



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118340173 A

(43) 申请公布日 2024.07.16

(21) 申请号 202410311462.9

A01N 25/02 (2006.01)

(22) 申请日 2015.12.03

A01P 1/00 (2006.01)

A01P 3/00 (2006.01)

(30) 优先权数据

2015900093 2015.01.14 AU

2015904534 2015.11.05 AU

(62) 分案原申请数据

201580072866.6 2015.12.03

(71) 申请人 卡利有限公司

地址 澳大利亚新南威尔士州

(72) 发明人 马克·西茨 菲利浦·霍奇森

(74) 专利代理机构 北京派特恩知识产权代理有

限公司 11270

专利代理师 陈万青 李雪

(51) Int. Cl.

A01N 59/06 (2006.01)

权利要求书1页 说明书10页

(54) 发明名称

一种农用喷雾制剂及其应用方法

(57) 摘要

本申请涉及一种农用喷雾制剂及其应用方法。所述制剂包括浆液,所述浆液包括氧化镁颗粒和流体,每个所述氧化镁颗粒包括均匀分布的氢氧化镁和过氧化镁,当所述制剂被稀释且喷施到植物的叶子上时,所述氧化镁颗粒被配制为提供碱性和活性氧;其中,所述氢氧化镁和所述过氧化镁中的至少一种占所述制剂的至少30wt%,所述氧化镁颗粒具有约0.3微米-约100微米范围内的粒径分布,以及所述粒径分布包括约10微米-约20微米的平均粒径。

1. 一种农用喷雾制剂,所述制剂包括:浆液,所述浆液包括氧化镁颗粒和流体,每个所述氧化镁颗粒包括均匀分布的氢氧化镁和过氧化镁,当所述制剂被稀释且喷施到植物的叶子上时,所述氧化镁颗粒被配制为提供碱性和活性氧;

其中,所述氢氧化镁和所述过氧化镁中的至少一种占所述制剂的至少30wt%,所述氧化镁颗粒具有约0.3微米-约100微米范围内的粒径分布,以及所述粒径分布包括约10微米-约20微米的平均粒径。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其中,固体含量为所述制剂的至少35wt%。

3. 根据权利要求2所述的制剂,其中,所述固体含量为所述制剂的至少60wt%。

4. 根据权利要求2所述的制剂,其中,所述制剂被稀释至2%以用于喷施和剂量称量中的至少一种。

5. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所述过氧化镁通过将至少一种前体加入至所述浆液中以产生所述过氧化镁来形成。

6. 根据权利要求5所述的制剂,其中,所述至少一种前体是包括过氧化氢的反应性前体。

7. 根据权利要求1所述的制剂,其中,所必须的过氧化镁在制备所述浆液的过程中形成,无需特定加入产生过氧化镁的化合物。

8. 根据权利要求1所述的制剂,其中,额外的过氧化镁被加入所述制剂中,或者通过加入诸如过氧化氢的前体来形成所述额外的过氧化镁。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的制剂,其中,所述流体包括水。

10. 一种应用根据前述任一项权利要求所述的制剂的方法,其中,所述制剂的剂量率为每次施用至少3kg/Ha,施用间隔的时间仅由叶子上粉末的覆盖率损失来确定。

一种农用喷雾制剂及其应用方法

[0001] 本申请是申请日为2015年12月3日,发明名称为“改进的病原体抑制剂”的PCT国际申请No.:PCT/AU2015/050764进入中国国家阶段的申请No.:201580072866.6的分案申请。

技术领域

[0002] 概括地讲,本发明涉及一种用于生物活性材料的制剂,其中,根据目标、宿主和剂量,其生物活性适用于作为广谱病毒、细菌、真菌的病原体抑制剂。在农业、水产业以及保健品领域中的应用是对所述制剂的应用描述的实例。

背景技术

[0003] 在农业中,由农民管理的生态系统是土壤生态系统和叶生态系统。本发明注重于叶生态系统。据了解,叶面是好氧生态系统,并且当生态系统变为厌氧生态系统时,通常发生植物病害,其中病理性微生物繁殖且最终感染和杀死植物。植物的内部防御包括产生活性氧(ROS);通常包括爆发的活性氧产生,这预示着感染的开始。ROS包括超氧离子、氢过氧基,氢过氧自由基、过氧化氢以及羟基和原子氧自由基。植物通常不会将ROS引到叶上,因此这种机制被保留用于内部防御。原因在于ROS会攻击细胞结构本身,从而在不损害细胞的情况下,不可能持续产生高ROS。ROS由某些革兰氏阳性细菌,诸如乳酸杆菌*Lactobacillus*来产生,这些革兰氏阳性细菌在宿主的叶子上共生生长,并且其ROS可有助于维持叶上的好氧条件。然而,病害有规律地发生,并且如果叶片表面上微生物菌落的生长且表面同时转化为厌氧环境,则开始导致病害。也就是说,抑制了来自共生源的ROS和其他防御机制。针对这种发作,农民使用的常规方法是用杀真菌剂和杀细菌剂喷施叶。然而,公知的是,这些杀真菌剂是有毒的,并且病原体具有进化能力,使得杀真菌剂的影响随着多次施用而逐渐降低。叶具有通过气孔吸收肥料的能力,这就提供了直接施肥的方法,以用于在叶中生产叶绿素。需要可以应用于叶生态系统的物质,其可再生好氧环境,并且去除疾病,而不对食用该植物的人类、动物以及植物本身产生毒性,并且提供镁作为肥料促进植物生长。

