

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **038659**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2021.09.30**

**(21)** Номер заявки  
**201791749**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2016.02.03**

**(51)** Int. Cl. *A01N 25/28* (2006.01)  
*A01N 47/36* (2006.01)  
*A01N 43/653* (2006.01)  
*A01N 43/56* (2006.01)  
*A01N 43/60* (2006.01)  
*A01N 43/40* (2006.01)  
*A01N 43/76* (2006.01)  
*A01N 53/00* (2006.01)  
*A01N 59/02* (2006.01)  
*A01N 59/20* (2006.01)  
*A01P 7/02* (2006.01)  
*A01P 7/04* (2006.01)  
*A01P 3/00* (2006.01)

---

**(54) ПРЕПАРАТ И СПОСОБ ДЛЯ УНИЧТОЖЕНИЯ СЕЛЬСКОХОЗЯЙСТВЕННЫХ  
ВРЕДИТЕЛЕЙ**

---

**(31)** 1501793.2

**(32)** 2015.02.03

**(33)** GB

**(43)** 2018.01.31

**(86)** PCT/GB2016/050254

**(87)** WO 2016/124927 2016.08.11

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ИДЕН РИСЕРЧ ПЛС (GB)**

**(72)** Изобретатель:  
**Эбри Александер Джон, Ньюитт  
Клайв Роланд (GB)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** EP-A2-0252896  
US-A-5576009  
WO-A1-0010392  
WO-A1-2010101821  
US-A-4889719  
WO-A1-2006077568  
WO-A1-9747288  
WO-A1-2005067733  
WO-A2-2014080199  
WO-A1-2007063267

---

**(57)** Изобретение относится к препарату и способу для уничтожения сельскохозяйственных вредителей, где препарат содержит композицию в смеси с подходящим разбавителем или носителем, где разбавителем или носителем является вода, композиция содержит компонент микрочастиц и высокоэффективный активный агент, инкапсулированный в данном компоненте микрочастиц, компонент микрочастиц включает полые частицы грибковых клеток или полые частицы глюкогена и где высокоэффективный активный агент выбирают из группы, состоящей из хлорнитрилов, триазолов и их смесей.

---

**B1**

**038659**

**038659 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к препарату для уничтожения сельскохозяйственных вредителей и способу уничтожения сельскохозяйственных вредителей с помощью данного препарата.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к композициям, содержащим систему для микроскопической доставки, т.е. систему для доставки активных агентов, таких как фунгициды. Настоящее изобретение, в частности, относится к доставке высокоэффективных активных агентов, т.е. таких активных агентов, которые доставляются при очень низких дозах, по сравнению с обычными активными агентами.

### Предпосылки создания изобретения

Применение систем для микроскопической доставки активного агента, таких как системы, включающие микрокапсулы, микрочастицы и липосомы, известно.

В международной патентной заявке № WO 2005/104842, Misar plc, описана инкапсуляция биоцидов в грибковых клетках, например, 15 г биоцида тербутрина, инкапсулированного в 180 г сухих дрожжей, обеспечивает, таким образом, загрузку около 0,5% мас./мас. На странице 15 последнего абзаца заявки WO '842 описано, что биоцидно активное соединение может быть инкапсулировано в количестве от 1-50 г/100 г продукта, и, следовательно, обеспечивать загрузку от 1 до 50% мас./мас.

В международной патентной заявке № WO 2006/007372 описана система доставки твердых частиц, включающих экстракт оболочек дрожжевых клеток бета-глюкана, молекулы полезной нагрузки и ловушку молекул полезной нагрузки. С другой стороны, использование ловушки молекул означает, что загрузка активного агента (молекула полезной нагрузки) в частице бета-глюкана обычно уменьшается.

В международной патентной заявке № WO 2005/113128 описаны композиции, содержащие полые частицы глюкана или полые частицы клеточной оболочки, инкапсулирующие эффективное количество терпенового компонента, который подходит для профилактики и лечения инфекций у растений и животных, включая людей, причем указанные композиции содержат 1-99% по объему терпенов.

В настоящее время к удивлению было обнаружено, что высокоэффективные активные агенты могут быть инкапсулированы в микрочастицах с использованием полых микрочастиц.

### Сущность изобретения

Следовательно, согласно первому аспекту настоящего изобретения предлагается препарат для уничтожения сельскохозяйственных вредителей, где препарат содержит композицию в смеси с подходящим разбавителем или носителем, где разбавителем или носителем является вода, композиция содержит компонент микрочастиц и высокоэффективный активный агент, инкапсулированный в данном компоненте микрочастиц, компонент микрочастиц включает полые частицы грибковых клеток или полые частицы глюкана, и где высокоэффективный активный агент выбирают из группы, состоящей из хлорнитрилов, триазолов и их смесей.

В другом аспекте настоящего изобретения предлагается способ уничтожения сельскохозяйственных вредителей, включающий обработку с помощью эффективного количества высокоэффективного активного агента в форме препарата растения или вредителя, где препарат содержит компонент высокоэффективного активного агента, определенного в п.1, где высокоэффективный активный агент выбирают из группы, состоящей из хлорнитрилов, триазолов и их смесей.

Более конкретно, настоящее изобретение предоставляет композицию, где высокоэффективным активным агентом является агрохимикат, включающий пестицид. Таким образом, настоящее изобретение предоставляет композицию, содержащую компонент микрочастиц и инкапсулированный высокоэффективный активный агент, где загрузка высокоэффективного активного агента в микрочастице составляет от около >1 до примерно 200% мас./мас., предпочтительно от около 1 до примерно 190% мас./мас., или от около 1 до примерно 180% мас./мас., или от около 1 до примерно 170% мас./мас., или от около 1 до примерно 160% мас./мас., или от около 1 до примерно 150% мас./мас., или от около 1 до примерно 140% мас./мас., или от около 1 до примерно 130% мас./мас., или от около 1 до примерно 120% мас./мас., или от около 1 до примерно 110% мас./мас., или от около 1 до примерно 100% мас./мас., или от около 1,1 до примерно 99% мас./мас., или от около 1,2 до примерно 98% мас./мас., или от около 1,3 до примерно 97% мас./мас., или от около 1,4 до примерно 96% мас./мас., или от около 1,5 до примерно 95% мас./мас., или от около 1,6 до примерно 94% мас./мас., или от около 1,7 до примерно 93% мас./мас., или от около 1,8 до примерно 920% мас./мас., или от около 1,9 до примерно 91% мас./мас., или от около 2 до примерно 90% мас./мас., или от около 5 до примерно 85% мас./мас., или от около 10 до примерно 80% мас./мас., или от около 15 до примерно 75% мас./мас., или от около 20 до примерно 70% мас./мас., или от около 25 до примерно 65% мас./мас., или от около 30 до примерно 60% мас./мас., или от около 35 до примерно 55% мас./мас., или от около 40 до примерно 50% мас./мас. Для большей ясности, загрузка 1 г активного агента в 1 г микрочастиц принимается за 100% мас./мас. загрузку.

Активный агент при желании может включать общепринятый активный агент. Под термином "общепринятый активный агент" понимается, например, один или более биологически активных агентов, таких как ветеринарно активный агент, активный продукт и агрохимикат. Термин "агрохимикат" должен включать, например, пестицид. Пестицид может включать фунгицид.

В предпочтительном варианте осуществления высокоэффективный активный агент может пред-

ставлять собой пестицид, например фунгициды.

Для большей ясности высокоэффективный агрохимикат будет представлен как агрохимикат, который, как правило, используется в количестве около 100 г на гектар (га) или менее.

