(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119173500 A
(43)申请公布日 2024.12.20

(21)申请号 202380039995.X

(22)申请日 2023.05.11

(30)优先权数据
63/341,649 2022.05.13 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.11.12

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/021883 2023.05.11

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/220269 EN 2023.11.16

(71)申请人 拜耳作物科学有限合伙公司
地址 美国密苏里州

(72)发明人 D·摩根斯顿 G·K·小温德勒

(74)专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285
专利代理师 杨月 钟守期

(51)Int.Cl.
C07C 275/02(2006.01)
A01N 25/14(2006.01)
A01N 33/02(2006.01)
A01N 43/64(2006.01)
A01N 47/28(2006.01)

权利要求书3页 说明书45页

(54)发明名称

活性成分的尿素复合物

(57)摘要

本发明涉及农用化学活性成分或药物活性成分递送系统的技术领域。本发明主要涉及某些固态形式的组合物,其包括作为组分(a)至少一种农用化学或药物活性成分,作为组分(b)尿素,以及作为组分(c)至少一种非离子表面活性剂。本发明还涉及通过本发明上下文中定义的方法可获得或获得的产物。本发明另外还涉及包含这些组合物或产物的制剂,以及通过将这些组合物或产物用水或含表面活性剂的水溶液稀释可获得或获得的施用混合物。本发明另外还涉及制备这些组合物、产物、制剂和施用混合物的方法,以及它们的用途和使用这些组合物、产物、制剂和施用混合物的方法。

CN 119173500 A

1.一种在25℃和1013mbar下呈固态形式的组合物,其包含:

(a)总量至少约为5重量%的一种或多种农药或药物活性成分,其熔点在1013mbar下至少为55℃,并且在25℃和1013mbar下,在pH值约为7的去离子水中的溶解度为50g/L或更少,组分(a)不以具有无机抗衡离子的盐的形式存在,其中组分(a)的一种或多种活性成分优选分子量小于800道尔顿;

(b)总量至少约为50重量%的尿素;

(c)总量至少约为1重量%的一种或多种非离子表面活性剂,

其中组分(c)的总量与组分(a)的重量的比约为0.8或更低,和

其中,在每种情况下所指的量都是基于组合物的总重量计。

2.根据权利要求1所述的组合物,包含

组分(a)的总量为5重量%或更多,6重量%或更多,7重量%或更多,优选8重量%或更多,更优选10重量%或更多,典型在5重量%到35重量%的范围内,优选在6重量%到33重量%的范围内,优选在7重量%到32重量%的范围内,优选在8重量%到31重量%的范围内,更优选在10重量%到30重量%的范围内;

组分(b)的总量为50重量%或更多,60重量%或更多,典型在50重量%到90重量%的范围内,优选在60重量%到85重量%的范围内,通常在65重量%到80重量%的范围内;

和/或

组分(c)的总量为2重量%或更多,3重量%或更多,4重量%或更多,优选为5重量%或更多,更优选8重量%或更多,通常为10重量%或更多。

3.根据权利要求1或2所述的组合物,其中组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比在约0.1至约0.65的范围内,基于组合物的总重量计。

4.根据权利要求1或2所述的组合物,其中组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比在约0.2至约0.55的范围内,基于组合物的总重量计。

5.根据权利要求1至4中任意一项所述的组合物,

其中组分(a)的一种或多种活性成分,在25℃和1013mbar下,在pH值约为7的去离子水中的溶解度为20g/L或更少,

和/或

其中组分(a)的一种或多种活性成分,在25℃和1013mbar下,在丙酮中的溶解度至少约为10g/L。

6.根据权利要求1至5中任意一项所述的组合物,其中组分(a)和(b)基本上存在于同一相中。

7.根据权利要求1至6中任意一项所述的组合物,其中,所述组合物的熔点比纯尿素的熔点至少低2℃,通过差示扫描量热法测量。

8.根据权利要求1至7中任意一项所述的组合物,其中组合物为包合物或其中组合物为固溶体。

9.根据权利要求1至8中任意一项所述的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分的纳米颗粒是将组合物加入在25℃和1013mbar下pH值约为7的水中形成的,水量至少为组合物重量的约5倍。

10.根据权利要求1至9中任意一项所述的组合物,

其中组分(a)的一种或多种活性成分在添加组合物至在25℃和1013mbar下pH值约为7的去离子水中,并且水量至少为组合物重量的5倍时,基本上呈现液态形式;

或

其中组分(a)的一种或多种活性成分在添加组合物至在25℃和1013mbar下1重量%的一种或多种乳化表面活性剂的水溶液中,并且水溶液量至少为组合物重量的5倍时,基本上呈现液态形式。

11.根据权利要求1至10中任意一项所述的组合物,其中组分(c)的至少一种表面活性剂的亲水亲油平衡(HLB)值约为3或更高。

12.根据权利要求1至11中任意一项所述的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述非离子表面活性剂选自:(聚)烷氧基化醇、(聚)烷氧基化磷酸酯和(聚)烷氧基化三苯乙烯基苯酚,其中组分(c)优选包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述非离子表面活性剂选自:(聚)乙氧基化线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}醇和线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}醇的(聚)乙氧基化磷酸酯。

13.根据权利要求1至12中任意一项所述的组合物,还包括作为组分(d)的一种或多种不同于组分(c)的聚合物分散剂,优选选自聚羧酸酯及其盐(优选钠盐)、马来酸酐-异丁烯共聚物及其盐(优选钠盐)、氧化苯乙烯和环氧乙烷的嵌段共聚物、木质素磺酸盐,及其混合物。

14.根据权利要求1至13中任意一项所述的组合物,其中所述组合物包含作为组分(e)的一种或多种不同于组分(c)和(d)的润湿剂,其中优选所述组合物包含作为组分(e)的一种或多种具有非线性结构的润湿剂,其中组分(e)不同于组分(c)和(d),其中组分(e)的总量优选在约5重量%至约30重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

15.根据权利要求1至14中任意一项所述的组合物,其中组合物包含作为组分(f)的一种不同于组分(c)、(d)和(e)的水溶性聚合物粘合剂,优选选自纤维素醚及其盐,更优选水溶性甲基纤维素聚合物、水溶性羟丙基甲基纤维素聚合物,及其混合物。

16.一种产物,其通过挤压根据权利要求1至15中任意一项定义的组合物可获得或获得。

17.一种产物,其通过熔融根据权利要求1至15中任意一项定义的组合物并随后将熔融的组合物冷却至55℃以下可获得或获得。

18.一种制备根据权利要求1至15中任意一项定义的组合物的方法,其特征在于以下步骤:

1.将根据权利要求1至15中任意一项定义的组分(a)、(b)、(c)和任选的一种或多种其他组分结合,所述一种或多种其他组分选自水和组分(d)、(e)和(f);

2.混合步骤1得到的结合物,在约60℃至约140℃的温度范围内,优选在约75℃至约125℃的温度范围内,更优选地在约80℃至约110℃的温度范围内;

3.冷却步骤2得到的组合物。

19.一种产物,其通过根据权利要求18所述的方法可获得或获得,其中,在25℃下将该产物加入足以溶解尿素的水中时,组分(a)的一种或多种活性成分基本上以纳米颗粒的形式存在,经动态光散射测定其直径基本上100nm以下。

20.一种产物,其通过根据权利要求18所述的方法可获得或获得,其中,在25℃下将该

产物加入到足以溶解尿素的水性乳化剂稀释液中时,可得到组分(a)的一种或多种活性成分的液态乳液,该乳液是稳定的,在25℃下能防止所述的组分(a)的一种或多种活性成分结晶至少30分钟。

21.一种施用混合物,包含

-根据权利要求1至17、19或20中任意一项所述的组合物或产物,

-水,其量是所述组合物或产物的量的至少10倍,优选至少25倍,更优选至少50倍,

和

-一种或多种组分,其选自其他佐剂、其他稀释剂和其他活性成分。

22.一种制剂,其包含根据权利要求1至17、19或20中任意一项所定义的组合物或产物,和一种或多种其它组分,其选自:佐剂、25℃和1013mbar下的液态组分、25℃和1013mbar下的固态活性成分,及其混合物。

23.根据权利要求1至17或19至22中任意一项定义的包含农药活性成分的组合物、产物、施用混合物或制剂,用于防治不想要的植被、植物害虫、(植物病原性)真菌或(植物病原性)线虫的方法中。

24.一种防治不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫的方法,其包含根据权利要求1至17或19至22中任意一项所定义的包含农药活性成分的组合物、产物、施用混合物或制剂施用于不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫。

25.根据权利要求1至17或19至22中任意一项定义的包含农药活性成分的组合物、产物、施用混合物或制剂,用于防治不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫的用途。

26.根据权利要求1至17或19至21中任意一项定义的包含药用活性成分的组合物、产物或施用混合物,其用作药物。

27.根据权利要求1至17或19至21中任意一项定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物,其用于治疗动物或人体的方法中。

28.治疗有需要的受试者的方法,其包括向所述受试者给予药学上有效的量的根据权利要求1至17或19至21中任意一项所定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物。

29.根据权利要求1至17或19至21中任意一项定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物在治疗动物或人体中的用途,其中所述组合物、产物或施用混合物优选口服给予所述动物或人体。

活性成分的尿素复合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有于2022年5月13日提交的美国临时申请号63/341,649的权益和优先权。此处通过引用将该申请的全部内容完整纳入本文中,如同全文在此详述一样。

技术领域

[0003] 发明涉及农用化学活性成分或药物活性成分递送系统的技术领域。本发明主要涉及某些固态形式的组合物,其包括作为组分(a)至少一种农用化学或药物活性成分,作为组分(b)尿素,以及作为组分(c)至少一种非-离子表面活性剂。本发明还涉及通过本发明上下文中定义的方法可获得或获得的产物。本发明进一步涉及包含这些组合物或产物的制剂,以及通过将这些组合物或产物用水或含表面活性剂的水溶液稀释可获得或获得的施用混合物。本发明另外还涉及制备这些组合物、产物、制剂和施用混合物的方法,以及它们的用途和使用这些组合物、产物、制剂和施用混合物的方法。

背景技术

[0004] 难溶性活性成分(active ingredients)(活性成分(actives))向目标生物体的递送在农学和药理学中都是一个主要挑战。在几乎所有情况下,功效要求活性分子到达植物(对于除草剂、内吸性杀菌剂(systemic fungicide)和杀虫剂)或人类或兽医患者的循环系统。在药学科学中,这典型通过无定形固体分散体来实现,例如Int.J.Pharm.2020,586,11950中所述。活性药物成分(API)使用溶剂浸渍到聚合物基质中,随后去除溶剂。API从聚合物中扩散出来并在患者的胃或小肠中溶解,这一过程得以实现是由于活性成分在聚合物基质中处于非-结晶状态的事实。这会加速溶解并且可以达到活性成分的过-饱和浓度。类似的制剂策略,例如浸渍于硅胶上,在药理学中也是已知的。

[0005] 尽管在农业领域存在许多有活性、低-溶解度的活性成分,但用于药物活性成分类型的基质包封策略在实际应用中是无效的。农业杀虫剂几乎总是通过水喷雾喷洒在目标植物或土壤上。与药物递送不同,药物递送中基质颗粒可能在胃肠道中停留数小时,而农业制剂则是在施用前立即加入喷雾混合物中,通常只有几分钟的时间。喷雾后,喷雾溶液会迅速干燥,活性成分仅与叶片或土壤表面的一层薄薄的附着水分接触。这阻碍了活性成分向植物内部的输送和在土壤中的分布。

[0006] 本领域有一些已知的策略可以提高低溶解度农药(特别是低水溶性)的吸收。在某些情况下,可以在合适的溶剂中溶解足够量的活性成分,该溶剂能够携带活性成分进入叶片,例如作为乳油已知的制剂类型。然而,通常活性成分被研磨至几微米大小,悬浮在水中,并加入到喷雾桶中。活性成分从这种被称为悬浮剂的制剂类型中递送,通常通过向喷雾混合物中添加单独的溶剂来增强,典型是作物油浓缩物或大豆油甲酯或菜籽油甲酯。

[0007] 虽然这些方法在商业农业中广泛使用,但它们有显著的局限性。作物油浓缩物和其他添加剂增加了施用方法的成本和复杂性,并且表现出不一致的结果(尤其在土壤上)。油类佐剂对于种子处理没有帮助。此外,对于特别难溶的活性成分,添加剂的增溶作用不

足。因此,在农业中需要一种方法,以在喷雾混合物中快速释放低-溶解度的农业活性成分(典型为农药),以细小、低-结晶度的颗粒表现出增强的溶解度并且将活性成分向植物、土壤、真菌或其他目标递送。

[0008] 目前,大多数新的活性成分,特别是活性农用化学成分或活性药物成分,表现出溶解度差的特性并且随后生物利用率降低。在活性药物成分(APIs)领域,一种克服这些问题的方法是将无定形API嵌入水-溶性聚合物中形成无定形固体分散体(ASD),因为这些可以提高难溶性药物的口服生物利用率。当这些系统与胃肠道介质接触时,会发生溶解并达到过饱和状态,这种状态或多或少由聚合物稳定。这种所谓的"弹簧和降落伞"方法已被证明可以显著提高水-溶性差的APIs的生物利用率。在给药这些APIs时的一个主要挑战是药物性能高度个体间的差异性。无定形固体分散体的另一个固有问题是固态的不稳定性,这导致药物和/或赋形剂在储存期间有重结晶的趋势。这可能伴随着溶解度和生物利用率的下降。

[0009] IN 369969涉及用于改善安全处理和其他特性的杀虫剂(毒死蜱(chlorpyriphos)、马拉硫磷(malathion)、氟氯菊酯(bifenthrin)和氯氰菊酯(cypermethrin))的尿素复合物。

[0010] US 4,065,289公开了含有植物肥料的除草剂组合物。

[0011] US 5,714,157教导了通过挤出形成的某些水-分散性粒状农业组合物,其包含活性成分、碱、尿素、尿素改性剂以及任选的其他添加剂。

[0012] US 5,474,971关于某些快速崩解颗粒组合物,其在高温下通过模具或筛网挤压干燥的预混物制成,包含活性成分、水-溶性稀释剂和至少两种其他添加剂。

[0013] WO 2014/093522公开了(一种生产方法)适合制备接近稳定的微-乳液的挤出型农药颗粒组合物,所述颗粒组合物包括尿素、非-离子表面活性剂、农药活性成分和水。

[0014] US2016/0050913涉及一种通过横向挤出造粒机将粉状组合物模塑成颗粒来制造某些农业和园艺颗粒制剂的方法。

[0015] J.Pharm.Sci.1966,(55),581-583研究了通过固溶体和低共熔混合物制备的氯霉素-尿素样品的溶解速率和胃肠道吸收。

[0016] IN 182620涉及维生素E及其酯的尿素复合物的制备方法。

[0017] International Journal of Pharmaceutics 1997,156,175-180旨在通过尿素或甘露醇(mannitol)固体分散体系提高难溶于水的药物氧氟沙星(ofloxacin)的溶解速率。

[0018] J.Pharm.Sci.,2008,Vol.97,No.3,1191-1201报道了盐酸阿米洛利(amiloride hydrochloride)在尿素中的加合反应。

[0019] J.Pharmacy Pharmacology,2007,59,1501-1507公开了马来酸依那普利(enalapril maleate)的尿素包合物,以改善药学特性。

[0020] J.Incl.Phenom.Macrocycl.Chem.2008,60,203-209研究了格列吡嗪(glipizide)的尿素共-包合物,以改善溶解特性。

[0021] J.Pharm,Innov.,2008,3,249-57探讨了使用六方尿素通过尿素包合反应(使用尼可地尔(nicorandil)作为模型药物)减少水分敏感药物的水分敏感性/吸湿性的方法。

[0022] Powder Technology 2014,257,168-174评估了通过溶剂蒸发、电喷雾和冷冻干燥的方法制备的克拉霉素(clarithromycin)-尿素固体分散体。

[0023] J.Incl.Phenom.Macrocycl.Chem.2015,81,105-120报道了辛伐他汀(simvastatin)的尿素共-包合物的研究,以改善药学特性。

[0024] Drug Development and Industrial Pharmacy 2015,41(9),1401-1415提供了关于固体分散体分类的综述:与(i)稳定性和溶解度(ii)制备和表征技术的相关性。

[0025] Drug Delivery 2020,Vol.27,No.1,110-127综述了通过无定形固体分散体来增加生物利用率的机制。

[0026] Mol.Pharmaceutics 2021,18,1905-1919报道了无定形固体分散体(ASD)的表征。

[0027] WO 95/08987涉及一种制备固体分散体和沉积物以及具有二氢吡啶(dihydropridine)类的钙拮抗剂(例如尼莫地平(nimodipine))的固体形式的方法。

[0028] WO 2021/156172涉及包含瑞戈非尼(regorafenib)和稳定剂的药物组合物。

发明内容

[0029] 发现,基于尿素的固态形式且包含具有特定结构和物理性质的活性成分以及一定量和比例的非离子表面活性剂的组合物,能够快速溶解于水或含水稀释剂中,从而提高或改善活性成分的生物利用率。

[0030] 简而言之,本发明的某些方面涉及特定的固态组合物,其包括:(a)总量至少约5重量%的一种或多种熔点至少为55℃且在去离子水中溶解度为50g/L或更低的农药或药物活性成分,所述组分(a)不以具有无机抗衡离子的盐的形式存在;(b)总量至少约50重量%的尿素;(c)总量至少约1重量%的一种或多种非-离子表面活性剂,其中组分(c)总量与组分(a)总量的比约为0.8或更低。

[0031] 在某些实施方案中,根据本发明的固态组合物以包合物或固溶体形式存在。在其他实施方案中,根据本发明的固态形式的组合物在用水稀释后,会产生活性成分的纳米颗粒或产生液态形式的活性成分。在另一些实施方案中,根据本发明的固态组合物在加入乳化表面活性剂的水溶液后,会产生乳化形式的活性成分。

[0032] 本发明的其他方面涉及从这些固态组合物中可获得或获得的产物,通过方法例如(热熔)挤出、熔化和冷却、喷雾干燥、喷雾冷却、造粒(Prilling)、滚圆(spheronization)或其组合。

