



(21)申請案號：106134354

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 05 日

(51)Int. Cl. : **A61K47/12 (2006.01)**

(30)優先權：2016/10/21 歐洲專利局 16 195 182.7

2016/10/28 美國 62/414,041

(71)申請人：瑞士商歐米亞國際公司 (瑞士) OMYA INTERNATIONAL AG (CH)
瑞士

(72)發明人：奇珍諾 卡洛萊納 迪亞茲 QUIJANO, CAROLINA DIAZ (AR)；宣克爾 米雪兒 SCHENKER, MICHEL (CH)；史考寇夫 尤阿辛 SCHOELKOPF, JOACHIM (DE)；甘納 派翠克 A C GANE, PATRICK A. C. (GB)

(74)代理人：閻啟泰；林景郁

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：16 項 圖式數：3 共 55 頁

(54)名稱

用於製備過飽和水系統之經表面反應碳酸鈣的用途

USE OF SURFACE-REACTED CALCIUM CARBONATE FOR PREPARING SUPERSATURATED AQUEOUS SYSTEMS

(57)摘要

本發明關於一種經負載顆粒載體之用途，該經負載顆粒載體包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣，其特徵在於，該經負載顆粒載體係用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的該活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。該經表面反應碳酸鈣係以 CO₂ 及一種或多種 H₃O⁺離子供體處理碳酸鈣之反應產物，其中該 CO₂ 係藉由 H₃O⁺離子供體處理在原位形成及/或自外部來源提供。

The present invention relates to the use of a loaded particulate carrier comprising surface-reacted calcium carbonate loaded with an active ingredient, characterized in that the loaded particulate carrier is used for preparing an aqueous system comprising said active ingredient in dissolved form, wherein the mass concentration of dissolved active ingredient in said aqueous system corresponds to a supersaturated state. The surface-reacted calcium carbonate is a reaction product of calcium carbonate treated with CO₂ and one or more H₃O⁺ ion donors, wherein the CO₂ is formed in situ by the H₃O⁺ ion donors treatment and/or is supplied from an external source.

指定代表圖：

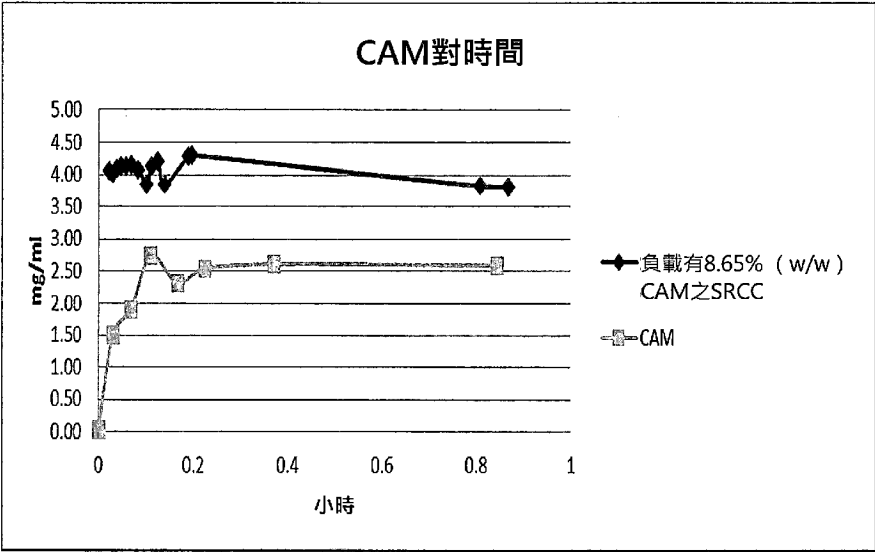


圖1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於製備過飽和水系統之經表面反應碳酸鈣的用途

USE OF SURFACE-REACTED CALCIUM CARBONATE FOR
PREPARING SUPERSATURATED AQUEOUS SYSTEMS

【技術領域】

【0001】 本發明關於經表面反應碳酸鈣作為顆粒載體、用於製備包含處於溶解狀態的具有低水溶性的活性成分的過飽和水系統之用途。

【先前技術】

【0002】 活性成分係生物活性物質，其負責大多數人類藥物或獸醫藥及殺蟲劑之功效。

【0003】 已作出重大努力來提高活性成分的功效或相應調配物的功效。除了合成新的活性成分之外，提供協同組成物代表提高特定活性成分功效的另一種方法，這意味著兩種或更多這些物質的組合產生的效果大於由這些物質造成的其個別效果的總和。除此之外，兩種或更多活性成分的組合可允許防止新的抗性，例如，在植物殺真菌劑領域中。

【0004】 然而，活性成分或相應調配物的功效常常受到活性成分本身的生物可利用性的限制。在許多情況下，活性成分在水中具有低溶解度，因此在施用條件下，例如在人體或動物體的生理條件下、或在農藥或植物營養素的情況下的露天條件下，其在目標系統中只有很差的可用性。

【0005】 因此，量身訂製的調配物的開發是一個主要的原則，以便

在特定的系統以及特定的時間段內增加水溶性差的活性成分的有效量。許多這些調配物係設計為提供持續釋放（sustained-release）模式以延長功效。舉例而言，US 2012/0295790 A1 關於一種農藥組成物，其包含含有農藥活性成分及適當載體之持續釋放微膠囊，以及關於一種防治害蟲的方法，其包含在害蟲存在或預期會存在的地方施用有效量的此種農藥組成物。WO 2010/037753 A1 揭示一種控制釋放（controlled-release）活性試劑載體，其中該載體包含經表面反應天然或合成碳酸鈣及一或多種活性試劑。

【0006】 公開為 WO 2016/113289 A1 之國際申請案關於一種經表面反應碳酸鈣（SRCC）作為固體顆粒載體以提高農藥化合物（特別是殺真菌劑美拉西（metalaxyl）或達滅芬（dimethomorph））之功效的用途，所述農藥化合物單獨或與銅源組合加載到所述載體上。此外，WO 2016/113289 A1 亦關於一種用於提高農藥化合物功效之方法以及一種用於製備相應農的藥組成物之方法。

【0007】 一些先前技術文件正在研究加載到載體上之活性物質的功效與所使用的載體材料間的可能的關係。舉例而言，提出了固有結晶活性物質的結晶和溶解行為的改變，這可能反過來導致溶解速度的增加。就此而言，參考以下出版物：J. Forsgren 等人，*Adv. Healthcare Mater.* **2013**, 2, 1469-1476；D. Preisig 等人，*Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2014**, 87, 548-558；D. Haid，「官能化碳酸鈣（FCC）作為藥物載體（Functionalized Calcium Carbonate（FCC） as Drug Carrier）」，碩士論文，**2013** 年春季，巴塞爾大學（藥學系）。

【0008】 然而，希望進一步增加特定系統中水溶性差之活性成分的有效量，特別是在 20°C 及 1 巴下量測的具有低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之此種活性成分。

【0009】 因此，本發明的一個目的可視為提供一種調配物，與單獨的活性成分或存在於習知調配物中的活性成分相比，其提供提高的水溶性差的活性成分的有效量。

【0010】 另一個目的可視為提供一種調配物，與單獨施用的相同活性成分或在一致條件下作為習知調配物施用的相同活性成分相比，其提供較高濃度的溶解的水溶性差的活性成分。

【0011】 又另一個目標可視為提供一種含有活性成分的調配物，其中所述調配物可以較低頻率使用及/或以較低總劑量施用而不顯著影響整體性能。

【發明內容】

【0012】 以上所述問題及其他問題可藉由本發明獨立項定義之標的而解決。

【0013】 在本文中所揭示的本發明的第一態樣係關於一種經負載顆粒載體之用途，該顆粒載體包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中），

其特徵在於，該經負載顆粒載體係用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的該活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

【0014】 本發明人出人意料地發現，當經表面反應碳酸鈣負載有該活性成分時，經表面反應碳酸鈣可用作用於製備包含水溶性差的活性成分的過飽和水系統之顆粒載體。水溶性差的活性成分可具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）。經表面反應碳酸鈣係以 CO₂ 及一或多種 H₃O⁺離子供體處理碳酸鈣（例如研磨天然碳酸鈣或沉澱碳酸鈣）之反應產物，其中 CO₂ 藉由 H₃O⁺離子供體處理在原位形成及/或自外部來源提供。與單獨使用活性成分或在常規調配物中使用活性成分相比，使用經表面反應碳酸鈣作為水溶性差的活性成分的載體，因此允許提供較高有效量的所述活性成分。具體而言，顆粒經表面反應碳酸鈣作為載體的進步性用途，允許提供包含溶解形式的水溶性差的活性成分之水系統，其中水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。換句話說，本發明人出人意料地設法製備了水系統，其在溶解狀態下呈現高於在平衡狀態下會存在的濃度，這意味著在特定情況下，活性成分的質量濃度超過了活性成分的溶解度極限。