В одном из аспектов настоящего изобретения высокоэффективным агрохимикатом является фунгицид.

Подходящие фунгициды включают, но, не ограничиваясь ими, органические агрохимические фунгициды или неорганические минеральные фунгициды.

Органический агрохимический фунгицид может быть выбран из одного или более из хлорнитрилов, включая хлороталонил, карбаматов, включая дитиокарбаматы, такие как манкозеп, фталимидов, включая каптан, сульфонамиды, гуанидины, хиноны, хинолины, тиадиазины, анилиды, гидроксанилиды и фениламины, имидазолинонов, оксазолидиндионов, стробилуринов, цианоимидазолов, флуазинама, динокапа, силтиофама, дикарбоксимидов, флудиоксонила, органофосфора, пропамокарба HCl, дифениламина, пиридиламинов, ингибиторов биосинтеза стиролов (SBI), включая имидазолы, пиримидины, гидроксипиримидины, анилопиримидины, триазолы, такие как тебуконазол, спирокарбамин, морфолины и пиперидины, фенгексамида, гимексазола, зоксамида, диэтофенкарба, бензиимидазолов, пенцикурона, хиноксифена, ипроваликарба, цимоксанила, диметоморфа, фосфонатов, триазинов, беноданила, бензовиндифлупира, биксафена, боскалида, карбоксина, фенфурама, флуопирама, флутоланила, флуксапироксада, флураметпира, изофетамида, изопиразама, мепронила, оксикарбоксина, пенфлуфена, пентиопирада, садаксана и трифлузамида, фунгицидов, ингибирующих сукцинатдегидрогеназу (таких как биксафен, боскалал, карбоксин, флуаксапироксад, флуопирам, изопиразам, пентиопирад и садаксан); и их комбинаций.

Примеры неорганических минеральных фунгицидов включают фунгициды, основанные на сере и/или меди.

Таким образом, в одном из аспектов настоящего изобретения высокоэффективным активным агентом является ароматизатор.

В другом аспекте настоящего изобретения высокоэффективным активным агентом является отдушка.

Понятно, что лечение грибковых заболеваний может различаться в зависимости, в частности, от природы фунгицида. Примеры грибковых заболеваний включают, но, не ограничиваясь ими, заболевания основы стебля, такие как глазковая пятнистость, и заболевания колоса зерновых, такие как фузариозная гниль; фитофтороз картофеля, септориоз пшеницы. Композиция настоящего изобретения может также подходить для применения при протравливании семян, например, при комплексном заболевании рассады хлопчатника, заболеваний зерновых, таких как выривание, пыльная головня, прикорневая гниль, ложномучнистая роса (милдью) скороспелых сортов, септориоз пшеницы и т.д.

Полезные компоненты ароматизатора включают вещества как природного, так и синтетического происхождения. Они включают отдельные соединения и смеси. Конкретные примеры таких компонентов могут быть найдены в современной литературе, например, в Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients, 1975, CRC Press; Synthetic Food Adjuncts, 1947 by M. B. Jacobs, edited by Van Nostrand; или Perfume and Flavour Chemicals by S. Arctander 1969, Montclair, N.J. (USA). Эти вещества хорошо известны специалистам в области ароматизации и/или ароматизирующих потребительских продуктов, т.е. придания запаха потребительскому товару, который традиционно является ароматическим, или изменения запаха указанных потребительских товаров.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что компонент высокоэффективного активного агента данной композиции может быть "со-инкапсулированным", то есть, инкапсулирован со вторым активным агентом. Второй активный агент может быть выбран из высокоэффективных активных агентов, описанных в данном описании, или может включать терпеновый компонент. В одном из аспектов настоящего изобретения второй активный агент включает терпеновый компонент.

Выбор терпена в качестве второго активного агента может варьироваться, и смеси терпенов могут быть использованы в соответствующем количестве. Таким образом, в одном из вариантов осуществления терпеновый компонент включает один или более терпенов, которые содержат кислород. Цитрал, например, цитрал 95, представляет собой оксигенированный C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> терпен, C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O CAS № 5392-40-5 (3,7-диметил-2,6-октадиен-1-аль). Стабильную суспензию цитрала можно сформировать примерно до 2500 ч./млн. Цитрал можно получить в растворе примерно до 500 ч./млн. Стабильную суспензию полых частиц глюкоана можно получить включением цитрала в количестве 25 ч./тыс.

Когда речь идет о терпенах, предпочтительные терпены классифицируются как GRAS (обычно рассматриваются как безопасные) Агентством по охране окружающей среды в США и используются на протяжении многих лет в индустрии вкуса и ароматизации. Терпены, которые освобождены от запрета согласно правилам США и которые перечислены в правилах EPA, 40 C. Ф.П. часть 152 (включенные в данное описание посредством ссылки во всей их полноте), подходят для использования в данном изобретении. Строительным блоком терпенов является 16 углеводородный изопрен (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>.

Термин "терпен", как используется в данном описании, относится не только к терпенам формулы (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>)<sub>n</sub>, но также включает производные терпенов, такие как терпеновые альдегиды или терпеновые полимеры. Природные и синтетические терпены включают, например, монотерпены, сесквитерпены, дитерпены, тритерпены и тетратерпены. Кроме того, ссылка на одно название соединения будет охватывать

различные изомеры этого соединения. Например, термин цитрал включает цис-изомер, цитрал- $\alpha$  (или гераниал) и транс-изомер, цитрал- $\beta$  (или нерал).

В частности, подходящие терпены для использования в настоящем изобретении включают терпены, выбранные из группы, состоящей из цитрала, пинена, нерола, р-иона, гераниола, карвакрола, эвгенола, карвона (например, L-карвона), терпениола, анетола, камфора, ментола, тимола, лимонена, неролидола, фарнезола, фитола, каротина (витамин A<sub>1</sub>), сквалена, тимола, токотриенола, периллилового спирта, борнеола, мирцена, симена, карена, терпинена, линалоола и их смесей.

Терпены, используемые в настоящем изобретении, могут иметь общую структуру C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>.

Терпеновый компонент может включать терпен, выбранный из группы, состоящей из одного или более из гераниола, тимола, цитрала, карвона (например, L-карвона), эвгенола и  $\beta$ -иона, или их смеси.

Следует отметить, что терпены известны также под названиями экстракт или эфирные масла, которые их содержат, например, лимонграссовое масло (содержит цитрал).

Когда терпеновый компонент присутствует в композициях, терпеновый компонент может содержать отдельный терпен или смесь терпенов, как определено в данном описании выше. Одним из подходящих терпенов является цитрал. Также подходит комбинация одного или более терпенов, причем такая комбинация может включать два или три терпена.

Некоторые подходящие терпеновые компоненты включают (проценты представлены в мас./мас. терпенового компонента; без включения со-инкапсулированного высокоэффективного активного агента):

- 100% тимола;
- 100% гераниола;
- 100% эвгенола;
- 100% цитрала или
- 100% L-карвона.

Другие подходящие терпеновые компоненты включают тимол; гераниол и тимол; эвгенол и тимол; гераниол, эвгенол и тимол; эвгенол, тимол и цитрал; гераниол, эвгенол, тимол и цитрал и гераниол, эвгенол, цитрал, тимол и L-карвон. Терпеновый компонент может включать один или более терпенов, выбранных из неограничивающей группы, состоящей из гераниола, тимола, цитрала, карвона (например, L-карвона), эвгенола и  $\beta$ -иона. Особый терпеновый компонент может включать комбинацию гераниола, тимола и эвгенола.

