



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107426994 A

(43)申请公布日 2017. 12. 01

(21)申请号 201680018546.7	(51)Int.Cl.
(22)申请日 2016.02.03	A01N 25/28(2006.01)
(30)优先权数据	A01N 43/40(2006.01)
1501793.2 2015.02.03 GB	A01N 43/56(2006.01)
(85)PCT国际申请进入国家阶段日	A01N 43/60(2006.01)
2017.09.26	A01N 43/653(2006.01)
(86)PCT国际申请的申请数据	A01N 43/76(2006.01)
PCT/GB2016/050254 2016.02.03	A01N 47/36(2006.01)
(87)PCT国际申请的公布数据	A01N 53/00(2006.01)
W02016/124927 EN 2016.08.11	A01N 59/02(2006.01)
(71)申请人 伊顿研究有限公司	A01N 59/20(2006.01)
地址 英国北约克郡	A01P 3/00(2006.01)
(72)发明人 A·J·阿布赖 C·R·纽维特	A01P 1/00(2006.01)
(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司	A01P 7/04(2006.01)
72002	A01P 7/02(2006.01)
代理人 刘鸿林 张晓威	

权利要求书6页 说明书14页

(54)发明名称

高效活性剂的包封

(57)摘要

本申请记载了包括微粒组分和包封在所述微粒中的高效活性剂的组合物。

1. 组合物,其包括微粒组分和包封在所述微粒中的高效活性剂。
2. 根据权利要求1所述的组合物,其中所述高效活性剂包括生物活性剂诸如兽药活性剂,农用化学品,芳香剂和调味剂中的一种或多种。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述高效活性剂是农用化学品。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述高效活性剂在所述微粒中的装载是约1重量/重量%至约200重量/重量%。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述高效活性剂包括农药。
6. 根据权利要求5所述的组合物,其中所述农药选自杀真菌剂、杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂、除草剂、杀鼠剂、生长调节剂等中的一种或多种。
7. 根据权利要求5或权利要求6所述的组合物,其中所述农药是除草剂。
8. 根据权利要求6或权利要求7所述的组合物,其中所述除草剂选自磺酰脲、PPO (原卞啉原氧化酶) 抑制剂和芳氧基苯氧基丙酸酯。
9. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述除草剂是磺酰脲。
10. 根据权利要求8或权利要求9所述的组合物,其中所述磺酰脲是甲磺隆、苯磺隆、噻吩磺隆、碘甲磺隆、酰嘧磺隆、砒嘧磺隆、氟胺磺隆、烟嘧磺隆和甲磺胺磺隆中的一种或多种。
11. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是甲磺隆。
12. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是苯磺隆。
13. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是噻吩磺隆。
14. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是碘甲磺隆。
15. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是酰嘧磺隆。
16. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是砒嘧磺隆。
17. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是氟胺磺隆。
18. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是烟嘧磺隆。
19. 根据权利要求8-10所述的组合物,其中所述磺酰脲是甲磺胺磺隆。
20. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述除草剂是PPO (原卞啉原氧化酶) 抑制剂。
21. 根据权利要求20所述的组合物,其中所述PPO抑制剂是吡草醚、唑草酮和甲磺草胺中的一种或多种。
22. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述除草剂是芳氧基苯氧基丙酸酯。
23. 根据权利要求22所述的组合物,其中所述芳氧基苯氧基丙酸酯是恶草酸、恶唑禾草灵、精喹禾灵、精吡氟禾草灵和炔草酸中的一种或多种。
24. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述除草剂是羟苯丙酮酸双加氧酶 (HPPD) 抑制剂。
25. 根据权利要求8所述的组合物,其中所述除草剂是氟吡草酮。
26. 根据权利要求5或权利要求6所述的组合物,其中所述农药是杀虫剂。
27. 根据权利要求26所述的组合物,其中所述杀虫剂是拟除虫菊酯。
28. 根据权利要求27所述的组合物,其中所述拟除虫菊酯是氯氰菊酯、顺式氯氰菊酯、己体氯氰菊酯、溴氰菊酯、高效氯氟氰菊酯、氟胺氰菊酯和除虫菊酯 (除虫菊酯I和除虫菊酯II) 中的一种或多种。

29. 根据权利要求5或权利要求6所述的组合物,其中所述农药是杀真菌剂。

30. 根据权利要求29所述的组合物,其中所述杀真菌剂是有机农用杀真菌剂。

31. 根据权利要求30所述的组合物,其中所述有机农用杀真菌剂选自以下中的一种或多种:氯腈包括百菌清,氨基甲酸酯包括二硫代氨基甲酸酯例如代森锰锌,酞酰亚胺包括克菌丹,磺胺,胍,醌,喹啉,噻二嗪,酞苯胺,羟基酞苯胺,和苯酰胺,咪唑啉酮,噁唑烷二酮,嗜球果伞素,氰基咪唑,氟啶胺,消螨普,硅噻菌胺,二甲酰亚胺,咯菌腈,有机磷,盐酸霜霉威,二苯胺,吡啶基胺,固醇生物合成抑制剂(SBI)包括咪唑,嘧啶,羟基嘧啶,苯胺基嘧啶,三唑,螺环菌胺,吗啉和哌啶,环酰菌胺,恶霉灵,苯酰菌胺、乙霉威,苯并咪唑,戊菌隆,噻氧灵,异丙菌胺,霜脲氰,烯酰吗啉,膦酸盐,三嗪,麦锈灵,苯并烯氟菌唑,联苯吡菌胺,啉酰菌胺,萎锈灵,甲呋酰胺,氟吡菌酰胺,氟酰胺,氟唑菌酰胺,呋吡菌胺,异丙噻菌胺,吡唑萆菌胺,灭锈胺,氧化萎锈灵,氟唑菌苯胺,吡噻菌胺,氟唑环菌胺和噻氟菌胺,琥珀酸脱氢酶抑制性杀真菌剂(诸如联苯吡菌胺,啉酰菌胺,萎锈灵,氟唑菌酰胺,氟吡菌酰胺,吡唑萆菌胺,吡噻菌胺和氟唑环菌胺);和它们的组合。

32. 根据权利要求29所述的组合物,其中所述杀真菌剂是无机矿物杀真菌剂。

33. 根据权利要求32所述的组合物,其中所述无机矿物杀真菌剂是基于硫的。

34. 根据权利要求32所述的组合物,其中所述无机矿物杀真菌剂是基于铜的。

35. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述高效活性剂是芳香剂。

36. 根据权利要求1或权利要求2所述的组合物,其中所述高效活性剂是调味剂。

37. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物的高效活性剂组分是与第二活性剂“共同包封”的。

38. 根据权利要求37所述的组合物,其中所述第二活性剂是萜组分。

39. 根据权利要求38所述的组合物,其中所述萜组分选自柠檬醛、蒎烯、橙花醇、 β -紫罗酮、香叶醇、香芹酚、丁香酚、香芹酮(例如L-香芹酮)、松油醇、茴香脑、樟脑、薄荷醇、百里酚、柠檬烯、橙花叔醇、法尼醇、植醇、胡萝卜素(维生素A₁)、角鲨烯、麝香草酚、生育三烯酚、紫苏子醇、冰片、月桂烯、simene、萜烯、松油烯、芳樟醇及其混合物。

40. 根据权利要求38或权利要求39所述的组合物,其中所述萜组分选自以下中的一种或多种:香叶醇、百里酚、柠檬醛、香芹酮(例如L-香芹酮)、丁香酚和 β -紫罗酮或其混合物。

41. 根据权利要求38-40中任一项所述的组合物,其中所述萜组分包括单一萜。

42. 根据权利要求38-40中任一项所述的组合物,其中所述萜组分包括两种萜的组合。

43. 根据权利要求38-40中任一项所述的组合物,其中所述萜组分包括三种萜的组合。

44. 根据权利要求38-40中任一项所述的组合物,其中所述萜组分选自:

100%百里酚;

100%香叶醇;

100%丁香酚;

100%柠檬醛;或

100%L-香芹酮。

45. 根据权利要求38-40中任一项所述的组合物,其中所述萜组分选自:

100%百里酚;

50%香叶醇和50%百里酚;

50%丁香酚和50%百里酚;

33%香叶醇、33%丁香酚和33%百里酚;

40%香叶醇、20%丁香酚和40%百里酚;

33%丁香酚、33%百里酚和33%柠檬醛;