【0015】 本發明的另一個態樣係關於一種水系統，可藉由使水與包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣的經負載顆粒載體接觸來得到，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）；

其特徵在於，該水系統包含溶解形式的該活性成分，其中該水系統中溶解的該活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

【0016】 本發明的又另一個態樣關於一種用於製備包含溶解形式的活性成分的水系統之方法，該方法包含以下步驟：

- (a) 提供經表面反應碳酸鈣；
- (b) 提供具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之活性成分；
- (c) 將步驟（b）中提供之該活性成分加載至步驟（a）中提供之該經表面反應碳酸鈣以得到經負載顆粒載體；
- (d) 提供水；
- (e) 使於步驟（c）中得到的經負載顆粒載體與於步驟（d）中提供的水接觸；及
- (f) 混合於步驟中（e）接觸的該經負載顆粒載體及該水；

其特徵在於，該水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

【圖式簡單說明】

【0017】 圖 1：負載有氯黴素（CAM）之經表面反應碳酸鈣（SRCC）觀察到的過飽和

【0018】 圖 2：負載有氯黴素（CAM）之經表面反應碳酸鈣（SRCC）觀察到的過飽和

【0019】 圖 3：負載有 2-苯基酚（OPP）之經表面反應碳酸鈣（SRCC）觀察到的過飽和

【實施方式】

【0020】 貫穿本發明所使用的下列用語具有下文所述的含義：

【0021】 根據本發明之「經表面反應碳酸鈣（surface-reacted calcium carbonate）」係以 CO_2 及一或多種 H_3O^+ 離子供體處理研磨天然碳酸鈣

(GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC) 之反應產物，其中 CO_2 藉由 H_3O^+ 離子供體處理在原位形成及/或自外部來源提供。在本發明上下文中， H_3O^+ 離子供體係布忍斯特酸 (Brønsted acid) 及/或酸式鹽。

【0022】 在本文中使用的用語「研磨天然碳酸鈣 (ground natural calcium carbonate)」(GNCC) 係指從含天然碳酸鈣材料 (例如白堊、石灰石、大理石或白雲石) 得到的顆粒狀材料，該含天然碳酸鈣材料天然係經濕式及/或乾式粉碎步驟 (諸如軋碎及/或研磨) 處理，及視情況地歷經進一步步驟，諸如篩選及/或細分 (例如借助於旋風器或分級器)。

【0023】 在本發明之含義中，「沉澱碳酸鈣 (ground natural calcium carbonate)」(PCC) 為合成材料，其通常藉由二氧化碳與氫氧化鈣 (熟石灰) 在水性環境中反應之後沉澱或藉由鈣及碳酸根源在水中沉澱。另外，沉澱碳酸鈣也可以是在水性環境中引入鈣鹽及碳酸鹽 (例如氯化鈣及碳酸鈉) 的產物。PCC 可具有六方方解石、方解石或文石結晶形式。PCC 例如描述於 EP 2 447 213 A1、EP 2 524 898 A1、EP 2 371 766 A1、EP 2 840 065 A1、或 WO 2013/142473 A1 中。

【0024】 在本文中使用的用語「過飽和 (supersaturated)」是指包含至少一種溶劑 (例如水) 及至少一種溶質 (例如溶解的活性成分) 的溶液或系統的物理狀態，其中溶液或系統呈現高於在平衡狀態下會存在的，處於溶解狀態的溶質的質量濃度。

【0025】 如本文所使用的特定溶質的「溶解度極限 (solubility limit)」是該溶質在特定溶劑 (例如水) 的飽和溶液或體系內處於溶解狀態且在特定條件下 (較佳在 20°C 及 1 巴下) 的質量濃度。當提及在水中的溶

解度極限時，去離子水可係較佳的。

【0026】 本發明含義中的「飽和溶液 (saturated solution)」或「飽和系統 (saturated system)」應理解為具有與在相同條件（溶劑、溫度、壓力等）下與未溶解的溶質平衡的濃度相同的特定溶質濃度。

【0027】 在本文中所指的「溶液 (solution)」應理解為特定溶劑及特定溶質的單相混合物，例如活性成分及水的單相混合物。在本文中所使用的用語「溶解 (dissolved)」因此是指在溶液中溶質的物理狀態。

【0028】 「水不溶性 (Water-insoluble)」材料（例如水不溶性鈣鹽）係定義為如下材料：當在 20°C、大氣壓下將 100 g 的該材料與 100 g 的去離子水混合並以具有 0.2 μm 孔徑的過濾器上過濾以回收液體濾液時，在環境壓力下在 95 至 100°C 蒸發 100 g 的該液體濾液之後，提供低於或等於 1 g 的回收固體物質。

【0029】 在本發明含義中，用語「顆粒 (particulate)」是指由複數粒子組成的材料。舉例而言，可藉由該複數粒子的粒徑分佈 (d_{98} 、 d_{50} 等) 來定義它。

【0030】 在本文中經表面反應碳酸鈣之「粒徑 (particle size)」描述為基於體積的粒徑分佈 $d_x(\text{vol})$ 。其中， $d_x(\text{vol})$ 值表示關於 x 體積%的粒子具有小於 $d_x(\text{vol})$ 之直徑時的直徑。此意謂著，例如， $d_{20}(\text{vol})$ 值為所有粒子之 20 vol% 係小於該粒徑時之粒徑。因此 $d_{50}(\text{vol})$ 值為體積中值粒徑，亦即，所有粒子之 50 vol% 都小於該粒徑，且 $d_{98}(\text{vol})$ ，稱為體積頂切，係所有粒子之 98 vol% 小於該粒徑時之粒徑。

【0031】 在本文中，除了經表面反應碳酸鈣以外之顆粒材料之「粒

徑 (particle size)」係藉由粒徑分佈 d_x (wt) 來描述。其中， d_x (wt) 值表示關於 x 重量%的粒子具有小於 d_x (wt) 之直徑時的直徑。此意謂著，例如， d_{20} (wt) 值為所有粒子之 20 wt% 小於該粒徑時之粒徑。因此 d_{50} (wt) 值為重量中值粒徑，亦即，所有粒子之 50 wt% 都小於該粒徑，且 d_{98} 值 (wt)，稱為重量頂切，係所有粒子之 98 wt% 小於該粒徑時之粒徑。

【0032】 本發明含義的「活性成分 (active ingredient)」應理解為當施用於目標生物（例如人體、動物體或植物）時引起特定生物活性的化合物。在本文中使用的用語活性成分因此包括活性型及非活性前驅物（前藥）。

【0033】 在本發明中，經表面反應碳酸鈣或其他材料的「比表面積 (specific surface area)」(m^2/g) 係使用 BET 方法（使用氮氣作為吸附氣體）加以測定。

【0034】 基於本發明之目的，「孔隙度 (porosity)」或「孔隙體積 (pore volume)」係指侵入粒子內的比孔隙體積。

【0035】 在發明上下文中，應將用語「孔隙 (pore)」理解成描述在粒子間及/或粒子內部所發現的空間，即藉由粒子以它們最近的相鄰接觸下聚集所形成的空間（粒子間的孔隙），諸如在粉末或壓實物中，及/或多孔粒子內的孔洞空間（粒子內的孔隙）中，且當藉由表面潤濕液體的液體及/或支撐體吸收而將該其加以飽和時，允許液體在壓力下通過。

【0036】 在本發明含義中，「懸浮物 (suspension)」或「漿料 (slurry)」係指包含至少一種在液體介質（例如水）中之不可溶固體、以及視情況的進一步添加劑之混合物，且通常含有大量固體，且因此黏性更

高（較高黏度），且可具有比形成它的液體介質更高的密度。

【0037】 根據本發明，用語「固體（solid）」係指在標準環境溫度和壓力（SATP）（其是指溫度 298.15 K（25°C）和絕對壓力正好 1 巴）下為固體之材料。固體可呈粉末、板狀、小粒、薄片等形式。