Другие подходящие терпеновые компоненты включают (проценты представлены мас./мас. терпенового компонента; без включения со-инкапсулированного высокоэффективного активного агента):

- 100% тимола;
- 50% гераниола и 50% тимола;
- 50% эвгенола и 50% тимола;
- 33% гераниола, 33% эвгенола и 33% тимола;
- 40% гераниола, 20% эвгенола и 40% тимола;
- 33% эвгенола, 33% тимола и 33% цитрала;
- 25% гераниола, 25% эвгенола, 25% тимола и 25% цитрала и
- 20% гераниола, 20% эвгенола, 20% цитрала, 20% тимола и 20% L-карвона.

Особый терпеновый компонент может включать комбинацию 40% мас./мас. гераниола, 20% мас./мас. эвгенола и 40% мас./мас. тимола.

Микрочастицы настоящего изобретения могут содержать разнообразие таких частиц, включая, но, не ограничиваясь ими, микрокапсулы, микросферы, липосомы, частицы дрожжевых клеток, частицы глюкозана и тому подобное, и их смеси. Для достижения высокой загрузки активного агента, что является важным элементом настоящего изобретения, желательно, чтобы описанные выше микрочастицы включали полые микрочастицы. В особом аспекте настоящего изобретения данные микрочастицы включают полые частицы дрожжевых клеток или полые частицы глюкозана.

Микрочастицы могут включать микрокапсулы и/или микросферы, обычно состоящие из по существу сферических частиц, например, 2 мкм или менее в диаметре, обычно 500 мкм или менее в диаметре. Если частицы составляют менее чем 1 мкм в диаметре, их часто называют микрокапсулами или наносферами. Микрокапсулы и микросферы обычно можно отличить друг от друга по тому, формируется ли высокоэффективный активный агент в центральном ядре, окруженном инкапсулирующей структурой матрицы материала (микрокапсулы), или высокоэффективный активный агент диспергирован среди частиц матрицы материала (микросферы). Следует понимать, что в объем настоящего изобретения включены активные агенты, которые инкапсулированы в структуре матрицы материала матрицы, и активные агенты, которые диспергированы по всему материалу матрицы.

Описание способов получения и применения микросфер и микрокапсул можно найти, например, в международной патентной заявке № WO 09/013361, которая включена в данное описание посредством ссылки.

Высвобождение высокоэффективного активного агента из микрокапсулы или микросферы часто регулируется биodeградацией материала матрицы. В частности, хорошо известным типом микрокапсул

являются липосомы, которые можно считать как входящие в микрокапсулы, в которых высокоэффективный активный агент охватывается ядром липидной мембраны. Липосомы представляют собой искусственные липидные везикулы, состоящие из слоя липидов, где высокоэффективный активный агент может быть инкапсулирован внутри водной камеры липосомы или связан с поверхностью липосомы посредством технологий поверхностного сочетания. Липосомы могут быть получены легко и недорого в больших масштабах, а также в мягких условиях.

Другими формами микрочастиц являются частицы оболочек дрожжевых клеток или частицы глюкана. Такие частицы являются легко доступными, биоразлагаемыми и по существу сферическими. Частицы оболочек дрожжевых клеток и частицы глюкана, как правило, имеют около 2-4 мкм в диаметре. Получение экстракта частиц оболочек дрожжевых клеток известно в данной области техники и описано, например, в международной патентной заявке № WO 2007/063268, которая включена в данное описание посредством ссылки.

Частицы оболочек дрожжевых клеток или частицы глюкана могут называться "целыми частицами глюкана", часто приводимые как WGP. Экстракт частиц оболочек дрожжевых клеток может называться как частицы бета-глюкана.

Такие частицы оболочек дрожжевых клеток могут быть представлены в растущей форме, т.е. могут быть собраны из их питательной среды, и быть интактными, т.е. нелизированными, т.е. микроб может быть живым.

Экстракт частиц оболочек дрожжевых клеток предпочтительно включают полые частицы, такие как полые частицы глюкана или полые частицы клеточной оболочки. Термин "полая частица глюкана", как используется в данном описании, включает любую полую частицу, содержащую глюкан в качестве структурной составляющей. Таким образом, в частности, термин включает полые дрожжевые клеточные оболочки (в очищенной или неочищенной формах) или полые частицы глюкана. Термин "частица клеточной оболочки" относится к частице, содержащей оболочку клетки (в чистой или неочищенной форме), где глюкан не является структурной составляющей. Подходящие частицы включают клеточные оболочки растений, водорослей, грибов и бактериальных клеток. Частицы клеточных оболочек, как правило, сохраняют форму клеток, из которых они произведены, и таким образом, подобны полым частицам глюкана, предоставляя полые центральные полости, подходящие для инкапсулирования компонента высокоэффективного активного агента. В частности, подходящими полыми частицами глюкана или полыми частицами клеточной оболочки являются оболочки грибковых клеток, предпочтительно оболочки дрожжевых клеток.

Оболочки дрожжевых клеток представляют собой препараты дрожжевых клеток, которые сохраняют трехмерную структуру дрожжевых клеток, из которых они произведены. Термин полые частицы, такие как полые частицы глюкана или полые частицы оболочек дрожжевых клеток, предназначен для обозначения микрочастиц глюкана или частиц дрожжевых клеток, где внутриклеточные компоненты по существу являются удаленными. Внутриклеточные компоненты удаляются до инкапсуляции активного инкапсулированного ингредиента, таким образом, обеспечивая высокую загрузку компонента высокоэффективного активного агента. Удаление внутриклеточных компонентов может включать сохранение необходимого количества клеточных липидов.

Полые микрочастицы, такие как микрочастицы глюкана или частицы дрожжевых клеток, в которых внутриклеточные компоненты по существу являются удаленными, известны и коммерчески доступны.

Таким образом, полые частицы дрожжевых клеток могут быть подходящим образом произведены, в частности, из пекарских дрожжевых клеток (доступны от фирмы Sigma Chemical Corp., St. Louis, MO). Полые частицы дрожжевых клеток с требуемыми свойствами также могут быть получены от Biorigin (Sao Paulo, Brazil) под торговым названием Nutricell MOS 55. Эти частицы представляют собой аэрозоль высушенного экстракта *S. cerevisiae*.

Частицы глюкана включают, в частности, частицы, известные под торговыми названиями SAF-Mannan (SAF Agri, Minneapolis, MN) и Nutrex (Sensient Technologies, Milwaukee, WI). Они представляют собой полые частицы глюкана, которые являются нерастворимыми потоками отходов от процесса производства экстракта дрожжей. В ходе производства дрожжевых экстрактов, растворимые компоненты частично автолизированных дрожжевых клеток удаляются, и нерастворимый остаток представляет собой подходящий материал для загрузки высокоэффективного активного агента. Такие полые частицы глюкана содержат приблизительно 25-35% мас./мас. бета 1,3-глюкана.

Ключевым отличительным признаком полых микрочастиц, таких как полые дрожжевые частицы и полые частицы глюкана, является то, что они могут содержать более чем 10% мас./мас. липида и являются весьма эффективными при абсорбировании активных агентов. Кроме того, как продукт потока отходов, они являются относительно дешевым источником полых частиц глюкана. При необходимости полые микрочастицы могут быть подвергнуты обработке для удаления некоторых или всех из любых липидов, таким образом, такие полые микрочастицы могут быть при желании по существу свободными от липидов.

