



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123497** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)

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
A01N 59/02 (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)
A01P 7/02 (2006.01)
A01P 7/04 (2006.01)
A01P 3/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 08778	(72) Винахідник(и): Ебрі Александер Джон (GB), Ньюітт Клайв Роланд (GB)
(22) Дата подання заявки: 03.02.2016	(73) Володілець (володільці): ІДЕН РІСЕРЧ ПЛС, The Hawk Creative Business Park, The Hawkhills Estate, Easingwold, York, North Yorkshire YO61 3FE, United Kingdom (GB)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 15.04.2021	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 1501793.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 0 252 896, A2, 13.01.1988 US 5 576 009, A, 19.11.1996 WO 0010392, A1, 02.03.2000 WO 2010101821, A1, 10.09.2010 US 4 889 719, A, 26.12.1989 WO 2006077568, A1, 27.07.2006 WO 9747288, A1, 18.12.1997 WO 2005067733, A1, 28.07.2005 WO 2014080199, A2, 30.05.2014 WO 2007063267, A1, 07.06.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.02.2015	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: GB	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.01.2018, Бюл.№ 2	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 14.04.2021, Бюл.№ 15	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/GB2016/050254, 03.02.2016	

(54) ІНКАПСУЛЯЦІЯ ВИСОКОЕФЕКТИВНИХ АКТИВНИХ АГЕНТІВ

(57) Реферат:

Композиція для доставки вискоєфективного активного агента реціпієнту, яка містить компонент мікрочастинок і вискоєфективний активний агент, інкапсульований в даній мікрочастиці, компонент мікрочастинок містить порожнисті клітинні частинки грибів або

UA 123497 C2

порожнисті частинки глюкану, де вискоєфективний активний агент являє собою пестицид, вибраний з групи, яка складається з хлорнітрилів, триазолів та їхніх комбінацій, і де завантаження вискоєфективного активного агента в компонент мікрочастинок становить від 40 до 200 % мас./мас.

ІНКАПСУЛЯЦІЯ ВИСОКОЕФЕКТИВНИХ АКТИВНИХ АГЕНТІВ

Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід стосується нових композицій, способів їх отримання і їх застосування.

Більш конкретно, даний винахід стосується композицій, що містять систему для мікроскопічної доставки, тобто систему для доставки активних агентів, таких як біоциди, пестициди, такі як фунгіциди, бактерициди, інсектициди і т. д.; ароматизатори; віддушки і т. д. Даний винахід, зокрема, стосується доставки високоєфективних активних агентів, тобто таких активних агентів, які доставляються при дуже низьких дозах, порівняно зі звичайними активними агентами.

Передумови створення винаходу

Застосування систем для мікроскопічної доставки активного агента, таких як системи, що включають мікрокапсули, мікрочастинки і ліпосоми, відоме.

У міжнародній патентній заявці № WO 2005/104842, Місар plc, описана інкапсуляція біоцидів у грибкових клітинах, наприклад, 15 г біоциду тербутрину, інкапсульованого в 180 г сухих дріжджів, забезпечує, таким чином, завантаження близько 0,5 % мас./мас. На сторінці 15 останнього абзацу заявки WO (842 описано, що біоцидно активна сполука може бути інкапсульована в кількості від 1-50 г/100 г продукту, і, отже, забезпечувати завантаження від 1 до 50 % мас./мас.

У міжнародній патентній заявці № WO 2006/007372 описана система доставки твердих частинок, що включають екстракт оболонки дріжджових клітин бета-глюкану, молекули корисного навантаження і пастку молекул корисного навантаження. З іншого боку, використання пастки молекул означає, що завантаження активного агента (молекула корисного навантаження) в частинці бета-глюкану звичайно зменшується.

У міжнародній патентній заявці № WO 2005/113128 описані композиції, що містять порожнисті частинки глюкану або порожнисті частинки клітинної оболонки, що інкапсулюють ефективну кількість терпенового компонента, який підходить для профілактики і лікування інфекцій у рослин і тварин, включаючи людей, причому вказані композиції містять 1-99 % за об'ємом терпенів.

Зараз на здивування було виявлено, що високоєфективні активні агенти можуть бути інкапсульовані в мікрочастинках із використанням порожнистих мікрочастинок.

Суть винаходу

Отже, згідно з першим аспектом даного винаходу надана композиція, що містить компонент мікрочастинок і високоєфективний активний агент, інкапсульований в даній мікрочастинці.

Високоєфективний активний агент може включати один або більше біологічно активних агентів, таких як ветеринарно активний агент, агрохімікат, ароматизатор і віддушка.

У іншому аспекті даного винаходу високоєфективний активний агент включає ветеринарно активний агент.

У іншому аспекті даного винаходу високоєфективний активний агент включає агрохімікат.

У іншому аспекті даного винаходу високоєфективний активний агент включає ароматизатор.

У іншому аспекті даного винаходу високоєфективний активний агент включає віддушку.

Більш конкретно, даний винахід надає композицію, де високоєфективним активним агентом є агрохімікат. Таким чином, даний винахід надає композицію, що містить компонент мікрочастинок і інкапсульований високоєфективний активний агент, де завантаження високоєфективного активного агента в мікрочастинці становить від близько >1 % мас./мас. до приблизно 200 % мас./мас., переважно від близько 1 % мас./мас. до приблизно 190 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 180 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 170 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 160 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 150 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 140 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 130 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 120 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 110 % мас./мас., або від близько 1 % мас./мас. до приблизно 100 % мас./мас., або від близько 1,1 % мас./мас. до приблизно 99 % мас./мас., або від близько 1,2 % мас./мас. до приблизно 98 % мас./мас., або від близько 1,3 % мас./мас. до приблизно 97 % мас./мас., або від близько 1,4 % мас./мас. до приблизно 96 % мас./мас., або від близько 1,5 % мас./мас. до приблизно 95 % мас./мас., або від близько 1,6 % мас./мас. до приблизно 94 % мас./мас., або від близько 1,7 % мас./мас. до приблизно 93 % мас./мас., або від близько 1,8 % мас./мас. до приблизно 920 % мас./мас., або від близько 1,9 % мас./мас. до приблизно 91 % мас./мас., або від близько 2 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., або від близько 5 % мас./мас. до приблизно 85 % мас./мас., або від близько 10 % мас./мас. до приблизно 80 % мас./мас., або від близько 15 % мас./мас. до приблизно 75 % мас./мас., або від близько 20 % мас./мас. до

приблизно 70 % мас./мас., або від близько 25 % мас./мас. до приблизно 65 % мас./мас., або від близько 30 % мас./мас. до приблизно 60 % мас./мас., або від близько 35 % мас./мас. до приблизно 55 % мас./мас., або від близько 40 % мас./мас. до приблизно 50 % мас./мас. Для більшої зрозумілості, завантаження 1 г активного агента в 1 г мікрочастинок приймається за 100 % мас./мас. завантаження.

Активний агент за бажання може включати загальноприйнятий активний агент. Під терміном "загальноприйнятий активний агент" розуміється, наприклад, один або більше біологічно активних агентів, таких як ветеринарно активний агент, активний продукт і агрохімікат. Термін "агрохімікат" повинен включати, наприклад, пестицид. Пестицид може включати фунгіцид, інсектицид, акарицид, бактерицид, гербіцид, родентицид, регулятор росту і т. д. Альтернативно, "загальноприйнятий активний агент" може включати ароматизатор, тобто речовину, що надає запах, або речовину, що надає смак.

У переважному варіанті здійснення високоефективний активний агент може являти собою пестицид, наприклад, фунгіциди, інсектициди, акарициди, бактерициди, гербіциди, родентициди, регулятори росту і т. д.

Для більшої зрозумілості, високоефективний агрохімікат буде представлений як агрохімікат, який, як правило, використовується в кількості близько 100 г на гектар (га) або менше.

У одному з аспектів даного винаходу високоефективним агрохімікатом є гербіцид.

Придатні гербіциди включають, але, не обмежуючись ними, гербіциди, вибрані з групи сульфонілсечовин, інгібіторів PPO (протопорфіриногеноксидази), арилоксифеноксипропіонатів, інгібіторів гідроксифенілпіруват-діоксидази (HPPD) і біциклопірону.

Приклади сульфонілсечовин включають один або більше з метсульфурон-метилу, трибенурон-метилу, трифенсульфурон-метилу, йодосульфурону, амідосульфурону, римсульфурону, трифлусульфурон-метилу, нікосульфурону і мезосульфурон-метилу.

Приклади інгібіторів PPO включають один або більше з пірафлуфен-етилу, карфентразону і сульфентразону.

Приклади арилоксифеноксипропіонатів включають одне або більше з пропаквізафору, феноксапроп-етилу, квіазалофоп-Р-етилу, флуазифоп-Р-бутилу і клодинафоп-пропаргілу.