25%香叶醇、25%丁香酚、25%百里酚和25%柠檬醛;和

20%香叶醇、20%丁香酚、20%柠檬醛、20%百里酚和20%L-香芹酮。

46. 根据权利要求38-40中任一项所述的组合物,其中所述萜组分包括香叶醇、百里酚和丁香酚的组合。

47. 根据权利要求46所述的组合物,其中所述萜组分包括40重量/重量%的香叶醇、20重量/重量%的丁香酚和40重量/重量%的百里酚的组合。

48. 根据权利要求38-47中任一项所述的组合物,其中所述高效活性剂和萜的相对量可以是约1重量/重量%的高效活性剂和约99重量/重量%的萜至约99重量/重量%的高效活性剂和约1重量/重量%的萜。

49. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述微粒直径约为2-4 μm 。

50. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述微粒包括中空真菌细胞颗粒或中空葡聚糖颗粒。

51. 根据权利要求50所述的组合物,其中所述微粒是中空葡聚糖颗粒。

52. 根据权利要求50所述的组合物,其中所述微粒是中空细胞壁颗粒。

53. 根据权利要求50所述的组合物,其中所述微粒是中空真菌细胞壁。

54. 根据权利要求53所述的组合物,其中所述微粒是中空酵母细胞壁。

55. 根据权利要求54所述的组合物,其中所述中空酵母细胞颗粒来自面包酵母细胞。

56. 根据权利要求55所述的组合物,其中所述酵母细胞颗粒是喷雾干燥的酿酒酵母(*S.cerevisiae*)提取物。

57. 根据权利要求53所述的组合物,其中所述中空葡聚糖颗粒是SAF-Mannan葡聚糖颗粒。

58. 根据权利要求53所述的组合物,其中所述中空葡聚糖颗粒是Nutrex中空葡聚糖颗粒。

59. 根据权利要求51、57或58中任一项所述的组合物,其中所述细胞壁颗粒包括多于90重量/重量%的葡聚糖。

60. 根据权利要求59所述的组合物,其中所述细胞壁颗粒包括75-85重量/重量%的葡聚糖。

61. 根据权利要求60所述的组合物,其中所述细胞壁颗粒包括50-65重量/重量%的葡聚糖。

62. 根据权利要求51、57或58所述的组合物,其中 β -1,3-葡聚糖在所述中空葡聚糖颗粒中的量是约25至约90重量/重量%。

63. 根据权利要求62所述的组合物,其中所述中空葡聚糖颗粒包括约25-35重量/重量%的 β -1,3-葡聚糖。

64. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述微粒基本上无脂质。

65. 根据权利要求1-63中任一项所述的组合物,其中所述微粒含有 ≥ 1 重量/重量%的

脂质。

66. 根据权利要求65所述的组合物,其中所述微粒含有1或2重量/重量%的脂质。
67. 根据权利要求65或66所述的组合物,其中所述微粒含有多于5重量/重量%的脂质。
68. 根据权利要求67所述的组合物,其中所述微粒含有多于10重量/重量%的脂质。
69. 根据前述权利要求中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含表面活性剂。
70. 前述权利要求中任一项的组合物或制剂,其是干粉形式。
71. 制剂,其包括根据前述权利要求中任一项所述的组合物,所述组合物与合适的辅剂、稀释剂或载体混合。
72. 根据权利要求71所述的制剂,其包括包封在微粒组分中的高效活性剂;其中所述高效活性剂在所述微粒中的装载是约1重量/重量%至约100重量/重量%。
73. 根据权利要求71或权利要求72所述的制剂,其中所述制剂包括溶剂。
74. 根据权利要求73所述的制剂,其中所述溶剂包括水。
75. 根据权利要求73所述的制剂,其中所述制剂包括非水溶剂。
76. 根据权利要求71-75中任一项所述的制剂,其包括约10重量/重量%的微粒和约90重量/重量%的高效活性剂。
77. 根据权利要求71-75中任一项所述的制剂,其包括约1至约10000ppm的微粒,其中所述颗粒含有高效活性剂组分。
78. 根据权利要求77所述的制剂,其包括约500ppm至约1000ppm的微粒。
79. 根据权利要求71-78中任一项所述的制剂,其中所述制剂包括粘合剂和/或润滑剂。
80. 根据权利要求71-79中任一项所述的制剂,其中所述制剂包括防腐剂。
81. 微粒递送系统,其包括微粒组分和包封在所述微粒组分中的高效活性剂。
82. 递送高效活性剂至接受者的方法,其包括以下步骤:
 - (i) 提供微粒组分;
 - (ii) 使所述微粒与高效活性剂组分接触,其中所述高效活性剂组分变成至少部分地被包封在所述微粒中;
 - (iii) 使所述接受者与含有高效活性剂组分的微粒接触。
83. 根据权利要求82所述的方法,其中所述接受者是哺乳动物。
84. 根据权利要求82所述的方法,其中所述接受者是节肢动物。
85. 杀灭有害生物的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括根据权利要求5所述的包封在微粒组分中的高效活性剂组分,其中所述高效活性剂包括农药。
86. 根据权利要求85所述的方法,其包括给机体施用所述农药。
87. 根据权利要求85所述的方法,其包括给植物施用所述农药。
88. 根据权利要求85-87中任一项所述的杀灭有害生物的方法,其中所述农药是除草剂。
89. 根据权利要求88所述的方法,其中所述除草剂选自磺酰脲、PPO (原卟啉原氧化酶) 抑制剂和芳氧基苯氧基丙酸酯。
90. 根据权利要求89所述的方法,其中所述除草剂是磺酰脲。
91. 根据权利要求89或权利要求90所述的方法,其中所述磺酰脲是以下中的一种或多

种:甲磺隆、苯磺隆、噻吩磺隆、碘甲磺隆、酰嘧磺隆、砒嘧磺隆、氟胺磺隆、烟嘧磺隆和甲磺胺磺隆。

92. 根据权利要求89所述的方法,其中所述除草剂是PPO(原卟啉原氧化酶)抑制剂。

93. 根据权利要求92所述的方法,其中所述PPO抑制剂是吡草醚、唑草酮和甲磺草胺中的一种或多种。

94. 根据权利要求89所述的方法,其中所述除草剂是芳氧基苯氧基丙酸酯。

95. 根据权利要求89或权利要求94所述的方法,其中所述芳氧基苯氧基丙酸酯是恶草酯、恶唑禾草灵、精喹禾灵、精吡氟禾草灵和炔草酸中的一种或多种。

96. 根据权利要求85-87中任一项所述的杀灭有害生物的方法,其中所述农药是杀虫剂。

97. 根据权利要求96所述的方法,其中所述杀虫剂是拟除虫菊酯。

98. 根据权利要求96或权利要求97所述的方法,其中所述拟除虫菊酯是氯氰菊酯、顺式氯氰菊酯、己体氯氰菊酯、溴氰菊酯、高效氯氟氰菊酯、氟胺氰菊酯和除虫菊酯(除虫菊酯I和除虫菊酯II)中的一种或多种。

99. 根据权利要求96-98中任一项所述的杀灭有害生物的方法,其中所述有害生物是昆虫。

100. 根据权利要求99所述的杀灭有害生物的方法,其中所述有害生物是蚤、蚊、蠓等。

101. 根据权利要求96-98中任一项所述的杀灭有害生物的方法,其中所述有害生物是蛛形纲动物。

102. 根据权利要求101所述的杀灭有害生物的方法,其中所述有害生物是蜱或螨。

103. 根据权利要求85-102中任一项所述的杀灭有害生物的方法,其中所述高效活性剂与一种或多种萜共同包封。

104. 根据权利要求103所述的杀灭有害生物的方法,其中所述一种或多种萜包括香叶醇、百里酚和丁香酚的组合。

105. 根据权利要求104所述的杀灭有害生物的方法,所述萜组分包括40重量/重量%的香叶醇、20重量/重量%的丁香酚和40重量/重量%的百里酚的组合。

106. 根据权利要求85-87中任一项所述的杀灭有害生物的方法,其中所述农药是杀真菌剂。

107. 根据权利要求106所述的杀灭有害生物的方法,其中所述杀真菌剂是有机农用杀真菌剂。

108. 根据权利要求107所述的杀灭有害生物的方法,其中所述有机农用杀真菌剂选自以下中的一种或多种:氯腈包括百菌清,氨基甲酸酯包括二硫代氨基甲酸酯例如代森锰锌,酞酰亚胺包括克菌丹,磺胺,胍,脲,喹啉,噻二嗪,酰苯胺,羟基酰苯胺,和苯酰胺,咪唑啉酮,噁唑烷二酮,嗜球果伞素,氰基咪唑,氟啶胺,消螨普,硅噻菌胺,二甲酰亚胺,咯菌腈,有机磷,盐酸霜霉威,二苯胺,吡啶基胺,固醇生物合成抑制剂(SBI)包括咪唑,嘧啶,羟基嘧啶,苯胺基嘧啶,三唑,螺环菌胺,吗啉和哌啶,环酰菌胺,恶霉灵,苯酰菌胺、乙霉威,苯并咪唑,戊菌隆,啶氧灵,异丙菌胺,霜脲氰,烯酰吗啉,膦酸盐,三嗪,麦锈灵,苯并烯氟菌唑,联苯吡菌胺,啉酰菌胺,萎锈灵,甲呋酰胺,氟吡菌酰胺,氟酰胺,氟唑菌酰胺,呋吡菌胺,异丙噻菌胺,吡唑萘菌胺,灭锈胺,氧化萎锈灵,氟唑菌苯胺,吡噻菌胺,氟唑环菌胺和噻氟菌胺,

