

(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2019-531325

(P2019-531325A)

(43) 公表日 令和1年10月31日 (2019. 10. 31)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>AO 1 N 37/18</b> (2006. 01)	AO 1 N 37/18	Z 4 H 0 0 6
<b>AO 1 N 25/00</b> (2006. 01)	AO 1 N 25/00	4 H 0 1 1
<b>AO 1 N 25/08</b> (2006. 01)	AO 1 N 25/08	
<b>AO 1 P 3/00</b> (2006. 01)	AO 1 P 3/00	
<b>CO 7 C 233/13</b> (2006. 01)	CO 7 C 233/13	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2019-520975 (P2019-520975)	(71) 出願人	505018120
(86) (22) 出願日	平成29年10月10日 (2017. 10. 10)		オムヤ インターナショナル アーゲー
(85) 翻訳文提出日	令和1年6月6日 (2019. 6. 6)		スイス国、ツエー・ハー 4 6 6 5・オフトリンゲン、バスラーシュトラッセ・4 2
(86) 国際出願番号	PCT/EP2017/075743	(74) 代理人	110001173
(87) 国際公開番号	W02018/073040		特許業務法人川口国際特許事務所
(87) 国際公開日	平成30年4月26日 (2018. 4. 26)	(72) 発明者	ディアス・クイジャーノ、カロリーナ
(31) 優先権主張番号	16195182.7		スイス国、4 6 6 5・オフトリンゲン、バスラーシュトラッセ・4 2、オムヤ・インターナショナル・アーゲー 気付
(32) 優先日	平成28年10月21日 (2016. 10. 21)	(72) 発明者	シェンカー、ミヒエル
(33) 優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁 (EP)		スイス国、5 0 1 2・シェーネンベルト、エントフェルダースシュトラッセ・1 8
(31) 優先権主張番号	62/414, 041		
(32) 優先日	平成28年10月28日 (2016. 10. 28)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 過飽和水性系を調製するための表面反応炭酸カルシウムの使用

## (57) 【要約】

本発明は、活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体の使用であって、前記活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するために使用され、前記水系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応することを特徴とする、担持粒状担体の使用に関する。表面反応炭酸カルシウムは、 $\text{CO}_2$  及び1種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体で処理された炭酸カルシウムの反応生成物であり、 $\text{CO}_2$  は  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体処理によりその場で形成される、及び/又は外部供給源から供給される。

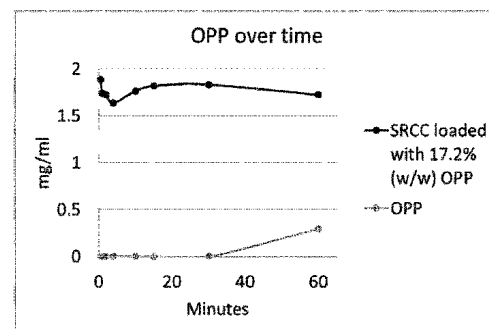


Fig. 3

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

20 及び 1 パールにおいて測定して 10 g / l 未満の水中溶解限界を有する活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体の使用であって、

前記担持粒状担体が、前記活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するために使用され、ここで、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、過飽和状態に対応することを特徴とする、使用。

## 【請求項 2】

前記表面反応炭酸カルシウムが、 $\text{CO}_2$  及び 1 種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体で処理された粉碎天然炭酸カルシウム (GNCC) 又は沈降炭酸カルシウム (PCC) の反応生成物であり、前記  $\text{CO}_2$  が前記  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体処理によりその場で形成される、及び / 又は外部供給源から供給されることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

10

## 【請求項 3】

前記 1 種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体が、強酸、中強酸、弱酸、若しくはそれらの酸性塩、又はそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 4】

前記表面反応炭酸カルシウムが、

(a) 天然又は沈降炭酸カルシウムの懸濁液を提供する工程、

(b) 20 において 0 以下の  $\text{pK}_a$  値を有するか、又は 20 において 0 ~ 2.5 の  $\text{pK}_a$  値を有する少なくとも 1 種の酸を工程 (a) の前記懸濁液に添加する工程、及び

20

(c) 工程 (b) の前、最中又は後に、工程 (a) の前記懸濁液を二酸化炭素で処理する工程

を含む方法によって得られることを特徴とする、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 5】

20 において 0 以下の  $\text{pK}_a$  値を有する前記酸が、硫酸、塩酸又はそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 4 に記載の使用。

## 【請求項 6】

20 において 0 ~ 2.5 の  $\text{pK}_a$  値を有する前記酸が、 $\text{H}_2\text{SO}_3$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、シュウ酸又はそれらの混合物から選択されることを特徴とする、請求項 4 に記載の使用。

30

## 【請求項 7】

前記表面反応炭酸カルシウムが、

(a) 粉碎天然炭酸カルシウム (GNCC) 又は沈降炭酸カルシウム (PCC) を提供する工程、

(b) 少なくとも 1 種の酸を提供する工程、

(c) 気体  $\text{CO}_2$  を提供する工程、及び

(d) 工程 (a) で提供された前記 GNCC 又は PCC と、工程 (b) で提供された少なくとも前記 1 種の酸と、工程 (c) で提供された前記気体  $\text{CO}_2$  とを接触させる工程を含み、

(i) 工程 (b) で提供された前記少なくとも 1 種の酸が、その最初の利用可能な水素のイオン化と関連して、20 において 2.5 超 7 以下の  $\text{pK}_a$  を有し、且つこの最初の利用可能な水素の損失により、水溶性カルシウム塩を形成することができる対応するアニオンが形成されること、及び

40

(ii) 工程 (b) で提供された少なくとも 1 種の水溶性酸と工程 (a) で提供された前記 GNCC 又は PCC とを接触させた後に、水素含有塩が、最初の利用可能な水素のイオン化と関連して、20 において 7 超の  $\text{pK}_a$  を有し、且つその塩アニオンが水不溶性カルシウム塩を形成することができる場合、少なくとも 1 種の水溶性塩がさらに提供されること

を特徴とする、方法によって得られることを特徴とする、請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の使用。

50

## 【請求項 8】

前記表面反応炭酸カルシウムが、

(i) 窒素及び BET 法を用いて測定して、ISO 9277: 2010 に従って窒素及び BET 法を用いて測定して、 $15 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 200 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、好ましくは  $27 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 180 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、より好ましくは  $30 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 160 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、さらにより好ましくは  $45 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 150 \text{ m}^2 / \text{g}$ 、最も好ましくは  $48 \text{ m}^2 / \text{g} \sim 140 \text{ m}^2 / \text{g}$  の比表面積；

(ii)  $1 \sim 75 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $2 \sim 50 \mu\text{m}$ 、より好ましくは  $3 \sim 40 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは  $4 \sim 30 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは  $5 \sim 15 \mu\text{m}$  の体積中位粒径  $d_{50}$  (vol)；

(iii)  $2 \sim 150 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $4 \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは  $6 \sim 80 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは  $8 \sim 60 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは  $10 \sim 30 \mu\text{m}$  の粒径  $d_{98}$  (vol)、及び / 又は

(iv) 水銀ポロシメトリー測定から計算して、 $0.1 \sim 2.3 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、より好ましくは  $0.2 \sim 2.0 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、特に好ましくは  $0.4 \sim 1.8 \text{ cm}^3 / \text{g}$ 、最も好ましくは  $0.6 \sim 1.6 \text{ cm}^3 / \text{g}$  の範囲内の粒子内圧入比細孔容積を有することを特徴とする、請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 9】

前記活性成分が、20 及び 1 パールにおいて測定して、 $5 \text{ g} / \text{l}$  未満、好ましくは  $1 \text{ g} / \text{l}$  未満、最も好ましくは  $0.1 \text{ g} / \text{l}$  未満の水中溶解限界を有することを特徴とする、請求項 1 ～ 8 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 10】

前記表面反応炭酸カルシウムが、前記活性成分の重量に対して乾燥重量基準で、100:1～1:10、好ましくは 50:1～1:2、最も好ましくは 20:1～1:1 の重量比で使用されることを特徴とする、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 11】

前記担持粒状担体が、水性系中の溶解活性成分の理論質量濃度が、同一条件下での前記活性成分の溶解限界よりも最大で 10 倍、好ましくは最大で 5 倍、最も好ましくは最大で 3 倍高くなるような量で使用されることを特徴とする、請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 12】

前記水性系中の溶解活性成分の前記質量濃度が、同一条件下での前記活性成分の溶解限界より少なくとも 1.1 倍、好ましくは少なくとも 1.5 倍、最も好ましくは少なくとも 2 倍高いことを特徴とする、請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 13】

前記水性系が、1.5～10、好ましくは 3～9、より好ましくは 4～8、最も好ましくは 6.5～7.5 の範囲の pH 値を有することを特徴とする、請求項 1 ～ 12 のいずれかに記載の使用。

## 【請求項 14】

活性成分が、医薬品、農薬及び肥料、殺生物剤、微量栄養素、抗真菌剤及び抗菌剤を含む抗微生物剤を含む農業化合物、並びにそれらの混合物から選択され、好ましくは、前記殺生物剤が、フェノール、ハロゲン化フェノール、ハロゲン含有化合物、ハロゲン放出化合物、イソチアゾリノン、アルデヒド含有化合物、アルデヒド放出化合物、ピグアナイド、スルホン、チオシアネート、ピリチオン、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質などの抗生物質、第四級アンモニウム塩、過酸化物、パークロレート、アミド、アミン、重金属、殺生物性酵素、殺生物性ポリペプチド、アゾール、カルバメート、グリホセート、スルホンアミド及びそれらの混合物からなる群から選択され、より好ましくは、前記活性成分が、L-カルボン、クロラムフェニコール、クルクミン、2-フェニルフェノール、バニリン及びそれらの混合物から選択され、最も好ましくは、前記活性化合物が、クロラムフェニコール又は 2-フェニルフェノールであることを特徴とする、請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の

10

20

30

40

50

使用。

【請求項 15】

水と、20 及び 1 パールにおいて測定して 10 g / l 未満の水中溶解限界を有する活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体とを接触させることにより得ることができる水性系であって、

前記水性系が、前記活性成分を溶解形態で含み、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応することを特徴とする、水性系。

【請求項 16】

活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するための方法であって、

(a) 表面反応炭酸カルシウムを提供する工程、

(b) 20 及び 1 パールにおいて測定して 10 g / l 未満の水中溶解限界を有する活性成分を提供する工程、

(c) 工程 (a) で提供された前記表面反応炭酸カルシウムに工程 (b) で提供された前記活性成分を担持させて、担持粒状担体を得る工程、

(d) 水を提供する工程、

(e) 工程 (c) で得られた前記担持粒状担体と工程 (d) で提供された前記水とを接触させる工程、及び

(f) 工程 (e) で接触させた前記担持粒状担体と前記水とを混合する工程、を含む方法において、

前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応することを特徴とする、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、溶解度が低い活性成分を溶解状態で含む過飽和水性系を調製するための、粒状担体としての表面反応炭酸カルシウムの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

活性成分は、大部分のヒト又は動物用の医薬品及び農薬の有効性を担う生物学的に活性な物質である。

【0003】

活性成分の有効性又は対応する製剤の有効性を高めるために大きな努力が払われてきた。新規な活性成分の合成とは別に、相乗的組成物の提供は、所与の活性成分の効力を増強するための別の方法を表し、これは、2 種以上のそのような物質の組み合わせが、これらの物質により引き起こされるそれらの個々の効果の合計を超える効果を生み出すことを意味している。それとは別に、2 種以上の活性成分の組み合わせは、例えば植物殺真菌剤の分野において、新たな耐性の予防を可能にし得る。

【0004】

しかしながら、活性成分又は対応する製剤の有効性は、多くの場合活性成分自体の生物学的利用能によって制限される。多くの場合、活性成分は水への溶解度が低く、したがってそれらが適用される条件下、例えばヒト又は動物の体内の生理学的条件下、又は農薬若しくは植物栄養素の場合のオープンフィールド条件下では標的系において利用可能性が低い。

【0005】

したがって、所定の系内及び所定の期間内に水難溶性活性成分の有効量を増加させるためには、オーダーメイド製剤の開発が大きな原則となる。これらの製剤の多くは有効性を延長するために徐放性プロフィールを提供するように設計されている。例えば、US 2012 / 0295790 A1 は、農薬活性成分及び適切な担体を含む徐放性マイクロカプセルを含む農薬組成物、並びに害虫が存在するか、又は存在すると予想される場所内で有効量のそのような農薬組成物を適用することを含む害虫の防除方法に関する。WO 20

10

20

30

40

50

10 / 037753A1は、徐放性活性剤担体を開示しており、前記担体は、表面反応した天然又は合成の炭酸カルシウム及び1種以上の活性薬剤を含む。

【0006】

WO2016/113289A1として公開された国際出願は、単独で又は銅源と組み合わせる前記担体に担持させた農業化合物、特に殺真菌剤のメタラキシル又はジメトモルフの有効性を増強するための、固体粒状担体としての表面反応炭酸カルシウム(SRCC)の使用に関する。さらに、WO2016/113289A1は、農業化合物の有効性を増強するための方法並びに対応する農業組成物の調製方法にも関する。

【0007】

いくつかの先行技術文献は、担体に担持された活性物質の有効性と使用する担体材料との間の関係の可能性に取り組んでいる。例えば、本質的に結晶性の活性物質の結晶化挙動及び溶解挙動における変化が提案され、それは次いで溶解速度の増加をもたらす得る。これに関連して、以下の刊行物を参照されたい：J. Forsgren et al., Adv. Healthcare Mater. 2013, 2, 1469-1476; D. Preisig et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014, 87, 548-558; D. Haid, "Functionalized Calcium Carbonate (FCC) as Drug Carrier", Master's Thesis, Spring 2013, University of Basel (Dept. of Pharm. Sciences)。