Термин "полая частица глюкана", как используется в данном описании, включает любую полую частицу, содержащую глюкан, например,  $\beta$ -глюкан, в качестве структурной составляющей. Таким образом,

в частности, термин включает полые оболочки дрожжевых клеток (в очищенной или неочищенной формах) или полые целые частицы глюкана. Частицы глюкана, как правило, являются сферическими 2-4 мкм частицами, полыми пористыми шарами, экстрагированными из дрожжей, таких как пекарные дрожжи, *Saccharomyces cerevisiae*. Поверхность частиц глюкана состоит главным образом из 1,3-β-глюкана и частиц. Полые полости частиц глюкана дают возможность эффективного поглощения и инкапсуляции хозяйских молекул в виде активных агентов. Термин "частицы клеточных оболочек" относится к частицам, содержащим оболочку клетки (в чистой или неочищенной форме), где глюкан не является структурной составляющей или не является основной структурной составляющей.

Частицы оболочек дрожжевых клеток могут включать, например, оболочки пекарских дрожжевых клеток, которые получены из пекарских дрожжевых клеток и состоят из нерастворимых биополимеров β-1-3-глюкана, β-1-6-глюкана, маннана и хитина. Обычно они представляют собой 2-4 мкм в диаметре микросферы с шаровой оболочкой толщиной окружающих открытых полостей только 0,2-0,3 мкм. Этот материал имеет значительную жидкостную вместимость, обычно абсорбирующей жидкость в 5-25 раз больше своего веса. Оболочка является достаточно пористой, так что полезная нагрузка в размере вплоть до 150000 Да может пройти через внешнюю оболочку и абсорбироваться в полость полой сферической частицы. Оболочки пекарских дрожжевых клеток обладают различными уникальными свойствами, включая термостойкость (например, при 121°C), стабильность к сдвигу, стабильность при изменении pH (например, pH 2-12), и при высоких концентрациях они не создают значительной вязкости. В дополнение к физическим свойствам данная композиция содержит природные и безопасные пищевые волокна, которые обеспечивают жизнеспособность сердечно-сосудистой системе и полезную иммуностимуляцию.

Оболочки дрожжевых клеток, как правило, получают из дрожжевых клеток экстракцией и очисткой фракции нерастворимых частиц от растворимых компонентов дрожжевых клеток. Оболочки грибковых клеток могут быть получены из нерастворимых побочных продуктов производства дрожжевого экстракта. Кроме того, дрожжевые клетки могут быть обработаны водным гидроксидным раствором, не нарушая оболочки дрожжевых клеток, который расщепляет белок и внутриклеточную часть данных клеток, оставляя компонент дрожжевой клеточной оболочки по существу лишенным белкового загрязнения и имеющим по существу неизменную структуру клеточной оболочки β(1-6) и β(1-3) связанных глюканов. Более подробное описание целых частиц глюкана и способа их получения описаны Jamas et al. в патенте США 4810646 и находящихся на совместном рассмотрении патентных заявках США с серийными номерами № 166929, № 297752 и № 297982. В патенте США 6242594, на имя Novogen Research Pty Ltd., описан способ получения дрожжевых частиц глюкана путем щелочной экстракции, кислотной экстракции и последующей экстракции органическим растворителем и конечной сушки. В патенте США 5401727, на имя AS Biotech-Mackzumal, описаны способы получения дрожжевых частиц глюкана и способы их применения для содействия развитию резистентности у водных животных и в качестве вспомогательного средства для вакцинации. Идеи приведенных выше патентов и приложений включены в настоящее описание посредством ссылки.

Другие типы дрожжевых и грибковых клеток имеют клеточные оболочки, которые не содержат глюкана. Клеточные оболочки таких дрожжевых и грибковых клеток могут быть выделены методами, аналогично предоставленным выше для получения частиц клеточных оболочек.

Кроме того, клетки многих растений, водорослей, бактерий и других микроорганизмов также составляют клеточную оболочку. Структура и состав клеточной оболочки изменяется среди микроорганизмов, но в целом это надежная и относительно инертная структура. Это позволяет получать частицы клеточных оболочек, производимые из таких клеток посредством общепринятых технологий, таких как приведено выше в отношении дрожжей. Таким образом, термин "частицы клеточных оболочек" будет включать частицы оболочек дрожжевых клеток и частицы клеточных оболочек, произведенных из клеток растений, водорослей, бактерий и т.д., как описано в данном описании выше.

Термин "полая частица глюкана", как используется в данном описании, включает любую полую частицу, содержащую глюкан в качестве структурной составляющей. Таким образом, в частности, термин включает оболочки дрожжевых клеток (в очищенной или неочищенной формах) или полые целые частицы глюкана. Термин "частица клеточной оболочки" относится к частице, содержащей оболочку клетки (в чистой или неочищенной форме), где глюкан не является структурной составляющей.

Подходящие частицы включают клеточные оболочки растений, водорослей, грибов и бактериальных клеток. Частицы клеточных оболочек, как правило, сохраняют форму клетки, от которых они произведены, и, следовательно, полая частица глюкана обеспечивает полую центральную полость, подходящую для инкапсулирования компонента активного агента.

Для данного аспекта настоящего изобретения необходимо, чтобы полая частица глюкана или частица клеточной оболочки была способна стабильно инкапсулировать компонент высокоэффективного активного агента. В целом это означает, что полая частица глюкана или частица клеточной оболочки должна быть в состоянии сохранить свою структуру при инкубации с компонентом высокоэффективного активного агента (как правило, компонент высокоэффективного активного агента представлен в относительно высокой концентрации), и что компонент активного агента должен быть в состоянии перемес-

тятся в частицу. Полые частицы глюкана и частицы клеточных оболочек, как правило, формируются из относительно инертных материалов и являются пористыми, и, следовательно, можно предположить, что полые частицы глюкана и частицы клеточных оболочек будут иметь способность инкапсулировать компонент высокоэффективного активного агента.

Частицы клеточных оболочек, как правило, сохраняют форму клеток, от которых они произведены, и, следовательно, полая частица глюкана обеспечивает полную центральную полость, подходящую для инкапсулирования компонента высокоэффективного активного агента. Предпочтительными частицами клеточных оболочек являются частицы оболочек дрожжевых клеток, например, произведенных от *Saccharomyces cerevisiae*.

Для данного аспекта настоящего изобретения необходимо, чтобы полая частица глюкана или частица клеточной оболочки была способна стабильно инкапсулировать компонент высокоэффективного активного агента. В целом это означает, что полая частица глюкана или частица клеточной оболочки должна быть в состоянии сохранить свою структуру в ходе инкубации с компонентом высокоэффективного активного агента (как правило, компонент высокоэффективного активного агента представлен в относительно высокой концентрации), и что компонент активного агента должен быть в состоянии переместиться в данную частицу. Полые частицы глюкана и полые частицы клеточной оболочки, как правило, формируются из относительно инертных материалов и являются пористыми, и, следовательно, можно предположить, что полые частицы глюкана и полые частицы клеточных оболочек будут иметь способность инкапсулировать компонент высокоэффективного активного агента.

Настоящее изобретение особо относится к композиции, как определено в данном описании выше, где микрочастицей является частица глюкана или частица клеточной оболочки, как описано в данном описании выше. Такие частицы глюкана или частицы клеточных оболочек могут включать живые или интактные частицы, хотя, как описано в данном описании выше, в особенно предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения частицы включают полые частицы глюкана или полые частицы оболочек дрожжевых клеток, то есть, частицы глюкана или частицы дрожжевых клеток, где внутриклеточные компоненты по существу являются удаленными.