[0033] 在另一方面,本发明涉及制备根据本发明的组合物的方法,以及根据本发明的组合物或产物可获得或获得的施用混合物。

[0034] 本发明的其他方面涉及防治不想要的植被、植物害虫、(植物病原性)真菌或(植物病原性)线虫的方法及其相应的用途。

[0035] 本发明的其他方面涉及根据本发明上下文定义的组合物、产物或施用混合物用于作为药物,用于动物或人体的治疗,以及相应的方法和用途。

具体实施方式

[0036] 通常,本发明涉及在25℃和1013mbar下为固态形式的组合物,其包括:

[0037] (a)总量至少约5重量%的一种或多种熔点至少为55℃(在1013mbar下)且在去离子水中的溶解度为50g/L或更低(在pH值约为7、25℃和1013mbar下)的农药或药物活性成分,组分(a)不以具有无机抗衡离子的盐的形式存在(即组分(a)不以具有无机抗衡离子的

盐的形式存在,例如单价金属离子、二价金属离子、三价金属离子或铵抗衡离子);

[0038] (b)总量至少约50重量%的尿素;

[0039] (c)总量至少约2重量%的一种或多种非-离子表面活性剂;其中组分(c)总量与组分(a)总量的比约为0.8或更低;并且

[0040] 其中,在每种情况下的用量均基于组合物的总重量计。

[0041] 在本发明的上下文中,本发明的组合物或产物有时也被称为复合物。

[0042] 在本发明的上下文中,根据本发明的组合物或产物的许多实施方案由其中所包含的组分的量来定义。这些用量典型以基于组合物总量的重量百分比(重量%)的范围表示。本领域技术人员可以理解,这些用量之和不(并且按定义不能)超过100%。

[0043] 本发明的组合物主要包含于尿素中的具有上述特性的一种或多种农药或药物活性成分,典型是农业农药,和非离子表面活性剂一起,以及任选其他成分,例如有助于尿素颗粒基质的润湿和溶解以及活性成分分散的分散剂。重要的是,尿素在水中极易溶(约每100ml水溶解100g),并在几秒钟内溶解。在这个过程中活性成分迅速释放,例如形成小而无序的颗粒,这些颗粒比磨成悬浮剂的结晶固体更易生物利用。某些聚合物分散剂的使用促进了一些活性成分形成特别小的颗粒,正如下文实施例中更详细描述的。在特别有利的情况下,活性成分不会很快结晶并形成一种分散在水中的油。

[0044] 在实践中,本发明的复合物可以从熔融或接近熔融的尿素中制备,其中组分(a)的一种或多种活性成分溶解,然后迅速充分冷却,典型在不到一分钟内,以防止或最小化尿素固化时的相分离。在某些情况下,在水解前观察到在尿素基质中存在的组分(a)的一种或多种活性成分的细小无定形颗粒,这也是令人满意的,因为这些颗粒在释放时也能提供增强的生物利用率。这个过程与众所周知的且商业上实践的大规模生产农业制剂的方法兼容,包括(热熔)挤出、喷雾干燥和造粒。此外,该方法适用于那些相对于无定形固体分散体而言其中活性成分的相对较高载量和快速释放是有益的药物活性成分。

[0045] 现有技术已知的方法和组合物,农药可以与尿素共挤出形成熔点低于尿素的农药机械混合物(“密实分散”)。在这些情况下,农药的固溶体并未形成。在现有技术的其他方法中,尿素和活性成分颗粒混合并且热熔融合而不是形成单一相。

[0046] 本发明与现有技术(其中尿素典型被用作活性颗粒的粘合剂或“载体”)的区别在于,有明确的证据表明尿素与农药之间存在分子-尺度的相互作用,这可以被描述为“溶剂化”。在现有技术中,没有提及尿素与活性成分在分子水平上的混合:尿素有时仅作为活性颗粒的涂层和载体,而不是作为活性成分的“溶剂”。

[0047] 相比之下,本发明的复合物典型是用活性成分和尿素的熔融或接近熔融的混合物制备的,尽管有时添加少量水以降低尿素的熔点从而降低加工温度是有利的。如下所述,一种或多种另外的组分,如分散剂、润湿剂或其他表面活性剂,通常是熔融体的组分,以在复合物加入水时提供润湿以及其他目的。组分(a)的一种或多种活性成分必须是有机化合物而不是无机盐形式,典型分子量小于800道尔顿,且熔点为55℃或更高。组分(a)的一种或多种活性成分必须具有足够的热稳定性以进行这种加工,这通常意味着它在大约75℃至110℃的温度范围内在最高达30分钟的时间内不会发生显著降解。

[0048] 本发明也可被视为农业和药学领域中使用的一种方法的改进版,这种方法被称为“基质包封(Matrix encapsulation)”。活性成分溶解在水-溶性基质(典型是聚合物)中,该

基质在喷雾桶(用于农业喷雾)或胃(用于药物)中溶解,以分子形式释放活性成分。现在已经发现,可以将出乎预料广泛范围的农业杀虫剂掺入尿素基质中,例如通过在熔融溶液中形成溶液并快速冷却,尽管其他方法已被说明。

[0049] 本发明的组合物或产物不同之处在于,这些主要是活性成分在尿素中的溶液,形成于熔融、半熔融或接近熔融(软化)状态。因此,本发明的组合物或产物可以通过熔融体在表面上浇铸或熔融挤出(如下所述)来制备,或者例如通过造粒和喷雾干燥或热熔挤出来制备。根据本发明,活性成分颗粒主要形成是在尿素溶解于水或水性表面活性剂溶液中时(例如在制备施用混合物时),而不是作为与尿素的机械混合物存在。通过这种方式,得到的活性成分具有更小的颗粒尺寸和与现有技术相比提高的生物利用率。

[0050] 本发明的目的不仅是实现活性成分从尿素复合物中的快速释放,和实现活性成分的高的或改善的生物利用率,也是为了活性成分的更高功效,特别是活性成分在组合物或复合物中的高负载量。由于溶解过程是在较高温度下进行的,因此在本发明的尿素基质中可以实现这样更高的负载量。常规的乳油(EC)制剂的负载量受限于室温(约25℃)下活性成分的溶解度。

[0051] 本发明包含农药活性成分的尿素复合物(组合物或产物)优于以前用于增强在水中有低-溶解度的农用化学活性成分的活性的方法,因为尿素比通常用于基质包封的聚合物便宜得多,使得根据本发明的组合物能够达到合理的高负载量(典型基于组合物或产物的总重量,范围为约10%至约30%),并且具有作为植物营养物质和作为有助于提高叶面活性成分吸收的佐剂的价值。此外,当配制时,粉末形式的尿素复合物表现出极佳的溶解性和分散性。

[0052] 已经制备了除草剂(例如莠去津(atrazine)、环磺酮(tembotrione)和甲基磺草酮(mesotrione)的尿素复合物。例如,莠去津复合物在温室中显示出对杂草苘麻(velvetleaf)改善的防治。根据本发明的尿素基质包封已证明可以稳定甲基磺草酮和环磺酮防止其分解。此外,还制备了杀真菌剂和杀线虫剂的复合物。

[0053] 本发明的组合物典型包括:

[0054] 组分(a)的总量为5重量%或更多,6重量%或更多,7重量%或更多,典型为8重量%或更多,更典型为10重量%或更多,典型的范围在5%至35%、6%至33%、7%至32%、8%至31%或10%至30%,

[0055] 和/或

[0056] 组分(b)的总量为50重量%或更多,60重量%或更多,典型的范围在50重量%至90重量%、60重量%至85重量%,常常在65重量%至80重量%范围内,

[0057] 和/或

[0058] 组分(c)的总量为2重量%或更多,3重量%或更多,4重量%或更多,5重量%或更多,8重量%或更多,常常为10重量%或更多,

[0059] 其中,在每种情况下所示用量均基于组合物的总重量计。

[0060] 本发明的组合物典型包括:

[0061] 组分(a)的总量范围为5%至35%、6%至33%或7%至32%,

[0062] 和/或

[0063] 组分(b)的总量范围为50重量%至90重量%、60重量%至85重量%或65重量%至

80重量%,

[0064] 和/或

[0065] 组分(c)的总量范围为4重量%或更多,5重量%或更多,或8重量%或更多;

[0066] 其中,在每种情况下所示用量均基于组合物的总重量计。

[0067] 本发明的组合物典型包括:

[0068] 组分(a)的总量范围为7%至32%、8%至31%或10%至30%;

[0069] 组分(b)的总量范围为50重量%至90重量%、60重量%至85重量%或65重量%至80重量%;

[0070] 和

[0071] 组分(c)的总量范围为5重量%或更多,8重量%或更多,或10重量%或更多;

[0072] 其中,在每种情况下所示用量均基于组合物的总重量计。

[0073] 根据本发明的组合物中组分(a)的熔点典型在约55℃至约350℃范围内(在1013mbar下)。

[0074] 根据本发明的组合物中组分(a)的熔点更典型在约60℃至约300℃范围内(在1013mbar下)。

[0075] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分的分子量典型小于约800道尔顿。

[0076] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分的分子量典型在约200道尔顿至约800道尔顿范围内。

[0077] 根据本发明的组合物的组分(a)的一种或多种活性成分的分子量典型在约200道尔顿至约700道尔顿的范围内。

[0078] 根据本发明的组合物的组分(a)的一种或多种活性成分的分子量典型在约210道尔顿至约600道尔顿的范围内。

[0079] 根据本发明的组合物的组分(a)的一种或多种活性成分的分子量更典型在约210道尔顿至约500道尔顿的范围内。

[0080] 在某些情况下,根据本发明的组合物的组分(a)的一种或多种活性成分的分子量典型在约300道尔顿至约600道尔顿的范围内。

[0081] 在某些情况下,根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分的分子量更典型在约320道尔顿至约500道尔顿范围内。

[0082] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在pH值约为7、25℃和1013mbar下在去离子水中的溶解度典型为20g/L或更低。

[0083] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在pH值约为7、25℃和1013mbar下在去离子水中的溶解度典型为10g/L或更低。

[0084] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在pH值约为7、25℃和1013mbar下在去离子水中的溶解度更典型为5g/L或更低。

[0085] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在pH值约为7、25℃和1013mbar下在去离子水中的溶解度甚至更典型为2g/L或更低。

[0086] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在pH值约为7、25℃和1013mbar下在去离子水中的溶解度甚至更典型为1g/L或更低。

[0087] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下在丙酮中的溶解度典型至少为约10g/L。

[0088] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下在丙酮中的溶解度典型至少为约15g/L。

[0089] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下在丙酮中的溶解度更典型至少为约25g/L。

[0090] 根据本发明的组合物中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下在丙酮中的溶解度更典型至少为约40g/L。

[0091] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物的总重量计,组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比典型在约0.1至约0.65的范围内。

[0092] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物的总重量计,组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比更典型地在约0.2至约0.55的范围内。

[0093] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物的总重量计,组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比更典型地在约0.25至约0.50的范围内。

[0094] 在本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的水总量典型小于约15重量%。

[0095] 在本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的水总量更典型小于约10重量%。

[0096] 在本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的水总量甚至更典型小于约5重量%。

[0097] 根据本发明的组合物可能含有水,如果存在,基于组合物总重量计,典型水的总量在约0.1重量%至约5重量%范围内。

[0098] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的组分(c)的总量典型至少为约4重量%。

[0099] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的组分(c)的总量典型至少为约5重量%。

[0100] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的组分(c)的总量更典型至少为约6重量%。

[0101] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的组分(c)的总量更典型至少为约7重量%。

[0102] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的组分(c)的总量甚至更典型至少为约8重量%。

[0103] 在根据本发明的某些组合物中,基于组合物总重量计,组合物中的组分(c)的总量甚至更典型至少为约10重量%。

[0104] 由于本技术领域中使用的术语有些不一致,因此对本发明组合物或产物的微观结构进行精确描述并不容易。正如Chem.Commun.,2014,50,904-923综述所讨论的,与本发明类似的组合物被不同的描述为“低共熔混合物(eutectics)”、“共晶体(cocrystals)”或“固溶体(solid solutions)”。对于尿素,术语“包合物(inclusion compounds)”和“包合物(clathrate)”有时也被使用。

[0105] 低共熔混合物是一类早已知晓的多-组分固体,在日常生活中有重要且有用的应用。与其他多-组分结晶固体(例如盐、固溶体、分子复合物和共晶体)相比,低共熔混合物在分子结构组织和键合相互作用方面的研究较少。传统上,低共熔混合物的定义是基于其与单个组分相比的低熔点。共晶体的X-射线晶体结构与单个成分的不同,而固溶体的晶胞与其中一个组分的相似。低共熔混合物更接近于后者,因为它们的晶体排列与母体组分类似,但在结构完整性方面有所不同。固溶体在整个结构中具有结构均匀性(单相),而低共熔混合物是各个组分组成的异质集合体,这些的晶体结构像是不连续的固溶体(相分离)。因此,低共熔混合物可以更好地定义为固溶体的聚合体。对共晶体、固溶体和低共熔混合物的结构分析使我们理解到,不同组分之间具有强粘合(异质)相互作用的材料将形成共晶体,而那些具有更强内聚(同质/自身)相互作用的材料则更常形成固溶体(对于相似的组分结构)和低共熔混合物(对于不同的组分结构)。

[0106] 迄今获得的粉末X-射线衍射数据表明,本发明的组合物保留了尿素的一般结构,并且最好将其描述为固溶体。

[0107] 因此,不拘泥于某种文献中对“固溶体”或“包合物”的定义,本发明的组合物在显微镜下的单相外观,熔点相对于尿素有所降低,并且最重要的是活性成分能以液体或纳米固体从尿素基质中快速释放,水解后具有改善的生物活性,因此很容易从功能上识别并与现有技术区分开来。现有技术中看似类似的材料并不具备这些特性,因为尿素在这里仅作为相对较大的活性成分颗粒的粘合剂或载体。

[0108] 正如实施例中进一步描述的那样,本发明的尿素组合物和产物的性质和水解行为与现有技术的组合物(其中尿素主要作为粘合剂)有显著不同。

[0109] 特别是:

[0110] -当本发明的组合物或产物溶解在水中时,某些不溶于水的活性成分会以液态从尿素中释放出来,尽管这些活性成分在室温下是固体。这种行为以前没有被描述过,并且表明活性成分是以分散的分子存在,而不是以颗粒存在于尿素基质中,因为颗粒会以固体被释放。如下文实施例所述,对于含有农药活性成分(如氟吡菌酰胺(fluopyram)、四唑虫酰胺(tetraniliprole)和环磺酮)的本发明的尿素复合物观察到了这种行为;

[0111] -在显微镜下观察时,本发明的组合物和产物呈现出单相外观,并且没有夹杂物。可以确信,在本发明的组合物和产物中大于约5微米的离散活性颗粒被排除;并且

[0112] -当在显微镜下观察时,一种或多种活性成分的离散颗粒被证明基本上不存在,当在具有足够分辨率的光学显微镜下观察时,可以识别直径为3微米或更大的夹杂物。典型地,这需要20倍(20x)的放大倍率。

[0113] 在本发明的上下文中,“基本上(substantial)”或“基本上(substantially)”一词指的是90%,典型是95%,基于组合物或产物总重量计。

[0114] 包含例如氟吡菌酰胺的活性成分的本发明组合物和产物表现出共晶行为,允许在约90℃的温度下挤出,远低于尿素或单独的活性成分的熔点。

[0115] 在某些实施方案中,根据本发明的组合物或产物的熔点下降,比纯尿素的至少低2℃,这是通过差示扫描量热法(DSC)测量的。该技术在本领域中是已知的,并在下文的实施例A9中举例说明。

[0116] 在许多情况下,根据本发明的组合物和产物基本上是均匀的(即组分(a)和(b),以

及至少基本上或全部组分(c)存在于同一相中)。典型地,根据本发明的组合物和产物基本上是单相组合物或单相产物,有时在本领域中也称为固体分散体或固溶体。微观结构在很大程度上取决于组分(a)的性质。

[0117] 在本文中,我们在分析中观察到,根据本发明的组合物可以是与一部分固体、未-络合的组分(a)混合的固溶体的形式。

[0118] 在一个特别优选的实施方案中,未-络合的部分包含阴离子分散剂或阴离子分散剂和某些非离子分散剂的组合。由于离子化合物(例如离子分散剂)不溶于尿素,这些组分形成了单独的一相。优选地,这一相中的分散剂是易溶于水的。包含阴离子分散剂的第二相的存在加速了制剂在加入水中时的分散。据信,这一相将尿素固溶体相细分为更小的区域,从而加速其溶解。

[0119] 未-络合相中优选的阴离子组分的实例包括:烷基化二苯醚二磺酸盐以钠盐溶液的形式由Dow(**Dowfax®**)和Pilot Chemical(**Calfax®**)销售、磺基琥珀酸单酯和磺基琥珀酸二酯(例如多库酯钠(docusate sodium)或Solvay的**Aerosol®**表面活性剂)、木质素磺酸盐、烷基萘磺酸盐以及马来酸和烯烃的共聚物(例如BASF的**Sokalan®** CP-9)。

[0120] 适用于(也适用于)未-络合相的聚合的或高度支链化的非离子表面活性剂的实例包括:三苯乙烯基苯酚乙氧基化物、蓖麻油乙氧基化物、环氧乙烷和环氧丙烷嵌段共聚物(例如BASF的**Pluronic®**系列)以及聚缩水甘油醚聚乙二醇嵌段共聚物(Evonik的**Break-thru®** DA 675)。

[0121] 在进一步的实施方案中,根据本发明的组合物或产物是一种包合物。

[0122] 在另外进一步的实施方案中,根据本发明的组合物或产物是一种固溶体。

[0123] 在更进一步的实施方案中,将组合物或产物加入到在pH值约为7、25℃和1013mbar下的水中,水量至少约为组合物或产物重量的5倍,例如约为组合物或产物重量的10倍,根据本发明的组合物或产物形成组分(a)的一种或多种活性成分的纳米颗粒,颗粒直径为100nm或更小,通过动态光散射测定。

[0124] 在其他实施方案中,将组合物或产物加入到在pH值约为7、25℃和1013mbar下的水中,水量至少约为组合物或产物重量的5倍,例如约为组合物或产物重量的10倍,根据本发明的组合物或产物的组分(a)的一种或多种活性成分基本上以液态形式存在。

[0125] 在某些其他实施方案中,将组合物或产物加入到含有一种或多种乳化表面活性剂(例如典型的三苯乙烯基苯酚乙氧基化物)的1重量%的水溶液中,在25℃和1013mbar下,水溶液量至少约为组合物或产物重量的5倍,例如约为组合物或产物重量的10倍,根据本发明的组合物或产物的组分(a)的一种或多种活性成分基本上以液态形式存在。

