

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-509943

(P2004-509943A)

(43) 公表日 平成16年4月2日(2004.4.2)

(51) Int.Cl.⁷

A O 1 N 25/12

A O 1 N 37/34

F I

A O 1 N 25/12

A O 1 N 37/34 1 O 1

テーマコード (参考)

4 H O 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願2002-531085 (P2002-531085)
 (86) (22) 出願日 平成13年9月26日 (2001.9.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成15年3月19日 (2003.3.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/IL2001/000911
 (87) 国際公開番号 W02002/026699
 (87) 国際公開日 平成14年4月4日 (2002.4.4)
 (31) 優先権主張番号 138771
 (32) 優先日 平成12年9月28日 (2000.9.28)
 (33) 優先権主張国 イスラエル (IL)

(71) 出願人 500165175
 ブローミン コンパウンズ リミテッド
 イスラエル国 8 4 1 0 1 ビアーシェヴ
 ァ ピー. オー. ボックス 1 8 0 マク
 レフ ハウス
 (74) 代理人 100061284
 弁理士 斎藤 侑
 (72) 発明者 ルビン, ミカエル (死亡)
 なし
 (72) 発明者 フェルドマン, デイビッド
 イスラエル共和国 3 2 1 5 9 ハイファ
 ラマット サビール カディシュ ラヅ
 ストリート 1 5
 Fターム(参考) 4H011 AA02 BB06 DA02 DA03 DC11
 DD01 DF02 DG10
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 圧縮2, 2-ジプロモ-3-ニトリロプロピオンアミド

(57) 【要約】

本発明は、顆粒及び/又は錠剤及び/又はブリケット及び/又はペレット形態の、実質的に純粋な圧縮2, 2-ジプロモ-3-ニトリロプロピオンアミド(DBNPA)を提供する。本発明は更に、この実質的に純粋な圧縮DBNPAの調製方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

顆粒及び／又は錠剤及び／又はブリケット及び／又はペレット形態の、実質的に純粋な圧縮 2, 2 - ジブロモ - 3 - ニトリロプロピオンアミド (DBNPA)。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の DBNPA において、0.5 mm を超える直径を有する顆粒より成る、圧縮顆粒状 DBNPA。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の DBNPA において、水分を 0 ~ 3 重量 % 含有する、圧縮 DBNPA。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の DBNPA において、不活性成分を 0 ~ 約 5 重量 % 含有する、圧縮 DBNPA。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の DBNPA において、フィラー、バインダ、及び／又は可塑化剤等の添加剤を含有しない、圧縮 DBNPA。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 の何れかに記載の DBNPA において、殺生物剤として使用するための圧縮 DBNPA。

【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 の何れかに記載の DBNPA において、殺生物剤組成物中の活性成分として使用するための圧縮 DBNPA。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の DBNPA において、殺生物剤として使用するための、錠剤形態の圧縮 DBNPA。

【請求項 9】

請求項 8 に記載の DBNPA において、殺生物剤組成物中の活性成分として使用するための、錠剤形態の圧縮 DBNPA。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の圧縮 DBNPA を製造するためのプロセスであって、粉末状 DBNPA を圧縮 DBNPA に転換するステップを含むプロセス。

【請求項 11】

請求項 10 に記載のプロセスであって、粉末状 DBNPA を錠剤 DBNPA に転換するステップを含む、圧縮錠剤 DBNPA を製造するためのプロセス。

【請求項 12】

請求項 10 に記載のプロセスであって、粉末状 DBNPA を顆粒状 DBNPA に転換するステップを含む、圧縮顆粒状 DBNPA を製造するためのプロセス。

【請求項 13】

請求項 10 に記載のプロセスであって、DBNPA を少なくとも 500 kg/cm^2 の圧力で圧縮して圧縮 DBNPA 製品を製造することを特徴とする、圧縮錠剤 DBNPA を製造するためのプロセス。

【請求項 14】

前記圧力が約 $1000 \sim 2000 \text{ kg/cm}^2$ である、請求項 13 に記載のプロセス。

【請求項 15】

本質的に本明細書中に記載されている、殺生物剤組成物の調製における、顆粒及び／又は錠剤及び／又はブリケット及び／又はペレット形態での実質的に純粋な圧縮 2, 2 - ジブロモ - 3 - ニトリロプロピオンアミド (DBNPA) の使用。

【請求項 16】

本質的に本明細書中に記載され例示されている、粉末状 DBNPA から実質的に純粋な圧縮 DBNPA を製造するためのプロセス。

【発明の詳細な説明】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 1 】

【 発明の属する技術分野 】

本発明は、圧縮された (compacted) 形態即ち顆粒及び / 又は錠剤及び / 又はブリケット及び / 又はペレット形態の 2 , 2 - ジブプロモ - 3 - ニトリロプロピオンアミド (DBNPA) に関する。これらの形態はいずれも、従来知られている粉末形態の DBNPA とは異なる商業的・技術的利点を有する。

