

Аспекты производства и контроля микрокапсулированных инсектицидных композиций. Часть III. Моделирование препаративных форм на основе тиаметоксама для борьбы с мультрезистентными культурами

Носикова Л.А.^{1,2}, Кочетов А.Н.^{1,2}, Львовский А.И.¹,
kochchem@mail.ru

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова), 119571, Россия, Москва, пр. Вернадского, 86

²ФГБУН Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина (ИФХЭ) РАН, 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр., 31

Рассмотрены возможности создания рецептур микрокапсулированных препаратов на основе нескольких действующих веществ, способных преодолевать резистентность к одному/нескольким действующим веществам разных классов. Осуществлен скрининг композиций на основе инсектицида неоникотиноидного ряда – тиаметоксама. Дополнительными ингредиентами служили инсектициды представителей фенилпиразолоновой группы (фипронила) и пиретроидного ряда (альфа-циперметрин), а также синергиста (пиперонилбутутоксид). Предложенные рецептуры были проверены методами биоконтроля на остаточное действие. Аналитическое определение рассмотренных композиций осуществлялось методом ОФ ВЭЖХ. При конструировании микрокапсул модельных композиций в качестве капсулообразователей были использованы животные липиды (суммарные яичные липиды). На модельных растворах четырех производных установлены границы осуществления группового определения и предел количественного определения субстанций.

Ключевые слова: микрокапсулированные средства, инсектицидные субстанции, определение содержания, пест-контроль, действующее вещество, пиретроиды, фосфорорганические производные, неоникотиноиды, фенилпиразолон, ОФ ВЭЖХ, тиаметоксам, фипронил, альфа-циперметрин, пиперонилбутутоксид.

ВВЕДЕНИЕ

Усиливающаяся резистентность насекомых к ксенобиотикам заставляет использовать для борьбы с ними новые классы органических производных [1]. Однако не всегда пути и механизм воздействия новых субстанций позволяют максимально задействовать потенциал действующего вещества. Может получиться так, что субстанция максимально активна только при попадании в организм насекомых через пищевую приманку, но не может выдержать конкуренцию с другими производными при контактном воздействии.

Другими лимитирующими факторами могут служить физико-химические особенности самой субстанции. Например, невысокая растворимость может привести к созданию только низкоконтцентрированных препаративных форм в виде концентратов эмульсий, которые могут за

счет низкой активности проиграть конкуренцию аналогам или же приведут к получению высококонцентрированных препаративных форм только в виде суспензионных концентратов со своими особенностями применения конечными потребителями. К другим особенностям субстанций можно отнести устойчивость к гидролизу, светочувствительность, склонность к окислению и возможное влияние компонентов рецептуры.

Наиболее перспективной препаративной формой применения инсектицидных препаратов является микрокапсулированная форма [2, 3], обладающая целым рядом преимуществ, главными из которых является длительное остаточное действие и защита субстанций от неблагоприятных воздействий внешней среды.

Ранее было показано, что одновременное использование сразу нескольких субстанций разных групп инсектицидов может привести к

синергетическому эффекту воздействия на членистоногих насекомых [4]. К возможному синергетическому эффекту при одновременном использовании нескольких действующих веществ добавляется и возможность преодоления резистентности в случае использования против популяций устойчивых к определенной группе инсектицидов.

В настоящей статье показана возможность использования неоникотиноидов (на примере тиаметоксама) в смесях с производными других групп инсектицидов (фенилпиразолонов и пиретроидов) для получения микрокапсулированных инсектицидных композиций (МИК) на примере модельных рецептур.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проведения исследований использовали технические субстанции тиаметоксам (CAS Number [153719-23-4]), фипронил (CAS Number [120068-37-3]), пиперонилбутоксид (CAS Number [51-03-6]) и альфа-циперметрин (CAS Number [67375-30-8]) с паспортным содержанием действующих веществ более 97%.

Использовали следующие реагенты и растворители: изопропанол (х. ч., ГОСТ 18300-87), уксусная кислота (х. ч., ГОСТ 61-75), вода дистиллированная (ГОСТ 6709-72), ацетонитрил (для ВЭЖХ, J.T.BAIKER® BAKER ANALYZEDTM, Голландия) использовались без предварительной очистки.

Проведение ВЭЖХ в сочетании с УФ-детектированием осуществляли на хроматографическом комплексе Gilson (УФ-детектор модели 155/156) (Гилсон С.А.С., Villiersle-Bel, Франция), оснащенный насосом Altex модели 110А, инжектором Rheodyne с объемом петли 20 мкл. Использовали колонку из нержавеющей стали: (4,6×150 мм), заполненную Reprosil ODSA, зернением 5 мкм («Элсико», Россия). Подвижная фаза предварительно дегазировалась при помощи ультразвуковой установки. Элюирование осуществлялось в изократическом режиме при комнатной температуре (22±2 °С) скорость потока при элюировании 0,5 мл/мин, подвижная фаза CH₃CN : H₂O : CH₃COOH (70 : 30 : 1). Детектирование осуществляли при 280 нм. Запись хроматограмм проводили с помощью программы «Мультихром» (Ampersand Ltd. версия 1.52i, Россия).

В процессе работы готовили премиксы анализируемых субстанций в изопропанол с концентрациями 1 мг/мл. Смешением премиксов

в равном объеме был получен раствор с концентрациями субстанций 0,25 мг/мл. Полученный раствор стабилен при хранении в холодильнике (Т = 2÷6 °С) 6 месяцев для аналитического определения методом ОФ ВЭЖХ с широким охватом полярностей подвижной фазы. Растворы с более низкими концентрациями для построения градуировочной зависимости готовили непосредственно перед использованием.