[0004] 在水产业中,由渔民直接管理的生态系统是水和水池的底部。局部生态系统是在这些系统之间移动的宿主(鱼、虾)的皮肤。本发明的主要关注点与在能够直接管理的那些生态系统中保持好氧环境的需要有关。应当理解的是,这些生态系统对生长是至关重要的。水生生态系统还供养宿主之外的各种生物,其中一些是宿主的食物,且其它与宿主是共生的关系。水产业一般是密集型活动,其中,宿主的种群密度高于天然水域,而且宿主通常用分布在水中的饲料饲喂,而且饲料常常供应过多。加上来自宿主的废弃物能够聚集,并且生态系统可变得紧张,并且由于在暴露皮肤上最初病原微生物的生长,而易于产生疾病。不健康的生态系统的特征是低氧含量以及低pH,低pH通常伴有硫化物和其它有毒化合物。需要这样的物质:该物质能够应用至水生生态系统,在不对人类、宿主物种动物产生毒害的情况下,能够使好氧环境再生且去除疾病,并且提供钙和镁作为促进宿主生长的肥料。

[0005] 在保健品中,外部器官(如皮肤)、胃和口腔是寄生有大量微生物的生态系统,并且包括当这些生态系统遭到破坏时,产生疾病或感染的病原体特征。本发明感兴趣的是皮肤

和口腔的好氧生态系统,其中存在用于保持健康的各种各样的油脂(cream)和粘液(paste)。在一定程度上,相关的生态系统包括食物。

[0006] 已经广泛发展了具有生物灭杀性质的纳米材料,尤其是纳米氧化镁MgO和纳米氧化锌ZnO。生物灭杀剂的实例是“Antibacterial characteristics of magnesium oxide powder”J.Sawei et.Al;World Journal of Microbiology and Biotechnology,16,Issue 2,pp 187-194 (2000)以及T.Yin and Y.He,“Antibacterial activities of magnesium oxide nanoparticles against foodborne pathogens”J.Nanopart.Res.13,6877-6885。

[0007] 在Sawai等人的研究中,目标是制备粒径在约50nm以下的高表面积MgO。在这些材料的试验中,MgO颗粒与水迅速反应形成纳米氢氧化镁Mg(OH)₂。本文将现有技术中的纳米MgO归类为纳米Mg(OH)₂。这些水合纳米材料对病毒、细菌和真菌呈现出广谱生物活性响应。包括水合纳米粉末的粉末也具有使诸如化学战剂的有毒物质失活的能力。

[0008] 在T.Yin和Y.Lu发表的论文中,证实了纳米MgO颗粒对两种食源性病原体,即大肠杆菌Escherichia Coli和沙门氏菌Salmonella具有很强的生物灭杀活性。由于人们认为纳米MgO/Mg(OH)₂对人类或动物没有毒,但通过供应镁作为肥料对植物具有积极影响,所以这项工作是重要的。例如,在8g/L固体的剂量率下,观察到大肠杆菌E.Coli中的7个对数减少,并且1g/L的剂量观察到抑制生长,而3g/L的剂量将在24小时内杀死所有细胞。尽管Mg(OH)₂是相对不溶的,但它在低pH环境中,特别是在消化系统的pH值下快速溶解。这是纳米MgO/Mg(OH)₂的真实情况,因为溶解速度越快,表面积越大。上述生态系统是弱酸性的或强酸性的。

[0009] 美国专利No.6827766B2要求保护一种去污产品,该去污产品包括:含MgO和Mg(OH)₂的纳米颗粒、选择性生物灭杀剂和液体载剂(包括水)。纳米颗粒的存在显著地提高了生物灭杀性能。去污过程包括液体喷雾、雾化、气溶胶浆化(aerosol paste)、凝胶化、擦拭、蒸汽化或泡沫化。尽管权利要求限定了需要将现有生物灭杀剂作为佐剂添加到产品中,但是所公开的实施例教导了液体载剂中的纳米颗粒在没有佐剂的情况下具有有效的长期生物灭杀活性。具体地说,实施例3表明具有2%纳米MgO、CaO和ZnO固体的5/1水/油乳液具有这样的特性,尤其不需要生物灭杀剂。

[0010] 粒径的影响似乎很重要。美国专利No.2576731A(Thomson)公开了由标准氧化镁制成的氢氧化镁浆液作为叶面喷雾的基础,以作为用于昆虫和真菌的活性生物灭杀剂的载剂的应用,其中益处与碱性颗粒吸收活性生物灭杀剂以赋予其不溶的能力以及颗粒在植物叶片上的强烈粘附而使得生物灭杀剂可以在叶片的许多洗涤剂下作用。该专利描述了氢氧化镁不具有杀虫或杀菌活性的作用。在该发明的上下文中,该专利的重要教导是氢氧化镁的粘附。