【 0 0 0 2 】

【 従来技術 】

2 , 2 - ジブプロモ - 3 - ニトリロプロピオンアミド (DBNPA) は、工業的水処理や、冷却システム、ペーパーミルにおいて用いられる殺生物剤である。DBNPA は、迅速な微殺生物の広範なスペクトル活性を有する効率的な殺生物剤で、特に有機物量の多い水システムにおいて有効な殺生物剤である。 10

【 0 0 0 3 】

現在、DBNPA は主として液状調製物として利用されているが、この液状調製物は、水と、グリコール等の有機溶媒 (例えばポリエチレングリコール (PEG)、ジブロピレングリコール (DPG)、エチレングリコール等) と、その他の物質の混合物を含む。活性成分である DBNPA は液状調製物中のほんの 5 ~ 25 % を占めるに過ぎない。有機溶媒の添加は、比較的水不溶性である DBNPA を溶解させて液状調製物とするために必要とされる。

【 0 0 0 4 】

従来技術において、DBNPA を粉末材料として製造し、これを液状あるいは固形調製物の製造のために用いることができることが教示されている。 20

【 0 0 0 5 】

DBNPA を含有する各種タイプの徐放性組成物については、次のような報告がある：

【 0 0 0 6 】

1) EP 2 8 5 , 2 0 9 号は、1 ~ 9 0 重量 % のハロゲン化アミド (DBNPA を含む) 抗微生物剤と、1 0 ~ 8 0 重量 % の親水性ポリマーと、0 ~ 8 0 重量 % の圧縮剤と、0 ~ 1 0 重量 % の離型剤とを含む固形徐放性抗微生物組成物 (錠剤形態) を記載している。具体例としては、DBNPA 4 0 % と、メトセル (Methocel) (水溶性セルロースポリマー) 3 0 % と、CaHPO₄ (圧縮剤として) 2 7 % と、ステアリン酸 3 % とを含む組成物が開示されている。 30

【 0 0 0 7 】

2) WO 9 8 / 2 5 , 4 5 8 号は、水溶性の天然又は合成ポリマーと混合した DBNPA から成る固形徐放性錠剤を開示している。合成ポリマーを調製物に添加したことに加え、更に水溶性セルロースポリマーを用いて錠剤を被覆している。

【 0 0 0 8 】

3) WO 9 9 / 1 8 , 1 6 2 号は、エポキシ系、ポリエステル系、アクリル系又はポリウレタン系の熱可塑性樹脂及び / 又は熱硬化性樹脂を含む殺生物性粉末状被覆組成物を開示している。使用されている殺生物剤は、液体生物活性物質 (DBNPA を含む) 及び / 又は特別に選択された固形生物活性物質 (例えば固体チアジン - チオン類、チオールフルイミド等) である。殺生物剤は、粉末粒子と均質に混合されるかあるいは粉末粒子に結合される。 40

前記殺生物粉末状被覆組成物を調製するプロセスは、前記粉末状被覆組成物の各成分をブレミキサで混合し、次いで混合物をエクストルーダに供給し、主要成分の大部分を溶解・混合するのに十分な高い温度まで加熱し、その後冷却して固体形態にすることを特徴とする。

【 0 0 0 9 】

4) EP 9 5 3 2 8 4 号は、DBNPA 殺生物剤を油田で用いる破砕液に送達するための組成物 (錠剤形態) を開示しており、この組成物は、炭酸水素ナトリウム、クエン酸、硼砂等の発泡剤を含んでいる。この組成物は、約 3 5 ~ 6 5 % の DBNPA と、約 1 5 ~ 50

28%の炭酸ナトリウムと、15～27%のクエン酸と約20%以下の硼砂とを含有する。

【0010】

5) EP954966号は、生物学的活性化合物を含有する放出制御組成物を記載しており、この化合物は、DBNPAやヒドロキシスチレンポリマー（例えばヒドロキシスチレンホモポリマー、メチルヒドロキシスチレンホモポリマー、ハロヒドロキシスチレンホモポリマー及びそれらのコポリマー類）を含む。

ポリマーに対するDBNPAの重量比は、0.1:99.9～95:5である。

【0011】

上に述べた従来技術は、重合性マトリックス、バインダ、圧縮剤等の種々の添加剤をかなりの量において含む徐放性調製物（錠剤形態にあるものを含む）に関する。しかしながら、圧縮形態での遊離DBNPA化合物は、今迄に使用されたことがなく及び/又は文献に記載されたこともない。殆ど正味含有量の活性物質がそのまま圧縮化された形態（錠剤、顆粒、ペレットやブリケット等の形態）の剤として提供できることは、間違いなく重要な利点である。