【0038】 在本發明含義中，「載體（carrier）」應被理解為可負載有第二物質（例如水溶性差的活性成分）以將該第二物質運輸到目標環境的物質。

【0039】 除非另有規定，否則用語「乾燥（drying）」是指一種據以從待乾燥之材料中去除水的方法，以達成所得「乾燥」材料在 120°C 下之重量為恆定的，其中質量（樣品尺寸 5 g）在 30 s 內的變化不超過 1 mg。

【0040】 除非另外明確規定，否則當參考單數名詞使用不定冠詞或定冠詞，例如「一（a/an）」或「該」時，此包括該名詞之複數。

【0041】 當用語「包含」用於本發明說明書及申請專利範圍中時，其不排除其他元件。基於本發明之目的，用語「由...組成」被視為用語「包含」的較佳具體實例。若在下文中將一個群組界定為包含至少一定數量的具體實例，則也應將其理解為揭示了一個較佳僅由這些具體實例所組成之群組。

【0042】 如「可得到（obtainable）」或「可定義（definable）」及「得到（obtained）」或「定義（defined）」之用語可互換使用。此例如意謂著，除非上下文另外明確規定，否則用語「得到」不意欲指示例如具體實例必須藉由例如用語「得到」之前的步驟順序獲得，不過用語「得到」或「定義」始終包括該種有限理解作為較佳具體實例。

【0043】 每當使用用語「包括 (including)」或「具有 (having)」時，這些用語必須相當於如本文先前所界定的「包含 (comprising)」。

【0044】 在相應之附屬項中界定了本發明顆粒載體之用途的有利具體實例。

【0045】 在一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣係以 CO_2 及一或多種 H_3O^+ 離子供體處理研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC) 之反應產物，其中 CO_2 藉由 H_3O^+ 離子供體處理在原位形成及/或自外部來源提供。

【0046】 在另一個具體實例中，該一或多種 H_3O^+ 離子供體係選自強酸、中強酸、弱酸、或其酸式鹽、或其混合物。

【0047】 在本發明又另一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣係藉由包含以下步驟之方法得到：

- (a) 提供天然或沉澱碳酸鈣之懸浮液，
- (b) 向步驟 (a) 之該懸浮液添加至少一種在 20°C 下具有 0 或更低的 pK_a 值、或在 20°C 下具有 0 至 2.5 的 pK_a 值的酸；及
- (c) 在步驟 (b) 之前、期間或之後以二氧化碳處理步驟 (a) 之該懸浮液。

【0048】 在另一個具體實例中，該在 20°C 下具有 0 或更低的 pK_a 值的酸係選自硫酸、鹽酸或其混合物。

【0049】 在又另一個具體實例中，該在 20°C 下具有 0 至 2.5 的 pK_a 值的酸係選自 H_2SO_3 、 H_3PO_4 、草酸或其混合物。

【0050】 在本發明又另一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣係藉由

包含以下步驟之方法得到：

- (a) 提供研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC)；
- (b) 提供至少一種酸；
- (c) 提供氣態 CO_2 ；及
- (d) 使在步驟 (a) 中提供之該 GNCC 或 PCC、在步驟 (b) 中提供之該至少一種酸、以及在步驟 (c) 中提供之該氣態 CO_2 接觸；

其特徵在於

- (i) 在步驟 (b) 中提供之該至少一種酸在 20°C 下具有大於 2.5 且小於或等於 7 的 pK_a ，其與其第一可用氫之離子化有關，且在失去此第一可用氫時形成能夠形成水溶性鈣鹽之對應的陰離子；及
- (ii) 在使在步驟 (b) 中提供之該至少一種水溶性酸與在步驟 (b) 中提供之該 GNCC 或 PCC 接觸後，額外提供至少一種水溶性鹽，在含氫鹽之情況下其在 20°C 下具有大於 7 的 pK_a ，其與其第一可用氫之離子化有關，且其鹽陰離子能夠形成水不溶性鈣鹽。

【0051】 在根據本發明又另一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣具有：

- (i) 使用氮氣和 BET 方法測定之 $15 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $200 \text{ m}^2/\text{g}$ 、較佳 $27 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $180 \text{ m}^2/\text{g}$ 、更佳 $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $160 \text{ m}^2/\text{g}$ 、又更佳 $45 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $150 \text{ m}^2/\text{g}$ 、最佳 $48 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $140 \text{ m}^2/\text{g}$ 之 BET 比表面積，其根據 ISO

9277:2010 使用氮氣及 BET 方法量測；

- (ii) 1 至 75 μm 、較佳 2 至 50 μm 、更佳 3 至 40 μm 、又更佳 4 至 30 μm 、且最佳 5 至 15 μm 之體積中值粒徑 d_{50} (vol)；
- (iii) 2 至 150 μm 、較佳 4 至 100 μm 、更佳 6 至 80 μm 、又更佳 8 至 60 μm 、且最佳 10 至 30 μm 之粒徑 d_{98} (vol)；及/或
- (iv) 在 0.1 至 2.3 cm^3/g 範圍內、更佳在 0.2 至 2.0 cm^3/g 範圍內、尤佳在 0.4 至 1.8 cm^3/g 範圍內、且最佳在 0.6 至 1.6 cm^3/g 範圍內之侵入粒子內之比孔隙體積，自壓汞法測量計算。

【0052】 在另一個具體實例中，活性成分具有在 20°C 及 1 巴下測量的小於 5 g/l、較佳小於 1 g/l、且最佳小於 0.1 g/l 之溶解度極限（在水中）。

【0053】 在又另一個具體實例，經表面反應碳酸鈣係基於乾重，相對於活性成分的重量，以 100 : 1 至 1 : 10、較佳 50 : 1 至 1 : 2、且最佳 20 : 1 至 1 : 1 之重量比使用。

【0054】 在本發明又另一個具體實例中，經負載顆粒載體的使用量使得在水系統中溶解的活性成分的理論質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至多 10 倍、較佳至多 5 倍、且最佳至多 3 倍。

【0055】 根據另一個具體實例，在水系統中溶解的活性成分的質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至少 1.1 倍、較佳至少 1.5 倍、且最佳至少 2 倍。

【0056】 根據又另一個具體實例，水系統具有在 1.5 至 10 範圍內、較佳在 3 至 9 範圍內、更佳在 4 至 8 範圍內、且最佳在 6.5 至 7.5 範圍內

之 pH 值。

【0057】 在又另一個具體實例中，活性成分係選自藥物、包括農藥及肥料之農藥化合物、殺生物劑、微量營養素，包括滅真菌劑及抗菌劑之抗微生物劑、及其混合物；較佳地，殺生物劑係選自由以下組成之群：酚、鹵化酚、含鹵素化合物、釋放鹵素化合物、異噻唑啉酮、含醛化合物、釋放醛的化合物、雙胍、硼、硫氰酸鹽、吡啶硫酮（pyrithione）、如 β -內醯胺抗生素之抗生素、四級銨鹽、過氧化物、過氯酸鹽、醯胺、胺、重金屬、殺生物酶、殺生物多肽、唑、胺甲酸酯、草甘膦、磷醯胺、及其混合物；更佳地，活性成分係選自左旋香芹酮、氯黴素、薑黃素、2-苯基酚及香草醛、及其混合物；最佳地，活性化合物係氯黴素或 2-苯基酚。

【0058】 在下文中，將更詳細地討論本發明之經負載顆粒載體之用途之較佳具體實例。應理解，此等細節及具體實例亦適用於本發明水系統及用於製備該水系統之本發明方法。

（A） 經表面反應碳酸鈣

【0059】 在本發明使用之顆粒載體係經表面反應碳酸鈣。經表面反應碳酸鈣亦稱為官能化碳酸鈣（FCC）。

【0060】 可理解，經表面反應碳酸鈣可為一種經表面反應碳酸鈣或不同類型經表面反應碳酸鈣之混合物。在本發明一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣包含以下、較佳由以下組成：一種類型之經表面反應碳酸鈣。或者，經表面反應碳酸鈣包含以下、較佳由以下組成：兩種或更多類型之經表面反應碳酸鈣。舉例而言，經表面反應碳酸鈣包含以下、較佳由以下組成：兩種或三種類型之經表面反應碳酸鈣。較佳地，經表面反應碳酸鈣