[0126] 在某些其他实施方案中,将组合物或产物加入到在pH值约为7、25℃和1013mbar下的水或加入到在25℃和1013mbar下的含有1重量%的乳化表面活性剂(例如典型的三苯乙烯基苯酚乙氧基化物)的水溶液中,根据本发明的组合物或产物的组分(a)的一种或多种活性成分基本上以液态形式存在,用量至少约为组合物或产物重量的5倍,例如约为组合物或产物重量的10倍,其中组分(a)的活性成分基本上以(乳化)液体的形式存在至少30分钟。

[0127] 应注意的是,在现有技术中描述的一些尿素基组合物中使用的油酸不是非离子表面活性剂。

[0128] 典型地,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)中的至少一种非离子表面活性剂的亲水-亲油平衡(HLB)值约3或更高。

[0129] 典型地,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)中的至少一种非离子表面活性剂的亲水-亲油平衡(HLB)值约4或更高。

[0130] 典型地,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)中的至少一种非离子表面活性剂的亲水-亲油平衡(HLB)值约为5或更高。

[0131] 典型地,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)中的至少一种非离子表面活性剂的亲水-亲油平衡(HLB)值约为6或更高。

[0132] 更典型的是,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)的亲水-亲油平衡(HLB)值约为3或更高。

[0133] 更典型的是,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)的亲水-亲油平衡(HLB)值约为4或更高。

[0134] 更典型的是,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)的亲水-亲油平衡(HLB)值约为5或更高。

[0135] 更典型的是,在根据本发明的组合物或产物中,组分(c)的亲水-亲油平衡(HLB)值约为6或更高。

[0136] 在本发明的某些组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自:(聚)烷氧基化醇、(聚)烷氧基化磷酸酯和(聚)烷氧基化三苯乙烯基苯酚。

[0137] 所述(聚)烷氧基化磷酸酯基本上是游离酸形的式磷酸酯,即不是盐的形式。因此,所述(聚)烷氧基化磷酸酯没有被中和。

[0138] 在本发明的某些组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自:(聚)烷氧基化线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}-醇和线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}-醇的(聚)烷氧基化磷酸酯。

[0139] 在本发明的各种组合物和产物中,组分(c)包含或由烷氧基化程度在约2到约14之间的一种或多种非离子表面活性剂组成。

[0140] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由烷氧基化程度在约4至约10之间的一种或多种非离子表面活性剂组成。

[0141] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自:(聚)乙氧基化线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}-醇和线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}-醇的(聚)乙氧基化磷酸酯。

[0142] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其含有约2至约14个乙二醇单元(PEG-2至PEG-14)。

[0143] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其含有约4至约10个乙二醇单元(PEG-4至PEG-10)。

[0144] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自三苯乙烯基苯酚乙氧基化物。

[0145] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自含有约6至约80个乙二醇单元(PEG-6至PEG-80)的三苯乙烯基苯酚乙氧基化物。

[0146] 在本发明的其他组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自含有约10至约60个乙二醇单元(PEG-10至PEG-60)的三苯乙烯基苯酚乙氧基化物。

[0147] 在本发明的某些组合物和产物中,基于组合物总重量计,组分(c)的总量在约2重量%至20重量%范围内。

[0148] 在本发明的某些组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自含有约4至约10个乙二醇单元(PEG-4至PEG-10)的乙氧基化线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}-醇,并且基于组合物总重量计,组分(c)的总量在约4重量%至约20重量%范围内。

[0149] 在本发明的各种组合物和产物中,组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,其选自:具有约4至约10个乙二醇单元(PEG-4至PEG-10)的线性饱和或单不饱和C_{12}-C_{18}-醇的乙氧基化磷酸酯,并且其中基于组合物的总重量计,组分(c)的总量在约2重量%至约10重量%的范围内。

[0150] 作为本发明组合物和产物的组分(c)的合适的线性醇乙氧基化物可从许多来源市售获得,例如Shell Chemical(Neodol™)、Dow(Tergitol™)或Croda(Brij™和Synperonic™)和BASF(Lutensol™)。

[0151] 这些表面活性剂与活性成分(组分(a))共同掺入相同的尿素基质中。本发明组合物或产物中组分(c)的非离子表面活性剂(s)的一个功能是稳定尿素复合物结构,并且这些非离子表面活性剂被掺入尿素复合物中,导致组合物或产物更硬,从而其更容易处理,并且例如可以更好地挤出。

[0152] 已发现虽然油醇基和其他不饱和醇乙氧基化物在本发明的上下文中可以有效使用,含有12至18个碳原子(C_{12}-C_{18})的乙氧基化线性饱和醇凭借所形成的本发明的组合物或产物的所需的(优越的)硬度,是适合的。

[0153] 组分(c)中的非离子(中性)表面活性剂的第二个功能是在将本发明的组合物或产物加入水中时提供润湿作用。特别适合提供有效润湿并且使挤出后的组合物或产物更硬的表面活性剂是PEG-5至PEG-10链的功能化的C12-C18线性饱和醇。这类特别合适的实例是Synperonic™ 13/6(十三烷醇PEG-6,Croda)、Synperonic™ A7(C12-15醇,PEG-7,Croda)和Lutensol™ TDA 6(十三烷醇PEG-6,BASF)。

[0154] 对于某些活性成分,例如需要酸存在以保持稳定的活性成分,非离子表面活性剂典型包含未被中和的酸性基团。为此目的的酸性形式的磷酸酯表面活性剂是合适的,因为它们可以很容易地与活性成分一起掺入尿素基质中。磷酸酯表面活性剂在本领域中广为人知,并且可以商业购买,例如从BASF和Croda。聚乙二醇(PEG)链可能优选于聚乙二醇和聚丙二醇的混合链。Agnique™ PE TDA 9(磷酸十三烷基酯PEG-9,BASF)和Crodafos™ O5A(油醇基磷酸酯PEG-5,Croda)是适用于本发明该方面的组分(c)的合适磷酸酯表面活性剂的实例。

[0155] 在本发明的组合物或产物中,呈酸性形式(即未中和)磷酸酯表面活性剂掺入尿素中,并增强了某些pH敏感活性成分的稳定性,例如三酮除草剂(如环磺酮或甲基磺草酮)。通过掺入酸性形式的磷酸酯表面活性剂,这些活性成分的稳定性得到了改善,这将在实施例中进一步描述。

[0156] 正如实施例中所述,将某些酸如磷酸(可用作液体(例如85%水溶液)或固体)或甲磺酸(可用作液体(例如70%水溶液)或固体)掺入本发明的组合物或产物中是稳定pH敏感活性成分(如甲基磺草酮、环磺酮或异噁唑草酮(isoxaflutole))的有效手段。优选将磷酸掺入本发明的组合物或产物中,其包含需要低pH值来保证化学稳定性的活性成分(如甲基磺草酮、环磺酮或异噁唑草酮)。这些酸的用量取决于本发明组合物或产物中活性成分的量以及其中其他组分的数量和类型。典型地,在每种情况下,基于本发明组合物或产物的总重量计,磷酸或甲磺酸的用量范围是约0.3重量%到约1.5重量%,典型的范围是约0.6重量%到约1.2重量%。

[0157] 任选地,本发明的组合物和产物包含不同于组分(c)的一种或多种聚合物分散剂作为组分(d)。

[0158] 本发明额外的实施方案包括在水溶性分散剂聚合物的存在下进行尿素复合物的水解。在水解混合物中,合适的聚合物浓度是以可溶性为基础的0.1%到0.6%。已发现当在合适的聚合物分散剂的溶液中进行水解时,某些活性成分的尿素复合物会形成具有增强生物利用率的小颗粒。如实施例中所述,例如丙硫菌唑(prothioconazole)和环磺酮的尿素复合物尤其适合这种实施方案。两亲性的水溶性聚合物例如Sokalan™ CP 9(BASF)和Geropon™ TA/72(Solvay)是合适的水溶性聚合物分散剂。

[0159] 典型地,添加一种或多种分散剂来稳定颗粒的悬浮。聚合物分散剂例如Sokalan™ CP 9(BASF)、Atlox™ 4914和Atlox™ 4915(Croda)以及**Break-thru®** DA-647(Evonik)都是本发明这方面合适的分散剂,木质素磺酸盐,例如由Borregaard和Ingevity销售的这些也适用。

[0160] 本发明的另一个方面特别适用于通过缓慢冷却制备的尿素复合物,如下文及实施例中所述。通过缓慢冷却制备的组合物和制剂在尿素复合物水解时倾向于形成较大的活性颗粒。因此,在本发明的组合物或制剂中掺入分散剂有助于维持水中的活性颗粒的悬浮。典型地,粉末状木质素磺酸盐分散剂以用量约10重量%到约30重量%与尿素复合物干混。这类分散剂在本领域是已知的,用于维持颗粒悬浮并抑制聚集。特别适合本发明这一方面的干粉分散剂是Agnique™ DDL(BASF)和Ultrazine™ NA(Borregaard)。

[0161] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,组分(d)包含或由不同于组分(c)的一种或多种聚合物分散剂组成,其中组分(d)选自聚羧酸酯及其盐、马来酸酐-异丁烯共聚物及其盐、苯乙烯氧化物和环氧乙烷的(嵌段)共聚物、木质素磺酸盐,及其混合物。

[0162] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,组分(d)包含或由不同于组分(c)的一种或多种聚合物分散剂组成,其中组分(d)更典型地选自聚羧酸酯及其钠盐、马来酸酐-异丁烯共聚物及其钠盐、苯乙烯氧化物和环氧乙烷的(嵌段)共聚物,及其混合物。

[0163] 特别适合用于本发明的聚合物分散剂有,例如**Geropon®** TA/72(Solvay),水溶性聚羧酸钠;**Sokalan®** CP 9(BASF),马来酸和烯烃共聚物的钠盐和/或**Break-thru®** DA-647(Evonik),非离子改性的环氧苯乙烯和环氧乙烷共聚物。

[0164] 典型地,组分(d)的聚合物分散剂的分子量M_n约为1000g/mol或更高,例如在约1000g/mol至约200000g/mol的范围内。

[0165] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,基于组合物或产物的总重量计,组分

(d)的总量典型在约1重量%至约15重量%的范围内。

[0166] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,基于组合物或产物的总重量计,组分(d)的总量更典型地在约2重量%至约12重量%的范围内。

[0167] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,基于组合物或产物的总重量计,组分(d)的总量更典型地在约3重量%至约9重量%的范围内。

[0168] 任选地,本发明的组合物和产物包括不同于组分(c)和(d)的作为组分(e)的一种或多种润湿剂。

[0169] 合适的这种润湿剂(wetters)实例包括:支链醇的乙氧基化物,特别是BASF以Lutensol™ XL50-XL80销售的Guerbet醇乙氧基化物。烷基多葡糖苷例如BASF的Agnique™ PG 8105和AgniqueTM PG 264也是合适的润湿剂,但这些材料是在水中提供的,因此倾向于导致组合物或产物的流变性较软。

[0170] 因此,商业上以干粉形式可获得且能迅速溶解于水中的有效润湿剂在本发明的这一方面特别适合。具有非线性结构的特别合适的干粉润湿剂的实例是Morwet™ D-425(烷基萘磺酸盐缩合物,Nouryon)和Agnique™ ANS 3DNPW(BASF)。另一个特别合适的润湿剂实例是Morwet™ EFW(烷基萘磺酸盐缩合物,Nouryon)。

[0171] 如果存在于本发明的组合物或产物中,组分(e)典型包含或由一种或多种具有非线性结构的润湿剂组成,其中组分(e)不同于组分(c)和(d)。

[0172] 如果存在于本发明的组合物或产物中,组分(e)包含或由不同于组分(c)和(d)的一种或多种润湿剂组成,其中组分(e)典型选自Guerbet醇乙氧基化物、烷基多葡糖苷、烷基萘磺酸盐缩合物,及其混合物。

[0173] 如果存在于本发明的组合物或产物中,组分(e)包含或由不同于组分(c)和(d)的一种或多种润湿剂组成,其中组分(e)更典型地选自乙氧基化的支链醇。

[0174] 如果存在于本发明的组合物或产物中,组分(e)包含或由不同于组分(c)和(d)的一种或多种润湿剂组成,其中组分(e)更典型地选自烷基萘磺酸盐缩合物。

[0175] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,组分(e)的总量典型在约5重量%到约30重量%范围内,基于组合物或产物的总重量计。

[0176] 如果存在于根据本发明的组合物或产物中,组分(e)的总量典型在约5重量%到约20%重量%范围内,基于组合物或产物的总重量计。

[0177] 任选地,本发明的组合物和产物包含不同于组分(c)、(d)和(e)的一种或多种水溶性聚合物粘合剂作为组分(f)。

[0178] 在某些实施方案中,本发明的尿素复合物典型从熔体中制备。熔体的组分可以通过在开放式或封闭式容器中混合、在挤出机中循环、使用sigma搅拌机或行星搅拌机或任何其他在本领域已知的常规混合技术来制备,前提是温度可受控制。如果根据本发明的组合物或产物可以通过带有混合的挤出来获得的,则首先添加一种或多种表面活性剂以提供润滑可能是有利的。

[0179] 如果加入水以降低混合物的熔点,典型不超过组合物总质量的10重量%。可以使用可作为粘合剂的水溶性聚合物的水溶液,特别是在挤出时。

[0180] 如果在本发明的组合物或产物中存在,组分(f)典型包含或由一种或多种不同于组分(c)、(d)和(e)的水溶性聚合物粘合剂组成,其选自纤维素醚及其盐。

[0181] 如果在本发明的组合物或产物中存在,组分(f)典型包含或由一种或多种不同于组分(c)、(d)和(e)的水溶性聚合物粘合剂组成,其选自甲基纤维素聚合物、水溶性羟丙基甲基纤维素、其盐类和其混合物。

[0182] 适合作为组分(f)的水溶性聚合物粘合剂的纤维素醚,例如可以在International Flavors and Fragrances的MethocelTM品牌下找到。在本发明的上下文中Methocel™ J12MS是一种特别适合的粘合剂。

[0183] 如果在本发明的组合物或产物中存在,组分(f)的总量典型在0.5重量%到3重量%的范围内,基于组合物或产物的总重量计。

[0184] 在本发明的某些组合物或产物中,组合物或产物中甲醇的总量小于约1重量%,基于组合物或产物总重量计。

[0185] 在本发明的某些组合物或产物中,组合物或产物中乙醇的总量小于约1重量%,基于组合物或产物总重量计。

[0186] 在本发明的其他组合物或产物中,组合物或产物中C_1-C_6醇的总量小于约1重量%,基于组合物或产物总重量计。

[0187] 在本发明的某些组合物或产物中,组合物或产物中油酸的总量小于约1重量%,基于组合物或产物总重量计。

[0188] 在本发明的各种组合物或产物中,组合物或产物中以盐的形式存在的组分的总量通常约10重量%或更少,基于组合物或产物总重量计。

[0189] 在本发明的其他组合物或产物中,组合物或产物中以盐的形式存在的组分的总量通常约5重量%或更少,基于组合物或产物总重量计。

[0190] 因此,本发明的组合物或产物通常基本上不含以盐的形式存在的组分。

[0191] 如果组分(a)包含或由一种或多种农药活性成分组成,这些成分可以选自满足本发明上下文中定义的结构和物理标准的农药活性成分。

[0192] 典型地,根据本发明的组合物、产物和施用混合物中的组分(a)包含或由一种或多种农药活性成分组成,其中组分(a)典型包含或由一种或多种活性成分组成,其选自杀真菌剂、除草剂、杀虫剂、杀线虫剂、杀螨剂、杀软体动物剂、杀细菌剂和安全剂。

[0193] 可以用作根据本发明的组合物、产物和施用混合物的组分(a)的农药活性成分(农药)和安全剂,以及本文中使用的通用名称在本领域都是已知的,例如参见《农药手册》(The Pesticide Manual)第16版,英国作物保护委员会(British Crop Protection Council),2012年。这些包括—前提是满足本发明上下文中定义的组分(a)的标准—已知的立体异构体(特别是外消旋体和对映体纯异构体)及其衍生物,例如盐或酯,特别是商业上惯用的形式。农药在此通过其通用名称被引用,除非另有限制,那么该农药包括所有在技术领域已知的形式,如盐、酯、游离酸和游离碱,以及其立体异构体。

[0194] 如果组分(a)包含或由一种或多种除草剂组成,所述一种或多种除草剂可以选自:乙酰辅酶A羧化酶(ACCase)抑制剂、烯醇式丙酮莽草酸-3-磷酸合成酶(EPSPS)抑制剂、谷氨酰胺合成酶抑制剂、植物生长素、光系统I(PS I)抑制剂、光系统II(PS II)抑制剂、乙酰乳酸合酶(ALS)或乙酰羟酸合酶(AHAS)抑制剂、细胞有丝分裂抑制剂、原卟啉原氧化酶(PPO)抑制剂、4-羟基苯丙酮酸双加氧酶(HPPD)抑制剂、纤维素抑制剂、氧化磷酸化解偶联剂、二氢蝶酸合酶抑制剂、脂肪酸和脂质生物合成抑制剂、植物生长素转运抑制剂和类胡萝卜素

生物合成抑制剂,其盐和酯,其外消旋混合物和拆分异构体,及其混合物。

[0195] 如果组分(a)包含或由一种或多种杀虫剂组成,所述一种或多种杀虫剂可以选自:有机(硫代)磷酸酯、氨基甲酸酯、拟除虫菊酯(pyrethroids)、昆虫生长调节剂、几丁质合成抑制剂、昆虫类固醇激素拮抗剂、保幼激素类似物(juvenoids)、脂质生物合成抑制剂、烟碱型乙酰胆碱受体干扰剂、变构调节剂、生物杀虫剂、GABA拮抗化合物、线粒体电子传递抑制剂、解偶联剂、氧化磷酸化抑制剂、蜕皮干扰剂、氧化酶抑制剂、钠通道阻断剂、兰尼碱受体抑制剂,其酯类、外消旋混合物和拆分异构体,及其混合物。