10

【0008】

しかしながら、所与の系における水難溶性活性成分、特に20及び1パールにおいて測定して10g/l未満の水中溶解限界を有する活性成分の有効量をさらに増加させることが望ましいと思われる。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献1】米国特許出願公開第2012/0295790号明細書

【特許文献2】国際公開第2010/037753号

【特許文献3】国際公開第2016/113289号

【非特許文献】

30

【0010】

【非特許文献1】J. Forsgren et al., Adv. Healthcare Mater. 2013, 2, 1469-1476

【非特許文献2】D. Preisig et al., Eur. J. Pharm. Biopharm. 2014, 87, 548-558

【非特許文献3】D. Haid, "Functionalized Calcium Carbonate (FCC) as Drug Carrier", Master's Thesis, Spring 2013, University of Basel (Dept. of Pharm. Sciences)

【発明の概要】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

この点において、本発明の目的の1つは、活性成分単独又は従来製の製剤中に存在する活性成分と比較して、有効量が増加した水難溶性活性成分を提供する製剤の提供にすることができる。

【0012】

さらなる目的の1つは、同一条件下で、単独で又は従来製の製剤として適用された同じ活性成分と比較してより高濃度の溶解水難溶性活性成分を提供する製剤の提供にすることができる。

【0013】

50

さらに別の目的は、活性成分を含有し、全体の性能に有意な影響を及ぼすことなく、より少ない頻度、及び／又はより低い全体投薬量で適用され得る製剤の提供に見ることができる。

【0014】

前述及び他の問題は、本明細書の独立請求項に定義された主題によって解決され得る。

【課題を解決するための手段】

【0015】

本明細書に開示される本発明の第1の態様は、20及び1パールにおいて測定して10g/l未満の水中溶解限界を有する活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体の使用であって、

担持粒状担体が、前記活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するために使用され、ここで、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、過飽和状態に対応することを特徴とする、使用に関する。

【0016】

本発明者らは、表面反応炭酸カルシウムに活性成分を担持させると、表面反応炭酸カルシウムを、水難溶性活性成分を含む過飽和水性系を調製するための粒状担体として使用できることを意外にも見いだした。水難溶性活性成分は、20及び1パールにおいて測定して10g/l未満の水中溶解限界を有し得る。表面反応炭酸カルシウムは、CO<sub>2</sub>及び1種以上のH<sub>3</sub>O<sup>+</sup>イオン供与体で処理された炭酸カルシウム（例えば、粉碎天然炭酸カルシウム又は沈降炭酸カルシウム）の反応生成物であり、CO<sub>2</sub>はH<sub>3</sub>O<sup>+</sup>イオン供与体処理によりその場で形成される、及び／又は外部供給源から供給される。したがって、水難溶性活性成分のための担体としての表面反応炭酸カルシウムの使用は、活性成分単独の使用又は従来の製剤における前記活性成分の使用と比較してより高い有効量の前記活性成分の提供を可能にする。具体的には、担体としての粒状表面反応炭酸カルシウムの本発明の使用は、水難溶性活性成分を溶解形態で含み、水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応する水性系の提供を可能にする。言い換えれば、本発明者らは驚くべきことに、平衡状態で存在するよりも高い濃度の活性成分を溶解状態で示す水性系を調製することができた。これは、活性成分の質量濃度が所与の条件下で前記活性成分の溶解限界を超えることを意味する。

【0017】

本発明の別の態様は、水と、20及び1パールにおいて測定して10g/l未満の水中溶解限界を有する活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体とを接触させることにより得ることができる水性系であって、

水性系が、前記活性成分を溶解形態で含み、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応することを特徴とする、水性系に関する。

【0018】

本発明のさらに別の態様は、活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するための方法であって、

(a) 表面反応炭酸カルシウムを提供する工程、

(b) 20及び1パールにおいて測定して10g/l未満の水中溶解限界を有する活性成分を提供する工程、

(c) 工程(a)で提供された表面反応炭酸カルシウムに工程(b)で提供された活性成分を担持させて、担持粒状担体を得る工程、

(d) 水を提供する工程、

(e) 工程(c)で得られた担持粒状担体と工程(d)で提供された水とを接触させる工程、及び

(f) 工程(e)で接触させた担持粒状担体と水とを混合する工程、を含む方法において、

前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応することを特徴とする、方法に関する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 1 9 】

本出願を通じて使用される以下の用語は、以下に述べる意味を有するものとする。

## 【 0 0 2 0 】

本発明による「表面反応炭酸カルシウム」は、 $\text{CO}_2$  及び 1 種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体で処理された粉碎天然炭酸カルシウム (G N C C) 又は沈降炭酸カルシウム (P C C) の反応生成物であり、 $\text{CO}_2$  は  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体処理によりその場で形成される、及び / 又は外部供給源から供給される。本発明の文脈における  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、ブレンステッド酸及び / 又は酸性塩である。

## 【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される「粉碎天然炭酸カルシウム」(G N C C) という用語は、湿式及び / 又は乾式粉碎工程、例えば、押しつぶし (c r u s h i n g) 及び / 又はすり碎き (g r i n d i n g) により処理され、任意選択的に、篩い分け (s c r e e n i n g) 及び / 又はサイクロン若しくは分級機による分別 (f r a c t i o n a t i o n) などのさらなる工程に供された、天然炭酸カルシウム含有鉱物 (例えば、チョーク、石灰石、大理石又はドロマイト) から得られる粒状材料を指す。

## 【 0 0 2 2 】

本発明の意味における「沈降炭酸カルシウム」(P C C) は、一般に、水性環境において二酸化炭素と水酸化カルシウム (水和石灰) との反応後の沈降によって、又は水中におけるカルシウム源及び炭酸塩源の沈降によって得られる合成材料である。さらに、沈降炭酸カルシウムは、カルシウム塩及び炭酸塩、例えば塩化カルシウム及び炭酸ナトリウムを水性環境中で導入した生成物でもあり得る。P C C は、バテライト、カルサイト又はアラゴナイト結晶形態を有することができる。P C C は、例えば、E P 2 4 4 7 2 1 3 A 1、E P 2 5 2 4 8 9 8 A 1、E P 2 3 7 1 7 6 6 A 1、E P 2 8 4 0 0 6 5 A 1、又は W O 2 0 1 3 / 1 4 2 4 7 3 A 1 に記載されている。

## 【 0 0 2 3 】

本明細書で使用される「過飽和」という用語は、少なくとも 1 種の溶媒 (例えば水) 及び少なくとも 1 種の溶質 (例えば溶解活性成分) を含み、前記溶質が、平衡状態で存在するより高い質量濃度を溶解状態で示す溶液又は系の物理的状态を指す。

## 【 0 0 2 4 】

本明細書で使用される、特定の溶質の「溶解限界」は、所与の溶媒 (例えば水) の所与の条件下、好ましくは 2 0 及び 1 パールにおける飽和した溶液又は系内の溶解状態にある前記溶質の質量濃度である。水中溶解限界について言及する場合、脱イオン水が好ましいと思われる。

## 【 0 0 2 5 】

本出願の意味における「飽和溶液」又は「飽和系」は、特定の溶質を、同一の条件下 (溶媒、温度、圧力など) で未溶解の溶質と平衡状態にあるものと同じ濃度で溶解状態で有すると理解される。

## 【 0 0 2 6 】

本明細書で言及される「溶液」は、特定の溶媒と特定の溶質との単相混合物、例えば活性成分と水との単相混合物であると理解される。したがって、本明細書で使用される「溶解した」という用語は、溶液中の溶質の物理的状态を指す。

## 【 0 0 2 7 】

「水不溶性」材料 (例えば、水不溶性カルシウム塩) は、1 0 0 g の前記材料を 1 0 0 g の脱イオン水と混合し、0 . 2  $\mu\text{m}$  の孔径を有するフィルターで 2 0 において大気圧下で濾過して、濾液を回収した場合、1 0 0 g の前記濾液を周囲圧力で 9 5 ~ 1 0 0 において蒸発させた後に 1 g 以下の回収固体材料を提供する材料として定義される。

## 【 0 0 2 8 】

本出願の意味における用語「粒状」は、複数の粒子からなる材料を指す。前記複数の粒子は、例えば、その粒度分布 ( $d_{98}$ 、 $d_{50}$  など) によって定義することができる。

## 【 0 0 2 9 】

10

20

30

40

50

本明細書における表面反応炭酸カルシウムの「粒度」は、体積基準の粒度分布  $d_x$  (vol) として記載される。そこでは、値  $d_x$  (vol) は、粒子の  $x$  体積%が  $d_x$  (vol) より小さい直径を有する直径を表す。これは、例えば、 $d_{20}$  (vol) 値が、全粒子の 20 体積%がその粒度よりも小さい粒度であることを意味する。したがって、 $d_{50}$  (vol) 値は体積中位粒度であり、すなわち全粒子の 50 体積%がその粒度より小さく、 $d_{98}$  (vol) 値 (体積トップカットと呼ばれる) は全粒子の 98 体積%がその粒度より小さい粒度である。

【0030】

本明細書における表面反応炭酸カルシウム以外の粒状材料の「粒度」は、その粒度の分布  $d_x$  (wt) によって表される。そこでは、値  $d_x$  (wt) は、粒子の  $x$  重量%が  $d_x$  (wt) より小さい直径を有する直径を表す。これは、例えば、 $d_{20}$  (wt) 値が、全粒子の 20 重量%がその粒度よりも小さい粒度であることを意味する。したがって、 $d_{50}$  (wt) 値は重量中位粒度であり、すなわち全粒子の 50 重量%がその粒度より小さく、 $d_{98}$  (wt) 値 (重量トップカットと呼ばれる) は全粒子の 98 重量%がその粒度より小さい粒度である。

10

【0031】

本出願の意味における「活性成分」は、標的生物 (例えば、人体、動物体又は植物) に適用されたときに特異的な生物学的活性を引き起こす化合物であると理解される。したがって、本明細書で使用される活性成分という用語は、活性形態及び不活性前駆体 (プロドラッグ) の両方を含む。

20

【0032】

本明細書を通して、表面反応炭酸カルシウム又は他の材料の「比表面積」 ( $m^2/g$ ) は、BET 法 (吸着ガスとして窒素を使用) を使用して決定される。

【0033】

本発明の目的のために、「多孔度」又は「細孔容積」は、粒子内圧入比細孔容積を指す。

【0034】

本発明の文脈において、「細孔」という用語は、粒子間及び/又は粒子内に見いだされる、すなわち粉末などにおいて粒子が最も近接した接触の下で密に詰まるときに粒子によって形成される空間 (粒子間細孔)、又は多孔質粒子内のコンパクト空間及び/若しくは空隙 (粒子内細孔) を表すものとして理解されるべきであり、それは液体によって飽和したときに加圧下で液体の通過を可能にし、及び/又は表面湿潤液体の吸収を支援する。

30

【0035】

本発明の意味における「懸濁液」又は「スラリー」は、液体媒体、例えば水、及び任意選択的にさらなる添加剤中に少なくとも 1 つの不溶性固体を含む混合物を指し、通常は大量の固体を含み、したがってそれが形成される液体媒体よりも粘性が高く (より高粘度)、より高い密度を有し得る。

【0036】

本発明による「固体」という用語は、298.15 K (25 ) の温度及び正確に 1 バールの絶対圧力を指す標準周囲温度及び圧力 (SATP) 下で固体である材料を指す。固体は、粉末、錠剤、顆粒剤、フレークなどの形態であり得る。

40

【0037】

本出願の意味における「担体」は、第二の物質を標的環境に輸送する目的で、第二の物質 (例えば、水難溶性の活性成分) を担持することができる物質として理解されるべきである。

【0038】

他に特定されない限り、用語「乾燥」は、得られた「乾燥」材料が 120 において一定重量に達し、質量 (サンプルサイズ 5 g) が 30 秒間にわたって 1 mg を超えて変化しないように、乾燥される材料から水が除去される方法を指す。

【0039】

50



単数名詞に言及する際に、不定冠詞又は定冠詞、例えば「1つの(a)」、「1つの(an)」又は「この(the)」が使用される場合、特に明記されていない限り、その名詞の複数形も含まれる。

【0040】

「含む(comprising)」という用語が本明細書及び特許請求の範囲で使用される場合、他の要素を排除するものではない。本発明の目的のために、用語「からなる(consisting of)」は、用語「含む(comprising)」の好ましい実施形態であると考えられる。これ以降、ある群が少なくとも一定数の実施形態を含むと定義される場合、これは、好ましくはこれらの実施形態のみからなる群を開示すると理解されるべきである。

10

【0041】

「得ることができる(obtainable)」又は「定義することができる(definable)」及び「得られる(obtained)」又は「定義される(defined)」のような用語は、互換的に用いられる。これは、例えば、文脈が他のことを明確に指示しない限り、「得られる」という用語は、例えば、実施形態が、例えば、「得られる」という用語に続く一連の工程によって得なければならないことを示す意味のものではないが、そのような限定された理解は、好ましい実施形態として「得られる」又は「定義される」という用語に常に含まれる。

【0042】

「含む(including)」又は「有する(having)」という用語が使用されるときはいつでも、これらの用語は上記で定義した「含む」と同等であることを意味する。

20

【0043】

粒状担体の本発明による使用の有利な実施形態は、対応する従属請求項に定義されている。

【0044】

一実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、 $\text{CO}_2$  及び1種以上の $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体で処理された粉碎天然炭酸カルシウム(GNCC)又は沈降炭酸カルシウム(PCC)の反応生成物であり、 $\text{CO}_2$  は $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体処理によりその場で形成される、及び/又は外部供給源から供給される。

30

【0045】

別の実施形態では、1種以上の $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、強酸、中強酸、弱酸、若しくはそれらの酸性塩、又はそれらの混合物から選択される。