包含以下、更佳由以下組成：一種類型之經表面反應碳酸鈣。

【0061】 經表面反應碳酸鈣係以 CO_2 及一或多種 H_3O^+ 離子供體處理研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC) 之反應產物，其中 CO_2 藉由 H_3O^+ 離子供體處理在原位形成及/或自外部來源提供。由於 CO_2 及一或多種 H_3O^+ 離子供體與研磨天然碳酸鈣或沉澱碳酸鈣之反應，經表面反應碳酸鈣可包含 GNCC 或 PCC 及至少一種水不溶性鈣鹽。

【0062】 在一個較佳的具體實例中，該經表面反應碳酸鈣包含 GNCC 或 PCC 及至少一種水不溶性鈣鹽，其存在於該 GNCC 或 PCC 的至少一部分表面上。

【0063】 在本發明上下文中， H_3O^+ 離子供體係布忍斯特酸及/或酸式鹽。

【0064】 在本發明較佳的具體實例中，經表面反應碳酸鈣係藉由包含以下步驟之方法得到：

- (a) 提供研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC) 之懸浮液；
- (b) 向步驟 (a) 提供之懸浮液添加至少一種在 20°C 下具有 0 或更低的 pK_a 值、或在 20°C 下具有 0 至 2.5 的 pK_a 值的酸；及
- (c) 在步驟 (b) 之前、期間或之後以 CO_2 處理步驟 (a) 提供之懸浮液。

【0065】 根據另一個具體實例，經表面反應碳酸鈣係藉由包含以下步驟之方法得到：

- (a) 提供研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC)；

- (b) 提供至少一種水溶性酸；
- (c) 提供氣態 CO_2 ；及
- (d) 使在步驟 (a) 中提供之該 GNCC 或 PCC、在步驟 (b) 中提供之該至少一種酸、以及在步驟 (c) 中提供之該氣態 CO_2 接觸；

其特徵在於

- (i) 在步驟 (b) 中提供之該至少一種酸在 20°C 下具有大於 2.5 且小於或等於 7 的 pK_a ，其與其第一可用氫之離子化有關，且在失去此第一可用氫時形成能夠形成水溶性鈣鹽之對應的陰離子；及
- (ii) 在使在步驟 (b) 中提供之該至少一種水溶性酸與在步驟 (b) 中提供之該 GNCC 或 PCC 接觸後，額外提供至少一種水溶性鹽，在含氫鹽之情況下其在 20°C 下具有大於 7 的 pK_a ，其與其第一可用氫之離子化有關，且其鹽陰離子能夠形成水不溶性鈣鹽。

【0066】 碳酸鈣（例如研磨天然碳酸鈣（GNCC））之來源較佳係選自含碳酸鈣礦物，其選自包含以下之群：大理石、白堊、石灰石、及其混合物。天然碳酸鈣可包含其他天然存在的組分，諸如碳酸鎂、鋁矽酸鹽等。根據一個具體實例，天然碳酸鈣（諸如 GNCC）包含碳酸鈣的文石、六方方解石或方解石礦物結晶形式或其混合物。

【0067】 一般而言，研磨天然碳酸鈣的研磨可以以乾式或濕式研磨方法進行且可用任何習知研磨裝置例如在使得粉碎主要由與第二物體之撞

擊產生的條件下進行，亦即於以下中一或多者中進行：球磨機、棒磨機、振動磨機、輥碎機、離心撞擊磨機、豎直砂磨機、磨粉機、針磨機、錘磨機、磨粉機、撕碎機、碎料機、刀切割機或熟習該項技藝者已知之其他此類設備。在研磨天然碳酸鈣包含濕式研磨碳酸鈣的情況下，研磨步驟可在使得發生自體研磨之條件下及/或藉由水平球磨研磨及/或熟習該項技藝者已知之其他此類方法來進行。因此得到的經濕式處理研磨天然碳酸鈣可經習知方法洗滌以及脫水，例如藉絮凝、過濾或乾燥前強迫蒸發。隨後的乾燥步驟（如果需要）可以在單個步驟中進行（諸如噴霧乾燥），或者在至少兩個步驟中進行。使這種礦物材料經過精選步驟（諸如浮選、漂白或磁性分離步驟）以除去雜質亦常見者為。

【0068】 如上所述，在本發明之含義中，沉澱碳酸鈣（PCC）為合成材料，其通常藉由 CO_2 與氫氧化鈣在水性環境中反應之後沉澱或藉由鈣及碳酸根離子（例如 CaCl_2 及 Na_2CO_3 ）從溶液中沉澱出來。產生 PCC 之其他可能方式為石灰鹼法，或索耳未法（Solvay 方法），其中 PCC 為氨製造之副產物。沉澱碳酸鈣以三種主要結晶形式存在：方解石、文石及六方方解石，且此等結晶形式各自存在許多不同多晶型物（晶體慣態）。方解石具有三方結構，其典型晶體慣態為諸如偏三角面體（S-PCC）、菱面體（RP-CC）、六方稜柱形、軸面、膠狀（C-PCC）、立方體及稜柱形（P-PCC）。文石為斜方晶結構，其典型晶體慣態為雙晶六方稜柱形晶體，以及不同類別之細長稜柱形、彎曲葉片狀、陡錐狀、鑿子狀晶體，分枝樹狀及珊瑚或蠕蟲樣形式。六方方解石屬於六方晶體系統。所獲得之水性 PCC 漿液可以機械方式脫水及乾燥。

【0069】 根據本發明一個具體實例，沉澱碳酸鈣包含碳酸鈣的文石、六方方解石或方解石礦物結晶形式或其混合物。

【0070】 可在以 CO_2 及至少一種 H_3O^+ 離子供體處理前，藉由用於研磨天然碳酸鈣的及前述之相同方法研磨沉澱碳酸鈣。

【0071】 根據本發明一個具體實例，天然或沉澱碳酸鈣成粒子形式，其具有 0.05 至 10.0 μm 、較佳 0.2 至 5.0 μm 、更佳 0.4 至 3.0 μm 、最佳 0.6 至 1.2 μm 、且尤其 0.7 μm 之重量中值粒徑 d_{50} (wt)。根據本發明另一個具體實例，天然或沉澱碳酸鈣成粒子形式，其具有 0.15 至 55 μm 、較佳 1 至 40 μm 、更佳 2 至 25 μm 、最佳 3 至 15 μm 、且尤其 4 μm 之頂切粒徑 d_{98} (wt)。

【0072】 可使用乾燥的或在懸浮在水中之天然或沉澱碳酸鈣。較佳地，對應的水性漿料具有基於該漿料之總重量計在以下範圍內的天然或沉澱碳酸鈣之含量：1 至 90 wt%、更佳 3 至 60 wt%、又更佳 5 至 40 wt%、且最佳 10 至 25 wt%。

【0073】 用於製備經表面反應碳酸鈣之該一或多種 H_3O^+ 離子供體可為在製備條件產生 H_3O^+ 離子之任何強酸、中強酸、或弱酸、或其混合物。根據本發明，該至少一種 H_3O^+ 離子供體亦可為在製備條件產生 H_3O^+ 離子之酸式鹽。

【0074】 根據一個具體實例，該至少一種 H_3O^+ 離子供體係在 20°C 下具有 0 或更低之 pK_a 之強酸。

【0075】 根據另一個具體實例，該至少一種 H_3O^+ 離子供體係在 20°C 下具有 0 至 2.5 之 pK_a 值之中強酸。若 20°C 下 pK_a 為 0 或更低，該酸較

佳係選自硫酸、鹽酸或其混合物。若 20°C 下 pK_a 為 0 至 2.5，該 H_3O^+ 離子供體較佳係選自 H_2SO_3 、 H_3PO_4 、草酸、或其混合物。該至少一種 H_3O^+ 離子供體亦可為酸式鹽（例如 HSO_4^- 或 H_2PO_4^- ），其至少部份地經對應的陽離子（諸如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ）中和，或 HPO_4^{2-} ，其至少部份地經對應的陽離子（諸如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} ）中和。該至少一種 H_3O^+ 離子供體亦可為一或多種酸及一或多種酸式鹽之混合物。