[0196] 如果组分(a)包含或由一种或多种杀真菌剂组成,所述一种或多种菌剂可以选自:呼吸抑制剂(例如复合体II抑制剂、复合体III抑制剂)、甾醇生物合成抑制剂(例如C_{14}脱甲基酶抑制剂、δ14-还原酶抑制剂、3-酮还原酶抑制剂)、核酸合成抑制剂(例如苯酰胺类或酰基氨基酸类杀真菌剂,其他核酸抑制剂)、细胞分裂和细胞骨架抑制剂(例如微管蛋白抑制剂或其他细胞分裂抑制剂)、氨基酸和蛋白质合成抑制剂(例如蛋氨酸合成抑制剂、蛋白质合成抑制剂)、信号传导抑制剂(MAP/组氨酸激酶抑制剂、G蛋白抑制剂)、脂质和膜合成抑制剂(例如磷脂合成抑制剂、脂质过氧化抑制剂、磷脂生物合成和细胞壁沉积抑制剂、酸酰胺水解酶抑制剂)、多靶点作用抑制剂、细胞壁抑制剂(例如葡聚糖合成抑制剂、黑色素合成抑制剂)、植物防御诱导剂,以及它们的外消旋混合物和拆分异构体,及其混合物。

[0197] 在本发明的上下文中的安全剂典型是除草剂安全剂。典型地,安全剂从选自:解草嗪(benoxacor)、解草酯(cloquintocet)及其农业上可接受的酯类,解草胺腈(cyometrinil)、环丙磺酰胺(cyprosulfamide)、二氯丙烯胺(dichlormid)、dicyclonon、增效磷(dietholate)、解草唑(fenchlorazole)及其农业上可接受的酯类,解草啶(fenclorim)、解草胺(flurazole)、氟草肟(fluxofenim)、呋喃解草唑(furilazole)、双苯噁唑酸(isoxadifen)及其农业上可接受的酯类,吡唑解草酸(mefenpyr)及其农业上可接受的酯类,mephenate、metcamifen、萘二甲酸酐(naphthalic anhydride)、解草腈(oxabetrinil),及其混合物。

[0198] 在本发明的上下文中,组分(a)典型包含或由农药活性成分组成,其选自:氯三嗪类除草剂、吡啶类杀真菌剂、芳酰基环己二酮类除草剂、苯氨基甲酸酯类除草剂、康唑类杀真菌剂(Conazole fungicides)、吡啶基吡唑类杀虫剂,及其混合物。

[0199] 在本发明的上下文中,组分(a)更典型包含或由活性成分组成,其选自:莠去津、环丙磺酰胺、氟吡菌酰胺、异噁唑草酮、甲基磺草酮、甜菜宁(phenmedipham)、丙硫菌唑、环磺酮、四唑虫酰胺,及其混合物。

[0200] 在本发明的某些实施方案中,组分(a)包含或由环磺酮、甲基磺草酮、甜菜宁或其组合物组成。

[0201] 在本发明的其他实施方案中,组分(a)包含或由氟吡菌酰胺组成。

[0202] 在本发明的其他实施方案中,组分(a)包含或由四唑虫酰胺组成。

[0203] 如果组分(a)包含或由一种或多种药物活性成分组成,这些成分可以选自满足本发明上下文中定义的结构和物理标准的药物活性成分。

[0204] 合适的药物活性成分,例如可以降低中风风险、深静脉血栓(DVT)、肺栓塞(PE)及类似病况的血液稀释剂,如利伐沙班(Rivaroxaban)。

[0205] 合适的药物活性成分,例如抗癌和抗血管生成剂,如瑞格非尼(Regorafenib),其

具有多种活性,包括对VEGFR、PDGFR、raf、p38和/或flt-3激酶信号分子的抑制活性,并且可用于治疗各种疾病和病况,如癌症、肿瘤、淋巴瘤、肉瘤和白血病等过度增殖性疾病。

[0206] 其他合适的药物活性成分,例如二氢吡啶类钙拮抗剂,如尼群地平(nitrendipine)、尼莫地平(nimodipine)或拉西地平(lacidipine)。例如,尼莫地平是一种抗高血压药物,可以减少由破裂血管出血引起的脑损伤。

[0207] 在进一步的方面,本发明涉及通过挤出本发明上下文中定义的组合物可获得或获得的产物,其中挤出温度典型在约85℃到约110℃的范围内,随后将熔融组合物冷却到低于55℃的温度。

[0208] 在进一步的方面,本发明涉及通过熔化本发明上下文中定义的组合物可获得或获得的产物,随后将熔融组合物冷却到低于55℃的温度,其中典型进行组合物的熔化,使得熔融组合物的温度在约75℃到约110℃的范围内。

[0209] 根据本发明的产物典型包含甲醇和/或乙醇,总量小于约1重量%,基于产物总重量计。

[0210] 根据本发明的产物典型包含C_1-C_6醇,总量小于约1重量%,基于产物总重量计。

[0211] 根据本发明的产物典型包含油酸,总量小于约1重量%,基于产物总重量计。

[0212] 在进一步的方面,本发明涉及包含本发明上下文中定义的组合物或产物的制剂,额外包含一种或多种另外的组分,这些组分选自佐剂、25℃和1013mbar下的液态成分、25℃和1013mbar下的固态活性成分,及其混合物。

[0213] 所述佐剂典型选自在农业制剂领域中已知的佐剂物质。本发明的制剂中可能包含的佐剂例如防冻剂,如亚烷基二醇类。合适的防冻剂有甘油或丙二醇,典型包含用量在约3体积%至20体积%范围内,典型在约5体积%到至15体积%范围内。

[0214] 本发明的制剂典型是选自可湿性颗粒剂(wettable granules,WG)、可湿性粉剂(wettable powders,WP)和油分散剂(oil dispersions,OD)的制剂。

[0215] 如果本发明的制剂是油分散剂(OD)制剂,那么一种或多种制剂佐剂典型选自油性活性成分、植物油、油性溶剂及其混合物。

[0216] 在一个实施方案中,本发明的制剂是油分散剂(OD)制剂,包含油性溶剂,其中油性溶剂包含或是一种长链脂肪酸甲酯,典型为甲基大豆油(methyl soyate)(大豆油甲基酯)。

[0217] 在另一个实施方案中,本发明的制剂是油分散剂(OD)制剂,包含油性除草剂,其中油性除草剂包含或是乙草胺(acetochlor)。

[0218] 在某些实施方案中,本发明的制剂是可湿性颗粒剂(WG)制剂或可湿性粉剂(WP)制剂,其中佐剂包含或是粉末乳化剂或粉末分散剂。

[0219] 在某些实施方案中,本发明的制剂是可湿性颗粒剂(WG)制剂或可湿性粉剂(WP)制剂,其中佐剂包含或是干粉乳化剂或干粉分散剂。

[0220] 发明的另一方面,在下面的实施例1中有更详细地描述,是一种通过蒸发醇溶液来制备本发明的尿素复合物的方法。这种方法特别适合没有特殊设备(例如挤出机或喷雾干燥机)的实验室规模的制备。在这个方法中,尿素、活性物质和典型包含16个到65个碳原子的有机化合物被混合并完全溶解在醇溶液中。合适的有机化合物的实例是大豆油甲酯和C_{12}到C_{18}醇的乙氧基化物。Macol™CSA 20(鲸蜡基-硬脂醇PEG-20,BASF)也是一种适合这种实施方案的有机化合物。

[0221] 获得本发明组合物的另一种方法如下面的实施例3所示。活性成分在高温下,典型在约80℃到约110℃的范围内,溶解在水、尿素和非离子表面活性剂的混合物中。当活性成分完全溶解后,活性成分-尿素混合物在与尿素溶液相同(或更高)的温度下,伴随着快速搅拌加入到油性稀释剂中。搅拌速度和油量典型足以提供尿素混合物的细乳状液。油性稀释剂典型是一种具有分支结构的烃类,以便在沸点至少比操作温度高10℃下最小化在尿素中的溶解度。异辛烷是特别合适这种实施方案的油性稀释剂。典型地,向油性稀释剂中添加具有分支结构且HLB值低于14的乳化剂。Tween™61(脱水山梨糖醇硬脂酸酯PEG-4,HLB 10,Croda)是适合这种方法的乳化剂。本发明的尿素复合物可以通过过滤分离。

[0222] 本发明的另一方面涉及制备本发明上下文中定义的组合物的方法,其特征在于以下步骤:

[0223] 1.结合组分(a)、(b)、(c),和任选的一种或多种另外组分,其选自水和组分(d)、(e)和(f),如上文所定义,

[0224] 2.混合步骤1中得到的结合物,在约60℃到约140℃的温度范围下,典型在约75℃到约125℃的温度范围下,更典型在约80℃到约110℃的温度范围下,

[0225] 3.冷却步骤2中得到的组合物。

[0226] 步骤3中的温度比步骤2中的温度低一定的程度,至少可以获得半固态产物,该产物在进一步冷却后固化成本发明的组合物。

[0227] 步骤2中的混合例如可以通过搅拌器、双螺杆搅拌机或其他在本领域已知的合适方法进行。

[0228] 步骤3包括挤出、喷雾干燥、喷雾冷却、造粒、滚圆、其组合或其他在本领域已知的方法。

[0229] 本发明的另一方面涉及通过上述定义的方法可获得或获得的产物,其中,在25℃下将产物加入到足以溶解尿素的水量中时,组分(a)中的一种或多种活性成分基本上作为直径显著低于100nm的纳米颗粒存在,通过动态光散射测定。

[0230] 本发明的另一方面涉及通过上述定义的方法可获得或获得的产物,其中,在25℃下将产物加入到足以溶解尿素的量的水性乳化剂稀释液中时,可获得的组分(a)中的一种或多种活性成分的液态乳液,该乳液是稳定的,在25℃下能防止所述的组分(a)的一种或多种活性成分结晶至少30分钟。

[0231] 本发明的另一方面涉及一种施用混合物,包括

[0232] -如上文所定义的本发明的组合物或产物,

[0233] -水,其重量至少是所述组合物或产物的量的10倍,典型至少是25倍,更典型至少是50倍,

[0234] 以及

[0235] -一种或多种组分,其选自其他佐剂、其他稀释剂和其他活性成分中选择的。

[0236] 在某些实施方案中,施用混合物是一种喷雾施用混合物。

[0237] 在其他实施方案中,施用混合物是一种农业喷雾施用混合物。

[0238] 本发明的另一方面涉及一种如本发明上下文中所定义的包含农药活性成分的组合物、产物或施用混合物,用于防治不想要的植被、植物害虫、(植物病原性)真菌或(植物病原性)线虫的方法中。

[0239] 本发明的另一方面涉及一种防治不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫的方法，包括将如本发明上下文中所定义的包含农药活性成分的组合物、产物或施用混合物，施用到所述不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫上。

[0240] 本发明的另一方面涉及本发明上下文中定义的包含农药活性成分的组合物、产物或施用混合物防治不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫的用途。

[0241] 在本发明的上下文中，植物病原性线虫特别是植物寄生物。大多数以高等植物为食的线虫是专性寄生物。例如，对经济影响大的植物寄生物为例如根结线虫、胞囊线虫和病变线虫。

[0242] 本发明的另一方面涉及本发明上下文中定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物，用作药物。

[0243] 本发明的另一方面涉及本发明上下文中定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物，用于治疗动物或人体的方法中。

[0244] 本发明的另一方面涉及一种治疗有需要的受试者的方法，包括(典型口服)向所述受试者给予药物有效量的本发明上下文中定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物。

[0245] 本发明的另一方面涉及本发明上下文中定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物的用途，用于治疗动物或人体，其中所述组合物、产物或施用混合物典型口服给予所述动物或人体。

[0246] 本发明的另一方面涉及通过稀释组合物可获得或获得的施用混合物(在农业活性成分的情况下被称为桶混物)。本发明的产物或制剂具有适量的水，其中水与组合物、产物或制剂的重量比典型在约200:1到约10:1的范围内，典型在约100:1到约20:1范围内。

[0247] 这种施用混合物可包含一种或多种额外的添加剂、制剂佐剂和/或农药。

[0248] 本发明的另一方面涉及制备本发明施用混合物的方法，其特征在于组合物、产物或制剂在(轻微的)搅拌下(缓慢地)倒入含有水的容器中，任选地将一种或多种额外的添加剂、制剂佐剂和/或农药加入到施用混合物中。

[0249] 典型地，在这种制备本发明施用混合物的方法中，水与本发明的组合物、产物或制剂的重量比在约200:1到约10:1的范围内，典型在约100:1到约20:1的范围内。

[0250] 本发明的喷雾施用混合物可以根据本领域技术人员所知的做法，施用到田间或施用区域。根据本发明的喷雾施用混合物可以在不同生长阶段作物的田间上施用，这取决于存在于组分(a)中或作为组分(a)的农药活性成分。在某些实施方案中，喷雾施用混合物施用到土壤上，在种植作物植物之前或种植作物植物之后，但要在作物植物出苗之前。在其他实施方案中，喷雾施用混合物在作物植物出苗后施用。

[0251] 在本发明的上下文中，优选的作物植物包括：玉米、大豆、棉花、小麦、油菜、加拿大油菜(canola)和甜菜。本发明的组合物、产物和喷雾施用混合物也可以施用到其他有用的植物上，如藤本植物、树木(例如棕榈树)、水果(例如苹果、梨、西梅、香蕉等)、坚果(例如杏仁、山核桃、花生等)或蔬菜(例如番茄、干豆、食荚菜豆、土豆等)。

[0252] 包含一种或多种除草剂作为(部分)组分(a)的本发明的组合物、产物或施用混合物，适合于防治各种杂草，即被认为是对商业重要作物植物(例如玉米、大豆、棉花、小麦、油

菜、加拿大油菜、甜菜、干豆、食荚菜豆和土豆等)构成麻烦或竞争的植物。在某些实施方案中,施用混合物在杂草出现之前施用(即,苗前施用)。

[0253] 单子叶杂草属于例如稗属(Echinochloa)、狗尾草属(Setaria)、稷属(Panicum)、马唐属(Digitaria)、梯牧草属(Phleum)、早熟禾属(Poa)、羊茅属(Festuca)、蟋蟀草属(Eleusine)、臂形草属(Brachiaria)、黑麦草属(Lolium)、雀麦属(Bromus)、燕麦属(Avena)、莎草属(Cyperus)、高粱属(Sorghum)、冰草属(Agropyron)、狗牙根属(Cynodon)、雨久花属(Monochoria)、飘拂草属(Fimbristylis)、慈姑属(Sagittaria)、荸荠属(Eleocharis)、蔗草属(Scirpus)、雀稗属(Paspalum)、鸭嘴草属(Ischaemum)、尖瓣花属(Sphenoclea)、龙爪茅属(Dactyloctenium)、剪股颖属(Agrostis)、看麦娘属(Alopecurus)和阿披拉草属(Apera)。

[0254] 双子叶杂草属于例如白芥属(Sinapis)、独行菜属(Lepidium)、拉拉藤属(Galium)、繁缕属(Stellaria)、母菊属(Matricaria)、春黄菊属(Anthemis)、牛膝菊属(Galinsoga)、藜属(Chenopodium)、荨麻属(Urtica)、千里光属(Senecio)、苋属(Amaranthus)、马齿苋属(Portulaca)、苍耳属(Xanthium)、旋花属(Convolvulus)、番薯属(Ipomoea)、蓼属(Polygonum)、田菁属(Sesbania)、豚草属(Ambrosia)、地肤属(Kochia)、蓟属(Cirsium)、飞廉属(Carduus)、苦苣菜属(Sonchus)、茄属(Solanum)、蕹菜属(Rorippa)、节节菜属(Rotala)、母草属(Lindernia)、野芝麻属(Lamium)、婆婆纳属(Veronica)、苘麻属(Abutilon)、刺酸模属(Emex)、曼陀罗属(Datura)、堇菜属(Viola)、鼬瓣花属(Galeopsis)、罂粟属(Papaver)、矢车菊属(Centaurea)、车轴草属(Trifolium)、毛茛属(Ranunculus)、蒲公英属(Taraxacum)和大戟属(Euphorbia)。

[0255] 已经详细描述了本发明,显然在不脱离所附权利要求书中定义的发明范围的情况下可以进行修改和变化。

[0256] 实施例

[0257] 提供以下非限制性实施例以进一步说明本发明。

[0258] 除非另有说明,所有的用量和百分比都是以重量计。

[0259] 使用的缩写和材料:

[0260] PEG=聚乙二醇

[0261] **Macol®** CSA 20=PEG-20鲸蜡硬脂醇醚(鲸蜡基/硬脂醇)=Ceteareth-20(BASF)

[0262] MTBE=甲基-叔丁基醚

[0263] **Klearfac®** AA 270=聚氧烷基化脂肪醇的磷酸酯[环氧乙烷,2-甲基-,环氧乙烷的聚合物、单C10-16烷基醚、磷酸酯,CAS编号68649-29-6],85%活性物质以及15%的磷酸(BASF)

[0264] **Lutensit®** AE-P=乙氧基化/丙氧基化中链醇的磷酸酯(BASF)

[0265] Crodafos™SG=PEG-10PPG-5鲸蜡基磷酸酯=PPG-5-Ceteth-10磷酸酯(Croda)

[0266] Phospholan™PS-220=C10-14醇(30EO)乙氧基化物104-磷酸酯(Nouryon)

[0267] **Brij®** O20=聚氧乙烯(20)油醇基醚=Oleth-20(Croda)

[0268] Crodafos™O10A=磷酸和乙氧基化的化妆品级油醇的络合酯(Croda)

[0269] Tween **61®** =聚氧乙烯(4)脱水山梨糖醇单硬脂酸酯=脱水山梨糖醇硬脂酸酯

PEG-4(Croda)

[0270] Ultrazine™NA＝木质素磺酸钠分散剂(Borregaard)

[0271] rpm＝每分钟转数

[0272] Methocel™J12MS＝表面处理的羟丙基甲基纤维素(HPMC)基聚合物(International Flavors and Fragrances),典型用作2％水溶液

[0273] **Pluronic®**P123＝环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物(BASF)

[0274] Synperonic™A7＝完全饱和的C12-C15醇的乙氧基化物。这种水溶性非离子表面活性剂是一种有效的润湿剂和洗涤剂(Croda)

[0275] **Break-thru®**EM 07＝油醇PEG-7(Evonik)

[0276] **Agnique®**DDL＝基于木质素磺酸盐的分散剂(BASF)

[0277] **Toximul®**8244＝PEG-16聚乙氧基化的蓖麻油(Stepan)

[0278] **Pluronic®**P123＝聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)(Sigma Aldrich)

[0279] **Agnique®**PE TDA 9＝十三烷基醇磷酸酯,PEG-9(BASF)

[0280] **Agnique®**ANS 3DNPW＝烷基萘磺酸盐混合物(BASF),润湿剂

[0281] Synperonic™13/6＝聚氧乙烯(6)异十三醇(Croda)