У одному з аспектів даного винаходу гербіцидом є інгібітор гідроксифенілпіруват-діоксидази (HPPD).

У іншому аспекті даного винаходу гербіцидом є біциклопірон.

У одному з аспектів даного винаходу високоефективним агрохімікатом є інсектицид.

Придатні інсектициди включають, але, не обмежуючись ними, піретроїди.

Приклади піретроїдів включають один або більше з циперметрину, альфа-циперметрину, зета-циперметрину, дельтаметрину, лямбда-цигалотрину, тау-флувалінату і піретринів (піретрин I і піретрин II).

У одному з аспектів даного винаходу високоефективним агрохімікатом є фунгіцид.

Придатні фунгіциди включають, але, не обмежуючись ними, органічні агрохімічні фунгіциди або неорганічні мінеральні фунгіциди.

Органічний агрохімічний фунгіцид може бути вибраний з одного або більше з хлорнітрилів, включаючи хлороталоніл, карбаматів, включаючи дитіокарбамати, такі як манкозеп, фталімідів, включаючи каптан, сульфонаміди, гуанідини, хінони, хіноліни, тіадіазини, аніліди, гідроксіаніліди і феніламіди, імідазолінонів, оксазолідиндіонів, стробілуринів, ціаноімідазолів, флуазианаму, динокапу, силтіофаму, дикарбоксимідів, флудіоксонілу, органофосфору, пропамокарбу HCl, дифеніламіну, піридиламінів, інгібіторів біосинтезу стиролу (SBI), включаючи імідазоли, піримідини, гідроксипіримідини, анілінопіримідини, триазоли, такі як тебуконазол, спіроксамін, морфоліни і піперидини, фенгексаміду, гімексазолу, зоксаміду, діетофенкарбу, бензімідазолів, пенцикурону, хіноксифену, іпровалікарбу, цимоксанілу, диметоморфу, фосфонатів, триазинів, беноданілу, бензовіндифлупіру, біксафену, боскаліду, карбоксину, фенфураму, флуопіраму, флутоланілу, флуксапіроксаду, флураметпіру, ізофетаміду, ізопіразаму, мепронілу, оксикарбоксину, пенфлуфену, пентіопіраду, садаксану і трифлузаміду, фунгіцидів, що інгібують сукцинатдегідрогеназу (таких як біксафен, боскалід, карбоксин, флуаксапіроксад, флуопірам, ізопіразам, пентіопірад і садаксан); і їх комбінацій.

Приклади неорганічних мінеральних фунгіцидів включають фунгіциди, основані на сірці і/або міді.

Таким чином, в одному з аспектів даного винаходу високоефективним активним агентом є ароматизатор.

У іншому аспекті даного винаходу високоефективним активним агентом є віддушка.

Зрозуміло, що лікування грибкових захворювань може відрізнятися залежно, зокрема, від природи фунгіциду. Приклади грибкових захворювань включають, але, не обмежуючись ними,

захворювання основи стебла, такі як вічкова плямистість, і захворювання колоса зернових, такі як фузаріозна гниль; фітофтороз картоплі, септоріоз пшениці. Композиція даного винаходу може також підходити для застосування при протруюванні насіння, наприклад, при комплексному захворюванні розсади бавовнику, захворювань зернових, таких як випрівання, пильна сажка, прикоренева гниль, хибноборошниста роса (мілдью) швидкостиглих сортів, септоріоз пшениці і т. д.

Корисні компоненти ароматизатора включають речовини як природного, так і синтетичного походження. Вони включають окремі сполуки і суміші. Конкретні приклади таких компонентів можуть бути знайдені в сучасній літературі, наприклад, в Fenaroli's Handbook of Flavour Ingredients, 1975, CRC Press; Synthetic Food Adjuncts, 1947 by M. B. Jacobs, edited by Van Nostrand; або Perfume i Flavour Chemicals by S. Arctander 1969, Montclair, N.J. (USA). Ці речовини добре відомі фахівцям в галузі ароматизації і/або ароматизуючих споживчих продуктів, тобто надання запаху споживчому товару, який традиційно є ароматичним, або зміни запаху вказаних споживчих товарів.

Фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що компонент високоефективного активного агента даної композиції може бути "співінкапсульованим", тобто, інкапсульований з другим активним агентом. Другий активний агент може бути вибраний із високоефективних активних агентів, описаних в даному описі, або може включати терпеновий компонент. У одному з аспектів даного винаходу другий активний агент включає терпеновий компонент.

Вибір терпену як другого активного агента може варіюватися, і суміші терпенів можуть бути використані у відповідній кількості. Таким чином, в одному з варіантів здійснення терпеновий компонент включає один або більше терпенів, які містять кисень. Цитрал, наприклад, цитрал 95, являє собою оксигенований $C_{10}H_{16}$ терпен, $C_{10}H_{16}O$ CAS № 5392-40-5 (3,7-диметил-2,6-октадієн-1-аль). Стабільну суспензію цитралу можна сформувати приблизно до 2500 ч./млн. Цитрал можна отримати в розчині приблизно до 500 ч./млн. Стабільну суспензію порожнистих частинок глюкану можна отримати включенням цитралу в кількості 25 ч./тис.

Коли мова йде про терпени, переважні терпени класифікуються як GRAS (звичайно розглядаються як безпечні) Агентством з охорони навколишнього середовища в США і використовуються протягом багатьох років в індустрії смаку і ароматизації. Терпени, які звільнені від заборони згідно з правилами США і які перераховані в правилах EPA, 40 З. Ф. П. частина 152 (включені в даний опис за допомогою посилання у всіх їх повноті), придатні для використання в даному винаході. Будівельним блоком терпенів є 16 вуглеводневий ізопрен (C_5H_8)_n.

Термін "терпен", як використовується в даному описі, стосується не тільки терпенів формули (C_5H_8)_n, а також включає похідні терпенів, такі як терпенові альдегіди або терпенові полімери. Природні і синтетичні терпени включають, наприклад, монотерпени, сескві-терпени, дитерпени, тритерпени і тетратерпени. Крім того, посилання на одну назву сполуки буде охоплювати різні ізомери цієї сполуки. Наприклад, термін цитрал включає цис-ізомер, цитрал-α (або гераніал) і транс-ізомер, цитрал-β (або нерал).

Зокрема, придатні терпени для використання в даному винаході включають терпени, вибрані з групи, що складається з цитралу, пінену, неролу, β-іонону, гераніолу, карвакролу, евгенолу, карвону (наприклад, L-карвону), терпеніолу, анетолу, камфору, ментолу, тимолу, лімонену, неролідолу, фарнезолу, фітолу, каротину (вітамін A1), сквалену, тимолу, токотриєнолу, перилілового спирту, борнеолу, мірцену, симену, карену, терпінену, ліналоолу і їх сумішей.

Терпени, що використовуються в даному винаході, можуть мати загальну структуру $C_{10}H_{16}$.

Терпеновий компонент може включати терпен, вибраний з групи, що складається з одного або більше з гераніолу, тимолу, цитралу, карвону (наприклад, L-карвону), евгенолу і β-іонону, або їх суміші.

Потрібно зазначити, що терпени відомі також під назвами екстракт або ефірні олії, які їх містять, наприклад, лемонграсову олію (містить цитрал).

Коли терпеновий компонент присутній в композиціях, терпеновий компонент може містити окремий терпен або суміш терпенів, як визначено в даному описі вище. Одним з придатних терпенів є цитрал. Також підходить комбінація одного або більше терпенів, причому така комбінація може включати два або три терпени.

Деякі придатні терпенові компоненти включають (проценти представлені в мас./мас. терпенового компонента; без включення співінкапсульованого високоефективного активного агента):

100 % тимолу;

100 % гераніолу;

100 % евгенолу;
 100 % цитралу або
 100 % L-карвону.

Інші придатні терпенові компоненти включають тимол; гераніол і тимол; евгенол і тимол;
 5 гераніол, евгенол і тимол; евгенол, тимол і цитрал; гераніол, евгенол, тимол і цитрал; і гераніол, евгенол, цитрал, тимол і L-карвон. Терпеновий компонент може включати один або більше терпенів, вибраних із необмежувальної групи, що складається з гераніолу, тимолу, цитралу, карвону (наприклад, L-карвону), евгенолу і β -іонону. Особливий терпеновий компонент може включати комбінацію гераніолу, тимолу і евгенолу.