【0076】 根據又另一個具體實例，該至少一種 H_3O^+ 離子供體係具有在 20°C 下測量時為大於 2.5 且小於或等於 7 的 pK_a 值之弱酸，其與第一可用氫之離子化有關，且具能夠形成水溶性鈣鹽之對應的陰離子。隨後，額外提供至少一種水溶性鹽，在含氫鹽之情況下，該含氫鹽具有在 20°C 下測量時為大於 7 的 pK_a ，其與第一可用氫之離子化有關，且其鹽陰離子能夠形成水不溶性鈣鹽。根據一個更佳的具體實例，該弱酸在 20°C 下具有大於 2.5 至 5 的 pK_a 值，且更佳地，該弱酸係選自由以下組成之群：醋酸、甲酸、丙酸及其混合物。例示性水溶性鹽之陽離子係選自由以下組成之群：鉀、鈉、鋰及其混合物。在更佳的具體實例中，該陽離子係鈉或鉀。例示性水溶性鹽之陰離子係選自由以下組成之群：磷酸根、磷酸二氫根、磷酸一氫根、草酸根、矽酸根、其混合物及其水合物。在一個更佳的具體實例中，該陰離子係選自由以下組成之群：磷酸根、磷酸二氫根、磷酸一氫根、其混合物及其水合物。在一個最佳的具體實例中，該陰離子係選自由以下組成之群：磷酸二氫根、磷酸一氫根、其混合物及其水合物。水溶性鹽的添加可逐滴或一步進行。在逐滴添加的情況下，這樣的添加較佳在 10 min 的時段內進行。更佳地係在一步中添加該鹽。

【0077】 根據本發明一個具體實例，該 H_3O^+ 離子供體係選自由以下組成之群：鹽酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、檸檬酸、草酸、醋酸、甲酸及其混合物。較佳地，該至少一種 H_3O^+ 離子供體係選自由以下組成之群：鹽酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、草酸、至少部份地經對應的陽離子（諸如 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+ ）中和之 H_2PO_4^- 、至少部份地經對應的陽離子（諸如 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 Mg^{2+} 或 Ca^{2+} ）中和之 HPO_4^{2-} 、及其混合物，更佳地，該至少一種酸選自由以下組成之群：鹽酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、草酸、或其混合物。尤佳的 H_3O^+ 離子供體係磷酸。

【0078】 至少一種 H_3O^+ 離子供體可作為濃縮溶液或更稀釋的溶液添加至懸浮液中。較佳地， H_3O^+ 離子供體與天然或沉澱碳酸鈣之莫耳比係 0.01 至 4、更佳 0.02 至 2、又更佳 0.05 至 1、且最佳 0.1 至 0.58。

【0079】 在另一個較佳具體實例中，該至少一種 H_3O^+ 離子供體係選自由以下組成之群：鹽酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、檸檬酸、草酸、醋酸、甲酸及其混合物，其中 H_3O^+ 離子供體與天然或沉澱碳酸鈣之莫耳比係 0.01 至 4、更佳 0.02 至 2、又更佳 0.05 至 1、且最佳 0.1 至 0.58。

【0080】 在尤佳的具體實例中，該至少一種 H_3O^+ 離子供體係磷酸及檸檬酸之混合物，更佳地， H_3O^+ 離子供體與天然或沉澱碳酸鈣之莫耳比係 0.01 至 4、更佳 0.02 至 2、又更佳 0.05 至 1、且最佳 0.1 至 0.58。

【0081】 如上所述，以至少一種 H_3O^+ 離子供體及 CO_2 處理 GNCC 或 PCC 可能導致至少一種水不溶性鈣鹽的形成。因此，經表面反應碳酸鈣可包含 GNCC 或 PCC 及至少一種非碳酸鈣之水不溶性鈣鹽。在一個具體實例中，該至少一種水不溶性鈣鹽係存在於 GNCC 或 PCC 的至少一部分

表面上。

【0082】 使用磷酸、 H_2PO_4^- 或 HPO_4^{2-} 作為 H_3O^+ 離子供體可導致羥基磷灰石的形成。因此，在較佳的具體實例中，該至少一種水不溶性鈣鹽係羥基磷灰石。

【0083】 相對於使用 Rietveld 方法的存在於 GNCC 或 PCC 中的方解石、文石及/或六方方解石的量，存在於經表面反應碳酸鈣中之至少一種水不溶性鈣鹽的量可藉由 XRD 定量。

【0084】 在一個較佳的具體實例中，該至少一種水不溶性鈣鹽係羥基磷灰石，其中該經表面反應碳酸鈣提供的羥基磷灰石對方解石、文石及/或六方方解石（較佳對方解石）的比例以重量計係在 1：99 至 99：1 範圍內。又更佳地，該經表面反應碳酸鈣提供的羥基磷灰石對方解石、文石及/或六方方解石（較佳對方解石）的比例以重量計係在 1：9 至 9：1、較佳在 1：7 至 8：1、更佳在 1：5 至 7：1 且最佳在 1：4 至 7：1 範圍內。

【0085】 以類似的方式，使用其他 H_3O^+ 離子供體可導致在經表面反應碳酸鈣的至少一部分表面上形成非碳酸鈣的對應水不溶性鈣鹽。在一個具體實例中，至少一種水不溶性鈣鹽因此係選自由以下組成之群：磷酸八鈣、羥基磷灰石、氯磷灰石、氟磷灰石、碳酸磷灰石及其混合物，其中經表面反應碳酸鈣呈現的至少一種水不溶性鈣鹽對方解石、文石及/或六方方解石（較佳對方解石）的比例以重量計係在 1：99 至 99：1、較佳在 1：9 至 9：1、更佳在 1：7 至 8：1、又更佳 1：5 至 7：1、且最佳在 1：4 至 7：1 範圍內。

【0086】 作為替代方案，亦可能在懸浮天然或沉澱碳酸鈣之前將

H_3O^+ 離子供體添加至水中。

【0087】 在下一步驟中，用 CO_2 處理該天然或沉澱碳酸鈣。如果強酸（諸如硫酸或鹽酸）用於天然或沉澱碳酸鈣之 H_3O^+ 離子供體處理，則 CO_2 會自動形成。或者或另外地， CO_2 可自外部來源供應。

【0088】 H_3O^+ 離子供體處理及用 CO_2 處理可以同時進行，這是當使用強酸或中強酸時的情況。也可以首先例如用在 20°C 下具有在 0 至 2.5 範圍內的 pK_a 之中強酸進行 H_3O^+ 離子供體處理，其中 CO_2 在原位形成，且因此 CO_2 處理將自動地同時與 H_3O^+ 離子供體進行，隨後用自外部來源供應的 CO_2 額外處理。

【0089】 較佳地，在懸浮液中氣態 CO_2 的濃度，以體積計，係使得（懸浮液體積）：（氣態 CO_2 體積）的比為 1：0.05 至 1：20，又更佳 1：0.05 至 1：5。

【0090】 在較佳的具體實例中， H_3O^+ 離子供體處理步驟及/或 CO_2 處理步驟重複至少一次，更佳數次。根據一個具體實例，在至少約 5 min、較佳地在至少約 10 min、通常在約 10 至約 20 min、更佳在約 30 min、又更佳在約 45 min 且有時在約 1 hr 或更多的時段內添加該至少一種 H_3O^+ 離子供體。

【0091】 H_3O^+ 離子供體處理及 CO_2 處理後，在 20°C 下測量的水性懸浮液的 pH 自然達到大於 6.0、較佳大於 7.0、又更佳大於 7.5 的值，藉此製備經表面反應天然或沉澱碳酸鈣之水性懸浮液具有大於 6.0、較佳大於 6.5、更佳大於 7.0、又更佳大於 7.5 的 pH。

【0092】 製備經表面反應天然碳酸鈣的進一步細節描述於 WO

00/39222 A1、WO 2004/083316 A1、WO 2005/121257 A2、WO 2009/074492 A1、EP 2 264 108 A1、EP 2 264 109 A1 及 US 2004/0020410 A1 中，這些參考文獻的內容被包括在本申請中。

【0093】 類似地，可得到經表面反沉澱碳酸鈣。如可從 WO 2009/074492 A1 中詳細得知的那樣，經表面反應沉澱碳酸鈣藉由在水性介質中使沉澱碳酸鈣與 H_3O^+ 離子與溶解在水性介質中且可形成水不溶性鈣鹽之陰離子接觸以形成經表面反應沉澱碳酸鈣之漿料來得到，其中該經表面反沉澱碳酸鈣包含形成在該沉澱碳酸鈣至少一部分表面上的水不溶性、至少部份結晶的該陰離子的鈣鹽。