[0282] **Sokalan®**＝**Sokalan®**CP 9＝马来酸-烯烃共聚物,25％水溶液(BASF)

[0283] **Morwet®**EFW＝烷基萘磺酸钠混合分散剂(Nouryon)

[0284] **AAtrex® Nine-O®**＝88.2％莠去津,1.8％相关化合物,10％其他成分(Syngenta)

[0285] **Laudis®**＝34.5％环磺酮,65.5％其他成分(Bayer)

[0286] **Callisto®**＝40％甲基磺草酮,60％其他成分(Syngenta)

[0287] **Proline®**＝41％丙硫菌唑,59％其他成分(Bayer)

[0288] Urea＝99％尿素(Fisher Scientific)

[0289] Haake™Mini CTW＝热熔挤出机,ThermoFisher Scientific

[0290] Malvern Nano-ZS Zetasizer＝动态光散射设备

[0291] **Break-thru®**S233:可生物降解的三硅氧烷表面活性剂(Evonik)

[0292] **Soprophor®**FLK＝阴离子三苯乙烯基苯酚乙氧基化磷酸酯乳化剂,水溶液活性约40％(Solvay)

[0293] **Lutropur®**MSA＝70％的甲磺酸水溶液(BASF)

[0294] **Geropon®**TA/72＝聚羧酸钠,CAS编号223571-91-3,阴离子表面活性剂,聚合物分散剂(Solvay)

[0295] **Makon®**TSP-60＝三苯乙烯基苯酚乙氧基化物PEG-60(Stepan)

[0296] **Break-thru®** DA-647＝非离子氧化苯乙烯和环氧乙烷的改性共聚物(Evonik)

[0297] Myrj™S8＝聚烃氧(8)硬脂酸酯＝PEG-8硬脂酸酯(Croda)

[0298] **Steposol®** OE＝油酸甲酯

[0299] **Stepwet®** DF-95＝月桂烷基硫酸钠(93％)(Stepan),干粉

[0300] **Dowfax®** 8390＝二苯醚二磺酸钠盐,C16烷基化物(Dow Chemical)

[0301] **Dowfax®** 3B2＝二苯醚二磺酸钠盐,C10烷基化物(Dow Chemical)

[0302] Stepfac™8181＝聚乙二醇(6)十三烷基醚磷酸酯

[0303] **Makon®** TSP-12＝三苯乙烯基苯酚乙氧基化物PEG-12(Stepan)

[0304] **Toximul®** 8320＝基于丁基的环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物(Stepan)(平均MW为5500,HLB值为12)

[0305] **Makon®** TD-12＝十三烷基醇乙氧基化物,PEG-12(Stepan)

[0306] **Crodafos®** T6A＝十三烷基磷酸酯,PEG-6(Croda)

[0307] **Soprophor®** CY/8＝一种非离子三苯乙烯基苯酚乙氧基化乳化剂(CAS编号99734-09-05);HLB:13.5,糊状(Solvay)

[0308] **Soprophor®** S-25/80＝一种非离子三苯乙烯基苯酚乙氧基化物;HLB:14.5;约80％活性成分在水中,液体(Solvay)

[0309] 在下面的实施例中,本发明的组合物有时也被称为复合物。

[0310] 实施例1-11:

[0311] 实施例1:通过蒸发法制备莠去津(Atrazine)的尿素复合物

[0312] 如下表1所示,下面的组分在瓶子中被结合,并放置在55℃的烘箱中。从烘箱中取出瓶子,搅拌后再次放回烘箱以完成溶解。

[0313] 表1.通过蒸发法用于形成莠去津的尿素复合物的组分

[0314]

成分	用量
莠去津	8.0 g
尿素	60 g
Macol® CSA 20	2.0 g
甲醇	350 mL

[0315] 在完全溶解后,向该瓶子中加入了7.0g的**Vistive®**大豆油甲酯。将瓶子摇晃后,将内容物转移到梨形烧瓶中,并在旋转蒸发仪上蒸发溶剂,直到开始形成白色沉淀物,这在蒸发过程中突然发生。通过过滤回收沉淀物。复合物显示出快速且近乎完全的沉淀,只有少量的复合物在过滤烧瓶中形成,且未被回收。产物用MTBE冲洗,并在55℃和24英寸汞柱(约0.81273巴)的真空中用氮气吹扫过夜干燥。回收了51.8g白色粉末状产物,发现其中包含9.9％的莠去津和10.7％的全部三嗪化合物。当加入水中后,尿素溶解,留下细小的莠去津

颗粒悬浮在浑浊的溶液中。

[0316] 实施例2:通过蒸发法制备甲基磺草酮(Mesotrione)和磷酸酯表面活性剂的尿素复合物

[0317] 在四个不同的4盎司(120mL)瓶中,每个瓶子中将15g尿素、80mL甲醇和0.5g Brij® O20结合并封口。将瓶子放置在保持55℃的烘箱中,偶尔旋转直到内容物已完全溶解。从烘箱中取出瓶子并加入搅拌子以及1.6g的甲基磺草酮和0.5g相应的磷酸酯(如表2所示)。在这种情况下,磷酸酯不仅在尿素复合物的形成中起作用,而且还有助于稳定甲基磺草酮,防止因未中和的磷酸酯的酸性而导致分解。这些瓶子在室温下短暂搅拌直到甲基磺草酮溶解(大约五分钟)。摇晃各瓶子并将内容物转移到圆底烧瓶中,并将1.8g大豆油甲酯加入到烧瓶中。在旋转蒸发仪上蒸发溶剂,直到白色沉淀物开始在放热步骤形成,伴随着甲醇的加速蒸发,这在突然开始后迅速发生。将沉淀物转移到带有粗孔滤板的布氏漏斗中。滤液为黄褐色。烧瓶中剩余的产物用甲基-t-丁基醚冲洗到布氏漏斗中并施加真空。产物为白色细粉末,即使在真空过滤后也保留了相当量的溶剂。在55℃、24英寸汞柱(约0.81273巴)的真空条件下,用氮气吹扫过夜干燥。滤液为深黄色。产物被称量并在研钵和研杵中压碎。各复合物的产量和甲基磺草酮浓度如表2所示。

[0318] 表2.通过蒸发法的甲基磺草酮与磷酸酯表面活性剂的尿素复合物

[0319]

所用的磷酸酯	回收量	甲基磺草酮的含量
Klearfac® AA 270	15.3 g	6.6%
Lutensit® AE-P	14.3 g	6.8%
Crodafos™ SG	14.0 g	7.0%
Phospholan™ PS-220	13.0 g	5.7%

[0320] 实施例3:在油悬浮液中通过缓冷法制备环磺酮(Tembotrione)的尿素复合物

[0321] 在250ml的圆底烧瓶中,将85.8g尿素与24.2g水(相当于110g 78%的尿素水溶液)和4g Crodafos™ O10A结合。将烧瓶封口并放置在保持85℃的烘箱中。包含2g Tween 61®、3g Break-thru® EM O7和400mL异辛烷的瓶子也和一个1升的烧杯被放入同样的烘箱。一旦试剂变热,将烧瓶置于85℃的油浴中并进行搅拌。一旦尿素完全溶解,向混合物中加入10.0g环磺酮。当溶解接近完成时(约3分钟),将异辛烷溶液倒入烧杯中,并在没有加热的情况下,在通风柜中开始机械搅拌。然后将尿素溶液倒入烧杯中,继续搅拌约五分钟,乳液慢慢冷却。几乎立即观察到沉淀(约70℃)。通过布氏漏斗过滤回收尿素复合物,由于滤板堵塞导致过滤变慢。回收的尿素复合物在65℃、20英寸汞柱(约0.67728巴)的真空条件下,用氮气吹扫过夜干燥,然后使用研钵和研杵压碎。将85g所得材料(来自两个批次)与木质素磺酸盐分散剂Ultrazine™ NA结合。获得的产物中环磺酮的含量为8.63%。

[0322] 实施例4:通过热熔挤出法制备莠去津的尿素复合物

[0323] 在这种情况下,复合物包括莠去津、尿素和Methocel® J12MS溶液。水降低了尿素的熔点,而 Methocel® 则用作粘合剂。一种蜡状的环氧乙烷-环氧丙烷嵌段共聚物,Pluronic® P123(BASF)被加入在挤出机中提供润滑作用并分散尿素。加入了醇乙氧基化

物作为非离子表面活性剂(组分(c)),它还提供了润湿性。一些组合物还使用了分散剂以促进在复合物水解时形成细小的莠去津颗粒。使用的醇乙氧基化物是**Synperonic®** A7和**Break-thru®** EM O7。分散剂是**Agnique®** DDL和**Toximul®** 8244。组合物是在Haake™Mini CTW热熔挤出机中制备的。该设备是一个小型双螺杆挤出机,其中组合物的组分可以在挤出前循环。所有组合物都是在95℃的挤出机温度和90rpm的螺杆转速下制备的。在挤出机达到温度并且螺杆转动时,首先加入**Pluronic®** P123进行润滑,然后加入**Methocel®** 溶液和分散剂。尿素和莠去津被一起加入。最后加入醇乙氧基化物。然后将混合物在挤出机中循环,直到熔融且均匀,约需两分钟。这些组合物很容易用研钵和研杵压碎成细粉。所有物质在水中迅速溶解,通过光学显微镜形成1-5微米的莠去津颗粒。沉降速度慢。组合物中相应的莠去津的含量如表3所示。

[0324] 表3.通过热熔挤出法制备莠去津的尿素复合物

[0325]

成分	复合物 4-1	复合物 4-2	复合物 4-3
莠去津	3.4 g	3.4 g	3.4 g
尿素	0.65 g	0.65 g	0.65 g
Methocel® J12MS, 水溶液	0.2% 的 Methocel® 溶液, 0.6 g	0.4%的 Methocel®溶液, 0.6 g	1%的 Methocel® 溶液, 0.6 g
Pluronic® P123	0.4 g	0.4 g	0.4 g

[0326]

醇乙氧基化物	Break-thru® EM O7, 0.3 g	Synperonic® A7, 0.25 g	Synperonic® A7, 0.25 g
Agnique® DDL	---	0.15 g	0.15 g
Toximul® 8244	---	0.1 g	0.1 g
莠去津%	14.0%	12.5%	12.6%

[0327] 实施例5:通过将完全熔融的混合物倾倒在冷却的金属板上制备环磺酮的尿素复合物

[0328] 该组合物还包括粉末润湿剂**Agnique®** ANS 3DNPW、2%的**Methocel®** A7 J12MS水溶液和醇乙氧基化物**Synperonic®** 13/6。组合物按80g的规模制备,参见下表4。尿素、磷酸酯、润湿剂和**Methocel®** J12MS溶液在装有搅拌子的250mL圆底烧瓶中结合。烧瓶被封口并在90℃的烘箱中预热。烧瓶被转移到105℃的油浴中并加入环磺酮搅拌直至溶液均匀。接着加入**Synperonic®** 13/6,并将混合物分批倾倒在放在冰上的铝板上。刮去板上的薄层组合物并切成小块。溶解容易且完全。分析用这种方式制备的三批的样品池,其为包含16.8wt.%的环磺酮。

[0329] 表4.通过将完全熔融的混合物倾倒在冷却的金属板上制备环磺酮的尿素复合物

[0330]

成分	重量%	用量
环磺酮	19%	15.2 g
尿素	61%	48.8 g
2%的 Methocel® J12MS 水溶液	8.5%	6.8 g
Synperonic® 13/6	3.5%	2.8 g
Agnique® PE TDA 9	5%	4.0 g
Agnique® ANS 3DNPW	3%	2.4 g

[0331] 当以2%的**Sokalan®**CP 9溶液施用时,这种制剂在田间对花生植物提供了有效的真菌防治,且无植物毒性。

[0332] 实施例6:通过快速冷却熔体制备丙硫菌唑(Prothioconazole)的尿素复合物

[0333] 尿素、**Methocel®**溶液和**Agnique®**ANS 3DNPW在装有搅拌子的100mL圆底烧瓶中结合,并放置在一个105℃的烘箱中。参见下表5。转移到105℃的油浴后,熔化完成且黏度低。在加入醇乙氧基化物之前,加入丙硫菌唑并给予10分钟的时间使其完全溶解。该组合物分两次倒在置于冰上的铝板上。获得了薄晶片。这些晶片被破碎成小块,它们在水中迅速溶解,释放出非常细小的丙硫菌唑颗粒。

[0334] 表5.通过快速冷却熔体制备丙硫菌唑的尿素复合物

[0335]

成分	重量%	用量
丙硫菌唑	14%	7.0 g
尿素	72%	36.0 g
2% 的 Methocel® J12MS 水溶液	8%	4.0 g
Synperonic® A7	3%	1.5 g
Agnique® ANS 3DNPW	3%	1.5 g

[0336] 实施例7:实施例1的尿素-莠去津复合物的增强除草功效

[0337] 这与单独使用或与HPPD抑制剂除草剂甲基磺草酮组合使用的常规莠去津进行了比较。95重量份的复合物(包含9.9%莠去津和10.7%全部三嗪化合物)与5份的分散剂**Morwet®**EFW结合,以提供具有负载9.4%莠去津的可分散的组合物。该组合物分散在水中后,以140g/ha和280g/ha的剂量喷雾在苘麻(ABUTH)上,并与相同剂量的常规商业莠去津组合物**AAtrex® Nine-O®**进行了比较。还评估了含有甲基磺草酮除草剂**Callisto®**(Syngenta)的桶混物。在6-9叶期的苘麻植株上,使用9501扁平扇形喷嘴以93L/ha的剂量进行喷雾。在某些处理中,加入了1%vol/vol的作物油浓缩物(COC)。对于包含**Callisto®**的

处理,较低莠去津剂量(140g/ha)时甲基磺草酮的剂量为17.5g/ha,较高莠去津剂量(280g/ha)时甲基磺草酮的剂量为35g/ha。表6显示了常规莠去津和尿素-莠去津复合物对苘麻的防治效果%。

[0338] 表6.不同含莠去津的材料对苘麻的防治效果

[0339]

处理	140 g/ha 莠去津 (ABUTH 的防治效果%)	280 g/ha 莠去津 (ABUTH 的防治效果%)
AAtrex® Nine-O®+COC	18.3	28.3
尿素中的莠去津, 不含 COC	30.8	40.8
Callisto®+AAtrex® Nine-O®+COC	68.8	78.0
Callisto®+莠去津-尿素+COC	73.8	85.8
Callisto®+莠去津-尿素,不含 COC	56.3	68.3

[0340] 实施例8:实施例3中的尿素-环磺酮复合物的增强除草效果

[0341] 环磺酮复合物对苘麻(ABUTH)的防治效果与常规环磺酮制剂进行对比,**Laudis®**在剂量为17.5g/ha时不使用助剂,即远低于商业推荐的90g/ha剂量。桶混物喷雾到苘麻植株上,喷雾量为每英亩15加仑(约140L/ha)。喷雾三周后对植株进行了视觉评估。在评估时,**Laudis®**的防治效果为13%,而尿素复合物组合物的防治效果为22%。

[0342] 实施例9:实施例2和实施例3中相应的甲基磺草酮和环磺酮的尿素复合物的稳定性研究

[0343] 通过将样品放置在烘箱中并定期取样来评估稳定性。甲基磺草酮复合物在54℃的烘箱中经6周期间评估。所有复合物均表现出可接受的稳定性,但Phospholan™PS-220和Crodafos™SG复合物表现尤为出色。

[0344] 表7.显示了在54℃烘箱中老化后的实施例2中的尿素复合物中甲基磺草酮的浓度。

[0345] 表7.54℃下为期8周的尿素复合物中甲基磺草酮浓度的稳定性研究结果

[0346]

	甲基磺草酮的浓度				
磷酸酯	周 0	周 1	周 2	周 4	周 6
Klearfac® AA 270	6.6%	6.5%	6.3%	5.9%	5.4%
Lutensit® AE-P	6.8%	6.4%	6.5%	6.4%	6.2%

[0347]

Crodafos™ SG	7.0%	7.3%	7.1%	6.8%	6.4%
Phospholan™ PS-220	5.7%	5.9%	5.6%	5.9%	5.5%

[0348] 将实施例3的环磺酮-尿素复合物在54℃的烘箱中老化八周进行测试。如实施例3所示,加入酸性磷酸酯表面活性剂Crodafos™010A(PEG-10油基磷酸酯,Croda)稳定环磺酮

和甲基磺草酮,防止其化学分解。表8显示了在54℃下为期8周的尿素复合物中环磺酮浓度。

[0349] 表8.在54℃下为期8周的尿素复合物中环磺酮浓度的稳定性研究结果

[0350]

周	%环磺酮
0	9.7
1	9.7
3	9.4
3	9.5
4	9.4
5	9.4
6	9.0
7	9.0
8	8.7

[0351] 实施例10:用实施例6中的尿素-丙硫菌唑复合物处理玉米种子

[0352] 首先将尿素组合物加入塑料离心管中的水或水-**Sokalan®**混合物中,并短暂涡旋混合以至于完全溶解。向离心管中加入色素和标准种子处理聚合物。短暂的涡旋混合后,将8.6mL混合物施用于1kg玉米种子,相当于每百磅种子12液盎司的比率。处理时间约为33秒。

[0353] 处理是以每粒种子0.021mg和0.085mg丙硫菌唑的剂量进行的。两种剂量的对照组合物均用丙硫菌唑悬浮浓缩液**Proline®**进行处理。对于尿素组合物,使用了等量的水或水-**Sokalan®**混合物。在0.032mg/粒种子的剂量下使用了20%**Sokalan®**-80%水,而在0.085mg/粒种子的剂量下使用了30%**Sokalan®**-70%水(wt/wt)。使用**Sokalan®**制备的低剂量种子处理溶液在添加种子着色剂之前是透明的,这是由于形成的丙硫菌唑颗粒的尺寸很小。

[0354] 即使在高剂量下,种子表面也没有因尿素而产生的粉化现象,并且当揉搓种子时也没有任何物质转移到手套上。在高剂量下,用**Sokalan®**水解的尿素复合物处理过的种子明显比对照种子或只用水水解的尿素复合物处理过的种子更有光泽。