琥珀酸脱氢酶抑制性杀真菌剂(诸如联苯吡菌胺,啉酰菌胺,萎锈灵,氟唑菌酰胺,氟吡菌酰胺,吡唑萘菌胺,吡噻菌胺和氟唑环菌胺);和它们的组合。

109. 根据权利要求106所述的杀灭有害生物的方法,其中所述杀真菌剂是无机矿物杀真菌剂。

110. 根据权利要求109所述的杀灭有害生物的方法,其中所述无机矿物杀真菌剂是基于硫的。

111. 根据权利要求109所述的杀灭有害生物的方法,其中所述无机矿物杀真菌剂是基于铜的。

112. 递送芳香剂的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括根据权利要求35所述的包封在微粒组分中的高效活性剂组分,其中所述高效活性剂包括芳香剂。

113. 递送芳香剂的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括根据权利要求36所述的包封在微粒组分中的高效活性剂组分,其中所述高效活性剂包括调味剂。

114. 制备根据权利要求81所述的微粒递送系统的方法,所述方法包括以下步骤:
提供微粒,例如包括 β -葡聚糖的提取的酵母细胞壁,所述酵母细胞壁限定内部空间;
使所述微粒与高效活性剂组分接触,其中所述高效活性剂组分变成与微粒结合。

115. 高效活性剂组分在制备根据权利要求1-70中任一项的微粒组合物中的用途。

116. 根据权利要求115所述的用途,其中所述微粒是葡聚糖颗粒或酵母颗粒。

117. 基本上如上文并参照所附说明书所述的组合物、制剂、方法、递送系统或用途。

高效活性剂的包封

技术领域

[0001] 本发明涉及新的组合物、其制备方法及其相关用途。

[0002] 更具体地,本发明涉及包括微观递送系统的组合物,即用于递送活性剂(诸如杀生物剂,农药,诸如杀真菌剂、杀菌剂、杀虫剂等;芳香剂;调味剂;等等)的系统。本发明具体地涉及高效活性剂的递送,即与常规活性剂相比,那些以非常低的剂量率递送的活性剂。

背景技术

[0003] 微观活性剂递送系统(诸如包括微囊、微粒和脂质体的微观活性剂递送系统)的用途是已知的。

[0004] 国际专利申请W0 2005/104842,Micap plc记载抗微生物剂包封在真菌细胞中,例如将15g的杀生物剂去草净包封在180g干酵母中,从而提供约0.5重量/重量%的装载。W0 '842在第15页最后一段记载杀生物活性化合物可以1-50g/100g产品的量进行包封,从而装载为1-50重量/重量%。

[0005] 国际专利申请W0 2006/007372记载包括提取的酵母细胞 β -葡聚糖壁、有效负荷分子和有效负荷捕获分子的微粒递送系统。然而,捕获分子的使用表示活性剂(有效负荷分子)在 β -葡聚糖颗粒中的装载通常是减小的。

[0006] 国际专利申请W0 2005/113128记载包括包封有效量蒈组分的中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒的组合物,其适合预防和治疗植物和动物(包括人类)中的感染,所述组合物包括1-99体积%的蒈。

[0007] 现出人意料地发现通过使用中空微粒可将高效活性剂包封在微粒中。

[0008] 发明概述

[0009] 因此,根据本发明的第一方面,提供了组合物,其包括微粒组分和包封在所述微粒中的高效活性剂。

[0010] 所述高效活性剂可包括生物活性剂,诸如兽药活性剂、农用化学品(agrochemical)、芳香剂和调味剂中的一种或多种。

[0011] 在本发明的另一方面,所述高效活性剂包括兽药活性剂。

[0012] 在本发明的另一方面,所述高效活性剂包括农用化学品。

[0013] 在本发明的另一方面,所述高效活性剂包括芳香剂。

[0014] 在本发明的另一方面,所述高效活性剂包括调味剂。

[0015] 更具体地,本发明提供组合物,其中所述高效活性剂是农用化学品。因此,本发明提供组合物,其包括微粒组分和包封的高效活性剂;其中所述高效活性剂在所述微粒中的装载是优选约>1重量/重量%至约200重量/重量%,优选约1重量/重量%至约190重量/重量%,或约1重量/重量%至约180重量/重量%,或约1重量/重量%至约170重量/重量%,或约1重量/重量%至约160重量/重量%,或约1重量/重量%至约150重量/重量%,或约1重量/重量%至约140重量/重量%,或约1重量/重量%至约130重量/重量%,或约1重量/重量%至约120重量/重量%,或约1重量/重量%至约110重量/重量%,或约1重量/重量%至

约100重量/重量%，或约1.1重量/重量%至约99重量/重量%，或约1.2重量/重量%至约98重量/重量%，或约1.3重量/重量%至约97重量/重量%，或约1.4重量/重量%至约96重量/重量%，或约1.5重量/重量%至约95重量/重量%，或约1.6重量/重量%至约94重量/重量%，或约1.7重量/重量%至约93重量/重量%，或约1.8重量/重量%至约92重量/重量%，或约1.9重量/重量%至约91重量/重量%，或约2重量/重量%至约90重量/重量%，或约5重量/重量%至约85重量/重量%，或约10重量/重量%至约80重量/重量%，或约15重量/重量%至约75重量/重量%，或约20重量/重量%至约70重量/重量%，或约25重量/重量%至约65重量/重量%，或约30重量/重量%至约60重量/重量%，或约35重量/重量%至约55重量/重量%，或约40重量/重量%至约50重量/重量%。为了避免疑问，1g活性剂在1g微粒中的装载认为是100重量/重量%的装载。

[0016] 所述活性剂可理想地包括常规活性剂。术语“常规活性剂”意指，例如，生物活性剂，诸如兽药活性剂、活性产品和农用化学品中的一种或多种。术语“农用化学品”应包括，例如农药 (pesticide)。农药可包括杀真菌剂、杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂、除草剂、杀鼠剂、生长调节剂等。或者，所述“常规活性剂”可包括芳香剂，即香料，或调味剂。

[0017] 在优选的实施方案中，所述高效活性剂可以是农药，如杀真菌剂、杀虫剂、杀螨剂、杀菌剂、除草剂、杀鼠剂、生长调节剂等。

[0018] 为了避免疑问，高效农用化学品应认为是通常以每公顷 (ha) 约100g或更少的量使用的农用化学品。

[0019] 在本发明的一方面，所述高效农用化学品是除草剂。

[0020] 合适的除草剂包括但应不限于选自磺酰脲、PPO (原卟啉原氧化酶) 抑制剂、芳氧基苯氧基丙酸酯、羟苯丙酮酸双加氧酶 (HPPD) 抑制剂和氟吡草酮 (bicyclopyrone) 的除草剂。

[0021] 磺酰脲的实例包括甲磺隆、苯磺隆、噻吩磺隆、碘甲磺隆 (iodosulfuron)、酰嘧磺隆、砒嘧磺隆、氟胺磺隆、烟嘧磺隆和甲磺胺磺隆 (mesosulfuron-methyl) 中的一种或多种。

[0022] PPO抑制剂的实例包括吡草醚、唑草酮 (carfentrazone) 和甲磺草胺中的一种或多种。

[0023] 芳氧基苯氧基丙酸酯的实例包括恶草酯、恶唑禾草灵、精喹禾灵、精吡氟禾草灵和炔草酸中的一种或多种。

[0024] 在本发明的一方面，所述除草剂是羟苯丙酮酸双加氧酶 (HPPD) 抑制剂。

[0025] 在本发明的另一方面，所述除草剂是氟吡草酮。

[0026] 在本发明的一方面，所述高效农用化学品是杀虫剂。

[0027] 合适的杀虫剂包括但应不限于拟除虫菊酯。

[0028] 拟除虫菊酯的实例包括氯氰菊酯、顺式氯氰菊酯、己体氯氰菊酯、溴氰菊酯、高效氯氟氰菊酯、氟胺氰菊酯和除虫菊酯 (除虫菊酯I和除虫菊酯II) 中的一种或多种。