10 Інші придатні терпенові компоненти включають (проценти представлені мас./мас. терпенового компонента; без включення співінкапсульованого вискоєфективного активного агента):

100 % тимолу;
 50 % гераніолу і 50 % тимолу;
 15 50 % евгенолу і 50 % тимолу;
 33 % гераніолу, 33 % евгенолу і 33 % тимолу;
 40 % гераніолу, 20 % евгенолу і 40 % тимолу;
 33 % евгенолу, 33 % тимолу і 33 % цитралу;
 25 % гераніолу, 25 % евгенолу, 25 % тимолу і 25 % цитралу; і
 20 20 % гераніолу, 20 % евгенолу, 20 % цитралу, 20 % тимолу і 20 % L-карвону.
 Особливий терпеновий компонент може включати комбінацію 40 % мас./мас. гераніолу, 20 % мас./мас. евгенолу і 40 % мас./мас. тимолу.

Мікрочастинки даного винаходу можуть містити різноманітність таких частинок, включаючи, але, не обмежуючись ними, мікрокапсули, мікросфери, ліпосоми, частинки дріжджових клітин,
 25 частинки глюкану і тому подібне, і їх суміші. Для досягнення високого завантаження активного агента, що є важливим елементом даного винаходу, бажано щоб описані вище мікрочастинки включали порожнисті мікрочастинки. У особливому аспекті даного винаходу дані мікрочастинки включають порожнисті частинки дріжджових клітин або порожнисті частинки глюкану.

Мікрочастинки можуть включати мікрокапсули і/або мікросфери, що звичайно складаються з
 30 по суті сферичних частинок, наприклад, 2 мм або менше в діаметрі, звичайно 500 мкм або менше в діаметрі. Якщо частинки становлять менше ніж 1 мкм в діаметрі, їх часто називають нанокапсулами або наносферами. Мікрокапсули і мікросфери звичайно можна відрізнити одне від одного за тим, чи формується вискоєфективний активний агент в центральному ядрі, оточеному інкапсулюючою структурою матриці матеріалу (мікрокапсули), або вискоєфективний активний агент диспергований серед частинок матеріалу матриці (мікросфери). Потрібно
 35 розуміти, що в обсяг даного винаходу включені активні агенти, які інкапсульовані в структурі матеріалу матриці, і активні агенти, які дисперговані по всьому матеріалу матриці.

Опис способів отримання і застосування мікросфер і мікрокапсул можна знайти, наприклад,
 40 в міжнародній патентній заявці № WO 09/013361, яка включена в даний опис за допомогою посилання.

Вивільнення вискоєфективного активного агента з мікрокапсули або мікросфери часто регулюється біодеградацією матеріалу матриці. Зокрема, добре відомим типом мікрокапсул є ліпосоми, які можна вважати як такі, що входять в мікрокапсули, в яких вискоєфективний активний агент охоплюється ядром ліпідної мембрани. Ліпосоми являють собою штучні ліпідні
 45 везикули, що складаються з шару ліпідів, де вискоєфективний активний агент може бути інкапсульований всередині водної камери ліпосоми або зв'язаний з поверхнею ліпосоми за допомогою технологій поверхневого сполучення. Ліпосоми можуть бути отримані легко і недорого у великих масштабах, а також в м'яких умовах.

Іншими формами мікрочастинок є частинки оболонки дріжджових клітин або частинки
 50 глюкану. Такі частинки є легко доступними, біорозкладаними і по суті сферичними. Частинки оболонки дріжджових клітин і частинки глюкану, як правило, мають близько 2-4 мкм в діаметрі. Отримання екстракту частинок оболонки дріжджових клітин відоме в даній галузі техніки і описане, наприклад, в міжнародній патентній заявці № WO 2007/063268, яка включена в даний опис за допомогою посилання.

55 Частинки оболонки дріжджових клітин або частинки глюкану можуть називатися "цілими частинками глюкану", що часто наводяться як WGP. Екстракт частинок оболонки дріжджових клітин може називатися як частинки бета-глюкану.

Такі частинки оболонки дріжджових клітин можуть бути представлені в зростаючій формі, тобто можуть бути зібрані з їх поживного середовища, і бути інтактними, тобто нелізованими,
 60 тобто мікроб може бути живим.

Екстракт частинок оболонки дріжджових клітин переважно включає порожнисті частинки, такі як порожнисті частинки глюкану або порожнисті частинки клітинної оболонки. Термін "порожниста частинка глюкану", як використовується в даному описі, включає будь-яку порожнисту частинку, що містить глюкан як структурну складову. Таким чином, зокрема, термін включає порожнисті дріжджові клітинні оболонки (в очищеній або неочищеній формах) або порожнисті частинки глюкану. Термін "частинка клітинної оболонки" стосується частинки, що містить оболонку клітини (в чистій або неочищеній формі), де глюкан не є структурною складовою. Придатні частинки включають клітинні оболонки рослин, водоростей, грибків і бактеріальних клітин. Частинки клітинних оболонок, як правило, зберігають форму клітин, з яких вони вироблені, і таким чином, подібні порожнистим частинкам глюкану, надаючи порожнисті центральні порожнини, придатні для інкапсулювання компонента високоефективного активного агента. Зокрема, придатними порожнистими частинками глюкану або порожнистими частинками клітинної оболонки є оболонки грибкових клітин, переважно оболонки дріжджових клітин.

Оболонки дріжджових клітин являють собою препарати дріжджових клітин, які зберігають тривимірну структуру дріжджових клітин, з яких вони вироблені. Термін порожнисті частинки, такі як порожнисті частинки глюкану або порожнисті частинки оболонок дріжджових клітин, призначений для позначення мікрочастинок глюкану або частинок дріжджових клітин, де внутрішньоклітинні компоненти по суті є видаленими. Внутрішньоклітинні компоненти видаляються до інкапсуляції активного інкапсульованого інгредієнта, таким чином, забезпечуючи високе завантаження компонента високоефективного активного агента. Видалення внутрішньоклітинних компонентів може включати збереження необхідної кількості клітинних ліпідів.

Порожнисті мікрочастинки, такі як мікрочастинки глюкану або частинки дріжджових клітин, в яких внутрішньоклітинні компоненти по суті є видаленими, відомі і комерційно доступні.

Таким чином, порожнисті частинки дріжджових клітин можуть бути придатним способом вироблені, зокрема, з пекарських дріжджових клітин (доступні від фірми Sigma Chemical Corp., St. Louis, MO). Порожнисті частинки дріжджових клітин із необхідними властивостями також можуть бути отримані від Biorigin (Sao Paulo, Brazil) під торговою назвою Nutricell MOS 55. Ці частинки являють собою аерозоль висушеного екстракту *S. cerevisiae*.

Частинки глюкану включають, зокрема, частинки, відомі під торговими назвами SAF-Mannan (SAF Agri, Minneapolis, MN) і Nutrex (Sensient Technologies, Milwaukee, WI). Вони являють собою порожнисті частинки глюкану, які є нерозчинними потоками відходів від процесу виробництва екстракту дріжджів. У ході виробництва дріжджових екстрактів розчинні компоненти частково автолізованих дріжджових клітин видаляються, і нерозчинний залишок являє собою придатний матеріал для завантаження високоефективного активного агента. Такі порожнисті частинки глюкану містять приблизно 25-35 % мас./мас. бета 1,3-глюкану.

Ключовою відмінною ознакою порожнистих мікрочастинок, таких як порожнисті дріжджові частинки і порожнисті частинки глюкану, є те, що вони можуть містити більше ніж 10 % мас./мас. ліпідів і є вельми ефективними при абсорбуванні активних агентів. Крім того, як продукт потоку відходів, вони є відносно дешевим джерелом порожнистих частинок глюкану. При необхідності порожнисті мікрочастинки можуть бути піддані обробці для видалення деяких або всіх із будь-яких ліпідів, таким чином, такі порожнисті мікрочастинки можуть бути при бажанні по суті вільними від ліпідів.

Термін "порожниста частинка глюкану", як використовується в даному описі, включає будь-яку порожнисту частинку, що містить глюкан, наприклад, β -глюкан, як структурну складову. Таким чином, зокрема, термін включає порожнисті оболонки дріжджових клітин (в очищеній або неочищеній формах) або порожнисті цілі частинки глюкану. Частинки глюкану, як правило, є сферичними 2-4 мкм частинками, порожнистими пористими кулями, екстрагованими з дріжджів, таких як пекарні дріжджі, *Saccharomyces cerevisiae*. Поверхня частинок глюкану складається головним чином з 1,3- β -глюкану і частинок. Порожнисті порожнини частинок глюкану дають можливість ефективного поглинання і інкапсуляції господарських молекул у вигляді активних агентів. Термін "частинки клітинних оболонок" стосується частинок, що містять оболонку клітини (в чистій або неочищеній формі), де глюкан не є структурною складовою або не є основною структурною складовою.