【0094】 溶解鈣離子對應於相對於藉由 H_3O^+ 離子溶解沉澱碳酸鈣而自然產生之溶解鈣離子的過量溶解鈣離子，其中 H_3O^+ 離子僅以陰離子之相對離子的形式（亦即經由以酸或非鈣酸式鹽之形式添加陰離子）提供，且不存在任何其他鈣離子或鈣離子產生源。

【0095】 過量溶解鈣離子較佳藉由添加可溶性中性或酸性鈣鹽，或藉由添加原位產生可溶性中性或酸性鈣鹽之酸或中性或酸性非鈣鹽來提供。

【0096】 H_3O^+ 離子可藉由添加該陰離子之酸或酸式鹽或添加同時用以提供所有或部分該等過量溶解鈣離子之酸或酸式鹽來提供。

【0097】 在另外較佳的經表面反應天然碳酸鈣的製備之具體實例中，使天然或沉澱碳酸鈣與酸及/或 CO_2 在至少一種選自由以下組成之群之化合物的存在下反應：矽酸鹽、二氧化矽、氫氧化鋁、諸如鋁酸鈉或鋁酸鉀之鹼土鋁酸鹽、氧化鎂、硫酸鋁或其混合物。較佳地，該至少一種矽

酸鹽係選自矽酸鋁、矽酸鈣、或鹼土金屬矽酸鹽。

【0098】 在另一較佳的具體實例中，該至少一種化合物係硫酸鋁十六水合物。在一個尤佳的具體實例中，該至少一種化合物係硫酸鋁十六水合物，其中該至少一種 H_3O^+ 離子供體係選自由以下組成之群：鹽酸、硫酸、亞硫酸、磷酸、檸檬酸、草酸、醋酸、甲酸及其混合物，更佳地，該 H_3O^+ 離子供體與天然或沉澱碳酸鈣之莫耳比係 0.01 至 4、更佳 0.02 至 2、又更佳 0.05 至 1、且最佳 0.1 至 0.58。

【0099】 前述組分可在添加酸及/或 CO_2 之前被添加至包含天然或沉澱碳酸鈣之水性懸浮液中。

【0100】 或者，前述組分可在天然或沉澱碳酸鈣與酸及 CO_2 的反應已經開始時被添加至天然或沉澱碳酸鈣之水性懸浮液中。在至少一種矽酸鹽及/或二氧化矽及/或氫氧化鋁及/或鹼土鋁酸鹽組分的存在下製備經表面反應天然或沉澱碳酸鈣的進一步細節描述於 WO 2004/083316 A1 中，此參考文獻的內容被包括在本申請中。

【0101】 經表面反應碳酸鈣可以保持懸浮，視情況地藉由分散劑進一步穩定化。可使用熟習該項技藝者已知的習知分散劑。較佳的分散劑由聚丙烯酸及/或羧甲基纖維素組成。

【0102】 或者可乾燥前述的水性懸浮液，藉此得到呈小粒或粉末形式的固體的（亦即乾燥或含有盡可能少的、不是流體形式的水）經表面反應天然或沉澱碳酸鈣。

【0103】 經表面反應碳酸鈣可具有不同的粒子形狀，諸如例如玫瑰、高爾夫球及/或大腦的形狀。

【0104】 在一個較佳的具體實例中，經表面反應碳酸鈣具有根據 ISO 9277:2010 使用氮氣和 BET 方法測量之 15 至 200 m²/g、較佳 27 至 180 m²/g、更佳 30 至 160 m²/g、又更佳 45 至 150 m²/g、且最佳 48 至 140 m²/g 之比表面積。在另一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣具有根據 ISO 9277:2010 使用氮氣和 BET 方法測量之 120 m²/g 或更低、更佳 60 至 120 m²/g、且最佳 70 至 105 m²/g 之比表面積。舉例而言，經表面反應碳酸鈣可具有根據 ISO 9277:2010 使用氮氣及 BET 方法測量的 75 至 100 m²/g 之比表面積。

【0105】 此外可係較佳地，經表面反應碳酸鈣粒子具有 1 至 75 μm、較佳 2 至 50 μm、更佳 3 至 40 μm、又更佳 4 至 30 μm、且最佳 5 至 15 μm 之體積中值粒徑 d_{50} (vol)。根據另一個較佳的具體實例，經表面反應碳酸鈣粒子具有 1.5 至 12 μm、較佳 2 至 5 μm 或 6 至 10 μm 之體積中值粒徑 d_{50} (vol)。

【0106】 此外可係較佳地，經表面反應碳酸鈣粒子具有 2 至 150 μm、較佳 4 至 100 μm、更佳 6 至 80 μm、又更佳 8 至 60 μm、且最佳 10 至 30 μm 之粒徑 d_{98} (vol)。根據另一個較佳的具體實例，經表面反應碳酸鈣粒子具有 5 至 20 μm、較佳 8 至 12 μm 或 13 至 18 μm 之體積中值粒徑 d_{98} (vol)。

【0107】 根據另一個具體實例，經表面反應碳酸鈣具有在 0.1 至 2.3 cm³/g 範圍內、更佳在 0.2 至 2.0 cm³/g 範圍內、尤佳在 0.4 至 1.8 cm³/g 範圍內、且最佳在 0.6 至 1.6 cm³/g 範圍內之侵入粒子內之比孔隙體積，自壓汞法測量計算。

【0108】 經表面反應碳酸鈣的侵入粒子內的孔徑較佳係在 0.004 至 1.6 μm 範圍內、更佳在 0.005 至 1.3 μm 範圍內、尤佳 0.006 至 1.15 μm 的範圍且最佳 0.007 至 1.0 μm ，例如 0.004 至 0.50 μm ，其藉由壓汞法測量確定。

(B) 活性成分

【0109】 在本發明中使用的作為顆粒載體的經表面反應碳酸鈣負載有活性成分。

【0110】 如前述已經指出的，本發明含義中活性成分係當施用於目標生物（例如人體、動物體或植物）時引起特定生物活性的化合物。在本文中使用的用語活性成分包括活性型及非活性前驅物（前藥）。在一個具體實例中，活性成分因此可以選自用於人類藥物的活性成分及其非活性前驅物、用於動物藥的活性成分及其非活性前驅物、以及農藥化合物及其非活性前驅物。

【0111】 在另一個具體實例中，活性成分係用於人類藥物及/或動物藥之活性成分。較佳地，該活性成分係抗生素。

【0112】 在本發明又另一個具體實例中，該活性成分係農藥化合物。本發明含義中之農藥化合物可選自農藥、包括微量營養素肥料之肥料、土壤添加劑及植物激素。農藥可選自由以下組成之群：殺菌劑、殺真菌劑、殺蟎劑、殺蟲劑、滅螺劑、殺線蟲藥、殺鼠劑、殺鳥劑、及除草劑、及其混合物。較佳地，該活性成分係殺真菌劑、收穫後殺真菌劑。

【0113】 在本發明又另一個具體實例中，該活性成分係選自由以下組成之群：酚、鹵化酚、含鹵素化合物、釋放鹵素化合物、異噻唑啉酮、

含醛化合物、釋放醛的化合物、雙胍、砒、硫氰酸鹽、吡啶硫酮（pyrithione）、 β -內醯胺、四級銨鹽、過氧化物、過氯酸鹽、醯胺、胺、重金屬、殺生物酶、殺生物多肽、唑、胺甲酸酯、草甘膦、磺醯胺、及其混合物。