[0011] 这一观点得到了Motoike等人发表的论文“Antiviral activities of heating islomite powder”Biocontrol Sci.13(4):131-8 2008的支持,其中经处理的白云石呈现出抗病毒活性。专利US20090041818 A1要求保护一种抗病毒剂,该抗病毒剂是氧化物和氢氧化物的混合物,其中教导了通过氧化物与氢氧化物的反应来产生氢氧根离子。据称,许多材料能够提供氢氧化物,其中,氢氧化物为Mg(OH)₂,氧化物优选是MgO。该现有技术的相关公开内容是这种常规浆液生物灭杀活性基本是短暂的,因此制造的氢氧化镁或水合煅烧白云石浆液不具有显著的长期生物灭杀效果。不受理论的限制,这项工作表明,在该氢氧化物浆液中的生物活性化学物质是天然存在的,但是它们的浓度太低而不能持续影响微生

物。本发明可设法克服该限制。

[0012] 纳米 $Mg(OH)_2$ 化学方法抑制病理性真菌生长的最合理理论是产生ROS。ROS具有高氧化还原电势。在水中这些物质之间存在平衡,该平衡主要受控于pH,并且在接近纳米 $Mg(OH)_2$ 晶粒的pH约10.4时,主要以全羟基阴离子存在。植物能够使其细胞内ROS产率增加,以防御病原性微生物侵袭,其中ROS攻击进入植物细胞的原始且通常厌氧的病理性真菌和细菌的细胞壁。作为响应,真菌能够产生与ROS反应且中和ROS的化学物质。在病原性细菌,尤其是厌氧革兰氏阴性细菌中也存在同样的模式。共生与植物ROS和生活在叶片上的有益革兰氏阳性细菌之间的关系相关,并且是对于生长的健康环境的基本。革兰氏阳性细菌通常是有益的和好氧的,并且ROS增加了环境中的氧水平。例如,如稻瘟病真菌的情况所证明:Kun Huang,Kirk J.Czymmek,Jeffrey L.Caplan,James A.Sweigard&Nicole M.Donofrio (2011)。此外,已经确定了有益的革兰氏阳性细菌,诸如如乳酸杆菌Lactobacillus产生并排出ROS,并且这种好氧细菌通常在植物的叶生态系统中共生生长,且帮助植物抵抗病原性厌氧微生物。

[0013] 在原子水平上,从现有技术可以看出,纳米 $Mg(OH)_2$ 浆液的长期生物活性与产生ROS的能力相关。活性物质尚不清楚。通常来说,纳米颗粒中的小晶粒被定义为在高能表面形成的具有高比例的晶体表面,并且众所周知,氧化物纳米颗粒的该表面是能量氧化剂,诸如ROS的来源。在 $Mg(OH)_2$ 的情况下,诸如电子顺磁共振的技术检测了正常晶体上作为ROS的所有上述自由基,尽管浓度低。溶液中的ROS自由基能够再化合,并且ROS的生物活性影响将由于自由基再化合而劣化。在存在 $Mg(OH)_2$ 的情况下,据认为,如果没有被产生的过氧化镁 MgO_2 所抑制,则可以显著地降低ROS的耗散速率。过氧化镁是一种稳定的晶体材料,通常在过氧化氢 H_2O_2 、水和过量的 MgO 的混合物中形成。在环境温度下,过氧化镁的这种形式是稳定的(I.I.Vol'nov, and E.I.Latysheva, "Thermal stability of magnesium peroxide" Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Seriya Khimicheskaya, No.1, pp.13-18, January, 1970)。因此,纳米 $Mg(OH)_2$ 不仅能够在晶界处形成ROS,而且能够在晶粒表面上使ROS稳定。ROS存储在纳米颗粒表面,并且将通过改变与病原体攻击相关的平衡而释放,且纳米 $Mg(OH)_2$ 的常见溶解则向植物供应作为肥料的镁。

[0014] 总而言之,纳米 $Mg(OH)_2$ 的生物活性的合理模型是每个颗粒是具有相对高浓度ROS前体,诸如过氧化镁的纳米级晶体晶粒,其在晶粒的能量表面上是稳定的,并且生物活性来源于植物自身天然防御系统的增强,其形成ROS从而在细胞内提供抑制感染植物的病原性微生物的有氧环境。如果感染发生,将能够在表面上产生ROS的物质施用至细胞的表面补充了ROS的内部产生,并且可补充例如由革兰氏阳性好氧细菌,诸如乳酸杆菌lactobacillus所产生的ROS。该作用通过 $Mg(OH)_2$ 的pH 10.4来提高,其可中和病原体排出的酸;来自水解的净正电颗粒电荷,该净正电颗粒电荷将颗粒吸引到某些微生物和细胞的带负电荷的表面;以及粘附到微生物和植物的细胞上的表面上。相比之下,晶粒尺寸为0.1微米至100微米的正常 $Mg(OH)_2$ 通常具有以稳定的001表面为主的表面,并且ROS的浓度较小。

[0015] 上述涉及纳米 $Mg(OH)_2$ 的相同机制可适用于基于金属氧化物的其它生物活性材料,诸如纳米 ZnO 和 AgO 。它们的纳米晶粒也将承载依赖于相应晶界的特定缺陷的一系列ROS。例如,已知的是,纳米 ZnO 产生过氧基和羟基自由基。