Частинки оболонок дріжджових клітин можуть включати, наприклад, оболонки пекарських дріжджових клітин, які отримані з пекарських дріжджових клітин і складаються із нерозчинних біополімерів β -1,3-глюкану, β -1,6-глюкану, манану і хітину. Звичайно вони являють собою 2-4 мкм в діаметрі мікросфери з кульовою оболонкою товщиною навколишніх відкритих порожнин тільки 0,2-0,3 мкм. Цей матеріал має значну рідинну місткість, що звичайно абсорбує рідину в 5-25 разів більше своєї ваги. Оболонка є достатньо пористою, так що корисне навантаження в

розмірі аж до 150000 дальтонів може пройти через зовнішню оболонку і абсорбуватися у порожнину порожнистої сферичної частинки. Оболонки пекарських дріжджових клітин мають різні унікальні властивості, включаючи теплостійкість (наприклад, при 121 °C), стабільність до зсуву, стабільність при зміні pH (наприклад, pH 2-12), і при високих концентраціях вони не створюють значної в'язкості. В доповнення до фізичних властивостей дана композиція містить природні і безпечні харчові волокна, які забезпечують життєздатність серцево-судинній системі і корисну імуностимуляцію.

Оболонки дріжджових клітин, як правило, отримують із дріжджових клітин екстракцією і очищенням фракції нерозчинних частинок від розчинних компонентів дріжджових клітин. Оболонки грибкових клітин можуть бути отримані із нерозчинних побічних продуктів виробництва дріжджового екстракту. Крім того, дріжджові клітини можуть бути оброблені водним гідроксидним розчином, не порушуючи оболонки дріжджових клітин, який розщеплює білок і внутрішньоклітинну частину даних клітин, залишаючи компонент дріжджової клітинної оболонки таким, що по суті позбавлений білкового забруднення і має по суті незмінену структуру клітинної оболонки $\beta(1-6)$ і $\beta(1-3)$ зв'язаних глюканів. Більш докладний опис цілих частинок глюкану і способу їх отримання описаний Jamas et al. в патенті США 4810646 і патентних заявках США, що знаходяться на спільному розгляді з серійними номерами № 166929, № 297752 і № 297982. В патенті США 6242594, на ім'я Novogen Research Pty Ltd., описаний спосіб отримання дріжджових частинок глюкану шляхом лужної екстракції, кислотної екстракції і подальшої екстракції органічним розчинником і кінцевого сушіння. В патенті США 5401727, на ім'я AS Biotech-Mackzymal, описані способи отримання дріжджових частинок глюкану і способи їх застосування для сприяння розвитку резистентності у водних тварин і як допоміжного засобу для вакцинації. Ідеї наведених вище патентів і додатків включені в даний опис за допомогою посилання.

Інші типи дріжджових і грибкових клітин мають клітинні оболонки, які не містять глюкану. Клітинні оболонки таких дріжджових і грибкових клітин можуть бути виділені методами, аналогічно наданим вище для отримання частинок клітинних оболонок.

Крім того, клітини багатьох рослин, водоростей, бактерій і інших мікроорганізмів також становлять клітинну оболонку. Структура і склад клітинної оболонки змінюється серед мікроорганізмів, але загалом це надійна і відносно інертна структура. Це дозволяє отримувати частинки клітинних оболонок, що виробляються з таких клітин за допомогою загальноприйнятих технологій, таких як наведено вище відносно дріжджів. Таким чином, термін "частинки клітинних оболонок" буде включати частинки оболонок дріжджових клітин і частинки клітинних оболонок, вироблених із клітин рослин, водоростей, бактерій і т. д., як описано в даному описі вище.

Термін "порожниста частинка глюкану", як використовується в даному описі, включає будь-яку порожнисту частинку, що містить глюкан як структурну складову. Таким чином, зокрема, термін включає оболонки дріжджових клітин (в очищеній або неочищеній формі) або порожнисті цілі частинки глюкану. Термін "частинка клітинної оболонки" стосується частинки, що містить оболонку клітини (в чистій або неочищеній формі), де глюкан не є структурною складовою.

Придатні частинки включають клітинні оболонки рослин, водоростей, грибків і бактеріальних клітин. Частинки клітинних оболонок, як правило, зберігають форму клітини, від якої вони вироблені, і, отже, порожниста частинка глюкану забезпечує порожнисту центральну порожнину, придатну для інкапсулювання компонента активного агента.

Для даного аспекту даного винаходу необхідно, щоб порожниста частинка глюкану або частинка клітинної оболонки була здатна стабільно інкапсулювати компонент високоефективного активного агента. Загалом це означає, що порожниста частинка глюкану або частинка клітинної оболонки повинна бути спроможна зберегти свою структуру при інкубації з компонентом високоефективного активного агента (як правило, компонент високоефективного активного агента представлений у відносно високій концентрації), і що компонент активного агента повинен бути спроможним переміститися в частинку. Порожнисті частинки глюкану і частинки клітинних оболонок, як правило, формуються з відносно інертних матеріалів і є пористими, і, отже, можна передбачити, що порожнисті частинки глюкану і частинки клітинних оболонок будуть мати здатність інкапсулювати компонент високоефективного активного агента.

Частинки клітинних оболонок, як правило, зберігають форму клітин, від яких вони вироблені, і, отже, порожниста частинка глюкану забезпечує порожнисту центральну порожнину, придатну для інкапсулювання компонента високоефективного активного агента. Переважними частинками клітинних оболонок є частинки оболонок дріжджових клітин, наприклад, вироблених від *Saccharomyces cerevisiae*.

Для даного аспекту даного винаходу необхідно, щоб порожниста частинка глюкану або

частинка клітинної оболонки була здатна стабільно інкапсулювати компонент вискоєфективного активного агента. Загалом це означає, що порожниста частинка глюкану або частинка клітинної оболонки повинна бути спроможною зберегти свою структуру в ході інкубації з компонентом вискоєфективного активного агента (як правило, компонент вискоєфективного активного агента представлений у відносно високій концентрації), і що компонент активного агента повинен бути спроможним переміститися в дану частинку. Порожністі частинки глюкану і порожністі частинки клітинної оболонки, як правило, формуються з відносно інертних матеріалів і є пористими, і, отже, можна передбачити, що порожністі частинки глюкану і порожністі частинки клітинних оболонок будуть мати здатність інкапсулювати компонент вискоєфективного активного агента.

Даний винахід особливо стосується композиції, як визначено в даному описі вище, де мікрочастинкою є частинка глюкану або частинка клітинної оболонки, як описано в даному описі вище. Такі частинки глюкану або частинки клітинних оболонок можуть включати живі або інтактні частинки, хоч, як описано в даному описі вище, в особливо переважному варіанті здійснення даного винаходу частинки включають порожністі частинки глюкану або порожністі частинки оболонок дріжджових клітин, тобто, частинки глюкану або частинки дріжджових клітин, де внутрішньоклітинні компоненти по суті є видаленими.

Дріжджові клітини, як правило, становлять клітинну оболонку, яка являє собою захисну капсулу, що складається з трьох основних складових, клітинної стінки, плазматичної мембрани і периплазматичного простору. Клітинна оболонка грає важливу роль у регулюванні властивостей осмотичності і проникності клітини. У *S. cerevisiae*, оболонка клітини містить близько 15 % від загального об'єму клітини. В одному з варіантів здійснення даного винаходу, що забезпечують порожністі мікрочастинки, такі як порожниста частинка глюкану або порожниста частинка дріжджових клітинних оболонок, що містять компонент вискоєфективного активного агента, компонент вискоєфективного активного агента може бути інкапсульований в порожнистій мікрочастинці. Альтернативно, компонент вискоєфективного активного агента може утримуватися в клітинній оболонці. Фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що в об'єм даного винаходу входить частина компонента вискоєфективного активного агента, яка повинна бути інкапсульована, і частина, яка вміщена в клітинну оболонку, як описано в даному описі вище.

Зокрема, придатні порожністі частинки глюкану або частинки клітинних оболонок являють собою оболонки грибових клітин, переважно оболонки дріжджових клітин. Оболонки дріжджових клітин є препаратами дріжджових клітин, які зберігають тривимірні структури дріжджових клітин, з яких вони вироблені. Таким чином, вони мають порожнисту структуру, яка дає можливість компоненту вискоєфективного активного агента інкапсулюватися в оболонки дріжджових клітин. Дріжджові оболонки можуть стабільно вироблятися з пекарських дріжджових клітин (доступні від фірми Sigma Chemical Corp., St. Louis, MO). Частинки оболонок дріжджових клітин із необхідними властивостями також можуть бути отримані від Biorigin (Sao Paolo, Brazil) під торговою назвою Nutricell MOS 55. Такі частинки являють собою аерозоль висушеного екстракту *S. cerevisiae*.