[0355] 实施例11.动态光散射

[0356] 实施例11a:实施例5中的环磺酮的尿素复合物的动态光散射

[0357] 来自实施例5的环磺酮组合物,通过熔体快速冷却来制备,水解处理并使用Malvern Nano-ZS Zetasizer通过动态光散射评估环磺酮颗粒。将0.6g复合物加入到含有15mL水或15mL 2%的**Sokalan®**的30mL小瓶中摇晃以分散。在测量粒径之前,溶液在室温下静置了两个小时。水的水解液呈非常轻微的浑浊状,并且**Sokalan®**的水解液在光学上清澈的。动态光散射测量出两种水解混合物的粒径分布都很窄,水的水解液平均粒径为298nm,并且**Sokalan®**的水解液平均粒径为5nm。为了确保准确性,重复了显著的

Sokalan®水解结果。

[0358] 实施例11b:来自实施例6的丙硫菌唑的尿素复合物的动态光散射

[0359] 制备了两批样品,分析结果分别为15.0%和14.5%丙硫菌唑。当用实施例11所述的方法将其分散在水或2%**Sokalan®**中,动态光散射显示**Sokalan®**分散液在1.5微米处有一个尖锐的峰,而单独在水中水解时在1.2微米至2.1微米之间有一个较宽的峰。如实施例11a使用Malvern Nano-ZS Zetasizer对溶液进行分析。

[0360] 实施例:A1-A9:

[0361] 实施例A1:通过热熔挤出法(不使用水)制备的四唑虫酰胺(Tetraniliprole)的尿素复合物

[0362] 本实施例描述了杀虫剂四唑虫酰胺的尿素复合物的制备。挤压在中等温度下进行,活性成分的负载量很高,并且无需添加水。这表明四唑虫酰胺与尿素之间存在共晶现象。该组合物旨在用于处理种子,将四唑虫酰胺以低结晶度的形式传递到种子表面,以提高其生物利用率。值得注意的是,当该组合物添加到水中时,四唑虫酰胺以稳定乳液的形式以液态释放,这对预期的施用是理想的。

[0363] 通过使用Haake™Mini CTW挤出机(如实施例4中所述)挤出混合物制备了十批每批5g的产物。挤出在螺杆转速为90rpm、温度为105℃下进行。组合物容易挤出作为连续的"面条",并在冷却至室温后容易粉压碎成粉末。

[0364] 表A1.通过热熔挤出法(不使用水)制备的四唑虫酰胺的尿素复合物的组合物

[0365]

四唑虫酰胺	**28%**
Agnique® ANS 3DNPW	**4%**
Synperonic® 13/6	**3%**
Toximul® 8244	**3%**
尿素颗粒	**62%**

[0366] 粉碎后,组合物几乎立即溶解在水中,在水中形成亮白色的液态四唑虫酰胺乳液。在室温下放置过夜后,没有发现结晶或乳液质量下降。

[0367] 实施例A2:用尿素中的四唑虫酰胺处理玉米种子

[0368] 来自实施例A1的十批次的尿素组合物中的四唑虫酰胺集中起来,并且一部分用于处理玉米种子。处理1kg具有BT性状(苏云金芽孢杆菌蛋白,其可保护植物免受昆虫侵害)的玉米种子,处理液与种子质量的比率为每百磅玉米种子16液盎司。每磅1600粒玉米种子在钵式处理机中用包含实施例A1的尿素复合物溶液处理,每粒种子用量分别为0.125mg和0.25mg四唑虫酰胺。所述处理混合物还包括以0.085mg/粒种子的杀真菌剂氟唑沙星(fluoxastrobin)以及色素和粘合剂聚合物。为了优化四唑虫酰胺乳液,处理液还另外包含每百磅0.6液盎司比率的**Soprophor®**FLK。

[0369] 发现经过处理的种子的冷暖发芽率与未处理的种子相当。然而,由于BT性状,因此不适合进行功效测试。因此,使用不含BT性状的玉米种子,以每粒种子0.063mg和0.125mg四唑虫酰胺的剂量,在较小的规模内重复进行了处理。还用常规的四唑虫酰胺悬浮浓缩液

("SC",480g/L)进行了处理。这些批次用于实施例A3中所述的功效测定。

[0370] 实施例A3:四唑虫酰胺-尿素复合物作为种子-施用杀虫剂的功效

[0371] 按实施例A2所述的用0.063mg/粒种子处理的非BT种子在盆中发芽和生长。当植物长到约一英尺高时,引入黑切根虫(cutworm)并测定茎秆的受损情况。如表A3-1所示,在使用低剂量四唑虫酰胺时,尿素复合物与**Soprophor®** FLK一起施用对茎秆的保护优于常规的悬浮浓缩液。

[0372] 表A3-1.用0.063mg//粒种子的四唑虫酰胺处理玉米幼苗,黑切根虫对茎秆的损害

[0373]

处理	茎秆的损害(%)
尿素复合物 + Soprophor® FLK	31%
常规悬浮浓缩液	43%
未处理	80%

[0374] 按照实施例A2所述的用0.125mg/粒种子处理非BT种子,根据由于黑切根虫取食导致第三片叶面积减少的情况进行评估。如表A3-2所示,尿素复合物再次优于常规悬浮浓缩液。

[0375] 表A3-2.用0.125mg/粒种子四唑虫酰胺处理的玉米幼苗在黑切根虫取食后第三叶表面积的减少量

[0376]

处理	第三叶表面积的减少量 (%)
尿素复合物+ Soprophor® FLK	45%
常规悬浮浓缩液	60%
未处理	96%

[0377] 实施例A4:含有不同表面活性剂的环磺酮-尿素组合物,这些表面活性剂会影响水解后活性成分的形态

[0378] 本实施例描述了通过把熔体倒在冷的金属板上的热熔法来制备两种环磺酮复合物。此外,两种组合物包含了不同的表面活性剂,这些表面活性剂会在将各自的组合物加入水中时导致不同的行为。一种组合物A4-1形成了与实施例5复合物相似的纳米颗粒,其粒径在实施例11中进行了表征。另一种组合物A4-2形成了液态环磺酮乳液。此外,这些组合物说明甲磺酸(使用了**Lutropur®** MSA)的加入,以降低pH值并提供化学稳定性。如实施例5所示,加入未中和的磷酸酯**Agnique®** PE TDA 9提供了额外的酸性。

[0379] 复合物A4-1,其形成纳米颗粒,在100g规模的熔体中制备类似于实施例5。Geropon、**Agnique®** PE TDA 9、**Synperonic®** 13/6、水和尿素在装有搅拌子的250mL烧瓶中结合,封口,并在105℃的烘箱中过夜。将烧瓶转移到105℃的油浴中。加入0.5g MSA,随后加入环磺酮并保持搅拌直到环磺酮溶解并建立良好的漩涡。将混合物分批倒出,形成红色的软质材料片。产物在55℃、24英寸汞柱(约0.81273巴)的真空条件下用氮气吹扫干燥4小时。

[0380] 约5g的规模的复合物A4-2在Haake™CTW热熔挤出机中。挤出机中添加的组分如表所示。多个批次在挤出机温度为90℃和螺杆转速为90rpm下制备。这些批次被合并以进行效果测试。

[0381] 表A4:含有甲磺酸的环磺酮组合物

[0382]

成分	复合物 A4-1	复合物 A4-2
环磺酮,技术级	21%	21%
尿素颗粒	61%	63%
Lutropur® MSA	1%	1%
Agnique® PE TDA 9	3%	4%
Synperonic® 13/6	4%	---
Geropon® TA/72	4%	---
去离子水	6%	---
Makon® TSP-60	---	11%
环磺酮重量 % 负载	18.7%	18.8%

[0383] 对于环磺酮,加入能够稳定固体颗粒表面的聚合物分散剂会导致在组合物A4-1纳米颗粒的形成。为此使用了来自Solvay的聚合物分散剂**Geropon®** TA/72。

[0384] 相比之下,组合物A4-2包含**Makon®** TSP-60,这促进了乳液的形成,当复合物A4-2加入水中时,会导致液态环磺酮乳液的形成。

[0385] 实施例A5:通过热熔挤出法的高载量的氟吡菌酰胺(fluopyram)-尿素复合物

[0386] 本实施例说明了在熔点接近挤出温度的活性成分的尿素复合物中可以实现的高载量,这有利于形成共晶。它还表明在复合物水解时,通过改变组合物中的乳化剂和醇乙氧基化物,可以容易地实现活性成分以液态释放。

[0387] 氟吡菌酰胺是一种熔点为118℃的杀真菌剂,其水溶性较差为16mg/L,但在极性有机溶剂中高度可溶(在乙酸乙酯或DMSO中>250g/L)。使用Haake™Mini CTW热熔挤出机在90℃和螺杆转速为90rpm下,制备了约30%(标称)的氟吡菌酰胺在尿素中的组合物。所有情况下挤出都很容易产生连续的“面条”,其冷却后很容易压碎。组合物的制备规模约为5g。

[0388] 1.5g氟吡菌酰胺、2.7g尿素颗粒和不同数量的醇乙氧基化物、润湿剂和乳化剂被加入到Haake™Mini CTW中循环直至均匀,然后在上述条件下进行挤出。

[0389] 制备了以下三种组合物A5-1、A5-2或A5-3:

[0390] 组合物A5-1:

[0391] 1.5g氟吡菌酰胺+2.7g尿素颗粒+0.4g**Makon®**TSP-60+0.4g**Synperonic®** 13/6

[0392] 组合物A5-2:

[0393] 1.5g氟吡菌酰胺+2.7g尿素颗粒+0.4g**Makon®** TSP-60+0.4g**Break-thru®** EM 07

[0394] 组合物A5-3:

[0395] 1.5g氟吡菌酰胺+2.7g尿素颗粒+ **Break-thru®** DA-647+0.3g Myrj S8+ **Agnique®** ANS 3DNPW

[0396] 所有组合物在当水分别与组合物A5-1、A5-2或A5-3的重量比约10:1时加入水中时,都产生了液态氟吡菌酰胺的乳液。乳液保持稳定约两小时,在此时出现了一些结晶和沉降。在这个过程中形成的氟吡菌酰胺颗粒在光学显微镜下重新分散得很容易,并且没有表现出结晶性。

[0397] 实施例A6:从熔体中制备莠去津-尿素复合物

[0398] 本实施例描述了从熔体中制备莠去津-尿素复合物,与蒸发法或热熔挤出法(分别见实施例1和实施例4)相对比。该组合物也证明比常规的悬浮浓缩液具有显著更好的出苗前效果。在150g的规模下,使用表A6所示的组分形成了莠去津-尿素复合物。

[0399] 表A6:从熔体中获得的莠去津-尿素复合物

[0400]

成分	重量%	用量
莠去津	16%	24 g

[0401]

尿素	68%	102 g
Methocel® J12MS, 2%的水溶液	6%	9 g
Synperonic® A7	5%	7.5 g
Break-thru® S233	5%	7.5 g

[0402] 所有组分(除了莠去津和3mL的 **Methocel®** J12MS溶液)在装有搅拌子的500mL圆底烧瓶中结合。烧瓶封口并放在115℃的烘箱中过夜。将烧瓶转移到120℃的油浴中并进行搅拌。加入剩余的 **Methocel®** J12MS溶液,并在保持搅拌的同时分批加入莠去津。当溶解完成后,将得到的混合物倒入放在冰床上的铝板上。经过两次倾倒,回收了130.9g白色组合物。该批次在70℃下氮气气氛中退火过夜,质量减少至123.9g。退火后的组合物用研钵和研杵压碎成细粉。最终产物由于水分蒸发,莠去津含量为17%。

[0403] 实施例A7:莠去津和环磺酮的尿素复合物对苘麻的出苗前功效

[0404] 本实施例证明,与这些活性物质的常规商业悬浮浓缩液组合物相比,实施例A6中的莠去津-尿素复合物单独或与实施例5中的环磺酮-尿素组合使用时,对大籽阔叶杂草苘麻(ABUTH)表现出优越的出苗前防治。在这项实验中,作为对照的组合物,使用了商业化的产品 **AAtrex® Nine-O®** (莠去津)和 **Laudis®** (环磺酮)。

[0405] 将组合物的喷雾溶液以每英亩15加仑(约140L/ha)的剂量施用于土壤。每种除草剂的剂量如表A7所示。每种处理中都将六颗苘麻种子放置在土壤表面下1/2英寸处并给予两周的时间发芽。对于每颗种子,测定出苗的苘麻鲜重与未经除草剂处理的六颗苘麻种子的平均鲜重之比。防治百分比如表A7所示,是根据这些值计算出来的,其中100%的防治对

应发芽的苘麻鲜重为零。

[0406] 功效结果显示,实施例A6中的莠去津组合物对于防治苘麻远优于常规莠去津。典型地,大籽阔叶杂草如苘麻对于出苗前防治是最具挑战性的,并且提供相对功效的清晰评估。

[0407] 表A7:使用莠去津作为单一活性成分或与环磺酮组合对苘麻的防治

[0408]

莠去津材料	环磺酮材料	莠去津剂量 (活性成分)	环磺酮剂量 (活性成分)	ABUTH的防治%
AAtrex® Nine-O®	---	140 g/ha	---	22.5%
莠去津-尿素, 来自实施例 A6	---	140 g/ha	---	70.1%
AAtrex® Nine-O®	Laudis®	140 g/ha	23 g/ha	55.8%
莠去津-尿素, 来自实施例 A6	环磺酮-尿素, 来自实施例 5	140 g/ha	23 g/ha	80.7%

[0409] 实施例A8:从根据本发明的组合物中以液体形式或作为纳米颗粒释放的环磺酮的功效。

[0410] 本实施例证明当水解时释放作为纳米颗粒或液态的尿素复合物可以表现出比常规悬浮浓缩液组合物(为活性物质小固体颗粒的悬浮液)更好的叶面功效。这由上述实施例A4中的环磺酮-尿素组合物来说明。

[0411] 实施例A4中的环磺酮-尿素组合物的出苗后功效在温室试验中进行了评估。组合物A4-1(释放环磺酮纳米颗粒)和A4-2(释放作为乳剂的液态形式的环磺酮)以常用剂量的1/3和1/2(即30g/ha和46g/ha的环磺酮)施用于长芒苋(Palmer amaranth)(AMAPA)和苘麻(ABUTH)植物。这些组合物与商用的环磺酮悬浮浓缩液**Laudis®** (Bayer)一起施用于4”-6”(10.16-15.24cm)的植物。所有施用均使用XR9501R喷嘴(Teejet)进行,喷雾率为每英亩15加仑(约140L/ha)。植物损伤在处理后21天进行评估。每种处理使用了六株植物。

[0412] 平均损伤如下表A8-1所示。组合物A4-1和A4-2对两种杂草都提供了比常规悬浮浓缩液更好的防治。在大多数情况下,由组合物A4-2释放的液态形式的环磺酮比由组合物A4-1释放的纳米颗粒形式的环磺酮更有效。

[0413] 评估了三种不同的环磺酮组合物的功效:对于商业产品**Laudis®**、组合物A4-1(产生环磺酮纳米颗粒)和组合物A4-2(产生液态环磺酮),在30g/ha和46g/ha环磺酮剂量下,对长芒苋(AMAPA)和苘麻(ABUTH)。处理后21天(21DAA)对防治水平(损伤)进行百分比评估。

[0414] 表A8-1:不同环磺酮组合物在30g/ha和46g/ha的剂量下对长芒苋(AMAPA)和苘麻(ABUTH)21DAA的防治(损伤)

[0415]

组合物	AMAPA 损伤, 30 g/ha	AMAPA 损伤, 46 g/ha	ABUTH 损伤, 30 g/ha	ABUTH 损伤, 46 g/ha
Laudis®	35%	57%	50%	55%
A4-1 (实施例 A4)	41%	63%	60%	65%
A4-2 (实施例 A4)	69%	80%	58%	88%

[0416] 环磺酮典型与佐剂一起使用。三种组合物也在施用喷雾混合物中加入了0.25％(vol/vol)的佐剂AU-973(Adjuvants Unlimited,Memphis TN),按照相同的协议在环磺酮剂量为30g/ha的情况下进行了评估。

[0417] 评估了三种不同的环磺酮复合物的功效:对于商业产品**Laudis®**、组合物A4-1(产生环磺酮纳米颗粒)和A4-2(产生液态环磺酮),在30g/ha剂量下并在施用喷雾混合物中加入0.25％(vol/vol)的佐剂AU-973,对长芒苋(AMAPA)和苘麻(ABUTH)。处理后21天(21DAA)对防治水平(损伤)进行百分比评估。

[0418] 表A8-2:不同环磺酮组合物在30g/ha并加入额外佐剂对长芒苋(AMAPA)和苘麻(ABUTH)21DAA的防治(损伤)

[0419]

组合物	AMAPA 损伤, 30 g/ha	ABUTH 损伤, 30 g/ha
Laudis®	55%	55%
A4-1 (实施例 A4)	68%	87%
A4-2 (实施例 A4)	91%	92%

[0420] 将表8-2中所示的结果与表8-1中30g/ha的结果进行对比,表明佐剂提高了对两种杂草和所有组合物的杂草防治。当再次使用佐剂时,组合物A4-1和A4-2都优于常规组合物,其中组合物A4-2的表现最好。

[0421] 实施例A9:四唑虫酰胺-尿素组合物的差示扫描量热法(DSC)

[0422] 通过在组合物中添加另一种非离子表面活性剂作为乳化剂**Makon®**TSP-60,对实施例A1的四唑虫酰胺-尿素组合物进行了改性。还在组合物中加入另外一种表面活性剂,月桂烷基硫酸钠(**Stepwet®**DF-95),以进一步有助于乳化。这种阴离子表面活性剂可能不属于尿素-四唑虫酰胺相的一部分。

[0423] 组合物——如表A9所示——当组合物在8倍重量的水中水解且无需添加额外乳化剂时,产生在环境温度(约20℃)下能够稳定过夜(约16h)的液态四唑虫酰胺乳液。表A9的组合物是用与实施例A1相同的热熔挤出法制备的。

[0424] 表A9.通过热熔挤出法制备的四唑虫酰胺-尿素组合物,其中包括乳化剂**Makon®**TSP-60和阴离子表面活性剂**Stepwet®**DF-95。

[0425]

四唑虫酰胺	26%
Makon® TSP-60	9%
Agnique® ANS 3DNPW	4%
Synperonic® 13/6	3%
Stepwet® DF-95	7%
尿素颗粒	51%

[0426] 对这个组合物和用于制备它的尿素颗粒进行差示扫描量热测定。尿素颗粒在134℃处呈现一个简单的熔化峰。在该实施例中四唑虫酰胺-尿素组合物的DSC数据也呈现单一的熔化峰,但温度要低得多,约在125℃。