Спектрофотометрирование образцов осуществляли на спектрофотометре СФ-46 («ЛОМО», СССР) в области 230–340 нм в кварцевых кюветках с длиной поглощающего слоя 1 см (шаг съемки – 5 нм), используя в качестве раствора сравнения изопропиловый спирт.

Модельные МИК получали по описанной ранее процедуре, используя растворы в изопропиловом спирте навесок соответствующих субстанций при нагревании до 40 °С [5].

Математическая модель для расчета размеров частиц основана на предположении, что измеряемые частицы имеют сферическую форму. Дальнейшие измерения проводили методом лазерной дифракции на лазерном анализаторе размеров частиц Beckman-Coulter LS 13320 MW. Измерения проведены при следующих параметрах работы лазерного анализатора: дисперсионная среда – вода; затемнение по лазерному лучу 12±3%; скорость перемешивания 50%; количество последовательных прогонов с одной пробой – 5; применение PIDS-технологии (рассеяние поляризованного света); продолжительность одного измерения – 90 секунд; без проведения предварительной подготовки пробы; способ ввода пробы в измерительную ячейку анализатора – по каплям из пластиковой пипетки Пастера объемом 5 см³. Затемнение по лазерному лучу определяется концентрацией образца в измерительной ячейке анализатора. Подходящий объем пробы определяли экспериментально в соответствии с рекомендациями [3, 6–8].

Пробоподготовка МИК перед проведением аналитического определения осуществлялась посредством приготовления раствора средства, чередованием стадий экстракционного извлечения при помощи магнитной мешалки и ультразвуковой обработки на установке «Кристалл-2,5» (ОАО «ОКБ Кристалл», Россия), после чего экстракты фильтровались через бумажный фильтр и подвергались хроматографическому определению. Ранее схема проведения пробоподготовки и условия хроматографирования подробно рассматривались [5, 9].

Биоконтроль осуществлялся на чувствительной к инсектицидам лабораторной культуре рыжих тараканов (*Blattella germanica* L.), воспроизводимой в условиях инсектария более 20 лет без воздействия инсектицидных веществ. Для опыта были использованы взрослые самцы и самки рыжих тараканов, взятые в равных количествах, в двух повторностях, по 10 экземпляров в каждой повторности (по 5 самцов и 5 самок соответственно). Контроль за состоянием насекомых и учет их гибели проводили через 24 часа после контакта с обработанной поверхностью. Фиксировалось остаточное действие на впитывающей поверхности (фанера) через сутки после подсадки на обработанную 1%-м раствором МИК поверхность [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Предварительно были определены спектральные характеристики технических субстанций в ультрафиолетовой области (рис. 1). Анализ спектров поглощения в области 230–340 нм позволяет рекомендовать общую длину волны детектирования – 280 нм на стадии идентификации субстанций при хроматографическом определении. Данная длина волны является универсальной для использования широкого круга инсектицидных объектов с использованием спектрофотометрического детектора [11, 12].

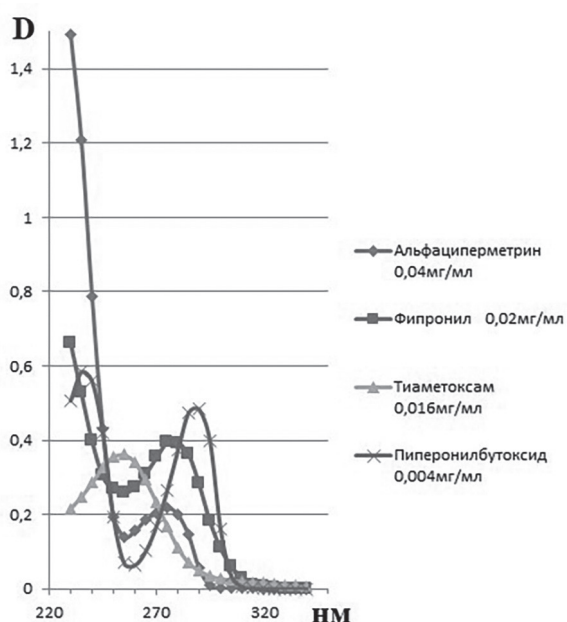


Рис. 1. Спектры поглощения изопропанольных растворов технических субстанций в области 230–340 нм

Однако, при использовании диодноматричного типа детектирования для увеличения чувствительности определения субстанций их идентификацию лучше проводить при 290 нм (пиперонилбутоксид), 277 нм (альфациперметрин), 255 нм (тиаметоксам) и 275 нм (фипронил). Альтернативно, не используя диодноматричного детектора, можно повторять хроматографирование при различных длинах волн или использовать программирование работы детектора по переключению в процессе определения длин волн детектирования [13]. В работе мы использовали простейший спектрофотометрический детектор, но, опираясь на спектральные характеристики, можно оценить минимальные значения концентраций, которые могут быть определены в пробах с использованием диодноматричного детектора. Минимальные концентрации могут быть оценены введением поправки, учитывающей спектральные характеристики субстанции при 280 нм и длине волны, соответствующей максимуму поглощения. Значение понижающего коэффициента будет составлять примерно 30% (пиперонилбутоксид), 2% (альфациперметрин), 210% (тиаметоксам) и менее 1% (фипронил).