[0029] 在本发明的一方面，所述高效农用化学品是杀真菌剂。

[0030] 合适的杀真菌剂包括但应不限于有机农用杀真菌剂或无机矿物杀真菌剂。

[0031] 有机农用杀真菌剂可选自以下中的一种或多种：氯腈 (chloronitriles)，包括百菌清，氨基甲酸酯，包括二硫代氨基甲酸酯，例如代森锰锌，酞酰亚胺 (phthalimides)，包括克菌丹，磺胺，胍，醌，喹啉，噻二嗪，酰苯胺，羟基酰苯胺，和苯酰胺，咪唑啉酮，噁唑烷二酮，嗜球果伞素，氰基咪唑，氟啶胺，消螨普，硅噻菌胺，二甲酰亚胺，咯菌腈，有机磷，盐酸霜霉

威,二苯胺,吡啶基胺,固醇生物合成抑制剂(SBI)包括咪唑,嘧啶,羟基嘧啶,苯胺基嘧啶,三唑,例如,戊唑醇,螺环菌胺(spiroxamine),吗啉和哌啶,环酰菌胺,恶霉灵,苯酰菌胺、乙霉威,苯并咪唑,戊菌隆,啉氧灵,异丙菌胺,霜脲氰,烯酰吗啉,膦酸盐,三嗪,麦锈灵,苯并烯氟菌唑(benzovindiflupyr),联苯吡菌胺(bixafen),啉酰菌胺(boscalid),萎锈灵,甲呋酰胺,氟吡菌酰胺,氟酰胺,氟唑菌酰胺(fluxapyroxad),呋吡菌胺,异丙噻菌胺(isofetamid),吡唑萘菌胺(isopyrazam),灭锈胺,氧化萎锈灵,氟唑菌苯胺(penflufen),吡噻菌胺(penthiopyrad),氟唑环菌胺(sedaxane)和噻氟菌胺,琥珀酸脱氢酶抑制性杀真菌剂,(诸如联苯吡菌胺,啉酰菌胺,萎锈灵,氟唑菌酰胺,氟吡菌酰胺,吡唑萘菌胺,吡噻菌胺和氟唑环菌胺);和它们的组合。

[0032] 无机矿物杀真菌剂的实例包括基于硫和/或铜的无机矿物杀真菌剂。

[0033] 因此,在本发明的一方面,所述高效活性剂是芳香剂。

[0034] 在本发明的另一方面,所述高效活性剂是调味剂。

[0035] 应理解,所要治疗的真菌疾病可尤其根据杀真菌剂的性质而变化。真菌疾病的实例包括但应不限于茎系疾病诸如小麦纹枯病和谷穗疾病诸如镰刀菌枯萎病;马铃薯疫病,壳针孢病。本发明的组合物还可适合用作种子拌种,例如棉花幼苗病害复合体(seedling disease complex),谷物疾病;诸如小麦中的全蚀病、散黑穗病、根腐病、早季霉菌病、壳针孢病。

[0036] 芳香剂的有用组分包括天然和合成来源的材料。它们包括单一化合物和混合物。这样的组分的具体实例可在当前的文献中发现,例如Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients,1975,CRC Press;Synthetic Food Adjuncts,1947 by M.B.Jacobs, Van Nostrand主编;或Perfume and Flavour Chemicals by S.Arctander 1969, Montclair, N.J. (USA)。这些物质对于使消费品发香和/或芳香(即,赋予传统上加香的消费品气味,或改变所述消费品的气味)的技术领域的技术人员是公知的。

[0037] 本领域技术人员会理解,所述组合物的高效活性剂组分可“共同包封”,即与第二活性剂一起包封。所述第二活性剂可选自本文所述的高效活性剂或可包括萜组分。在本发明的一方面,所述第二活性剂包括萜组分。

[0038] 作为第二活性剂的萜的选择可变化,并且可使用适当量的萜的混合物。因此,在一个实施方案中,所述萜组分包括一种或多种含有氧的萜。柠檬醛,例如柠檬醛95,是氧化的 $C_{10}H_{16}$ 萜, $C_{10}H_{16}O$ CAS No.5392-40-5 (3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-醛)。可以形成高至约2500ppm的柠檬醛的稳定悬浮液。可以将柠檬醛制成高至约500ppm的溶液。可以制备掺入25ppt柠檬醛的中空葡聚糖颗粒的稳定悬浮液。

[0039] 当萜存在时,优选的萜被USA的Environmental Protection Agency分类为GRAS(一般认为是安全的),并且已在调味剂和芳香剂工业中使用多年。被美国法规豁免且列在EPA法则40 C.F.R.Part 152(整体通过援引加入本文)的萜适用于本发明。萜的构建单元是16烃异戊二烯(C_5H_8)_n。

[0040] 本文所使用的术语“萜”不仅指式(C_5H_8)_n的萜,而且包括萜衍生物,如萜醛或萜聚合物。包括天然和合成萜,例如单萜、倍半萜、二萜、三萜和四萜。此外,提及单个化合物名称将包括该化合物的各种异构体。例如,术语柠檬醛包括顺式异构体柠檬醛-a(或香叶醛)和反式异构体柠檬醛-b(或橙花醛)。

[0041] 特别适用于本发明的萜包括选自以下的萜：柠檬醛、蒎烯、橙花醇、 β -紫罗酮、香叶醇、香芹酚、丁香酚、香芹酮（例如L-香芹酮）、松油醇（terpeniol）、茴香脑、樟脑、薄荷醇、百里酚、柠檬烯、橙花叔醇、法尼醇、植醇、胡萝卜素（维生素A₁）、角鲨烯、麝香草酚、生育三烯酚、紫苏子醇、冰片、月桂烯、simene、萜烯、松油烯（terpenene）、芳樟醇及其混合物。

[0042] 用于本发明的萜可具有通式结构C₁₀H₁₆。

[0043] 所述萜组分可包括选自香叶醇、百里酚、柠檬醛、香芹酮（例如L-香芹酮）、丁香酚和 β -紫罗酮或其混合物中的一种或多种的萜。

[0044] 应该注意，也用含有萜的提取物或精油的名称来称呼萜，例如柠檬草油（含有柠檬醛）。

[0045] 当萜组分存在于所述组合物中时，所述萜组分可包括如上文定义的单一萜、或萜的混合物。一种合适的萜是柠檬醛。一种或多种萜的组合也可能也是合适的，这样的组合可包括两种或三种萜。

[0046] 可能合适的某些萜组分包括（百分比是萜组分的重量/重量百分比；不包含共同包封的高效活性剂）：

[0047] 100%百里酚；

[0048] 100%香叶醇；

[0049] 100%丁香酚；

[0050] 100%柠檬醛；或

[0051] 100%L-香芹酮。

[0052] 其它可能合适的萜组分包含百里酚；香叶醇和百里酚；丁香酚和百里酚；香叶醇，丁香酚和百里酚；丁香酚，百里酚和柠檬醛；香叶醇，丁香酚，百里酚和柠檬醛；以及香叶醇，丁香酚，柠檬醛，百里酚和L-香芹酮。萜组分可包括选自由香叶醇、百里酚、柠檬醛、香芹酮（例如L-香芹酮）、丁香酚和 β -紫罗酮组成的非限制性组的一种或多种萜。具体的萜组分可包括香叶醇、百里酚和丁香酚的组合。

[0053] 可能合适的其它萜组分包括（百分比是萜组分的w/w；不包括共同包封的高效活性剂）：

[0054] 100%百里酚；

[0055] 50%香叶醇和50%百里酚；

[0056] 50%丁香酚和50%百里酚；

[0057] 33%香叶醇、33%丁香酚和33%百里酚；

[0058] 40%香叶醇、20%丁香酚和40%百里酚；

[0059] 33%丁香酚、33%百里酚和33%柠檬醛；

[0060] 25%香叶醇、25%丁香酚、25%百里酚和25%柠檬醛；和

[0061] 20%香叶醇、20%丁香酚、20%柠檬醛、20%百里酚和20%L-香芹酮。

[0062] 具体的萜组分可包括40重量/重量%的香叶醇、20重量/重量%的丁香酚和40重量/重量%的百里酚的组合。

[0063] 本发明的微粒可包括各种这样的颗粒，包括但不限于微囊、微球、脂质体、酵母细胞颗粒、葡聚糖颗粒等以及它们的混合物。为了获得作为本发明的要素的活性剂的高装载，期望的是，上文所述的微粒包括中空微粒。在本发明的具体方面，所述微粒包括中空酵母细