[0427] 在134℃处的熔化峰的缺失表明该产物并不是尿素起始材料(尿素颗粒)与活性成分四唑虫酰胺的机械混合物。相反,包含活性成分和一些表面活性剂的改性尿素基质构成了唯一可检测的相。降低的熔点反映了由于其他组分的加入而导致的尿素结构的破坏。

[0428] 这些DSC数据不能排除少量四唑虫酰胺仍以独立的相存在的可能性(四唑虫酰胺的熔点为228℃,超出了DSC测量范围)。然而,尿素颗粒和实施例A9中的四唑虫酰胺-尿素组合物的DSC数据显示,起始材料中的尿素相完全消失并形成了四唑虫酰胺分散在尿素中的低熔点相。

[0429] 实施例B10-B19和对比实施例:

[0430] 实施例B10:

[0431] 本实施例描述了一种除草剂甜菜宁(phenmedipham)的高负载量(32.6%甜菜宁)尿素复合物,其很容易水解为细乳液。组合物按4.6g规模制备时,通过进料已经经过刀磨机研磨的固体预混物至使用的在80℃和90rpm的螺杆转速下的Haake™Mini CTW挤出机。预混物由1.5g技术级甜菜宁、0.5g**Makon®**TD-12和2.6g尿素组成。刀磨机处理有助于将液体表面活性剂分散到组合物的固体组分上。该组合物在挤出机中循环良好并挤出成为良好但易碎的“面条”,其很容易压碎成粉末。

[0432] 实施例B11:

[0433] 本实施例说明了可以在搅拌机中以100g或更大规模制备与实施例B10的相当的组合物的方法。此外,规模扩大的方法使原材料“洪水式进料”成为可能。这意味着进料(粉末)可自由流动,并且无需手动干预就可以被搅拌机的螺杆吸收。这种方法可以轻松扩展到更大的设备,同时在本实施例所示的规模上也很方便。使用了Readco Kurimoto RK1双螺杆搅拌机。虽然更强大且具有显著更高的产量,但Readco Kurimoto RK1的设计与前面实施例中使用的Haake™Mini CTW挤出机不同。

[0434] 在一个250mL的Waring香料研磨机刀片混合杯中,加入约56g尿素颗粒,随后加入约33g技术级甜菜宁粉末,然后加入约11g保持在60℃下的熔融**Makon®**TD-12。在香料研磨机中通过频繁的脉冲搅拌和间歇刮下容器的侧边来进行混合,容器的侧面很快变得粘稠。轻微颗粒状但柔软的材料被倒出,然后将剩余物从侧面刮下并在倒出前重新搅拌。该过程重复进行直到总共得到200g材料。该进料用在Readco Kurimoto RK-1搅拌机上以100g规

模制备组合物,设置如下。

[0435] 用量100g

[0436] 废料排出阀(Waste gate)20%开启(4mm)

[0437] 螺杆速度30rpm

[0438] 进料洪水式

[0439] 料筒设定点200°F(约93.3℃)

[0440] 料筒温度200°F(约93.3℃)

[0441] 产物温度205°F(约96.1℃)

[0442] 一旦料筒达到温度,样品就一次性加入料斗,对螺杆进行洪水式进料。然后启动发动机,让螺杆转动。物料以适中的速度挤出,形成了易碎的、鲨鱼皮状的、厚的扁平形(4mm x 25mm)的“面条”。产物为灰白色且质量良好,具有足够的强度和脆性以便于粉碎。研磨后得到非常细腻的粉末,其能够快速分散在水中。

[0443] 实施例B12:

[0444] 本实施例描述了一种在水中具有极佳的分散性的环磺酮-尿素组合物,并且可以很容易从小型挤出机放大到使用连续搅拌机的生产。所使用的技术级环磺酮纯度为96%。组合物如下:

[0445]

技术级环磺酮	**27%**
Stepfac® 8181	**4%**
Makon® TSP-12	**6%**
Toximul® 8320	**1%**
85% H_3PO_4	**1%**
尿素	**61%**

[0446] 使用Haake™Mini CTW挤出机在80℃和90rpm螺杆转速下运行,以5g的规模制备该组合物。在小型刀磨机中已研磨的材料混合物可以很容易的洪水式进料到挤出机,产生接近理想的峰值扭矩1.2N-m。产物挤出时为柔软的“面条”,其冷却后硬化。

[0447] 随后,在Readco Kurimoto RK-1搅拌机上以125g的规模制备了相同组合物,运行温度为81℃,螺杆转速为90rpm。在刀磨机中研磨材料后,组合物洪水式进料到Readco Kurimoto RK-1进料口,大约一分钟后以软块的形式出现,允许其冷却和硬化。由于该组合物具有良好的流动性能因此能耗很低(5.7A)。产物在Waring搅拌机中研磨成粉末。

[0448] 实施例B13:

[0449] 本实施例描述了除草剂安全剂环丙磺酰胺(cyprosulfamide)的高负载量尿素复合物的制备。在Waring香料研磨机中短暂研磨以下组合物的预混物。将5g预混物进料至运行温度为80℃、螺杆转速为90rpm的Haake™Mini CTW双螺杆挤出机中。

[0450] 技术级环丙磺酰胺30%

[0451] **Makon®**TSP-12 10%

[0452] 尿素颗粒 60%

[0453] 当挤出的产物加入水中时,环丙磺胺能够高效分散。

[0454] 实施例B14:

[0455] 本实施例描述了当本发明的组合物水解时活性成分的分散。将0.2g的制剂加入到10mL水的试管中并短暂涡旋。尿素溶解,导致活性成分在水中分散。随后立即使用Malvern Mastersizer测量粒径分布。

[0456] 对实施例B11中的甜菜宁组合物和实施例B13中的环丙磺酰胺组合物进行粒径分布测量。几乎所有相应的活性成分都以细乳液存在,甜菜宁的体积加权平均直径(VMD或Dv50)为1.2微米以及环丙磺酰胺为0.8微米。在更高直径处的宽肩对应于一小部分尚未完全溶解的制剂。

[0457] 窄分布表明活性成分是作为乳液分散的而不是悬浮固体,这不仅是因为1微米的尺寸是水包油乳液(如牛奶)的特征,而且是因为与在固体分散中不可逆结晶预期的粒径分布相比,狭窄的尺寸范围代表了一种平衡。

[0458] 实施例B15:

[0459] 本实施例描述了更大规模下杀真菌剂丙硫菌唑制剂的制备及其形成稳定分散体或纳米分散体的能力。它还说明了使用包含阴离子分散剂的第二相来加速制剂在水中的分散。在这个实施例中,使用了两种阴离子分散剂:**Dowfax®** 3B2和**Sokalan®** CP-9。

[0460] 在Hobart planetary搅拌机中以500g的规模进行以下组合物的初步混合,首先加入尿素颗粒和干的**Sokalan®** CP-9分散剂,然后加入液态成分。最后加入技术级丙硫菌唑粉末。混合后,所得混合物呈现为膨胀的尿素颗粒。

[0461]

技术级丙硫菌唑	**28%**
Dowfax® 3B2	**6%**
Sokalan® CP-9 (固态)	**4%**
Toximul® 8320	**1%**
尿素	**61%**

[0462] 然后该混合物在74℃(165°F)、螺杆速度为60rpm的Readco Kurimoto RK-1双螺杆搅拌机上进行处理。冷却后,硬质白色产物使用Waring香料研磨机进行研磨,并通过850微米的筛子。该产物在水中立即溶解,形成一种可以稳定过夜的乳白色的分散液。当产物溶解在0.5%的阴离子型**Sokalan®** CP-9溶液(固体基)中时,由于形成了丙硫菌唑纳米颗粒,得到了清澈的溶液。悬浮液保持清澈超过一周。

[0463] 实施例B16:

[0464] 本实施例描述了使用阴离子分散剂制备更大规模的制剂,以提高产物加入水中时的分散性。用下列组合物制备除草剂异噁唑草酮(isoxaflutole)制剂。所使用的技术级异噁唑草酮的纯度为99%,导致制剂中的异噁唑草酮的总负载量约为32.7%。

[0465]

技术级异噁唑草酮	33%
Crodafos® T6A	3%
85%的磷酸	1%
Dowfax® 8390	3%
Soprophor® CY/8	3%
尿素	57%

[0466] 尿素颗粒被加入到行星搅拌机(Kitchen Aid)的碗中,并将液体组分(除异噁唑草酮外的所有材料)的混合物在约三分钟内以持续低速搅拌混合。然后在持续搅拌下约5分钟内加入技术级异噁唑草酮。尿素颗粒呈现明显膨胀。

[0467] 来自行星搅拌机的产物在75℃(167°F)、螺杆转速为60rpm下,通过重力自流进料(Gravity-fed)至Readco Kurimoto RK-1双螺杆搅拌机。产生了薄而脆的“面条”,其容易压碎并且在水中能迅速溶解。

[0468] 实施例B17:本实施例证明了实施例A4中环磺酮-尿素组合物A4-2的优越出苗后功效——释放作为乳液的液态环磺酮——对抗两种难以防治的杂草:稗草(barnyardgrass)(ECHCG)和马唐草(crabgrass)(DIGSA)。在1/3和1/2的常规剂量下评估功效,即30g/ha和46g/ha的环磺酮,并与商业环磺酮悬浮浓缩液**Laudis®** (Bayer)进行比较。两种剂量的施用均未使用佐剂,此外,在喷雾混合物中添加了0.25%vol/vol的AU-973(Adjuvants Unlimited,Memphis,TN)非离子表面活性剂,以30g/ha的环磺酮进行功效评估。所有施用均使用XR9501R喷嘴(Teejet)进行,喷雾速率为每英亩15加仑(约140L/ha)。在处理后21天(21DAA)以损伤百分比的形式评估对各杂草的防治水平百分比。

[0469] 如表B17所示,常规制剂在两种剂量下对测试的两种杂草均无效,而实施例A4中的组合物A4-2则显示出高功效,特别是对稗草(ECHCG)。

[0470] 表B17:评估了21DDA剂量为30g/ha和46g/ha的不同环磺酮组合物对稗草(ECHCG)和马唐草(DIGSA)的防治(损伤)。

[0471]

组合物	ECHCG 损伤, 30 g/ha	ECHCG 损伤, 46 g/ha	DIGSA 损伤, 30 g/ha	DIGSA 损伤, 46 g/ha
Laudis® 单独使用	0%	0%	0%	0%
Laudis® + AU 973	89.2%		90.8%	
A4-2 (实施例 A4) 单独使用	92%	97.5%	45.0%	44.2%
A4-2(实 施 例 A4) + AU-973	99.5%		91.7%	

[0472] 实施例B18:实施例9表明了pH敏感的活性成分(例如甲基磺草酮和环磺酮),可以通过加入尿素和以酸的形式的非离子表面活性剂(例如磷酸酯表面活性剂)来稳定。本实施例B18表明也可以通过在组合物中加入磷酸(有或没有磷酸酯的存在)来实现稳定化。它还表明了提高(即更高)的环磺酮负载量。

[0473] 使用Haake™Mini CTW挤出机在80℃、90rpm螺杆速度运行下,以5g的规模制备了四种环磺酮在尿素中的组合物。技术级环磺酮的纯度为96%。使用了三苯乙烯基苯酚乙氧基化物(**Soprophor®** S-25/80)和磷酸来稳定环磺酮。这些组合物还包括了线性非离子表面活性剂,磷酸酯或是线性醇乙氧基化物。

[0474] 首先向挤出机中加入了0.3g相应的线性非离子表面活性剂。剩余的4.7g在加入挤出机之前已经在小刀磨机中预混合和处理。所有四种组合物都挤出成了良好的“面条”,在进行热稳定性试验之前将其压碎成粉末。实施例B18中的环磺酮组合物:

[0475]

技术级环磺酮	**26%**
Soprophor® S-25/80	**8%**
线性表面活性剂	**6%**
磷酸 (85%的水溶液)	**1%**
尿素颗粒	**59%**

[0476] 粉末状产物在54℃的烘箱中储存四周。定期取样并分析其中的环磺酮含量。由于制备规模较小,初始环磺酮浓度有较小差异,但所有组合物都表现出环磺酮优异的高温稳定性。

[0477] 表B18.实施例B18组合物中的环磺酮含量(重量%)——54℃下储存

[0478]

线性表面活性剂	周 0	周 1	周 2	周 4
Agnique® PE TDA 9	26.2%	25.2%	25.1%	24.8%
Crodafos® SG	24.8%	24.2%	25.0%	24.0%
Crodafos® T6A	26.8%	28.9%	27.0%	27.2%
Makon® TD-12	24.9%	24.6%	24.4%	24.9%

[0479] 实施例B19:实施例B15中的丙硫菌唑-尿素组合物通过差示扫描量热法(DSC)进行了分析,均在Hobart搅拌机中混合后并随后在Readco Kurimoto RK-1双螺杆搅拌机中热混合后。两种丙硫菌唑-尿素组合物的DSC数据均未显示结晶丙硫菌唑峰的踪迹,即用于生产实施例B15中的丙硫菌唑-尿素组合物的起始材料结晶丙硫菌唑不再存在。这些DSC数据证明这些丙硫菌唑-尿素组合物中不存在结晶丙硫菌唑,并且形成了丙硫菌唑在尿素中的固溶体。这些DSC数据还表明尿素峰在较低温度下已被一个更宽的峰所取代。

[0480] 对比实施例:该实施例表明本发明的组合物不是通过使用油酸从甲醇中沉淀获得的。

[0481] 这个对比实施例采用通过使用油酸从甲醇中沉淀的方法进行,报道于由Thakral,S.和Madan,A.K.例如在J.Pharmacy Pharmacology,2007,59,1501-7或J.Incl.Phenom.Macrocycl.Chem.,2008,60,203-9或J.Pharm,Innov.,2008,3,249-57中。这些出版物中对所用方法的描述大致相同。

[0482] 在这些方法中,0.5g相应的活性成分(马来酸依那普利、格列吡嗪和尼可地尔)和5g尿素在30mL甲醇中的溶液通过轻微加热制备。随后,加入0.6g油酸导致立即沉淀。经过2-

3小时的静置后,通过真空过滤收集沉淀物。

[0483] 这个方法被调整,以试图类似地获得环磺酮-尿素复合物。

[0484] 0.5g环磺酮和5g尿素在50mL甲醇中的溶液通过温和加热制备。随后,加入0.6g油酸并停止加热。无论是在添加时还是在混合物冷却至室温后,都没有发生沉淀。

[0485] 与本发明上下文中描述的方法和程序相比,使用油酸在甲醇中沉淀的方法没有获得单相环磺酮-尿素复合物。

[0486] 实施方案

[0487] 为了进一步说明,本发明额外的非限制性实施方案如下所述。

[0488] 实施方案1.在25℃和1013mbar下呈固态形式的组合物,其包含:

[0489] (a)一种或多种农药或药物活性成分,其总量至少约5重量%,在1013mbar下熔点至少为55℃,并且在25℃和1013mbar的条件下pH值约为7的去离子水中溶解度为50g/L或更少,组分(a)不以具有无机抗衡离子的盐的形式存在(即不是具有无机抗衡离子的盐,例如一价金属离子、二价金属离子、三价金属离子或铵抗衡离子等),

[0490] (b)总量至少约50重量%的尿素,

[0491] (c)总量至少约1重量%的一种或多种非离子表面活性剂,

[0492] 其中,组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比约为0.8或更低,和

[0493] 其中,在每种情况下所指的量都是基于组合物的总重量计。

[0494] 实施方案2.根据实施方案1的组合物,包含

[0495] 组分(a)的总量为5重量%或更多,6重量%或更多,7重量%或更多,优选为8重量%或更多,更优选为10重量%或更多,典型在5重量%至35重量%的范围内,优选在6重量%至33重量%的范围内,优选在7重量%至32重量%的范围内,优选在8重量%至31重量%的范围内,更优选在10重量%至30重量%的范围内,

[0496] 组分(b)的总量为50重量%或更多,60重量%或更多,典型在50重量%至90重量%的范围内,优选在60重量%至85重量%的范围内,通常在65重量%至80重量%的范围内,和

[0497] 组分(c)的总量为2重量%或更多,3重量%或更多,4重量%或更多,优选为5重量%或更多,更优选为8重量%或更多,通常为10重量%或更多。

[0498] 实施方案3.根据实施方案1的组合物,包含

[0499] 组分(a)的总量为7重量%或更多,优选为8重量%或更多,更优选为10重量%或更多,

[0500] 和/或

[0501] 组分(c)的总量为2重量%或更多,或3重量%或更多,其中,在每种情况下所指的量都是基于组合物的总重量计。

[0502] 实施方案4.根据实施方案1或2的组合物,包含

[0503] 组分(a)的总量在5重量%至35重量%的范围内,优选地在6重量%至33重量%的范围内,

[0504] 组分(b)的总量在50重量%至90重量%的范围内,优选地在60重量%至85重量%的范围内,

[0505] 和

[0506] 组分(c)的总量为3重量%或更多,优选地为4重量%或更多,

[0507] 其中,在每种情况下所指的量都是基于组合物的总重量计。

[0508] 实施方案5.根据实施方案1至4的任意一项的组合物,包含

[0509] 组分(a)的总量在8重量%至35重量%的范围内或在10重量%至33重量%的范围内,

[0510] 和/或

[0511] 组分(b)的总量在55重量%至85重量%的范围内或在60重量%至85重量%的范围内,

[0512] 其中,在每种情况下所指的量都是基于组合物的总重量计。

[0513] 实施方案6.根据实施方案1至5的任意一项的组合物,其中组分(a)的熔点在1013mbar下在约55℃至约350℃的范围内。

[0514] 实施方案7.根据实施方案1至5的任意一项的组合物,其中组分(a)的熔点在1013mbar下在约60℃至约300℃的范围内。

[0515] 实施方案8.根据实施方案1至7的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分的分子量小于800道尔顿,优选在200道尔顿至800道尔顿的范围内,优选地在200道尔顿至700道尔顿的范围内,更优选地在210道尔顿至600道尔顿的范围内,通常在300道尔顿至600道尔顿的范围内或在320道尔顿至500道尔顿的范围内。

[0516] 实施方案9.根据实施方案1至8的任意一项的组合物,其中组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比在约0.1至约0.65的范围内,基于组合物的总重量计。

[0517] 实施方案10.根据实施方案1至8的任意一项的组合物,其中组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比在约0.2至约0.55的范围内,基于组合物的总重量计。

[0518] 实施方案11.根据实施方案1至8的任意一项的组合物,其中组分(c)的总量与组分(a)的总量的重量比在约0.25至约0.5的范围内,基于组合物的总重量计。