Стартовые условия гармонизованного хроматографического анализа [11, 12] сразу четырех субстанций одновременно показали удовлетворительные результаты, обеспечив необходимое разделение. Диапазон линейности [13] определялся для растворов со стартовыми концентрациями субстанций в 1 мг/мл и смешанного раствора с концентрациями каждой субстанции по 0,25 мг/мл разбавленного в 5, 25, 62,5, 125, 250 и 500 раз. Градуировочные характеристики приведены на рис. 2, при этом диапазон определяемых концентраций составил (длина волны детектирования 280 нм) 0,0005–1 мг/мл для пиперонилбутоксида и фипронила а также 0,004–1 мг/мл для альфациперметрина и тиаметоксама. Зафиксированные нами пределы обнаружения в целом подтверждают ранее приведенные значения для фипронила [14] и циперметрина [15], полученные на спектрофотометрическом детекторе предыдущего поколения. Учитывая установленные спектральные характеристики, следует ожидать минимальные определяемые концентрации субстанций на уровне 0,00035 мг/мл для пиперонилбутоксида (290 нм), 0,00392 мг/мл для альфациперметрина (277 нм), 0,0019 мг/мл для тиаметоксама (255 нм) и 0,000495 мг/мл для фипронила (275 нм). Таким образом, можно утверждать, что начало

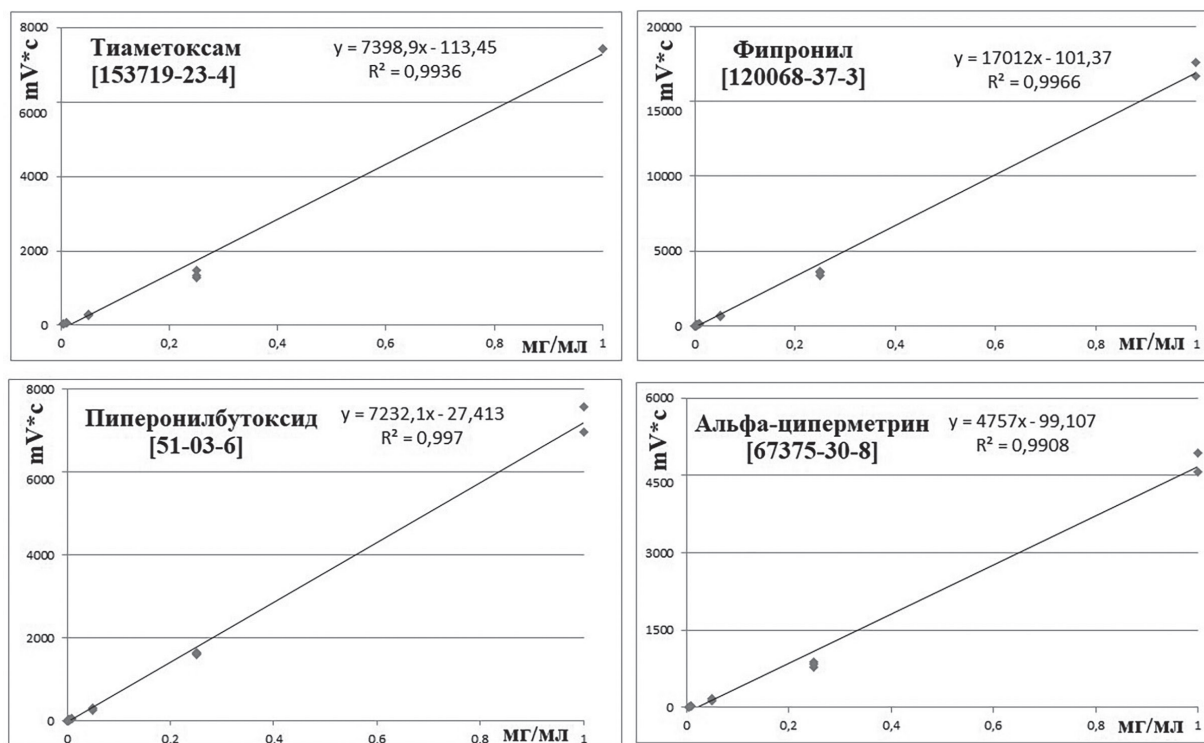


Рис. 2. Калибровочные кривые стандартных растворов субстанций (их CAS Number) в изопропанол

внедрения аналитического варианта определения [12, 13] всех четырех субстанций в спиртовых растворах (диапазон линейности и предел обнаружения) осуществлено.

Выбор растворителя для проведения процедуры пробоподготовки в модельных МИК обусловлен совокупностью факторов, ранее установленных для большого числа реально производимых и модельных МИК [5, 9, 11, 12], и в окончательной редакции пробоподготовки включает в себя простейшую гомогенизацию навески (готовится 0,5–2%-й раствор) в изопропиловом/этиловом спирте с обработкой получаемого раствора ультразвуком. Хроматограммы некоторых МИК и стандартных растворов приведены на рис. 3. Компоненты строительных блоков микрокапсул визуально не оказывают значительного влияния на разделение компонентов и их детектирование, что ранее уже отмечалось [5, 9, 11, 12].

Определение концентрации субстанций в составе МИК, осуществленное методом ОФ ВЭЖХ, показало лишь незначительные отклонения содержания от заложенных в процессе приготовления МИК (хроматограмма самой высокоактивной композиции приведена на рис. 3С)

Распределение частиц по размерам для исследованных МИК представлено на рис. 4. Ма-

тематическая обработка экспериментальных значений была осуществлена параллельно по двум моделям, входящим в программное обеспечение анализатора размера частиц, – модель «жир» и модель Фраунгофера (последняя модель менее предпочтительна), числовые характеристики фракционного состава [3] для каждого образца представлены в табл. 1. Полученные данные подтверждают, что во всех случаях действительно образуются микрокапсулированные препаративные формы. Вместе с тем наиболее эффективная форма МИК 4, как видно из рис. 4, имеет в своем составе и достаточно крупные частицы в отличие от более однородной по объемному распределению формы МИК 5, однако общее содержание действующих веществ в данной форме максимально (11,3% против 7,4%).