胞颗粒或中空葡聚糖颗粒。

[0064] 微粒可包括微囊和/或微球,其通常基本上由球形颗粒组成,例如直径为2mm或更小,通常直径为500 μ m或更小。如果所述颗粒直径小于1 μ m,它们通常称作纳米囊或纳米球。微囊和微球一般可通过以下来彼此区分:是否高效活性剂形成被基质材料的包封结构包围的中心核心(微囊),或是否高效活性剂分散遍及整个基质材料颗粒(微球)。应理解,在本发明的范围内,包括活性剂被包封在基质材料的结构内和活性剂分散遍及整个基质材料。

[0065] 制备和使用微球和微囊的方法的说明可在例如国际专利申请W0 09/013361中发现,其通过援引加入本文。

[0066] 高效活性剂从微囊或微球的释放通常由基质材料的生物降解来调节。特别公知的微囊类型是脂质体,其可被认为包括微囊,其中高效活性剂核心被脂质膜包围。脂质体是由脂质层组成的人造脂质囊泡,其中高效活性剂可被包封在脂质体的含水腔室内,或通过表面偶联技术与脂质体的表面相结合。可大规模并在温和条件下容易地且廉价地制备脂质体。

[0067] 其它微粒形式是酵母细胞壁颗粒或葡聚糖颗粒。这样的颗粒是容易获得的,可生物降解的和基本上球形的。酵母细胞壁颗粒和葡聚糖颗粒通常直径是约2-4 μ m。提取的酵母细胞壁颗粒的制备是本领域已知的,而且例如在国际专利申请W0 2007/063268中记载,其通过援引加入本文。

[0068] 酵母细胞壁颗粒或葡聚糖颗粒可称作“完整葡聚糖颗粒”,通常称为WGP。提取的酵母细胞壁颗粒可称作 β -葡聚糖颗粒。

[0069] 这样的酵母细胞壁颗粒可以是生长的形式,即可以从其培养基收获的,并且是完整的,即不是裂解的,也就是说,微生物可以是活的。

[0070] 提取的酵母细胞壁颗粒优选包括中空颗粒,如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒。本文所使用的术语“中空葡聚糖颗粒”包括任何包括葡聚糖作为结构部分的中空颗粒。因此,该术语具体包括中空酵母细胞壁(以经纯化的形式或粗品形式)或中空葡聚糖颗粒。术语“细胞壁颗粒”指包括细胞壁(以经纯化的形式或粗品形式)的颗粒,其中葡聚糖不是结构部分。合适的颗粒包括植物、藻类、真菌或细菌细胞的细胞壁。细胞壁颗粒通常保留它们所来源于的细胞的形状,因此,像中空葡聚糖颗粒一样,提供适于包封高效活性剂组分的中央空穴。特别合适的中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒是真菌细胞壁,优选酵母细胞壁。

[0071] 酵母细胞壁是酵母细胞的制品,其保留它们所来源于的酵母细胞的三维结构。术语中空颗粒,如中空葡聚糖颗粒或中空酵母细胞壁颗粒,意指葡聚糖微粒或酵母细胞颗粒,其中细胞内组分已被基本去除。细胞内组分在包封活性包封成分前去除,从而能实现高效活性剂组分的高装载。细胞内组分的去除可包括保留合意的量的细胞脂质。

[0072] 细胞内组分被基本去除的中空微粒(如葡聚糖微粒或酵母细胞颗粒)是已知的和市售的。

[0073] 因此,中空酵母细胞颗粒可以尤其适当地来源于面包酵母(Baker's yeast)细胞(可得自Sigma Chemical Corp., St. Louis, MO)。也可以以商品名Nutricell MOS 55从Biorigin (Sao Paulo, Brazil)获得具有合意性质的中空酵母细胞颗粒。这些颗粒是喷雾干燥的酿酒酵母(*S. cerevisiae*)提取物。

[0074] 葡聚糖颗粒尤其包括商品名为SAF-Mannan (SAF Agri, Minneapolis, MN) 和Nutrex

(Sensient Technologies, Milwaukee, WI)的颗粒。这些颗粒是中空葡聚糖颗粒,其是来自酵母提取物生产过程的不溶性废物流。在生产酵母提取物的过程中,部分自溶酵母细胞的可溶性组分被除去,而不溶性残渣是用于装载高效活性剂的合适材料。这些中空葡聚糖颗粒包括约25-35重量/重量%的 β -1,3-葡聚糖。

[0075] 这些中空微粒(如中空酵母颗粒和中空葡聚糖颗粒)的关键属性是它们可含有大于10重量/重量%的脂质,并且非常有效地吸收活性剂。此外,作为废物流产物,它们是相对廉价的中空葡聚糖颗粒来源。可任选地处理所述中空微粒以去除部分或全部的任何脂质,因此这样的中空微粒可任选存在地是基本上无脂质的。

[0076] 本文所使用的术语“中空葡聚糖颗粒”包括任何包括葡聚糖(如 β -葡聚糖)作为结构部分的中空颗粒。因此,该术语具体包括酵母中空细胞壁(以经纯化的形式或粗品形式)或完整的中空葡聚糖颗粒。葡聚糖颗粒通常是提取自酵母(如面包酵母,酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*))的2-4 μ m球形的、中空、多孔的壳。葡聚糖颗粒的表面主要由1,3- β -葡聚糖和颗粒组成。葡聚糖颗粒的空穴能够有效吸收和包封作为活性剂的主体分子。术语“细胞壁颗粒”指包括细胞壁(以经纯化的形式或粗品形式)的颗粒,其中葡聚糖不是结构部分或不是主要结构部分。

[0077] 酵母细胞壁颗粒可包括,例如,来自面包酵母细胞的面包酵母细胞壁,并且包括不溶性生物聚合物 β -1,3-葡聚糖、 β -1,6-葡聚糖、甘露聚糖和壳多糖。它们通常为2-4 μ m直径的微球,具有厚度仅为0.2-0.3 μ m的壳壁,壳壁环绕着开放的空穴。这种材料具有可观的液体容量,通常吸收5-25倍于其重量的液体。壳是充分多孔的,使尺寸高至150000道尔顿的有效负荷可以通过外壳,并被吸收入球形颗粒的空穴中。面包酵母细胞壁具有几种独特的性质,包括热稳定性(例如高至121 $^{\circ}$ C)、剪切稳定性、pH稳定性(例如pH 2-12)以及在高浓度下它们不形成显著的粘度。除了其物理性质外,这种组合物还含有提供心血管和免疫增强的健康益处的天然和健康的膳食纤维。

[0078] 通常,通过从酵母细胞的可溶性组分提取和纯化不溶性颗粒部分而从酵母细胞制备酵母细胞壁。可以从酵母提取物生产的不溶性副产物制备真菌细胞壁。此外,在不破坏酵母细胞壁的情况下,可以用氢氧化物水溶液处理酵母细胞,氢氧化物水溶液消化细胞的蛋白质和胞内部分,留下没有显著蛋白质污染的酵母细胞壁组分,并且基本上具有未改变的 β (1-6)和 β (1-3)连接的葡聚糖的细胞壁结构。Jamás等人在美国专利4810646和共同在审的专利申请US Serial No.166929、US Serial No.297752和US Serial No.297982中记载了完整葡聚糖颗粒及其制备方法的更详细描述。转让给Novogen Research Pty Ltd.的美国专利6242594描述了一种通过碱提取、酸提取然后用有机溶剂提取和最后干燥来制备酵母葡聚糖颗粒的方法。转让给AS Biotech-Mackzymal的美国专利5401727公开了获得酵母葡聚糖颗粒的方法和使用它们增强水生动物抵抗力和作为疫苗佐剂的方法。上述专利和申请的教导通过援引加入本文。

[0079] 其它类型的酵母和真菌细胞的细胞壁不含葡聚糖。可以通过与上述技术相似的技术分离这样的酵母和真菌的细胞壁以获得细胞壁颗粒。

[0080] 此外,许多植物、藻类、细菌和其它微生物的细胞也包括细胞壁。不同微生物的细胞壁的结构和组成不同,但其通常是坚固和相对惰性的结构。通过常规技术如以上关于酵母所提及的技术,可能从这样的细胞获得细胞壁颗粒。因此,术语“细胞壁颗粒”应包括酵母