Альтернативними частинками є частинки, відомі під торговими назвами SAF-Mannan (SAF Agri, Minneapolis, MN) і Nutrex (Sensient Technologies, Milwaukee, WI). Вони являють собою порожністі частинки глюкану, які є нерозчинним потоком відходів від процесу виробництва дріжджового екстракту. У ході виробництва дріжджових екстрактів розчинні компоненти частково автолізованих дріжджових клітин видаляються, і нерозчинний залишок являє собою придатний матеріал для завантаження активного агента. Кількість бета 1,3-глюкану в порожнистих частинках глюкану може варіюватися і може становити від близько 25 до приблизно 90 % мас./мас. бета 1,3-глюкану. SAF-Mannan порожністі частинки глюкану містять приблизно 25-35 % мас./мас. бета 1,3-глюкану. Ключовою відмінною ознакою цих матеріалів є те, що вони містять більше ніж 10 % мас./мас. ліпиду і є дуже ефективними при абсорбції активних агентів. Крім того, як продукт потоку відходів вони є відносно дешевим джерелом порожнистих частинок глюкану.

Альтернативні порожністі частинки глюкану, які мають високу чистоту, виготовляються Nutricepts (Nutricepts Inc., Burnsville, MN) і ASA Biotech. Ці частинки піддають лужній екстракції, при якій видаляються додаткові внутрішньоклітинні компоненти, а також видаляється зовнішній манопротейновий шар клітинної оболонки, з отриманням 50-65 % мас./мас. частинок глюкану.

Порожністі частинки глюкану з високою чистотою являють собою WGP частинки від Biorpolymer Engineering. Ці частинки піддають кислотній екстракції з видаленням додаткових дріжджових компонентів, з отриманням 75-85 % мас./мас. продукту глюкану.

Порожністі частинки глюкану з надвисокою чистотою являють собою Adjuvax® від Alpha-

beta Technology, Inc. (Worcester, MA) і мікрочастинки глюкану від Novogen (Stamford, CT). Ці частинки піддають екстракції органічним розчинником, при якій видаляються залишкові ліпіди, і такі частинки можуть включати більше ніж 90 % мас./мас. глюкану.

У деяких варіантах здійснення можуть бути потрібні порожнисті частинки глюкану з високою чистотою або порожнисті частинки клітинної оболонки, наприклад, де потрібен суворий контроль над можливими забрудненнями. У цих випадках частинки з високою чистотою будуть мати перевагу над іншими менш чистими продуктами. Для інших варіантів здійснення менш чисті частинки будуть більш переважні з економічних причин; причому у цих частинок також була виявлена більш ефективна абсорбція деяких активних агентів.

Порожниста частинка глюкану або частинка клітинної оболонки може мати невеликий вміст ліпідів, такий як 1 або 2 % мас./мас. ліпиду. Невеликий вміст ліпідів може збільшувати здатність частинки до інкапсуляції компонента високоефективного активного агента. Вміст ліпідів порожнистої частинки глюкану або частинки клітинної оболонки становить 5 % мас./мас. або більше, або 10 % мас./мас. або більше.

Таким чином, вміст ліпідів мікрочастинок, наприклад, порожнистої частинки глюкану або порожнистої частинки клітинної оболонки, може становити ≥ 1 % мас./мас., або ≥ 2 % мас./мас., або ≥ 3 % мас./мас., або ≥ 4 % мас./мас., або ≥ 5 % мас./мас., або ≥ 6 % мас./мас., або ≥ 7 % мас./мас., або ≥ 8 % мас./мас., або ≥ 9 % мас./мас., або ≥ 10 % мас./мас., або ≥ 15 % мас./мас., або ≥ 20 % мас./мас., або ≥ 25 %. Таким чином, вміст ліпідів може становити від близько 1 % до приблизно 25 % мас./мас., або від близько 2 % до приблизно 20 % мас./мас., або від близько 5 % до приблизно 15 % мас./мас., наприклад, близько 10 % мас./мас.

Відносні кількості високоефективного активного агента і терпену можуть варіюватися залежно, зокрема, від природи і/або ефективності високоефективного активного агента, природи терпену і т. д. Таким чином, відносні кількості високоефективного активного агента відносно терпену можуть бути такими, що співінкапсульований компонент містить від близько 1 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 99 % мас./мас. терпену до приблизно 99 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 1 % мас./мас. терпену.

Отже, відносні кількості високоефективного активного агента і терпену можуть становити від близько 1 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 99 % мас./мас. терпену до приблизно 99 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 1 % мас./мас. терпену; або від близько 10 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 90 % мас./мас. терпену до приблизно 90 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 10 % мас./мас. терпену; або від близько 20 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 80 % мас./мас. терпену до приблизно 20 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 80 % мас./мас. терпену; або від близько 30 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 70 % мас./мас. терпену до приблизно 70 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 30 % мас./мас. терпену; або від близько 40 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 60 % мас./мас. терпену до приблизно 60 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 40 % мас./мас. терпену; або від близько 50 % мас./мас. високоефективного активного агента і близько 50 % мас./мас. терпену.

Згідно з наступним аспектом даного винаходу наданий препарат, що включає композицію, як описано в даному описі вище, в суміші з придатним допоміжним розріджувачем або носієм. Таким чином, вказаний препарат містить високоефективний активний агент, інкапсульований в компоненті мікрочастинок; де високоефективний активний агент в мікрочастинці становить від близько 1 % мас./мас. до приблизно 100 % мас./мас.

Таким чином, препарати мікрочастинок згідно з даним аспектом даного винаходу можуть містити біологічно активні сполуки як такі або в суміші з однією або більше сільськогосподарсько прийнятними добавками, такими як носії, наповнювачі, стабілізатори, поверхнево-активні речовини і барвники.

Таким чином, препарат даного винаходу може містити від близько 1 ч./млн. до приблизно 25 ч./тис. (25000 ч./млн.) компонента високоефективного активного агента (тобто компонент, що містить високоефективний активний агент, інкапсульований в мікрочастинці), з розрахунку на весь препарат, переважно від близько 10 до приблизно 5000 ч./млн. компонента високоефективного активного агента, від близько 10 до приблизно 5000 ч./млн., від близько 100 до приблизно 4000 ч./млн., від близько 200 до приблизно 3000 ч./млн., від близько 300 до приблизно 2000 ч./млн., від близько 400 до приблизно 1500 ч./млн., від близько 500 до приблизно 1000 ч./млн. Наприклад, 250, 500, 1000, 2000 ч./млн. Альтернативно, кількість компонента високоефективного активного агента в препараті за даним аспектом даного винаходу може становити від близько 0,1 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас. препарату, з розрахунку на весь препарат. Тому, кількість високоефективного активного агента в препараті

може становити від близько 1 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 2 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 3 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 4 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 5 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 6 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 7 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 8 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 9 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 10 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 15 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 20 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 25 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 30 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 35 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 40 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 45 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 50 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 60 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 70 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас., від близько 80 % мас./мас. до приблизно 90 % мас./мас. препарату.

В особливому аспекті даного винаходу надана система доставки мікрочастинок, що містить мікрочастинки з інкапсульованим активним агентом, як визначено в даному описі вище. Згідно з даним аспектом даного винаходу мікрочастинка може включати частинки дріжджових клітин або частинки глюкану, переважно порожнисті частинки дріжджових клітин або порожнисті частинки глюкану; і їх суміші.

В іншому аспекті даного винаходу, коли потрібна система розчинників, наприклад у препараті даного винаходу, система розчинників може включати воду.

Система доставки мікрочастинок за даним аспектом даного винаходу може бути корисна, зокрема, як для *in vivo*, так і *in vitro* доставки активних агентів. Тому, композиції, препарати і/або система доставки мікрочастинок даного винаходу можуть бути корисні в галузі медицини людини і/або ветеринарної медицини, і/або сільського господарства, включаючи, але без обмеження, лікування ссавців, включаючи, наприклад, людину, велику рогату худобу, овець, свиней, коней, види собак і кішок; птахів, риб, рослин і/або членистоногих.

У певних варіантах здійснення екстраговані оболонки дріжджових клітин містять менше ніж 90 процентів за масою бета-глюкану. У певних варіантах здійснення екстраговані оболонки дріжджових клітин містять більше ніж 50 процентів за масою хітину. У іншому варіанті здійснення екстраговані оболонки дріжджових клітин додатково містять більше ніж 30 процентів за масою манану. У інших певних варіантах здійснення екстраговані дріжджові клітинні оболонки містять більше ніж 1 процент за масою білка. Для більшої зрозумілості, екстраговані оболонки дріжджових клітин повинні розглядатися як дріжджові клітини, у яких видалені їх внутрішньоклітинні компоненти, тобто порожнисті дріжджові клітини.