10

【0012】

既存の粉末状固形DBNPAの取扱いにおいては、この殺生物剤の危険な性質のために厳しい安全予防措置が必要であり、細かい粉末状の形態では特にそのような措置が必要とされる。

粉末状DBNPAの適用に関する更なる問題は、粉末が凝集する傾向があり、それにより塊状体となったり嵩高いものとなったりすることである。この現象は、製品の流動性を低下させ、且つ取扱い及び安全上の問題を引き起こす。

20

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

粉末状DBNPAのこれらの欠点に鑑み、より安全で、取扱い容易で、使用者に優しい、高密度の粒状DBNPAに対する必要性が存在する。そのようなDBNPAは、前述の凝集現象とは無縁のはずである。上に述べたように、本技術分野で既に知られている高密度の形態は、殺生物剤に好適な固体形態を得るために、バインダやフィラーの添加を必要とするという重大な欠点を有する。従って、本技術分野でこれまでに知られている圧縮化された形態においては、錠剤、顆粒、ブリケット、又はペレット形態のいずれであっても、それら自身が活性物質の正味の乃至ほぼ正味の含有量を提供するものではない。この度、十分な強度を有すると共に、圧縮されているという性質を失わずに活性物質を水の中に徐々に放出するDBNPAの調製が可能であることが見出された。更に驚くべきことに、バインダやフィラーを用いずに、この殺生物剤を圧縮化された形態に調製することが可能であることが判明した。

30

【0014】

本発明の目的は、顆粒及び/又は錠剤及び/又はブリケット及び/又はペレット形態の圧縮DBNPA粒子を提供することである。本発明の更なる目的は、バインダやフィラーや添加剤を添加しないで、0.5mmよりも大きな直径を有する圧縮DBNPA粒子を提供することである。本発明のまた更なる目的は、0～約3重量%の水分含有量を有する圧縮DBNPA粒子を提供することである。本発明の更に別の目的は、非凝集性DBNPAを提供することである。

40

【0015】

【発明を解決するための手段】

本発明は、実質的に純粋な(essentially pure)圧縮2,2-ジブロモ-3-ニトリロプロピオンアミド(DBNPA)を顆粒及び/又は錠剤及び/又はブリケット及び/又はペレット形態で提供するものである。本発明はまた、この実質的に純粋な圧縮DBNPAを製造するためのプロセスをも提供するものである。

【0016】

【発明の実施の形態】

50

本発明における重要な一実施態様は、乾燥圧縮DBNPAを顆粒及び／又は錠剤及び／又はブリケット及び／又はペレットの何れかの形態で得るためのプロセスを提供することである。しかしながら、当業者には明白であるように、圧縮した又は密度を増大させた形態が実際はいかなる形であるかは重要なパラメーターではなく、どのような形でもそれが製作可能なものである限り本発明の範囲内にあるということが指摘されるべきである。

【0017】

本発明の圧縮DBNPA粒子は、粉末状DBNPAの上述の欠点を回避し、取扱い容易で使用者に優しいより安全な物質を提供し、同時に、殺生物剤のどのような適用態様に対しても課される非常に厳しい環境上の要請を満たすものである。本発明の圧縮DBNPAは、種々の溶媒と共に用いて液体組成物を調製することができ、また作業現場で新鮮な殺生物剤水溶液を生成することができる。

10

【0018】

本発明に係る圧縮DBNPAの適用には次のような数々の利点がある。

【0019】

a) 濃縮した固形殺生物剤(95重量%を超える活性物質)の使用、及び水性組成物を調製するために共溶媒として必要とされる有機溶媒の回避。

b) 操作の単純化と取扱いの最小化、これによりユーザが有害な殺生物剤にさらされることが減る。

c) ロジスチック効率の増大化と環境汚染の最小化。

【0020】

20

本発明によれば、粉末状DBNPA(例えば98重量%の活性物質)は、バインダを添加しないで、ドライプロセスで圧縮することにより、錠剤及び／又は顆粒及び／又はブリケット及び／又はペレットの何れかの形態で製品を産出できることが見出された。

【0021】

本発明によれば、粉末状DBNPAを圧縮するためのプロセスは、 1300 kg/cm^2 という中程度の圧力で高品質の錠剤を提供する。より詳細には、該プロセスは、DBNPAを少なくとも 500 kg/cm^2 の圧力で押圧圧縮し、圧縮DBNPAペレットや錠剤を製造することの特徴とする。用いられる圧力は、約 $1000\sim 2000\text{ kg/cm}^2$ であることが好ましい。例えば、 1500 kg/cm^2 の圧縮圧で得られた密度(2.1 g/cm^3)はDBNPAの理論密度の88%である。

30

【0022】

本発明に係る好ましい圧縮殺生物剤製品は、少なくとも97重量%以上のDBNPAと、0~約3重量%の水分及び／又は不活性成分とを含むものである。

【0023】

以下の実施例は、単に本発明を説明するために提供するものであって、如何なる仕方によっても本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0024】