细胞壁颗粒和来源于如上文所述的植物、藻类、细菌等的细胞的细胞壁颗粒。

[0081] 本文所使用的术语“中空葡聚糖颗粒”包括任何包括葡聚糖作为结构部分的中空颗粒。因此,该术语具体包括酵母细胞壁(以经纯化的形式或粗品形式)或完整的中空葡聚糖颗粒。术语“细胞壁颗粒”指包括细胞壁(以经纯化的形式或粗品形式)的颗粒,其中葡聚糖不是结构部分。

[0082] 合适的颗粒包括植物、藻类、真菌或细菌细胞的细胞壁。细胞壁颗粒通常保留它们所来源于的细胞的形状,因此,像中空葡聚糖颗粒一样,提供适于包封活性剂组分的中央空穴。

[0083] 对于本发明的该方面,必要的是所述中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒能够稳定地包封所述高效活性剂组分。通常,这意味着在与所述高效活性剂组分一起温育的过程中(通常所述高效活性剂组分的浓度较高),所述中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒必须能够保持其结构,并且所述活性剂组分必须能够迁移入所述颗粒中。中空葡聚糖颗粒和细胞壁颗粒通常从相对惰性的材料形成并且是多孔的,所以可以认为通常中空葡聚糖颗粒和细胞壁颗粒能够包封高效活性剂组分。

[0084] 细胞壁颗粒通常保留它们所来源于的细胞的形状,因此,像中空葡聚糖颗粒一样,提供适于包封高效活性剂组分的中央空穴。优选的细胞壁颗粒是酵母细胞壁颗粒,例如来源于酿酒酵母的酵母细胞壁颗粒。

[0085] 对于本发明的该方面,必要的是所述中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒能够稳定地包封所述高效活性剂组分。通常,这意味着在与所述高效活性剂组分一起温育的过程中(通常所述高效活性剂组分的浓度较高),所述中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒必须能够保持其结构,并且所述活性剂组分必须能够迁移入所述中空颗粒中。中空葡聚糖颗粒和中空细胞壁颗粒通常从相对惰性的材料形成并且是多孔的,所以可以认为通常中空葡聚糖颗粒和中空细胞壁颗粒能够包封高效活性剂组分。

[0086] 本发明特别提供了如上文定义的组合物,其中所述微粒是如上文所述的葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒。这样的葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒可包括活的或完整的颗粒,然而如上文所述,在本发明特别优选的实施方案中,所述颗粒包括中空葡聚糖颗粒或中空酵母细胞壁颗粒,即其中细胞内组分已被基本去除的葡聚糖颗粒或酵母细胞颗粒。

[0087] 酵母细胞通常包括细胞被膜,其是保护性囊,由三种主要成分组成:细胞壁、质膜和周质间隙。所述细胞被膜的主要作用是控制细胞的渗透和通透性质。在酿酒酵母中,所述细胞被膜占总细胞体积的约15%。在本发明的实施方案中,提供中空微粒,诸如中空葡聚糖颗粒或中空酵母细胞壁颗粒,其包括高效活性剂组分,所述高效活性剂组分可被包封在所述中空微粒中。或者,所述高效活性剂组分可被容纳在所述细胞被膜中。本领域技术人员会理解,在本发明的范围包括,部分所述高效活性剂组分被包封在、以及部分被装在如上文描述的细胞壁中。

[0088] 特别合适的中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒是真菌细胞壁,优选酵母细胞壁。酵母细胞壁是酵母细胞的制品,其保留它们所来源于的酵母细胞的三维结构。因此,它们具有中空结构,其允许所述高效活性剂组分被包封在酵母细胞壁内部。酵母细胞壁可以适当地来源于面包酵母细胞(可得自Sigma Chemical Corp., St. Louis, MO)。也可以以商品名 Nutricell MOS 55从Biorigin(Sao Paulo, Brazil)获得具有合意性质的酵母细胞壁颗粒。

这些颗粒是喷雾干燥的酿酒酵母提取物。

[0089] 可选择的颗粒是商品名为SAF-Mannan (SAF Agri, Minneapolis, MN) 和Nutrex (Sensient Technologies, Milwaukee, WI) 的颗粒。这些颗粒是中空葡聚糖颗粒,其是来自酵母提取物生产过程的不溶性废物流。在生产酵母提取物的过程中,部分自溶酵母细胞的可溶性组分被除去,而不溶性残渣是用于活性剂装载的合适材料。 β -1,3-葡聚糖在中空葡聚糖颗粒中的量可变化,可以是约25至约90重量/重量%的1,3-葡聚糖。SAF-Mannan中空葡聚糖颗粒包括约25-35重量/重量%的 β -1,3-葡聚糖。这些材料的关键属性是它们含有大于10重量/重量%的脂质,并且非常有效地吸收活性剂。此外,作为废物流产物,它们是相对廉价的中空葡聚糖颗粒来源。

[0090] 具有更高纯度的可选择的中空葡聚糖颗粒是由Nutricepts (Nutricepts Inc., Burnsville, MN) 和ASA.Biotech生产的颗粒。这些颗粒已经过碱提取,其除去额外的细胞内组分并除去细胞壁的外部甘露糖蛋白层,获得具有50-65重量/重量%的葡聚糖的颗粒。

[0091] 更高纯度的中空葡聚糖颗粒是来自Biopolymer Engineering的WGP颗粒。这些颗粒是经酸提取的,除去了额外的酵母组分,获得具有75-85重量/重量%的葡聚糖的产物。

[0092] 极高纯度的中空葡聚糖颗粒是来自Alpha-beta Technology, Inc. (Worcester, MA) 的Adjuvax®和来自Novogen (Stamford, CT) 的微粒葡聚糖。这些颗粒是经有机溶剂提取的,其除去残余的脂质,因而所述颗粒可包括大于90重量/重量%的葡聚糖。

[0093] 在一些实施方案中,可能需要高纯度的中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒,例如当需要严格控制可能的污染物时。在这些情况下,更高纯度的颗粒与其它较低纯度的产品相比会是优选的。对于其它实施方案,由于经济原因,较低纯度的颗粒会是优选的;还发现那些颗粒更有效地吸收某些活性剂。

[0094] 所述中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒可具有微小的脂质含量,如1或2重量/重量%的脂质。微小的脂质含量可以增加所述颗粒包封所述高效活性剂组分的能力。所述中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒的脂质含量是5重量/重量%或更高,或者10重量/重量%或更高。

[0095] 因此,所述微粒(如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒)的脂质含量可以是 ≥ 1 重量/重量%,或 ≥ 2 重量/重量%,或 ≥ 3 重量/重量%,或 ≥ 4 重量/重量%,或 ≥ 5 重量/重量%,或 ≥ 6 重量/重量%,或 ≥ 7 重量/重量%,或 ≥ 8 重量/重量%,或 ≥ 9 重量/重量%,或 ≥ 10 重量/重量%,或 ≥ 15 重量/重量%,或 ≥ 20 重量/重量%,或 ≥ 25 重量/重量%。因此,所述脂质含量可以是约1重量/重量%至约25重量/重量%,或约2重量/重量%至约20重量/重量%,或约5重量/重量%至约15重量/重量%,如约10重量/重量%。

[0096] 所述高效活性剂和所述萜的相对量可尤其根据所述高效活性剂的性质和/或效力,所述萜的性质等变化。因此,高效活性剂对萜的相对量可以是这样,共同包封的组分包括约1重量/重量%的高效活性剂和约99重量/重量%的萜至约99重量/重量%的高效活性剂和约1重量/重量%的萜。

[0097] 因此,所述高效活性剂和萜的相对量可以是约1重量/重量%的高效活性剂和约99重量/重量%的萜至约99重量/重量%的高效活性剂和约1重量/重量%的萜;或约10重量/重量%的高效活性剂和约90重量/重量%的萜至约90重量/重量%的高效活性剂和约10重量/重量%的萜;或约20重量/重量%的高效活性剂和约80重量/重量%的萜至约20重量/重量%的高效活性剂和约80重量/重量%的萜;或约30重量/重量%的高效活性剂和约70重

量/重量%的萆至约70重量/重量%的高效活性剂和约30重量/重量%的萆;或约40重量/重量%的高效活性剂和约60重量/重量%的萆至约60重量/重量%的高效活性剂和约40重量/重量%的萆;或约50重量/重量%的高效活性剂和约50重量/重量%的萆。

[0098] 根据本发明的另一方面,提供制剂,其包括如上文所述的组合物,所述组合物与合适的辅剂、稀释剂或载体混合。因此,所述制剂包括包封在微粒组分中的高效活性剂;其中所述微粒中的高效活性剂是约1重量/重量%至约100重量/重量%。

