

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成25年10月10日(2013.10.10)

【公開番号】特開2011-79816(P2011-79816A)

【公開日】平成23年4月21日(2011.4.21)

【年通号数】公開・登録公報2011-016

【出願番号】特願2010-201604(P2010-201604)

【国際特許分類】

A 01 N	25/12	(2006.01)
A 01 N	25/10	(2006.01)
A 01 P	3/00	(2006.01)
A 01 P	7/04	(2006.01)
A 01 N	47/12	(2006.01)
A 01 N	43/80	(2006.01)
A 01 N	53/08	(2006.01)
A 01 N	43/653	(2006.01)
A 01 N	47/38	(2006.01)
A 01 N	55/00	(2006.01)
B 01 J	13/14	(2006.01)

【F I】

A 01 N	25/12	
A 01 N	25/10	
A 01 P	3/00	
A 01 P	7/04	
A 01 N	47/12	Z
A 01 N	43/80	1 0 2
A 01 N	53/00	5 0 8 C
A 01 N	43/653	G
A 01 N	47/38	B
A 01 N	55/00	D
B 01 J	13/02	B

【手続補正書】

【提出日】平成25年8月26日(2013.8.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

融点が100以下であり、Hansenで定義され、van Krevelen and Hoflyzer法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項<sup>p, c o m p o u n d</sup>が2~8[(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、前記溶解度パラメータの水素結合力項<sup>h, c o m p o u n d</sup>が5.5~9.5[(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]である疎水性の抗生物活性化合物を、溶剤の不存在下、疎水性の重合性ビニルモノマーで溶解することにより、疎水性溶液を調製し、その疎水性溶液を水分散させ、前記重合性ビニルモノマーを、油溶性開始剤の存在下、ラジカル重合して、前記溶解度パラメータの双極子間力項<sup>p, p o l y m e r</sup>が5~7[(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]であり、前記溶解度パラメータの水

素結合力項  $h_{\text{polymer}}$  が  $8 \sim 10 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  である重合体を生成することにより得られ、

前記重合体と前記抗生物活性化合物との均一相からなることを特徴とする、徐放性粒子。

#### 【請求項 2】

前記重合体の双極子間力項  $p_{\text{polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の双極子間力項  $p_{\text{compound}}$  を差し引いた値  $p$  が  $-1.1 \sim 2.7 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であり、

前記重合体の水素結合力項  $h_{\text{polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の水素結合力項  $h_{\text{compound}}$  を差し引いた値  $h$  が、 $0 \sim 4.2 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であることを特徴とする、請求項 1 に記載の徐放性粒子。

#### 【請求項 3】

前記抗生物活性化合物の前記重合性ビニルモノマーに対する配合割合が、重量基準で、 $0.11 \sim 1.5$  あることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載の徐放性粒子。

#### 【請求項 4】

融点が  $100$  以下であり、Hansen で定義され、van Krevelen and Hoflyzer 法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{compound}}$  が  $2 \sim 8 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  、前記溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{compound}}$  が  $5.5 \sim 9.5 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  である疎水性の抗生物活性化合物を、溶剤の不存在下、疎水性の重合性ビニルモノマーで溶解することにより、疎水性溶液を調製する工程、

前記疎水性溶液を水分散させる工程、および、

水分散された前記疎水性溶液の前記重合性ビニルモノマーを、油溶性開始剤の存在下、ラジカル重合して、前記溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{polymer}}$  が  $5 \sim 7 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であり、前記溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{polymer}}$  が  $8 \sim 10 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  である重合体を生成する工程を備える徐放性粒子の製造方法であり、

前記徐放性粒子は、前記重合体と前記抗生物活性化合物との均一相からなることを特徴とする、徐放性粒子の製造方法。

#### 【請求項 5】

前記重合体の双極子間力項  $p_{\text{polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の双極子間力項  $p_{\text{compound}}$  を差し引いた値  $p$  が  $-1.1 \sim 2.7 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であり、

前記重合体の水素結合力項  $h_{\text{polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の水素結合力項  $h_{\text{compound}}$  を差し引いた値  $h$  が、 $0 \sim 4.2 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であることを特徴とする、請求項 4 に記載の徐放性粒子の製造方法。

#### 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

すなわち、本発明は、

(1) 融点が  $100$  以下であり、Hansen で定義され、van Krevelen and Hoflyzer 法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{compound}}$  が  $2 \sim 8 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  、前記溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{compound}}$  が  $5.5 \sim 9.5 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  である疎水性の抗生物活性化合物を、溶剤の不存在下、疎水性の重合性ビニルモノマーで溶解することにより、疎水性溶液を調製し、その疎水性溶液を水分散させ、前記重合性ビニルモノマーを、油溶性開始剤の存在下、ラジカル重合して、前記溶解度パラメータの双極子間力項

$p_{\text{p, polymer}}$  が  $5 \sim 7 [(\text{J/cm}^3)^{1/2}]$  であり、前記溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{p, polymer}}$  が  $8 \sim 10 [(\text{J/cm}^3)^{1/2}]$  である重合体を生成することにより得られることを特徴とする、徐放性粒子、

(2) 前記重合体の双極子間力項  $p_{\text{p, polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  を差し引いた値  $p$  が  $-1.1 \sim 2.7 [(\text{J/cm}^3)^{1/2}]$  であり、前記重合体の水素結合力項  $h_{\text{p, polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の水素結合力項  $h_{\text{p, compound}}$  を差し引いた値  $h$  が、 $0 \sim 4.2 [(\text{J/cm}^3)^{1/2}]$  であることを特徴とする、前記(1)に記載の徐放性粒子、

(3) 前記抗生物活性化合物の前記重合性ビニルモノマーに対する配合割合が、重量基準で、 $0.11 \sim 1.5$  であることを特徴とする、前記(1)または(2)に記載の徐放性粒子、

(4) 融点が  $100$  以下であり、Hanssen で定義され、van Krevelen and Hoftyzer 法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  が  $2 \sim 8 [(\text{J/cm}^3)^{1/2}]$  、前記溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{p, compound}}$  が  $5.5 \sim 9.5 [(\text{J/cm}^3)^{1/2}]$  である疎水性の抗生物活性化合物を、溶剤の不存在下、疎水性の重合性ビニルモノマーで溶解することにより、疎水性溶液を調製する工程、前記疎水性溶液を水分散させる工程、および、水分散された前記疎水性溶液の前記重合性ビニルモノマーを、油溶性開始剤の存在下、ラジカル重合して、前記溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{p, polymer}}$  が  $5 \sim 7 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であり、前記溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{p, polymer}}$  が  $8 \sim 10 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  である重合体を生成する工程を備えることを特徴とする、徐放性粒子の製造方法、

(5) 前記重合体の双極子間力項  $p_{\text{p, polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  を差し引いた値  $p$  が  $-1.1 \sim 2.7 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であり、前記重合体の水素結合力項  $h_{\text{p, polymer}}$  から前記抗生物活性化合物の水素結合力項  $h_{\text{p, compound}}$  を差し引いた値  $h$  が、 $0 \sim 4.2 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$  であることを特徴とする、前記(4)に記載の徐放性粒子の製造方法

である。

### 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0027

【補正方法】変更

【補正の内容】

### 【0027】

ピレスロイド系化合物としては、例えば、シロバナムシヨケギクより得られるピレトリン、シネリン、ジャスモリンなどが挙げられ、これらから誘導されるアレスリン、ビフェントリル、アクリナトリン、アルファシペルメトリル、トラロメトリル、シフルトリル( $(\text{RS}) - \text{-} \text{シアノ} - 4 - \text{フルオロ} - 3 - \text{フェノキシベンジル} - (\text{1RS}, \text{3RS}) - (\text{1RS}, \text{3RS}) - 3 - (2, 2 - \text{ジクロロビニル}) - 2, 2 - \text{ジメチルシクロプロパンカルボキシラート}$ 。詳しくは、異性体 I ( $(\text{1R} - \text{3R} - \text{R}) + (\text{1S} - \text{3S} - \text{S})$ ) [融点: 57]、異性体 II ( $(\text{1R} - \text{3R} - \text{S}) + (\text{1S} - \text{3S} - \text{R})$ ) [融点: 74]、異性体 III ( $(\text{1R} - \text{3S} - \text{R}) + (\text{1S} - \text{3R} - \text{S})$ ) [融点: 66] の混合物)、シフェノトリル、プラレトリル、エトフェンプロックス、シラフルオフェン、フェンバレレートなども挙げられる。

### 【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0063】

そして、本発明では、抗生素活性化合物および重合性ビニルモノマーとして、Hansenで定義され、van Krevelen and Hoflyzer法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_{p, compound}$ が $2 \sim 8 [ (J/cm^3)^{1/2} ]$ であり、溶解度パラメータの水素結合力項 $\delta_{h, compound}$ が $5.5 \sim 9.5 [ (J/cm^3)^{1/2} ]$ である抗生素活性化合物と、溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_{p, polymer}$ が $5 \sim 7 [ (J/cm^3)^{1/2} ]$ であり、溶解度パラメータの水素結合力項 $\delta_{h, polymer}$ が $8 \sim 10 [ (J/cm^3)^{1/2} ]$ である重合体を生成する重合性ビニルモノマーとの組合せが選択される。

## 【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0065】

Hansenで定義され、van Krevelen and Hoflyzer法で算出される溶解度パラメータの双極子間力項 $\delta_p$ および水素結合力項 $\delta_h$ は、原子団(化学結合または置換基などを含む)の種類および数に依存し、具体的には、下記式(1)および(2)でそれぞれ示される。

## 【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0093】

【表1】

表1

抗生素活性化合物	双極子間力項 $\delta_{p, compound}$ [ $(J/cm^3)^{1/2}$ ]	水素結合力項 $\delta_{h, compound}$ [ $(J/cm^3)^{1/2}$ ]
IPBC	3.23	7.83
OIT	5.47	5.87
シフルトリン	3.46	6.09
プロピコナゾール	6.55	9.44
プロクロラズ	7.07	8.31
フルシラゾール	5.95	6.85

## 【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0096

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0096】

一方、抗生素活性化合物の双極子間力項 $\delta_{p, compound}$ および/または水素結合力項 $\delta_{h, compound}$ が上記範囲を超えると、抗生素活性化合物の親水性が過度に高くなり、抗生素活性化合物が徐放性粒子外へ漏出し易く、抗生素活性化合物を十分に内包した徐放性粒子の合成が困難となる場合がある。

4. 溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{p}}$  の差 ( $p_{\text{p}}$ ) および水素結合力項  $h_{\text{h}}$  の差 ( $h_{\text{h}}$ )

本発明では、溶解度パラメータにおいて、重合体の双極子間力項  $p_{\text{p, polymer}}$  から抗生物活性化合物の双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  を差し引いた値  $(p_{\text{p, polymer}} - p_{\text{p, compound}})$  は、例えば、-1.1~2.7 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>] である。

また、重合体の水素結合力項  $h_{\text{h, polymer}}$  から抗生物活性化合物の水素結合力項  $h_{\text{h, compound}}$  を差し引いた値  $(h_{\text{h, polymer}} - h_{\text{h, compound}})$  は、例えば、0~4.2 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>] である。

#### 【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0112

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0112】

分散剤としては、例えば、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カチオン化澱粉、ポリアクリル酸およびそのナトリウム塩、スチレンマレイン酸コポリマーおよびそのナトリウム塩などの水溶性ポリマー、例えば、第三磷酸カルシウム、コロイダルシリカ、モンモリロナイト、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、亜鉛華などの無機系分散剤などが挙げられる。

#### 【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0148】

#### [実施例]

各実施例および各比較例で用いる略号の詳細を次に記載する。

I P B C : 商品名「ファンギトロール400」、3-ヨード-2-プロピニルブチルカルバメート、分子量281、融点：60、水への溶解度：150 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  : 3.23 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{h, compound}}$  : 7.83 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、インターナショナル・スペシャリティ・プロダクツ社製

O I T : 商品名「ケーソン893T」(「ケーソン」は登録商標)、2-n-オクチル-4-イソチアゾリン-3-オン、分子量213、融点：20未満、水への溶解度：300 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  : 5.47 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{h, compound}}$  : 5.87 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、ローム・アンド・ハース社製

シフルトリン：商品名「プリベントールHS12」(「プリベントール」は登録商標)、(RS)-シアノ-4-フルオロ-3-フェノキシベンジル-(1RS,3RS)- (1RS,3RS)-3-(2,2-ジクロロビニル)-2,2-ジメチルシクロプロパンカルボキシラート、分子量434、水への溶解度：1~2ppb、異性体I(融点57)と異性体II(融点74)と異性体III(融点66)と異性体IV(融点102)との混合物、溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{p, compound}}$  : 3.46 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{h, compound}}$  : 6.09 [(J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、ランクセス社製

プロピコナゾール：1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-4-n-プロピル-1,3-ジオキソラン-2-イルメチル]-1H-1,2,4-トリアゾール、分子量342、融点：20未満、水への溶解度：110 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項

p, compound : 6.55 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項 h, compound : 9.44 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、八幸通商社製  
プロクロラズ: N - プロピル - N - [2 - (2,4,6 - トリクロロ - フェノキシ)エチル]イミダゾール - 1 - カルボキサミド、分子量375、融点45~52、水への溶解度: 55 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 p, compound : 7.07 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項 h, compound : 8.31 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、丸善薬品社製

フルシラゾール: ビス(4 - フルオロフェニル)メチル(1H - 1,2,4 - トリアゾール - 1 - イルメチル)シラン、分子量315、融点: 54、水への溶解度: 45 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 p, compound : 5.95 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項 h, compound : 6.85 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、エアブラウン社製

M B A C T : 商品名「イルガロール1071」(「イルガロール」は登録商標)、2 - メチルチオ - 4 - t - ブチルアミノ - 6 - シクロプロピルアミノ - s - トリアジン、分子量253、融点: 133、水への溶解度: 7 ppm、溶解度パラメータの双極子間力項 p, compound : 7.18 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項 h, compound : 8.77 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、チバ・スペシャリティ・ケミカルズ社製

カプリン酸: 分子量172、融点: 29~32、水への溶解度: 1.5重量%、溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 2.20 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 7.24 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]

メタクリル酸メチル: 商品名「アクリエステルM」、水への溶解度: 1.6重量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 5.98 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 9.25 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、三菱レイヨン社製

メタクリル酸n - ブチル: 水への溶解度: 0.08重量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 3.76 (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 7.33 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、三菱レイヨン社製

アクリル酸メチル: 水への溶解度: 5.7重量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 7.36 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 10.25 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、日本触媒社製

アクリル酸エチル: 水への溶解度: 1.5重量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 5.93 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 9.20 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、日本触媒社製

アクリル酸n - ブチル: 水への溶解度: 0.2重量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 4.26 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 7.81 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、日本触媒社製

メタクリル酸: 水への溶解度: 8.9重量%、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 7.13 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 13.03 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、三菱レイヨン製

スチレン: 水に不溶、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項 p, monomer unit : 1.27 [ (J/cm<sup>3</sup>)<sup>1/2</sup>]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項 h, monomer unit : 0.00 [ (J/c

$m^3 \cdot 1 / 2 ]$

エチレングリコールジメタクリレート：商品名「ライトエステル E G」、水に不溶、モノマー単位としての溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{monomer unit}}$  : 5.37 [  $(J/cm^3)^{1/2}$  ]、モノマー単位としての溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{monomer}}$  : 10.42 [  $(J/cm^3)^{1/2}$  ]、共栄社化学社製

トリメチロールプロパントリメタクリレート：商品名「ライトエステル TMP」、水に不溶、溶解度パラメータの双極子間力項  $p_{\text{monomer unit}}$  : 3.79 [  $(J/cm^3)^{1/2}$  ]、溶解度パラメータの水素結合力項  $h_{\text{monomer unit}}$  : 9.68 [  $(J/cm^3)^{1/2}$  ]、共栄社化学社製

ジラウロイルパーオキシド：商品名「パーゴイル L」（「パーゴイル」は登録商標）、日油社製

PVA - 217：商品名「クラレポバール 217」、部分鹼化ポリビニルアルコール、クラレ社製

TCP - 10U：商品名、第三磷酸カルシウム ( $3 [Ca_3(PO_4)_2] \cdot Ca(OH)_2$ ) の 10 重量% 水懸濁液、松尾薬品産業社製

DBN：商品名「ネオペレックス No. 6 パウダー」（「ネオペレックス」は登録商標）、ドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、花王社製

ペレックス SS - L：商品名（「ペレックス」は登録商標）、ドデシルジフェニルエーテルジスルホン酸ナトリウム、花王社製

#### 実施例 1

（IPBC 含有徐放性粒子を含む懸濁剤の製剤化）

200mL のビーカー（1）に、IPBC 40g、メタクリル酸メチル 54g、エチレングリコールジメタクリレート 6g およびジラウロイルパーオキシド 300mg を仕込み、室温で攪拌することにより、均一な疎水性溶液を調製した。

#### 【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0154

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0154】

なお、徐放性粒子のメジアン径は、レーザー回折散乱式粒子径分布測定装置 LA - 920（堀場製作所社製）により測定した。メジアン径の測定は、以下の各実施例および各比較例についても同様である。

#### 【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0163

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0163】

別途、500mL のビーカー（2）に、イオン交換水 280g、PVA - 217 の 10% 水溶液 20g および DBN の 5% 水溶液 200mg を 仕込み、室温で攪拌することにより、均一な水溶液を得た。

#### 【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0186

【補正方法】変更

【補正の内容】

#### 【0186】

その後、懸濁液を、攪拌器および還流冷却機を装備した 500mL 4 頭コルベンに移し、窒素気流下、攪拌しながら昇温して、懸濁重合を行った。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 2 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 2 8】

【表3】

表3

実施例・比較例			実施例9	実施例10	実施例11	実施例12	実施例13	実施例14	実施例15	実施例16
抗生素活性化合物	分子量	融点(°C)								
	IPBC	281	60	—	—	—	—	—	40	40
	OIT	213	<20	40	—	—	—	—	—	—
	シフルトリル	434	57,74,66*1	—	40	—	—	—	—	—
	プロピコナゾール	342	<20	—	—	40	—	—	—	—
	プロクロラズ	375	45~52	—	—	—	40	—	—	—
	フルシラゾール	315	54	—	—	—	—	40	—	—
	MBACT	253	133	—	—	—	—	—	—	—
	カプリン酸*2	172	29~32	—	—	—	—	—	—	—
	抗生素活性化合物の重合性ビニルモノマーに対する配合割合		0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
疎水性溶液	溶解度パラメータ $\delta$ [(J/cm <sup>3</sup> ) <sup>1/2</sup> ]	双極子間力項 $\delta_{p,compound}$	5.47	3.46	6.55	7.07	5.95	3.23	3.23	3.23
		水素結合力項 $\delta_{h,compound}$	5.87	6.09	9.44	8.31	6.85	7.83	7.83	7.83
重合性ビニルモノマー	相溶性モノマー	メタクリル酸メチル	36	42	42	42	42	24	24	24
		メタクリル酸n-ブチル	—	—	—	—	—	18	—	—
		アクリル酸メチル	—	—	—	—	—	—	—	—
		アクリル酸エチル	—	—	—	—	—	—	18	—
		アクリル酸n-ブチル	—	—	—	—	—	—	—	18
		メタクリル酸	6	—	—	—	—	—	—	—
		スチレン	—	—	—	—	—	—	—	—
	架橋性モノマー	エチレンケーリコールジメタクリレート	18	18	18	18	18	18	18	18
		トリメチロールプロパントリメタクリレート	—	—	—	—	—	—	—	—
	油溶性開始剤	ジラウロイルパーオキド	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
イオン交換水			280	280	280	280	280	280	280	280
重合体	溶解度パラメータ $\delta$ [(J/cm <sup>3</sup> ) <sup>1/2</sup> ]	双極子間力項 $\delta_{p,polymer}$	5.91	5.80	5.80	5.80	5.80	5.13	5.78	5.28
		水素結合力項 $\delta_{h,polymer}$	9.98	9.60	9.60	9.60	9.60	9.02	9.58	9.16
$\Delta \delta_p$	(= $\delta_{p,polymer} - \delta_{p,compound}$ ) [J/cm <sup>3</sup> ) <sup>1/2</sup> ]	0.44	0.33	2.34	-1.27	-0.15	1.90	2.55	2.05	
$\Delta \delta_h$	(= $\delta_{h,polymer} - \delta_{h,compound}$ ) [J/cm <sup>3</sup> ) <sup>1/2</sup> ]	4.11	3.73	3.51	1.29	2.75	1.19	1.75	1.33	
分散剤	PVA-217	—	—	—	—	—	2	2	2	
	TCP-10U	2	2	2	2	2	—	—	—	
界面活性剤	DBN	—	—	—	—	—	0.01	0.01	0.01	
	ペレックスSS-L	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	—	—	—	
徐放性粒子の濃度(重量%) [vs懸濁液]			25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5
抗生素活性化合物の濃度(重量%) [vs懸濁液]			10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
水分散時のホモミキサー攪拌条件		回転数(rpm)	2000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	3000
徐放性粒子のメジアン径(μm)			36	22	19	30	32	24	22	22

\*1:異性体IV(融点102°C)を含む。 \*2:親水性

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0242

【補正方法】変更

**【補正の内容】****【0 2 4 2】**

図1～6で例示されるように、実施例1～16では、いずれも、抗生素活性化合物が徐放性粒子外に析出することが認められなかった。

**【手続補正15】****【補正対象書類名】明細書****【補正対象項目名】0 2 4 9****【補正方法】変更****【補正の内容】****【0 2 4 9】**

図11～16で例示されるように、実施例1および9～13では、いずれも、抗生素活性化合物が徐放性粒子内に含有されていることが認められた。