【0046】

本発明のさらに別の実施形態によれば、表面反応炭酸カルシウムは以下の工程を含む方法によって得られる：

- (a) 天然又は沈降炭酸カルシウムの懸濁液を提供する工程、
- (b) 20 において0以下の $\text{pK}_a$  値を有するか、又は20 において0~2.5の $\text{pK}_a$  値を有する少なくとも1種の酸を工程(a)の懸濁液に添加する工程、及び
- (c) 工程(b)の前、最中又は後に、工程(a)の懸濁液を二酸化炭素で処理する工程。

40

【0047】

さらなる実施形態では、20 において0以下の $\text{pK}_a$  値を有する前記酸は、硫酸、塩酸又はそれらの混合物から選択される。

【0048】

さらに別の実施形態では、20 において0~2.5の $\text{pK}_a$  値を有する前記酸は、 $\text{H}_2\text{SO}_3$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、シュウ酸又はそれらの混合物から選択される。

【0049】

本発明のさらに別の実施形態によれば、表面反応炭酸カルシウムは、

- (a) 粉碎天然炭酸カルシウム(GNCC)又は沈降炭酸カルシウム(PCC)を提供

50

する工程、

(b) 少なくとも1種の酸を提供する工程、

(c) 気体 $\text{CO}_2$ を提供する工程、及び

(d) 工程(a)で提供された前記GNCC又はPCCと、工程(b)で提供された少なくとも1種の酸と、工程(c)で提供された気体 $\text{CO}_2$ とを接触させる工程を含み、

(i) 工程(b)で提供された少なくとも1種の酸が、その最初の利用可能な水素のイオン化と関連して、20において2.5超7以下の $\text{pK}_a$ を有し、且つこの最初の利用可能な水素の損失により、水溶性カルシウム塩を形成することができる対応するアニオンが形成されること、及び

(ii) 工程(b)で提供された少なくとも1種の水溶性酸と工程(a)で提供されたGNCC又はPCCとを接触させた後に、水素含有塩が、最初の利用可能な水素のイオン化と関連して、20において7超の $\text{pK}_a$ を有し、且つその塩アニオンが水不溶性カルシウム塩を形成することができる場合、少なくとも1種の水溶性塩がさらに提供されること

を特徴とする、

方法によって得られる。

【0050】

本発明のさらに別の実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは：

(i) 窒素及びBET法を用いて測定して、 $\text{ISO 9277:2010}$ に従って窒素及びBET法を用いて測定して、 $15\text{ m}^2/\text{g} \sim 200\text{ m}^2/\text{g}$ 、好ましくは $27\text{ m}^2/\text{g} \sim 180\text{ m}^2/\text{g}$ 、より好ましくは $30\text{ m}^2/\text{g} \sim 160\text{ m}^2/\text{g}$ 、さらにより好ましくは $45\text{ m}^2/\text{g} \sim 150\text{ m}^2/\text{g}$ 、最も好ましくは $48\text{ m}^2/\text{g} \sim 140\text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積；

(ii)  $1 \sim 75\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $2 \sim 50\text{ }\mu\text{m}$ 、より好ましくは $3 \sim 40\text{ }\mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $4 \sim 30\text{ }\mu\text{m}$ 、最も好ましくは $5 \sim 15\text{ }\mu\text{m}$ の体積中位粒径 $d_{50}(\text{vol})$ ；

(iii)  $2 \sim 150\text{ }\mu\text{m}$ 、好ましくは $4 \sim 100\text{ }\mu\text{m}$ 、より好ましくは $6 \sim 80\text{ }\mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $8 \sim 60\text{ }\mu\text{m}$ 、最も好ましくは $10 \sim 30\text{ }\mu\text{m}$ の粒径 $d_{98}(\text{vol})$ 、及び/又は

(iv) 水銀ポロシメトリー測定から計算して、 $0.1 \sim 2.3\text{ cm}^3/\text{g}$ 、より好ましくは $0.2 \sim 2.0\text{ cm}^3/\text{g}$ 、特に好ましくは $0.4 \sim 1.8\text{ cm}^3/\text{g}$ 、最も好ましくは $0.6 \sim 1.6\text{ cm}^3/\text{g}$ の範囲内の粒子内圧入比細孔容積；

を有する。

【0051】

別の実施形態では、活性成分は、20及び1パールにおいて測定して、 $5\text{ g/l}$ 未満、好ましくは $1\text{ g/l}$ 未満、最も好ましくは $0.1\text{ g/l}$ 未満の水中溶解限界を有する。

【0052】

さらに別の実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、活性成分の重量に対して乾燥重量で、 $100:1 \sim 1:10$ 、好ましくは $50:1 \sim 1:2$ 、最も好ましくは $20:1 \sim 1:1$ の重量比で使用される。

【0053】

本発明のさらに別の実施形態では、担持粒状担体は、水性系中の溶解活性成分の理論質量濃度が、同一条件下での前記活性成分の溶解限界よりも最大で10倍、好ましくは最大で5倍、最も好ましくは最大で3倍高くなるような量で使用される。

【0054】

別の実施形態によれば、水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、同一条件下での前記活性成分の溶解限界より少なくとも1.1倍、好ましくは少なくとも1.5倍、最も好ましくは少なくとも2倍高い。

【0055】

さらに別の実施形態によれば、水性系は $1.5 \sim 10$ 、好ましくは $3 \sim 9$ 、より好まし

10

20

30

40

50

くは 4 ~ 8、最も好ましくは 6 . 5 ~ 7 . 5 の範囲の pH 値を有する。

【 0 0 5 6 】

さらに別の実施形態では、活性成分は、医薬品、農薬及び肥料、殺生物剤、微量栄養素、抗真菌剤及び抗菌剤を含む抗微生物剤を含む農業化合物、並びにそれらの混合物から選択され、好ましくは、殺生物剤は、フェノール、ハロゲン化フェノール、ハロゲン含有化合物、ハロゲン放出化合物、イソチアゾリノン、アルデヒド含有化合物、アルデヒド放出化合物、ピグアナイド、スルホン、チオシアネート、ピリチオン、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質などの抗生物質、第四級アンモニウム塩、過酸化物、パークロレート、アミド、アミン、重金属、殺生物性酵素、殺生物性ポリペプチド、アゾール、カルバメート、グリホセート、スルホンアミド及びそれらの混合物からなる群から選択され、より好ましくは、活性成分は、L-カルボン、クロラムフェニコール、クルクミン、2-フェニルフェノール、バニリン及びそれらの混合物から選択され、最も好ましくは、活性化合物はクロラムフェニコール又は 2-フェニルフェノールである。

10

【 0 0 5 7 】

以下において、担持粒状担体の本発明の使用の好ましい実施形態をさらに詳細に論じる。これらの詳細及び実施形態はまた、本発明の水性系並びに前記水性系を調製するための本発明の方法にも適用されることを理解されたい。

【 0 0 5 8 】

< ( A ) 表面反応炭酸カルシウム >

本発明で使用される粒状担体は表面反応炭酸カルシウムである。表面反応炭酸カルシウムは、官能化炭酸カルシウム ( F C C ) と呼ばれる。

20

【 0 0 5 9 】

表面反応炭酸カルシウムは、一種類又は多種類の表面反応炭酸カルシウムの混合物であり得ることが理解されよう。本発明の一実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、1種類の表面反応炭酸カルシウムを含み、好ましくはそれからなる。あるいは、表面反応炭酸カルシウムは、2種類以上の表面反応炭酸カルシウムを含み、好ましくはそれらからなる。例えば、表面反応炭酸カルシウムは、2種類又は3種類の表面反応炭酸カルシウムを含み、好ましくはそれらからなる。好ましくは、表面反応炭酸カルシウムは、1種類の表面反応炭酸カルシウムを含み、より好ましくはそれからなる。

30

【 0 0 6 0 】

表面反応炭酸カルシウムは、 $\text{CO}_2$  及び 1 種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体で処理された粉碎天然炭酸カルシウム ( G N C C ) 又は沈降炭酸カルシウム ( P C C ) の反応生成物であり、 $\text{CO}_2$  は、 $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体処理によりその場で形成される、及び / 又は外部供給源から供給される。粉碎天然炭酸カルシウム又は沈降炭酸カルシウムと  $\text{CO}_2$  及び 1 種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体との反応により、表面反応炭酸カルシウムは、G N C C 又は P C C 及び少なくとも 1 種の水不溶性カルシウム塩を含み得る。

【 0 0 6 1 】

好ましい実施形態では、前記表面反応炭酸カルシウムは、G N C C 又は P C C と、前記 G N C C 又は P C C の表面の少なくとも一部上に存在する少なくとも 1 種の水不溶性カルシウム塩とを含む。

40

【 0 0 6 2 】

本発明の文脈における  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、ブレンステッド酸及び / 又は酸性塩である。

【 0 0 6 3 】

本発明の好ましい実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、以下の工程を含む方法によって得られる：

( a ) 粉碎天然炭酸カルシウム ( G N C C ) 又は沈降炭酸カルシウム ( P C C ) の懸濁液を提供する工程、

( b ) 20 において 0 以下の  $\text{pK}_a$  値を有するか、又は 20 において 0 ~ 2 . 5 の  $\text{pK}_a$  値を有する少なくとも 1 種の酸を工程 ( a ) で提供された懸濁液に添加する工程、

50

及び

(c) 工程 (b) の前、最中又は後に、工程 (a) で提供された懸濁液を  $\text{CO}_2$  で処理する工程。

【0064】

別の実施形態によれば、表面反応炭酸カルシウムは、

(a) 粉碎天然炭酸カルシウム (GNCC) 又は沈降炭酸カルシウム (PCC) を提供する工程、

(b) 少なくとも1種の水溶性の酸を提供する工程、

(c) 気体  $\text{CO}_2$  を提供する工程、及び

(d) 工程 (a) で提供された前記 GNCC 又は PCC と、工程 (b) で提供された少なくとも1種の酸と、工程 (c) で提供された気体  $\text{CO}_2$  とを接触させる工程を含み、

(i) 工程 (b) で提供された少なくとも1種の酸が、その最初の利用可能な水素のイオン化と関連して、20 において2.5超7以下の  $\text{pK}_a$  を有し、対応するアニオンが、水溶性カルシウム塩を形成することができるこの最初の利用可能な水素の損失により形成される、及び

(ii) 工程 (b) で提供された少なくとも1種の水溶性酸と工程 (a) で提供された GNCC 又は PCC とを接触させた後に、水素含有塩が、最初の利用可能な水素のイオン化と関連して、20 において7超の  $\text{pK}_a$  を有し、その塩アニオンが水不溶性カルシウム塩を形成することができる場合、少なくとも1種の水溶性塩がさらに提供される、ことを特徴とする方法によって得られる。

【0065】

炭酸カルシウム、例えば粉碎天然炭酸カルシウム (GNCC) の供給源は、好ましくは、大理石、チョーク、石灰石及びそれらの混合物を含む群から選択される炭酸カルシウム含有鉱物から選択される。天然炭酸カルシウムは、炭酸マグネシウム、アルミノケイ酸塩などのさらなる天然成分を含んでもよい。一実施形態によれば、GNCC などの天然炭酸カルシウムは、炭酸カルシウムのアラゴナイト、バテライト若しくはカルサイト鉱物結晶形又はそれらの混合物を含む。

【0066】

一般に、粉碎天然炭酸カルシウムの粉碎は、乾式又は湿式粉碎法で行うことができ、任意の従来の粉碎装置を用いて、例えば、粉碎が主に二次体との衝突から生じるような条件下で、すなわち、ボールミル、ロッドミル、振動ミル、ロールクラッシャー、遠心衝撃式ミル、縦型ピーズミル、アトリションミル、ピンミル、ハンマーミル、パルペライザー、シュレッダー、クランパー、ナイフカッター、又は当業者に公知の他のそのような機器の1つ以上において実施することができる。粉碎天然炭酸カルシウムが湿式粉碎炭酸カルシウムを含む場合、粉碎工程は、自己粉碎が生じるような条件下で、及び/又は水平ボールミル粉碎によって、及び/又は当業者に公知の他のこのような方法によって行うことができる。このようにして得られた湿式処理粉碎天然炭酸カルシウムを洗浄し、周知の方法によって、例えば凝集、濾過又は強制蒸発によって乾燥前に脱水することができる。乾燥の後続の工程 (必要であれば) は、噴霧乾燥のような単一の工程で、又は少なくとも2つの工程で行うことができる。このような鉱物材料を、不純物を除去するための選鉱工程 (浮選、漂白又は磁気分離工程など) に供することも一般的である。

【0067】

本明細書に上記で既に示したように、本発明の意味における沈降炭酸カルシウム (PCC) は、一般に、水性環境中での  $\text{CO}_2$  と水酸化カルシウムとの反応後の沈降によって、又はカルシウムイオンと炭酸イオン、例えば  $\text{CaCl}_2$  及び  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  の溶液からの沈降によって得られる合成材料である。PCC を製造するさらなる可能な方法は、石灰ソーダ法、又は PCC がアンモニア製造の副生成物であるソルベー法である。沈降炭酸カルシウムは、3つの主要な結晶形：カルサイト、アラゴナイト及びバテライトで存在し、これらの結晶形のそれぞれに多くの異なる多形 (晶癖) が存在する。カルサイトは、偏三角面体 (S-PCC)、菱面体晶 (R-PCC)、六角柱状晶、ピナコイド、コロイド結晶 (

C - P C C )、立方晶及び柱状晶 ( P - P C C ) などの典型的な晶癖を有する三方晶構造を有する。アラゴナイトは、双晶六角柱状結晶の典型的な晶癖、並びに薄い細長い角柱状、湾曲したブレード状、鋭いピラミッド状、のみ状の結晶、分枝樹及びサンゴ又は紐状の形態の多様な取り合わせを有する斜方晶系構造である。パテライトは六方晶系に属する。得られた水性 P C C スラリーは、機械的に脱水し、乾燥することができる。

