng của chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất luôn luôn có mặt khi hoạt tính của chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất cao hơn tổng các hoạt tính của các hoạt chất khi được áp dụng một cách riêng rẽ.

Hoạt tính được kỳ vọng đối với chế phẩm phối hợp nhất định chứa hai hoạt chất có thể được tính theo S.R. Colby, Weeds 15 (1967), 20-22 là như sau:

Nếu



X là tỷ lệ tiêu diệt, được biểu thị dưới dạng % so với đối chứng không được xử lý, khi hoạt chất A được áp dụng với tỷ suất áp dụng là  $\underline{m}$  g/ha hoặc ở nồng độ  $\underline{m}$  ppm,

Y là tỷ lệ tiêu diệt, được biểu thị dưới dạng % so với đối chứng không được xử lý, khi hoạt chất B được áp dụng với tỷ suất áp dụng là  $\underline{n}$  g/ha hoặc ở nồng độ  $\underline{n}$  ppm và

E là tỷ lệ tiêu diệt, được biểu thị dưới dạng % so với đối chứng không được xử lý, khi các hoạt chất A và B được áp dụng với tỷ suất áp dụng là  $\underline{m}$  và  $\underline{n}$  g/ha hoặc ở nồng độ  $\underline{m}$  và  $\underline{n}$  ppm,

thì

$$E = X + Y - \frac{X \cdot Y}{100}$$

Nếu tỷ lệ tiêu diệt côn trùng thực tế lớn hơn tỷ lệ được tính thì khả năng tiêu diệt của chế phẩm phối hợp là vượt trội, tức là có tác dụng hiệp đồng. Trong trường hợp này, tỷ lệ tiêu diệt quan sát được trên thực tế đã lớn hơn tỷ lệ tiêu diệt được kỳ vọng (E hoặc sau đây trong các bảng còn là % Colby kỳ vọng) được tính từ công thức nêu trên.

Nếu, trong văn cảnh của phần mô tả này, dạng vắn tắt của “tên chung” của hoạt chất được sử dụng thì dạng này bao gồm trong mỗi trường hợp, tất cả các dẫn xuất thông thường, như các este và các muối, và các chất đồng phân, cụ thể là các chất đồng phân quang học, đặc biệt là các dạng hoặc dạng có bán trên thị trường. Nếu “tên chung” dùng để chỉ este hoặc muối, thì trong mỗi trường hợp, tên chung này còn bao gồm tất cả các dẫn xuất thông thường khác, như các este và các muối khác, các axit tự do và các hợp chất trung tính, và các chất đồng phân, cụ thể là các chất đồng phân quang học, đặc biệt là các dạng hoặc dạng có bán trên thị trường. Các thuật ngữ “chế phẩm phối hợp” và “chế phẩm” được sử dụng dưới dạng các từ đồng nghĩa trên toàn bộ bản mô tả sáng chế này.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

#### 1. Thử nghiệm Anopheles kháng chuyển hóa

Dung môi: Axeton

Để sản xuất dạng bào chế thích hợp của chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất, các hoạt chất deltamethrin và clothianidin được hòa tan trong axeton (đối với nhóm đối chứng, chỉ một hoạt chất được hòa tan trong axeton). Dạng bào chế chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất (và các dạng bào chế hoạt chất) được chuyển bằng pipet lên ngói trắng men, gỗ và bê tông và, sau khi làm khô, các con muỗi trưởng thành thuộc loài *Anopheles funestus* chủng kháng chuyển hóa FUMOZ-R (Hunt et al., Med Vet Entomol. 2005 Sep; 19(3):271-5) được đặt lên ngói, gỗ và bê tông đã xử lý. Thời gian tiếp xúc là 30 phút.

1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 24 giờ sau khi tiếp xúc với bề mặt được xử lý, tỷ lệ tử vong của các con vật được thử nghiệm dưới dạng % được xác định. Ở đây, 100% có nghĩa là toàn bộ muỗi đã bị tiêu diệt; 0% có nghĩa là, không có con muỗi nào bị tiêu diệt. Ngói, gỗ và bê tông được xử lý được bảo quản trong điều kiện căng thẳng (30°C/độ ẩm tương đối 80%). Lặp lại việc đo với ngói, gỗ và bê tông được xử lý 5 tuần (Bảng 1), 11 tuần (Bảng 2) và 60 tuần (Bảng 3) sau khi xử lý bằng chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất.