Большое суммарное содержание действующих веществ (свыше 10%) приводит к появлению частиц большего размера, что наблюдается для композиций МИК 3 и МИК 4 (12,7% и 11,3% соответственно). Возможно, при этом происходит «слипание» частиц более мелких фракций или микрокапсулы разного размера образуются с определенным действующим веществом. Например, фракция около 20 мкм встречается для МИК 2, 3 и 4, в составе рецептур которых

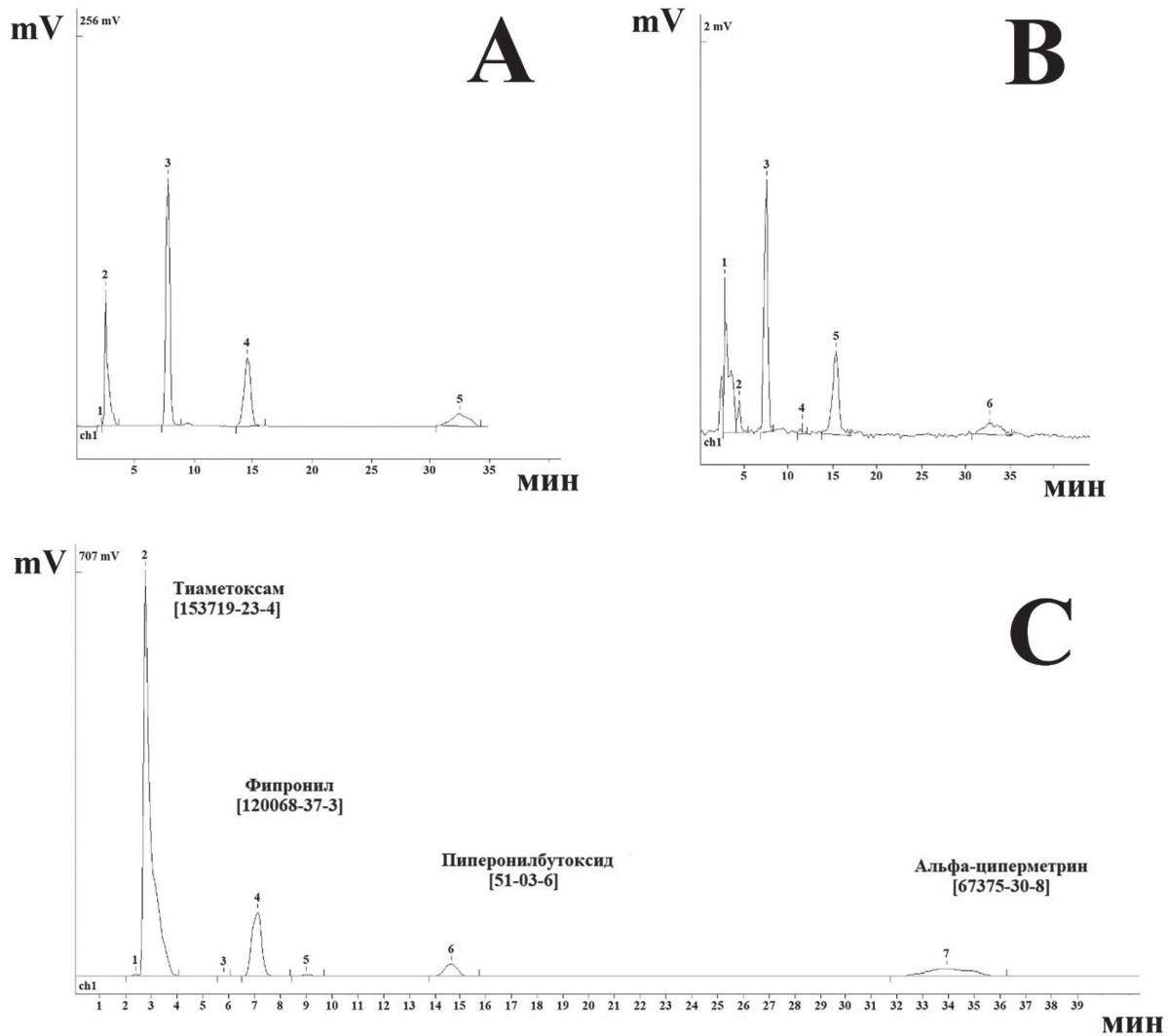


Рис. 3. Хроматограммы стандартных растворов и МИК 4:
А – стандартный раствор смеси тиаметоксама, фипронила, пиперонилбутоксида и альфа-циперметрина по 0,25 мг/мл каждого компонента в изопропаноле
В – стандартный раствор смеси тиаметоксама, фипронила, пиперонилбутоксида и альфа-циперметрина по 0,004 мг/мл каждого компонента в изопропаноле (раствор смеси в А, разбавленный в 62,5 раз)
С – 2,0%-й раствор МИК 4 в изопропаноле