【 0 0 6 8 】

本発明の一実施形態によれば、沈降炭酸カルシウムは、炭酸カルシウムのアラゴナイト、パテライト若しくはカルサイト鉱物結晶形又はそれらの混合物を含む。

【 0 0 6 9 】

沈降炭酸カルシウムは、天然炭酸カルシウムを粉砕するために使用されるのと同じ手段によって、上述のように、 $\text{CO}_2$  及び少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体で処理する前に粉砕することができる。

【 0 0 7 0 】

本発明の一実施形態によれば、天然又は沈降炭酸カルシウムは、 $0.05 \sim 10.0 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $0.2 \sim 5.0 \mu\text{m}$ 、より好ましくは  $0.4 \sim 3.0 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは  $0.6 \sim 1.2 \mu\text{m}$ 、特に  $0.7 \mu\text{m}$  の重量中位粒度  $d_{50}(\text{wt})$  を有する粒子の形態である。本発明のさらなる実施形態によれば、天然又は沈降炭酸カルシウムは、 $0.15 \sim 55 \mu\text{m}$ 、好ましくは  $1 \sim 40 \mu\text{m}$ 、より好ましくは  $2 \sim 25 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは  $3 \sim 15 \mu\text{m}$ 、特に  $4 \mu\text{m}$  のトップカット粒度  $d_{98}(\text{wt})$  を有する粒子の形態である。

【 0 0 7 1 】

天然又は沈降炭酸カルシウムは、乾燥状態で使用すること、水中に懸濁させることもできる。好ましくは、対応する水性スラリーは、前記スラリーの総重量に基づいて、 $1 \sim 90$  重量%、より好ましくは  $3 \sim 60$  重量%、さらにより好ましくは  $5 \sim 40$  重量%、最も好ましくは  $10 \sim 25$  重量%の範囲内の天然又は沈降炭酸カルシウム含有量を有する。

【 0 0 7 2 】

表面反応炭酸カルシウムの調製に使用される 1 種以上の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、調製条件下で  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオンを生成する任意の強酸、中強酸若しくは弱酸、又はそれらの混合物であり得る。本発明によれば、少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、調製条件下で  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオンを生成する酸性塩であってもよい。

【 0 0 7 3 】

一実施形態によれば、少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、 $20$  において  $0$  以下の  $\text{pK}_a$  を有する強酸である。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態によれば、少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、 $20$  において  $0 \sim 2.5$  の  $\text{pK}_a$  値を有する中強酸である。 $20$  における  $\text{pK}_a$  が  $0$  以下である場合、酸は好ましくは硫酸、塩酸、又はそれらの混合物から選択される。 $20$  における  $\text{pK}_a$  が  $0 \sim 2.5$  である場合、 $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、好ましくは、 $\text{H}_2\text{SO}_3$ 、 $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、シュウ酸、又はそれらの混合物から選択される。少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体はまた、酸性塩、例えば  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$  若しくは  $\text{K}^+$  などの対応するカチオンによって少なくとも部分的に中和されている  $\text{HSO}_4^-$  若しくは  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 、又は  $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  若しくは  $\text{Ca}^{2+}$  などの対応するカチオンによって少なくとも部分的に中和されている  $\text{HPO}_4^{2-}$  である。少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、1 種以上の酸と 1 種以上の酸性塩との混合物であってもよい。

【 0 0 7 5 】

さらに別の実施形態によれば、少なくとも 1 種の  $\text{H}_3\text{O}^+$  イオン供与体は、最初の利用可能な水素のイオン化に関連して  $20$  において測定したときに  $2.5$  超  $7$  以下の  $\text{pK}_a$  値を有し、水溶性カルシウム塩を形成することができる対応するアニオンを有する弱酸である。続いて、水素含有塩が最初の利用可能な水素のイオン化に関連して、 $20$  において測定した場合に  $7$  超の  $\text{pK}_a$  を有し、その塩アニオンが水不溶性カルシウム塩を形成す

ることができる場合、少なくとも1種の水溶性塩がさらに提供される。より好ましい実施形態によれば、弱酸は20において2.5超～5の $pK_a$ 値を有し、より好ましくは弱酸は酢酸、ギ酸、プロパン酸及びそれらの混合物からなる群から選択される。前記水溶性塩の例示的カチオンは、カリウム、ナトリウム、リチウム及びそれらの混合物からなる群から選択される。より好ましい実施形態では、前記カチオンはナトリウム又はカリウムである。前記水溶性塩の例示的アニオンは、ホスフェート、ジハイドロゲンホスフェート、モノハイドロゲンホスフェート、オキザレート、シリケート、それらの混合物及びそれらの水和物からなる群から選択される。より好ましい実施形態では、前記アニオンは、ホスフェート、ジハイドロゲンホスフェート、モノハイドロゲンホスフェート、それらの混合物及びそれらの水和物からなる群から選択される。最も好ましい実施形態では、前記アニオンは、ジハイドロゲンホスフェート、モノハイドロゲンホスフェート、それらの混合物及びそれらの水和物からなる群から選択される。水溶性塩の添加は、滴下又は一工程で行うことができる。滴下添加の場合、この添加は、10分以内に行われることが好ましい。前記塩を一工程で添加することがより好ましい。

10

20

30

40

50

#### 【0076】

本発明の一実施形態によれば、少なくとも1種の $H_3O^+$ イオン供与体は、塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、クエン酸、シュウ酸、酢酸、ギ酸及びそれらの混合物からなる群から選択される。好ましくは、少なくとも1種の $H_3O^+$ イオン供与体は、塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、シュウ酸、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 又は $K^+$ などの対応するカチオンによって少なくとも部分的に中和されている $H_2PO_4^-$ 、 $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Mg^{2+}$ 又は $Ca^{2+}$ などの対応するカチオンによって少なくとも部分的に中和されている $HPO_4^{2-}$ 及びそれらの混合物からなる群から選択され、より好ましくは少なくとも1種の酸は、塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、シュウ酸、又はそれらの混合物からなる群から選択される。特に好ましい $H_3O^+$ イオン供与体はリン酸である。

#### 【0077】

1種以上の $H_3O^+$ イオン供与体は、濃縮溶液又はより希釈された溶液として懸濁液に添加することができる。好ましくは、 $H_3O^+$ イオン供与体対天然又は沈降炭酸カルシウムのモル比は、0.01～4、より好ましくは0.02～2、さらにより好ましくは0.05～1、最も好ましくは0.1～0.58である。

#### 【0078】

別の好ましい実施形態では、少なくとも1種の $H_3O^+$ イオン供与体は、塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、クエン酸、シュウ酸、酢酸、ギ酸及びそれらの混合物からなる群から選択され、 $H_3O^+$ イオン供与体対天然又は沈降炭酸カルシウムのモル比は、0.01～4、より好ましくは0.02～2、さらにより好ましくは0.05～1、最も好ましくは0.1～0.58である。

#### 【0079】

特に好ましい実施形態では、少なくとも1種の $H_3O^+$ イオン供与体はリン酸とクエン酸との混合物であり、より好ましくは $H_3O^+$ イオン供与体対天然又は沈降炭酸カルシウムのモル比は0.01～4、より好ましくは0.02～2、さらにより好ましくは0.05～1、最も好ましくは0.1～0.58である。

#### 【0080】

上記で既に示したように、少なくとも1種の $H_3O^+$ イオン供与体及び $CO_2$ による $GNCC$ 又は $PCCC$ の処理は、少なくとも1種の水不溶性カルシウム塩の形成をもたらし得る。したがって、表面反応炭酸カルシウムは、 $GNCC$ 又は $PCCC$ 及び炭酸カルシウム以外の少なくとも1種の水不溶性カルシウム塩を含み得る。一実施形態では、前記少なくとも1種の水不溶性カルシウム塩は、前記 $GNCC$ 又は $PCCC$ の表面の少なくとも一部に存在する。

#### 【0081】

$H_3O^+$ イオン供与体としてのリン酸、 $H_2PO_4^-$ 又は $HPO_4^{2-}$ の使用は、ヒドロキシルアパタイトの形成をもたらし得る。したがって、好ましい実施形態では、少なく

とも 1 種の水不溶性カルシウム塩は、ヒドロキシルアパタイトである。

【0082】

表面反応炭酸カルシウム中に存在する少なくとも 1 種の水不溶性カルシウム塩の量は、リートベルト法を用いて、GNCC 又は PCC 中に存在するカルサイト、アラゴナイト及び / 又はパテライトの量に対する XRD によって定量することができる。

【0083】

より好ましい実施形態では、少なくとも 1 種の水不溶性カルシウム塩はヒドロキシルアパタイトであり、表面反応炭酸カルシウムは、ヒドロキシルアパタイト対カルサイト、アラゴナイト及び / 又はパテライト、好ましくは対カルサイトの比を、重量で 1 : 99 ~ 99 : 1 の範囲で提供する。さらにより好ましくは、表面反応炭酸カルシウムは、ヒドロキシルアパタイト対カルサイト、アラゴナイト及び / 又はパテライト、好ましくは対カルサイトの比を、重量で 1 : 9 ~ 9 : 1、好ましくは 1 : 7 ~ 8 : 1、より好ましくは 1 : 5 ~ 7 : 1、最も好ましくは 1 : 4 ~ 7 : 1 の範囲で提供する。

10

【0084】

同様に、他の  $H_3O^+$  イオン供与体の使用は、表面反応炭酸カルシウムの表面の少なくとも一部に、炭酸カルシウム以外の対応する水不溶性カルシウム塩の形成をもたらし得る。したがって、一実施形態では、少なくとも 1 種の水不溶性カルシウム塩は、リン酸オクタカルシウム、ヒドロキシルアパタイト、クロルアパタイト、フルオロアパタイト、炭酸アパタイト及びそれらの混合物からなる群から選択され、表面反応炭酸カルシウムは、少なくとも 1 種の水不溶性カルシウム塩対カルサイト、アラゴナイト及び / 又はパテライト、好ましくは対カルサイトの比を、重量で 1 : 99 ~ 99 : 1、好ましくは 1 : 9 ~ 9 : 1、より好ましくは 1 : 7 ~ 8 : 1、さらにより好ましくは 1 : 5 ~ 7 : 1、最も好ましくは 1 : 4 ~ 7 : 1 の範囲で示す。

20

【0085】

代替として、天然又は沈降炭酸カルシウムが懸濁される前に、 $H_3O^+$  イオン供与体を水に添加することも可能である。

【0086】

次の工程では、天然又は沈降炭酸カルシウムを  $CO_2$  で処理する。天然又は沈降炭酸カルシウムの  $H_3O^+$  イオン供与体処理に硫酸又は塩酸などの強酸を使用すると、 $CO_2$  が自動的に形成される。代替的又は追加的に、 $CO_2$  は外部供給源から供給することができる。

30

【0087】

$H_3O^+$  イオン供与体処理及び  $CO_2$  による処理は、強酸又は中強酸を使用した場合、同時に行うことができる。最初に  $H_3O^+$  イオン供与体処理を行うことも可能であり、例えば、20 において 0 ~ 2.5 の範囲の  $pK_a$  を有する中強酸を用いるとその場で  $CO_2$  が形成され、したがって、 $CO_2$  処理は、 $H_3O^+$  イオン供与体処理と同時に自動的に行われ、次いで外部供給源から供給される  $CO_2$  によりさらなる処理を行うことができる。

【0088】

好ましくは、懸濁液中の気体  $CO_2$  の濃度は、体積比で、(懸濁液の体積) : (気体  $CO_2$  の体積) が 1 : 0.05 ~ 1 : 20、さらにより好ましくは 1 : 0.05 ~ 1 : 5 であるようなものである。

40

【0089】

好ましい実施形態では、 $H_3O^+$  イオン供与体処理工程及び / 又は  $CO_2$  処理工程は、少なくとも 1 回、より好ましくは数回繰り返される。一実施形態によれば、少なくとも 1 種の  $H_3O^+$  イオン供与体は、少なくとも約 5 分、好ましくは少なくとも約 10 分、典型的には約 10 ~ 約 20 分、より好ましくは約 30 分、さらにより好ましくは約 45 分、時には約 1 時間以上の期間にわたって添加される。

【0090】

$H_3O^+$  イオン供与体処理及び  $CO_2$  処理の後、20 において測定した水性懸濁液の

50

pHは、自然に6.0超、好ましくは6.5超、より好ましくは7.0超、さらにより好ましくは7.5超の値に達し、それにより、6.0超、好ましくは6.5超、より好ましくは7.0超、さらにより好ましくは7.5超のpHを有する水性懸濁液として、表面反応した天然又は沈降炭酸カルシウムを調製する。

【0091】

表面反応天然炭酸カルシウムの調製に関するさらなる詳細は、00/39222A1、WO2004/083316A1、WO2005/121257A2、WO2009/074492A1、EP2264108A1、EP2264109A1及びUS2004/0020410A1に記載されており、これらの参考文献の内容は本出願に含まれる。

【0092】

同様に、表面反応沈降炭酸カルシウムを得ることができる。WO2009/074492A1から詳細に理解されるように、表面反応沈降炭酸カルシウムは、沈降炭酸カルシウムを、 $H_3O^+$ イオンと、水性媒体中に可溶化され、水不溶性カルシウム塩を形成することができるアニオンとに接触させ、水性媒体中で表面反応沈降炭酸カルシウムのスラリーを形成することによって得られ、前記表面反応沈降炭酸カルシウムは、前記沈降炭酸カルシウムの少なくとも一部の表面上に形成された前記アニオンの、不溶性で少なくとも部分的に結晶質のカルシウム塩を含む。