[0016] 纳米晶粒颗粒的生物活性的机制基本不同于大多数其它杀真菌剂和杀菌剂,杀真

菌剂和杀菌剂对目标病原性微生物使用有毒化合物。首先,ROS的机制在于好氧微生物和厌氧微生物之间的核心差异,并且病原体的遗传演化不太可能限制生物活性的影响,因此对于给定病原体,纳米MgO的生物活性不太可能减少。其次,该机制是增强植物自身防御病原侵袭的自然过程。并不涉及新的化学物质,并且分解的产物是必需营养物或微量营养物;并且对于镁的情况,它是用于生产叶绿素的必需营养物。植物通过叶片上的气孔吸收镁,并且在土壤和叶片中均发生病原性真菌、革兰氏阳性微生物和革兰氏阴性微生物以及植物细胞之间的好氧/厌氧竞争,例如Susan S.Hirano and Christen D.Upper, *Microbiol.Mol.Biol.Rev.* 64,3624-653(2000)中所述。

[0017] 本公开可涉及广泛为矿物益生菌的制剂。美国商标及专利局商标评审和上诉委员会裁定的序列号77758863(2013年)中对益生菌进行了定义,该益生菌是用于肥料的通用名称,其利用在土壤产生微生物生态学的友好细菌,这意味着将共生关系带回土壤。在该公开中,益生菌的定义可扩展为涵盖在生物体表面上(诸如植物叶片)的共生关系,并且共生与生物和有益革兰氏阳性细菌之间的关系特别相关,这是用于生长的健康环境的基本。在这方面,纳米Mg(OH)₂是益生菌,虽然是矿物质的。实际上,当以叶面喷雾将纳米Mg(OH)₂施用在叶片上时,能够通过叶绿素增加的颜色和增加的叶厚度来注意到作为肥料镁吸收的影响。因此,在技术层面上,对于农业来说,纳米Mg(OH)₂的性质同时满足了肥料和病原体抑制剂的要求。该定义可扩展到其它生态系统,如水生生态系统,其中益生菌效果可包括向宿主物种提供钙和镁,其可能包括或不包括人体器官。

[0018] 纳米材料的生产方式采用化学合成,但是材料的生产成本昂贵。此外,由于非常细的粉末易于在空气中漂浮,所以这些粉末的处理是困难的。最重要的是,使用常规的空气过滤器极其难以从空气中过滤出纳米材料。因此,这些材料的生产过程需要昂贵的处理设备以避免材料损失,并需要符合安全、健康和环境规定。这些成本使得纳米材料在用作生物灭杀剂的市场上并未产生实质性的影响。同样重要的是,纳米颗粒凭借其小尺寸而具有通过皮肤吸收并吸入肺部的能力,从而引起了对纳米颗粒的担忧。纳米颗粒在医疗保健品中的应用一直是社会关注的焦点。诸如氢氧化镁的材料用于这样的产品中,但通常并不涉及其对真菌、细菌和病毒的生物活性。期望的是,在没有对纳米颗粒的任何担忧下,生产出与纳米颗粒具有相同生物学影响的材料。在纳米颗粒中,生物活性成分的浓度是重要的考虑因素。在Mg(OH)₂纳米颗粒的情况下,有证据表明生物活性物质,诸如过氧化镁由氧化物前体晶界处的缺陷浓度决定,这些缺陷的量将随着纳米颗粒尺寸的减小而增加,这是因为缺陷出现在不稳定的晶体表面和表面的边界上。这些物质的浓度难以测量,特别是当可能发生还原物质(诸如F-中心电子)与氧化物质的再化合时。优选地,所产生的ROS的浓度较小,并且与已经消除感染的健康生态系统中的浓度相当。由于ROS容易扩散到宿主的细胞中并且可能攻击细胞结构,所以需要限制ROS产生。ROS产生于细胞代谢的正常产物中。已知的是,过量的ROS可损伤DNA、使脂质中的多元不饱和脂肪酸氧化、使蛋白质中的氨基酸氧化,并通过辅酶因子的氧化使特异性酶氧化灭活,例如L.Packer and E.Cadencas“Understanding the process of aging:the roles of mitochondria,free radicals and antioxidants”,New York,Marcel-Dekker,1999中所述。尽管宿主的好氧细胞具有这种自由基物质的淬灭机制以便生活在氧合气氛中,但是它们承受极高浓度的ROS的能力是有限的。例如,过氧化氢和过氧化镁均是商购可得的材料,并且由于它们能够杀死所有的微生物