Дрожжевые клетки, как правило, составляют клеточную оболочку, которая представляет собой защитную капсулу, состоящую из трех основных составляющих, клеточной стенки, плазматической мембраны и периплазматического пространства. Клеточная оболочка играет важную роль в регулировании свойств осмотичности и проницаемости клетки. В *S. cerevisiae*, оболочка клетки содержит около 15% от общего объема клетки. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, обеспечивающих полые микрочастицы, такие как полая частица глюкана или полая частица дрожжевых клеточных оболочек, содержащих компонент высокоэффективного активного агента, компонент высокоэффективного активного агента может быть инкапсулирован в полую микрочастицу. Альтернативно, компонент высокоэффективного активного агента может удерживаться в клеточной оболочке. Специалисту в данной области техники будет понятно, что в объем настоящего изобретения входит часть компонента высокоэффективного активного агента, которая должна быть инкапсулирована, и часть, которая заключена в клеточную оболочку, как описано в данном описании выше.

В частности, подходящие полые частицы глюкана или частицы клеточных оболочек представляют собой оболочки грибковых клеток, предпочтительно оболочки дрожжевых клеток. Оболочки дрожжевых клеток являются препаратами дрожжевых клеток, которые сохраняют трехмерные структуры дрожжевых клеток, из которых они произведены. Таким образом, они имеют полную структуру, которая дает возможность компоненту высокоэффективного активного агента инкапсулироваться в оболочки дрожжевых клеток. Дрожжевые оболочки могут стабильно производиться из пекарских дрожжевых клеток (доступны от фирмы Sigma Chemical Corp., St. Louis, MO). Частицы оболочек дрожжевых клеток с требуемыми свойствами также могут быть получены от Biorigin (Sao Paulo, Brazil) под торговым названием Nutricell MOS 55. Такие частицы представляют собой аэрозоль высушенного экстракта *S. cerevisiae*.

Альтернативными частицами являются частицы, известные под торговыми названиями SAF-Mannan (SAF Agri, Minneapolis, MN) и Nutrex (Sensient Technologies, Milwaukee, WI). Они представляют собой полые частицы глюкана, которые являются нерастворимым потоком отходов от процесса производства дрожжевого экстракта. В ходе производства дрожжевых экстрактов растворимые компоненты частично автолизированных дрожжевых клеток удаляются, и нерастворимый остаток представляет собой подходящий материал для загрузки активного агента. Количество бета 1,3-глюкана в полых частицах глюкана может варьироваться и может составлять от около 25 до примерно 90% мас./мас. бета 1,3-глюкана. SAF-Mannan полые частицы глюкана содержат приблизительно 25-35% мас./мас. бета 1,3-глюкана. Ключевым отличительным признаком этих материалов является то, что они содержат более чем 10% мас./мас. липида и являются очень эффективными при абсорбции активных агентов. Кроме того, как продукт потока отходов они являются относительно дешевым источником полых частиц глюкана.

Альтернативные полые частицы глюкана, которые обладают высокой чистотой, производятся Nutricepts (Nutricepts Inc., Burnsville, MN) и ASA Biotech. Эти частицы подвергаются щелочной экстракции, при которой удаляются дополнительные внутриклеточные компоненты, а также удаляется наружный маннопротеиновый слой клеточной оболочки, с получением 50-65% мас./мас. частиц глюкана.

Полые частицы глюкоана с высокой чистотой представляют собой WGP частицы от Biopolymer Engineering. Эти частицы подвергают кислотной экстракции с удалением дополнительных дрожжевых компонентов, с получением 75-85% мас./мас. продукта глюкоана.

Полые частицы глюкоана со сверхвысокой чистотой представляют собой Adjuvax® от Alpha-beta Technology, Inc. (Worcester, MA) и микрочастицы глюкоана от Novogen (Stamford, CT). Эти частицы подвергают экстракции органическим растворителем, при которой удаляются остаточные липиды, и такие частицы могут включать более чем 90% мас./мас. глюкоана.

В некоторых вариантах осуществления могут потребоваться полые частицы глюкоана с высокой чистотой или полые частицы клеточной оболочки, например, где требуется строгий контроль над возможными загрязнениями. В этих случаях частицы с высокой чистотой будут иметь предпочтение над другими менее чистыми продуктами. Для других вариантов осуществления менее чистые частицы будут более предпочтительны по экономическим причинам; причем у этих частиц также была выявлена более эффективная абсорбция некоторых активных агентов.

Полая частица глюкоана или частица клеточной оболочки может иметь небольшое содержание липидов, такое как 1 или 2% мас./мас. липида. Небольшое содержание липидов может увеличивать способность частицы к инкапсуляции компонента высокоэффективного активного агента. Содержание липидов полых частицы глюкоана или частицы клеточной оболочки составляет 5% мас./мас. или больше, или 10% мас./мас. или больше.

Таким образом, содержание липидов микрочастиц, например, полых частицы глюкоана или полых частицы клеточной оболочки, может составлять  $\geq 1\%$  мас./мас., или  $\geq 2\%$  мас./мас., или  $\geq 3\%$  мас./мас., или  $\geq 4\%$  мас./мас., или  $\geq 5\%$  мас./мас., или  $\geq 6\%$  мас./мас., или  $\geq 7\%$  мас./мас., или  $\geq 8\%$  мас./мас., или  $\geq 9\%$  мас./мас., или  $\geq 10\%$  мас./мас., или  $\geq 15\%$  мас./мас., или  $\geq 20\%$  мас./мас., или  $\geq 25\%$ . Таким образом, содержание липидов может составлять от около 1 до примерно 25% мас./мас., или от около 2 до примерно 20% мас./мас., или от около 5 до примерно 15% мас./мас., например, около 10% мас./мас.

Относительные количества высокоэффективного активного агента и терпена могут варьироваться в зависимости, в частности, от природы и/или эффективности высокоэффективного активного агента, природы терпена и т.д. Таким образом, относительные количества высокоэффективного активного агента по отношению к терпену может быть таким, что соинкапсулированный компонент содержит от около 1% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 99% мас./мас. терпена до примерно 99% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 1% мас./мас. терпена.

Следовательно, относительные количества высокоэффективного активного агента и терпена могут составлять от около 1% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 99% мас./мас. терпена до примерно 99% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 1% мас./мас. терпена; или от около 10% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 90% мас./мас. терпена до примерно 90% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 10% мас./мас. терпена; или от около 20% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 80% мас./мас. терпена до примерно 20% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 80% мас./мас. терпена; или от около 30% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 70% мас./мас. терпена до примерно 70% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 30% мас./мас. терпена; или от около 40% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 60% мас./мас. терпена до примерно 60% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 40% мас./мас. терпена; или от около 50% мас./мас. высокоэффективного активного агента и около 50% мас./мас. терпена.

Согласно следующему аспекту настоящего изобретения предоставлен препарат, включающий композицию, как описано в данном описании выше, в смеси с подходящим вспомогательным разбавителем или носителем. Таким образом, указанный препарат содержит высокоэффективный активный агент, инкапсулированный в компоненте микрочастиц; где высокоэффективный активный агент в микрочастице составляет от около 1 до примерно 100% мас./мас.

Таким образом, препараты микрочастиц согласно данному аспекту настоящего изобретения могут содержать биологически активные соединения как таковые или в смеси с одной или более сельскохозяйственно приемлемыми добавками, такими как носители, наполнители, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и красители.