【実施例】

1. DBNPAペレットの調製

粉末状DBNPAを乾燥し、液圧プレスを使用して、三種の異なる圧力レベル、即ち500、1000及び 1500 kg/cm^2 で、タングステン・カーバイド製円筒形鋳型(直径1.8cm)を用いて圧縮した。圧縮は、乾燥粉末及び2重量%の H_2O を添加して加湿した粉末を用いて行なった。円筒形ペレットの高さ/直径の比は約1である。

40

【0025】

ペレットの密度及び粉碎強さ(crushing strength; CS)を調べるために各ペレットを試験した。圧縮物の密度は、その寸法と重量を測定することによって決定した。CSは標準圧縮試験法によって測定した。2重量%の H_2O を添加して加湿したサンプルは、密度及びCSを測定する前に105で2時間乾燥させた。これらのテストの結果を表1に示す。2重量%の H_2O を含有していた圧縮DBNPAのCSは、500、1000及び 1500 kg/cm^2 の圧縮圧に対し、各々28、44及び70 kg/cm^2

50

m² であった。

【 0 0 2 6 】

【 表 1 】

表 1

	乾燥圧縮 DBNPA		乾燥圧縮 DBNPA (2重量%の水分を含有)	
圧縮圧 k g / c m ²	密度 g / c m ³	CS k g / c m ²	密度 g / c m ³	CS k g / c m ²
5 0 0	1.8	3 1	1.9	1 8
1 0 0 0	1.9	3 7	2.1	2 5
1 5 0 0	2.1	4 5	2.1 2	3 5

10

【 0 0 2 7 】

2 . 粉末状 DBNPA の錠剤化プロセス (実験室スケール)

少なくとも 9 8 重量 % 以上の 2 , 2 - ジブロモ - 3 - ニトリロプロピオンアミド (DBNPA) を含有する粉末を、約 3 g ずつ量りとり、シングルアクションダイを備えた液圧プレス中で錠剤化した。ダイの直径は 1 8 mm で、加えた圧力は 5 0 0 p s i (= 1 3 0 0 k g / c m²) であった。錠剤は、個別にポリエチレン袋中に密封し、測定に付した。

20

【 0 0 2 8 】

錠剤の重量と厚さを測定し、密度を計算した。粉碎強さは、最大力 2 5 k g の Chatillon デジタルフォースゲージ (DFG - 5 0) で直径モードで決定した。全部で 4 0 錠について測定した。平均測定値を表 2 に示す。

【 0 0 2 9 】

【 表 2 】

表 2 : DBNPA 錠剤の物理的特性

重量 (g)	3 . 0 1 ± 0 . 4 5
厚さ (mm)	5 . 6 7 ± 0 . 8 6
密度 (g / c m ³)	2 . 0 9 ± 0 . 1 5
粉碎強さ (k g / c m ²)	1 0 . 1 5 ± 2 . 7 4

30

【 0 0 3 0 】

DBNPA 錠剤の静的溶解率は、「固体重量損失法 (weight loss of solid method) 」によって 0 . 1 5 グラム / 時 ± 0 . 0 4 と決定された。

【 0 0 3 1 】

3 . 粉末状 DBNPA の錠剤化プロセス (規模拡大)

実験室での錠剤化プロセスのスケールアップは、打錠機メーカーの装置を用いて行い、少なくとも 9 8 重量 % 以上の DBNPA を含有する粉末から錠剤 2 0 0 k g を製造した。錠剤化プロセスは、自動供給システムを備えた、ダイ直径 1 4 mm の回転マルチダイ打錠機を使用して行った。2 5 0 ~ 3 0 0 錠 / 分まで送給しても問題は生じなかった。比圧縮力 : 1 5 0 0 ~ 2 0 0 0 k g / c m² 。

40

【 0 0 3 2 】

このスケールアップ・プロセスから得た DBNPA 錠剤を検査し、実験室プロセスで得た DBNPA 錠剤と比較した (表 3) 。

【 0 0 3 3 】

【 表 3 】

表3：DBNPA錠剤の物理的特性

錠剤	重量 (g)	厚さ (mm)	直径 (mm)	密度 (g/cm ³)	粉碎強さ (kg/cm ²)
スケール アップ	3.05± 0.16	9.98± 0.11	14.2	1.93± 0.09	11.6±3.1
実験室	3.00± 0.45	5.67± 0.86	18	2.09± 0.15	10.2±2.8

10

【0034】

スケールアップ・プロセスにおいて製造された錠剤は、実験室スケールで製造された錠剤よりも直径はより小さく厚さはより厚かったが、平均重量は同じであった。スケールアップで得られた錠剤の密度は少し低かったが、粉碎強さは10%高かった。DBNPA錠剤の静的溶解率は、「固体重量損失法」によって、0.14(0.03グラム/時と決定された。この結果は、実験室で調製された錠剤に対して測定された溶解率(0.15(0.04グラム/時)に非常に近似した値である。