Композиції мікрочастинок за даним винаходом можуть містити один або більше активних агентів або комбінації двох або більше таких агентів.

Кількість активного агента в композиції може варіюватися залежно, зокрема, від природи високоефективного активного агента, передбачуваного використання даної композиції і т. д.

При бажанні компонент високоефективного активного агента даної композиції даного винаходу може бути об'єднаний з поверхнево-активною речовиною. Поверхнево-активна речовина може бути неіонною, катіонною або аніонною. Композиція або препарат може необов'язково містити від близько 0,1 до приблизно 10 % мас./мас. поверхнево-активної речовини.

Приклади придатних поверхнево-активних речовин включають лаурилсульфат натрію, полісорбат 20, полісорбат 80, полісорбат 40, полісорбат 60 складний полігліцерильовий ефір, полігліцерил моноолеат, декагліцерил монокаприлат, пропіленгліколь дикаприлат, тригліцерол моностеарат, поліоксіетиленсорбітан, моноолеат, Tween®, Span® 20, Span® 40, Span® 60, Span® 80, Brig 30 або їх суміші. Поверхнево-активна речовина впливає на утримання терпенового компонента і/або біологічно активного компонента в емульсії, а також сприяє інкапсуляції терпенового компонента в мікрочастинку, наприклад, порожнисту частинку глюкану або порожнисту частинку клітинної оболонки.

Як описано в даному описі вище, препарат даного винаходу може включати активний компонент, що містить інкапсульований активний агент, тобто мікрочастинка/активний агент; з придатним ад'ювантом, розріджувачем або носієм. Активний компонент, тобто мікрочастинка/компонент активного агента препарату, може містити від близько 1 до приблизно 99 % мас./мас. активного агента і від близько 1 до приблизно 99 % мас./мас. мікрочастинок, наприклад, порожнистих частинок глюкану або порожнистих частинок клітинної оболонки. Більш конкретно препарат може містити близько 10 % мас./мас. мікрочастинок і близько 90 % мас./мас. активного агента, близько 15 % мас./мас. мікрочастинок і близько 85 % мас./мас.

активного агента, близько 20 % мас./мас. мікрочастинок і близько 80 % мас./мас. активного агента, близько 25 % мас./мас. мікрочастинок і близько 75 % мас./мас. активного агента, близько 30 % мас./мас. мікрочастинок і близько 70 % мас./мас. активного агента, близько 35 % мас./мас. мікрочастинок і близько 65 % мас./мас. активного агента, близько 40 % мас./мас. мікрочастинок і близько 60 % мас./мас. активного агента, близько 45 % мас./мас. мікрочастинок і близько 55 % мас./мас. активного агента, наприклад, близько 50 % мас./мас. мікрочастинок і близько 50 % мас./мас. активного агента, залишок, що містить придатний ад'ювант, розріджувач або носій.

Придатний препарат даного винаходу містить від близько 500 до приблизно 10,000 ч./млн. мікрочастинок, наприклад, порожнистих частинок глюкану або порожнистих частинок клітинної оболонки, де частинки містять ефективну кількість компонента високоефективного активного агента, як описано в даному описі вище. Переважно композиція містить від близько 1000 до приблизно 2000 ч./млн. мікрочастинок, наприклад, порожнистих частинок глюкану або порожнистих частинок клітинної оболонки, де частинки містять компонент високоефективного активного агента.

Концентрації порожнистих частинок глюкану або порожнистих частинок клітинної оболонки у препараті даного винаходу для інкапсуляції високоефективного активного агента близько 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 або 2000 ч./млн., наприклад, від близько 1 ч./млн. до приблизно 1000 ч./млн., можуть бути використані у вигляді ефективних концентрацій в даних композиціях, препаратах і способах даного винаходу. Можна отримати навіть більш високі концентрації (до 25 ч./тис., тобто частин на тисячу), і вони будуть корисні в даному винаході.

При необхідності, крім тих, які спеціально наведені в даному описі, препарат може містити інші активні сполуки, наприклад інші антибактеріальні агенти, ферменти і тому подібне.

Препарати даного винаходу також можуть містити компонент антиоксиданта для зниження окислення мікрокапсули і/або високоефективних активних агентів. Прикладами таких антиоксидантів можуть бути олія розмарину, вітамін С або вітамін Е.

Препарати даного винаходу можуть бути складені у формі сухого порошку. Препарати можуть бути надані в комбінації з сільськогосподарським або харчовим прийнятним носієм або ексципієнтом в рідкій, твердій або гелеподібній формі.

Для твердих препаратів придатні носії включають сільськогосподарські сорти манітолу, лактози, крохмалю, стеарату магнію, сахарину натрію, тальку, целюлози, глюкози, сахарози, карбонату магнію і тому подібне. Придатний препарат може бути сформульований у формі таблетки або гранули.

Гранула, таблетка або інша тверда форма препарату може також переважно містити агент, який сприяє диспергуванню препарату при приміщенні його в рідину, наприклад, воду. Придатні диспергуючі агенти включають ксантанову камедь, мальтодекстрин, альгірати або подібне.

Рідкі препарати можуть бути отримані, наприклад, шляхом диспергування препарату у воді, фізіологічному розчині, водній декстрозі, гліцерині, етанолі або подібному, з утворенням розчину або суспензії. При необхідності ці препарати можуть містити незначні кількості нетоксичних допоміжних речовин, таких як змочувальні або емульгуючі агенти, агенти, що буферують рН (наприклад, ацетат натрію, сорбітан монолаурат, триетаноламінацетат натрію або триетаноламінолеат). Способи отримання таких рідких препаратів відомі або будуть очевидні фахівцям в даній галузі техніки. Рідкий препарат може бути отриманий диспергуванням препарату в рідкому харчовому або питному продукті. Додатково можна використати придатні рідкі сільськогосподарсько прийнятні ексципієнти.

При необхідності або бажанні можна використати загальноприйняті відомі носії, водні, порошкові або олійні основи, згущувачі і тому подібне.

Даний винахід далі надає спосіб доставки високоефективного активного агента реципієнту, що включає стадії:

(i) забезпечення включення компонента мікрочастинок;

(ii) приведення в контакт мікрочастинок із компонентом високоефективного активного агента, де компонент високоефективного активного агента щонайменше частково інкапсулюється в мікрочастинку;

(iii) приведення в контакт реципієнта із мікрочастинкою, що містить компонент високоефективного активного агента.

Потрібно розуміти, що спосіб за даним аспектом даного винаходу може включати доставку високоефективного активного агента у формі композиції або препарату, як описано в даному

описі вище.

Реципієнт може включати один або більше клітин або ссавців, наприклад, включаючи людину, велику рогату худобу, овець, свиней, коней, види собак і кішок; птахів, риб, членистоногих і/або рослин.

5 Даний винахід додатково надає спосіб лікування організму компонентом високоефективного активного агента, що включає стадію приведення в контакт клітин індивідуума із композицією або препаратом, що містить компонент мікрочастинок, компонент високоефективного активного агента, шляхом введення в клітини індивідуума ефективної кількості високоефективного активного агента.

10 У способі лікування за даним аспектом даного винаходу, організм може включати ссавця, наприклад, людину, велику рогату худобу, овець, свиней, коней, види собак і кішок. Ссавцем може бути, зокрема, людина.

Коли високоефективним активним агентом є пестицид, наприклад, інсектицид, даний винахід може додатково надавати спосіб знищення шкідників, наприклад, членистоногих, що
15 включає введення ефективної кількості високоефективного активного агента у формі композиції або препарату, що містить компонент високоефективного активного агента, інкапсульованого в компоненті мікрочастинок.

Спосіб згідно з даним аспектом даного винаходу може включати введення пестициду в організм, рослину і т. д. Коли компонентом високоефективного активного агента є пестицид,
20 наприклад, інсектицид, даний винахід може додатково надавати спосіб знищення шкідників, наприклад, членистоногих, що включає введення ефективної кількості високоефективного активного агента у формі композиції або препарату, що містить компонент високоефективного активного агента, інкапсульованого в мікрочастинок.

Фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що спосіб даного винаходу може включати
25 внесення композиції даного винаходу безпосередньо в організм, як описано в даному описі вище, або на рослини або шкідників.

Згідно з даним аспектом даного винаходу термін "членистоногі" включає комах і павукоподібних, таких як, але, не обмежуючись ними, великі і дрібні кліщі, блохи, комарі, мошки і т. д.

30 Кількість композиції, що вводиться, даного винаходу звичайно буде залежати від способу введення, цілі введення і т. д. Придатними композиціями є такі, як описано вище.