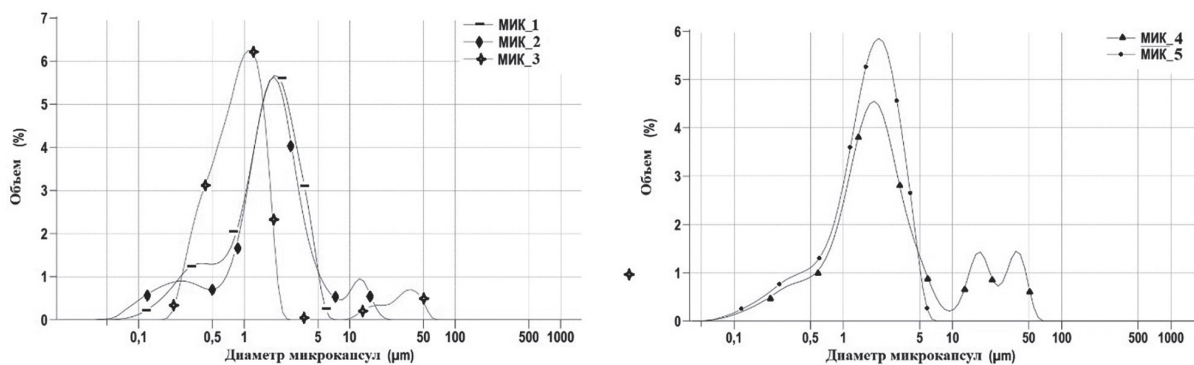


Рис. 4. Объемное распределение частиц МИК 1-5

Таблица № 1. Состав МИК по данным ОФ ВЭЖХ, остаточное действие через 30 суток и примерный объем фракций по размерам частиц

Композиция Состав	Эффектив- ность* через 30 суток	Приблизительный объем фракций МИК,%[3]			
		<0,6 мкм	0,6-6 мкм	6–10 мкм	>10 мкм
МИК 1 Т _{иам} ¹ – 5,15% Ф _{ипр} ² – 0,04% α _{цип} ³ – 1,86%	0%	16,8	83,1	0,1	
МИК 2 Т _{иам} – 1,49% Ф _{ипр} – 0,11% α _{цип} – 1,61%	0%	16,0	71,4	7,8	4,8
МИК 3 Т _{иам} – 9,6% Ф _{ипр} – 0,81% α _{цип} – 1,86% ППБ ⁴ – 0,46%	78%	26,6	66,1		7,3
МИК 4 Т _{иам} – 7,5% Ф _{ипр} – 1,2% α _{цип} – 1,90% ППБ – 0,70%	100%	11,3	67,5	3,3	17,9
МИК 5 Т _{иам} – 4,6% Ф _{ипр} – 0,55% α _{цип} – 1,71% ППБ – 0,53%	5%	13,8	86,7	0,1	

* – эффективность МИК (1%-й раствор), норма расхода 100 мл/м² (фанера) на лабораторных тараканах. Подсадка на 15 мин на обрабатываемую поверхность и контроль гибели через 24 ч.

Т_{иам}¹ – тиаметоксам; Ф_{ипр}² – фипронил; α_{цип}³ – альфа-циперметрин; ППБ⁴ – пиперонилбутоксид

наблюдается высокое содержание альфациперметрина, однако такие частицы не обнаруживаются в МИК 5, где альфациперметрин также содержится в значительном количестве. В то же время «крупные» фракции частиц отсутствуют в композициях, где содержание тиаметоксама менее 5% (МИК 1 и МИК 5). С другой стороны, фракция «мелких» частиц в значительном количестве встречается в МИК 1 и 2, в которых отсутствует пиперонилбутоксид и суммарное содержание действующих веществ менее 7%. Детальное изучение влияния различных факторов на образование микрокапсул разного размера требует отдельного исследования.

В настоящей работе мы попытались подобрать к тиаметоксаму такие субстанции, которые были бы способны значительно усилить

инсектицидное действие и дать возможность получить синергетический эффект от воздействия инсектицидов различных групп и синергиста. При рассмотрении эффективности полученных МИК следует отметить, что высокая концентрация тиаметоксама в рецептурах ожидаемо не приводила к значительной эффективности композиций без значительной концентрации других инсектицидов. Это обстоятельство подтверждает не столь высокую эффективность тиаметоксама в отношении тараканов [16–18]. С другой стороны, при создании многокомпонентных композиций сложно руководствоваться только теоретическим определением соотношения субстанций в рецептуре, хотя подобный подход оказывается безусловно полезен в качестве начального приближения [19]. Синергизм совсем не вписыва-

ется в аддитивные схемы, что приводит к тому, что теоретически предсказанные соотношения между компонентами (например предложенное в работе соотношение хлорпирифос : циперметрин 1:17 [19]) не подтверждается экспериментально [4].

Механизм действия тиаметоксама как типичного представителя неоникотиноидов [20, 21] определяет его относительно низкую эффективность не только против тараканов, но и других насекомых [22–32].

Не последнюю роль в эффективности субстанции может играть и используемая препаративная форма, поскольку эффективность при топикальном нанесении полярного растворителя и смеси полярного и неполярного растворителей неодинакова [24], более активны неоникотиноиды именно менее полярной композиции. Поскольку МИК на основе яичных липидов демонстрирует скорее «липофильность», то именно такая препаративная форма теоретически должна демонстрировать максимальный потенциал при контактном воздействии на насекомое.