Таким образом, препарат настоящего изобретения может содержать от около 1 ч./млн до примерно 25 ч./тыс. (25000 ч./млн) компонента высокоэффективного активного агента (т.е. компонент, содержащий высокоэффективный активный агент, инкапсулированный в микрочастице), из расчета на весь препарат, предпочтительно от около 10 до примерно 5000 ч./млн компонента высокоэффективного активного агента, от около 10 до примерно 5000 ч./млн, от около 100 до примерно 4000 ч./млн, от около 200 до примерно 3000 ч./млн, от около 300 до примерно 2000 ч./млн, от около 400 до примерно 1500 ч./млн, от около 500 до примерно 1000 ч./млн. Например, 250, 500, 1000, 2000 ч./млн. Альтернативно, количество компонента высокоэффективного активного агента в препарате по данному аспекту настоящего изобретения может составлять от около 0,1 до примерно 90% мас./мас. препарата, из расчета на весь препарат. Поэтому количество высокоэффективного активного агента в препарате может составлять от около 1 до при-



мерно 90% мас./мас., от около 2 до примерно 90% мас./мас., от около 3 до примерно 90% мас./мас., от около 4 до примерно 90% мас./мас., от около 5 до примерно 90% мас./мас., от около 6 до примерно 90% мас./мас., от около 7 до примерно 90% мас./мас., от около 8 до примерно 90% мас./мас., от около 9 до примерно 90% мас./мас., от около 10 до примерно 90% мас./мас., от около 15 до примерно 90% мас./мас., от около 20 до примерно 90% мас./мас., от около 25 до примерно 90% мас./мас., от около 30 до примерно 90% мас./мас., от около 35 до примерно 90% мас./мас., от около 40 до примерно 90% мас./мас., от около 45 до примерно 90% мас./мас., от около 50 до примерно 90% мас./мас., от около 60 до примерно 90% мас./мас., от около 70 до примерно 90% мас./мас., от около 80 до примерно 90% мас./мас. препарата.

В особом аспекте настоящего изобретения предоставлена система доставки микрочастиц, содержащая микрочастицы с инкапсулированным активным агентом, как определено в данном описании выше. Согласно данному аспекту настоящего изобретения микрочастица может включать частицы дрожжевых клеток или частицы глюкана, предпочтительно полые частицы дрожжевых клеток или полые частицы глюкана; и их смеси.

В другом аспекте настоящего изобретения, когда требуется система растворителей, например в препарате настоящего изобретения, система растворителей может включать воду.

Система доставки микрочастиц по данному аспекту настоящего изобретения может быть полезна, в частности, как для *in vivo*, так и *in vitro* доставки активных агентов. Поэтому композиции, препараты и/или система доставки микрочастиц настоящего изобретения могут быть полезны в области медицины человека и/или ветеринарной медицины, и/или сельского хозяйства, включая, но без ограничения, лечение млекопитающих, включая, например, человека, крупный рогатый скот, овец, свиней, лошадей, виды собак и кошек; птиц, рыб, растений и/или членистоногих.

В определенных вариантах осуществления экстрагированные оболочки дрожжевых клеток содержат менее чем 90% по массе бета-глюкана. В определенных вариантах осуществления экстрагированные оболочки дрожжевых клеток содержит более чем 50% по массе хитина. В другом варианте осуществления экстрагированные оболочки дрожжевых клеток дополнительно содержат более чем 30% по массе маннана. В других определенных вариантах осуществления экстрагированные дрожжевые клеточные оболочки содержат более чем 1% по массе белка. Для большей ясности, экстрагированные оболочки дрожжевых клеток должны рассматриваться как дрожжевые клетки, у которых удалены их внутриклеточные компоненты, т.е. полые дрожжевые клетки.

Композиции микрочастиц по настоящему изобретению могут содержать один или более активных агентов или комбинации двух или более таких агентов.

Количество активного агента в композиции может варьироваться в зависимости, в частности, от природы высокоэффективного активного агента, предполагаемого использования данной композиции и т.д.

При желании компонент высокоэффективного активного агента данной композиции настоящего изобретения может быть объединен с поверхностно-активным веществом. Поверхностно-активное вещество может быть неионным, катионным или анионным. Композиция или препарат может необязательно содержать от около 0,1 до примерно 10% мас./мас. поверхностно-активного вещества.

Примеры подходящих поверхностно-активных веществ включают лаурилсульфат натрия, полисорбат 20, полисорбат 80, полисорбат 40, полисорбат 60 сложный полиглицеридовый эфир, полиглицерил моноолеат, декаглицерил монокаприлат, пропиленгликоль дикаприлат, триглицерол моностеарат, полиоксиэтиленсорбитан, моноолеат, Tween®, Span® 20, Span® 40, Span® 60, Span® 80, Brig 30 или их смеси. Поверхностно-активное вещество влияет на удерживание терпенового компонента и/или биологически активного компонента в эмульсии, а также способствует инкапсуляции терпенового компонента в микрочастицу, например, полую частицу глюкана или полую частицу клеточной оболочки.

Как описано в данном описании выше, препарат настоящего изобретения может включать активный компонент, содержащий инкапсулированный активный агент, т.е. микрочастица/активный агент; с подходящим адьювантом, разбавителем или носителем. Активный компонент, т.е. микрочастица/компонент активного агента препарата, может содержать от около 1 до примерно 99% мас./мас. активного агента и от около 1 до примерно 99% мас./мас. микрочастиц, например полых частиц глюкана или полых частиц клеточной оболочки. Более конкретно препарат может содержать около 10% мас./мас. микрочастиц и около 90% мас./мас. активного агента, около 15% мас./мас. микрочастиц и около 85% мас./мас. активного агента, около 20% мас./мас. микрочастиц и около 80% мас./мас. активного агента, около 25% мас./мас. микрочастиц и около 75% мас./мас. активного агента, около 30% мас./мас. микрочастиц и около 70% мас./мас. активного агента, около 35% мас./мас. микрочастиц и около 65% мас./мас. активного агента, около 40% мас./мас. микрочастиц и около 60% мас./мас. активного агента, около 45% мас./мас. микрочастиц и около 55% мас./мас. активного агента, например, около 50% мас./мас. микрочастиц и около 50% мас./мас. активного агента, остаток, содержащий подходящий адьювант, разбавитель или носитель.

Подходящий препарат настоящего изобретения содержит от около 500 до примерно 10,000 ч./млн микрочастиц, например, полых частиц глюкана или полых частиц клеточной оболочки, где частицы содержат эффективное количество компонента высокоэффективного активного агента, как описано в дан-

ном описании выше. Предпочтительно композиция содержит от около 1000 до примерно 2000 ч./млн микрочастиц, например, полых частиц глюкоана или полых частиц клеточной оболочки, где частицы содержат компонент высокоэффективного активного агента.

Концентрации полых частиц глюкоана или полых частиц клеточной оболочки в препарате настоящего изобретения для инкапсуляции высокоэффективного активного агента около 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 или 2000 ч./млн, например, от около 1 до примерно 1000 ч./млн, могут быть использованы в виде эффективных концентраций в данных композициях, препаратах и способах настоящего изобретения. Можно получить даже более высокие концентрации (до 25 ч./тыс., т.е. частей на тысячу), и они будут полезны в настоящем изобретении.

При необходимости, помимо тех, которые специально приведены в данном описании, препарат может содержать другие активные соединения, например другие антибактериальные агенты, ферменты и тому подобное.

Препараты настоящего изобретения также могут содержать компонент антиоксиданта для снижения окисления микрокапсулы и/или высокоэффективных активных агентов. Примерами таких антиоксидантов могут быть масло розмарина, витамин С или витамин Е.

Препараты настоящего изобретения могут быть составлены в форме сухого порошка. Препараты могут быть предоставлены в комбинации с сельскохозяйственным или пищевым приемлемым носителем или эксципиентом в жидкой, твердой или гелеобразной форме.