(好氧的和厌氧的),因此均可用于对环境的灭菌,当施用至人、植物和动物时,它们可能引发只能通过对任何暴露表面的大量清洗才能缓解的大量的响应症状。

[0019] 纳米 $Mg(OH)_2$ 的无毒性影响是通过将ROS前体(认为是过氧化镁)保持在能够杀死或延缓生态系统中病理性生物体生长的水平但是低于导致大量ROS扩散入宿主细胞的水平来实现。其作用是将ROS浓度限制在与健康好氧生态系统相当的水平,其中,宿主保护结构和响应相适应。使用高过氧化物颗粒,诸如以过氧化镁或过氧化钙商购的那些过氧化物颗粒产生过量的ROS局部浓度、对表面进行灭菌且诱发宿主的响应。商业灭菌剂,诸如过氧化物颗粒的稀释液并不有效,这是因为局部浓度的数量级太高。另一方面,当由菱镁矿或白云石形成的氢氧化物时,观察到的弱瞬态生物响应表明,这些物质中天然存在的ROS前体不够高。本发明试图克服使用过氧化镁(生物活性太强)或氧化镁(生物活性太弱)对生物活性的限制,并避免使用纳米 $Mg(OH)_2$ (生物活性理想)。上述所引用的现有技术涉及生物活性作为生物灭杀剂的机制。然而,该领域的作用模式可以认为是一种保护性模式,而不是如同目的在于杀死病原体的传统生物灭杀剂的治疗法。对于本公开重要的是,纳米颗粒提供抑制动植物表面上的病原体生长的环境的能力或通过表面运输病原体的能力。因此,在该公开中,作用模式可为病原体抑制剂,并且纳米材料对表面生态系统的积极影响是保护性矿物材料作为矿物基益生菌的积极影响。在植物、动物和人类中, $Mg(OH)_2$ 可以容易地被生物体内的酸溶解,从而通常不发生全身作用。

[0020] 可能重要的是,注意到 $Mg(OH)_2$ 的pH为约10.4,水合石灰 $Ca(OH)_2$ 的pH为约12.0。如白涂料中的水合石灰不能用作病原体抑制剂,这是因为它的极端pH对生态系统有毒,杀死好氧微生物和厌氧微生物,并且宿主做出响应以最小化该植物毒性作用,诸如在农业中,当施用至叶片时,出现“烧叶”,以及当施用于组织(诸如皮肤)时,导致动物和人类的疼痛。

[0021] 纳米 $Mg(OH)_2$ 在用于病原性厌氧微生物的生物灭杀剂所需的剂量率下不会诱导这种植物毒性反应的事实表明,许多组织能够耐受10.4的局部pH。这确实意味着纳米 $Mg(OH)_2$ 通过在pH低于约7.0的表面上与健康生态系统特有的酸反应而容易地被消耗。当以与病原体的生物灭杀作用相容的剂量速率下施用,纳米 $Mg(OH)_2$ 中的小颗粒由于酸中和而在短时间内作为生物灭杀剂,并且不能在延长的时间内保持好氧生态系统。本发明可以旨在克服该限制。

[0022] 需要这样的一种产品,该产品具有纳米材料的相同理想固有生物活性,利用能够以合理成本生产大量产品的工业规模工艺,而且还避免纳米材料的成本和材料处理问题以及它们吸收和吸入的潜力;并且还提供了这样的产品:当施用至对农业、水产业和医疗护理重要的各种生态系统时,提供能够抵抗疾病的长久且健康的生态系统。

[0023] 纳米材料的定义并不被普遍接受,而为了本发明的目的,纳米材料被定义为含有未结合状态的颗粒或者作为聚集体或团聚体的天然材料、夹杂(incidental)材料或制造的材料,并且其中,对于数量尺寸分布中50%或更多的颗粒,一个或多个外部尺寸在1nm至100nm的尺寸范围内;“颗粒”是指具有明确物理边界的微小物质;“团聚体”是指弱结合的颗粒的集合或者所得到的外表面积近似于单独组分的表面的和的聚集体;“聚集体”是指包含强结合或融合颗粒的颗粒。

[0024] 浆液中的颗粒是否是纳米颗粒的量度是以干燥颗粒的体积计的比表面积,对于粉末,以体积计为小于 $60m^2/cm^3$ 。通过BET表面积测量以重量计的比表面积(m^2/g),并且使用标

准粉末堆积密度法测量适当地分解的干燥粉末的堆积密度(g/cm^3)。BET表面积和堆积密度的乘积是以体积计的比表面积。该定义和方法是欧盟于2011年10月18日的COMMISSION RECOMMENDATION中对(2011/696/EU)所推荐的定义和方法。其它定义通常要求较低,通常不能充分处理团聚和/或聚集的实际问题。

[0025] 整个说明书中对现有技术的任何讨论决不应被视为承认该现有技术为本领域所广泛知晓的或形成本领域普通知识的一部分。

发明内容

[0026] 待解决的问题

[0027] 待解决的问题是一种产品制剂,该产品制剂能够用作病原体抑制剂,并且不是纳米材料,从而避免纳米颗粒的成本和材料处理问题以及可能的健康风险,但是特别是当用作病原体抑制剂施用至表面以降低感染的发生率而不是用作像系统性杀真菌剂一样的治疗剂时,提供了与纳米材料等效的生物活性。感兴趣的生态系统是农业的植物根和叶;水产业的水、池塘底部和鱼的皮肤;以及保健品和医疗品适用的人体组织。

[0028] 本发明的目标或目的可为至少解决或改善与现有技术或背景制剂相关的至少一个或多个问题或不足。

[0029] 解决问题的手段

[0030] 本发明的第一方面可包括用于生产病原体抑制剂浓缩物的可适用于农业应用的制剂,其中,所述制剂包括:浆液形式的固体和水的混合物,其中颗粒优选地包括均匀分布的氢氧化镁和过氧化镁,其中,所述氢氧化镁和过氧化镁的相对摩尔比可被配制为提供足够的碱性和活性氧以保持健康的叶生态系统,并且当经稀释且以叶面喷雾来喷施到植物的叶上时,将镁作为肥料提供至该植物。