Эффективность рассмотренных МИК (табл. 1) ожидаемо демонстрирует хорошее остаточное действие только для композиции с не самым высоким содержанием тиаметоксама, но максимальным содержанием других действующих веществ и синергиста (МИК 4). Синергизма при относительно низкой концентрации других субстанций, помимо тиаметоксама, не выявлено. Можно было приготовить МИК с высоким содержанием и тиаметоксама и вспомогательных компонентов, что гарантированно привело бы к еще большей эффективности (остаточному действию), однако это, возможно, привело бы к

существенному снижению устойчивости самой МИК с возможным расслаиванием в течение достаточно непродолжительного времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе рассмотрена возможность включения в МИК тиаметоксама совместно со вспомогательными субстанциями: фипронилом, альфа-циперметрином и синергистом пиперонилбутуоксидом. Максимальную эффективность продемонстрировали образцы с максимальным содержанием вспомогательных субстанций (МИК 3 и 4). Для этих же образцов наблюдается образование фракций крупных частиц (более 10 мкм) при сохранении стабильности рецептур. Две из рассмотренных МИК обладают остаточным действием более 70% через месяц на впитывающей поверхности. Показана возможность совместного определения всех четырех субстанций в модельных растворах и приготовленных МИК, при этом строительные компоненты микрокапсул (яичные липиды) не оказывают заметного влияния на параметры разделения в предложенных условиях хроматографирования. Указаны условия оптимального проведения хроматографического определения, установлены экспериментальные и предсказаны минимально возможные концентрации субстанций в рамках гармонизованного подхода. Использование именно смесевых МИК на основе сразу нескольких представителей разных классов инсектицидных субстанций с различным механизмом воздействия на организм насекомого приведет к преодолению резистентности в отношении определенного действующего вещества.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ REFERENCES

1. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Возможности установления изомерного состава действующих веществ в инсектицидных композициях // Дезинфекционное дело. 2016. № 1. С. 44–56. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. The possibility of establishing isomeric composition of active substances in insecticide compositions // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2016 (1): 44–56.] [In Russian].

2. Шестаков К.А., Кочетов А.Н., Войчишина Д.В. Современные микрокапсулированные инсектицидные средства «Микроцин+» и «Микрофос+»: основные характеристики и опыт применения // Дезинфекционное дело. 2009. № 2. С. 58–59. [Shestakov K.A., Kochetov A.N., Vojchishina D.V. Modern microencapsulated insecticidal agents «Microcyn+» and «Microfos+»: main features and application experience // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2009 (2): 58–59] [In Russian].

3. Львовский А.И., Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Аспекты производства и контроля микрокапсулированных инсектицидных композиций. I. Определение размера частиц // Пест-менеджмент. 2019. № 4. С. 34–41. [Lvovsky A.I., Nosikova L.A., Kochetov A.N. Aspects of production and control of microcapsulated insecticide compositions. I. Determination of particle size // Pest management (ISSN 2076-8462). 2019 (4): 34–41.] [In Russian].
4. Шестаков К.А., Расницын С.П. Эффективность композиции циперметрина и хлорпирифоса, микрокапсулированных в липосомы, против рыжих тараканов // Дезинфекционное дело. 2005. № 4. С. 51–52. [Shestakov K.A., Rasnitsyn S.P. Efficiency of the composition of cypermethrin and chlorpyrifos microencapsulated in liposomes against red cockroaches // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2005 (4): 51–52.] [In Russian].
5. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Возможности определения лямбдацигалотрина в микрокапсулированных инсектицидных композициях // Тонкие химические технологии. 2016. Т. 1. № 1. С. 45–52. [Novikova L.A., Kochetov A.N. Possibility of determination of lambda-cyhalothrin in a microencapsulated insecticidal compositions // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2016 11(1): 45–52.] [In Russian].
6. Pagano A. P. E., Khalid N., Kobayashi I., Nakajima M., Neves M. A., Bastos E. L. Microencapsulation of betanin in monodisperse W/O/W emulsions // Food Research International. 2018. V. 109. P. 489–496. doi:10.1016/j.foodres.2018.04.053.
7. Li C., Tan J., Gu J., Qiao L., Zhang B., Zhang Q. Rapid and efficient synthesis of isocyanate microcapsules via thiolene photopolymerization in Pickering emulsion and its application in selfhealing coating // Composites Science and Technology. 2016. V. 123. P. 250–258. doi:10.1016/j.compscitech.2016.01.001.
8. LS 13 320 Laser Diffraction Particle Size Analyzer Instrument Manual © 2003 Beckman Coulter, Inc. 11800 SW 147th Ave. Miami, FL 33196
9. Носикова Л.А., Кочетов А.Н., Матвеев А.А. Методические подходы к определению инсектицидных субстанций в микрокапсулированных композициях // Пест-менеджмент. 2018. № 3. С. 31–39. [Nosikova L.A., Kochetov A.N., Matveev A.A. Methodical approaches to determination of insecticidal substances in microencapsulated compositions // Pest management (ISSN 2076-8462). 2018 (3): 31–39.] [In Russian].
10. Р 4.2.3676-20 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности, Москва (2020), сс. 220–294. [Р 4.2.3676-20 Methods of laboratory research and testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety, 2020, pp. 220–294.] [In Russian].
11. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Гармонизация определения инсектицидных субстанций для целей контроля производства и мониторинга готовых композиций. I. Постановка аналитической задачи // Пест-менеджмент. 2022. № 1. С. 29–40. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Harmonization of the definition of insecticidal substances for the purposes of production control and monitoring of finished compositions. I. Formulation of the analytical problem // Pest management (ISSN 2076-8462). 2022 (1): 29–40. doi: 10.25732/PM.2022.121.1.004.] [In Russian].
12. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Аспекты производства и контроля микрокапсулированных инсектицидных композиций. II. Аналитическое определение инсектицидных субстанций хроматографическими методами // Пест-менеджмент. 2020. № 4. С. 26–37. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Aspects of production and control of microcapsulated insecticide compositions. II. Analytical determination of insecticidal substances by chromatographic methods // Pest management (ISSN 2076-8462). 2020 (4): 26–37. doi: 10.25732/PM.2020.116.4.004.] [In Russian].
13. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Гармонизация определения инсектицидных субстанций для целей контроля производства и мониторинга готовых композиций. II. Разработка метода определения и его внедрение // Пест-менеджмент. 2022. № 3. С. 24–36. [Nosikova L.A., Kochetov A.N. Harmonization of the definition of insecticidal substances for the purposes of production control and monitoring of finished compositions. II. Development of the method of determination and its implementation // Pest management (ISSN 2076-8462). 2022 (3): 24–36. doi: 10.25732/PM.2022.123.3.005.] [In Russian].
14. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Анализ инсектицидных гелей, содержащих фипронил, методом обращенно-фазовой ВЭЖХ // Тонкие химические технологии. 2018. Т. 13. № 2. С. 72–80. [Novikova L.A., Kochetov A.N. Analysis of insecticidal gels containing fipronil by reversephase HPLC // Fine chemical technology (ISSN 2410-6593). 2018 13(2): 72–80.] [In Russian].
15. Носикова Л.А., Кочетов А.Н. Установление изомерного состава инсектицидной субстанции циперметрин методом обращенно-фазовой ВЭЖХ // Тонкие химические технологии. 2017. Т. 12. № 1. С. 76–82. [Novikova L.A., Kochetov A.N. Determination of the isomeric composition of the insecticidal substance cypermethrin by reversephase HPLC // Fine chemical