【0114】 合適的活性成分的非限制性實例係碘基丙炔基胺甲酸丁酯（IPBC）、苯並異噻唑酮（BIT）、N-丁基苯並異噻唑啉酮（BBIT）、普克利、N（三氯甲基硫基）鄰苯二甲醯亞胺（Folpet/Pestanal）、N（二氯氟甲基硫基）鄰苯二甲醯亞胺（Fluor-Folpet）、甲基苯並咪唑-2-基胺甲酸酯（貝芬替，Carbendazim）、四氯對苯二腈（百菌清）、2,4-二氯苯甲醇、苯甲醇、DCHB、2-羥基-1-萘甲醛（HNA）、2-硝基-2-三氟甲基-1,3-丙二醇、N-亞甲基-環己胺、1,3-雙（2-乙基己基）-5-甲基-六氫嘧啶-5-基-胺、海克替啶、3-羥基甲基-5,6-二氯-苯并噁唑啉酮、4-異丙基-3-甲基酚、5-異丙基-2-甲基酚、2-苄基酚、2-環己酚、2-氯-5-羥基-1,3-二甲基苯（PCMX）、DCMX、氯麝香草腦、氯苯酚、2-苯基酚（OPP）、4-羥基聯苯、4-氯-2-羥基聯苯、4-氯酚、2,4,5-三氯酚、五氯酚（PCP）、2,4,6-三溴酚、Tinosan、雙-（4-羥基苯基）-甲烷、2,2-雙（4-羥基苯基）丙烷、六氯酚、溴氯酚、硫雙氯酚（fentichlor）、硫氯酚（bithionol）、4-硝基酚、辛酸、正辛酸、十一碳-10-烯酸、脫氫乙酸（DHA）、4-羥基苯甲酸正丙酯、4-羥基苯甲酸正丁酯、4-羥基苯甲酸苄酯、環烷酸、甲酸乙酯、溴乙酸乙酯、溴乙酸苄酯、1,2-雙（溴乙醯氧基）乙烷、1,4-雙（溴乙醯氧基）-2-丁烯（BBAB）、1-溴-3-乙氧基羰基氧基-1,2-二碘基-1-丙烯、甘油單月桂酸酯（a 式及 b 式）、五氯苯基月桂酸酯、5,50-二氯-2,20-二羥基二苯基甲烷之脂肪酸酯、水楊

酸醯胺、水楊醯替苯胺、三溴沙侖 (TBS)、二硫基-2,20-雙 (苯甲醯胺)、
 拌種胺、N- (2-甲基萘基) 吡咯-2,5-二酮、三氯卡班 (TCC)、敵草隆
 (diuron)、4-三氟甲基苯基磺酸醯胺、3-碘基丙炔基苯基胺甲酸酯
 (IPPC)、3-碘基丙炔基胺甲酸酯 (IPC)、免賴得 (benomyl)、3-丁基-2,4-
 二側氧-s-三嗪並[1,2-a]苯並咪 (STB)、5,6-二氯苯並噁唑啉酮、二甲基二
 硫基胺甲酸鋅酯、乙烯雙二硫基胺甲酸鋅酯、硫拉母、匹塞翁鋅、匹塞翁
 銅、8-羥基喹啉、8-羥基喹啉銅、戊唑醇、丙環唑、戊環唑、環丙唑醇、
 2-正辛基-4-異噻唑啉-3-酮 (OI)、4,5-二氯-2- (正辛基) -4-異噻唑啉-3-酮
 (DCOI)、涕必靈、MBT、2-硫醇基苯並噻唑、2- (硫基氰基甲基硫基)
 苯並噻唑 (TCMBT)、克菌丹、敵菌丹、抑菌靈、對甲抑菌靈、 α -溴乙醯
 胺、 α -碘乙醯胺、BMPCA、4- (溴乙醯基) 苯酚、雙 (三氯甲基) 砒、4-
 氯苯基-二碘基甲基砒、1-氯-1-氰-2-苯基磺醯基乙烯、甲基四氯吡啶-4-基
 砒、(2-溴-2-硝基乙烯基) -苯、防霉靈 (anilazine)、敵菌靈 (dyrene)、
 4,5-二氯-3-側氧-1,2-二硫雜環戊二烯、十二胺、洛赫西定、二鹽酸洛赫西
 定、苯基汞 (II) 油酸酯、苯甲酸三丁基錫 (TBTB)、(Z,Z) -三丁基 (十
 八碳-9,12-二烯醯基) 錫烷、環烷酸三丁基錫 (TBTN)、三丁基氟化錫
 (TBTF)、三苯基氯化錫 (TPTC)、雙- (N-環己基二氮烯鎗二氧基) -銅
 (Cu-HDO)、十三嗎啉、丁苯嗎啉、西瑪津、第三丁基乙基吡嗪、2-三級
 丁基胺基-6-氯-4-乙基胺基-s-三嗪、聯苯、 α -氯萘、異硫氰酸烯丙酯、聚甲
 基丙烯酸三級丁基胺基乙基酯、乳酸鏈球菌素 A (nisin A)、鏈黴菌素、
 6- (1,3-二側氧-1,3-二氫-異吡啶-2-基) -己烷過氧酸、三氯三聚氰胺
 (TCM)、琥珀醯亞胺氯、2-正辛基-3-異噻唑啉酮、二溴代次氨基丙醯胺、

2-(硫基氰基甲基硫基)苯並噻唑、戊唑醇、苯甲酸三丁基錫、對羥基苯甲酸酯、2,5-二甲基-N-環己基-N-甲氧基-3-呋喃羧醯胺、5-乙氧基-3-三氯甲基-1,2,4 噻二唑、3-(2-甲基 N-六氫吡啶基)丙基 3,4-二氯苯甲酸酯、N,N'-(1,4-哌嗪二基雙(2,2,2-三氯)亞乙基)雙甲醯胺、二硫化四甲基秋蘭姆、O-乙基-S,S-二苯基-二硫代磷酸鹽、5,10-二氫-5,10-二側氧萘(2,3,9)-對二噻嗪-2,3-二腈、 α -2-[(4-氯苯基)乙基]- α -(1,1-二甲基乙基)-1H-1,2,4-三嗪-1-乙醇、3-(3,4-二氯苯基)-1,1-二甲基脲、N-十三基-2,6-二甲基嗎福林及 4-N-十二基-2,6-二甲基嗎福林、氯黴素、阿來西定、聚(六亞甲基雙氰基胍-六亞甲基二胺)鹽酸鹽、二癸基二甲基氯化銨、4,4'-二胺基二苯基砒、4-氯-3-甲基酚、4-氯-2-甲基酚、及前述之混合物。

【0115】 更佳地，活性成分係選自左旋香芹酮、氯黴素、薑黃素、2-苯基酚、香草醛及其混合物。最佳地，根據本發明之活性化合物係氯黴素或 2-苯基酚。

【0116】 本發明人出人意料地發現，經表面反應碳酸鈣可用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。根據本發明之活性成分具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）。

【0117】 包含在水中溶解的具有非常差的溶解度之活性成分的過飽和水系統將是特別所欲的，因為在常規條件下，這些活性成分呈現非常有限的生物可利用性。通常需要高劑量及/或頻繁的施用以達到所欲的功效。然而，出人意料地發現，本發明之過飽和系統亦可用在 20°C 及 1 巴下量測的具有遠低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之活性成分來製備。在一個

較佳具體實例中，活性成分因此具有在 20°C 及 1 巴下測量的小於 5 g/l、較佳小於 3 g/l、更佳小於 1 g/l、且最佳小於 0.1 g/l 之溶解度極限（在水中）。

(C) 經負載顆粒載體之製備

【0118】 根據本發明，經表面反應碳酸鈣用作載體，其負載有水溶性差之用於製備水系統之活性成分，其中水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

【0119】 將活性成分加載至該經表面反應碳酸鈣係藉由使顆粒載體與該活性成分接觸以得到經負載顆粒載體來進行。一種用於製備在本發明含義中之經負載顆粒載體之一般方法包含至少以下步驟：

- (a) 提供經表面反應碳酸鈣；
- (b) 提供具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之活性成分；
- (c) 將步驟 (b) 中提供之該活性成分加載至步驟 (a) 中提供之該經表面反應碳酸鈣以得到經負載顆粒載體。

【0120】 鑑於以上所述，本發明之一個態樣係關於一種經負載顆粒載體之用途，該顆粒載體包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中），

其特徵在於，該經負載顆粒載體係用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態，且其中該經負載顆粒載體可藉由包含至少以下步驟之方法得到：

- (a) 提供經表面反應碳酸鈣；

(b) 提供具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之活性成分；

(c) 將步驟 (b) 中提供之該活性成分加載至步驟 (a) 中提供之該經表面反應碳酸鈣以得到經負載顆粒載體。

【0121】 關於在步驟 (a) 提供的作為顆粒載體之經表面反應碳酸鈣與在步驟 (b) 中提供的活性成分的細節已經在前面的部份中公開且相應地適用。

【0122】 為了加載步驟 (c) 的目的，經表面反應碳酸鈣可以乾燥形式（亦即作為粉末）或以在適合的液體介質中的懸浮液形式（例如以水性懸浮液或漿料的形式）提供。以類似的方式，活性型可以純形式、在適合的液體介質中的溶液或懸浮液形式、或以熔體形式提供。