【0035】

4. 粉末状DBNPAの顆粒化プロセス(圧縮/顆粒化)

圧縮/顆粒化プロセスによる顆粒DBNPAの製造は、単一の5mmスクリーン(篩)を解砕システム(crushing system)中に備えた、小さなWP50実験室コンパクターを使用して行った。DBNPAを少なくとも98重量%以上含有する粉末を使用した。粉末の薄片への圧縮、及びそれに続く~5mm顆粒への解砕は円滑に進み、ふるいに付した。2~5mmの顆粒11.5kgが製造された。供給率は110kg/時であった。バインダを用いずに、よく圧縮されたDBNPAが高品質の顆粒として得られた。

20

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
4 April 2002 (04.04.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/26699 A1

(51) International Patent Classification: C07C 255/19, A01N 37/34 (74) Agents: LUZZATTO, Kfir et al.; Luzzatto & Luzzatto, P.O. Box 5352, 84152 Beer-Sheva (IL).

(21) International Application Number: PCT/IL01/00911

(22) International Filing Date:
26 September 2001 (26.09.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
138771 28 September 2000 (28.09.2000) IL(71) Applicant (for all designated States except US):
BROMINE COMPOUNDS LTD. [IL/IL]; Makleff House, P.O. Box 180, 84101 Beer-Sheva (IL).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (for US only): **LUPIN, Ayala** (heirress of the deceased inventor) [IL/IL]; 184 Hasahlav St., Ramat Almog, 34790 Haifa (IL).(72) Inventor: **LUPIN, Michael** (deceased).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **FELDMAN, David** [IL/IL]; 15 Kadish Luz, Ramat Sapir, 32159 Haifa (IL).**Published:**
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/26699 A1

(54) Title: A COMPACTED 2,2-DIBROMO-3-NITRILOPROPIONAMIDE

(57) Abstract: The present invention provides an essentially pure compacted 2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA) in a granular and/or tablet and/or briquette and/or pellet form. The present invention further provides a process for preparing the same essentially pure compacted DBNPA.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 1 -

A COMPACTED 2,2-DIBROMO-3-NITRILOPROPIONAMIDE

Field of the invention

The present invention relates to compacted forms of 2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA), namely a granular and/or a tablet and/or a briquette and/or a pellet form that each has distinguished commercial and technological advantages over same material in the known powder form.

Background of the invention

2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA) is a biocide which is used in industrial water treatment, cooling systems and paper mills. DBNPA is an efficient biocide with a rapid microbiocidal broad-spectrum activity, especially in water systems that contain high organic loads.

The main current application of DBNPA is as a liquid formulation, which contains a mixture of water and an organic solvent such as a glycol, (for example, polyethylene glycol (PEG), dipropylene glycol (DPG), ethylene glycol, etc.) and others. The active ingredient (DBNPA) is only 5-25% of such liquid formulation. The addition of an organic solvent is required for dissolution of the relatively water-insoluble DBNPA into a liquid formulation.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 2 -

Prior art teaches the production of DBNPA as a powdered material which can be used for the preparation of a liquid or solid formulation.

Several types of sustained-release compositions containing DBNPA have been described:

- 1) EP 285 209 recites a solid sustained release antimicrobial composition (in a tablet form), comprising 1 to 90% by wt of a halogenated amide (including DBNPA) antimicrobial agent, 10 to 80% by wt of a hydrophilic polymer, 0 to 80% by wt of a compression agent and 0 to 10% by wt of a mold release agent. A composition comprising 40% DBNPA, 30% Methocel (water soluble cellulose polymer), 27% CaHPO₄ (as compressing agent) and 3% stearic acid, was specifically demonstrated.
- 2) WO 98/25458 discloses a solid sustained-release tablet consisting of DBNPA admixed with a water-soluble natural or synthetic polymer. Besides the addition of a synthetic polymer into the formulation, the tablet is coated with an additional water-soluble cellulosic polymer.
- 3) WO 99/18162 discloses a biocidal powder coating composition comprising thermoplastic and/or thermosetting resins based on epoxy, polyester, acrylic or polyurethane resins. The biocide used is a liquid bio-active material (including DBNPA) and /or specially selected solid bio-active materials (for example, solid thiazine-thiones, thiolphthalimides, and

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 3 -

others). The biocides are homogeneously mixed or bonded with the particles of the powder.

The process of preparing said biocidal powder coating composition is characterized by blending the components of the powder coating composition in a premixer, followed by feeding the mixture into an extruder, heating to a temperature high enough to melt and mix most of the major components, and cooling to a solid form.

4) EP 953 284 discloses a composition (in a tablet form) for delivering the DBNPA biocide to an oil field fracturing fluid, comprising effervescing agents such as sodium bicarbonate, citric acid and borax. The composition comprises about 35-65% DBNPA, about 15-28% sodium carbonate, 15-27% citric acid and up to about 20% borax.