Згідно з іншим аспектом даного винаходу наданий спосіб доставки ароматизатора, що включає введення ефективної кількості високоефективного активного агента в формі композиції або препарату, що містить компонент високоефективного активного агента, інкапсульованого в
35 компоненті мікрочастинок, як описано в даному описі вище, де високоефективний активний агент включає ароматизатор.

Згідно з ще додатковим аспектом даного винаходу наданий спосіб доставки ароматизатора, що включає введення ефективної кількості високоефективного активного агента в формі композиції або препарату, що містить компонент високоефективного активного агента, інкапсульованого в компоненті мікрочастинок, як описано в даному описі вище, де
40 високоефективний активний агент включає віддушку.

Включення компонента високоефективного активного агента в мікрочастинку, наприклад, порожнисту частинку глюкану або частинку клітинної оболонки, може знизити швидкість вивільнення і/або деградації високоефективного активного агента, таким чином збільшуючи
45 тривалість дії високоефективного активного агента.

Високоефективні активні агенти можуть бути взяті і стабільно інкапсульовані в мікрочастинок, наприклад, порожнисті частинки глюкану або порожнисті частинки клітинної оболонки. Інкапсуляція активних агентів в такі частинки може бути досягнута шляхом інкубації частинок із високоефективним активним агентом.

50 Композиції за даним винаходом можуть забезпечувати, але без обмеження, наступні переваги:

- максимізацію інкапсуляції активного агента;
- мінімізацію наявності не інкапсульованого активного агента;
- контроль стабільності активного агента;
- 55 - контроль кінетики вивільнення активного агента;
- створення твердої форми рідкого активного агента для збільшення маси і однорідності;
- спрощення обробки і застосування високоефективного активного агента;
- маскуванню запаху і смаку високоефективного активного агента;
- запобігання псуванню або розкладанню даної композиції через ріст небажаної плісняви,

60 дріжджів і/або грибків.

Компонент активного агента даного винаходу може містити окремий активний агент або суміш активних агентів.

Мікрочастинки, компоненти активного агента, поверхнево-активні речовини і інші компоненти композицій даного винаходу можуть бути легко придбані або синтезовані способами, як правило, відомими хімікам-синтетикам.

Інкапсульований активний агент може бути в рідкій формі. Однак в межах даного винаходу високоефективний активний агент може бути у твердій, наприклад, кристалічній формі. Коли високоефективний активний агент знаходиться в твердій формі, він може бути інкапсульований в твердій формі або, альтернативно, може бути у вигляді розчину, суспензії, емульсії і т. д. Таким чином, наприклад, композиція даного винаходу може при бажанні містити розчинник або носій залежно, зокрема, від природи високоефективного активного агента, який може сприяти солюбілізації високоефективного активного агента.

Композиція даного винаходу може містити зв'язуючі і/або лубриканти. Дрібнодисперсні порошки або гранули можуть містити розріджувач, диспергатор і/або поверхнево-активні речовини і можуть бути представлені у воді або в сиропі.

Композиція може зручно знаходитися в сухому стані. Також підходять безводні розчини або суспензії композицій і можуть містити суспендуєчі агенти. Де бажано або необхідно, можуть бути включені консерванти, суспендуєчі, згущувальні або емульгуючі агенти.

Композиція також може містити буфери, розріджувачі і інші придатні добавки. Прикладами неводних розчинників є пропіленгліколь, поліетиленгліколь, рослинні олії (такі як оливкове масло) і ін'єктовані складні органічні ефіри (такі як етилолеат). Водні носії включають воду, водно/спиртові розчини, емульсії або суспензії, включаючи сольове і буферне середовище. Інші носії включають розчин хлориду натрію, декстрозний розчин Рінгера, розчин декстрази і хлориду натрію, лактат Рінгера або жирні олії.

Також можуть бути присутніми консерванти і інші добавки, такі як, наприклад, антимікробні агенти, антиоксиданти, хелатуючі агенти і тому подібне.

Якщо необхідно або бажано, можуть бути використані загальноприйняті носії на водній, порошковій або олійній основі, згущувачі і тому подібне.

Даний винахід також надає спосіб виготовлення системи доставки мікрочастинок, як описано в даному описі вище, який включає стадії:

забезпечення мікрочастинок, таких як екстракт оболонки дріжджових клітин, що містить бета-глюкан, утворюючи при цьому внутрішній простір оболонки дріжджових клітин;

приведення в контакт мікрочастинок із консервуючою кількістю терпенового компонента, де терпеновий компонент зв'язується з мікрочастинкою; і

приведення в контакт мікрочастинок із високоефективним активним агентом, де високоефективний активний агент зв'язується з мікрочастинкою.

Для досягнення доставки високоактивного агента мікрочастинка, така як екстракт оболонки дріжджових клітин, що містять бета-глюкан, буде являти собою порожнисту мікрочастинку.

Фахівцеві в даній галузі техніки буде зрозуміло, що в способі за даним аспектом даного винаходу, коли композиція містить більше ніж один компонент активного агента, зв'язаного з мікрочастинкою, кожний із компонентів високоефективних активних агентів може зв'язуватися з мікрочастинкою окремо, одночасно або послідовно.

Даний винахід додатково надає спосіб отримання композиції, яка містить ефективну кількість інкапсульованого компонента активного агента, що включає змішування мікрокапсул з компонентом активного агента.

Даний винахід також надає спосіб отримання пестицидної композиції, яка містить пестицидно ефективну кількість інкапсульованого компонента пестицидно активного агента, що включає змішування мікрокапсул із компонентом пестицидно активного агента.

Більш конкретно, спосіб за даним аспектом даного винаходу включає отримання композиції, яка містить компонент високоефективного активного агента, як описано в даному описі вище, де високоефективний активний агент знаходиться в інкапсульованій формі, яка містить підготовлені мікрочастинки, наприклад, порожнисті частинки глюкану або порожнисті частинки клітинної оболонки, які інкапсують високоефективний активний агент, що включає стадії:

а) забезпечення мікрочастинок, наприклад, порожнистих частинок глюкану або частинок клітинної оболонки;

б) забезпечення компонента високоефективного активного агента;

с) інкубації компонента високоефективного активного агента з мікрочастинками у придатних умовах, наприклад, при використанні агента активації інкапсуляції; і

д) відновлення мікрочастинок інкапсульованого компонента активного агента.

При необхідності наведений вище спосіб може додатково включати стадію сушіння

частинок, що інкапсулюють компонент високоефективного активного агента. Сушіння може бути досягнуте рядом методів і може бути здійснене сушінням виморожування, сушінням в псевдозріженому шарі, сушінням в барабанній сушарці або сушінням розпиленням, всі з яких є добре відомими процесами.

5 На стадії b) описаного вище способу компонент високоефективного активного агента може бути наданий у вигляді суспензії в розчиннику, і при бажанні в присутності поверхнево-активної речовини. Придатним розчинником є вода. Придатною поверхнево-активною речовиною є Tween-80 (поліоксіетиленсорбітан моноолеат), і переважна поверхнево-активна речовина присутня в концентрації близько 0,1-10 % за об'ємом з розрахунку на всю реакційну суміш, 10 більш переважно близько 1 %. Альтернативно, компонент високоефективного активного агента може бути наданий у вигляді істинного розчину в розчиннику, наприклад, там, де це можливо, у воді.

Коли терпен присутній у співінкапсульованому з високоефективним активним агентом вигляді, істинний розчин терпену у воді може бути отриманий змішуванням терпену у воді при високому зсуві у бік істинного розчину. У публікації WO 03/020024 надані докладні деталі формування істинних розчинів терпенів у воді.

На стадії a) описаного вище способу мікрочастинки, наприклад, порожниста частинка глюкану або частинка клітинної оболонки, придатним чином надані у вигляді суспензії у воді або 15 іншій придатній рідині.

20 Придатна суспензія містить приблизно 1-1000 мг частинок на мл, переважно 200-400 мг/мл. Альтернативно, частинки можуть бути надані у вигляді сухого порошку і додані в суспензію терпен-поверхнево-активна речовина.

Альтернативно, частинки надаються від досить рідких до мінімально гідратованих частинок, але без істотного надлишку. Термін "гідродинамічний об'єм" (HV) використовується для опису 25 об'єму рідини, необхідної для мінімально гідратованих частинок. Таким чином, придатні частинки надані з об'ємом в межах від HV і 1,5 об'єму HV (1,5 HV). Це робить більш ефективною подальшу стадію сушіння. Крім того, де використовується низький об'єм рідини (тобто близько HV-1,5HV), також можлива видача готової продукції у формі гранул або лапші, яка зручна для сушіння в псевдозріженому шарі.