【0093】

前記可溶化カルシウムイオンは、沈降炭酸カルシウムの溶解時に $H_3O^+$ イオンにより天然に生成される可溶化カルシウムイオンと比較して過剰の可溶化カルシウムイオンに相当し、前記 $H_3O^+$ イオンは、アニオンに対するカウンターイオンの形態で単独で、すなわち、酸又は非カルシウム酸性塩の形態のアニオンの添加を介して、及び任意のさらなるカルシウムイオン又はカルシウムイオン発生源の非存在下で提供される。

【0094】

前記過剰の可溶化カルシウムイオンは、好ましくは、可溶性の中性若しくは酸性カルシウム塩の添加によって、又は可溶性の中性若しくは酸性カルシウム塩をその場で生成する酸又は中性若しくは酸性非カルシウム塩の添加によって提供される。

【0095】

前記 $H_3O^+$ イオンは、前記アニオンの酸若しくは酸性塩の添加、又は前記過剰の可溶化カルシウムイオンの全部若しくは一部を提供するために同時に働く酸若しくは酸性塩の添加によって提供され得る。

【0096】

表面反応した天然又は沈降炭酸カルシウムの調製のさらに好ましい実施形態では、天然又は沈降炭酸カルシウムは、シリケート、シリカ、水酸化アルミニウム、ナトリウムアルミネート若しくはカリウムアルミネートのようなアルカリ土類アルミネート、酸化マグネシウム、硫酸アルミニウム又はそれらの混合物からなる群から選択される少なくとも1種の化合物の存在下で酸及び/又は $CO_2$ と反応する。好ましくは、少なくとも1種のシリケートは、アルミニウムシリケート、カルシウムシリケート、又はアルカリ土類金属シリケートから選択される。

【0097】

別の好ましい実施形態では、前記少なくとも1種の化合物は、アルミニウムサルフェート十六水和物である。特に好ましい実施形態では、前記少なくとも1種の化合物はアルミニウムサルフェートであり、少なくとも1種の $H_3O^+$ イオン供与体は、塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸、クエン酸、シュウ酸、酢酸、ギ酸及びそれらの混合物からなる群から選択され、より好ましくは、前記 $H_3O^+$ イオン供与体対天然又は沈降炭酸カルシウムのモル比は、0.01~4、より好ましくは0.02~2、さらにより好ましくは0.05~1、最も好ましくは0.1~0.58である。

【0098】

前述の成分は、酸及び/又は $CO_2$ を添加する前に、天然又は沈殿炭酸カルシウムを含む水性懸濁液に添加することができる。

10

20

30

40

50



## 【0099】

あるいは、前述の成分は、天然又は沈降炭酸カルシウムと酸及び $\text{CO}_2$ との反応が既に始まっている間に、天然又は沈降炭酸カルシウムの水性懸濁液に添加することができる。少なくとも1種のシリケート及び/又はシリカ及び/又は水酸化アルミニウム及び/又はアルカリ土類アルミネート成分の存在下で表面反応した天然又は沈降炭酸カルシウムの製造に関するさらなる詳細は、WO2004/083316A1に開示され、この参考文献の内容は本出願に含まれる。

## 【0100】

表面反応炭酸カルシウムは、懸濁状態で保持することができ、任意選択的に分散剤によってさらに安定化させることができる。当業者に公知の従来の分散剤を使用することができる。好ましい分散剤は、ポリアクリル酸及び/又はカルボキシメチルセルロースからなる。

10

## 【0101】

あるいは、上記の水性懸濁液を乾燥させることにより、固体の(すなわち、乾燥しているか、又は水をほとんど含まず流体形態でない)表面反応した天然又は沈降炭酸カルシウムを顆粒又は粉末の形態で得ることができる。

## 【0102】

表面反応炭酸カルシウムは、異なる粒子形状、例えばバラ、ゴルフボール及び/又は脳のような形状を有し得る。

## 【0103】

好ましい実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、ISO9277:2010に従って窒素及びBET法を用いて測定して、 $15 \sim 200 \text{ m}^2/\text{g}$ 、好ましくは $27 \sim 180 \text{ m}^2/\text{g}$ 、より好ましくは $30 \sim 160 \text{ m}^2/\text{g}$ 、さらにより好ましくは $45 \sim 150 \text{ m}^2/\text{g}$ 、最も好ましくは $48 \sim 140 \text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を有する。さらなる実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、ISO9277:2010に従って窒素及びBET法を用いて測定して、 $120 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下、より好ましくは $60 \sim 120 \text{ m}^2/\text{g}$ 、最も好ましくは $70 \sim 105 \text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を有する。例えば、表面反応炭酸カルシウムは、ISO9277:2010に従って窒素及びBET法を用いて測定して、 $75 \sim 100 \text{ m}^2/\text{g}$ の比表面積を有することができる。

20

## 【0104】

表面反応炭酸カルシウム粒子が、 $1 \sim 75 \mu\text{m}$ 、好ましくは $2 \sim 50 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $3 \sim 40 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $4 \sim 30 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $5 \sim 15 \mu\text{m}$ の体積中位粒径 $d_{50}(\text{vol})$ を有することがさらに好ましいと思われる。別の好ましい実施形態によれば、表面反応炭酸カルシウム粒子は、 $1.5 \sim 12 \mu\text{m}$ 、好ましくは $2 \sim 5 \mu\text{m}$ 、又は $6 \sim 10 \mu\text{m}$ の体積中位粒径 $d_{50}(\text{vol})$ を有する。

30

## 【0105】

表面反応炭酸カルシウム粒子は、 $2 \sim 150 \mu\text{m}$ 、好ましくは $4 \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $6 \sim 80 \mu\text{m}$ 、さらにより好ましくは $8 \sim 60 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $10 \sim 30 \mu\text{m}$ の粒径 $d_{98}(\text{vol})$ を有することがさらに好ましいと思われる。別の好ましい実施形態によれば、表面反応炭酸カルシウム粒子は、 $5 \sim 20 \mu\text{m}$ 、好ましくは $8 \sim 12 \mu\text{m}$ 又は $13 \sim 18 \mu\text{m}$ の体積中位粒径 $d_{98}(\text{vol})$ を有する。

40

## 【0106】

別の実施形態によれば、表面反応炭酸カルシウムは、水銀ポロシメトリー測定から計算して、 $0.1 \sim 2.3 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、より好ましくは $0.2 \sim 2.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、特に好ましくは $0.4 \sim 1.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ 、最も好ましくは $0.6 \sim 1.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ の範囲の粒子内圧入比細孔容積を有する。

## 【0107】

表面反応炭酸カルシウムの粒子内孔径は、水銀ポロシメトリー測定により決定して、好ましくは $0.004 \sim 1.6 \mu\text{m}$ の範囲、より好ましくは $0.005 \sim 1.3 \mu\text{m}$ の範囲、特に好ましくは $0.006 \sim 1.15 \mu\text{m}$ 、最も好ましくは $0.007 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 、

50

例えば 0.004 ~ 0.50  $\mu\text{m}$  である。

【0108】

< (B) 活性成分 >

本発明において粒状担体として用いられる表面反応炭酸カルシウムには、活性成分が担持されている。

【0109】

既に上に示したように、本発明の意味における活性成分は、標的生物（例えば、人体、動物体又は植物）に適用されたときに特異的な生物学的活性を引き起こす化合物である。本明細書で使用される活性成分という用語は、活性形態及び不活性前駆体（プロドラッグ）の両方を含む。したがって、一実施形態では、活性成分は、ヒト用薬物及びその不活性前駆体に使用するための活性成分、動物用薬物及びその不活性前駆体に使用するための活性成分、並びに農業化合物及びその不活性前駆体から選択することができる。

10

【0110】

さらなる実施形態では、活性成分は、ヒト及び/又は動物用薬物に使用するための活性成分である。好ましくは、前記活性成分は抗生物質である。

【0111】

本発明のさらに別の実施形態では、活性成分は農業化合物である。本発明の意味における農業化合物は、農薬、微量栄養素肥料を含む肥料、土壌添加物及び植物ホルモンから選択することができる。農薬は、殺菌剤、殺真菌剤、殺ダニ剤、殺虫剤、殺軟体動物剤、殺線虫剤、殺鼠剤、殺鳥剤 (avicide) 及び除草剤、並びにそれらの混合物からなる群から選択することができる。好ましくは、活性成分は殺真菌剤、より好ましくは収穫後殺真菌剤である。

20

【0112】

本発明のさらに別の実施形態では、活性成分は、フェノール、ハロゲン化フェノール、ハロゲン含有化合物、ハロゲン放出化合物、イソチアゾリノン、アルデヒド含有化合物、アルデヒド放出化合物、ビッグアナイド、スルホン、チオシアネート、ピリチオン、 $\beta$ -ラクタム、第四級アンモニウム塩、過酸化物、パークロレート、アミド、アミン、重金属、殺生物性酵素、殺生物性ポリペプチド、アゾール、カルバメート、グリホセート、スルホンアミド及びそれらの混合物からなる群から選択される。

【0113】

適切な活性成分の非限定的な例は、ヨードプロバルギルブチルカルバメート (IPBC)、ベンゾイソチアゾロン (BIT)、N-ブチル-ベンゾイソチアゾリノン (BBIT)、プロピコナゾール、N(トリクロロメチルチオ)フタルイミド (Folpet/Pestanal)、Fluor-Folpet、メチルベンゾイミダゾール-2-イルカルバメート (カルペンダジム)、テトラクロロイソファロニトリル (クロロタロニル)、2,4-ジクロロフェニルメタノール、フェネチルカルビノール、DCHB、2-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド (HNA)、2-ニトロ-2-トリフルオロメチル-1,3-プロパンジオール、N-メチレン-シクロヘキシルアミン、1,3-ビス(2-エチルヘキシル)-5-メチル-ヘキサヒドリピリミジン-5-イル-アミン、ヘキセチジン、3-ヒドロキシメチル-5,6-ジクロロ-ベンゾオキサゾリノン、4-イソプロピル-3-メチルフェノール、5-イソプロピル-2-メチルフェノール、2-ベンジルフェノール、2-シクロヘキシルフェノール、2-クロロ-5-ヒドロキシ-1,3-ジメチルベンゼン (PCMX)、DCMX、クロルチモール、クロロフェン、2-フェニルフェノール (OPP)、4-ピフェニロール、4-クロロ-2-ヒドロキシピフェニル、4-クロロフェノール、2,4,5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノール (PCP)、2,4,6-トリプロモフェノール、チノサン、ビス-(4-ヒドロキシフェニル)-メタン、2,2-ビス(4-ヒドロキシフェニル)プロパン、ヘキサクロロフェン、プロモクロロフェン、フェンチクロール、ピチオノール、4-ニトロフェノール、カプリル酸、n-オクタン酸、ウンデカ-10-エン酸、デヒドロ酢酸 (DHA)、n-プロピル 4-ヒドロキシベンゾエート、n-ブチル 4-ヒドロキシベンゾエート、ベンジル 4-ヒド

30

40

50

ロキシベンゾエート、ナフテン酸、ギ酸エチル、プロモ酢酸エチル、プロモ酢酸ベンジル、1, 2 - ビス(プロモアセトキシ)エタン、1, 4 - ビス(プロモアセトキシ) - 2 - ブテン(B B A B)、1 - プロモ - 3 - エトキシカルボニルオキシ - 1, 2 - ジョード - 1 - プロペン、グリセリルモノラウレート(a - 及び b - 型)、ペンタククロロフェニルラウレート、5, 50 - ジクロロ - 2, 20 - ジヒドロキシ - ジフェニルメタンの脂肪酸エステル、サリチルアミド、サリチルアニリド、トリプロモサラン(T B S)、ジチオ - 2, 20 - ビス(ベンズメチルアミド)、フルメシクロックス、N - (2 - メチルナフチル)ピロール - 2, 5 - ジオン、トリクロカルバン(T C C)、ジウロン、4 - トリフルオロメチルフェニルスルホン酸アミド、3 - ヨードプロピニルフェニルカルバメート(I P P C)、3 - ヨードプロピニルカルバメート(I P C)、ベノミル、3 - ブチル - 2, 4 - ジオキソ - s - トリアジノ[1, 2 - a]ベンゾイミダゾール(S T B)、5, 6 - ジクロロベンゾオキサゾリノン、亜鉛ジメチルジチオカルバメート、亜鉛エチレンビスジチオカルバメート、チラム、亜鉛ピリチオン、銅ピリチオン、8 - キノリノール、銅8 - キノリノレート、テブコナゾール、プロピコナゾール、アザコナゾール、シブコナゾール、2 - n - オクチル - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン(O I)、4, 5 - ジクロロ - 2 - (n - オクチル) - 4 - イソチアゾリン - 3 - オン(D C O I)、チアベンダゾール、M B T、2 - ベンゾチアゾリルメルカプタン、2 - (チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール(T C M B T)、キャプタン、カプタフォル、ジクロフルアニド、トリルフルアニド、 - プロモアセトアミド、 - ヨードアセトアミド、B M P C A、4 - (プロモアセチル)フェノール、ビス(トリクロロメチル)スルホン、4 - クロロフェニル - ジョードメチルスルホン、1 - クロロ - 1 - シアノ - 2 - フェニルスルホニルエチレン、メチルテトラクロロピリジン - 4 - イルスルホン、(2 - プロモ - 2 - ニトロエテニル) - ベンゼン、アニラジン、ジレン、4, 5 - ジクロロ - 3 - オキソ - 1, 2 - ジチオール、ドデシルアミン、クロルヘキシジン、クロルヘキシジン二塩酸塩、オレイン酸フェニル水銀(I I)、トリブチルスズベンゾエート(T B T B)、(Z, Z) - トリブチル(オクタデカ - 9, 12 - ジエノイル)スタンナン、トリブチルスズナフテネート(T B T N)、トリブチルスズフルオリド(T B T F)、トリフェニルスズクロリド(T P T C)、ビス - (N - シクロヘキシルジアゼニウムジオキシ) - 銅(C u - H D O)、トリデモルフ、フェンプロピモルフ、シマジン、テルブチルエチルアジン、2 - t e r t - ブチルアミノ - 6 - クロロ - 4 - エチルアミノ - s - トリアジン、ピフェニル、 - クロロナフタレン、アリルイソチオシアネート、ポリメタクリル酸 t e r t - ブチルアミノエチルエステル、ナイシンA、ピマリシン、6 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - ヘキサメルオキソ酸、トリクロロメラミン(T C M)、スクシンクロリミド、2 - n - オクチル - 3 - イソチアゾロン、ジプロモ - ニトリロプロブリアナミド(n i t r i l o p r o p r i a n a m i d e)、2 - (チオシアノメチルチオ)ベンゾチアゾール(T C M T B)、テブコナゾール、トリブチルスズベンゾエート、パラベン、2, 5 - ジメチル - N - シクロヘキシル - N - メトキシ - 3 - フランカルボキサミド、5 - エトキシ - 3 - トリクロロメチル - 1, 2, 4 - チアジアゾール、3 - (2 - メチルペリジノ)プロピル3, 4 - ジクロロベンゾエート、N, N' - (1, 4 - ピペラジンジイルビス(2, 2, 2 - トリクロロ)エチリデン)ビスホルムアミド、テトラメチルチウラムジスルフィド、O - エチル - S, S - ジフェニル - ジチオホスフェート、5, 10 - ジヒドロ - 5, 10 - ジオキソナフト(2, 3, 9) - p - ジチイン - 2, 3 - ジカルボニトリル、 - 2 - [(4 - クロロフェニル)エチル] - - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - エタノール、3 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 1, 1 - ジメチル尿素、N - トリデシル - 2, 6 - ジメチル - モルホリン及び4 - N - ドデシル - 2, 6 - ジメチルモルホリン、クロラムフェニコール、アレキシジン、ポリ(ヘキサメチレンビスシアノグアニド - ヘキサメチレンジアミン)塩酸塩、塩化ジデシルジメチルアンモニウム、4, 4' - ジアミノジフェニルスルホン、4 - クロロ - 3 - メチルフェノール、4 - クロロ - 2 - メチルフェノール並びに前述のものの混合物である。