[0519] 实施方案12.根据实施方案1至11的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下的pH值约为7的去离子水中的溶解度为20g/L或更低。

[0520] 实施方案13.根据实施方案1至11的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下的pH值约为7的去离子水中的溶解度为10g/L或更低。

[0521] 实施方案14.根据实施方案1至11的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下的pH值约为7的去离子水中的溶解度为5g/L或更低。

[0522] 实施方案15.根据实施方案1至11的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下的pH值约为7的去离子水中的溶解度为2g/L或更低。

[0523] 实施方案16.根据实施方案1至11的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下的pH值约为7的去离子水中的溶解度为1g/L或更低。

[0524] 实施方案17.根据实施方案1至16的任意一项的组合物,其中组合物中的水的总量小于约15重量%,基于组合物的总重量计。

[0525] 实施方案18.根据实施方案1至16的任意一项的组合物,其中组合物中的水的总量小于约10重量%,基于组合物的总重量计。

[0526] 实施方案19.根据实施方案1至16的任意一项的组合物,其中组合物中的水的总量小于约5重量%,基于组合物的总重量计。

[0527] 实施方案20.根据实施方案1至19的任意一项的组合物,其中组合物包含水。

[0528] 实施方案21.根据实施方案1至20的任意一项的组合物,其中组分(a)的一种或多种活性成分在25℃和1013mbar下,在丙酮中的溶解度至少为约10g/L。

[0529] 实施方案22.根据实施方案1至21的任意一项的组合物,其中组分(c)的总量至少为约5重量%,基于组合物的总重量计。

[0530] 实施方案23.根据实施方案1至21的任意一项的组合物,其中组分(c)的总量至少为约10重量%,基于组合物的总重量计。

[0531] 实施方案24.根据实施方案1至23的任意一项的组合物,其中组分(a)和(b)基本上存在于同一相中。

[0532] 实施方案25.根据实施方案1至24的任意一项的组合物,其中组合物的熔点比纯尿素的熔点降低至少2℃,通过差示扫描量热法测量。

[0533] 实施方案26.根据实施方案1至25的任意一项的组合物,其中组合物是包合物。

[0534] 实施方案27.根据实施方案1至25的任意一项的组合物,其中组合物是固溶体。

[0535] 实施方案28.根据实施方案1至27的任意一项的组合物,其中一旦将组合物加入至少为组合物重量5倍的水中时,形成组分(a)的一种或多种活性成分的纳米颗粒水在25℃和1013mbar下的pH值约为7。

[0536] 实施方案29.根据实施方案1至28的任意一项的组合物,其中一旦将组合物加入至少为组合物重量5倍的水中时,组分(a)的一种或多种活性成分基本上以液态形式存在,水在25℃和1013mbar下的pH值约为7。

[0537] 实施方案30.根据实施方案1至28的任意一项的组合物,其中一旦将组合物加入在25℃和1013mbar下的至少为组合物重量5倍的1重量%的一种或多种乳化表面活性剂的水溶液中时,组分(a)的一种或多种活性成分基本上以液态形式存在。

[0538] 实施方案31.根据实施方案29或30的组合物,其中组分(a)的活性成分(s)基本上以(乳化)液态形式存在至少30分钟。

[0539] 实施方案32.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)中的至少一种表面活性剂具有约3或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0540] 实施方案33.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)中的至少一种表面活性剂具有约4或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0541] 实施方案34.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)中的至少一种表面活性剂具有约5或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0542] 实施方案35.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)中的至少一种表面活性剂具有约6或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0543] 实施方案36.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)具有约3或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0544] 实施方案37.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)具有约4或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0545] 实施方案38.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)具有约5或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0546] 实施方案39.根据实施方案1至31的任意一项的组合物,其中组分(c)具有约6或更高的亲水亲油平衡(HLB)值。

[0547] 实施方案40.根据实施方案1至39的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂选自(聚)烷氧基化醇、(聚)烷氧基化磷酸酯和(聚)烷氧基化三苯乙烯基苯酚。

[0548] 实施方案41.根据实施方案1至40的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂选自(聚)烷氧基化线性饱和或单不饱和C12-C18醇和线性饱和或单不饱和C12-C18醇的(聚)烷氧基化磷酸酯。

[0549] 实施方案42.根据实施方案1至41的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种具有约2至约14范围内的烷氧基化度的非离子表面活性剂组成。

[0550] 实施方案43.根据实施方案1至41的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种具有约4至约10范围内的烷氧基化度的非离子表面活性剂组成。

[0551] 实施方案44.根据实施方案1至43的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂选自(聚)乙氧基化线性饱和或单不饱和C12-C18醇和线性饱和或单不饱和C12-C18醇的(聚)乙氧基化磷酸酯。

[0552] 实施方案45.根据实施方案1至44的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂包含约2至约14个乙二醇单元(PEG-2至PEG-14)。

[0553] 实施方案46.根据实施方案1至45的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂包含约4至约10个乙二醇单元(PEG-4至PEG-10)。

[0554] 实施方案47.根据实施方案1至46的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂选自三苯乙烯基苯酚乙氧基化物。

[0555] 实施方案48.根据实施方案47的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂包含约6至约80个乙二醇单元(PEG-6至PEG-80)。

[0556] 实施方案49.根据实施方案47的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,这些表面活性剂包含约10至约60个乙二醇单元(PEG-10至PEG-60),优选

[0557] 实施方案50.根据实施方案1至49的任意一项的组合物,其中组分(c)的总量在约2重量%至约20重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

[0558] 实施方案51.根据实施方案1至50的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂选自具有约4至约10个乙二醇单元(PEG-4至PEG-10)的乙氧基化线性饱和或单不饱和C12-C18醇,并且组分(c)的总量在约4重量%至约20重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

[0559] 实施方案52.根据实施方案1至51的任意一项的组合物,其中组分(c)包含或由一种或多种非离子表面活性剂组成,所述表面活性剂选自具有约4至约10个乙二醇单元(PEG-4至PEG-10)的线性饱和或单不饱和C12-C18醇的乙氧基化磷酸酯,并且组分(c)的总量在约2重量%至约10重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

[0560] 实施方案53.根据实施方案1至52的任意一项的组合物,另外包含作为组分(d)的一种或多种与组分(c)不同的聚合物分散剂。

[0561] 实施方案54.根据实施方案1至53的任意一项的组合物,另外包含作为组分(d)的一种或多种与组分(c)不同的聚合物分散剂,所述分散剂选自聚羧酸酯及其盐(优选钠盐)、

马来酸酐-异丁烯共聚物及其盐(优选钠盐)、氧化苯乙烯和环氧乙烷的嵌段共聚物、木质素磺酸盐,及其混合物。

[0562] 实施方案55.根据实施方案1至54的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(d)的一种或多种与组分(c)不同的聚合物分散剂,其中组分(d)的总量在约1重量%至约15重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

[0563] 实施方案56.根据实施方案1至55的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(e)的一种或多种与组分(c)和(d)不同的润湿剂,其中组合物包含作为组分(e)优选地具有非线性结构的一种或多种润湿剂,其中组分(e)与组分(c)和(d)不同。

[0564] 实施方案57.根据实施方案1至56的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(e)的一种或多种不同于组分(c)和(d)的润湿剂,所述润湿剂选自Guerbet醇乙氧基化物、烷基多葡糖苷、烷基萘磺酸钠缩合物,及其混合物。

[0565] 实施方案58.根据实施方案1至56的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(e)的一种或多种不同于组分(c)和(d)的润湿剂,所述润湿剂选自乙氧基化支链醇。

[0566] 实施方案59.根据实施方案1至56的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(e)的一种或多种不同于组分(c)和(d)的润湿剂,所述润湿剂选自烷基萘磺酸缩合物。

[0567] 实施方案60.根据实施方案1至59的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(e)的一种或多种不同于组分(c)和(d)的润湿剂,并且组分(e)的总量在约5重量%至约30重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

[0568] 实施方案61.根据实施方案1至60的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(f)的一种不同于组分(c)、(d)和(e)的水溶性聚合物粘合剂。

[0569] 实施方案62.根据实施方案1至61的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(f)的一种不同于组分(c)、(d)和(e)的水溶性聚合物粘合剂,所述粘合剂选自纤维素醚及其盐,优选水溶性甲基纤维素聚合物、水溶性羟丙基甲基纤维素聚合物,及其混合物。

[0570] 实施方案63.根据实施方案1至62的任意一项的组合物,其中组合物包含作为组分(f)的一种不同于组分(c)、(d)和(e)的水溶性聚合物粘合剂,其总量在约0.5重量%至约3重量%的范围内,基于组合物的总重量计。

[0571] 实施方案64.根据实施方案1至63中任意一项的组合物,其中组合物中甲醇的总量小于约1重量%,基于组合物的总重量计。

[0572] 实施方案65.根据实施方案1至64中任意一项的组合物,其中组合物中乙醇的总量小于约1重量%,基于组合物的总重量计。

[0573] 实施方案66.根据实施方案1至63中任意一项的组合物,其中组合物中C1-C6醇的总量小于约1重量%,基于组合物的总重量计。

[0574] 实施方案67.根据实施方案1至66中任意一项的组合物,其中组合物中油酸的总量小于约1重量%,基于组合物的总重量计。

[0575] 实施方案68.根据实施方案1至67中任意一项的组合物,其中以盐形式的组分的总量约为10重量%或更少,优选约5重量%或更少,每种情况都是基于组合物的总重量计。

[0576] 实施方案69.根据实施方案1至68中任意一项的组合物,其中组合物包含磷酸或甲烷磺酸。

[0577] 实施方案70.根据实施方案69的组合物,其中磷酸和甲烷磺酸的总量在约0.3重

量％至1.5重量％的范围内,优选约0.6重量％至1.2重量％,每种情况都是基于组合物的总重量计。

[0578] 实施方案71.根据实施方案1至70中任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由一种或多种农药活性成分组成。

[0579] 实施方案72.根据实施方案1至70中任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由选自杀真菌剂、除草剂、杀虫剂和安全剂的农药活性成分组成。

[0580] 实施方案73.根据实施方案1至70中任意一项的组合物,其中组分(a)选自氯三嗪类除草剂、吡啶类杀真菌剂、芳酰基环己二酮类除草剂、苯氨基甲酸酯类除草剂、康唑类杀真菌剂、吡啶基吡唑类杀虫剂,及其混合物。

[0581] 实施方案74.根据实施方案1至70的任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由选自莠去津、环丙磺酰胺、氟吡菌酰胺、异噁唑草酮、甲基磺草酮、甜菜宁、丙硫菌唑、环磺酮、四唑虫酰胺及其混合物的农药活性成分组成。

[0582] 实施方案75.根据实施方案1至70的任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由选自莠去津、氟吡菌酰胺、甲基磺草酮、甜菜宁、丙硫菌唑、环磺酮、四唑虫酰胺及其混合物的农药活性成分组成。

[0583] 实施方案76.根据实施方案1至70的任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由环磺酮、甲基磺草酮、甜菜宁或其组合物组成。

[0584] 实施方案77.根据实施方案1至70的任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由氟吡菌酰胺组成。

[0585] 实施方案78.根据实施方案1至70的任意一项的组合物,其中组分(a)包含或由四唑虫酰胺组成。

[0586] 实施方案79.通过挤出根据实施方案1至78任意一项定义的组合物可获得或获得的产物。

[0587] 实施方案80.根据实施方案79的产物,其中挤出温度在约85℃至约110℃范围内,并随后将熔融组合物冷却至低于55℃的温度。

[0588] 实施方案81.通过熔融根据实施方案1至78任意一项定义的组合物可获得或获得的产物,并随后将熔融组合物冷却至低于55℃的温度。

[0589] 实施方案82.根据实施方案81的产物,其中组合物的熔融是在熔融组合物的温度在约75℃至约110℃范围内进行的。

[0590] 实施方案83.根据实施方案79至82的任意一项的产物,其中产物中的甲醇和/或乙醇的总量小于约1重量％,基于产物的总重量计。

[0591] 实施方案84.根据实施方案79至82的任意一项的产物,其中产物中的C1-C6醇的总量小于约1重量％,基于产物的总重量计。

[0592] 实施方案85.根据实施方案79至84的任意一项的产物,其中产物中的油酸的总量小于约1重量％,基于产物的总重量计。

[0593] 实施方案86.根据实施方案1至78任意一项定义的组合物的制备方法,其特征在于以下步骤:

[0594] 1.将根据实施方案1至78的组分(a)、(b)、(c)以及任选地选自水和组分(d)、(e)和(f)的一种或多种其他组分结合;

[0595] 2.混合步骤1得到的结合物,在约60℃至约140℃的温度范围内,优选在约75℃至约125℃的温度范围内,更优选地在约80℃至约110℃的温度范围内,

[0596] 3.冷却步骤2得到的组合物。

[0597] 实施方案87.根据实施方案86的方法,其中步骤3包括挤出、喷雾干燥、喷雾冷却、造粒、滚圆,或其组合。

[0598] 实施方案88.根据实施方案86或87的方法可获得或获得的产物,其中当在25℃下将该产物添加到足以溶解尿素的水量中时,组分(a)的一种或多种活性成分基本上以直径显著低于100nm的纳米颗粒存在,如动态光散射所测量。

[0599] 实施方案89.根据实施方案86或87的方法可获得或获得的产物,其中当在25℃下将该产物添加到足以溶解尿素的水性乳化剂稀释液中时,会得到组分(a)的一种或多种活性成分的液态乳液,该乳液是稳定的,在25℃下能防止所述的组分(a)的一种或多种活性成分结晶至少30分钟。

[0600] 实施方案90.一种施用混合物,包含

[0601] -根据实施方案1至85、88或89任意一项定义的组合物或产物,

[0602] -水,其量(按重量计)至少是所述组合物或产物的量的10倍,优选至少25倍,更优选至少50倍,

[0603] 和

[0604] -一种或多种组分,选自其他佐剂、其他稀释剂和其他活性成分。

[0605] 实施方案91.根据实施方案90的施用混合物,其中施用混合物是喷雾施用混合物。

[0606] 实施方案92.制剂,其包含根据实施方案1至85、88或89任意一项定义的组合物或产物,和一种或多种其他组分,其选自佐剂、在25℃和1013mbar条件下的液态组分、在25℃和1013mbar条件下的固态活性成分,及其混合物。

[0607] 实施方案93.根据实施方案92的制剂,其中制剂选自可湿性颗粒剂(WG)、可湿性粉剂(WP)和油分散剂(OD)。

[0608] 实施方案94.根据实施方案92或93的制剂,其中制剂是油分散剂(OD)制剂,并且一种或多种制剂佐剂选自油性活性成分、植物油、油性溶剂,及其混合物。

[0609] 实施方案95.根据实施方案94的制剂,包含油性除草剂,其中油性除草剂包含或为乙草胺(acetochlor)。

[0610] 实施方案96.根据实施方案94或95的制剂,包含油性溶剂,其中油性溶剂包含或为长链脂肪酸甲酯,优选大豆油甲酯。

[0611] 实施方案97.根据实施方案92或93的制剂,其中制剂是可湿性颗粒剂(WG)制剂或可湿性粉剂(WP)制剂,其中佐剂包含或为干乳化剂粉末或干分散剂粉末。

[0612] 实施方案98.根据实施方案1至85、88至91或92至97任意一项的组合物、产物、施用混合物或制剂,包含农药活性成分,用于防治不想要的植被、植物害虫、(植物病原性)真菌或(植物病原性)线虫的方法中。

[0613] 实施方案99.防治不想要的植被、植物害虫、植物病原性的真菌或植物病原性的线虫的方法,包括将含有农药活性成分的根据实施方案1至85、88至91或92至97任意一项定义的组合物、产物、施用混合物或制剂的施用于所述的不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫。

[0614] 实施方案100.根据实施方案1至85、88至91或92至97任意一项定义的包含农药活性成分的组合物、产物、施用混合物或制剂防治不想要的植被、植物害虫、植物病原性真菌或植物病原性线虫的用途。

[0615] 实施方案101.根据实施方案1至85或88至91任意一项定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物,其用作药物。

[0616] 实施方案102.根据实施方案1至85或88至91任意一项的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物,其用于治疗动物或人体的方法中。

[0617] 实施方案103.治疗有需要的受试者的方法,包括向所述受试者给予药学上有效的量的根据实施方案1至85或88至91任意一项定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物。

[0618] 实施方案104.根据实施方案1至85或88至91任意一项定义的包含药物活性成分的组合物、产物或施用混合物用来治疗动物或人体的用途,其中所述组合物、产物或施用混合物优选地口服给药于所述动物或人体。

[0619] 已提供了示例性实施方案,以使本公开充分,并将该范围完全传递给本领域技术人员。阐述了许多具体细节,例如具体组分、组合体和方法的实例,以提供对本公开的实施方案的充分理解。对于本领域技术人员显而易见的是,不需要使用具体细节,示例性实施方案可以许多不同的形式体现,并且两者均不应解释为限制本公开的范围。在一些示例性实施方案中,未详细描述公知的方法、公知的装置结构和公知的技术。

[0620] 当引入本公开或其一个或多个优选实施方案的要素时,冠词“一(a)”、“一(an)”、“所述(the)”和“所述(said)”旨在意指存在一个或多个要素。术语“包含(comprising)”、“包括(including)”和“具有(having)”旨在是包含性的,并且意指除了所列要素以外还可存在其他要素。本文所述的方法步骤、过程和操作不应解释为必须要求它们按照所讨论的或所说明的特定次序进行,除非明确指明为进行的次序。还应当理解,可以使用附加的或替代的步骤。

[0621] 尽管术语第一、第二、第三等在本文中可用于描述各种要素、组分、种子、成员和/或部分,但这些要素、组分、种子、成员和/或部分不应受这些术语的限制。这些术语可仅用于区分一种要素、组分、种子、成员或部分与另一种要素、组分、种子、成员或部分。除非上下文明确指出,否则在本文中使用的术语例如“第一”、“第二”和其他数值术语不暗指顺序或次序。因此,在不背离示例性实施方案的教导的情况下,下文所述的第一要素、组分、种子、成员或部分可称为第二要素、组分、种子、成员或部分。

[0622] 鉴于上述内容,可以看出本发明的几个目标已经实现并且获得了另外有利的结果。

[0623] 由于可以在不背离本发明范围的情况下对上述产物和方法进行各种改变,因此意图将上述说明中所包含的所有情况均应解释为说明性的,而不是具有限制性意义。