technology (ISSN 2410-6593). 2017 12(1): 76–82.] [In Russian].

16. Костина М.Н., Мальцева М.М., Лопатина Ю.В., Новикова Э.А., Акулин М.М. Имидаклоприд – новая субстанция для разработки инсектицидных препаратов в России // Дезинфекционное дело. 2004. № 3. С. 50–53. [Kostina M.N., Maltseva M.M., Lopatina Yu.V., Novikova E.A., Akulin M.M. Imidacloprid as a new substance for insecticide development in Russia // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2004 (3): 50–53.] [In Russian].

17. Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Баканова Е.И., Алексеев М.А., Ибрагимхалилова И.В. Чувствительность лабораторной расы рыжих тараканов *Blattella germanica* (L.) к инсектицидам // Дезинфекционное дело. 2005. № 3. С. 58–62. [Roslavtseva S.A., Eremina O.Yu., Bakanova E.I., Alekseev M.A., Ibragimkhalilova I.V. Sensitivity of the laboratory race of cockroaches *Blattella germanica* (L.) to insecticides // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2005 (3): 58–62.] [In Russian].

18. Еремина О.Ю., Олифер В.В., Ибрагимхалилова И.В. Исследование резистентности рыжих тараканов к неоникотиноидам // Дезинфекционное дело. 2017. № 2. С. 42–49. [Eremina O.Yu., Olifer V.V., Ibragimkhalilova I.V. Investigation of the resistance of cockroaches to neonicotinoids // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2017 (2): 42–49.] [In Russian].

19. Еремина О.Ю., Олифер В.В. Образование количественных соотношений действующих веществ при создании двухкомпонентных инсектицидных средств для преодоления резистентности насекомых // Дезинфекционное дело. 2020. № 2. С. 34–43. [Eremina O.Yu., Olifer V.V. Formation of quantitative ratios of active substances in the creation of two-component insecticidal agents to overcome insect resistance // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2020 (2): 34–43. doi: 10.35411/2076-457X-2020-2-34-43] [In Russian].

20. Грязнов А.И. Инсектициды, применяемые в медицинской дезинсекции, и молекулярно-клеточный механизм их действия // Пест-менеджмент. 1998. № 4. С. 29–31. [Gryaznov A.I. Insecticides used in medical disinsection and the molecular and cellular mechanism of their action // Pest management (ISSN 2076-8462). 1998 (4): 29–31.] [In Russian].

21. Рославцева С.А. Механизмы действия инсектоакарицидов. Сообщение 2. Пиретроиды, семикарбазоны, оксидиазины, неоникотиноиды, спиносины, антагонисты никотинацетилхолиновых рецепторов, модуляторы метаболических процессов, пирролы, ингибиторы биосинтеза липидов, ингибиторы митохондриального транспорта электронов,

микробиологические препараты, регуляторы гормонального статуса насекомых // Пест-менеджмент. 2013. № 4. С. 47–53. [Roslavtseva S.A. Mechanisms of action of insecticides. Message 2. Pyrethroids, semicarbazones, oxidiazines, neonicotinoids, spinosins, nicotineacetylcholine receptor antagonists, modulators of metabolic processes, pyrroles, inhibitors of lipid biosynthesis, inhibitors of mitochondrial electron transport, microbiological preparations, regulators of hormonal status of insects // Pest management (ISSN 2076-8462). 2013 (4): 47–53.] [In Russian].

22. Рославцева С.А. Резистентность синантропных клопов к инсектицидам // Пест-менеджмент. 2006. № 4. С. 14–16. [Roslavtseva S.A. Resistance of synanthropic bedbugs to insecticides // Pest management (ISSN 2076-8462). 2006 (4): 14–16.] [In Russian].

23. Рославцева С.А., Баканова Е.И., Алексеев М.А. Чувствительность лабораторных культур комнатных мух *Musca domestica* L. к инсектицидам // Дезинфекционное дело. 2007. № 2. С. 42–47. [Roslavtseva S.A., Eremina O.Yu., Ibragimkhalilova I.V., Bakanova E.I., Alekseev M.A. Sensitivity of laboratory cultures of houseflies *Musca domestica* L. insecticides // Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2007 (2): 42–47.] [In Russian].