Bảng 1: Deltamethrin và Clothianidin / *Anopheles funestus* / Tỷ lệ tử vong 5 tuần sau khi xử lý

	Nồng độ / mg/m <sup>2</sup>	Nồng độ mg/m <sup>2</sup>	Số giờ sau khi tiếp xúc với bề mặt được xử lý	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ
				Ngói				Gỗ				Bê tông			
Deltamethrin một mình	12,5	0	% tác dụng	17	77	97	100	10	77	80	77	70	87	100	30
	25	0	% tác dụng	7	83	100	93	30	90	93	83	90	100	100	73
Clothianidin một mình	0	100	% tác dụng	0	7	7	80	7	20	27	93	15	10	30	93
	0	200	% tác dụng	0	0	10	90	7	10	20	93	3	17	30	83
Deltamethrin và Clothianidin	12,5	100	% tác dụng	20	60	97	80	50	77	93	83	67	100	100	93
	12,5	100	Colby kỳ vọng	17	78,61	97,2	100	16,3	81,6	85,4	98,39	74,5	88,3	100	95,1
	25	100	% tác dụng	43	80	83	80	30	83	93	87	80	95	100	97
	25	100	Colby kỳ vọng	7	84,19	100	98,6	34,9	92	94,9	98,81	91,5	100	100	98,1
	12,5	200	% tác dụng	17	90	100	77	3	60	87	97	70	90	100	97
	12,5	200	Colby kỳ vọng	17	77	97,3	100	16,3	79,3	84	98,39	70,9	89,2	100	88,1
	25	200	% tác dụng	60	97	100	97	73	100	100	100	75	95	100	93
	25	200	Colby kỳ vọng	7	81	100	99,3	34,9	91	94,4	98,81	90,3	100	100	95,4

Bảng 2: Deltamethrin và Clothianidin / Anopheles funestus / Tỷ lệ tử vong 11 tuần sau khi xử lý

	Nồng độ / mg/m <sup>2</sup>	Nồng độ / mg/m <sup>2</sup>	Số giờ sau khi tiếp xúc với bề mặt được xử lý	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ
	Deltamet hrin	Clothiani din	Bề mặt	Ngói				Gỗ				Bê tông			
Deltamethrin một mình	12,5	0	% tác dụng	0	0	0	3	0	0	20	13	3	0	17	30
	25	0	% tác dụng	10	33	43	63	0	27	80	70	13	43	63	73
Clothianidin một mình	0	100	% tác dụng	7	10	13	37	0	3	33	27	23	67	73	93
	0	200	% tác dụng	7	20	43	73	13	17	17	40	3	17	47	83
Deltamethrin và Clothianidin	12,5	100	% tác dụng	13	37	40	30	10	43	50	50	67	83	93	93
	12,5	100	Colby kỳ vọng	7	10	13	38,9	0	3	46,4	36,49	25,3	67	77,6	95,1
	25	100	% tác dụng	13	47	80	87	30	57	97	87	33	77	90	97
	25	100	Colby kỳ vọng	16,3	39,7	50,4	76,7	0	29,2	86,6	78,1	33	81,2	90	98,1
	12,5	200	% tác dụng	7	50	80	83	0	30	70	53	37	70	90	97
	12,5	200	Colby kỳ vọng	7	20	43	73,8	13	17	33,6	47,8	5,91	17	56	88,1
	25	200	% tác dụng	13	67	93	100	33	73	90	90	37	93	93	93
	25	200	Colby kỳ vọng	16,3	46,4	67,5	90	13	39,4	83,4	82	15,6	52,7	80,4	95,4

Bảng 3: Deltamethrin và Clothianidin / Anopheles funestus / Tỷ lệ tử vong 60 tuần sau khi xử lý

	Nồng độ / mg/m <sup>2</sup>	Nồng độ / mg/m <sup>2</sup>	Số giờ sau khi tiếp xúc với bề mặt được xử lý	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ	1 giờ	2 giờ	4 giờ	24 giờ
	Deltamet hrin	Clothiani din	Bề mặt	Ngói				Gỗ				Bê tông			
Deltamethrin một mình	12,5	0	% tác dụng	0	0	17	30	0	0	17	43	0	0	0	13
	25	0	% tác dụng	0	7	23	53	0	10	37	43	0	0	0	23
Clothianidin một mình	0	100	% tác dụng	0	0	0	17	0	0	0	10	0	3	20	37
	0	200	% tác dụng	0	3	7	43	0	3	3	17	0	7	17	63
Deltamethrin và Clothianidin	12,5	100	% tác dụng	0	7	17	40	0	23	53	60	0	13	23	77
	12,5	100	Colby kỳ vọng	0	0	17	41,9	0	0	17	48,7	0	3	20	45,2
	25	100	% tác dụng	0	23	67	87	0	67	87	93	0	7	33	70
	25	100	Colby kỳ vọng	0	7	23	61	0	10	37	48,7	0	3	20	51,5
	12,5	200	% tác dụng	0	10	30	53	0	27	63	73	0	7	20	80
	12,5	200	Colby kỳ vọng	0	3	22,8	60,1	0	3	19,5	52,69	0	7	17	67,8
	25	200	% tác dụng	0	0	67	73	0	13	43	63	0	13	60	83
	25	200	Colby kỳ vọng	0	9,79	28,4	73,2	0	12,7	38,9	52,69	0	7	17	71,5