【0114】

10

20

30

40

50

より好ましくは、活性成分は、*L*-カルボン、クロラムフェニコール、クルクミン、2-フェニルフェノール、バニリン及びそれらの混合物から選択される。最も好ましくは、本発明による活性化合物は、クロラムフェニコール又は2-フェニルフェノールである。

【0115】

本発明者らは、驚くべきことに、表面反応炭酸カルシウムを、前記活性成分を溶解形態で含み、水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応する水性系の調製に使用できることを見いだした。本発明による活性成分は、20 及び1パールにおいて測定して、10 g / l未満の水中溶解限界を有する。

【0116】

水に非常に難溶性の溶解活性成分を含む過飽和水性系は、これらの活性成分は従来の条件下では生物学的利用能が非常に限られるので、特に望ましい。所望の有効性を達成するためには、通常、高投薬量及び/又は頻繁な適用が必要とされる。しかしながら、驚くべきことに、本発明の過飽和系は、20 及び1パールにおいて測定して、10 g / lをはるかに下回る水中溶解限界を有する活性成分を用いても調製できることが見いだされた。したがって好ましい実施形態では、活性成分は、20 及び1パールにおいて測定して5 g / l未満、好ましくは3 g / l未満、より好ましくは1 g / l未満、最も好ましくは0.1 g / l未満の水中溶解限界を有する。

【0117】

< (C) 担持粒状担体の調製 >

本発明によれば、表面反応炭酸カルシウムは、水性系を調製するための水難溶性活性成分を担持する担体として使用され、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度は過飽和状態に対応する。

【0118】

表面反応炭酸カルシウムによる活性成分の担持は、粒状担体と前記活性成分とを接触させて担持粒状担体を形成することによってもたらされる。本発明の意味における担持粒状担体の典型的な製造方法は少なくとも以下の工程を含む：

(a) 表面反応炭酸カルシウムを提供する工程、

(b) 20 及び1パールにおいて測定して、10 g / l未満の水中溶解限界を有する活性成分を提供する工程、

(c) 工程(a)で提供された表面反応炭酸カルシウムに工程(b)で提供された活性成分を担持させて、担持粒状担体を得る工程。

【0119】

上記を考慮して、本発明の一態様は、20 及び1パールにおいて測定して、10 g / l未満の水中溶解限界を有する活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体の使用であって、

前記活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するために使用され、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応し、少なくとも以下の工程：

(a) 表面反応炭酸カルシウムを提供する工程、

(b) 20 及び1パールにおいて測定して、10 g / l未満の水中溶解限界を有する活性成分を提供する工程、

(c) 工程(a)で提供された表面反応炭酸カルシウムに工程(b)で提供された活性成分を担持させて、担持粒状担体を得る工程、

を含む方法によって得ることができることを特徴とする担持粒状担体の使用に関する。

【0120】

工程(a)で提供される粒状担体として働く表面反応炭酸カルシウム及び工程(b)で提供される活性成分に関する詳細は、前の節で既に関連されており、それに応じて適用されるものとする。

【0121】

担持工程(c)の目的のために、表面反応炭酸カルシウムは、乾燥形態(すなわち粉末として)又は適切な液体媒体中の懸濁液の形態、例えば水性懸濁液若しくはスラリーの形

10

20

30

40

50

態で提供されてもよい。同様に、活性成分は、未希釈の形態で提供されても、適切な液体媒体中の溶液若しくは懸濁液の形態で、又は溶融物の形態で提供されてもよい。

【0122】

本発明の一実施形態によれば、担持工程(c)は、以下の方法のうちの1つ以上によって実行される：

(i) 乾式含浸、すなわち乾燥粒状担体に、未希釈の形態又は懸濁液若しくは溶液の形態の活性成分を、好ましくは混合装置内で担持させる、

(ii) 湿式含浸、すなわち懸濁液の形態の粒状担体に活性成分を、好ましくは混合装置内で担持させる、

(iii) 溶融合浸、すなわち乾燥粒状担体に活性成分の溶融物を加熱混合機(例えば流動床混合機)中で担持させる。

10

【0123】

乾式含浸は、初期湿潤含浸(IWI)又は毛細管含浸とも呼ばれ、高表面積の固体粒状材料に活性成分を担持させるために一般的に使用されている技術である。

【0124】

本発明の好ましい実施形態では、したがって工程(c)は乾式含浸によって実施される。より好ましくは、工程(b)で懸濁液又は溶液の形態で提供される活性成分は、工程(a)で乾燥形態で提供される表面反応炭酸カルシウムに滴加される。

【0125】

したがって、本発明のさらなる一態様は、20 及び1パールにおいて測定して、10 g/l未満の水中溶解限界を有する活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体の使用であって、

20

前記活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するために使用され、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応し、少なくとも以下の工程：

(a) 表面反応炭酸カルシウムを提供する工程、

(b) 20 及び1パールで測定して、10 g/l未満の水中溶解限界を有する活性成分を提供する工程、

(c) 工程(a)で提供された表面反応炭酸カルシウムに工程(b)で提供された活性成分を担持させて、担持粒状担体を得る、乾式含浸によって実施される工程、を含む方法によって得ることができることを特徴とする担持粒状担体の使用に関する。

30

【0126】

特に好ましい実施形態では、工程(c)は乾式含浸によって行われ、活性成分は、好ましくはトルエン、アセトン及びエタノールから選択される有機溶媒中の溶液の形態で提供され、工程(a)で乾燥形態で提供される表面反応炭酸カルシウムに滴加される。

【0127】

「乾燥」材料(例えば、乾燥表面反応炭酸カルシウム)はその総水分量により定義することができ、その水分量は他に特定されない限り、乾燥材料の総重量に基づいて5.0重量%以下、好ましくは1.0重量%以下、より好ましくは0.5重量%以下、さらにより好ましくは0.2重量%以下、最も好ましくは0.03~0.07重量%の間である。

【0128】

乾燥材料の総水分量は、カールフィッシャー電量滴定法に従って測定することができ、水分を220 のオープンで10分間取り除き、それを、乾燥窒素を用いて100ml/分で10分間カールフィッシャー電量計(Mettler-Toledo電量計KF滴定装置C30とMettler-ToledoオープンDO 0337との組み合わせ)に連続的に通す。水を使用した検量線を記録し、サンプルを含まない10分間の窒素流をブランクとして考慮する必要がある。

40

【0129】

本発明の例示的实施形態では、活性成分は適切な溶媒、好ましくはトルエン、アセトン及びエタノールから選択される溶媒に溶解される。次いで、溶液を、添加される溶液の容積と同じ細孔容積を有する、一定量の乾燥表面反応炭酸カルシウムに添加する。毛細管現

50

象により、溶液が炭酸カルシウム担体の細孔に引き込まれる。液体の分配を促進し加速するために混合物を攪拌又は振盪しなければならない。次いで、得られた粉末を乾燥させて、好ましくは真空下で揮発性成分を除去し、活性成分を担体粒子の内面及び外面に付着させて、担持粒状担体を得ることができる。

【0130】

ホットメルト含浸は、溶融性化合物を多孔質及び／又は高表面積の固体粒状材料の上及び中に担持させるために一般的に使用される技術である。典型的には、担体は活性化合物の融点より高い温度に加熱され、次いで押出機又はブラウシェアミキサー、ニーダー又は流動床ミキサーなどの加熱された適切な装置中で活性化合物の溶融物とブレンドされる。粉末形態を維持するべきならば、溶融活性成分の量は、関与する多孔質粉末の利用可能な粒子内細孔容積未満の量で投入するべきである。

10

【0131】

湿式含浸の目的で、工程(a)の表面反応炭酸カルシウムは懸濁液又はスラリーとして提供され、懸濁液又はスラリーは適切な液体媒体を含有するものである。好ましくは、液体媒体は水、エタノール、エタノール／水混合物及びトルエンから選択される。前記スラリーは、スラリーの総重量に基づいて、1～90重量%、好ましくは3～60重量%、より好ましくは5～40重量%、最も好ましくは10～25重量%の範囲内の固形分を有することができる。

【0132】

別の実施形態では、上述の担持粒状担体の調製方法は、例えば工程(c)で得られた担持粒状担体を乾燥して乾燥担持粒状担体を提供する工程をさらに含む。前記乾燥工程では、揮発性成分(例えば、残留液体媒体又は溶媒)が除去される。残留揮発性成分が過飽和溶液中の溶解活性成分の量の減少をもたらし得るので、揮発性成分の除去は、担持粒状担体の性能を改善することができる。

20

【0133】

粒状担体として機能する表面反応炭酸カルシウムと活性成分とは特定の重量比で使用することができる。前記重量比は、水性環境に導入されたときの担持粒状担体の放出プロファイル、及び得られる過飽和溶液中の溶解活性成分の濃度にも影響を及ぼし得る。一実施形態では、表面反応炭酸カルシウムは、活性成分の重量に対して乾燥重量基準で、100:1～1:10、好ましくは50:1～1:2、最も好ましくは20:1～1:1の重量比で使用される。

30

【0134】

<(D) 過飽和溶液>

本発明によれば、水と、活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体とを接触させることにより得ることができる水性系が提供される。前記活性成分は、20及び1パールにおいて測定して10g/l未満の水中溶解限界を有し、水性系は前記活性成分を溶解形態で含み、前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、過飽和状態に対応する。

【0135】

前記過飽和水性系を得るために、担持粒状担体(すなわち活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウム)と水とを任意の考えられる方法で接触させることができる。

40

【0136】

本発明の一実施形態では、本発明の水性系の調製は、したがって、以下の工程を含む：

(d) 水を提供する工程、

(e) 担持粒状担体(活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む)と工程(d)の水とを接触させる工程、及び

(f) 工程(e)で接触させた担持粒状担体と水とを混合する工程。

【0137】

したがって、本発明の別の態様は、活性成分を溶解形態で含む水性系を調製するための方法であって、

50

- ( a ) 表面反応炭酸カルシウムを提供する工程、
  - ( b ) 20 及び 1 パールにおいて測定して 10 g / l 未満の水中溶解限界を有する活性成分を提供する工程、
  - ( c ) 工程 ( a ) で提供された表面反応炭酸カルシウムに工程 ( b ) で提供された活性成分を担持させて、担持粒状担体を得る工程、
  - ( d ) 水を提供する工程、
  - ( e ) 工程 ( c ) で得られた担持粒状担体と工程 ( d ) で提供された水とを接触させる工程、及び
  - ( f ) 工程 ( e ) で接触させた担持粒状担体と水とを混合する工程、
- を含む方法において、

前記水性系中の溶解活性成分の質量濃度が過飽和状態に対応することを特徴とする、方法に関する。

#### 【 0 1 3 8 】

工程 ( a ) ~ ( c ) に関する詳細は、前の節で既に関示されており、したがってそれは本発明の水性系を調製するための方法に適用されるものとする。当業者はさらに、本出願に関示された全ての詳細が、水と、活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムを含む担持粒状担体とを接触させることによって得ることができる本発明の水性系それ自体にも適用されることを理解するであろう。

#### 【 0 1 3 9 】

一般に、本発明の過飽和水性系を調製するために任意の種類の水を使用することができる。したがって、水は、蒸留水、脱イオン水、水道水、又は天然の貯水池若しくは水源（海水、湖水若しくはプール水、地下水、雨水、河川水など）から採取された水であってよい。好ましくは、水は蒸留水、脱イオン水又は水道水であり、最も好ましくは蒸留水又は脱イオン水である。