5) EP 954 966 recites controlled release compositions comprising a biologically active compound, including DBNPA, and a hydroxystyrene polymer (e.g. hydroxystyrene homopolymer, methylhydroxystyrene homopolymer, halohydroxystyrene homopolymer and their copolymers). The weight ratio of DBNPA to the polymer is from 0.1:99.9 to 95:5.

The above prior art is related to sustained-release formulations (including in a tablet form) which contain various additives, such as polymeric matrix, binders and compression agents in significant amount. However, no free DBNPA compound in a compacted form has been used and/or

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 4 -

described in the literature. The ability to provide an almost net content of the active compacted material (such as in a tablet, granule, pellet or briquette form) is most certainly a significant advantage.

The handling of the existing DBNPA powdered solid material requires severe safety precautions due to the hazardous nature of this biocide, especially in a fine powdered form.

An additional problem concerning the application of powdered DBNPA, is the tendency of the powder to agglomerate, creating lumps and a bulky material. This phenomenon reduces the flowability of the product and causes handling and safety problems.

In view of these disadvantages of powdered DBNPA there is a need for a safer, easy to handle and user-friendly densified particulate DBNPA. Such DBNPA should be free of said agglomeration phenomena. As was mentioned above, the densified forms known in the art have the considerable drawback of requiring the addition of binders and fillers to obtain suitable solid forms of the biocide. Therefore, compacted forms known in the art do not provide net or almost net contents of active material in the tablet, granule, briquette or pellet form. It has now been found that it is possible to prepare compacted forms of DBNPA which have sufficient strength and provide a slow release of the active material into the water without losing their compacted nature. It has further been surprisingly found that it is possible to prepare compacted forms of this

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 5 -

biocide, without employing any binder or filler.

It is an object of the present invention to provide a compacted DBNPA particle in a granular and/or a tablet and/or a briquette and/or a pellet form. It is a further object of the present invention to provide a compacted DBNPA particle having a diameter larger than 0.5 mm., with no binder, filler or additive added. Yet a further object of the present invention is to provide a compacted DBNPA particle that contains from 0 to about 3 wt% of water content. It is yet another object of the present invention to provide a non-agglomerative DBNPA.

Summary of the invention

The present invention provides an essentially pure compacted 2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA) in a granular and/or tablet and/or briquette and/or pellet form. A process for producing the same essentially pure compacted DBNPA is provided, as well.

Description of the preferred embodiments

A major embodiment of the present invention is to provide a process for obtaining dry-compacted DBNPA in either granular and/or tablet and/or briquette and/or pellet form. It should be pointed out, however, that as it is apparent to a person skilled in the art, the actual shape of the compacted or densified form is not an important parameter, and any obtainable shape is within the scope of the present invention.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 6 -

The compacted DBNPA particle of the present invention avoids the above mentioned shortcomings of powdered DBNPA and offers a safer material, easy to handle, user friendly and at the same time meets the highly demanding environmental requirements existing for any mode of biocide application. The compacted DBNPA can be used to prepare a liquid formulation with various solvents or to generate a fresh aqueous biocide solution on site.

The application of the compacted DBNPA, according to the present invention has several advantages:

- a) Use of a concentrated solid biocide (>95 wt% active material), and the avoidance of an organic solvent which is required as a co-solvent to prepare an aqueous formulation.
- b) Simplification of operation and minimization of handling, resulted in less exposure of the user to the harmful biocide.
- c) Increased logistic efficiency and minimization of environmental pollution.

According to the invention, it has been found that powdered DBNPA (such as 98 wt% active material) can be compacted in a dry- process, without the addition of a binder, to yield a product in either a tablet and/or a granular and/or a briquette and/or a pellet form.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 7 -

According to the invention, the process for compacting powdered DBNPA provides high quality tablets at a moderate pressure of 1300 kg/cm². More specifically, the process is characterized in that DBNPA is compressed with a pressure of at least 500 kg/cm², to yield a compacted DBNPA pellet or tablet. Preferably, the pressure employed is between about 1000 and 2000 kg/cm². Thus, for instance, the density obtained under a compaction pressure of 1500 kg/cm² (2.1 g/cm³) is 88% of the theoretical density of DBNPA.

Preferred compacted biocidal products of the present invention, are those comprising at least 97% (by wt) DBNPA, and between 0 and about 3% (by wt) of water and/or inert ingredient.

The following examples are provided merely to illustrate the invention and are not intended to limit the scope of the invention in any manner.