Для твердых препаратов подходящие носители включают сельскохозяйственные сорта маннитола, лактозы, крахмала, стеарата магния, сахарина натрия, талька, целлюлозы, глюкозы, сахарозы, карбоната магния и тому подобное. Подходящий препарат может быть сформулирован в форме таблетки или гранулы.

Гранула, таблетка или другая твердая форма препарата может также предпочтительно содержать агент, который способствует диспергированию препарата при помещении его в жидкость, например, воду. Подходящие диспергирующие агенты включают ксантановую камедь, мальтодекстрин, альгинаты или подобное.

Жидкие препараты могут быть получены, например, путем диспергирования препарата в воде, физиологическом растворе, водной декстрозе, глицерине, этаноле или подобном, с образованием раствора или суспензии. При необходимости, эти препараты могут содержать незначительные количества нетоксичных вспомогательных веществ, таких как смачивающие или эмульгирующие агенты, буферизирующие рН агенты (например, ацетат натрия, сорбитан монолаурат, триэтаноламинацетат натрия или триэтаноламинолеат). Способы получения таких жидких препаратов известны или будут очевидны специалистам в данной области техники. Жидкий препарат может быть получен диспергированием препарата в жидком пищевом или питьевом продукте. Дополнительно можно использовать подходящие жидкие сельскохозяйственные приемлемые эксципиенты.

При необходимости или желании можно использовать общепринятые известные носители, водные, порошковые или масляные основы, сгустители и тому подобное.

Настоящее изобретение далее предоставляет способ доставки высокоэффективного активного агента реципиенту, включающий стадии:

- (i) обеспечение включения компонента микрочастиц;
- (ii) приведение в контакт микрочастиц с компонентом высокоэффективного активного агента, где компонент высокоэффективного активного агента, по меньшей мере, частично, инкапсулируется в микрочастицу;
- (iii) приведение в контакт реципиента с микрочастицей, содержащей компонент высокоэффективного активного агента.

Следует понимать, что способ по данному аспекту настоящего изобретения может включать доставку высокоэффективного активного агента в форме композиции или препарата, как описано в данном описании выше.

Реципиент может включать одну или более клеток или млекопитающих, например, включая человека, крупный рогатый скот, овец, свиней, лошадей, виды собак и кошек; птиц, рыб, членистоногих и/или растений.

Настоящее изобретение дополнительно предоставляет способ лечения организма компонентом высокоэффективного активного агента, включающий стадию приведения в контакт клеток индивидуума с композицией или препаратом, содержащим компонент микрочастиц, компонент высокоэффективного активного агента, путем введения в клетки индивидуума эффективного количества высокоэффективного активного агента.

В способе лечения по данному аспекту настоящего изобретения организм может включать млекопитающее, например человека, крупный рогатый скот, овец, свиней, лошадей, виды собак и кошек. Млекопитающим может быть, в частности, человек.

Когда высокоэффективным активным агентом является пестицид, например инсектицид, настоящее

изобретение может дополнительно предоставлять способ уничтожения вредителей, например членистоногих, включающий введение эффективного количества высокоэффективного активного агента в форме композиции или препарата, содержащего компонент высокоэффективного активного агента, инкапсулированного в компоненте микрочастиц.

Способ согласно данному аспекту настоящего изобретения может включать введение пестицида в организм, растение и т.д. Когда компонентом высокоэффективного активного агента является пестицид, например инсектицид, настоящее изобретение может дополнительно предоставлять способ уничтожения вредителей, например, членистоногих, включающий введение эффективного количества высокоэффективного активного агента в форме композиции или препарата, содержащего компонент высокоэффективного активного агента, инкапсулированного в микрочастице.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что способ настоящего изобретения может включать внесение композиции настоящего изобретения непосредственно в организм, как описано в данном описании выше, или на растения или вредителей.

Согласно данному аспекту настоящего изобретения термин "членистоногие" включает насекомых и паукообразных, таких как, но, не ограничиваясь ими, крупные и мелкие клещи, блохи, комары, мошки и т.д.

Количество вводимой композиции настоящего изобретения, конечно, будет зависеть от способа введения, цели введения и т.д. Подходящими композициями являются такие, как описано выше.

Согласно другому аспекту настоящего изобретения предоставлен способ доставки ароматизатора, включающий введение эффективного количества высокоэффективного активного агента в форме композиции или препарата, содержащего компонент высокоэффективного активного агента, инкапсулированного в компоненте микрочастиц, как описано в данном описании выше, где высокоэффективный активный агент включает ароматизатор.

Согласно еще дополнительному аспекту настоящего изобретения предоставлен способ доставки ароматизатора, включающий введение эффективного количества высокоэффективного активного агента в форме композиции или препарата, содержащего компонент высокоэффективного активного агента, инкапсулированного в компоненте микрочастиц, как описано в данном описании выше, где высокоэффективный активный агент включает отдушку.

Включение компонента высокоэффективного активного агента в микрочастицу, например, полую частицу глюкозы или частицу клеточной оболочки, может снизить скорость высвобождения и/или деградации высокоэффективного активного агента, таким образом, увеличивая продолжительность действия высокоэффективного активного агента.

Высокоэффективные активные агенты могут быть взяты и стабильно инкапсулированы в микрочастицы, например, полые частицы глюкозы или полые частицы клеточной оболочки. Инкапсуляция активных агентов в такие частицы может быть достигнута путем инкубации частиц с высокоэффективным активным агентом.

Композиции по настоящему изобретению могут обеспечивать, но без ограничения, следующие преимущества:

- максимизацию инкапсуляции активного агента;
- минимизацию наличия не инкапсулированного активного агента;
- контроль стабильности активного агента;
- контроль кинетики высвобождения активного агента;
- создание твердой формы жидкого активного агента для увеличения массы и однородности;
- упрощение обработки и применения высокоэффективного активного агента;
- маскировку запаха и вкуса высокоэффективного активного агента;
- предотвращение порчи или разложения данной композиции из-за роста нежелательной плесени, дрожжей, и/или грибков.

Компонент активного агента настоящего изобретения может содержать отдельный активный агент или смесь активных агентов.

Микрочастицы, компоненты активного агента, поверхностно-активные вещества и другие компоненты композиций настоящего изобретения могут быть легко приобретены или синтезированы способами, как правило, известными химикам синтетикам.

Инкапсулированный активный агент может быть в жидкой форме. Однако в рамках настоящего изобретения высокоэффективный активный агент может быть в твердой, например кристаллической форме. Когда высокоэффективный активный агент находится в твердой форме, он может быть инкапсулирован в твердой форме или, альтернативно, может быть в виде раствора, суспензии, эмульсии и т.д. Таким образом, например, композиция настоящего изобретения может при желании содержать растворитель или носитель в зависимости, в частности, от природы высокоэффективного активного агента, который может содействовать солубилизации высокоэффективного активного агента.

Композиция настоящего изобретения может содержать связующие и/или лубриканты. Мелкодисперсные порошки или гранулы могут содержать разбавитель, диспергатор и/или поверхностно-активные вещества и могут быть представлены в воде или в сиропе.

Композиция может удобно находиться в сухом состоянии. Также подходят безводные растворы или суспензии композиций и могут содержать суспендирующие агенты. Где желательно или необходимо, могут быть включены консерванты, суспендирующие, загущающие или эмульгирующие агенты.

Композиция также может содержать буферы, разбавители и другие подходящие добавки.

Примерами неводных растворителей являются пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительные масла (такие как оливковое масло) и инъеклируемые сложные органические эфиры (такие как этилолеат). Водные носители включают воду, водно/спиртовые растворы, эмульсии или суспензии, включая солевую и буферную среду. Другие носители включают раствор хлорида натрия, декстрозный раствор Рингера, раствор декстрозы и хлорида натрия, лактат Рингера или жирные масла.