[0031] 本发明的第二方面可包括用于生产病原体抑制剂浓缩物的可适用于水产业应用的另一制剂,其中,所述制剂包括:浆液形式的固体和水的混合物,其中颗粒优选地包括基本上均匀分布的氢氧化镁、碳酸钙和过氧化镁,其中,所述氢氧化镁、碳酸钙和过氧化镁的相对摩尔比可被配制为提供足够的碱性和活性氧以保持健康的水生态系统,并且当被稀释且计量到水中或被引入水中时,作为食物为鱼提供镁和钙。

[0032] 本发明的第三方面可包括可适用于医疗和保健应用的用于生产病原体抑制剂的另一制剂,其中含有生物活性颗粒的制剂可以作为可直接施用至组织(诸如皮肤)的糊剂使用,或者例如用作定型物,例如绷带或纱布来使用。该制剂可包括生物活性颗粒,该生物活性颗粒优选地包括基本上均匀分布的氢氧化镁($\text{Mg}(\text{OH})_2$)和过氧化镁(MgO_2),所述氢氧化镁和过氧化镁的相对摩尔比可被配制为提供碱性和活性氧来保持针对病原体移动的防护性屏障。实例可包括其中含有制剂的软膏,在施用于皮肤时抑制皮肤疾病(例如癣和头皮屑)的发展,或当应用于纱布时,其形成对空气传播的病原体(例如流感病毒、禽流感等)的屏障。

[0033] 优选地,颗粒的粒径分布在约0.3微米至100微米的范围内。更优选地,粒径分布包括10微米至20微米的平均粒径。

[0034] 制剂中优选固体含量可为至少35wt%,并且优选为60wt%。优选的浓缩物可被稀释至2%以用于至少一次喷施和施药。优选地,氢氧化镁的含量可为至少80wt%。

[0035] 所述氢氧化镁和碳酸钙的组合含量可为至少80wt%，并且钙与镁的摩尔比可为至少35%。

[0036] 优选地，过氧化镁与氢氧化镁的摩尔含量可由保持相应生态系统的健康的摩尔要求，包括存在病原体微生物或者潜在存在病原体微生物来确定，其中，除非施用所述制剂，否则所述病原体微生物将导致宿主坏死。通常，可通过生态系统的氧化还原电位和pH来测量生态系统的健康状况。

[0037] 优选地，浓缩物的剂量率可为每次施用不低于3kg/Ha，并且施用间隔的时间可仅由具有至少10%的覆盖率的叶上粉末的覆盖率损失来确定。优选地，在浆液的制造方法中，无需特定加入产生过氧化镁的化合物。PCT/AU2014/001115中描述了该方法，该文献通过引用并入本文。如果优选的过氧化镁不符合预定的要求，则添加额外的过氧化镁，或者如本申请所述，通过加入诸如过氧化氢的前体来形成额外的过氧化镁。

[0038] 本发明的另一方面可包括可适用于水产业应用的用于生产生物灭杀剂浓缩物的另一制剂，其中，所述制剂包括：浆液形式的固体和水的混合物，其中颗粒优选地包括均匀分布的氢氧化镁、碳酸钙和过氧化镁，所述氢氧化镁、碳酸钙和过氧化镁的相对摩尔比可被配制为提供足够的碱性和活性氧以保持健康的水生态系统，并且当被稀释且被剂量称量到水中或被引入水中时，作为食物为鱼提供镁和钙。

[0039] 优选地，颗粒的粒径分布在约0.3微米至100微米的范围内。更优选地，粒径分布包括10微米至20微米的平均粒径。

[0040] 制剂中固体的优选含量可为至少35wt%，并且优选为60wt%。优选的浓缩物可被稀释至2%以用于喷施，或者可剂量称量到水体系中以达到这样的浓度，或者可以与其它添加剂一起涂覆为涂层。优选地，氢氧化镁的含量可为至少80wt%。

[0041] 所述氢氧化镁和碳酸钙的组合含量可为至少80wt%，并且钙与镁的摩尔比可为至少35%。

[0042] 优选地，过氧化镁与氢氧化镁的摩尔含量可由保持相应生态系统的健康所需的摩尔要求，包括存在病原体微生物或者潜在存在病原体微生物来确定，其中，除非施用所述制剂，否则所述病原体微生物将导致宿主坏死。

[0043] 优选地，浓缩物的剂量率可为每次施用不低于60kg/ML，并且施用间隔的时间可仅由水的pH确定，pH应优选保持在6.0和8.0之间，更优选地为7.5。

[0044] 本发明的另一方面可包括颗粒的浆液的制剂，该颗粒不是纳米颗粒，其中该制剂的生物活性类似于纳米颗粒的生物活性。在本说明书中，所提及的术语“病原体抑制剂”可为有益地促进或增强处理区域、部位或位置内微生物平衡以抑制宿主感染的任何材料。更具体地，术语“病原体抑制剂”是指可抑制、限制包括细菌、病毒或真菌的病原体的生长或杀死包括细菌、病毒或真菌的病原体的无机碱的盐化合物。

具体实施方式

[0045] 根据下文示出的描述，本领域普通技术人员将更好地理解且更容易明白本发明的仅为示例性的实施方式。

[0046] 现将参照非限制性实施例来描述本发明的优选实施方式。本发明涉及一种固体在水中的浆液，该浆液时经稀释用于喷雾或剂量称量的浓缩物。固体包含水合金属氧化物以