[0099] 因此,根据本发明该方面的所述微粒制剂可含有生物活性化合物本身或其与一种或多种农业上可接受的辅助剂(如载体、增量剂、稳定剂、表面活性剂和着色剂)混合。

[0100] 因此,本发明的制剂可包括以总制剂计,约1ppm至约25ppt (25000ppm)的所述高效活性剂组分(即,包括包封在微粒中的高效活性剂的组分),优选约10至约5000ppm的所述高效活性剂组分,约10至约5000ppm,约100至约4000ppm,约200至约3000ppm,约300至约2000ppm,约400至约1500ppm,约500至约1000ppm。例如,250、500、1000、2000ppm的所述高效活性剂组分。或者,本发明该方面的制剂中所述高效活性剂组分的量可占所述制剂的约0.1重量/重量%至约90重量/重量%,以总制剂计。因此,所述制剂中所述高效活性剂的量可以是所述制剂的约1重量/重量%至约90重量/重量%,约2重量/重量%至约90重量/重量%,约3重量/重量%至约90重量/重量%,约4重量/重量%至约90重量/重量%,约5重量/重量%至约90重量/重量%,约6重量/重量%至约90重量/重量%,约7重量/重量%至约90重量/重量%,约8重量/重量%至约90重量/重量%,约9重量/重量%至约90重量/重量%,约10重量/重量%至约90重量/重量%,约15重量/重量%至约90重量/重量%,约20重量/重量%至约90重量/重量%,约25重量/重量%至约90重量/重量%,约30重量/重量%至约90重量/重量%,约35重量/重量%至约90重量/重量%,约40重量/重量%至约90重量/重量%,约45重量/重量%至约90重量/重量%,约50重量/重量%至约90重量/重量%,约60重量/重量%至约90重量/重量%,约70重量/重量%至约90重量/重量%,约80重量/重量%至约90重量/重量%。

[0101] 在本发明的具体方面,提供微粒递送系统,其包括如上文定义的微粒、包封的活性剂。根据本发明的该方面,所述微粒可包括酵母细胞颗粒或葡聚糖颗粒,优选中空酵母细胞颗粒或中空葡聚糖颗粒;及其混合物。

[0102] 在本发明的另一方面,当例如在本发明的制剂中需要溶剂系统时,所述溶剂系统可包括水。

[0103] 本发明该方面的微粒递送系统尤其可用于活性剂的体外和体内递送。因此,本发明的组合物、制剂和/或微粒递送系统可用于人类和/或兽医学和/或农业健康领域,包括但不限于治疗哺乳动物,例如包括人类、牛、羊、猪、马、犬和猫物种;鸟、鱼、节肢动物和/或植物。

[0104] 在某些实施方案中,提取的酵母细胞壁包括低于90重量%的 β -葡聚糖。在某些实施方案中,所述提取的酵母细胞壁包括高于50重量%的壳多糖。在另一实施方案中,所述提取的酵母细胞壁还包括高于30重量%的甘露聚糖。在其它某些实施方案中,所述提取的酵母细胞壁包括高于1重量%的蛋白质。为了避免疑问,提取的酵母细胞壁应被认为是已除去其细胞内组分的酵母细胞,即中空酵母细胞。

[0105] 根据本发明的微粒组合物可含有一种或多种活性剂、或者此类活性剂中的两种或

更多种的组合。

[0106] 所述组合物中的活性剂的量可变化,尤其根据所述高效活性剂的性质、所述组合物的预期用途等。

[0107] 任选地,本发明的组合物的高效活性剂组分可与表面活性剂结合。所述表面活性剂可以是非离子型、阳离子型或阴离子型的。所述组合物或制剂可任选地包括约0.1至约10重量/重量%的表面活性剂。

[0108] 合适的表面活性剂的实例包括十二烷基硫酸钠、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、聚山梨醇酯40、聚山梨醇酯60、聚甘油酯、聚甘油一油酸酯、十甘油一辛酸酯(decaglyceryl monocaprylate)、丙二醇二辛酸酯、三甘油一硬脂酸酯、聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯、**Tween®**、**Span®** 20、**Span®** 40、**Span®** 60、**Span®** 80、Brig 30、或它们的混合物。所述表面活性剂用于将所述萜组分和/或所述生物活性组分保持在乳液中,还帮助将所述萜组分包封入所述微粒中,如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒。

[0109] 如上文所述,本发明的制剂可包括活性组分,所述活性组分包括包封的活性剂,即微粒/活性剂;以及合适的辅剂、稀释剂或载体。所述制剂的活性组分,即微粒/活性剂组分,可包括约1至约99重量/重量%的活性剂和约1至约99重量/重量%的微粒,如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒。更具体地,所述制剂可包括约10重量/重量%的微粒和约90重量/重量%的活性剂,约15重量/重量%的微粒和约85重量/重量%的活性剂,约20重量/重量%的微粒和约80重量/重量%的活性剂,约25重量/重量%的微粒和约75重量/重量%的活性剂,约30重量/重量%的微粒和约70重量/重量%的活性剂,约35重量/重量%的微粒和约65重量/重量%的活性剂,约40重量/重量%的微粒和约60重量/重量%的活性剂,约45重量/重量%的微粒和约55重量/重量%的活性剂,如约50重量/重量%的微粒和约50重量/重量%的活性剂,剩余的部分包括合适的辅剂、稀释剂或载体。

[0110] 合适地,本发明的制剂包括约500至约10000ppm的微粒,如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒,其中所述颗粒含有有效量的如上文所述的高效活性剂组分。优选地,所述组合物包括约1000至约2000ppm的微粒,如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒,其中所述颗粒含有高效活性剂组分。

[0111] 用于包封高效活性剂的本发明制剂中的中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒的约1、5、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、125、130、140、150、160、175、190、200、225、250、275、300、325、350、375、400、425、450、475、500、525、550、575、600、625、650、675、700、725、750、775、800、825、850、875、900、925、950、975、1000、1100、1250、1375、1425、1500、1600、1750或2000ppm、如约1ppm至约1000ppm的浓度可用作本发明的组合物、制剂和方法中的有效浓度。可制备甚至更高的浓度(高至25ppt,即千分之几)并可将其用于本发明。

[0112] 任选地,除了本文具体提及的活性化合物外,所述制剂还可以包括其它活性化合物,例如其它抗微生物剂、酶等。

[0113] 本发明的制剂还可以包括抗氧化剂组分以减少所述微囊和/或所述高效活性剂的氧化。这样的抗氧化剂的实例可以是迷迭香油、维生素C或维生素E。

[0114] 本发明的制剂可以是干粉形式。可以与液体、固体或凝胶样形式的农业上或食品上可接受的载体或赋形剂组合提供所述制剂。

[0115] 对于固体制剂,合适的载体包括农业级甘露糖醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、

滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。合适地,所述制剂可制成片剂或小球形式。

[0116] 所述制剂的小球、片剂或其它固体形式还可以优选地含有分散剂,当将所述制剂放入液体如水中时,所述分散剂促进所述制剂的分散。合适的分散剂包括黄原胶、麦芽糖糊精、藻酸盐等。

[0117] 例如,通过将所述制剂分散在水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等中以形成溶液或悬浮液,可以制备液体制剂。如果合意,这些制剂可以含有少量无毒辅助物质,如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂(例如乙酸钠、失水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠或油酸三乙醇胺)。对于本领域技术人员,制备这样的液体制剂的方法是已知的或者是明显的。通过将所述制剂分散在液体食品或饮料中,可以制备液体制剂。还可以使用合适的农业上可接受的液体赋形剂。

[0118] 如果必需或合意,可以使用常规已知载体、含水基质、粉末基质或含油基质、增稠剂等。

[0119] 本发明还提供递送高效活性剂至接受者的方法,其包括以下步骤:

[0120] (i) 提供微粒组分;

[0121] (ii) 使所述微粒与高效活性剂组分接触,其中所述高效活性剂组分变成至少部分地被包封在所述微粒中;

[0122] (iii) 使所述接受者与含有高效活性剂组分的微粒接触。

[0123] 应理解,本发明的该方面的方法可包括以上文所述的组合物或制剂的形式递送高效活性剂。

[0124] 所述接受者可包括一种或多种细胞或哺乳动物,例如包括人类、牛、羊、猪、马、犬和猫物种;鸟、鱼、节肢动物和/或植物。

[0125] 本发明还提供用高效活性剂组分治疗机体的方法,其包括使个体的细胞与包括微粒组分、高效活性剂组分的组合物或制剂接触的步骤,从而给所述个体的细胞施用有效量的所述高效活性剂。