## 2. Hiệu suất kháng rệp (*Cimex Lectularius*, chủng *Cincinnati* (CIN-1)) của Deltamethrin và Clothianidin

Để sản xuất dạng bào chế thích hợp, Deltamethrin và Clothianidin được hòa tan trong axeton với nồng độ khác nhau. Các thử nghiệm hiệu lực được thực hiện bằng cách đặt 10 con vật thử nghiệm-rệp (*Cimex Lectularius*, chủng *Cincinnati* (CIN-1)) lên ngói tráng men và gỗ dán. Dung dịch được điều chế với nồng độ 6,25mg/m<sup>2</sup> Deltamethrin và 50mg/m<sup>2</sup> Clothianidin được phun bằng vòi phun thủy tinh lên ngói tráng men và gỗ dán. Các con rệp được đưa lên ngói tráng men và gỗ dán đã được phun này vào thời điểm 1 và 3 tuần sau khi phun. Sau thời gian tiếp xúc 30 phút, các con rệp được chuyển từ bề mặt được xử lý vào các cốc nhựa và tỷ lệ bị hạ gục của các con vật thử nghiệm được xác định 1 giờ và 24 giờ sau việc tiếp xúc. Đo được tỷ lệ bị hạ gục là nằm trong khoảng từ 93 đến 100%.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Chế phẩm chứa hoạt chất để phòng trừ vật truyền, cụ thể để phòng trừ vật truyền bệnh sốt rét và sốt xuất huyết và rệp, bao gồm deltamethrin và thứ hai là ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm các neonicotinoit với điều kiện là chế phẩm chứa hoạt chất này không chứa piperonyl butoxit, trong đó tỷ lệ giữa deltamethrin với hoạt chất khác nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:16.
2. Phương pháp phòng trừ vật truyền bao gồm bước áp dụng hoạt chất theo điểm 1 tại chỗ mong muốn phòng trừ vật truyền.
3. Phương pháp theo điểm 2 để phòng trừ vật truyền bệnh sốt rét và sốt xuất huyết.
4. Phương pháp theo điểm 2, trong đó vật truyền là muỗi.
5. Phương pháp theo điểm 2, trong đó vật truyền là muỗi kháng chất diệt côn trùng.
6. Phương pháp theo điểm 5, trong đó muỗi kháng chất diệt côn trùng là muỗi kháng điểm đích và/hoặc kháng chuyển hóa.
7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó muỗi kháng điểm đích và/hoặc kháng chuyển hóa là muỗi kháng pyrethroid và/hoặc kháng carbamat.
8. Phương pháp theo điểm 6, trong đó vật truyền là muỗi đa kháng.
9. Phương pháp theo điểm 5, trong đó muỗi kháng chất diệt côn trùng là muỗi kháng chuyển hóa được chọn từ nhóm bao gồm *Anopheles funestus*, tùy ý là chủng FUMOZ-R.
10. Phương pháp theo điểm 2 để phòng trừ rệp kháng điểm đích và/hoặc kháng chuyển hóa.
11. Phương pháp theo điểm 10, trong đó rệp này là rệp kháng pyrethroid.
12. Phương pháp theo điểm 2, trong đó chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất được áp dụng lên bề mặt chỉ một lần trong thời gian ít nhất là 11 tuần.

13. Phương pháp theo điểm 12, trong đó chế phẩm phối hợp chứa hoạt chất được áp dụng lên bề mặt này có tác dụng hiệp đồng sau thời gian ít nhất là 11 tuần mà không cần áp dụng chế phẩm chứa hoạt chất bổ sung lên chính bề mặt đó.
14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó bề mặt này là bề mặt xốp và/hoặc kiềm.
15. Chế phẩm chứa hoạt chất theo điểm 1, trong đó hoạt chất khác gồm clothianidin.
16. Chế phẩm theo điểm 15, trong đó chế phẩm này có tác dụng hiệp đồng.
17. Chế phẩm chứa hoạt chất để phòng trừ muỗi kháng chất diệt côn trùng và/hoặc rệp kháng chất diệt côn trùng bao gồm deltamethrin và thứ hai là ít nhất một hoạt chất khác được chọn từ nhóm bao gồm các neonicotinoit với điều kiện là chế phẩm chứa hoạt chất này không chứa piperonyl butoxit, trong đó tỷ lệ giữa deltamethrin với hoạt chất khác nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:16.
18. Thuốc phun tồn lưu trong nhà chứa tổ hợp có tác dụng hiệp đồng của deltamethrin và clothianidin, trong đó tỷ lệ giữa deltamethrin với hoạt chất khác nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:16, với điều kiện là thuốc phun này không chứa piperonyl butoxit.
19. Thuốc phun theo điểm 18, trong đó thuốc phun có tác dụng hiệp đồng mạnh hơn sau thời gian 11 tuần hoặc lâu hơn sau khi được áp dụng lên bề mặt.
20. Thuốc phun theo điểm 18, trong đó tỷ lệ này nằm trong khoảng từ 1:4 đến 1:10.