及用于产生ROS的一种或多种前体。

[0047] 优选的产品是稳定的60固体%的浆液,为浓缩物,其中,粒径分布优选为0.3微米至100微米,其中,ROS前体均匀分布在每个颗粒中。浓缩物的粘度应小于250cP,优选小于100cP,以能够用在施药体系中,且能够用于储存和运输。应尽可能减少凝胶的形成和脱水作用。确实形成的凝胶的耐性应该很低,从而产品通过搅拌能够容易地流化。Sceats和Vincent在AU 2013904096中描述了具有这些性质的氢氧化镁浆料的生产(通过引用并入本文)。本发明的目的是优化这种浆液的生物活性。

[0048] 实施例的主要基础是颗粒中的ROS前体可为在制备氧化物以及氧化物水合形成浆液期间所形成的固有前体,以及此外为利用在该浆液制备过程中加入的试剂由合成前体所形成的前体。对于本领域技术人员显而易见的是,考虑到上述生态系统对ROS的敏感性,控制颗粒中的ROS前体浓度是可取的。在制备中的该控制可产生具有特定氧化还原电势,以获得温和的生物活性并且其中ROS浓度用于维持现有的好氧环境的浆液,或者产生具有中等生物活性并且其中ROS足够高至杀死病原性厌氧微生物但对生态系统提供积极协同作用的好氧细菌不会受到不利影响的浆液,或者能杀死生态系统中所有微生物并产生无菌表面的ROS浓度非常高的浆液。这些产品的使用者可确定他们希望获得的影响,从保持生态系统的预防措施到高度影响措施,该高度影响措施为对抗已经控制生态系统且可能已经引起感染和宿主生物可能坏死的病原性菌群。因此在镁的情况下,可独立地控制用于施肥的镁的剂量。这种灵活性是本文公开的本发明的重要特征。

[0049] 实施例的另一基础是使ROS受控释放到生态系统中。受控释放是药物领域中已知的技术,其中通常均匀分布在颗粒中的活性化合物随着颗粒缓慢溶解而释放。可利用粒径分布产生所需的响应。对于具有相同表面积的颗粒,从外表面以恒定速率(m/s)发生溶解。因此,随着所有颗粒逐渐溶解,大颗粒可以在延长的时间段内提供ROS源。氢氧化镁相对不溶于水,并且由于其是碱源而逐渐溶解,并且因此氢氧化镁以一定的速率消耗,该一定的速率取决于生态系统的pH与氢氧化镁的固有pH 10.4相比的差异。产品使用者可以通过规定粒径分布和颗粒表面积来设定产生ROS所需的持续时间。对于纳米颗粒不存在这种能力。

[0050] 对于氢氧化镁浆液的情况,首先考虑由固有前体产生ROS。现有技术表明,由常规苛性氧化镁(caustic magnesia)产生的浆液产生瞬时的生物灭杀效果,并且该效果源自于在氧化镁(magnesia)的大稳定表面的低缺陷密度而产生的低密度ROS前体。缺陷密度的主要指标是颗粒单位体积的比表面积(SSAv)。因此,SSAv为 $400\text{m}^2/\text{cm}^3$ 的氧化镁将具有比SSAv为 $10\text{m}^2/\text{cm}^3$ 的氧化镁更高的前体密度。通过烧结氧化镁能够控制氧化镁的SSAv,这导致颗粒的微孔随着表面能降低而塌陷形成介孔,并且正是该表面能的降低消除了在水合期间产生ROS的晶体缺陷。最高的ROS将由SSA最高的材料产生,并且存在许多生产工艺能够用于生产高表面积的氧化镁。这种方法之一描述在Sceats和Horley的W0 2007/112496(通过引用并入本文)中,其中,在间接加热的反应器对菱镁矿进行快速煅烧,在该反应器中,外部加热的气体与煅烧颗粒逆流流动。在高温下,在蒸汽或 CO_2 中对这些颗粒进行烧结能够产生所需的SSAv。可在研磨过程中,或者可在氧化镁的预煅烧或后煅烧,或者在作为湿研磨期间水合过程的一部分中,控制粒度分布。

[0051] 其次,考虑ROS前体的合成。可取的是,反应在颗粒内均匀地发生,使得活性物质与氧化镁颗粒均匀地形成。在过氧化镁为活性化合物的情况下,可以使用过氧化氢与氧化镁

反应以在放热反应中形成过氧化镁。该方法是已知技术,并且如果能够进行完全,则产生含约30wt%过氧化镁的颗粒。过氧化镁在100°C以下是稳定的,而在100°C以上则分解而产生氧,反应通常在50°C下进行。本发明并未说明该合成路线。制备可以气相反应的方式进行或在浆液中进行。对于高表面积氧化镁,优选的方法是在产生均匀材料的温度和压力下,在孔隙率非常高的氧化镁颗粒上进行的气相方法。可替代地,在使用氧化镁大颗粒的湿研磨方法中,可将过氧化氢加入到水中,并使其在研磨和水合时与颗粒反应;或者在后续合成方法中加入过氧化氢。通常,将过氧化氢剂量称量到体系中以在颗粒中得到所需浓度的包括固有ROS的ROS前体。