30 Було виявлено, що терпеновий компонент може інкапсулюватися за допомогою порожнистих частинок глюкану або частинок клітинної оболонки при кімнатній температурі. Швидкість інкапсуляції, однак, збільшується при 37 °C, але температура повинна бути нижче точки кипіння або температури зміни природних властивостей будь-якого з компонентів даної композиції. Придатними умовами для стадії c) описаного вище способу тому є атмосферний тиск при температурі 20-37 °C. Оптимізація умов для конкретної реакції інкапсуляції буде 35 питанням рутинного експериментування.

При необхідності описаний вище спосіб може додатково включати стадію сушіння частинок, які інкапсулюють компонент високоефективного активного агента. Сушіння може бути досягнуте 40 рядом методів і може бути здійснене сушінням виморожування, сушінням у псевдозріженому шарі, сушінням у барабанній сушарці або сушінням розпиленням, всі з яких є добре відомими процесами.

Тому, згідно з ще додатковим аспектом даного винаходу надане застосування компонента високоефективного активного агента при виробництві композиції мікрочастинок, як описано в даному описі вище.

45 Згідно з даним аспектом даного винаходу мікрочастинками переважно є частинки глюкану або дріжджові частинки, наприклад, порожнисті частинки глюкану або порожнисті дріжджові частинки, як описано в даному описі вище.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

50 1. Композиція для доставки високоефективного активного агента реципієнту, де композиція містить компонент мікрочастинок і високоефективний активний агент, інкапсульований в даній мікрочастинці, компонент мікрочастинок містить порожнисті клітинні частинки грибів або порожнисті частинки глюкану, де високоефективний активний агент являє собою пестицид, 55 вибраний з групи, яка складається з хлорнітрилів, триазолів та їхніх комбінацій, і де завантаження високоефективного активного агента в компонент мікрочастинок становить від 40 до 200 % мас./мас.

2. Композиція за п. 1, де завантаження в мікрочастинку становить від 70 до 200 % мас./мас.

3. Композиція за п. 1 або 2, де пестицид являє собою хлороталоніл.

4. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де компонент вискоєфективного активного агента даної композиції "співінкапсульований" з іншим активним агентом.
5. Композиція за п. 4, де іншим активним агентом є терпеновий компонент.
6. Композиція за п. 5, де терпеновий компонент вибраний з групи, яка складається з цитралу, пінену, неролу, β -іонону, гераніолу, карвакролу, евгенолу, карвону (наприклад, L-карвону), терпеніолу, анетолу, камфори, ментолу, тимолу, лімонену, неролідолу, фарнезолу, фітолу, каротину (вітамін A1), сквалену, тимолу, токотриенолу, перилілового спирту, борнеолу, мірцену, симену, карену, терпінену, ліналоолу та їхніх сумішей.
7. Композиція за п. 5 або 6, де терпеновий компонент вибраний з групи, яка складається з одного або більше з гераніолу, тимолу, цитралу, карвону (наприклад, L-карвону), евгенолу і β -іонону або їхньої суміші.
8. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, де терпеновий компонент включає один терпен.
9. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, де терпеновий компонент включає комбінацію з двох терпенів.
10. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, де терпеновий компонент включає комбінацію з трьох терпенів.
11. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, де терпеновий компонент вибраний із:
100 % тимолу;
100 % гераніолу;
100 % евгенолу;
100 % цитралу або
100 % L-карвону.
12. Композиція за будь-яким із пп. 5-7, де терпеновий компонент вибраний із:
100 % тимолу;
50 % гераніолу і 50 % тимолу;
50 % евгенолу і 50 % тимолу;
33 % гераніолу, 33 % евгенолу і 33 % тимолу;
40 % гераніолу, 20 % евгенолу і 40 % тимолу;
33 % евгенолу, 33 % тимолу і 33 % цитралу;
25 % гераніолу, 25 % евгенолу, 25 % тимолу і 25 % цитралу; і
20 % гераніолу, 20 % евгенолу, 20 % цитралу, 20 % тимолу і 20 % L-карвону.
13. Композиція за пп. 5-7, де терпеновий компонент включає комбінацію з гераніолу, тимолу і евгенолу.
14. Композиція за п. 13, де терпеновий компонент включає комбінацію з 40 % мас./мас. гераніолу, 20 % мас./мас. евгенолу і 40 % мас./мас. тимолу.
15. Композиція за будь-яким із пп. 5-14, де відносні кількості вискоєфективного активного агента і терпену можуть становити від 1 % мас./мас. вискоєфективного активного агента і 99 % мас./мас. терпену до 99 % мас./мас. вискоєфективного активного агента і 1 % мас./мас. терпену.
16. Композиція за будь-яким із попередніх пунктів, де мікрочастинки мають 2-4 мкм в діаметрі.
17. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де мікрочастинками є порожнисті частинки глюкану.
18. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де мікрочастинками є порожнисті частинки клітинної оболонки.
19. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, де мікрочастинками є порожнисті грибові клітинні оболонки.
20. Композиція за п. 19, де мікрочастинками є порожнисті дріжджові клітинні оболонки.
21. Композиція за п. 20, де порожнисті частинки дріжджових клітин отримані з пекарських дріжджових клітин.
22. Композиція за п. 21, де частинки дріжджових клітин являють собою аерозоль висушеного екстракту *S. cerevisiae*.
23. Композиція за п. 17, де порожнисті частинки глюкану являють собою частинки глюкану SAF-mannan.
24. Композиція за п. 17, де порожнисті частинки глюкану являють собою порожнисті частинки глюкану Nutrex.
25. Композиція за будь-яким із пп. 17, 23 або 24, де частинка клітинної оболонки містить більше ніж 90 % мас./мас. глюкану.
26. Композиція за будь-яким із пп. 17, 23 або 24, де частинка клітинної оболонки містить 75-85 % мас./мас. глюкану.

27. Композиція за будь-яким із пп. 17, 23 або 24, де частинка клітинної оболонки містить 50-65 % мас./мас. глюкану.
28. Композиція за будь-яким із пп. 17, 23 або 24, де кількість бета 1,3-глюкану в порожнистих частинках глюкану становить від 25 до 90 % мас./мас.
- 5 29. Композиція за п. 28, де порожнисті частинки глюкану містять 25-35 % мас./мас. бета 1,3-глюкану.
30. Композиція за будь-яким із пп. 1-29, де мікрочастинки містять ≥ 1 % мас./мас. ліпиду.
31. Композиція за п. 30, де мікрочастинки містять 1 або 2 % мас./мас. ліпиду.
32. Композиція за п. 30 або 31, де мікрочастинки містять більше ніж 5 % мас./мас. ліпиду.
- 10 33. Композиція за п. 32, де мікрочастинки містять більше ніж 10 % мас./мас. ліпиду.
34. Препарат для доставки високоефективного активного агента реципієнту, де препарат включає композицію за будь-яким із попередніх пунктів у суміші з придатним розріджувачем або носієм, де розріджувач або носій являє собою воду, композиція містить компонент мікрочастинок і високоефективний активний агент, інкапсульований в мікрочастинці, компонент мікрочастинок включає порожнисті частинки грибкових клітин або порожнисті частинки глюкану,
- 15 і де високоефективний активний агент являє собою пестицид, вибраний з групи, яка складається з хлорнітрилів, триазолів та їхніх комбінацій.
35. Препарат за п. 34, який містить високоефективний активний агент, інкапсульований в компоненті мікрочастинок, де завантаження високоефективного активного агента в мікрочастинку становить від 1 до 100 % мас./мас.
- 20 36. Препарат за п. 34 або 35, який містить 10 % мас./мас. мікрочастинок і 90 % мас./мас. високоефективного активного агента.
37. Препарат за будь-яким із пп. 34-36, який містить від 1 до 10000 ч./млн мікрочастинок, де частинки містять компонент високоефективного активного агента.
- 25 38. Препарат за будь-яким із пп. 34-37, де високоефективний активний агент являє собою хлороталоніл.
39. Спосіб знищення шкідників, який включає введення ефективної кількості високоефективного активного агента у формі композиції, як визначено в будь-якому з пп. 1-33, або препарату, як визначено в будь-якому з пп. 34-38.
- 30 40. Спосіб за п. 39, який включає введення пестициду в організм.
41. Спосіб за п. 39, який включає застосування пестициду до рослин.
42. Спосіб знищення шкідників за будь-яким із пп. 39-41, де пестицидом є інсектицид.
43. Спосіб знищення шкідників за п. 42, де шкідником є комаха.
44. Спосіб знищення шкідників за п. 43, де шкідниками є блохи, комарі, мошки.
- 35 45. Спосіб знищення шкідників за п. 42, де шкідниками є павукоподібні.
46. Спосіб знищення шкідників за п. 45, де шкідниками є видимі і мікроскопічні кліщі.
47. Спосіб знищення шкідників за будь-яким із пп. 39-46, де пестицид являє собою хлороталоніл.