Examples

1. Preparation of DBNPA Pellets

Powdered DBNPA was dried and compacted using an hydraulic press, under three different pressure levels: 500, 1000 and 1500 kg/cm², using a tungsten carbide cylindrical mold 1.8 cm in diameter. The compaction was effected using dry powder and a powder which was humidified by the addition of 2 wt% H₂O. The ratio of the cylindrical pellet height/diameter is about 1.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 8 -

Each pellet was tested to determine its density and Crushing Strength (CS). The density of the compact was determined by measuring its dimensions and weight. CS was measured by standard compression test. Samples that were humidified by the addition of 2 wt% H₂O were dried at 105°C for 2 hours before the density and CS were measured. The results of these tests are shown in Table 1. The CS of compacted DBNPA which still contained 2 wt% H₂O was 28, 44 and 70 kg/cm² for the compaction pressures of 500, 1000 and 1500 kg/cm² respectively.

Table 1

Compaction pressure kg/cm ²	Dry Compacted DBNPA		Dry Compacted DBNPA with 2 wt% water	
	Density g/cm ³	CS kg/cm ²	Density g/cm ³	CS kg/cm ²
500	1.8	31	1.9	18
1000	1.9	37	2.1	25
1500	2.1	45	2.12	35

2. Process for Tableting Powdered DBNPA (Laboratory Scale)

Powder containing at least 98 wt% 2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA) was weighed into separate portions of about 3 g each, and the portions were tableted individually in a hydraulic press with a single action die. The die had a diameter of 18 mm and the pressure applied was

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 9 -

500 psi, equivalent to 1300 kg/cm². The tablets were sealed in individual polyethylene bags for further measurements.

The tablets were weighed and their thickness measured for calculation of their density. The crushing strength was determined in the diametral mode with a Chatillon Digital Force Gauge (DFG-50), with a maximum force of 25 kg. A total of 40 tablets were measured and the averages of the determinations are given in Table 2.

Table 2: Physical Properties of the DBNPA Tablets

Weight, g	3.01±0.45
Thickness, mm	5.67±0.86
Density, g/cm ³	2.09±0.15
Crushing strength, kg/cm ²	10.15±2.74

The static dissolution rate of the DBNPA tablets was determined to be 0.15gr/h ± 0.04, by the "weight loss of solid method."

3. Process for Tableting Powdered DBNPA (Scaling-up)

A scale-up of the laboratory tableting process was performed in the equipment of a tableter manufacturer, in which 200 kg of tablets were produced from powder containing at least 98 wt% DBNPA.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 10 -

The tableting process was performed using a rotary, multi-die tableter, die diameter 14 mm, with automatic feeding system. No problems were observed with filling up to 250-300 tabs/min. Specific compression force : 1500 to 2000 kg/cm².

The DBNPA tablets obtained from the scale-up process were examined and compared to the ones obtained in the laboratory-scale process (Table 3).

Table 3: Physical Properties of the DBNPA Tablets

Tablets	Weight, g	Thickness, mm	Diameter, mm	Density, g/cm ³	Crushing Strength, kg/cm ²
Scale-up	3.05±0.16	9.98±0.11	14.2	1.93±0.09	11.6±3.1
Lab.	3.00±0.45	5.67±0.86	18	2.09±0.15	10.2±2.8

The tablets produced during the scale-up process had a smaller diameter and a greater thickness than those produced at the laboratory- scale, but the average weight was the same. The density of the tablets from the scale-up was slightly lower, but the crushing strength was 10% higher.

The static dissolution rate of the DBNPA tablets was determined to be 0.14 ± 0.03 gr/h, by the "weight loss of solid method". This result is very similar to the dissolution rate that was measured for the tablets that were prepared in the laboratory (0.15 ± 0.04 gr/h).

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 11 -

4. Process for Granulating Powdered DBNPA (Compaction/granulation)

Production of granular DBNPA by the compaction/granulation process was performed using a small WP 50 laboratory compactor, with a single 5 mm screen installed in the crushing system. Powder containing at least 98 wt% DBNPA was used. The compaction of the powder to a flake and subsequent crushing to ~5 mm granules went smoothly, and the material was screened. 11.5 kg of 2-5 mm granules were produced. The feed rate was 110 kg/hr. The DBNPA compacted well, without the aid of a binder, and high quality granules were obtained.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 12 -

Claims

1. An essentially pure compacted 2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA) in a granular and/or tablet and/or briquette and or pellet form.
2. A compacted granular DBNPA, according to claim 1, consisting of granules having a diameter larger than 0.5 mm.
3. A compacted DBNPA, according to claim 1, comprising 0 to 3 wt% water.
4. A compacted DBNPA, according to claim 1, comprising 0 to about 5 wt% inert ingredients.
5. A compacted DBNPA, according to claim 1, containing no additives, such as fillers, binders, and/or plasticizers.
6. A Compacted DBNPA, according to any of claims 1 to 5, for use as a biocide.
7. A compacted DBNPA, according to any of claims 1 to 6 for use as an active ingredient in a biocidal composition.
8. A compacted DBNPA, according to claim 1, in a tablet form, for use as a biocide.
9. A compacted DBNPA, in a tablet form according to claim 8 for use as an active ingredient in a biocidal composition.
10. A process for producing compacted DBNPA, according to claim 1, including the step of converting powdered DBNPA into compacted DBNPA.