Также могут присутствовать консерванты и другие добавки, такие как, например, антимикробные агенты, антиоксиданты, хелатирующие агенты и тому подобное.

Если необходимо или желательно, могут быть использованы общепринятые носители на водной, порошковой или масляной основе, сгустители и тому подобное.

Настоящее изобретение также предоставляет способ изготовления системы доставки микрочастиц, как описано в данном описании выше, включающий следующие стадии:

обеспечение микрочастиц, таких как экстракт оболочек дрожжевых клеток, содержащий бета-глюкан, образуемая при этом внутреннее пространство оболочек дрожжевых клеток;

приведение в контакт микрочастиц с консервирующим количеством терпенового компонента, где терпеновый компонент связывается с микрочастицей; и

приведение в контакт микрочастиц с высокоэффективным активным агентом, где высокоэффективный активный агент связывается с микрочастицей.

Для достижения доставки высокоактивного агента микрочастица, такая как экстракт оболочек дрожжевых клеток, содержащих бета-глюкан, будет представлять собой полую микрочастицу.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что в способе по данному аспекту настоящего изобретения, когда композиция содержит более чем один компонент активного агента, связанного с микрочастицей, каждый из компонентов высокоэффективных активных агентов может связываться с микрочастицей отдельно, одновременно или последовательно.

Настоящее изобретение дополнительно предоставляет способ получения композиции, содержащей эффективное количество инкапсулированного компонента активного агента, включающий смешивание микрокапсул с компонентом активного агента.

Настоящее изобретение также предоставляет способ получения пестицидной композиции, содержащей пестицидно эффективное количество инкапсулированного компонента пестицидно активного агента, включающий смешивание микрокапсул с компонентом пестицидно активного агента.

Более конкретно, способ по данному аспекту настоящего изобретения включает получение композиции, содержащей компонент высокоэффективного активного агента, как описано в данном описании выше, где высокоэффективный активный агент находится в инкапсулированной форме, которая содержит подготовленные микрочастицы, например полые частицы глюкана или полые частицы клеточной оболочки, инкапсулирующие высокоэффективный активный агент, включающий стадии:

- a) обеспечение микрочастиц, например, полых частиц глюкана или частиц клеточной оболочки;
- b) обеспечение компонента высокоэффективного активного агента;
- c) инкубация компонента высокоэффективного активного агента с микрочастицами в подходящих условиях, например, при использовании агента активации инкапсуляции; и
- d) восстановление микрочастиц инкапсулированного компонента активного агента.

При необходимости приведенный выше способ может дополнительно включать стадию сушки частиц, инкапсулирующих компонент высокоэффективного активного агента. Сушка может быть достигнута рядом методов и может быть осуществлена сушкой вымораживанием, сушкой в псевдооживленном слое, сушкой в барабанной сушилке или сушкой распылением, все из которых являются хорошо известными процессами.

На стадии b) описанного выше способа, компонент высокоэффективного активного агента может быть предоставлен в виде суспензии в растворителе и при желании в присутствии поверхностно-активного вещества. Подходящим растворителем является вода. Подходящим поверхностно-активным веществом является Tween-80 (полиоксиэтиленсорбитан моноолеат), и предпочтительное поверхностно-активное вещество присутствует в концентрации около 0,1-10% по объему из расчета на всю реакционную смесь, более предпочтительно около 1%.

Альтернативно, компонент высокоэффективного активного агента может быть предоставлен в виде истинного раствора в растворителе, например там, где это возможно, в воде.

Когда терпен присутствует в соинкапсулированном с высокоэффективным активным агентом виде, истинный раствор терпена в воде может быть получен смешиванием терпена в воде при высоком сдвиге в сторону истинного раствора. В публикации WO 03/020024 предоставлены подробные детали формирования истинных растворов терпенов в воде.

На стадии a) описанного выше способа, микрочастицы, например, полая частица глюкана или частица клеточной оболочки, подходящим образом предоставлены в виде суспензии в воде или другой под-

ходящей жидкости.

Подходящая суспензия содержит приблизительно 1-1000 мг частиц на мл, предпочтительно 200-400 мг/мл. Альтернативно, частицы могут быть предоставлены в виде сухого порошка и добавлены в суспензию терпен-поверхностно-активное вещество.

Альтернативно, частицы предоставляются от достаточно жидких до минимально гидратированных частиц, но без существенного избытка. Термин "гидродинамический объем" (HV) используется для описания объема жидкости, требуемой для минимально гидратированных частиц. Таким образом, подходящие частицы предоставлены с объемом в пределах от HV и 1,5 объема HV (1,5 HV). Это делает более эффективной последующую стадию сушки. Кроме того, где используется низкий объем жидкости (т.е. около HV-1,5HV), также возможна выдача готовой продукции в форме гранул или лапши, которая удобна для сушки в псевдооживленном слое.

Было обнаружено, что терпеновый компонент может инкапсулироваться при помощи полых частиц глюкозы или частиц клеточной оболочки при комнатной температуре. Скорость инкапсуляции, однако, увеличивается при 37°C, но температура должна быть ниже точки кипения или температуры изменения естественных свойств любого из компонентов данной композиции. Подходящими условиями для стадии с) описанного выше способа поэтому являются атмосферное давление при температуре 20-37°C. Оптимизация условий для конкретной реакции инкапсуляции будет вопросом рутинного экспериментирования.

При необходимости, описанный выше способ может дополнительно включать стадию сушки частиц, инкапсулирующих компонент высокоэффективного активного агента. Сушка может быть достигнута рядом методов и может быть осуществлена сушкой вымораживанием, сушкой в псевдооживленном слое, сушкой в барабанной сушилке или сушкой распылением, все из которых являются хорошо известными процессами.

Поэтому, согласно еще дополнительному аспекту настоящего изобретения предоставлено применение компонента высокоэффективного активного агента при производстве композиции микрочастиц, как описано в данном описании выше.

Согласно данному аспекту настоящего изобретения микрочастицами предпочтительно являются частицы глюкозы или дрожжевые частицы, например полые частицы глюкозы или полые дрожжевые частицы, как описано в данном описании выше.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Препарат для уничтожения сельскохозяйственных вредителей, где препарат содержит композицию в смеси с подходящим разбавителем или носителем, где разбавителем или носителем является вода, композиция содержит компонент микрочастиц и высокоэффективный активный агент, инкапсулированный в данном компоненте микрочастиц, компонент микрочастиц включает полые частицы грибковых клеток или полые частицы глюкозы и где высокоэффективный активный агент выбирают из группы, состоящей из хлорнитрилов, триазолов и их смесей.

2. Препарат по п.1, где высокоэффективный активный агент представляет собой хлороталонил.

3. Препарат по п.1 или 2, где загрузка высокоэффективного активного агента в микрочастицу составляет от 1 до 200% мас./мас.

4. Препарат по любому из пп.1-3, содержащий высокоэффективный активный агент в количестве от 10 до 90% от массы препарата.

5. Способ уничтожения сельскохозяйственных вредителей, включающий введение эффективного количества высокоэффективного активного агента в форме препарата в растение или вредителя, где препарат содержит компонент высокоэффективного активного агента, инкапсулированного в компоненте микрочастиц, как определено в п.1, где высокоэффективный активный агент выбирают из группы, состоящей из хлорнитрилов, триазолов и их смесей.

6. Способ уничтожения сельскохозяйственных вредителей по п.5, где высокоэффективный активный агент представляет собой хлороталонил.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2

---