#### 【 0 1 4 0 】

本発明の水性系を調製するために使用される、例えば工程 ( d ) で提供される水の種類に応じて、前記系の pH 値は広範囲、例えば pH 1 . 5 ~ 10 の間で変動し得る。したがって、一実施形態では、水性系は、1 . 5 ~ 10、好ましくは 3 ~ 9、より好ましくは 4 ~ 8、最も好ましくは 6 . 5 ~ 7 . 5 の範囲の pH 値を有する。本発明の過飽和系の pH 値は、例えば、M e t t l e r - T o l e d o 製の S e v e n M u l t i p H メーターを用いて 25 において測定することができる。

#### 【 0 1 4 1 】

例えば方法工程 ( e ) において、水と、前記活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウム（すなわち担持粒状担体）とを接触させる工程は、当技術分野において公知の任意の適切な方法によって実施することができる。例えば、活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムは、水に 1 回以上に分けて添加することができる。この目的のために、担持粒状担体は、好ましくは乾燥粉末として、すなわち乾燥形態で前記活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウムとして提供又は使用される。

#### 【 0 1 4 2 】

同様に、例えば工程 ( f ) に記載されているように、担持粒状担体を水と混合する工程は、当技術分野において公知の任意の適切な混合装置（例えばシェーカー、スターラー）を用いることによる任意の考えられる方法によって実施され得る。一実施形態では、混合はシェーカーを用いて、任意選択的に超音波処理下で行われる。

#### 【 0 1 4 3 】

本発明の水性系は、溶媒として機能する水と、溶質として機能する活性成分とを含み、前記系は平衡状態で存在するよりも高い溶解溶質の質量濃度を示す。したがって当業者には、所与の量の水（溶媒）を用いて所与の条件下で本発明の水性系を調製するためには、完全に溶解した場合に前記所与の条件下で平衡時の溶解限界を超えるはずの一定量の活性成分（溶質）が必要であることは理解されよう。

#### 【 0 1 4 4 】

したがって、本発明の担持粒状担体は、過飽和水溶液中の溶解活性成分の理論質量濃度が、同一条件下での前記活性成分の溶解限界より少なくとも2倍、好ましくは少なくとも1.5倍、最も好ましくは少なくとも1.1倍高くなるような量で使用する事ができる。追加的に、又は代替的に、担持粒状担体（すなわち活性成分を担持した表面反応炭酸カルシウム）は、水性系中の溶解活性成分の理論質量濃度が、同一条件下での前記活性成分の溶解限界よりも最大で10倍、好ましくは最大で5倍、最も好ましくは最大で3倍高くなるような量で使用する。 「理論質量濃度」という用語は、添加された活性成分の量が所与の体積の水性系に完全に溶解しているという仮定に基づく計算値である。

#### 【0145】

本発明の水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、使用される担持粒状担体の量に依存し得、したがって、活性成分の理論質量濃度にも依存し得る。本発明のいくつかの実施形態では、水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、同一条件下での前記活性成分の溶解限界より少なくとも1.1倍、好ましくは少なくとも1.5倍、最も好ましくは少なくとも2倍高い。さらなる実施形態では、過飽和水溶液中の溶解活性成分の質量濃度は、同一条件下での前記活性成分の溶解限界よりも少なくとも2.5倍、好ましくは少なくとも3倍高くなり得る。

#### 【0146】

本発明の水性系は水と担持粒状担体とを接触させることにより得ることができるので、さらなる溶解成分又は未溶解成分（例えば表面反応炭酸カルシウム）が前記系に存在し得る。したがって、一実施形態では、本発明による水性系は表面反応炭酸カルシウムをさらに含む。

#### 【0147】

本発明の水性系を調製する方法は、担体粒子又は未溶解の過剰な活性成分などの未溶解物質を除去するために、混合工程（f）の後に任意選択の分離工程をさらに含んでもよい。好ましい実施形態では、前記分離工程は遠心分離又は濾過により行われる。過飽和水性系に存在する溶解活性成分の沈殿を避けるために遠心分離が好ましいと思われる。

#### 【0148】

本発明の詳細は、以下の例示的实施形態に基づいてよりよく理解され得る：エタノール中の水難溶性活性成分の溶液を連続的に振盪しながら滴加し、表面反応炭酸カルシウムを乾燥させて、担持粒状担体を得る。この例示的实施形態では、粒状担体は、活性成分の重量に対して乾燥重量基準で、約17:1の重量比で使用される。添加完了後、残留溶媒を任意選択的に減圧下で除去して、活性成分を担持した乾燥表面反応炭酸カルシウム、すなわち乾燥担持粒状担体を得る。本例示的实施形態では、活性成分は、20及び1パールで測定して0.6g/lの水中溶解限界を有する。本発明の水性系を調製する目的のために、担持粒状担体を攪拌しながら1lの脱イオン水に添加し（20、1パールの周囲圧力）、系を静置させる前に10分間攪拌を続ける。担持粒状担体の量は、水性系中の活性成分の理論質量濃度が、同一条件下での前記活性成分の溶解限界（20及び1パール、0.6g/l、脱イオン水）より8倍高くなるような量であり、これは担持粒状担体の添加量が、添加された活性成分の量が4.8g/lとなるような量であることを意味する。系を30分間静置した後、上清溶液中に存在する溶解活性成分の濃度を、UV-VIS分光法及び脱イオン水中の活性成分の標準溶液を用いて得られた検量線を用いて決定する。測定は20及び1パールの周囲圧力において行う。溶解活性成分の質量濃度は1.8g/lであり、一方、同一条件下（すなわち20、1パール、脱イオン水）では、溶解限界0.6g/lである。したがって、水性系中の溶解活性成分の質量濃度は、同一条件下での活性成分の溶解限界よりも3倍高い。

#### 【0149】

一般に、過飽和溶媒系の調製は、温度及び圧力に関して非常に特別な条件の適用を必要とし、取り扱いが困難な不安定系の形成をもたらす。対照的に、水難溶性活性成分のための担体としての表面反応炭酸カルシウムの使用は、単純な添加又は混合による、前記活性成分の過飽和溶液の調製を可能にする。

10

20

30

40

50



## 【0150】

本発明の系は、活性成分単独又は従来製の剤中に存在する活性成分と比較して、有効量が増加した前記水難溶性活性成分を提供する。

## 【0151】

本発明の系はさらに、より高濃度の溶解活性成分を提供し、したがって全体の適用性能に有意な影響を及ぼすことなく、より少ない頻度、及び/又はより低い全体投薬量で適用することができる。

## 【0152】

本発明者らによって驚くべく見いだされたように、水と担持粒状担体とを接触させることによって得ることができる水性系中の溶解活性成分の濃度は、数分から数時間の間一定レベルにとどまり得る。したがって、本発明の水性系は、有効性の有意な損失なしに、又は利用可能な活性成分の損失なしに貯蔵、輸送及び適用することができる。より高い濃度のために、溶解活性成分の包装、貯蔵及び輸送のための全体的な費用は低下され得る。

## 【0153】

活性成分が農薬又は肥料などの噴霧装置により施用されなければならない農業化合物である場合、より高い濃度の溶解材料は、より迅速な、より安価な施用も可能にすると思われる。

## 【0154】

上記を考慮して、本発明のさらなる一態様は、水と担持担体とを接触させることによって得ることができる本発明の水性系の農業用途における使用に関する。

## 【0155】

他の一態様は、例えばヒト及び/又は動物の疾患の治療において医薬として使用するための本発明の水性系に関する。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0156】

【図1】クロラムフェニコール(CAM)を担持した表面反応炭酸カルシウム(SRCC)で観察された過飽和

【図2】クロラムフェニコール(CAM)を担持した表面反応炭酸カルシウム(SRCC)で観察された過飽和

【図3】2-フェニルフェノール(OPP)を担持した表面反応炭酸カルシウム(SRCC)で観察された過飽和

## 【実施例】

## 【0157】

本発明の範囲及び対象は、本発明の実施形態を例示することを意図した以下の実施例に基づいてよりよく理解され得る。

## 【0158】

<(A)分析方法>

本出願を通して定義され、以下の実施例において言及される全てのパラメーターは、以下の測定方法に基づく：

## 【0159】

粒度分布

本明細書における表面反応炭酸カルシウムの粒度は、体積基準の粒度分布 $d_x$  (vol)として記載される。体積基準中位粒度 $d_{50}$  (vol)及び体積基準トップカット粒度 $d_{98}$  (vol)は、Malvern Mastersizer 2000レーザ回折システム(Malvern Instruments Plc., Great Britain)を使用して評価した。測定によって得られた生データは、Mie理論を使用して、粒子屈折率1.57及び吸収指数0.005を用いて分析した。この方法及び装置は当業者には公知であり、充填剤及び顔料の粒度分布を決定するために一般的に使用される。

## 【0160】

表面反応炭酸カルシウム以外の粒状材料の粒度は、本明細書では重量基準粒度分布 $d_x$

10

20

30

40

50

(wt)として記載する。重量測定中位粒度 $d_{50}$ (wt)及びトップカット $d_{98}$ (wt)は、重力場における沈降挙動の分析である沈降法によって測定した。測定は、米国Micromeritics Instrument CorporationのSedigraph(商標)5120を用いて行った。この方法及び装置は当業者には公知であり、充填剤及び顔料の粒度分布を決定するために一般的に使用される。測定は0.1重量%の $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 水溶液中で行った。サンプルを高速攪拌機を用いて分散させ、超音波処理した。

#### 【0161】

##### BET比表面積(SSA)

本明細書を通して、比表面積( $\text{m}^2/\text{g}$ )は、当業者に周知のBET法(吸着ガスとして窒素を使用)を用いて決定した(ISO9277:2010)。次いで、充填剤材料の全表面積( $\text{m}^2$ )を、比表面積と対応するサンプルの質量(g)との乗算によって得た。

10

#### 【0162】

##### ポロシメトリー

比細孔容積は、0.004 $\mu\text{m}$ のラプラススロート直径に相当する水銀414MPa(60,000psi)の最大印加圧力を有するMicromeritics Autopore V 9620水銀ポロシメーターを用いる水銀圧入ポロシメトリー測定を用いて測定される。各圧力工程で使用される平衡化時間は、20秒である。分析のために、サンプル材料を3 $\text{cm}^3$ のチャンバーの粉末針入度計に密封する。データを、ソフトウェアPore-Comp(Gane, P.A.C., Kettle, J.P., Matthews, G.P. and Ridgway, C.J., "Void Space Structure of Compressible Polymer Spheres and Consolidated Calcium Carbonate Paper-Coating Formulations", Industrial and Engineering Chemistry Research, 1996, 35(5), 1753-1764)を使用して、水銀圧縮、針入計の拡張及びサンプル材料の弾性圧縮に対して補正する。

20

#### 【0163】

累積圧入データに見られる全細孔容積は2つの領域に分離することができ、214 $\mu\text{m}$ から約1~4 $\mu\text{m}$ 小さい圧入データは、強く寄与している任意の凝集塊構造間のサンプルの粗充填を示している。これらの直径未満では、粒子自体の微細な粒子間充填物が存在する。粒子がさらに粒子内細孔を有する場合、この領域は二峰性を示し、モード転換点よりも微細な、すなわち二峰性変曲点よりも微細な細孔内へ水銀により圧入された比細孔容積を得ることによって、本発明者らは比粒子内細孔容積を定義する。これらの3つの領域の合計は、粉末の全細孔容積を示すが、その分布の粗細孔端における粉末の元のサンプル圧縮/沈降に強く依存する。

30

#### 【0164】

累積圧入曲線の一次導関数を取ることによって、必然的に細孔遮蔽を含む、等価なラプラス(Laplace)直径に基づく細孔径分布が明らかとなる。微分曲線は、粗凝集細孔構造領域、粒子間細孔領域及び存在する場合、粒子内細孔領域を明確に示す。粒子内細孔径範囲を知ることにより、残りの粒子間及び凝集塊間細孔容積を総細孔容積から差し引いて、単位質量当たりの細孔容積(比細孔容積)に対する内部細孔単独の所望の細孔容積をもたらすことが可能である。当然のことながら、同じ減算の原理は、目的の他の細孔径領域のいずれかの単離にも適用される。

40

#### 【0165】

##### 質量濃度

溶液又は溶媒系中に存在する溶質(例えば溶解活性成分)の質量濃度は、当業者に一般的に知られている方法に従って決定することができる。本発明による適切な方法としては、UV-VIS分光法、クロマトグラフィー法、並びに重量法又は体積法が挙げられる。好ましくは、UV-VIS分光法を用いて質量濃度を決定することができる。

50

## 【0166】

## 熱重量分析 (TGA)

熱重量分析を、Mettler-Toledo TGA/DSC1 (TGA 1 System) 装置で以下の方法を用いて行った：30～80 で5分間保持 (10 K/分)、80～110 で5分間保持 (10 K/分)、10～570 で10分間保持 (20 K/分)。

## 【0167】

## 溶解限界

溶解限界は、当業者に公知の振盪フラスコ法によって決定する。この方法によれば、過剰の化合物 (例えば活性成分) を溶媒 (例えば水、好ましくは脱イオン水) に添加し、20 及び1パールの周囲圧力において少なくとも24時間振盪する。未溶解物質の存在を観察することによって飽和を確認する。スラリーを濾過した後、分析用溶液のサンプルを採取する。揮発性成分の損失を最小限に抑えるために、溶解中に使用される条件下 (20、1パール) で濾過及び分析の両方が行われる。必要に応じて、結晶化を防ぐためにサンプルを希釈してもよい。次いで、サンプル中に含まれる溶質の質量濃度を、溶質/溶媒の性質及び濃度に応じた適切な公知の方法によって決定する。

10

## 【0168】

多くの場合、活性成分の溶解限界は公的データベース、例えばGESTIS Gefahrstoffdatenbankで利用可能である。何らかの差異又は矛盾がある場合には、上記の方法に従って決定された溶解限界が好ましいものとなる。