24. Ибрагимхалилова И.В., Еремина О.Ю. Сравнение контактного и кишечного действия неоникотиноидов для комнатных мух *Musca domestica* L. // Пест-менеджмент. 2007. № 2. С. 18–21. [Ibragimkhalilova I.V., Eremina O.Yu. Comparison of the contact and intestinal effects of neonicotinoids for houseflies *Musca domestica* L. // Pest management (ISSN 2076-8462). 2007 (2): 18–21.] [In Russian].

25. Рославцева С.А. Формирование резистентности к инсектицидам популяции блох // Пест-менеджмент. 2010. № 4. С. 22–26. [Roslavtseva S.A. Formation of insecticide resistance in flea populations // Pest management (ISSN 2076-8462). 2010 (4): 22–26.] [In Russian].

26. Ибрагимхалилова И.В. Активность неоникотиноидов по отношению к насекомым отряда двукрылых (Diptera) (Обзор литературы) // Прикладная энтомология. 2010. Т. 1. № 2. С. 46–51. [Ibragimkhalilova I.V. Activity of neonicotinoids in relation to insects of the order Diptera (Literature review) // Applied Entomology (ISSN 2079-4428). 2010 1(2): 46–51.] [In Russian].

27. Рославцева С.А., Алексеев М.А., Кривонов К.С. Резистентность к инсектицидам в популяциях постельных клопов из разных стран в период 2001–2014 г // Пест-менеджмент. 2014. № 4. С. 27–34. [Roslavtseva S.A., Alekseev M.A., Krivonos K.S.

Insecticide resistance in bed bug populations from different countries in the period 2001-2014 // *Pest management* (ISSN 2076-8462). 2014 (4): 27–34.] [In Russian].

28. Шестопалов Н.В., Алексеев М.А., Рославцева С.А., Еремина О.Ю., Кривонос К.С., Царенко В.А., Осипова Н.З. Резистентность популяций постельных клопов к инсектицидам и меры ее преодоления (Информационное письмо) // *Пест-менеджмент*. 2015. № 1. С. 34–36. [Shestopalov N.V., Alekseev M.A., Roslavitseva S.A., Eremina O.Yu., Krivonos K.S., Tsarenko V.A., Osipova N.Z. Resistance of bed bug populations to insecticides and measures to overcome it (Information letter) // *Pest management* (ISSN 2076-8462). 2015 (1): 34–36.] [In Russian].

29. Рославцева С.А., Олифер В.В. Актуализация методов определения чувствительности к инсектицидам блох *Xenopsylla cheopis* Rothschild, 1903 (Siphonaptera, Pulicidae) // *Дезинфекционное дело*. 2019. № 1. С. 12–19. [Roslavitseva S.A., Olifer V.V. Actualization of methods for determining sensitivity to insecticides of fleas *Xenopsylla cheopis* Rothschild, 1903 (Siphonaptera, Pulicidae) //

Disinfection affairs (ISSN 2076-457X). 2019 (1): 12–19.] [In Russian].

30. Кривонос К.С. Мониторинг резистентности к инсектицидам популяций постельных клопов России // *Дезинфекционное дело*. 2019. № 2. С. 51–63. [Krivonos K.S. Monitoring of insecticide resistance of bed bug populations in Russia // *Disinfection affairs* (ISSN 2076-457X). 2019 (2): 51–63. doi: 10.35411/2076-457X-2019-2-51-63] [In Russian].

31. Олифер В.В., Еремина О.Ю., Давлианидзе Т.А. Инсектицидные приманки для борьбы с синантропными мухами // *Дезинфекционное дело*. 2020. № 3. С. 42–48. [Olifer V.V., Eremina O.Yu., Davlianidze T.A. Insecticidal baits for control of synanthropic flies // *Disinfection affairs* (ISSN 2076-457X). 2020 (3): 42–48. doi: 10.35411/2076-457X-2020-3-42-48] [In Russian].

32. Yufei Wang, Wenxin Zhang, Tengfei Shi, Shengyun Xu, Bozhi Lu, et al.. Synergistic toxicity and physiological impact of thiamethoxam alone or in binary mixtures with three commonly used insecticides on honeybee // *Apidologie*. 2020. 51(3): 395–405. doi: 10.1007/s13592-019-00726-4.

Aspects of production and control of microcapsulated insecticidal compositions. Part III. Modeling of formulations based on thiamethoxam to combat multi-resistant cultures

Nosikova L.A.^{1,2}, Kochetov A.N.^{1,2}, Lvovsky A.I.¹, e-mail: kochchem@mail.ru

¹ M. V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo Pr., Moscow, 119571, Russia)

² Center for collective use «Instrumental chemical analysis and complex research of substances and materials»

Corresponding author e-mail: kochchem@mail.ru

The possibilities of creating formulations of microcapsulated drugs based on several active substances capable of overcoming resistance to one or more active substances of different classes are considered. Screening of compositions based on a neonicotinoid insecticide, thiamethoxam, was carried out. Additional ingredients were insecticides of representatives of the phenyl pyrazolo new group (fipronil), and pyrethroid series (alpha-cypermethrin), as well as synergist (piperonyl butoxide). The proposed formulations were tested by biocontrol methods for residual effect. Analytical determination of the considered compositions was carried out by the method of HPLC. When designing microcapsules of model compositions, animal lipids (total egg lipids) were used as capsulizers. On model solutions of four derivatives, the limits of group determination and the limit of quantitative determination of substances are established..

Keywords: microcapsulated agents, insecticidal substances, content determination, «pest control», active substance, pyrethroids, organophosphorus derivatives, neonicotinoids, phenylpyrazolones, RP HPLC, thiamethoxam, fipronil, alphacypermethrin, piperonyl butoxide