[0126] 在本发明的该方面的治疗方法中,所述机体可包括哺乳动物,例如牛、羊、猪、马、犬和猫物种。所述哺乳动物可特别地包括人类。

[0127] 在所述高效活性剂是例如杀虫剂的农药的情况下,本发明还可提供杀灭例如节肢动物的有害生物的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括包封在微粒组分中的高效活性剂组分。

[0128] 根据本发明的该方面的方法可包括给机体、植物等施用农药。在所述高效活性剂组分是例如杀虫剂的农药的情况下,本发明还可提供杀灭例如节肢动物的有害生物的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括包封在微粒中的高效活性剂组分。

[0129] 本领域技术人员会理解本发明的该方法可包括将本发明的组合物直接施用于上文所述的机体,或者植物或有害生物。

[0130] 根据本发明的该方面,术语“节肢动物”包括昆虫和蛛形纲动物,例如但不限于蜚、螨、蚤、蚊、蠓等。

[0131] 当然,所施用的本发明组合物的量会取决于施用方式、目标等。合适的组合物是上文所述的组合物。

[0132] 根据本发明的另一方面,提供了递送芳香剂的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括包封在如上文所述的微粒组分中的高效活性剂组分,其中所述高效活性剂包括芳香剂。

[0133] 根据本发明的又一方面,提供了递送芳香剂的方法,所述方法包括以组合物或制剂的形式施用有效量的高效活性剂,所述组合物或制剂包括包封在如上文所述的微粒组分中的高效活性剂组分,其中所述高效活性剂包括调味剂。

[0134] 将高效活性剂组分掺入例如中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒的微粒中,可以降低所述高效活性剂的释放和/或降解的速率,从而增加所述高效活性剂的作用持续时间。

[0135] 高效活性剂可以被吸收并稳定地包封在例如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒的微粒中。可以通过将所述颗粒与所述高效活性剂一起温育而实现将活性剂包封入这样的颗粒中。

[0136] 本发明的组合物可提供不限于以下优点:

[0137] -使活性剂包封最大化;

[0138] -使未包封的活性剂最小化;

[0139] -控制活性剂稳定性;

[0140] -控制活性剂释放动力学;

[0141] -产生液体活性剂的固体形式,以增加质量(mass)和均匀性;

[0142] -简化高效活性剂的处理和应用;

[0143] -掩盖高效活性剂的气味和味道;和

[0144] -抑制所述组合物由不期望的霉菌、酵母和/或真菌的生长引起的酸败或分解。

[0145] 本发明的活性剂组分可包括单一活性剂或活性剂的混合物。

[0146] 可以容易地购得、或使用合成化学人员公知的技术合成本发明的组合物的微粒、活性剂组分、表面活性剂和其它组分。

[0147] 所述包封的活性剂可以是液体形式。然而,本发明的范围包括所述高效活性剂是固体形式(如晶体形式)。当所述高效活性剂是固体形式时,可将其以固体形式包封,或者其可以在溶液、悬浮液、乳液等中。因此,例如,本发明的组合物可以任选地包括溶剂或载体,尤其取决于所述高效活性剂的性质,这可帮助所述高效活性剂的溶解。

[0148] 本发明的组合物可含有粘合剂和/或润滑剂。细粉或颗粒可以含有稀释剂、分散剂和/或表面活性剂,并且可以提供在水或糖浆中。

[0149] 所述组合物可以方便地是干燥状态。所述组合物的非水溶液或悬浮液也是合适的,并且可以含有助悬剂。当合意或必需时,可以包括防腐剂、助悬剂、增稠剂或乳化剂。

[0150] 所述组合物还可以含有缓冲剂、稀释剂和其它合适的添加剂。

[0151] 非水溶剂的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油(如橄榄油)和可注射的有机酯(如油酸乙酯)。含水载体包括水、醇/水溶液、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。其它载体包括氯化钠溶液、林格氏右旋糖、右旋糖和氯化钠、乳酸钠林格氏液(lactated Ringer's)或固定油。

[0152] 也可以存在防腐剂和/或其它添加剂,例如抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂等。

[0153] 如果必需或合意,可以使用常规载体、含水基质、粉末基质或含油基质、增稠剂等。

[0154] 本发明还提供制备上文所述的微粒递送系统的方法,所述方法包括以下步骤:

[0155] 提供微粒,例如包括 β -葡聚糖的提取的酵母细胞壁,所述酵母细胞壁限定内部空间;

[0156] 使所述微粒与防腐量的蒗组分接触,其中所述蒗组分变成与微粒结合;和

[0157] 使所述微粒与高效活性剂接触,其中所述高效活性剂变成与微粒结合。

[0158] 为了获得高活性剂装载,所述微粒(例如包括 β -葡聚糖的提取的酵母细胞壁)是中空微粒。

[0159] 本领域技术人员会理解,在本发明的该方面的方法中,当所述组合物包括多于一种与所述微粒结合的活性剂组分时,各高效活性剂组分可分别地、同时地或顺序地与所述微粒结合。

[0160] 本发明还提供制备包括有效量的包封的活性剂组分的组合物的方法,所述方法包括将微囊与活性剂组分混合。

[0161] 本发明还提供制备包括杀虫有效量的包封的杀虫活性剂组分的杀虫组合物的方法,所述方法包括将微囊与杀虫活性剂组分混合。

[0162] 更具体地,本发明的该方面的方法包括制备包括如上文所述的高效活性剂组分的组合物,其中所述高效活性剂是包封的形式,其包括制备例如中空葡聚糖颗粒或中空细胞壁颗粒的微粒,包封高效活性剂,所述方法包括以下步骤;

[0163] a) 提供微粒,例如中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒;

[0164] b) 提供高效活性剂组分;

[0165] c) 在合适的条件下(例如在适合活性剂包封的条件下),将所述高效活性剂组分和所述微粒一起温育;和

[0166] d) 回收微粒包封的活性剂组分。

[0167] 任选地,以上方法还可以包括干燥包封所述高效活性剂组分的颗粒的步骤。可以用多种方式实现干燥,并且可以提及的有冷冻干燥、流化床干燥、转鼓式干燥或喷雾干燥,所有这些都是公知的方法。

[0168] 在以上方法的步骤b)中,所述高效活性剂组分可任选地在表面活性剂存在下,以在溶剂中的悬浮液的形式提供。合适地,所述溶剂是水。合适的表面活性剂是Tween-80(聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯),并且优选地,所述表面活性剂以总反应混合物的约0.1至10体积%的浓度存在,更优选约1%。或者,可以将所述高效活性剂组分以在溶剂(在可能的情况下,例如水)中的真溶液的形式提供。

[0169] 当存在与所述高效活性剂共同包封的蒗时,可以通过在高剪切下在水中混合蒗直到获得真溶液,来获得所述蒗在水中的真溶液。公开W0 03/020024提供了形成蒗在水中的真溶液的更多细节。

[0170] 在以上方法的步骤a)中,合适地以在水或其它合适液体中的悬浮液的形式提供所述微粒,如中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒。

[0171] 合适地,所述悬浮液每毫升包括约1至1000mg颗粒,优选200至400mg/ml。或者,可以以干粉的形式提供所述颗粒,并添加到蒗-表面活性剂悬浮液中。

[0172] 或者,所述颗粒可以提供在足以最低程度地水化所述颗粒但不显著过量的液体中。术语“流体力学体积(HV)”用于描述最低程度地水化所述颗粒所需的液体体积。因此,合适地,为所述颗粒提供HV至1.5倍HV(1.5HV)体积的体积。这使得随后的干燥步骤更有效。而

且,当使用低体积液体(即约HV至1.5HV)时,还可能将成品挤出成小球或面条形式,这对于流化床干燥是方便的。

[0173] 已经发现所述萜组分可以在室温下被所述中空葡聚糖颗粒或细胞壁颗粒包封。虽然在37℃下包封速率提高,但应该将温度保持低于所述组合物的任何组分的沸点或变性温度。因此,对于以上方法的步骤c),合适的条件是大气压和20℃至37℃的温度。对特定包封反应进行条件优化是常规实验的内容。

[0174] 任选地,以上方法还可以包括干燥包封所述高效活性剂组分的颗粒的步骤。可以用多种方式实现干燥,并且可以提及的有冷冻干燥、流化床干燥、转鼓式干燥或喷雾干燥,所有这些都是公知的方法。

[0175] 因此,根据本发明的又一方面,提供高效活性剂组分在制备如上文所述的微粒组合物中的用途。

[0176] 根据本发明的该方面,所述微粒优选是葡聚糖颗粒或酵母颗粒,例如如上文所述的中空葡聚糖颗粒或中空酵母颗粒。