WO 02/26699

PCT/IL01/00911

- 13 -

11. A process for producing compacted tableted DBNPA, according to claim 10, including the step of converting powdered DBNPA into tableted DBNPA.
12. A process for producing compacted granular DBNPA, according to claim 10, including the step of converting powdered DBNPA into granular DBNPA.
13. A process for producing compacted tableted DBNPA, according to claim 10, characterized in that DBNPA is compressed with a pressure of at least 500 kg/cm², to yield a compacted DBNPA product.
14. A process according to claim 13, wherein the pressure is between about 1000 and 2000 kg/cm².
15. Use of an essentially pure compacted 2,2-Dibromo-3-nitrilopropionamide (DBNPA) in a granular and/or tablet and/or briquette and/or pellet form, in the preparation of a biocidal composition, substantially as described in the specification.
16. A process for producing an essentially pure compacted DBNPA from powdered DBNPA, substantially as described and exemplified in the specification.

【手続補正書】

【提出日】平成14年10月2日(2002.10.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

顆粒及び／又は錠剤及び／又はブリケット及び／又はペレット形態の、バインダ及び／又はフィラーを有しない、圧縮2,2-ジブプロモ-3-ニトリロプロピオンアミド(DBNPA)。

【請求項2】

請求項1に記載のDBNPAにおいて、0.5mmを超える直径を有する顆粒より成る、圧縮顆粒状DBNPA。

【請求項3】

請求項1に記載のDBNPAにおいて、水分を0～3重量%含有する、圧縮DBNPA。

【請求項4】

請求項1に記載のDBNPAにおいて、不活性成分を0～約5重量%含有する、圧縮DBNPA。

【請求項5】

請求項1に記載のDBNPAにおいて、95重量%を超える量の活性成分を含有する、圧縮DBNPA。

【請求項6】

請求項1～5の何れかに記載のDBNPAにおいて、殺生物剤として使用するための圧縮DBNPA。

【請求項7】

請求項1～6の何れかに記載のDBNPAにおいて、殺生物剤組成物中の活性成分として使用するための圧縮DBNPA。

【請求項8】

請求項1に記載のDBNPAにおいて、殺生物剤として使用するための、錠剤形態の圧縮DBNPA。

【請求項9】

請求項8に記載のDBNPAにおいて、殺生物剤組成物中の活性成分として使用するための、錠剤形態の圧縮DBNPA。

【請求項10】

請求項1に記載のDBNPAにおいて、少なくとも97重量%以上のDBNPAと、0～3重量%の水分及び／又は不活性成分とを含有する、圧縮DBNPA。

【請求項11】

請求項1に記載の圧縮DBNPAを製造するためのプロセスであって、粉末状DBNPAを、バインダ及び／又はフィラーの添加なしに前記圧縮DBNPAに転換するステップを含むプロセス。

【請求項12】

請求項11に記載のプロセスであって、粉末状DBNPAを錠剤DBNPAに転換するステップを含む、圧縮錠剤DBNPAを製造するためのプロセス。

【請求項13】

請求項11に記載のプロセスであって、粉末状DBNPAを顆粒状DBNPAに転換するステップを含む、圧縮顆粒状DBNPAを製造するためのプロセス。

【請求項14】

請求項11に記載のプロセスであって、DBNPAを少なくとも500kg/cm²の圧

力で圧縮して圧縮 D B N P A 製品を製造することを特徴とする、圧縮錠剤 D B N P A を製造するためのプロセス。

【請求項 15】

前記圧力が約 $1000 \sim 2000 \text{ kg/cm}^2$ である、請求項 14 に記載のプロセス。

【請求項 16】

殺生物剤組成物の調製における、顆粒及び／又は錠剤及び／又はブリケット及び／又はペレット形態の、バインダ及び／又はフィラーを有しない、圧縮 2, 2 - ジブromo - 3 - ニトリロプロピオンアミド (D B N P A) の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IL 01/00911

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C255/19 A01N37/34		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C A01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) WPI Data, EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ES 8 605 221 A (LABORATORIOS MIRET) 16 August 1986 (1986-08-16) claims; example	1,15,16
A	WO 98 25458 A (THE DOW CHEMICAL COMPANY) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application claims; examples	1,15
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 January 2002		Date of mailing of the international search report 24/01/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Zervas, B

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inte Application No
PCT/IL 01/00911

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES 8605221	A	16-08-1986	ES 549319 D0	16-03-1986
			ES 8605221 A1	16-08-1986
WO 9825458	A	18-06-1998	AU 5364398 A	03-07-1998
			WO 9825458 A1	18-06-1998

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW