



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102480939 B

(45) 授权公告日 2014. 11. 05

(21) 申请号 201080040294. 0

A01N 43/80 (2006. 01)

(22) 申请日 2010. 09. 09

A01N 47/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A01N 53/08 (2006. 01)

2009-211143 2009. 09. 11 JP

A01P 3/00 (2006. 01)

A01P 7/04 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 8/81 (2006. 01)

2012. 03. 09

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

JP 特开 2008-239561 A, 2008. 10. 09, 说明书第 12-20 段, 权利要求 1.

PCT/JP2010/065521 2010. 09. 09

CN 1234058 A, 1999. 11. 03, 说明书第 1-12 页.

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/030824 JA 2011. 03. 17

EP 1075183 B1, 2001. 02. 14, 说明书第 1-6 页.

(73) 专利权人 日本环境化学株式会社

CN 101037554 A, 2007. 09. 19, 说明书第 1-18 页.

地址 日本大阪府大阪市西区千代崎三丁目
南 2 番 37 号

(72) 发明人 大岛纯治

JP 特开 2008-239562 A, 2008. 10. 09, 说明书第 13-17 段.

(74) 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243

审查员 白小琳

代理人 钟晶 於毓桢

(51) Int. Cl.

A01N 25/12 (2006. 01)

A01N 25/10 (2006. 01)

权利要求书1页 说明书28页 附图15页

(54) 发明名称

缓释性颗粒及其制造方法

(57) 摘要

本发明提供一种缓释性颗粒,其通过如下方法得到:在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解熔点为 100℃ 以下、以汉森定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 为 $2 \sim 8[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为 $5.5 \sim 9.5[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液,使该疏水性溶液进行水分散,并在油溶性引发剂的存在下使聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 为 $5 \sim 7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为 $8 \sim 10[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的聚合物。

1. 一种缓释性颗粒,其特征在于,通过如下方法得到:在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解熔点为 100°C 以下、以汉森定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 为 $2 \sim 8[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、所述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为 $5.5 \sim 9.5[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液,使该疏水性溶液进行水分散,并在油性引发剂的存在下使所述聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成所述溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 为 $5 \sim 7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、所述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为 $8 \sim 10[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的聚合物,

所述缓释性颗粒由所述聚合物与所述抗生物活性化合物的均匀相构成。

2. 根据权利要求 1 所述的缓释性颗粒,其特征在于,由所述聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 减去所述抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_p$ 为 $-1.1 \sim 2.7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$,

由所述聚合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 减去所述抗生物活性化合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_h$ 为 $0 \sim 4.2[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

3. 根据权利要求 1 所述的缓释性颗粒,其特征在于,所述抗生物活性化合物相对于所述聚合性乙烯基单体的配合比例以重量基准计为 $0.11 \sim 1.5$ 。

4. 一种缓释性颗粒的制造方法,其特征在于,所述缓释性颗粒的制造方法具有以下工序:

在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解熔点为 100°C 以下、以汉森定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 为 $2 \sim 8[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、所述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为 $5.5 \sim 9.5[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液的工序;

使所述疏水性溶液进行水分散的工序;以及

在油性引发剂的存在下,使进行了水分散的所述疏水性溶液的所述聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成所述溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 为 $5 \sim 7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、所述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为 $8 \sim 10[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的聚合物的工序;

所述缓释性颗粒由所述聚合物与所述抗生物活性化合物的均匀相构成。

5. 根据权利要求 4 所述的缓释性颗粒的制造方法,其特征在于,由所述聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 减去所述抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_p$ 为 $-1.1 \sim 2.7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$,

由所述聚合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 减去所述抗生物活性化合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_h$ 为 $0 \sim 4.2[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

缓释性颗粒及其制造方法

技术领域

[0001] 本发明涉及缓释性颗粒及其制造方法,详细地说,涉及缓慢释放抗生物活性化合物的缓释性颗粒及其制造方法。

背景技术

[0002] 已知通过将杀菌剂、防腐剂、防霉剂等抗生物活性化合物进行微囊化来缓慢释放抗生物活性化合物,并保证效力持续性。

[0003] 例如提出以下方法,即,将含有微生物增殖抑制剂及聚异氰酸酯成分的油相和含有含活性氢基成分的水相配合、分散,并进行界面聚合,从而制造含微生物增殖抑制剂微囊(例如参照下述专利文献 1。)。

[0004] 现有技术文献

[0005] 专利文献

[0006] 专利文献 1 :日本特开 2001-247409 号公报

发明内容

[0007] 发明要解决的课题

[0008] 但是,在上述专利文献 1 中记载的界面聚合法中,必须将聚异氰酸酯成分和含活性氢基成分、即 2 种膜形成成分分别配合于油相和水相而制备两相,由于达到那样的程度的工序数变多,因此存在以下情况:制造工序变得繁杂,原料成本也增大,制造成本增大。

[0009] 本发明的目的在于,简便且低成本地提供一种缓释性优异的缓释性颗粒及其制造方法。

[0010] 解决课题的方法

[0011] 本发明人等对于上述目的的缓释性颗粒及其制造方法进行了深入研究,结果发现以下认识:在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解熔点为 100℃ 以下、溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为特定范围的疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液,使该疏水性溶液进行水分散,并使聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为特定范围的聚合物,从而可简便且低成本地得到缓释性优异的缓释性颗粒,进一步进行研究,结果完成了本发明。

[0012] 即,本发明提供:

[0013] (1)一种缓释性颗粒,其特征在于,通过如下方法得到:在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解熔点为 100℃ 以下、以汉森(Hansen)定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽(van Krevelen and Hoftyzer)法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 为 $2 \sim 8 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、上述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为 $5.5 \sim 9.5 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液,使该疏水性溶液进行水分散,并在油性引发剂的存在下使上述聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成上述溶解度参

数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 为 $5 \sim 7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、上述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为 $8 \sim 10[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的聚合物；

[0014] (2) 根据上述(1)中所述的缓释性颗粒,其特征在于,由上述聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 减去上述抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_p$ 为 $-1.1 \sim 2.7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$,由上述聚合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 减去上述抗生物活性化合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_h$ 为 $0 \sim 4.2[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$;

[0015] (3) 根据上述(1)中所述的缓释性颗粒,其特征在于,上述抗生物活性化合物相对于上述聚合性乙烯基单体的配合比例以重量基准计为 $0.11 \sim 1.5$;

[0016] (4) 一种缓释性颗粒的制造方法,其特征在于,具有以下工序:在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解熔点为 100°C 以下、以汉森定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 为 $2 \sim 8[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、上述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为 $5.5 \sim 9.5[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液的工序;使上述疏水性溶液进行水分散的工序;以及在油性引发剂的存在下使进行了水分散的上述疏水性溶液的上述聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成上述溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 为 $5 \sim 7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 、上述溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为 $8 \sim 10[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 的聚合物的工序;

[0017] (5) 根据上述(4)中所述的缓释性颗粒的制造方法,其特征在于,由上述聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 减去上述抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_p$ 为 $-1.1 \sim 2.7[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$,由上述聚合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 减去上述抗生物活性化合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_h$ 为 $0 \sim 4.2[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0018] 发明效果

[0019] 根据本发明的聚合物微粒的制造方法,由于使溶解有溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为特定范围的抗生物活性化合物的疏水性的聚合性单体进行聚合而生成溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为特定范围的聚合物,因此原料的制备变得简便,制造工序变得简单,进而,原料成本降低,因而可降低制造成本。

[0020] 因此,可简单且低成本地得到具有优异的缓释性、可表现出优异的效力持续效果的缓释性颗粒。

[0021] 进而,由于不使用溶剂而制备疏水性溶液,因此可降低环境负荷。

附图说明

[0022] 图1表示实施例1的缓释性颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0023] 图2表示实施例5的缓释性颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0024] 图3表示实施例8的缓释性颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0025] 图4表示实施例14的缓释性颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0026] 图5表示实施例15的缓释性颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0027] 图6表示实施例16的缓释性颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0028] 图7表示比较例2的颗粒的SEM照片的图像处理图。

[0029] 图8表示比较例4的颗粒的SEM照片的图像处理图。

- [0030] 图 9 表示比较例 5 的颗粒的 SEM 照片的图像处理图。
- [0031] 图 10 表示比较例 6 的颗粒的 SEM 照片的图像处理图。
- [0032] 图 11 表示实施例 1 的缓释性颗粒的 TEM 照片的图像处理图。
- [0033] 图 12 表示实施例 9 的缓释性颗粒的 TEM 照片的图像处理图。
- [0034] 图 13 表示实施例 10 的缓释性颗粒的 TEM 照片的图像处理图。
- [0035] 图 14 表示实施例 11 的缓释性颗粒的 TEM 照片的图像处理图。
- [0036] 图 15 表示实施例 12 的缓释性颗粒的 TEM 照片的图像处理图。
- [0037] 图 16 表示实施例 13 的缓释性颗粒的 TEM 照片的图像处理图。
- [0038] 图 17 表示实施例 1 ~ 3 的缓释性试验的图。
- [0039] 图 18 表示实施例 14 ~ 16 的缓释性试验的图。
- [0040] 图 19 表示实施例 11 的缓释性试验的图。
- [0041] 图 20 表示实施例 12 的缓释性试验的图。
- [0042] 图 21 表示实施例 13 的缓释性试验的图。
- [0043] 图 22 表示实施例 4 ~ 7 及 9 的缓释性试验的图。
- [0044] 图 23 表示实施例 8 及 10 的缓释性试验的图。
- [0045] 图 24 表示比较例 1 及 2 的缓释性试验的图。

具体实施方式

[0046] 本发明的缓释性颗粒通过如下方法得到：用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解疏水性的抗生物活性化合物，从而制备疏水性溶液，使该疏水性溶液进行水分散，并使聚合性乙烯基单体进行自由基聚合而生成聚合物。

[0047] 抗生物活性化合物例如至少具有 2 个可与聚合性乙烯基单体的聚合物相互作用的官能部分。

[0048] 作为这样的官能部分，可举出：例如羰基、硝基、氨基、氰基、磷酸酯基、羧基等极性官能团；例如羧酸酯键、磷酸酯键、脲键、碳-卤键等含有极性基团的极性键；例如苯环，以及三嗪环、咪唑环、异噻唑啉环等共轭杂环等共轭环状部分等。

[0049] 抗生物活性化合物的分子量例如为 200 ~ 600，优选为 200 ~ 500。

[0050] 抗生物活性化合物的分子量超过上述范围时，有时抗生物活性化合物对于聚合物的相溶性降低。另一方面，抗生物活性化合物的分子量不足上述范围时，存在如下情况：在悬浮聚合（后述）中，抗生物活性化合物残存于水相中，悬浮聚合后，该抗生物活性化合物析出，悬浮液固化。

[0051] 另外，抗生物活性化合物的熔点为 100℃ 以下，优选为 90℃ 以下，进一步优选为 80℃ 以下。抗生物活性化合物的熔点超过上述范围时，有时抗生物活性化合物难以内包于缓释性颗粒中而析出至缓释性颗粒外，另外，即使例如抗生物活性化合物内包于缓释性颗粒中时，也存在抗生物活性化合物无法缓慢释放至缓释性颗粒外的情况。

[0052] 具体地说，抗生物活性化合物选自具有杀菌、抗菌、防腐、防藻、防霉、杀虫等抗生物活性的杀菌剂、抗菌剂、防腐剂、防藻剂、防霉剂、除草剂、杀虫剂、引诱剂、驱虫剂及灭鼠剂等。作为具有这些抗生物活性的化合物，可举出：例如碘系化合物、三唑系化合物、氨基甲酰咪唑系化合物、二硫酚（dithiol）系化合物、异噻唑啉系化合物、硝基醇系化合物、对羟基

苯甲酸酯等杀菌防腐防霉防藻剂;例如拟除虫菊酯系化合物、新烟碱系化合物、有机氯系化合物、有机磷系化合物、氨基甲酸酯系化合物、噁二嗪系化合物等防蚁剂(灭蚁剂)等。

[0053] 作为碘系化合物,例如可举出 3-碘-2-丙炔基丁基氨基甲酸酯(IPBC)、1-[[(3-碘-2-丙炔基)氧基]甲氧基]-4-甲氧基苯、3-溴-2,3-二碘-2-丙烯基乙基碳酸酯等。

[0054] 作为三唑系化合物,例如可举出 1-[2- (2,4-二氯苯基)-4-正丙基-1,3-二氧戊烷-2-基甲基]-1H-1,2,4-三唑(丙环唑)、双(4-氟苯基)甲基(1H-1,2,4-三唑-1-基甲基硅烷(别名:氟硅唑,1-[[双(4-氟苯基)甲基甲硅烷基]甲基]-1H-1,2,4-三唑)等。

[0055] 作为氨基甲酰咪唑系化合物,例如可举出 N-丙基-N-[2- (2,4,6-三氯-苯氧基)乙基]咪唑-1-羧酰胺(丙氯灵)等。

[0056] 作为二硫酚系化合物,例如可举出 4,5-二氯-1,2-二硫酚-3-酮等。

[0057] 作为异噻唑啉系化合物,例如可举出 2-正辛基-4-异噻唑啉-3-酮(OIT)、5-氯-2-甲基-4-异噻唑啉-3-酮(CI-MIT)等。

[0058] 作为硝基醇系化合物,例如可举出 2,2-二溴-2-硝基-1-乙醇(DBNE)等。

[0059] 作为对羟基苯甲酸酯,例如可举出对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸丙酯等。

[0060] 作为拟除虫菊酯系化合物,例如可举出由白花除虫菊得到的除虫菊酯、瓜菊酯、茉莉菊酯等,由这些物质衍生的丙烯除虫菊酯、联苯菊酯、氟丙菊酯、 α -氯氰菊酯、四溴菊酯、氟氯氰菊酯((RS)- α -氰基-4-氟-3-苯氧基苄基-(1RS,3RS)-(1RS,3RS)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸酯。详细地说,还可举出异构体 I ((1R-3R- α R)+(1S-3S- α S))[熔点:57℃]、异构体 II ((1R-3R-S)+(1S-3S- α R))[熔点:74℃]、异构体 III ((1R-3S- α R)+(1S-3R- α S))[熔点:66℃]的混合物)、苯醚氰菊酯、炔烯菊酯(prallethrin)、醚菊酯、氟硅菊酯、氰戊菊酯等。

[0061] 作为新烟碱系化合物,例如可举出(E)-N¹-[(6-氯-3-吡啶基)甲基]-N²-氰基-N¹-甲基乙脒(啉虫脒)等。

[0062] 作为有机氯系化合物,例如可举出三氯杀螨醇(Kelthane)等。

[0063] 作为有机磷系化合物,例如可举出辛硫磷、哒嗪硫磷、杀螟硫磷、四氯乙烯磷、除线磷、异丙氧磷等。

[0064] 作为氨基甲酸酯系化合物,例如可举出仲丁威、残杀威等。

[0065] 作为噁二嗪系化合物,例如可举出茚虫威等。

[0066] 作为除草剂,例如可举出双唑草腈、二甲戊灵、茚草酮等。

[0067] 作为杀虫剂,例如可举出吡丙醚等。

[0068] 作为驱虫剂,例如可举出避蚊胺等。

[0069] 抗生物活性化合物实际上为疏水性,例如室温(20~30℃,更具体而言,为25℃)下对于水的溶解度非常小,具体地说,例如室温下的溶解度以重量基准计为1重量份/水100重量份(10000ppm)以下,优选为0.5重量份/水100重量份(5000ppm)以下,进一步优选为0.1重量份/水100重量份(1000ppm)以下,以容量基准计,例如为1g/水100mL以下,优选为0.5g/水100mL以下,进一步优选为0.1g/水100mL以下。

[0070] 抗生物活性化合物对于水的溶解度超过上述范围时,将聚合性乙烯基单体进行聚

合(悬浮聚合)时,抗生物活性化合物容易漏出至缓释性颗粒外(即,水相),聚合后,溶解于水相的抗生物活性化合物析出,因此难以合成充分内包抗生物活性化合物的缓释性颗粒。

[0071] 这些抗生物活性化合物可单独使用或并用 2 种以上。

[0072] 另外,上述抗生物活性化合物也可以例如在制造工序中,以适宜的比例含有熔点为上述范围外的杂质。具体地说,氟氯氰菊酯的异构体 I (熔点:57℃)和异构体 II (熔点:74℃)和异构体 III (熔点:66℃)的混合物例如含有作为杂质的异构体 IV (熔点 102℃)。

[0073] 聚合性乙烯基单体例如是分子内至少具有 1 个乙烯基的单体。

[0074] 具体地说,作为聚合性乙烯基单体,例如可举出(甲基)丙烯酸酯系单体、(甲基)丙烯酸系单体、芳香族系乙烯基单体、乙烯基酯系单体、马来酸酯系单体、卤乙烯(vinyl halide)、偏二卤乙烯(vinylidene halide)、含氮乙烯基单体等。

[0075] 作为(甲基)丙烯酸酯系单体,例如为甲基丙烯酸酯和/丙烯酸酯,具体地说,可举出(甲基)丙烯酸甲酯、(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸叔丁酯、(甲基)丙烯酸环己酯、(甲基)丙烯酸 2-甲氧基乙酯等。

[0076] 作为(甲基)丙烯酸系单体,例如可举出甲基丙烯酸、丙烯酸等。

[0077] 作为芳香族系乙烯基单体,例如可举出苯乙烯、对甲基苯乙烯、 α -甲基苯乙烯、乙烯基甲苯等。

[0078] 作为乙烯基酯系单体,例如可举出醋酸乙烯酯、丙酸乙烯酯等。

[0079] 作为马来酸酯系单体,例如可举出马来酸二甲酯、马来酸二乙酯、马来酸二丁酯等。

[0080] 作为卤乙烯,例如可举出氯乙烯、氟乙烯等。

[0081] 作为偏二卤乙烯,例如可举出偏二氯乙烯、偏二氟乙烯等。

[0082] 作为含氮乙烯基单体,例如可举出(甲基)丙烯腈、N-苯基马来酰亚胺、乙烯基吡啶等。

[0083] 聚合性乙烯基单体实际上为疏水性,例如室温下对于水的溶解度非常小,具体地说,室温下的溶解度例如为 10 重量份/水 100 重量份以下,优选为 8 重量份/水 100 重量份以下。

[0084] 在上述各单体中,例如选择对于上述抗生物活性化合物的相溶性强、可溶解抗生物活性化合物的抗生物活性化合物相溶性单体(以下,有时仅称为相溶性单体。)

[0085] 这些相溶性单体可单独使用或并用 2 种以上。

[0086] 作为相溶性单体,优选列举同一种类的(甲基)丙烯酸酯系单体的单独使用、不同种类的(甲基)丙烯酸酯系单体的并用、或(甲基)丙烯酸酯系单体和(甲基)丙烯酸系单体的并用。

[0087] 进一步优选列举甲基丙烯酸甲酯(MMA)的单独使用、甲基丙烯酸甲酯和(甲基)丙烯酸 C2~4 烷基酯的并用、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的并用。

[0088] 作为与甲基丙烯酸甲酯并用的(甲基)丙烯酸 C2~4 烷基酯,例如可举出(甲基)丙烯酸乙酯、(甲基)丙烯酸正丙酯、(甲基)丙烯酸异丙酯、(甲基)丙烯酸正丁酯、(甲基)丙烯酸异丁酯、(甲基)丙烯酸叔丁酯等。

[0089] 并用不同种类的(甲基)丙烯酸酯系单体时,甲基丙烯酸甲酯的配合比例相对于相

溶性单体(包含后述的交联性单体)100重量份例如为20重量份以上,优选为40重量份以上,例如为99重量份以下。

[0090] 另外,并用(甲基)丙烯酸酯系单体及(甲基)丙烯酸系单体时,(甲基)丙烯酸系单体的配合比例相对于含有交联性单体的相溶性单体100重量份例如小于30重量份,为20重量份以下,例如为1重量份以上,优选为3重量份以上。

[0091] 抗生物活性化合物及相溶性单体选择在后述的聚合温度(加热温度)下,聚合性乙烯基单体的聚合物和抗生物活性化合物相溶这样的组合。

[0092] 另外,聚合性乙烯基单体也可含有交联性单体作为相溶性单体。

[0093] 为了调节缓释性颗粒的缓释性,可根据需要配合交联性单体,可举出:例如乙二醇二(甲基)丙烯酸酯、二乙二醇二(甲基)丙烯酸酯等单或聚乙二醇二(甲基)丙烯酸酯;例如1,3-丙二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,4-丁二醇二(甲基)丙烯酸酯、1,5-戊二醇二(甲基)丙烯酸酯等链烷二醇二(甲基)丙烯酸酯;例如三羟甲基丙烷三(甲基)丙烯酸酯、季戊四醇四(甲基)丙烯酸酯等链烷多元醇聚(甲基)丙烯酸酯;例如(甲基)丙烯酸烯丙酯、异氰脲酸三烯丙酯等烯丙基系单体;例如二乙烯基苯等二乙烯基系单体等。

[0094] 为了确保与除了交联性单体以外的相溶性单体的相溶性,交联性单体选择具有与除了交联性单体以外的相溶性单体的分子结构类似的分子结构的单体,具体地说,除了交联性单体以外的相溶性单体含有甲基丙烯酸甲酯时,优选选择乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)或三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(TMPTMA)作为交联性单体。

[0095] 交联性单体的配合比例相对于聚合性乙烯基单体(相溶性单体)100重量份例如为1~100重量份,优选为10~80重量份。

[0096] 并且,在本发明中,作为抗生物活性化合物及聚合性乙烯基单体,选择以汉森定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 为2~8[(J/cm³)^{1/2}]、溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为5.5~9.5[(J/cm³)^{1/2}]的抗生物活性化合物和生成溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 为5~7[(J/cm³)^{1/2}]、溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为8~10[(J/cm³)^{1/2}]的聚合物的聚合性乙烯基单体的组合。

[0097] 另外,各项 δ (δ_p 及 δ_h)的下角标化合物和聚合物分别表示抗生物活性化合物和聚合物。

[0098] 以汉森定义且通过范克里弗伦-霍夫狄泽法算出的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 δ_p 及氢键力项 δ_h 依赖于原子团(包括化学键或取代基等)的种类及数量,具体地说,分别以下述式(1)及(2)表示。

[0099] [数1]

[0100] 【数1】

$$[0101] \quad \delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V} \quad (1)$$

[0102] (式中, F_p 为分子间力的偶极-偶极力要素(克分子吸引函数的极性成分(polar component of the molar attraction function)), V 为摩尔体积。)

[0103] [数2]

[0104] 【数2】

$$[0105] \quad \delta_h = \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V}} \quad (2)$$

[0106] (式中, E_h 为分子间力的氢键力的要素(氢键力对内聚能的贡献(contribution of the hydrogen bonding forces to the cohesive energy), V 为摩尔体积。)

[0107] 就上述 F_p 、 E_h 及 V 的数值而言, 每个原子团记载于“Properties of Polymers”(第 3 版, 第 7 章, 第 189 ~ 225 页, van Krevelen 著, ELSEVIER, 2003 年发行)。

[0108] 另外, 取代基 $-I$ 、 $>Si<$ 、 $=N-$ 及 $\equiv C-$ 的 F_p 及 E_h 未记载于上述文献中, 而是由关西大学山本秀树教授按照以下方法算出。

[0109] 首先, 对于取代基 $-I$ 的 F_p 的算出方法进行例示。

[0110] 任意选择 10 个“汉森溶解度参数, 使用者手册”(Charles 汉森著, 第 347 ~ 483 页的附录, CRC 出版社, 2007 年发行) 中记载的含有取代基 $-I$ 的化合物, 将上述文献中记载的化合物 δ_p 的数值作为上述式(1)的左边代入。另外, 将由上述选择的 10 个化合物的全部原子团的 V 的数值以及除了取代基 $-I$ 以外的原子团的 F_p 代入上述式(2)的右边的, 而将右边的取代基 $-I$ 的 F_p 作为未知数。

[0111] 然后, 求解化合物的 δ_p 、全部原子团的 V 及除了取代基以外的原子团的 F_p 为已知数, 取代基 $-I$ 的 F_p 为未知数的方程式, 算出对应于 10 个化合物的解(F_p) 的平均作为取代基 $-I$ 的 F_p 。

[0112] 另外, 对于取代基 $>Si<$ 、 $=N-$ 及 $\equiv C-$ 的 F_p , 也与上述同样地通过进行计算处理来算出。

[0113] 另外, 对于取代基 $-I$ 、 $>Si<$ 、 $=N-$ 及 $\equiv C-$ 的 E_h , 也与上述同样地通过计算处理来分别算出。

[0114] 上述计算处理作为程序记录于计算机中, 并进行最佳化。

[0115] 由上述算出的取代基 $-I$ 、 $>Si<$ 、 $=N-$ 及 $\equiv C-$ 的 F_p 及 E_h 记载如以下。

[0116] $-I$ F_p : 0 ($J^{1/2} \cdot cm^{3/2} \cdot mol^{-1}$)

[0117] E_h : 0 ($J \cdot mol^{-1}$)

[0118] $>Si<$ F_p : 0 ($J^{1/2} \cdot cm^{3/2} \cdot mol^{-1}$)

[0119] E_h : 0 ($J \cdot mol^{-1}$)

[0120] $=N-F_p$: 800 ($J^{1/2} \cdot cm^{3/2} \cdot mol^{-1}$)

[0121] E_h : 3000 ($J \cdot mol^{-1}$)

[0122] $\equiv C-F_p$: 0 ($J^{1/2} \cdot cm^{3/2} \cdot mol^{-1}$)

[0123] E_h : 0 ($J \cdot mol^{-1}$)

[0124] 接着, 作为聚合物的一个例子, 例示作为甲基丙烯酸甲酯的聚合物的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA), 算出该聚甲基丙烯酸甲酯的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, PMMA}$ 及氢键力项 $\delta_{h, PMMA}$ 。

[0125] 1. 均聚物的偶极-偶极力项 δ_p 及氢键力项 δ_h

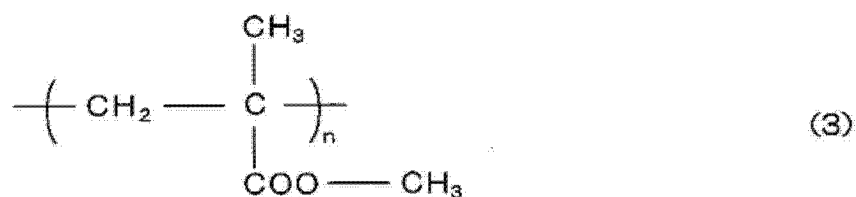
[0126] (1) 聚甲基丙烯酸甲酯的结构式

[0127] 聚甲基丙烯酸甲酯以下述式(3)表示。

[0128] [化 1]

[0129] 【化 1】

[0130]



[0131] (式中, n 表示聚合度。)

[0132] (2) 偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{PMMA}}$ [0133] 在上述式(3)的单体单元($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3-$)中,将对应于各原子团的 F_p 和 V 记载如下。[0134] $-\text{CH}_3 F_p: 0 \text{ (J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0135] $V: 33.5 \text{ (cm}^3 \cdot \text{mol)}$ [0136] $-\text{CH}_2-F_p: 0 \text{ (J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0137] $V: 16.1 \text{ (cm}^3 \cdot \text{mol)}$ [0138] $> \text{C} < F_p: 0 \text{ (J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0139] $V: -19.2 \text{ (cm}^3 \cdot \text{mol)}$ [0140] $-\text{COO}-F_p: 490 \text{ (J}^{1/2} \cdot \text{cm}^{3/2} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0141] $V: 18 \text{ (cm}^3 \cdot \text{mol)}$ [0142] 因此,单体单元的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$ 如下述式(4)所示,算出为 $5.98 \text{ [(J/cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0143] [数 3]

[0144] 【数 3】

$$\begin{aligned} \delta_p &= \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V} \\ [0145] \quad &= \frac{\sqrt{0^2 + 0^2 + 0^2 + 490^2}}{2 \times 33.5 + 16.1 + (-19.2) + 18} \\ &= 5.98 \left[(\text{J/cm}^3)^{1/2} \right] \end{aligned} \quad (4)$$

[0146] 然后,上述单体单元的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$ 表示作为单体单元的重复结构的聚甲基丙烯酸甲酯的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{PMMA}}$ 。[0147] (3) 氢键力项 $\delta_{h, \text{PMMA}}$ [0148] 在上述式(3)的单体单元($-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3-$)中,对应于各原子团的 E_h 记载如下。[0149] $-\text{CH}_3 \quad E_h: 0 \text{ (J} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0150] $-\text{CH}_2- \quad E_h: 0 \text{ (J} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0151] $> \text{C} < \quad E_h: 0 \text{ (J} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0152] $-\text{COO}- \quad E_h: 7000 \text{ (J} \cdot \text{mol}^{-1})$ [0153] 因此,单体单元的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$ 如下述式(5)所示,算出为 $9.25 \text{ [(J/cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0154] [数 4]

[0155] 【数 4】

$$\begin{aligned}
 \delta_h &= \sqrt{\frac{\sum E_{hi}}{V}} \\
 s &= \sqrt{\frac{0 + 0 + 0 + 7000}{2 \times 33.5 + 16.1 + (-19.2) + 18}} \\
 [0156] \quad &= 9.25 \left[(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2} \right] \quad (5)
 \end{aligned}$$

[0157] 然后,上述单体单元的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 表示作为单体单元的重复结构的聚甲基丙烯酸甲酯的氢键力项 $\delta_{h, \text{PMMA}}$ 。

[0158] 2. 共聚物的偶极-偶极力项 δ_p 及氢键力项 δ_h

[0159] 接着,算出共聚物的偶极-偶极力项 δ_p 及氢键力项 δ_h 。

[0160] 用各单体单元的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$ 乘以单体的重量比后将它们相加,从而算出共聚物的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{共聚物}}$ 。另外,用各单体单元的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$ 乘以单体的重量比后将它们相加,从而算出共聚物的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{共聚物}}$ 。

[0161] 作为共聚物的一个例子,可举出作为以重量比 90:10 含有甲基丙烯酸甲酯及乙二醇二甲基丙烯酸酯的单体的共聚物的聚甲基丙烯酸甲酯-乙二醇二甲基丙烯酸酯共聚物 (PMMA-EGDMA),算出其溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{PMMA-EGDMA}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{PMMA-EGDMA}}$ 。

[0162] (1) 偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{PMMA-EGDMA}}$

[0163] 甲基丙烯酸甲酯的单体单元的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{MMA 单元}}$ 如上述那样算出为 $5.98 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0164] 另外,乙二醇二甲基丙烯酸酯的单体单元的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{EGDMA}}$ 通过与上述同样地算出为 $5.37 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0165] 然后,该共聚物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{PMMA-EGDMA}}$ 如下述式(6)那样算出。

[0166] $\delta_{p, \text{PMMA-EGDMA}} = (90/100) \delta_{p, \text{MMA 单元}} + (10/100) \delta_{p, \text{EGDMA 单元}}$

[0167] $= (90/100) \times 5.98 + (10/100) \times 5.37$

[0168] $= 5.92 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}] \quad (6)$

[0169] (2) 氢键力项 $\delta_{h, \text{PMMA-EGDMA}}$

[0170] 甲基丙烯酸甲酯的单体单元的氢键力项 $\delta_{h, \text{MMA 单元}}$ 为 $9.25 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0171] 另外,乙二醇二甲基丙烯酸酯的单体单元的氢键力项 $\delta_{h, \text{EGDMA}}$ 为 $10.42 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0172] 然后,该共聚物的氢键力项 $\delta_{h, \text{PMMA-EGDMA}}$ 如下述式(7)那样算出。

[0173] $\delta_{h, \text{PMMA-EGDMA}} = (90/100) \delta_{h, \text{MMA 单元}} + (10/100) \delta_{h, \text{EGDMA 单元}}$

[0174] $= (90/100) \times 9.25 + (10/100) \times 10.42$

[0175] $= 9.36 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}] \quad (7)$

[0176] 并且,聚合物的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 优选为 $5 \sim 6.5 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$,聚合物的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 优选为 $9 \sim 10 [(\text{J}/\text{cm}^3)^{1/2}]$ 。

[0177] 聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 和 / 或氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 不足上述范围时, 有时聚合物的疏水性变得过高而无法得到与抗生物活性化合物的充分的相溶性, 即使在可得到相溶性时, 抗生物活性化合物在聚合(悬浮聚合)中也会漏出至缓释性颗粒外, 从而难以合成充分内包抗生物活性化合物的缓释性颗粒。

[0178] 另一方面, 聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 和 / 或氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 超过上述范围时, 有时聚合物的亲水性变得过高而无法得到与抗生物活性化合物的充分的相溶性, 即使可得到相溶性, 在悬浮聚合中与水相的界面自由能也会降低, 抗生物活性化合物在悬浮聚合中漏出至缓释性颗粒外, 从而难以合成充分内包抗生物活性化合物的缓释性颗粒。

[0179] 3. 抗生物活性化合物的溶解度 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 以及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$

[0180] 对于抗生物活性化合物的溶解度 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$, 也与上述单体单元的偶极-偶极力项及氢键力项同样地操作而算出。

[0181] 将其结果, 即算出的 IPBC、OIT、氟氯氰菊酯、丙环唑、丙氯灵及氟硅唑的各抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 示于表 1。

[0182] [表 1]

[0183]	抗生物活性化合物	偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ [(J / cm ³) ^{1/2}]	氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ [(J / cm ³) ^{1/2}]
	IPBC	3.23	7.83
	OIT	5.47	5.87
	氟氯氰菊酯	3.46	6.09
	丙环唑	6.55	9.44
	丙氯灵	7.07	8.31
	氟硅唑	5.95	6.85

[0184] 抗生物活性化合物的溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 优选为 3 ~ 7 [(J / cm³)^{1/2}], 氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 优选为 5.8 ~ 9.5 [(J / cm³)^{1/2}]。

[0185] 抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 和 / 或氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 不足上述范围时, 抗生物活性化合物的疏水性变得过高, 有时无法得到与聚合物的充分的相溶性。

[0186] 另一方面, 抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 和 / 或氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 超过上述范围时, 有时抗生物活性化合物的亲水性变得过高, 抗生物活性化合物容易漏出至缓释性颗粒外, 从而难以合成充分内包抗生物活性化合物的缓释性颗粒。

[0187] 4. 溶解度参数的偶极-偶极力项 δ_p 的差 ($\Delta \delta_p$) 及氢键力项 δ_h 的差 ($\Delta \delta_h$)

[0188] 在本发明中, 在溶解度参数 δ 中, 由聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 减去抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_p (= \delta_{p, \text{聚合物}} - \delta_{p, \text{化合物}})$ 例如为 -1.1 ~ 2.7 [(J / cm³)^{1/2}]。

[0189] 另外, 由聚合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 减去抗生物活性化合物的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 所得的值 $\Delta \delta_h (= \delta_{h, \text{聚合物}} - \delta_{h, \text{化合物}})$ 例如为 0 ~ 4.2 [(J / cm³)^{1/2}]。

[0190] $\Delta \delta_p$ 及 $\Delta \delta_h$ 在上述范围内时, 可确保抗生物活性化合物和聚合物的优异的相溶

性,从而确保优异的缓释性。

[0191] 抗生物活性化合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 在上述范围内且聚合物的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 在上述范围内时,抗生物活性化合物被定义为在自由基聚合中不从悬浮颗粒中漏出的情况下与聚合物相容。

[0192] 并且,在本发明的缓释性颗粒的制造方法中,首先,在不存在溶剂的情况下,用疏水性的聚合性乙烯基单体溶解上述疏水性的抗生物活性化合物,从而制备疏水性溶液。

[0193] 疏水性溶液可通过配合抗生物活性化合物及聚合性乙烯基单体,而不配合溶剂(己烷、甲苯、醋酸乙酯等疏水性的有机溶剂),均匀地搅拌来获得。

[0194] 抗生物活性化合物相对于聚合性乙烯基单体的配合比例以重量基准(即,抗生物活性化合物的重量份/聚合性乙烯基单体的重量份)计例如为 10/90 ~ 60/40 (即,0.11 ~ 1.5)。

[0195] 特别是抗生物活性化合物在常温(20 ~ 30℃,更具体地说,25℃)下为液体时,由于抗生物活性化合物作为对于聚合性乙烯基单体的聚合物的增塑剂发挥作用,因此抗生物活性化合物相对于聚合性乙烯基单体的配合比例以重量基准计例如为 1/99 ~ 60/40,优选为 5/95 ~ 50/50。

[0196] 抗生物活性化合物在常温下为固体时,抗生物活性化合物的扩散速度与在常温下为液体时相比,缓释速度变慢,因此以重量基准计例如为 10/90 ~ 70/30,优选为 10/90 ~ 60/40。

[0197] 疏水性溶液的制备例如可在常温下实施,或者根据需要也可进行加热来实施。

[0198] 加热温度例如为 30 ~ 100℃,优选为 40 ~ 80℃。

[0199] 接着,使疏水性溶液进行水分散(悬浮)。

[0200] 即,通过配合疏水性溶液及水并进行均匀地搅拌而使疏水性溶液进行水分散(悬浮)。由此得到疏水性溶液的水分散(悬浮)液。

[0201] 水分散的条件没有特别限制,例如可在常温下实施,或者也可进行加热来实施。优选在疏水性溶液的制备中进行加热来实施时,在水分散时也进行加热。加热温度例如为上述水分散时的加热温度以上,具体为 30 ~ 100℃,优选为 40 ~ 80℃。

[0202] 水的配合比例相对于疏水性溶液 100 重量份例如为 100 ~ 1000 重量份,优选为 150 ~ 500 重量份。

[0203] 在疏水性溶液的水分散中,优选配合分散剂和表面活性剂。

[0204] 作为分散剂,可举出:例如聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮、明胶、阿拉伯胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、阳离子化淀粉、聚丙烯酸及其钠盐、苯乙烯马来酸共聚物及其钠盐等水溶性聚合物;例如磷酸三钙、胶态硅石、蒙脱石、碳酸镁、氢氧化铝、锌白等无机系分散剂等。

[0205] 分散剂中,优选列举聚乙烯醇(PVA)、磷酸三钙。

[0206] 分散剂的配合比例相对于疏水性溶液 100 重量份例如为 0.01 ~ 10 重量份,优选为 0.1 ~ 5 重量份。

[0207] 为了有效防止自由基聚合中的颗粒凝聚,表面活性剂优选与上述分散剂并用,具体可举出十二烷基苯磺酸钠、十二烷基硫酸钠、二-2-乙基己基磺基丁二酸钠、十二烷基二苯醚二磺酸钠、壬基二苯醚磺酸钠、萘磺酸甲醛缩合物钠盐等阴离子系表面活性剂;例如聚

氧乙烯十二烷基醚、聚氧乙烯壬基苯基醚、聚氧乙烯单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯、聚氧乙烯聚氧丙烯嵌段共聚物等非离子系表面活性剂等。优选列举阴离子系表面活性剂。

[0208] 表面活性剂的配合比例相对于疏水性溶液 100 重量份例如为 0.0001 ~ 1.0 重量份,优选为 0.001 ~ 0.1 重量份。

[0209] 这些分散剂及表面活性剂例如在疏水性溶液及水的配合前或配合后的任一时候都可配合,优选在与疏水性溶液配合前的水中配合。由此,制备分散剂及表面活性剂的水溶液。

[0210] 在上述疏水性溶液的水分散(悬浮)中,使用例如均质混合机(均质分散机)、超声波均质机、加压式均化器、砂磨机(Milder)、多孔膜压入分散机等分散机,优选使用均质混合机。

[0211] 接着,在油溶性引发剂的存在下,使进行了水分散的疏水性溶液的聚合性乙烯基单体进行自由基聚合,生成聚合物。

[0212] 作为油溶性引发剂,可举出例如过氧化二月桂酰、过氧化-2-乙基己酸 1,1,3,3-四甲基丁酯、过氧化-2-乙基己酸叔己酯、过氧化二碳酸二异丙酯、过氧化苯甲酰等有机过氧化物,例如 2,2'-偶氮二异丁腈、2,2'-偶氮双(2,4-二甲基戊腈)、2,2'-偶氮双(2-甲基丁腈)等偶氮系化合物等。

[0213] 油溶性引发剂例如可在与水配合前的疏水性溶液中配合,或也可在它们配合后的水分散液中配合。优选在与水配合前的疏水性溶液,更具体地说,即将与水配合前的疏水性溶液中配合。

[0214] 油溶性引发剂的配合比例相对于聚合性乙烯基单体 100 重量份例如为 0.01 ~ 2 重量份,优选为 0.1 ~ 1 重量份。

[0215] 另外,由于为了维持悬浮液的悬浮状态而一边搅拌悬浮液一边实施,因此该自由基聚合为悬浮聚合。另外,由于成为原料的单体仅存在于疏水性相(油相)中,因此为原位(in situ)聚合。

[0216] 另外,自由基聚合通过对水分散液进行加热来开始反应。

[0217] 加热条件根据油溶性引发剂的种类进行适当选择,加热温度例如为 30 ~ 100℃,优选为 50 ~ 100℃,加热时间例如为 3 ~ 24 小时,优选为 5 ~ 12 小时。进而,也可以加热至规定温度后,将该温度维持规定时间,然后反复进行加热及温度维持,从而进行阶段性加热。

[0218] 另外,自由基聚合时的压力没有特别限定,为常压。

[0219] 另外,在上述说明中,是在常压下实施自由基聚合,但例如也可在高压下实施。由此,可将反应体系设定为超过 100℃ 的温度,也可在室温下容易地使固体的抗生物活性化合物成为液状。

[0220] 并且,在自由基聚合中,聚合性乙烯基单体的聚合物优选对于抗生物活性化合物相溶。即,聚合物溶解于抗生物活性化合物中而制成聚合物的抗生物活性化合物溶液,从而将该抗生物活性化合物溶液进行水分散。

[0221] 另外,由于聚合性乙烯基单体在上述自由基聚合中的聚合温度(加热温度)下,优选像上述那样选择聚合性乙烯基单体的聚合物和抗生物活性化合物相溶那样的组合,因此

防止在自由基聚合(悬浮聚合)中产生相分离,聚合物(反应过程中的聚合物)溶解抗生物活性化合物,或者在聚合物(反应过程中的聚合物)相对于抗生物活性化合物膨胀的状态下进行反应,从而可得到形成了均匀相的缓释性颗粒。另外,如果抗生物活性化合物在常温下为液体,则在常温下也可维持原有的均匀相的状态。

[0222] 然后,将聚合后的水分散液例如通过放冷等进行冷却。

[0223] 冷却温度例如为室温(20 ~ 30℃,更具体地说,25℃)。

[0224] 冷却后,抗生物活性化合物如果在室温下为液体,则对于聚合性乙烯基单体的聚合物相溶。

[0225] 或者,冷却后,如果抗生物活性化合物在室温下为固体,则相溶状态被冻结而作为非常微细的固体微粒分散在聚合性乙烯基单体的聚合物颗粒中。

[0226] 缓释性颗粒作为粉剂(后述)或粒剂(后述)进行制剂化时,为了防止缓释性颗粒相互融合,选择聚合性乙烯基单体,以便优选在室温下成为硬质的玻璃状态。

[0227] 缓释性颗粒的粒径没有特别限制,用平均粒径(中值粒径),例如为 500nm ~ 1mm,优选为 1 μm ~ 100 μm。

[0228] 特别地,由常温下为液体的抗生物活性化合物得到的缓释性颗粒的平均粒径例如为 5 ~ 100 μm,由常温下为固体的抗生物活性化合物得到的缓释性颗粒的平均粒径例如为 0.5 ~ 30 μm。

[0229] 由此,可得到将抗生物活性化合物均匀存在的缓释性颗粒进行了水分散(悬浮)的水分散(悬浮)液。

[0230] 并且,在含有缓释性颗粒的水分散(悬浮)液中,根据需要可适当配合其他的分散剂、增稠剂、防冻剂、防腐剂、微生物增殖抑制剂、比重调节剂等公知的添加剂。

[0231] 由此得到的缓释性颗粒可以以原有状态(水分散液或者悬浮液)使用,即,作为水分散剂或者悬浮剂来使用,另外,也可以通过过滤和/或离心分离等进行固液分离后,进行制剂化成为例如粉剂或粒剂等公知的剂型来使用。另外,根据需要,也可进行水洗和/或酸洗。进而,还可以将水分散(悬浮)液直接进行喷雾干燥或风干,进行制剂化成为粉剂或粒剂等剂型。

[0232] 另外,特别是在使用磷酸三钙作为分散剂时,粉剂的流动性优异。另外,通过使该粉剂再次进行水分散或悬浮,可再次制备水分散剂或悬浮剂。因此,该粉剂的水再分散性或再悬浮性优异。

[0233] 其结果,通过在输送时将缓释性颗粒制成粉剂,在使用时制成水分散剂或悬浮剂(再制剂化、再生产),可降低输送成本,进而扩大用途。

[0234] 另外,在本发明中,尽管抗生物活性化合物的熔点低至 100℃以下,含有抗生物活性化合物的缓释性颗粒,特别是缓释性颗粒的粉剂的操作性仍然优异。

[0235] 并且,根据上述本发明的缓释性颗粒的制造方法,由于将溶解有溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ 为特定范围的抗生物活性化合物的疏水性的聚合性单体进行聚合而生成溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 为特定范围的聚合物,因此原料的制备变得简便,制造工序变得简单,进而原料成本降低,因此可降低制造成本。

[0236] 因此,可简单且低成本地得到具有优异的缓释性、可表现出优异的效力持续效果

的缓释性颗粒。

[0237] 因此,该缓释性颗粒可适用于各种工业制品,例如可以配合于室内外的涂料、橡胶、纤维、树脂、塑料、粘接剂、接缝剂、密封剂、建筑材料、填缝剂、土壤处理剂、木材、制纸工序中的造纸废水、颜料、印刷版用处理液、冷却用水、油墨、切削油、化妆用品、无纺布、纺丝油、皮革等中。另外,缓释性颗粒中的抗生物活性化合物相对于这些工业制品的配合量例如为 10 ~ 100000mg/kg (制品重量)。

[0238] 进而,根据上述方法,由于在不使用溶剂的情况下制备疏水性溶液,因此可降低环境负荷。

[0239] 因此,该缓释性颗粒可适合配合于室内外的水性涂料中,作为该水性涂料,例如可举出以丙烯酸系、丙烯酸-苯乙烯系、苯乙烯系、醋酸乙烯酯系、醋酸乙烯酯-丙烯酸系、聚酯系、有机硅系、氨基甲酸酯系、醇酸系、氟系的树脂的乳液或水性树脂及它们的混合物等作为载色剂(vehicle)的涂料,尤其是配合于零 VOC 涂料中时,对于环境优异,而且可良好维持缓释性颗粒的稳定性,并可进一步谋求效力持续性的提高。

[0240] 实施例

[0241] 以下记载在各实施例及各比较例中使用的缩写的详细说明。

[0242] IPBC:商品名“Fungitrol400”,3-碘-2-丙炔基丁基氨基甲酸酯,分子量 281,熔点:60℃,在水中的溶解度:150ppm,溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$:3.23[(J/cm³)^{1/2}],溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$:7.83[(J/cm³)^{1/2}],国际特品(International Specialty Products)公司制

[0243] OIT:商品名“KATHON893T”(“KATHON”为注册商标),2-正辛基-4-异噻唑啉-3-酮,分子量 213,熔点:小于 20℃,在水中的溶解度:300ppm,溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$:5.47[(J/cm³)^{1/2}],溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$:5.87[(J/cm³)^{1/2}],罗门哈斯公司制

[0244] 氟氯氰菊酯:商品名“Preventol HS12”(“Preventol”为注册商标),(RS)- α -氰基-4-氟-3-苯氧基苄基-(1RS,3RS)-(1RS,3RS)-3-(2,2-二氯乙烯基)-2,2-二甲基环丙烷羧酸酯,分子量 434,在水中的溶解度:1~2ppb,异构体 I (熔点 57℃)和异构体 II (熔点 74℃)和异构体 III (熔点 66℃)和异构体 IV (熔点 102℃)的混合物,溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$:3.46[(J/cm³)^{1/2}],溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$:6.09[(J/cm³)^{1/2}],朗盛(LANXESS)公司制

[0245] 丙环唑:1-[2-(2,4-二氯苯基)-4-正丙基-1,3-二氧戊烷-2-基甲基]-1H-1,2,4-三唑,分子量 342,熔点:小于 20℃,在水中的溶解度:110ppm,溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$:6.55[(J/cm³)^{1/2}],溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$:9.44[(J/cm³)^{1/2}],八幸通商公司制

[0246] 丙氯灵:N-丙基-N-[2-(2,4,6-三氯-苯氧基)乙基]咪唑-1-羧酰胺,分子量 375,熔点 45~52℃,在水中的溶解度:55ppm,溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$:7.07[(J/cm³)^{1/2}],溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$:8.31[(J/cm³)^{1/2}],丸善药品公司制

[0247] 氟硅唑:双(4-氟苯基)甲基(1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基硅烷,分子量 315,熔点:54℃,在水中的溶解度:45ppm,溶解度参数 δ 的偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$:5.95[(J/cm³)^{1/2}]

^{1/2}], 溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$: 6.85 [(J/cm³)^{1/2}], ARBROWN 公司制

[0248] MBACT: 商品名 “Irgarol1071” (“Irgarol” 为注册商标), 2- 甲硫基 -4- 叔丁基氨基 -6- 环丙基氨基 -s- 三嗪, 分子量 253, 熔点: 133℃, 在水中的溶解度: 7ppm, 溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$: 7.18 [(J/cm³)^{1/2}], 溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$: 8.77 [(J/cm³)^{1/2}], 汽巴精化公司制

[0249] 癸酸: 分子量 172, 熔点: 29 ~ 32℃, 在水中的溶解度: 1.5 重量 %, 溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 2.20 [(J/cm³)^{1/2}], 溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 7.24 [(J/cm³)^{1/2}]

[0250] 甲基丙烯酸甲酯: 商品名 “ACRYESTER M”, 在水中的溶解度: 1.6 重量 %, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 5.98 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 9.25 [(J/cm³)^{1/2}], 三菱丽阳公司制

[0251] 甲基丙烯酸正丁酯: 在水中的溶解度: 0.08 重量 %, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 3.76 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 7.33 [(J/cm³)^{1/2}], 三菱丽阳公司制

[0252] 丙烯酸甲酯: 在水中的溶解度: 5.7 重量 %, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 7.36 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 10.25 [(J/cm³)^{1/2}], 日本触媒公司制

[0253] 丙烯酸乙酯: 在水中的溶解度: 1.5 重量 %, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 5.93 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 9.20 [(J/cm³)^{1/2}], 日本触媒公司制

[0254] 丙烯酸正丁酯: 在水中的溶解度: 0.2 重量 %, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 4.26 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 7.81 [(J/cm³)^{1/2}], 日本触媒公司制

[0255] 甲基丙烯酸: 在水中的溶解度: 8.9 重量 %, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 7.13 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 13.03 [(J/cm³)^{1/2}], 三菱丽阳制

[0256] 苯乙烯: 不溶于水, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 1.27 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 0.00 [(J/cm³)^{1/2}]

[0257] 乙二醇二甲基丙烯酸酯: 商品名 “Light Ester EG”, 不溶于水, 作为单体单元的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 5.37 [(J/cm³)^{1/2}], 作为单体单元的溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体}}$: 10.42 [(J/cm³)^{1/2}], 共荣社化学公司制

[0258] 三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯: 商品名 “Light Ester TMP”, 不溶于水, 溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{单体单元}}$: 3.79 [(J/cm³)^{1/2}], 溶解度参数 δ 的氢键力项 $\delta_{h, \text{单体单元}}$: 9.68 [(J/cm³)^{1/2}], 共荣社化学公司制

[0259] 过氧化二月桂酰: 商品名 “PEROYL L” (“PEROYL” 为注册商标), 日油公司制

[0260] PVA-217: 商品名 “Kuraray Poval217”, 部分皂化聚乙烯醇, 可乐丽公司制

[0261] TCP-10U: 商品名, 磷酸三钙 (3[Ca₃(PO₄)₂]·Ca(OH)₂) 的 10 重量 % 水悬浮液, 松尾药品产业公司制

[0262] DBN: 商品名 “NEOPELEX No. 6powder” (“NEOPELEX” 为注册商标), 十二烷基苯磺酸

钠,花王公司制

[0263] Pelex SS-L:商品名(“Pelex”为注册商标),十二烷基二苯醚二磺酸钠,花王公司制

[0264] 实施例 1

[0265] (含有含 IPBC 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0266] 在 200mL 的烧杯(1)中装入 IPBC40g、甲基丙烯酸甲酯 54g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 6g 及过氧化二月桂酰 300mg,在室温下进行搅拌,从而制备均匀的疏水性溶液。

[0267] 另外在 500mL 的烧杯(2)中装入离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g 及 DBN 的 5% 水溶液 200mg,在室温下进行搅拌,从而得到均匀的水溶液。

[0268] 接着,在 500mL 的烧杯(2)中添加疏水性溶液,使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型(PRIMIX 公司制)以转数 5000rpm 搅拌 10 分钟,从而使疏水性溶液进行水分散,制备悬浮液。

[0269] 然后,将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中,在氮气气流下,一边搅拌一边进行升温,进行悬浮聚合。

[0270] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始,然后,在 60±2℃ 下 1 小时、在 70±2℃ 下 3 小时、在 80±2℃ 下 2 小时,连续进行。

[0271] 然后,通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下,得到含有 IPBC 的中值粒径 7.4 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0272] 另外,缓释性颗粒的中值粒径通过激光衍射散射式粒径分布测定装置 LA-920(堀场制作所公司制)来测定。对于以下的各实施例及各比较例,中值粒径的测定同样。

[0273] 实施例 2

[0274] (含有含 IPBC 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0275] 在 200mL 的烧杯(1)中装入 IPBC40g、甲基丙烯酸甲酯 42g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 18g 及过氧化二月桂酰 300mg,在室温下进行搅拌,从而制备均匀的疏水性溶液。

[0276] 另外在 500mL 的烧杯(2)中装入离子交换水 280g、TCP-10U20g 及 PelexSS-L 的 5% 水溶液 200mg,在室温下进行搅拌,从而得到均匀的水溶液。

[0277] 接着,在 500mL 的烧杯(2)中添加疏水性溶液,使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型(PRIMIX 公司制)以转数 5000rpm 搅拌 10 分钟,从而使疏水性溶液进行水分散,制备悬浮液。

[0278] 然后,将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中,在氮气气流下,一边搅拌一边进行升温,进行悬浮聚合。

[0279] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始,然后,在 60±2℃ 下 1 小时、在 70±2℃ 下 3 小时、在 80±2℃ 下 2 小时,连续进行。

[0280] 然后,通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下,得到含有 IPBC 的中值粒径 8.2 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0281] 实施例 3

[0282] (含有含 IPBC 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0283] 除了将甲基丙烯酸甲酯及乙二醇二甲基丙烯酸酯的装入量都变更为 30g 以外,与实施例 1 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有 IPBC 的中值粒径 9.6 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0284] 实施例 4

[0285] (含有含 OIT 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0286] 在 200mL 的烧杯(1)中装入 OIT40g、甲基丙烯酸甲酯 54g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 6g 及过氧化二月桂酰 300mg,在室温下进行搅拌,从而制备均匀的疏水性溶液。

[0287] 另外在 500mL 的烧杯(2)中,将离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g 及 DBN 的 5% 水溶液 200mg 在室温下进行搅拌,从而得到均匀的水溶液。

[0288] 接着,在 500mL 的烧杯(2)中添加疏水性溶液,使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制)以转数 2000rpm 搅拌 10 分钟,从而使疏水性溶液进行水分散,制备悬浮液。

[0289] 然后,将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中,在氮气气流下,一边搅拌一边进行升温,进行悬浮聚合。

[0290] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始,然后,在 60±2℃ 下 2 小时、在 70±2℃ 下 2 小时、在 80±2℃ 下 2 小时,连续进行。

[0291] 然后,通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下,得到含有 OIT 的中值粒径 14 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0292] 实施例 5

[0293] (含有含 OIT 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0294] 除了将甲基丙烯酸甲酯及乙二醇二甲基丙烯酸酯的装入量都变更为 30g 以外,与实施例 4 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有 OIT 的中值粒径 14 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0295] 实施例 6

[0296] (含有含 OIT 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0297] 除了将 OIT、甲基丙烯酸甲酯及乙二醇二甲基丙烯酸酯的装入量分别变更为 50g、45g 及 5g 以外,与实施例 4 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有 OIT 的中值粒径 9.8 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0298] 实施例 7

[0299] (含有含 OIT 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0300] 除了将水分散时的 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制)的搅拌条件变更为转数 1000rpm 以外,与实施例 4 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有 IPBC 的中值粒径 29 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0301] 实施例 8

[0302] (含有含氟氯氰菊酯微粒的悬浮剂的制剂化)

[0303] 在 200mL 的烧杯(1)中装入氟氯氰菊酯 40g、甲基丙烯酸甲酯 54g、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯 6g、过氧化二月桂酰 300mg,在室温下进行搅拌,从而制备均匀的疏水性溶液。

[0304] 另外在 500mL 的烧杯(2)中装入离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g、DBN 的 5% 水溶液 200mg,在室温下进行搅拌,从而得到均匀的水溶液。

[0305] 接着,在 500mL 的烧杯(2)中添加疏水性溶液,使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制)以转数 3000rpm 搅拌 10 分钟,从而使疏水性溶液进行水分散,制备悬浮液。

[0306] 然后,将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中,在氮气气流下,一边搅拌一边进行升温,进行悬浮聚合。

[0307] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始, 然后, 在 60±2℃ 下 2 小时、在 70±2℃ 下 2 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0308] 然后, 通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 得到含有氟氯氰菊酯的中值粒径 15 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0309] 实施例 9

[0310] (含有含 OIT 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0311] 在 200mL 的烧杯(1) 中装入 OIT40g、甲基丙烯酸甲酯 36g、甲基丙烯酸 6g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 18g 及过氧化二月桂酰 300mg, 在室温下进行搅拌, 从而制备均匀的疏水性溶液。

[0312] 另外在 500mL 的烧杯(2) 中装入离子交换水 280g、TCP-10U20g 及 PelexSS-L 的 5% 水溶液 200mg, 在室温下进行搅拌, 从而得到均匀的水溶液。

[0313] 接着, 在 500mL 的烧杯(2) 中添加疏水性溶液, 使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制) 以 2000rpm 搅拌 10 分钟, 从而使疏水性溶液进行水分散, 制备悬浮液。

[0314] 然后, 将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中, 在氮气气流下, 一边搅拌一边进行升温, 进行悬浮聚合。

[0315] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始, 然后, 在 60±2℃ 下 2 小时、在 70±2℃ 下 2 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0316] 然后, 通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 得到含有 OIT 的中值粒径 36 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0317] 实施例 10

[0318] (含有含氟氯氰菊酯缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0319] 在 200mL 的烧杯(1) 中装入氟氯氰菊酯 40g、甲基丙烯酸甲酯 42g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 18g 及过氧化二月桂酰 300mg, 在室温下进行搅拌, 从而制备均匀的疏水性溶液。

[0320] 另外在 500mL 的烧杯(2) 中装入离子交换水 280g、TCP-10U20g 及 PelexSS-L 的 5% 水溶液 200mg, 在室温下进行搅拌, 从而得到均匀的水溶液。

[0321] 接着, 在 500mL 的烧杯(2) 中添加疏水性溶液, 使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制) 以 3000rpm 搅拌 10 分钟, 从而使疏水性溶液进行水分散, 制备悬浮液。

[0322] 然后, 将悬浮液转移至配备有搅拌机及回流冷却机的 500mL 四颈烧瓶中, 在氮气气流下, 一边搅拌一边进行升温, 进行悬浮聚合。

[0323] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始, 然后, 在 60±2℃ 下 2 小时、在 70±2℃ 下 2 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0324] 然后, 通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 得到含有氟氯氰菊酯(异构体 I、异构体 II 及异构体 III 的混合物) 的中值粒径 22 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0325] 实施例 11

[0326] (含有含丙环唑缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0327] 除了装入丙环唑 40g 代替氟氯氰菊酯 40g 以外, 与实施例 10 同样地操作, 使疏水性溶液进行水分散, 接着进行悬浮聚合, 从而得到含有丙环唑的中值粒径 19 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0328] 实施例 12

[0329] (含有含丙氯灵缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0330] 除了装入丙氯灵 40g 代替氟氯氰菊酯 40g 以外,与实施例 10 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有丙氯灵的中值粒径 $30\mu\text{m}$ 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0331] 实施例 13

[0332] (含有含氟硅唑缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0333] 除了装入氟硅唑 40g 代替氟氯氰菊酯 40g 以外,与实施例 10 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有氟硅唑的中值粒径 $32\mu\text{m}$ 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0334] 实施例 14

[0335] (含有含 IPBC 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0336] 在 200mL 的烧杯(1)中装入 IPBC40g、甲基丙烯酸甲酯 24g、甲基丙烯酸正丁酯 18g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 18g 及过氧化二月桂酰 300mg,在室温下进行搅拌,从而制备均匀的疏水性溶液。

[0337] 另外在 500mL 的烧杯(2)中装入离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g 及 DBN 的 5% 水溶液 200mg,在室温下进行搅拌,从而得到均匀的水溶液。

[0338] 接着,在 500mL 的烧杯(2)中添加疏水性溶液,使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型(PRIMIX 公司制)以 3000rpm 搅拌 10 分钟,从而使疏水性溶液进行水分散,制备悬浮液。

[0339] 然后,将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中,在氮气气流下,一边搅拌一边进行升温,进行悬浮聚合。

[0340] 悬浮聚合以 55°C 到达时间点为聚合开始,然后,在 $60\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下 1 小时、在 $70\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下 3 小时、在 $80\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下 2 小时,连续进行。

[0341] 然后,通过将反应后的悬浮液冷却至 30°C 以下,得到含有 IPBC 的中值粒径 $24\mu\text{m}$ 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0342] 实施例 15

[0343] (含有含 IPBC 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0344] 除了装入丙烯酸乙酯 18g 代替甲基丙烯酸正丁酯 18g 以外,与实施例 14 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有 IPBC 的中值粒径 $22\mu\text{m}$ 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0345] 实施例 16

[0346] (含有含 IPBC 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0347] 除了装入丙烯酸正丁酯 18g 代替甲基丙烯酸正丁酯 18g 以外,与实施例 14 同样地操作,使疏水性溶液进行水分散,接着进行悬浮聚合,从而得到含有 IPBC 的中值粒径 $22\mu\text{m}$ 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0348] 比较例 1

[0349] (含有含 MBACT 缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0350] 在 200mL 的烧杯(1)中装入 MBACT10g、甲基丙烯酸甲酯 81g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 9g、过氧化二月桂酰 300mg,在室温下进行搅拌,从而制备均匀的疏水性溶液。

[0351] 另外在 500mL 的烧杯(2)中装入离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g 及

DBN 的 5% 水溶液 200mg, 在室温下进行搅拌, 从而得到均匀的水溶液。

[0352] 接着, 在 500mL 的烧杯(2) 中添加疏水性溶液, 使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制) 以转数 3000rpm 搅拌 10 分钟, 从而使疏水性溶液进行水分散, 制备悬浮液。

[0353] 然后, 将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中, 在氮气气流下, 一边搅拌一边进行升温, 进行悬浮聚合。

[0354] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始, 然后, 在 60±2℃ 下 2 小时、在 70±2℃ 下 3 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0355] 然后, 通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 得到含有 MBACT 的中值粒径 20 μm 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0356] 比较例 2

[0357] (含有 MBACT 共存颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0358] 在 200mL 的烧杯(1) 中装入 MBACT40g、甲基丙烯酸甲酯 54g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 6g, 在搅拌下进行升温, 制备 70℃ 的均匀的疏水性溶液。

[0359] 另外在 500mL 的烧杯(2) 中装入离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g 及 DBN 的 5% 水溶液 200mg, 在搅拌下进行升温, 得到 70℃ 的均匀水溶液。

[0360] 接着, 在 200mL 的烧杯(1) 中添加过氧化二月桂酰 300mg 后, 迅速将该单体溶液加入烧杯(2) 中, 一边维持液温 70℃, 一边使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制) 以转数 3000rpm 搅拌 10 分钟, 从而使疏水性溶液进行水分散, 制备悬浮液。

[0361] 然后, 将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中, 在氮气气流下, 一边搅拌一边进行升温, 进行悬浮聚合。

[0362] 悬浮聚合在 70±2℃ 下 5 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0363] 然后, 通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 得到 MBACT 共存的中值粒径 26 μm 的颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0364] 比较例 3

[0365] (含有含癸酸缓释性颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0366] 在 200mL 的烧杯(1) 中装入癸酸 40g、甲基丙烯酸甲酯 42g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 18g 及过氧化二月桂酰 300mg, 在室温下进行搅拌, 从而制备均匀的疏水性溶液。

[0367] 另外在 500mL 的烧杯(2) 中装入离子交换水 280g、TCP-10U20g 及 PelexSS-L 的 5% 水溶液 200mg, 在室温下进行搅拌, 从而得到均匀的水溶液。

[0368] 接着, 在 500mL 的烧杯(2) 中添加疏水性溶液, 使用 T. K. 均质分散机 MARK2.5 型 (PRIMIX 公司制) 以 2000rpm 搅拌 10 分钟, 从而使疏水性溶液进行水分散, 制备悬浮液。

[0369] 然后, 将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中, 在氮气气流下, 一边搅拌一边进行升温, 进行悬浮聚合。

[0370] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始, 然后, 在 60±2℃ 下 1 小时、在 70±2℃ 下 2 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0371] 然后, 将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 结果溶解于水相的癸酸析出, 悬浮液固化, 无法制备悬浮剂。

[0372] 比较例 4

[0373] (含有 IPBC 共存颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0374] 在 200mL 的烧杯(1) 中装入 IPBC40g、甲基丙烯酸正丁酯 42g、乙二醇二甲基丙烯酸酯 18g 及过氧化二月桂酰 300mg, 在室温下进行搅拌, 从而制备均匀的疏水性溶液。

[0375] 另外在 500mL 的烧杯(2) 中装入离子交换水 280g、PVA-217 的 10% 水溶液 20g 及 DBN 的 5% 水溶液 200mg, 在室温下进行搅拌, 从而得到均匀的水溶液。

[0376] 接着, 在 500mL 的烧杯(2) 中添加疏水性溶液, 使用 T. K. 均质分散机 MARK2. 5 型 (PRIMIX 公司制) 以转数 3000rpm 搅拌 10 分钟, 从而使疏水性溶液进行水分散, 制备悬浮液。

[0377] 然后, 将悬浮液转移至配备有搅拌器、回流冷却器、温度计及氮气导入管的 500mL 四颈烧瓶中, 在氮气气流下, 一边搅拌一边进行升温, 进行悬浮聚合。

[0378] 悬浮聚合以 55℃ 到达时间点为聚合开始, 然后, 在 60±2℃ 下 1 小时、在 70±2℃ 下 3 小时、在 80±2℃ 下 2 小时, 连续进行。

[0379] 然后, 通过将反应后的悬浮液冷却至 30℃ 以下, 得到 IPBC 共存的中值粒径 28 μm 的颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0380] 比较例 5

[0381] (含有 IPBC 共存颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0382] 装入苯乙烯 42g 代替甲基丙烯酸甲酯 42g, 进而将疏水性溶液水分散时的均质分散机的转数变更为 3000rpm, 除此以外, 与实施例 2 同样地操作, 进行悬浮聚合, 从而得到 IPBC 共存的中值粒径 30 μm 的颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0383] 比较例 6

[0384] (含有 IPBC 共存颗粒的悬浮剂的制剂化)

[0385] 除了装入丙烯酸甲酯 42g 代替甲基丙烯酸正丁酯 42g 以外, 与比较例 4 同样地操作, 使疏水性溶液进行水分散, 接着进行悬浮聚合, 从而得到 IPBC 共存的中值粒径 11 μm 的颗粒的悬浮液(悬浮剂)。

[0386] 将各实施例及各比较例中的各成分的配方示于表 2 ~ 表 4。另外, 表中, 配合配方的数值表示 g 数(固体成分。其中, 不包括离子交换水。)

[0387] [表 2]

[0388]

实施例・比较例				实施 例 1	实施 例 2	实施 例 3	实施 例 4	实施 例 5	实施 例 6	实施 例 7	实施 例 8	
疏水性溶液	抗生物活性化合物		分子量	熔点(°C)								
		IPBC	281	60	40	40	40					
		OIT	213	<20				40	40	50	40	
		氟氟氟菊酯	434	57,74,66*1								40
		丙环唑	342	<20								
		丙氟灵	375	45~52								
		氟硅唑	315	54								
		MBACT	253	133								
		癸酸*2	172	29~32								
		抗生物活性化合物相对于聚合性乙烯基单体的配合比例			0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	1.00	0.67	0.67
	溶解度参数 δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	偶极-偶极力项 δ _{p,化合物}		3.23	3.23	3.23	5.47	5.47	5.47	5.47	3.46	
		氢键力项 δ _{h,化合物}		7.83	7.83	7.83	5.87	5.87	5.87	5.87	6.09	
	聚合性乙烯基单体	相容性单体	甲基丙烯酸甲酯		54	42	30	54	30	45	54	54
			甲基丙烯酸正丁酯									
			丙烯酸甲酯									
			丙烯酸乙酯									
			丙烯酸正丁酯									
			甲基丙烯酸									
		交联性单体	乙二醇二甲基丙烯酸酯		6	18	30	6	30	5	6	
			三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯									6
	油性引发剂		过氧化二月桂酰		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
	离子交换水				280	280	280	280	280	280	280	280
聚合物	溶解度参数 δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	偶极-偶极力项 δ _{p,聚合物}		5.92	5.80	5.68	5.92	5.68	5.92	5.92	5.76	
		氢键力项 δ _{h,聚合物}		9.36	9.60	9.83	9.36	9.83	9.36	9.36	9.29	
Δδ _p	(=δ _{p,化合物} - δ _{p,聚合物})[J/cm ³) ^{1/2}]		2.69	2.57	2.45	0.45	0.21	0.45	0.45	2.30		
Δδ _h	(=δ _{h,化合物} - δ _{h,聚合物})[J/cm ³) ^{1/2}]		1.53	1.77	2.00	3.49	3.96	3.49	3.49	3.20		
分散剂		PVA-217		2		2	2	2	2	2	2	
		TCP-10U			2							
表面活性剂		DBN		0.01		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	
		Pelex SS-L			0.01							
缓释性颗粒的 度(重量%) [相对于悬浮液]				25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	
抗生物活性化合物的 度(重量%) [相对于悬浮液]				10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	12.5	10.0	10.0	
水分散时的均质分散机搅拌条件		转数(rpm)		5000	5000	5000	2000	2000	2000	1000	3000	
缓释性颗粒的中值粒径(μm)				7.4	8.2	9.6	14	14	9.8	29	15	

[0389] *1: 包含异构体 IV(熔点 102°C)。*2: 亲水性

[0390] [表 3]

[0391]

实施例·比较例				实施 例 9	实施 例 10	实施 例 11	实施 例 12	实施 例 13	实施 例 14	实施 例 15	实施 例 16	
疏水性溶液	抗生物活性化合物		分子量	熔点(°C)								
		IPBC	281	60						40	40	40
		OIT	213	<20	40							
		氟氯氟菊酯	434	57,74,66 ^{*1}		40						
		丙环唑	342	<20			40					
		丙氯灵	375	45~52				40				
		氟硅唑	315	54					40			
		MBACT	253	133								
		癸酸 ¹²	172	29~32								
		抗生物活性化合物相对于聚合性乙烯基单体的配合比例			0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67	0.67
	溶解度参数 δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$		5.47	3.46	6.55	7.07	5.95	3.23	3.23	3.23	
		氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$		5.87	6.09	9.44	8.31	6.85	7.83	7.83	7.83	
	聚合性乙烯基单体	相容性单体	甲基丙烯酸甲酯		36	42	42	42	42	24	24	24
			甲基丙烯酸正丁酯							18		
			丙烯酸甲酯									
			丙烯酸乙酯								18	
			丙烯酸正丁酯									18
			甲基丙烯酸		6							
			苯乙烯									
		交联性单体	乙二醇二甲基丙烯酸酯		18	18	18	18	18	18	18	18
			三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯									
		油性引发剂			过氧化二月桂酰		0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
离子交换水					280	280	280	280	280	280	280	
聚合物	溶解度参数 δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	偶极-偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$		5.91	5.80	5.80	5.80	5.80	5.13	5.78	5.28	
		氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$		9.98	9.60	9.60	9.60	9.60	9.02	9.58	9.16	
$\Delta\delta_p$	(= $\delta_{p, \text{聚合物}}$ - $\delta_{p, \text{化合物}}$)[J/cm ³) ^{1/2}]			0.44	0.33	2.34	-1.27	-0.15	1.90	2.55	2.05	
$\Delta\delta_h$	(= $\delta_{h, \text{聚合物}}$ - $\delta_{h, \text{化合物}}$)[J/cm ³) ^{1/2}]			4.11	3.73	3.51	1.29	2.75	1.19	1.75	1.33	
分散剂			PVA-217						2	2	2	
			TCP-10U		2	2	2	2	2			
表面活性剂			DBN						0.01	0.01	0.01	
			Pelex SS-L		0.01	0.01	0.01	0.01	0.01			
缓释性颗粒的 度(重量%) [相对于悬浮液]					25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	
抗生物活性化合物的 度(重量%) [相对于悬浮液]					10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
水分散时的均质分散机搅拌条件			转数(rpm)		2000	3000	3000	3000	3000	3000	3000	
缓释性颗粒的中值粒径(μm)					36	22	19	30	32	24	22	22

[0392] *1: 包含异构体 IV (熔点 102°C)。*2: 亲水性

[0393] [表 4]

[0394]

实施例・比较例				比较例 1	比较例 2	比较例 3	比较例 4	比较例 5	比较例 6	
疏水性溶液	抗生物活性化合物		分子量	熔点(℃)						
		IPBC	281	60				40	40	40
		OIT	213	<20						
		氟氯氟菊酯	434	57,74,66* ¹						
		丙环唑	342	<20						
		丙氯灵	375	45~52						
		氟硅唑	315	54						
		MBACT	253	133	10	40				
		癸酸* ²	172	29~32			40			
		抗生物活性化合物相对于聚合性乙烯基单体的配合比例				0.11	0.67	0.67	0.67	0.67
	溶解度参数 δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	偶极-偶极力项 δ _{p,化合物}		7.18	7.18	2.20	3.23	3.23	3.23	
		氢键力项 δ _{h,化合物}		8.77	8.77	7.24	7.83	7.83	7.83	
	聚合性乙烯基单体	相容性单体	甲基丙烯酸甲酯	81	54	42				
			甲基丙烯酸正丁酯				42			
			丙烯酸甲酯							42
			丙烯酸乙酯							
			丙烯酸正丁酯							
			甲基丙烯酸							
		交联性单体	苯乙烯						42	
			乙二醇二甲基丙烯酸酯	9	6	18	18	18	18	18
			三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯							
	油性引发剂		过氧化二月桂酰	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	
离子交换水				280	280	280	280	280	280	
聚合物	溶解度参数 δ [(J/cm ³) ^{1/2}]	偶极-偶极力项 δ _{p,聚合物}		5.92	5.92	5.80	4.25	2.50	6.76	
		氢键力项 δ _{h,聚合物}		9.36	9.36	9.60	8.26	3.13	10.30	
Δδ _p	(=δ _{p,聚合物} -δ _{p,化合物})[(J/cm ³) ^{1/2}]	-1.26	-1.26	3.60	1.02	-0.73	3.53			
Δδ _h	(=δ _{h,聚合物} -δ _{h,化合物})[(J/cm ³) ^{1/2}]	0.59	0.59	2.36	0.43	-4.7	2.47			
分散剂		PVA-217	2	2		2		2		
		TCP-10U			2		2			
表面活性剂		DBN	0.01	0.01		0.01		0.01		
		Pelex SS-L			0.01		0.01			
缓释性颗粒的 度(重量%)[相对于悬浮液]				25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	25.5	
抗生物活性化合物的 度(重量%)[相对于悬浮液]				2.5	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	
水分散时的均质分散机搅拌条件		转数(rpm)	3000	3000	2000	3000	3000	3000		
缓释性颗粒的中值粒径(μm)				20	26	* ³	28	30	11	

[0395] *1: 包含异构体 IV (熔点 102℃)。*2: 亲水性 *3: 由于癸酸的析出而无法制备悬浮剂。

[0396] 实施例 17

[0397] (粉剂的制剂化及悬浮剂的再制剂化)

[0398] 将实施例 2 的悬浮液转移至不锈钢制桶中,在室温下进行风干,从而将流动性优异的粉剂进行制剂化。

[0399] 接着,在进行了制剂化的粉剂 50g 中添加去离子水,使得固体成分浓度为 25%,用 T. K. 分散器 (PRIMIX 公司制) 进行搅拌,再次使粉剂进行水分散(悬浮),从而将悬浮剂进行再制剂化(再生产)。

[0400] 进行了再制剂化的实施例 17 的悬浮剂的缓释性颗粒具有与实施例 2 的悬浮剂的

缓释性颗粒相同的中值粒径及粒径分布。

[0401] 实施例 18 ~ 22

[0402] (粉剂的制剂化及悬浮剂的再制剂化)

[0403] 对于实施例 9 ~ 13, 也与实施例 17 同样地处理, 将粉剂进行制剂化, 接着将悬浮剂进行再制剂化, 将它们分别制成实施例 18 ~ 22 的粉剂及悬浮剂。

[0404] 进行了再制剂化的实施例 18 ~ 22 的悬浮剂分别具有与实施例 9 ~ 13 的悬浮剂的缓释性颗粒相同的中值粒径及粒径分布。

[0405] 将实施例 17 ~ 22 的粉剂及悬浮剂(再悬浮后)与实施例 2、9 ~ 13 的悬浮剂的对应示于表 5。

[0406] [表 5]

[0407]

	悬浮剂	实施例 2	实施例 9	实施例 10	实施例 11	实施例 12	实施例 13
剂型	粉剂	实施例 17	实施例 18	实施例 19	实施例 20	实施例 21	实施例 22
	悬浮剂 (再悬浮后)						

[0408] (溶解度参数 δ 的算出)

[0409] 1. 按照上述, 算出聚合物的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{聚合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{聚合物}}$ 。

[0410] 将它们的结果与抗生物活性化合物的溶解度参数 δ 的偶极 - 偶极力项 $\delta_{p, \text{化合物}}$ 及氢键力项 $\delta_{h, \text{化合物}}$ (参照表 1) 一起示于表 2 ~ 表 4。

[0411] 2. 分别算出 $\Delta \delta_p (= \delta_{p, \text{聚合物}} - \delta_{p, \text{化合物}})$ 及 $\Delta \delta_h (= \delta_{h, \text{聚合物}} - \delta_{h, \text{化合物}})$ 。

[0412] 将它们的结果示于表 2 ~ 表 4。

[0413] (评价)

[0414] 1. SEM (扫描型电子显微镜, Scanning Electron Microscope) 观察

[0415] 将实施例 1 ~ 16 及比较例 2、4 ~ 6 的悬浮液(悬浮剂)滴加于试样台, 然后, 馏去水后, 用扫描型电子显微镜日立 TM-100 (日立高新技术公司制) 对得到的缓释性颗粒(比较例 2 及 4 ~ 6 中, 为颗粒)进行 SEM 观察。

[0416] 将实施例 1、5、8、14 ~ 16 及比较例 2、4 ~ 6 的 SEM 照片的图像处理图分别示于图 1 ~ 10。

[0417] 如图 1 ~ 6 中例示的那样, 在实施例 1 ~ 16 中, 都没有发现抗生物活性化合物析出至缓释性颗粒外。

[0418] 另一方面, 由图 7 可知, 在比较例 2 中, 发现抗生物活性化合物形成针状结晶而析出至缓释性颗粒外, 进而发现, 颗粒形成大致碗型形状, 即, 形成抗生物活性化合物进行相分离并排出至颗粒外所引起的空穴。

[0419] 另外, 由图 8 可知, 在比较例 4 中, 发现抗生物活性化合物以缠绕于颗粒的外周的形式形成针状结晶而析出。

[0420] 另外, 由图 9 可知, 在比较例 5 中, 发现抗生物活性化合物的一部分形成针状结晶而析出, 同时剩余部分被覆颗粒的表面。

[0421] 进而,由图 10 可知,在比较例 6 中,发现抗生物活性化合物形成针状结晶而析出至缓释性颗粒外。

[0422] 另外,在实施例 6 中,通过 OIT 作为增塑剂的效果,馏去水时会形成透明的膜,因此无法进行 SEM 观察。因此,由该事实可知,实施例 6 为相溶系。

[0423] 2. TEM (透射型电子显微镜, Transmission Electron Microscope) 观察

[0424] 对实施例 1 ~ 16 的悬浮液(悬浮剂)分别进行冷冻干燥,接着分散于含有胺的双酚型液状环氧树脂中,然后,进行固化。接着,用超薄切片机切割固化物而露出截面,通过四氧化钼对该截面进行染色,根据需要,进一步用四氧化钨进行染色,用超薄切片机将其切成超薄切片,从而制备样品。通过透射型电子显微镜(型号“H-7100”,日立制作所公司制)对制备的样品进行 TEM 观察。

[0425] 将实施例 1 及 9 ~ 13 的 TEM 照片的图像处理图分别示于图 11 ~ 16。

[0426] 如图 11 ~ 16 中例示的那样,在实施例 1 及 9 ~ 13 中,都发现缓释性颗粒内含有抗生物活性化合物。

[0427] 特别是由图 11、图 12 及图 14 可知,发现:在实施例 1、9 及 11 中,由于缓释性颗粒的截面是同样的,因此抗生物活性化合物在缓释性颗粒中均匀地相溶并含有。

[0428] 另外,由图 13 可知,在实施例 10 中,本发明的抗生物活性化合物,即氟氯氰菊酯的异构体 I (熔点:57℃)、异构体 II (熔点:74℃) 及异构体 III (熔点:66℃) 的混合物在聚合物中均匀地相溶并含有,而作为杂质含有约 20 重量%的异构体 IV (熔点:102℃) 在聚合物的内部析出,从而确认缓释性颗粒形成为微相分离状。

[0429] 进而,由图 15 及 16 可知,在实施例 12 及 13 中,可确认聚合物中的抗生物活性化合物的浓度梯度,即,在缓释性颗粒的表面,抗生物活性化合物的浓度高的部分,阴影变浓,在缓释性颗粒的中心,抗生物活性化合物的浓度低的部分,阴影变淡的浓淡,发现抗生物活性化合物相溶于聚合物的同时,抗生物活性化合物的浓度随着由缓释性颗粒的中心向表面而升高。

[0430] 3. 缓释性试验

[0431] (1) 含 IPBC 缓释性颗粒的缓释性试验(实施例 1 ~ 3 及 14 ~ 16)

[0432] 按照以下的操作,对于实施例 1 ~ 3 及 14 ~ 16 的含 IPBC 缓释性颗粒,进行缓释性试验。

[0433] 即,首先,分别准备实施例 1 ~ 3 及 14 ~ 16 的缓释性颗粒的悬浮液(IPBC 浓度 10 重量%)、和 IPBC 悬浮而成的作为空白的 IPBC 悬浮液(IPBC 浓度 10 重量%)。

[0434] 接着,将 2 片圆形滤纸(东洋滤纸 No. 5C,相当于 JIS P3801 的 5 种 C)层叠并折出皱褶(折痕)。

[0435] 接着,将准备的悬浮液 0.5mL 缓慢地分别添加于该滤纸上,然后,进行风干。

[0436] 使用定量管式泵,以流速 20mL/hr 向该滤纸通水 1000mL,使用 HPLC,由得到的滤液的 IPBC 量及残存于滤纸的 IPBC 量算出 IPBC 的缓释率。另外,各通水量时的缓释率作为累计值(即,总缓释率)算出。

[0437] 将实施例 1 ~ 3 的结果示于图 17,将实施例 14 ~ 16 的结果示于图 18。

[0438] (2) 含丙环唑缓释性颗粒的缓释性试验(实施例 11)

[0439] 按照上述“(1) 含 IPBC 缓释性颗粒的缓释性试验”的操作,进行实施例 11 的含丙

环唑缓释性颗粒的缓释性试验。

[0440] 将其结果示于图 19。

[0441] (3) 含丙氯灵缓释性颗粒的缓释性试验(实施例 12)

[0442] 按照上述“(1) 含 IPBC 缓释性颗粒的缓释性试验”的操作,进行实施例 12 的含丙氯灵缓释性颗粒的缓释性试验。

[0443] 将其结果示于图 20。

[0444] (4) 含氟硅唑缓释性颗粒的缓释性试验(实施例 13)

[0445] 按照上述“(1) 含 IPBC 缓释性颗粒的缓释性试验”的操作,进行实施例 13 的含氟硅唑缓释性颗粒的缓释性试验。

[0446] 将其结果示于图 21。

[0447] (5) 含 OIT 缓释性颗粒的缓释性试验(实施例 4 ~ 7 及 9)

[0448] 按照以下的操作,对于实施例 4 ~ 7 及 9 的含 OIT 缓释性颗粒,进行缓释性试验。

[0449] 首先,在市售的白色硅丙乳胶涂料中添加实施例 4 ~ 7 及 9 中得到的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)及作为空白的 OIT,使得 OIT 浓度都为 0.2 重量%,然后,将添加了缓释性颗粒的悬浮液的涂料用离子交换水稀释至 1.5 倍。

[0450] 接着,将滤纸(东洋滤纸 No. 2,相对于 JIS P3801 的 2 种)切成 3.5cm×3.5cm 并进行精确称量,浸渍于上述涂料。

[0451] 然后,将滤纸装入玻璃瓶,添加离子交换水 15mL,振荡 18 小时。接着,提取离子交换水,重新添加离子交换水 15mL,振荡 18 小时。然后,将上述离子交换水的交换操作重复 2 次。

[0452] 使用 HPLC,通过由上述提取的各次的离子交换水中的 OIT 量算出 OIT 的缓释率。另外,各次数的缓释率作为累计值(即,总缓释率)算出。

[0453] 将这些结果示于图 22。

[0454] (6) 含氟氯氰菊酯缓释性颗粒的缓释性试验(实施例 8 及 10)

[0455] 按照以下的操作,对于实施例 8 及 10 的含氟氯氰菊酯缓释性颗粒,进行缓释性试验。

[0456] 即,分别准备实施例 8 及 10 的缓释性颗粒的悬浮液(悬浮剂)(氟氯氰菊酯浓度 10%)、和溶解有氟氯氰菊酯并作为空白的乙腈 10% 溶液。

[0457] 接着,将 2 片圆形滤纸(东洋滤纸 No. 5C,相当于 JIS P3801 的 5 种 C)层叠并折出皱褶(折痕)。

[0458] 接着,将准备的实施例 8 及 10 的悬浮液 0.5mL 及氟氯氰菊酯的乙腈溶液 0.5mL 缓慢地添加于该滤纸上,然后进行风干。

[0459] 然后,将滤纸装入玻璃瓶,添加离子交换水 / 甲醇(= 50/50 (容量比))混合液 180mL,在室温下静置浸渍 20 小时。接着,提取离子交换水 / 甲醇混合液,添加新的离子交换水 / 甲醇混合液 180mL,静置及浸渍 20 小时。然后,将上述离子交换水 / 甲醇混合液的交换操作重复 2 次。

[0460] 使用 TOF-MS,由通过上述提取的各次的离子交换水 / 甲醇混合液算出氟氯氰菊酯的缓释量。另外,各次数的缓释量作为累计值(即,总缓释量)算出。

[0461] 将这些结果示于图 23。

[0462] (7) 含 MBACT 缓释性颗粒(比较例 1) 及 MBACT 共存缓释性颗粒(比较例 2) 的缓释性试验

[0463] 除了使用含 MBACT 缓释性颗粒(比较例 1) 及 MBACT 共存缓释性颗粒(比较例 2) 代替含 OIT 缓释性颗粒以外, 通过与上述(5) 含 OIT 缓释性颗粒的缓释性试验同样的方法, 进行 MBACT 的缓释性试验。

[0464] 将这些结果示于图 24。

[0465] 另外, 虽然上述发明是作为本发明例示的实施方式而提供的, 但其只不过是例示, 并不能进行限定性解释。对本技术领域的技术人员而言显而易见的本发明的变形例包含于权利要求的范围中。

[0466] 工业实用性

[0467] 本发明的缓释性颗粒可适用于各种工业制品, 例如可配合于室内外的涂料、橡胶、纤维、树脂、塑料、粘接剂、接缝剂、密封剂、建筑材料、填缝剂、土壤处理剂、木材、制纸工序的造纸废水、颜料、印刷版用处理液、冷却用水、油墨、切削油、化妆用品、无纺布、纺丝油、皮革等中。

实施例1的SEM照片

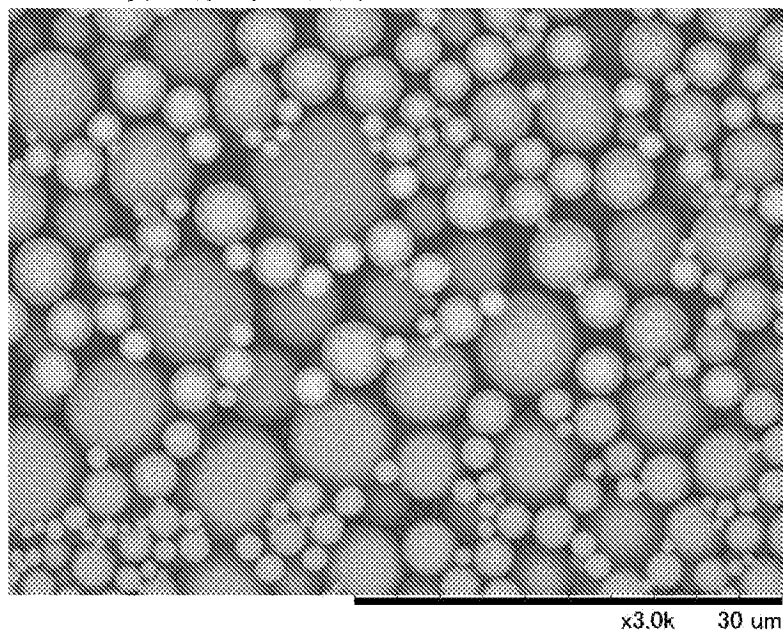


图 1

实施例5的SEM照片

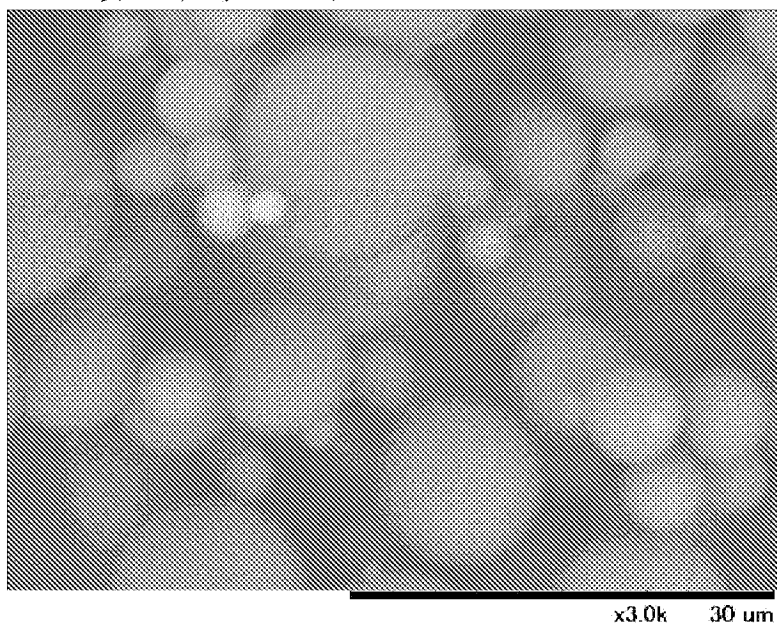


图 2

实施例8的SEM照片

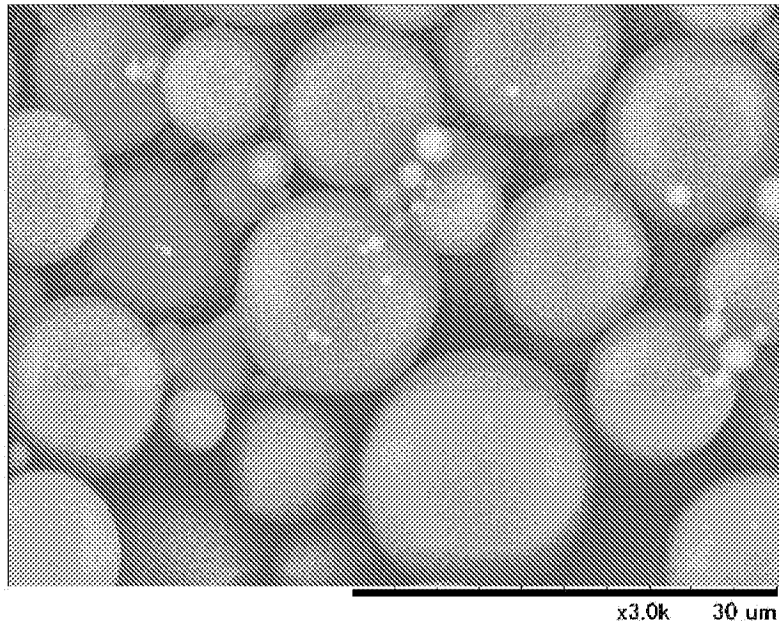


图 3

实施例14的SEM照片

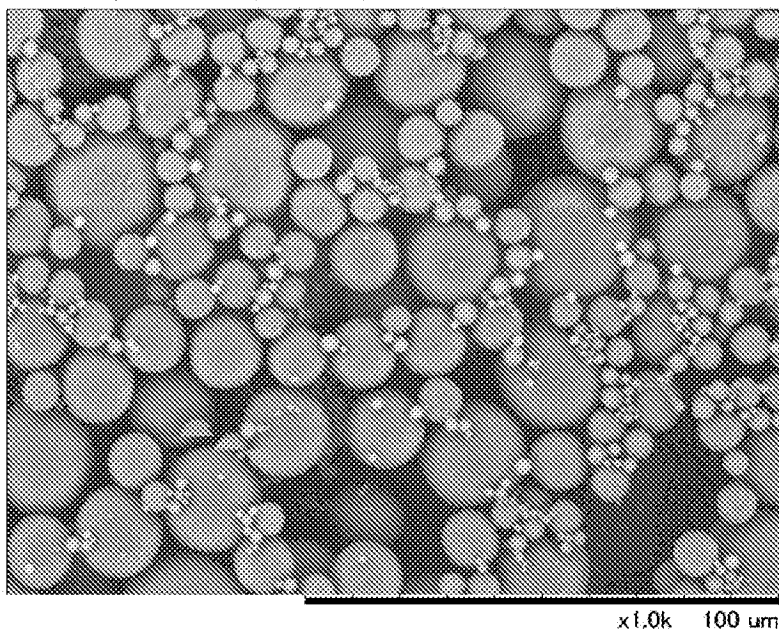


图 4

实施例15的SEM照片

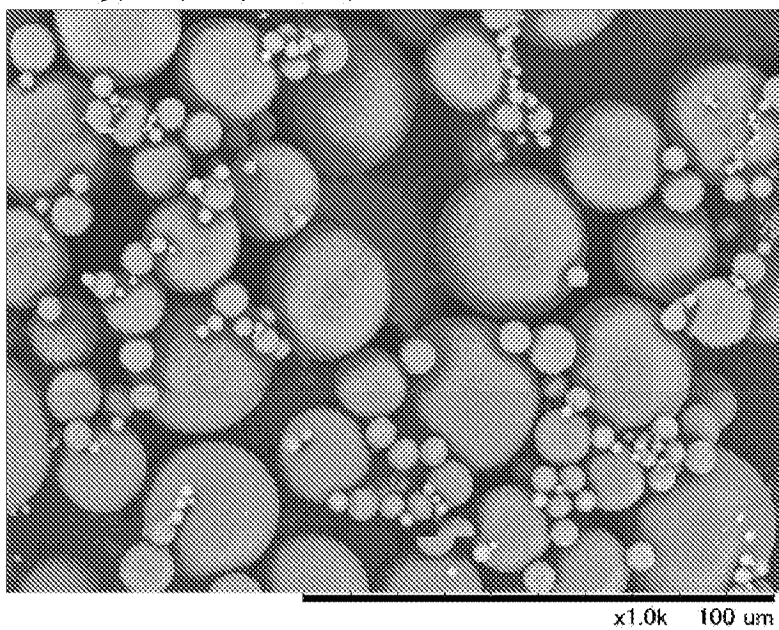


图 5

实施例16的SEM照片

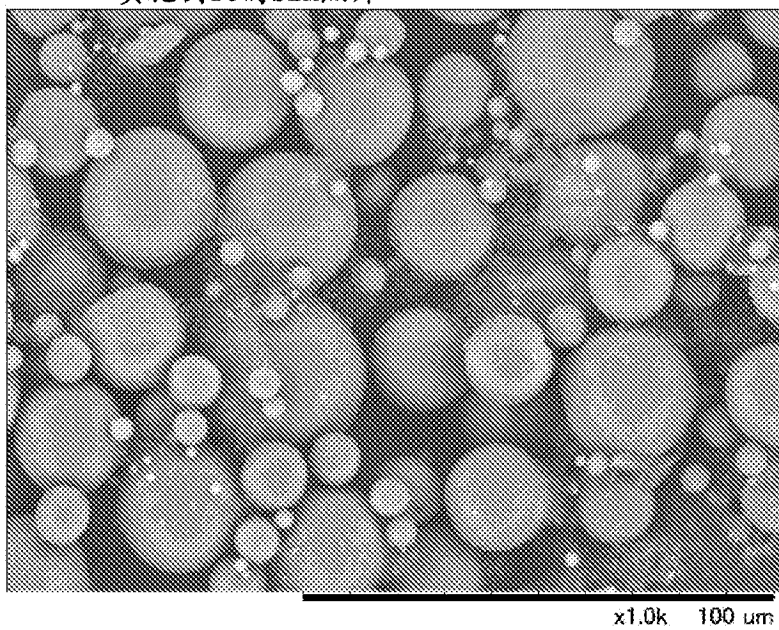


图 6

比较例2的SEM照片

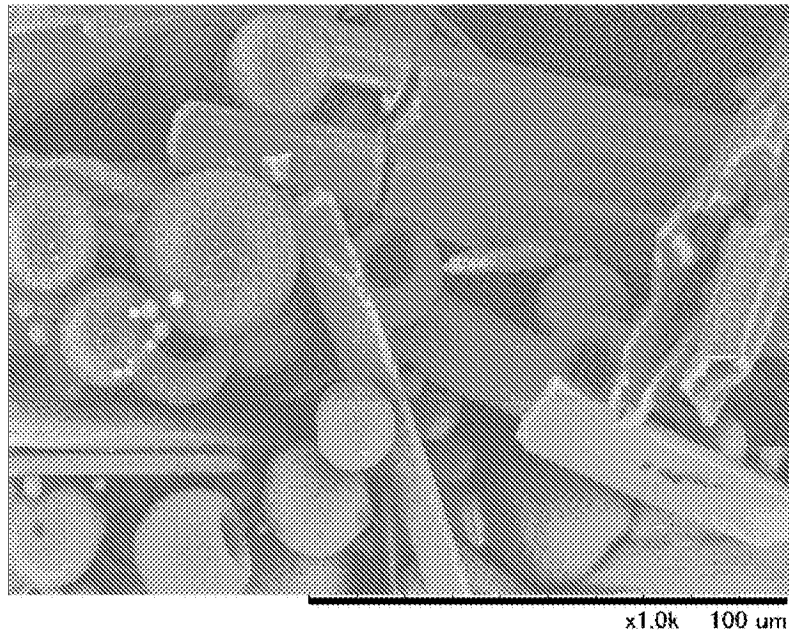


图 7

比较例4的SEM照片

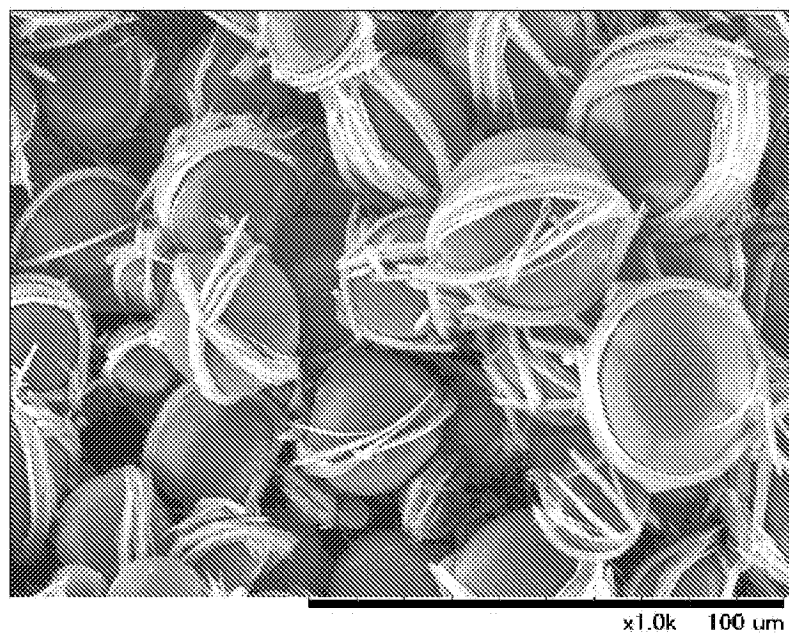


图 8

比较例5的SEM照片

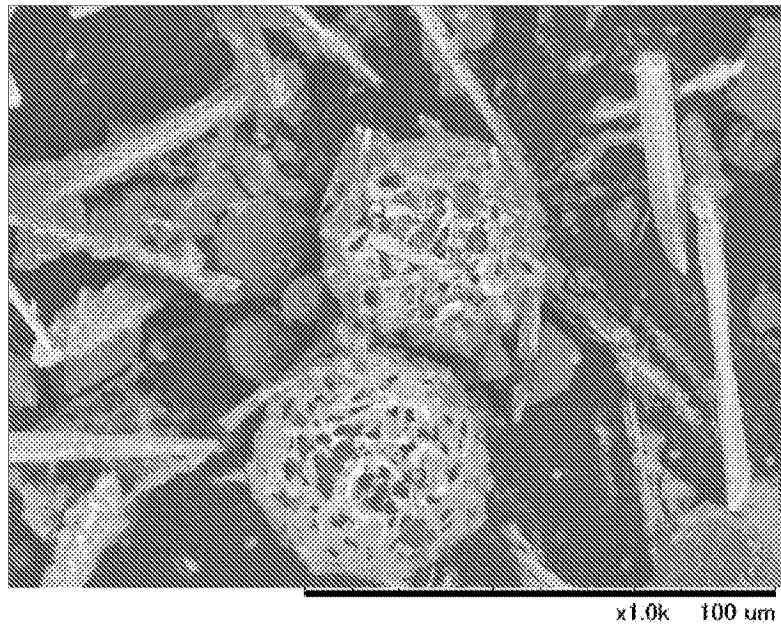


图 9

比较例6的SEM照片

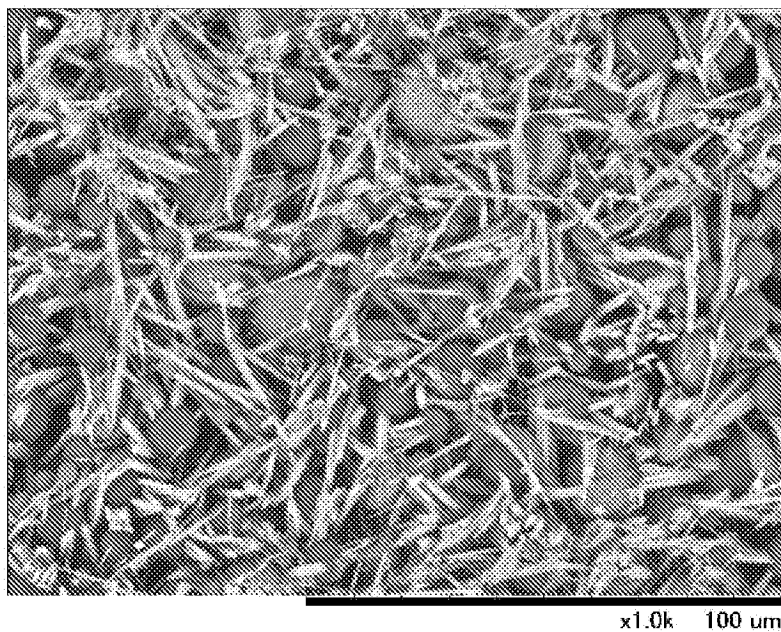


图 10

实施例1的TEM照片

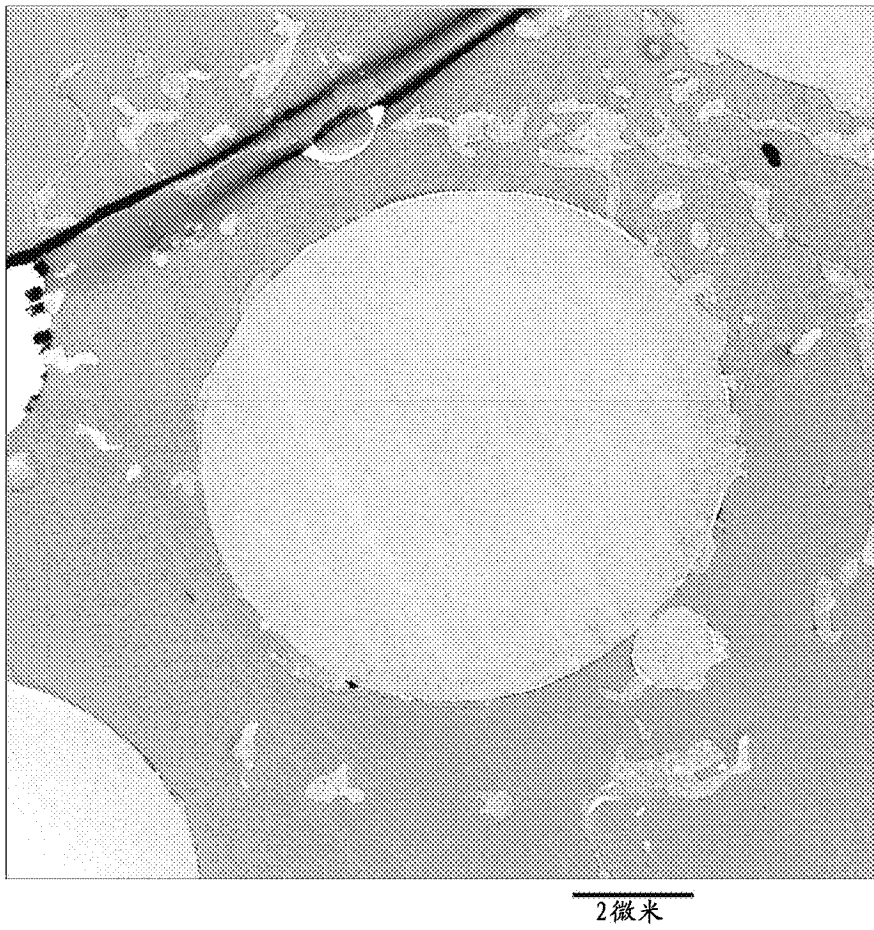


图 11

实施例9的TEM照片

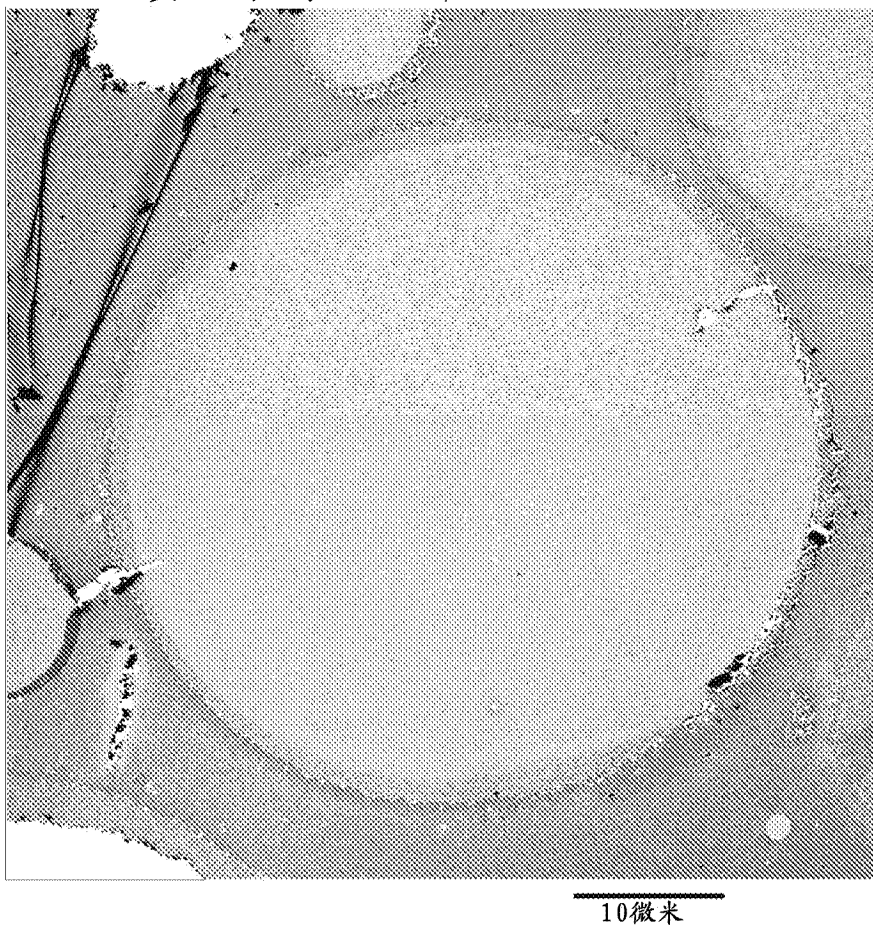


图 12

实施例10的TEM照片

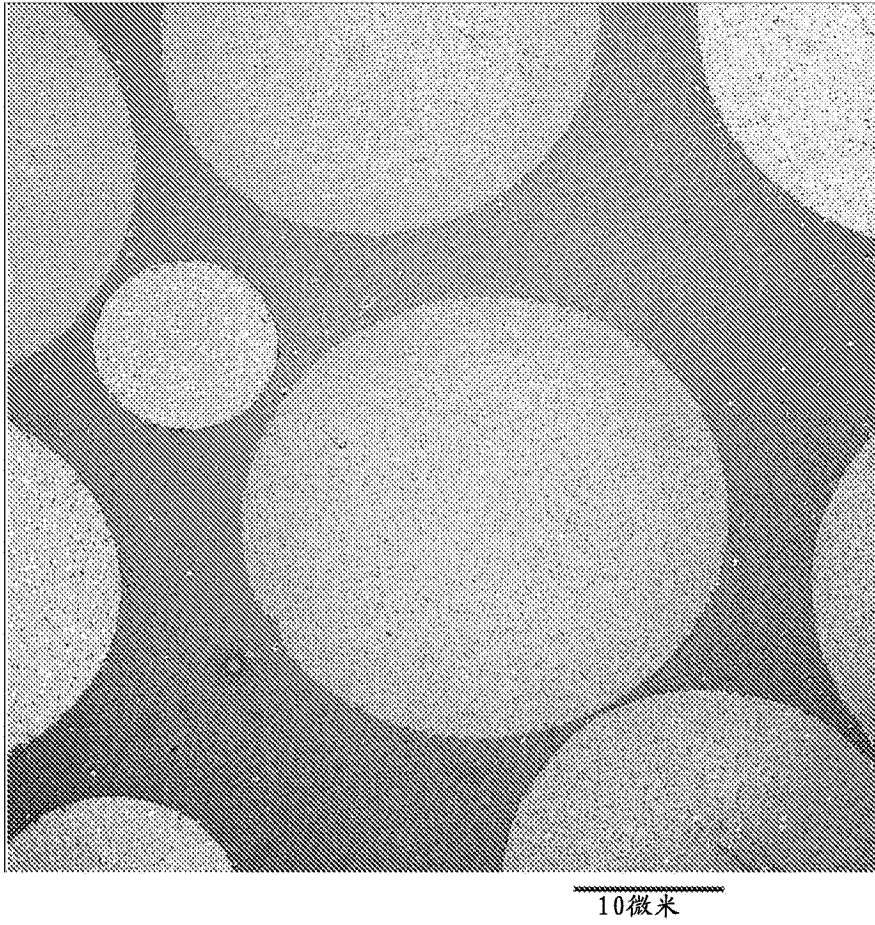
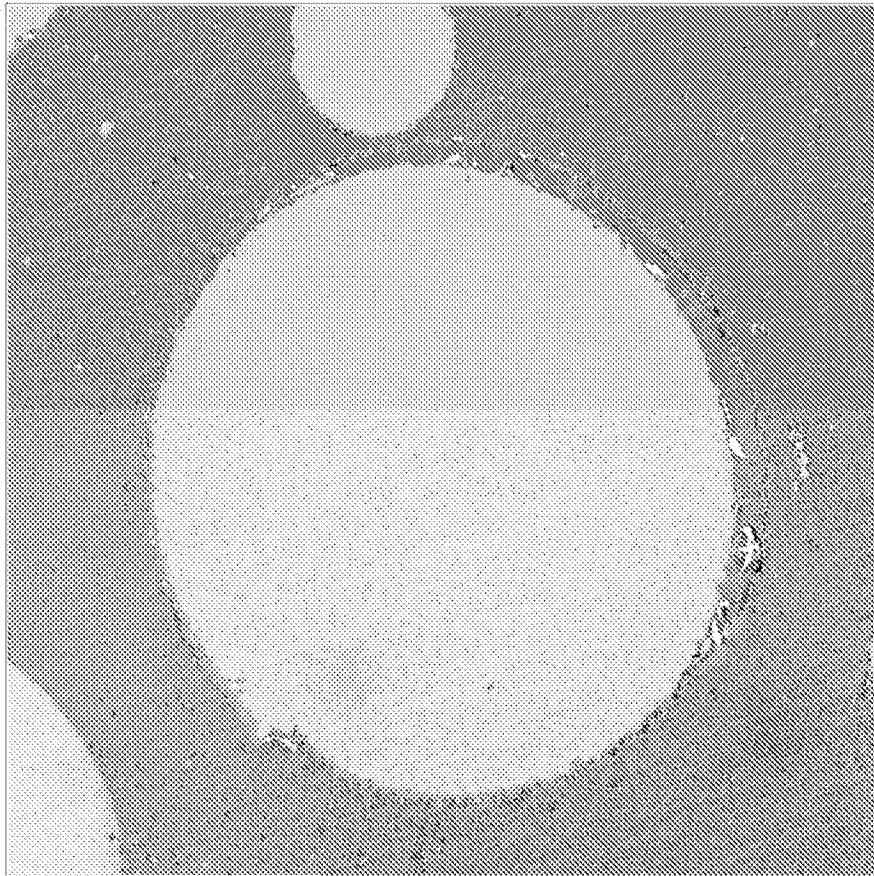


图 13

实施例11的TEM照片



2微米

图 14

实施例12的TEM照片

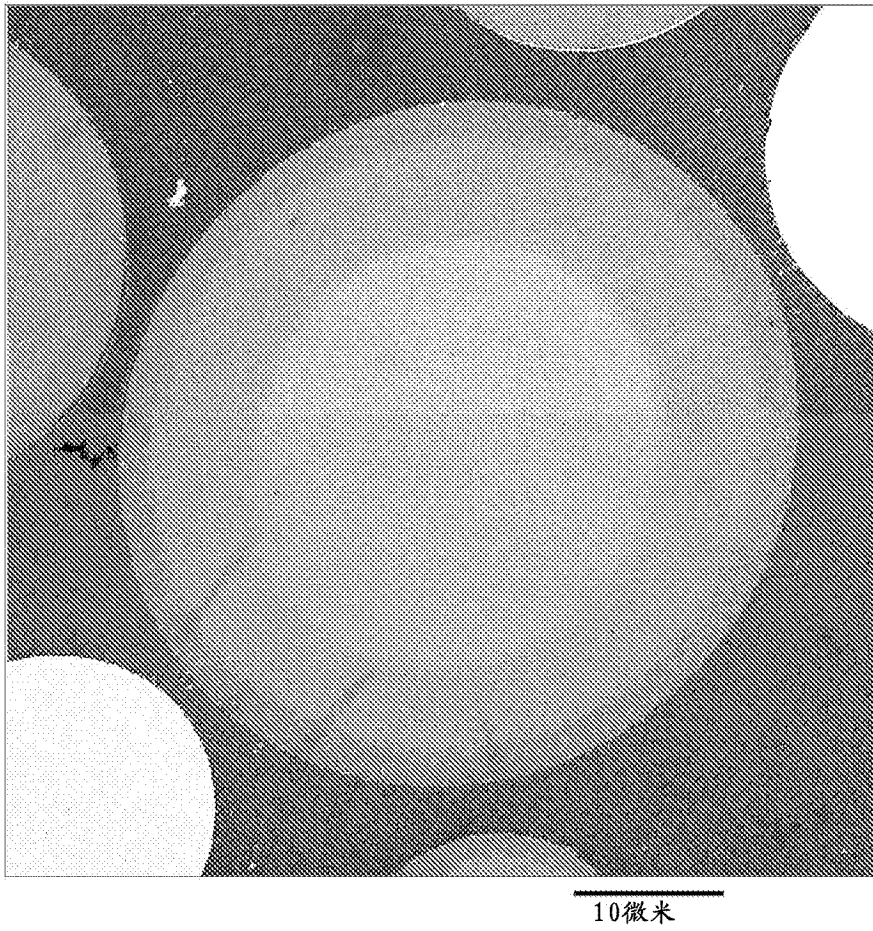


图 15

实施例13的TEM照片

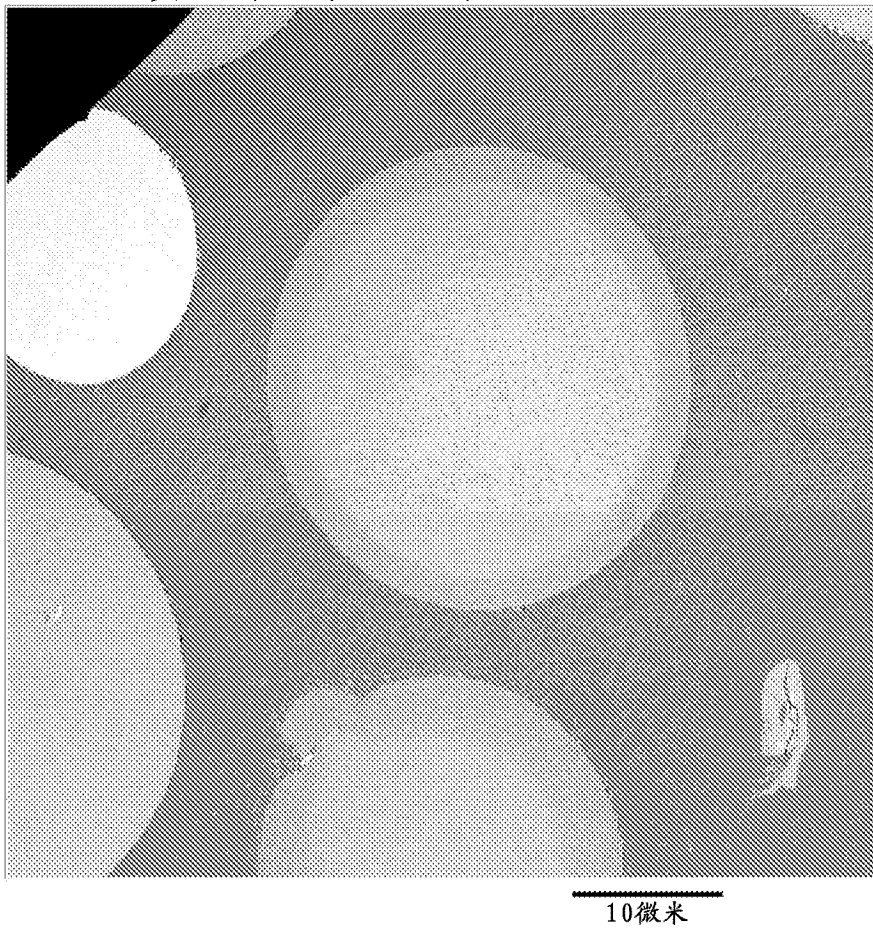


图 16

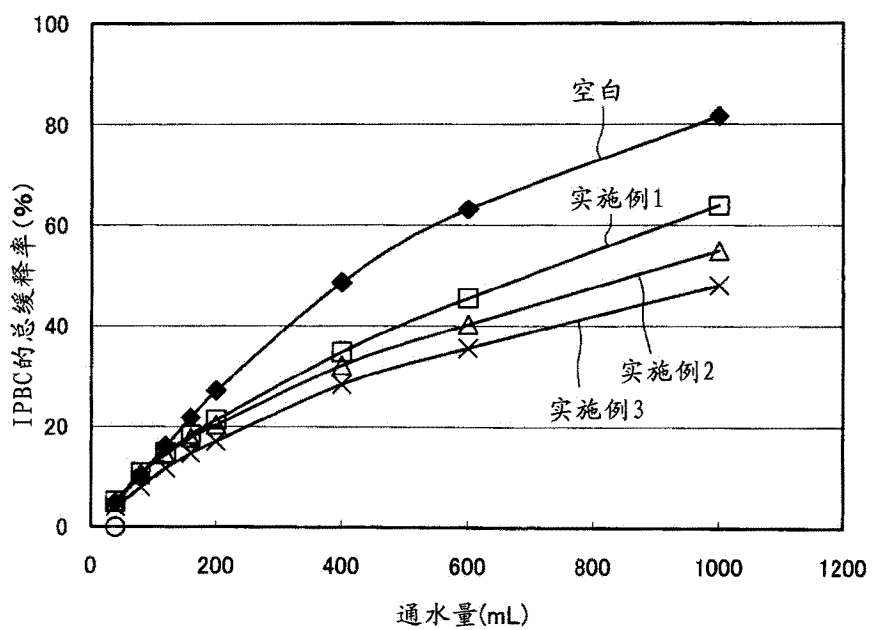


图 17

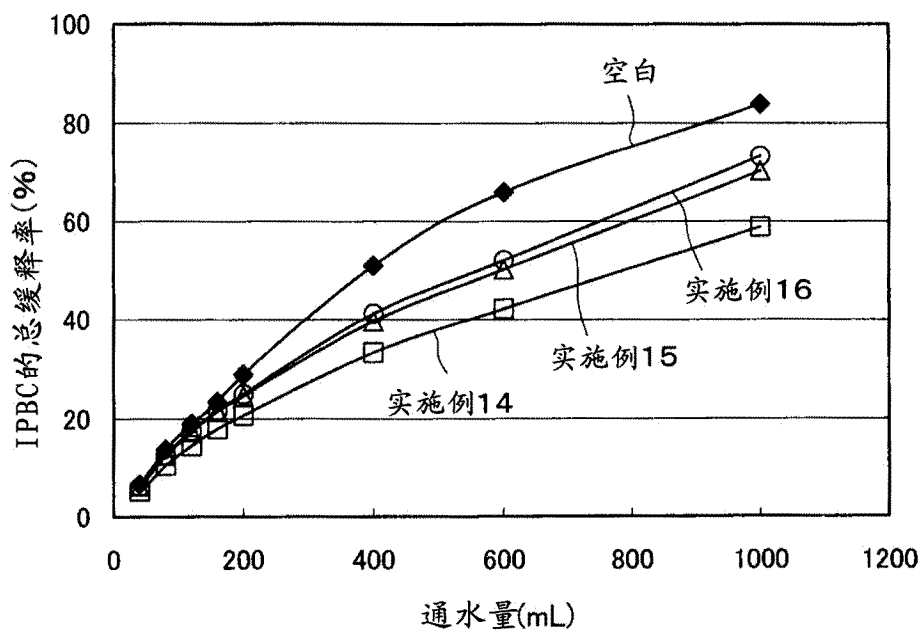


图 18

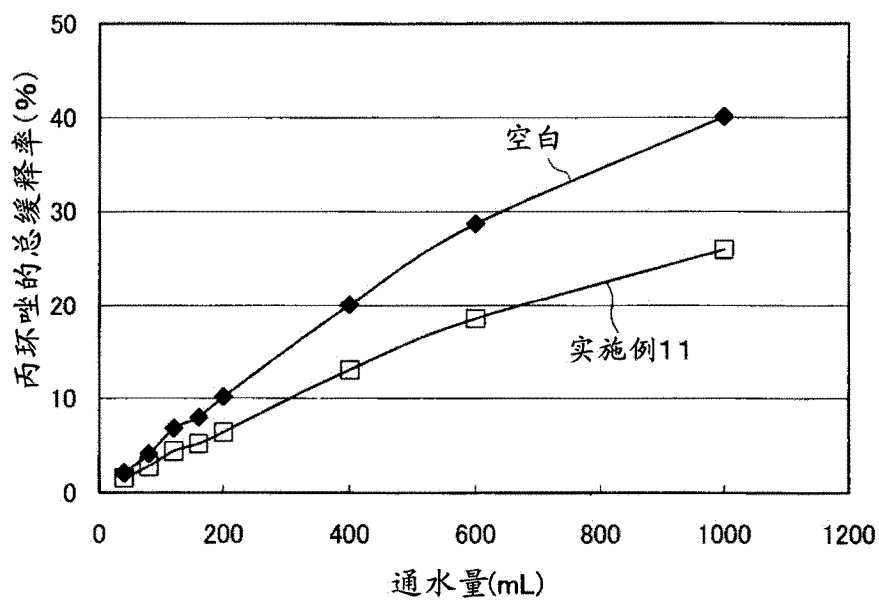


图 19

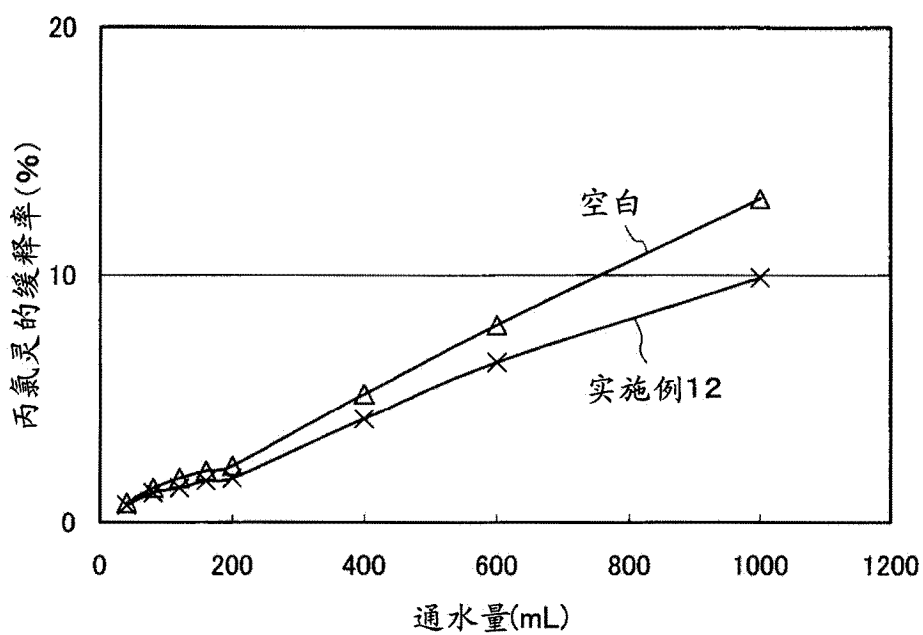


图 20

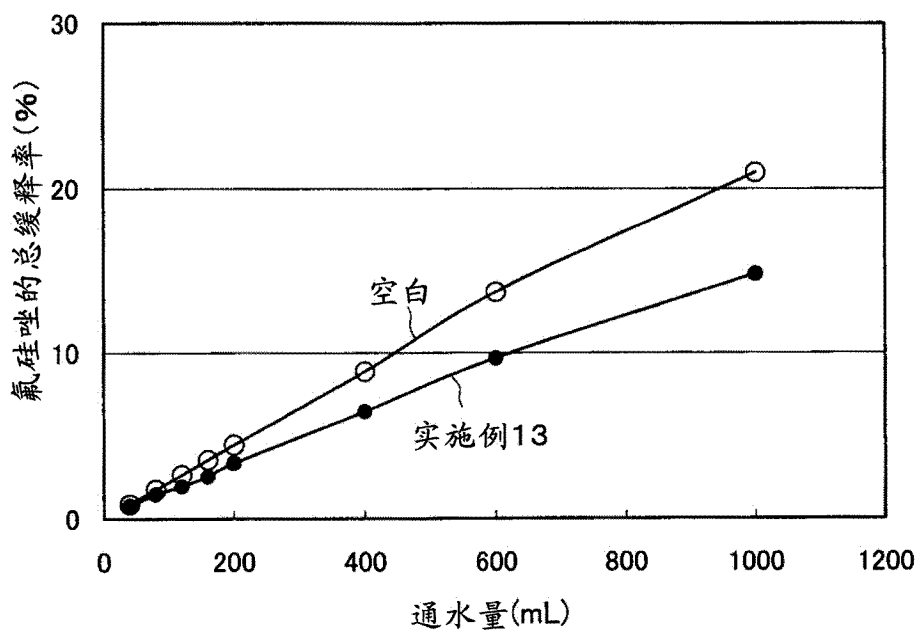


图 21

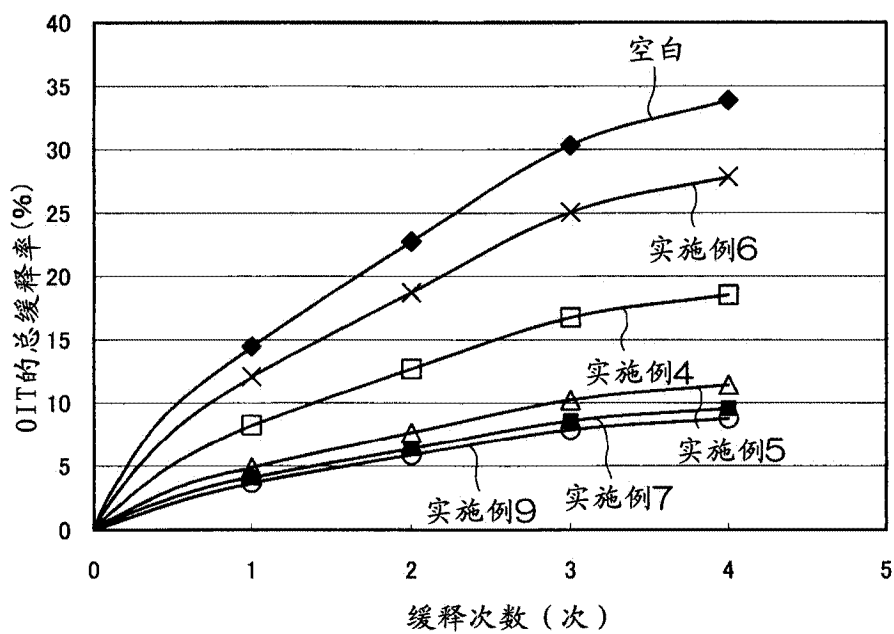


图 22

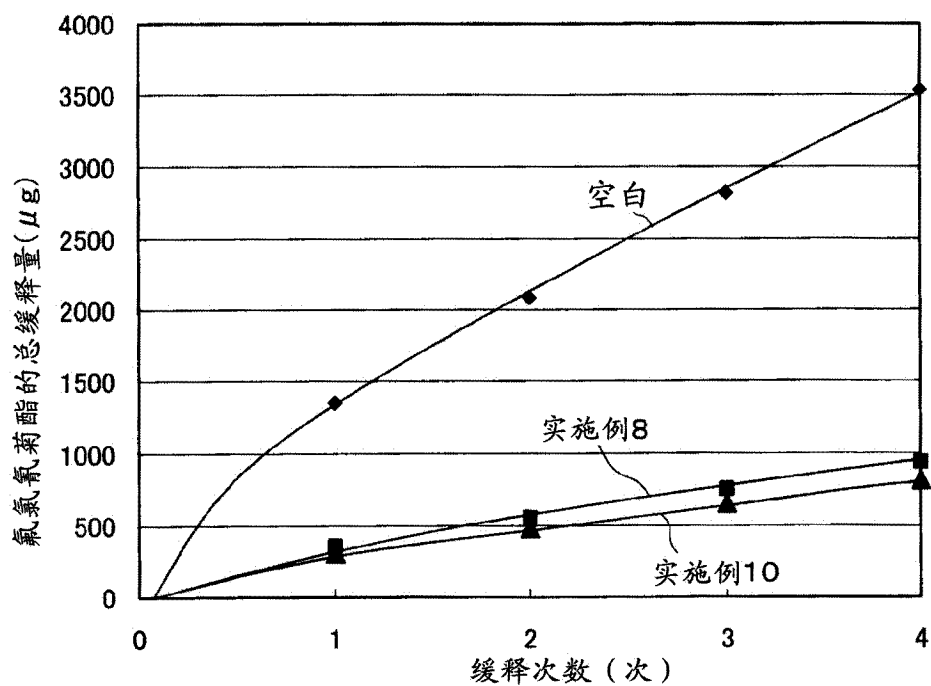


图 23

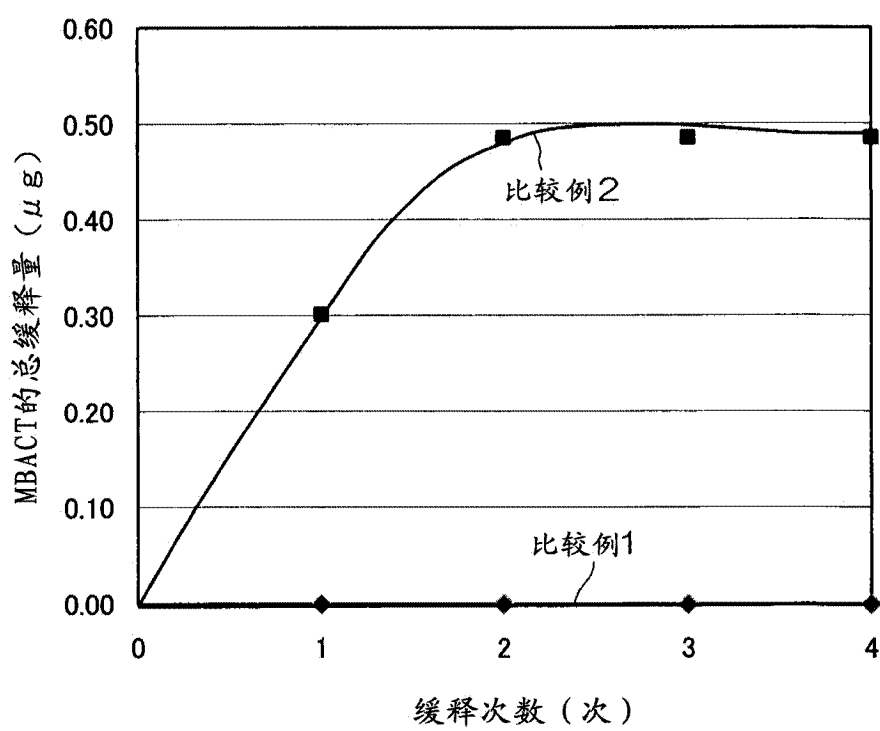


图 24