20

## 【0169】

## &lt;(B) 実施例&gt;

以下の実施例は、いかなる方法においても特許請求の範囲を限定すると解釈されるべきではない。

## 【0170】

## [ 実施例 1 ]

## &lt; 表面反応炭酸カルシウムの調製 &gt;

混合容器中で、3301の炭酸カルシウム含有鉱物の水性懸濁液を、沈降によって決定して1.3 µmの重量基準中位粒度を有するOmya SAS、Orgonからの粉碎石灰石炭酸カルシウムの固形分を、水性懸濁液の総重量に基づいて10重量%の固形分が得られるように調整することによって調製した。

30

## 【0171】

懸濁液を、12.7 m/秒のミキサー先端速度で混合しながら、水溶液の総重量に基づいて30重量%のリン酸を含有する10.6 kgの水溶液を、70 の温度において12分間かけて前記懸濁液に添加した。酸の添加後、スラリーをさらに5分間攪拌し、その後スラリーを容器から取り出して乾燥させた。酸処理中に、二酸化炭素が水性懸濁液中にその場で形成された。

## 【0172】

得られた表面反応炭酸カルシウムSRCC1は、0.004～0.4 µmの細孔径範囲に対して0.871 g/cm<sup>3</sup>の粒子内圧入比細孔容積 (最大印加圧力414 MPaを有するMicromeritics Autopore IV 9500水銀ポロシメーターを使用し、各圧力工程で20秒の平衡時間を使用；サンプル材料は、分析のために5 mlのチャンバーの粉末針入度計に密閉した)、レーザー回折 (Malvern Mastersizer 2000) により測定して7.3 µmの体積中位粒径 (d<sub>50</sub>) 及び16.6 µmのd<sub>98</sub>並びに52.1 m<sup>2</sup>/gの比表面積を有した。

40

## 【0173】

## [ 実施例 2 ]

## &lt; クロラムフェニコールの過飽和溶液 &gt;

## 担持：

上記のように調製した1.100 gの表面反応炭酸カルシウム (d<sub>50</sub> (vol) 7

50

$\mu\text{m}$ 、 $d_{90}(\text{vol})$   $16\mu\text{m}$ 、 $\text{SSA}$   $55\text{m}^2/\text{g}$ )を、Heidolph Uni 2010オービタルシェーカーを300rpmで使用して、1リットルの三角フラスコ中で振盪した。無水エタノール中133g/mlのクロラムフェニコール(乾燥、Merckから購入、#1.02366.0050)の原液を、ピュレットを用いて1.5滴/秒の速度で、SRCC粉末に8.65w/w%のクロラムフェニコールが担持されるまで滴加した。サンプルを室温で乾燥させた。担持のパーセンテージ及びエタノールの非存在をTGAによって確認した。

#### 【0174】

検量線：

水中クロラムフェニコールの以下の標準溶液を調製し、UV-VISにより分析した：0.013mg/ml、0.083mg/ml、0.113mg/ml、0.167mg/ml及び0.333mg/ml。各3 $\mu\text{l}$ の標準溶液の吸光度を、Nanodrop 2000c装置において280nmで測定し、検量線「mg/mlクロラムフェニコール対吸光度(280nm)」を決定するための参照として得た。線形フィット解析を実施した( $R^2 = 0.9982$ )。

10

#### 【0175】

溶解度測定：

1. 上記で調製したクロラムフェニコールを担持したSRCCを、製品データシートに報告されている溶解限界(2.5mg/ml)より高い5mg/mlの理論質量濃度で水と混合した。同量の純粋なクロラムフェニコールを参照として用いた。

20

#### 【0176】

2. 振盪後、溶液0.1mlを取り出し、16000rcf(相対遠心力)で1分間遠心分離した。次いで、上清を水で1:20(5 $\mu\text{l}$ +95 $\mu\text{l}$ )の比率で希釈し、5回ピペティングすることにより混合し(容積95 $\mu\text{l}$ )、次いで上記のように吸光度を直ちに測定した。

#### 【0177】

3. 線形フィット解析を使用して、水中の溶解クロラムフェニコールの濃度を計算した。

#### 【0178】

4. 工程2及び3をさまざまな時点で繰り返した。

30

#### 【0179】

濃度測定の結果を図1及び図2に示し、上清溶液に溶解した活性成分(クロラムフェニコール)の濃度が報告されている溶解限界(2.5mg/ml)を超えているので、過飽和水性系の存在を明確に示している。

#### 【0180】

[実施例3]

<2-フェニルフェノールの過飽和溶液>

担持：

上記のように調製した50gの表面反応炭酸カルシウム( $d_{50}(\text{vol})$   $7\mu\text{m}$ 、 $d_{90}(\text{vol})$   $16\mu\text{m}$ 、 $\text{SSA}$   $55\text{m}^2/\text{g}$ )を、Heidolph Uni 2010オービタルシェーカーを300rpmで使用して、1リットルの三角フラスコ中で振盪した。無水エタノール中75w/w%の2-フェニルフェノールの原液(Lanxessから購入、Preventol O Extra)を、ピュレットを用いて1.5滴/秒の速度で、SRCC粉末に17.2w/w%の2-フェニルフェノールが担持されるまで滴加した。サンプルを室温で乾燥させた。担持のパーセンテージ及びエタノールの非存在をTGAによって確認した。

40

#### 【0181】

検量線：

水中2-フェニルフェノールの以下の標準溶液を調製し、UV-VISにより分析した：0.025mg/ml、0.05mg/ml、0.1mg/ml、0.2mg/ml、

50

0.4 mg/ml、0.6 mg/ml 及び 0.8 mg/ml。各 3  $\mu$ l の標準溶液の吸光度を、Nanodrop 2000c 装置において 283 nm で測定し、検量線「mg/ml 2-フェニルフェノール対吸光度 (283 nm)」を決定するための参照として得た。線形フィット解析を実施した ( $R^2 = 0.9996$ )。

【0182】

溶解度測定：

1. 上記で調製した 2-フェニルフェノールを担持した SRCC を、製品データシートに報告されている溶解限界 (0.5 ~ 0.6 mg/ml) より高い 4.8 mg/ml の理論質量濃度で水と混合した。同量の純粋な 2-フェニルフェノールを参照として用いた。

【0183】

2. 振盪後、溶液 0.1 ml を取り出し、16000 rcf で 1 分間遠心分離した。上清を水で 1:10 に希釈し、吸光度を測定した。次いで、吸光度を上記のように直ちに測定した。

【0184】

3. 線形フィット解析を使用して、水中の溶解 2-フェニルフェノールの濃度を計算した。

【0185】

4. 工程 2 及び 3 をさまざまな時点で繰り返した。

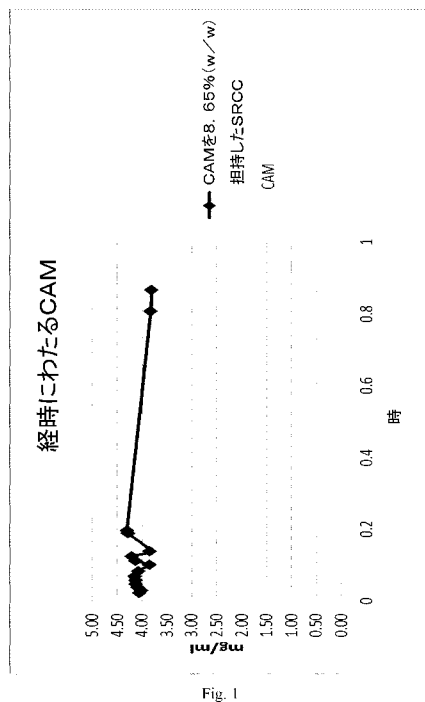
【0186】

濃度測定の結果を図 3 に示し、上清溶液に溶解した活性成分 (2-フェニルフェノール) の濃度が報告されている溶解限界 (0.5 ~ 0.6 mg/ml) を超えているので、過飽和系の存在を明確に示している。

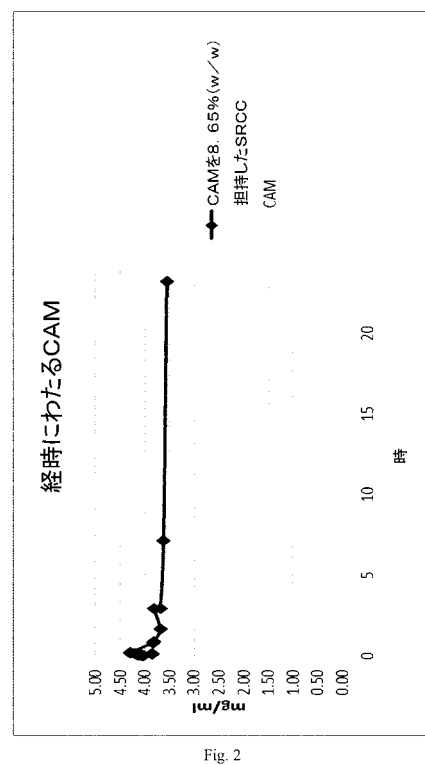
10

20

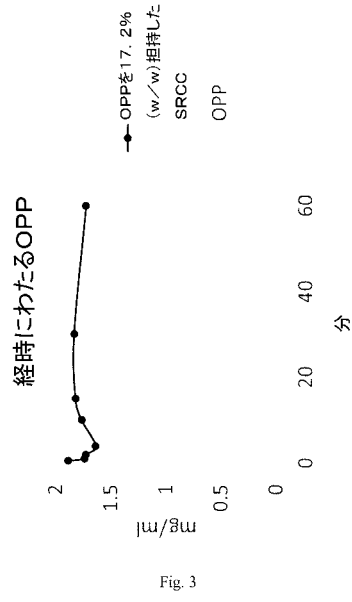
【図 1】



【図 2】



【図 3】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/075743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A01N25/00 A01N25/08 A01N25/26 A01N59/00 A61K9/46	
ADD.	A61K9/14 A61K31/165	
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)		
A01N A61K		
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 practicable, search terms used)		
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/113289 A1 (OMYA INT AG [CH]) 21 July 2016 (2016-07-21) cited in the application claims examples	1-16
A	----- WO 2008/022745 A1 (BAYER CROPSCIENCE AG [DE]; REIZLEIN KARL [DE]; GRUTTMANN HORST [DE]; T) 28 February 2008 (2008-02-28) claims examples	1-16
Y	----- WO 2016/150773 A1 (OMYA INT AG [CH]) 29 September 2016 (2016-09-29) claims examples	1-16
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family 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 application or patent 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 citation 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 "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 November 2017		22/11/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Galley, Carl

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2017/075743

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 641 838 B2 (PATHER S INDIRAN [US] ET AL) 4 November 2003 (2003-11-04) figures 3, 4 claims column 3, lines 1-16 examples	1-16
Y	----- ALAM MOHD AFTAB ET AL: "Effervescence Assisted Fusion Technique to Enhance the Solubility of Drugs", AAPS PHARMSCITECH, SPRINGER US, NEW YORK, vol. 16, no. 6, 12 August 2015 (2015-08-12), pages 1487-1494, XP036028905, DOI: 10.1208/S12249-015-0381-2 abstract table 1 figure 2	1-16
X	----- PATRICK AUGUSTIJNS ET AL: "Supersaturating Drug Delivery Systems: Fast is Not Necessarily Good Enough", JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 101, no. 1, 1 January 2012 (2012-01-01), pages 7-9, XP055357098, WASHINGTON, US ISSN: 0022-3549, DOI: 10.1002/jps.22750	15
Y	abstract page 7, right-hand column, last paragraph - page 8, left-hand column, paragraph first	1-16
	-----	



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/075743

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2016113289 A1	21-07-2016	AR 103432 A1 AU 2016208111 A1 CA 2973290 A1 CN 107105646 A EP 3045042 A1 EP 3244732 A1 KR 20170104579 A PE 12532017 A1 TW 201630532 A UY 36517 A WO 2016113289 A1	10-05-2017 31-08-2017 21-07-2016 29-08-2017 20-07-2016 22-11-2017 15-09-2017 28-08-2017 01-09-2016 31-08-2016 21-07-2016
WO 2008022745 A1	28-02-2008	AR 062486 A1 AU 2007287793 A1 BR PI0715856 A2 CL 2007002444 A1 CO 6150093 A2 EP 2056674 A1 JP 5220745 B2 JP 2010501497 A KR 20090042860 A TW 200814924 A US 2010010050 A1 WO 2008022745 A1	12-11-2008 28-02-2008 23-07-2013 01-02-2008 20-04-2010 13-05-2009 26-06-2013 21-01-2010 30-04-2009 01-04-2008 14-01-2010 28-02-2008
WO 2016150773 A1	29-09-2016	AU 2016236390 A1 CA 2978032 A1 EP 3069713 A1 SG 11201707719W A TW 201641120 A WO 2016150773 A1	09-11-2017 29-09-2016 21-09-2016 30-10-2017 01-12-2016 29-09-2016
US 6641838 B2	04-11-2003	AU 4488700 A CA 2335566 A1 EP 1091732 A1 JP 2002543109 A US 6350470 B1 US 6391335 B1 US 2002071809 A1 US 2002076439 A1 US 2003133976 A1 WO 0066089 A1	17-11-2000 09-11-2000 18-04-2001 17-12-2002 26-02-2002 21-05-2002 13-06-2002 20-06-2002 17-07-2003 09-11-2000

## フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72)発明者 シェルコップ, ヨアヒム

スイス国、5 7 2 7・オーバークルム、デイスホーフベーク・3

(72)発明者 ゲイン, パトリック・エイ・シー

スイス国、4 8 5 2・ロートリスト、シュトゥーデンベーク・8

Fターム(参考) 4H006 AA03 AB03 BJ50 BM10 BM72 BN10 BU26 BV22

4H011 AA01 BA06 BB06 BC18 DA02