[0052] 控制前体的另一方法是将含有过量过氧化镁的粉末加热至约150°C并持续控制时间,以使过氧化物充分地分解以达到所需的活性。可替代地,可将这种材料的浆液加热至约70°C并持续一段时间。在这两种情况下,过量的过氧化物形成氧气。加热可用于调节任何粉末或浆液的活性,以满足应用要求。

[0053] 对于水产业的应用,颗粒的粒径分布很重要。通常小于5微米的小颗粒由布朗运动浮动,随着水流移动,并且在重力作用下缓慢向下漂移。较大的颗粒迅速落到水池的底部。每个生态系统中颗粒的停留时间取决于粒径。根据需要,可优化粒度分布(如细或粗的级别),以将ROS和碱输送到每个体系。此外,鱼的生长由摄入食物的钙含量确定,并且可以从白云石作为原料来处理颗粒以产生这样的颗粒:控制镁部分和钙部分的煅烧程度以选择性地从氧化镁部分去除二氧化碳以形成半煅烧白云石材料 $MgO \cdot CaCO_3$ 。当处理成具有所需ROS水平的浆液时,该产品含有镁和钙作为用于鱼生长的营养物。池塘中的水产品受益于该营养物,且受益于在健康且有氧的水和池塘底部生态系统中生长。

[0054] 使用体外测量和初步作物试验已经确立了浆液的病原体抑制剂活性。对于体外研究,通过加入水将浆液稀释至2%,并将其喷雾到制备的皮氏培养皿(Petri dish)中,在该皮氏培养皿中已经孵育测试的真菌、细菌或病毒株的斑,且使其生长24小时。在一段时间内测量半径的生长速率,并且通过环生长速率受抑制的程度来测量生物灭杀效果。对许多真菌进行了研究,并且观察到广谱抗真菌效果,其与商业杀真菌剂相当。

[0055] 对于初步作物试验,用稀释的浆液喷洒呈现出真菌爆发的许多作物,诸如葡萄、鳄梨以及香蕉,并且通过与未喷洒的田地相比,作物的健康度(尤其是存在真菌时)测定生物灭杀效果。7天后检查,喷洒区域未观察到真菌。应当注意的是,粉末对叶子具有强附着性,并且叶子具有改善的外观,表明了镁被吸收到植物中并促进更强的光合作用。这样的叶子特征包括颜色和叶片厚度。

[0056] 在杀虫剂响应试验中,用氧化镁粉末对布满昆虫的小麦样本进行撒粉。几天后,昆虫计数明显减少,并且具有类似于脱水硅藻土的反应。

[0057] 本发明中描述的浆液通常并不配置为60%固体的病原体抑制剂。它是用于为不同应用制备病原体抑制剂的浓缩物。在农业中应用病原体抑制剂的方法优选是通过喷洒系统来避免风对作物产生的损失。通常的方法是使用材料的浆液,其由喷雾水稀释至约2%。这种叶面喷雾方法已经得到广泛的行业认可。在这种情况下,基于氢氧化镁的材料具有提供镁源的附加益处,而镁是光合作用的必需营养物。喷雾应优选具有小于100微米,优选25微米直径的颗粒,以避免堵塞喷嘴。喷雾也可具有应用于医疗应用中的用途。然而,在该领域中,还存在将该材料并入口罩中以降低被空气传播的微生物感染,或并入到擦拭物中以除

去表面的微生物。

[0058] 在另一应用中,浆液应与作为助剂的现有生物灭杀剂混合。这包括常规的水溶性生物灭杀剂(通常是分子),其吸附在颗粒上以产生期望的生物灭杀活性。由含有油溶性助剂的油形成的乳液是另一种该应用。

[0059] 在另一实施方式中,上述浆液可与其它化合物混合以形成局部乳膏,用于治疗伤口的敷料。优选地,上述浆液的水组分可进一步并入包括舒博伦(sorbolene)的标准局部乳膏添加剂。

[0060] 在另一个实施方式中,浆液可应用至伤口敷料,其中医用绷带在包括上述浆液的溶液或制剂中浸泡至少10分钟。然后,绷带优选地带有一定量的该浆液的病原体抑制剂。

[0061] 在本说明书中,词语“包括”应当以“开放式”的含义来理解,即为“包含”的意义,并且因此不限于“封闭式”的含义,即“仅包括”的意义。本文中出现的词语“包括(comprise)”,“包括(comprised)”和“包括(comprising)”也将具有相应的含义。

[0062] 尽管已经描述了本发明的具体实施方式,但是对于本领域技术人员显而易见的是,在不脱离本发明的基本特征的情况下,本发明可以以其它特定形式来实施。因此,实施方式和实例在所有方面均应认为是说明性而非限制性的,其中因此本文涵盖在等同含义和范围内的所有变化。还将应当理解的是,除非出现相反的说明,否则本文中对已知现有技术的任何引用并不表示承认该现有技术为本领域所普遍知晓。

[0063] 尽管参考具体实施例对本发明进行了描述,但是本领域技术人员应当理解的是,在保有本文所述的本发明的广泛原理和精神下,本发明可以以许多其它形式来实施。

[0064] 本发明和所描述的优选实施方式尤其包括工业上可应用的至少一个特征。