【0123】 根據本發明一個具體實例，加載步驟 (c) 係通過以下方法中之一或多種進行：

(i) 乾式含浸，亦即將呈純形式或懸浮液或溶液形式之活性成分加載至乾燥顆粒載體，較佳在混合裝置中；

(ii) 濕式含浸，亦即將活性成分加載至呈懸浮液形式之顆粒載體，較佳在混合裝置中；

(iii) 熔體含浸，亦即在經加熱的混合機（例如流體化床混合機）中將活性成分之熔體加載至乾燥顆粒載體。

【0124】 乾式含浸，有時候被稱為初濕含浸法（incipient wetness impregnation, IWI）或毛細含浸，係用於將活性成分加載至高表面積固體顆粒材料的常用技術。

【0125】 在本發明一個較佳具體實例中，步驟（c）因此通過乾式含浸進行。更佳地，在步驟（b）提供的呈懸浮液或溶液形式的活化成係逐滴添加至呈乾燥形式的於步驟（a）提供之經表面反應碳酸鈣。

【0126】 本發明的另一個態樣因此係關於一種經負載顆粒載體之用途，該顆粒載體包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中），

其特徵在於，該經負載顆粒載體係用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態，且該經負載顆粒載體可藉由包含至少以下步驟之方法得到：

- （a） 提供經表面反應碳酸鈣；
- （b） 提供具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之活性成分；
- （c） 將步驟（b）中提供之該活性成分加載至步驟（a）中提供之該經表面反應碳酸鈣以得到經負載顆粒載體；

且其中加載步驟（c）係通過乾式含浸進行。

【0127】 在一個尤佳的具體實例中，步驟（c）係通過乾式含浸進行，其中活性成分係以在有機溶劑中的溶液形式提供，有機溶劑較佳選自甲苯、丙酮及乙醇，活性成分係以逐滴添加至於步驟（a）提供之呈乾燥形式之經表面反應碳酸鈣。

【0128】 「乾燥（dry）材料」（亦即乾燥的經表面反應碳酸鈣）可藉由其總水分含量確定，除非另有指明，其基於乾燥材料之總重量計係低於或等於 5.0 wt%、較佳低於或等於 1.0 wt%、更佳低於或等於 0.5 wt%、

又更佳低於或等於 0.2 wt%、且最佳在 0.03 和 0.07 wt%之間。

【0129】 乾燥材料之總水分含量可根據 Karl Fischer Coulometric 滴定方法測量，在 220°C 烘箱吸附水分 10 min 以及使其連續通過 Karl Fischer coulometer (Mettler-Toledo coulometric KF 滴定器 C30，合併 Mettler-Toledo 烘箱 DO 0337)、使用 100 ml/min 的乾燥 N₂ 達 10 min。應記錄使用水的校正曲線，並且應該考慮沒有樣品的 10 min 氮氣流的空白。

【0130】 在本發明一個例示性具體實例中，活性成分溶解在適合的溶劑中，溶劑較佳選自甲苯、丙酮及乙醇。然後將該溶液加入到具有與加入的溶液體積相同的孔隙體積之乾燥經表面反應碳酸鈣中。毛細管作用將溶液吸入碳酸鈣載體之孔隙中。攪拌或搖動混合物以促進及加速液體分配。然後可乾燥所得到的粉末以去除揮發性組分（較佳在真空下），將活性物質沉積在載體粒子之內部及外部表面上以得到經負載顆粒載體。

【0131】 熱熔含浸係將可熔化合物加至多孔及/或高表面積固體顆粒材料上或內之常用技術。一般來說，載體係加熱至高於活性化合物之熔點的溫度，然後在經加熱的合適裝置（諸如擠出機或犁式混合機、捏合機或流體化床混合機）中與活性化合物的熔體摻合。如果應保持粉末形式，熔融活性成分的量應以低於可用的所涉及的多孔粉末之侵入粒子內的孔隙體積的量施用。

【0132】 為了濕式含浸的目的，步驟（a）之經表面反應碳酸鈣係作為懸浮液或漿料提供，該懸浮液或漿料將含有適合的液體介質。較佳地，液體介質係選自水、乙醇、乙醇/水混合物及甲苯。該漿料可具有基於該漿料之總重量計在以下範圍內的固體含量：1 至 90 wt%、較佳 3 至 60

wt%、更佳 5 至 40 wt%、且最佳 10 至 25 wt%。

【0133】 在另一個具體實例中，用於製備上文所述的經負載顆粒載體之方法進一步包含乾燥該經負載顆粒載體（例如在步驟（c）中得到的）之步驟，以提供乾燥的經負載顆粒載體。在該乾燥步驟中，去除揮發性組分（例如殘餘液體介質或溶劑）。揮發性組分的去除可改善經負載顆粒載體的效能，因為剩餘的揮發性組分可能導致過飽和溶液中溶解的活性成分的量減少。

【0134】 用作顆粒載體之經表面反應碳酸鈣及活性炭可以特定的重量比使用。該重量比可影響當被引入水性環境時經負載顆粒載體的釋放曲線、以及所得的過飽和溶液中溶解的活性成分的濃度。在一個具體實例中，經表面反應碳酸鈣係基於乾重，相對於活性成分的重量，以 100：1 至 1：10、較佳 50：1 至 1：2、且最佳 20：1 至 1：1 之重量比使用。

（D） 過飽和溶液

【0135】 根據本發明提供一種水系統，其可藉由使水與包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣的經負載顆粒載體接觸來得到。該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下測量的低於 10 g/l 之溶解度極限（在水中），且該水系統包含呈溶解形式的該活性型，其中水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

【0136】 為了得到該過飽和水系統，經負載顆粒載體（亦即負載有活性炭之經表面反應碳酸鈣）及水可以任何可能的方式接觸。

【0137】 在本發明一個具體實例中，本發明水系統之製備因此包含以下步驟：

- (d) 提供水；
- (e) 使該經負載顆粒載體（包含負載有活化碳之經表面反應碳酸鈣）與步驟（d）之水接觸；及
- (f) 混合於步驟中（e）接觸的該經負載顆粒載體及該水。

【0138】 因此，本發明另一個態樣關於一種用於製備包含溶解形式的活性成分的水系統之方法，該方法包含以下步驟：

- (a) 提供經表面反應碳酸鈣；
- (b) 提供具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的溶解度極限（在水中）之活性成分；
- (c) 將步驟（b）中提供之該活性成分加載至步驟（a）中提供之該經表面反應碳酸鈣以得到經負載顆粒載體；
- (d) 提供水；
- (e) 使於步驟（c）中得到的經負載顆粒載體與於步驟（d）中提供的水接觸；及
- (f) 混合於步驟中（e）接觸的該經負載顆粒載體及該水；

其特徵在於，該水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

【0139】 關於步驟（a）-（c）的細節已經在前面的部分中公開，其相應地適用於製備本發明水系統之方法。熟習該項技藝者將進一步了解，本案中揭示的所有細節將相應的適用於本發明水系統，其可藉由使水與包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣的經負載顆粒載體接觸來得到。

【0140】 通常，可以使用任何類型的水以製備本發明之過飽和水系

統。因此，水可以是蒸餾水、去離子水、自來水或來自天然水庫或水源（海水、湖水或池水、地下水、雨水、河水等）的水。較佳地，水係蒸餾水、去離子水或自來水，且最佳地係蒸餾水或去離子水。

【0141】 取決於例如於步驟（d）提供的用於製備本發明水系統的水的類型，該系統的 pH 值可以在寬範圍內變化，例如在 pH 1.5 和 10 之間。因此，在一個具體實例中，該水系統具有在 1.5 至 10 範圍內、較佳在 3 至 9 範圍內、更佳在 4 至 8 範圍內且最佳在 6.5 至 7.5 範圍內之 pH 值。本發明過飽和系統之 pH 值可通過例如在 25°C 下使用來自 Mettler-Toledo 之 SevenMulti pH 計來測量。

【0142】 例如於步驟（e）中，使水與負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣（亦即經負載顆粒載體）接觸的步驟可藉由該領域已知的任何合適的方法進行。舉例而言，負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣可以一或多個部分添加至水中。為此目的，經負載顆粒載體較佳係作為乾燥粉末（亦即作為負載有呈乾燥形式之活性成分之經表面反應碳酸鈣）來提供或使用。

【0143】 類似地，例如於步驟（e）中敘述的混合該經負載顆粒載體與水的步驟可藉由該領域已知的任何合適的混合裝置（例如搖動氣、攪拌器）以任何可能的方法進行。在一個具體實例中，混合通過搖動器進行，且視情況地在音波處理下。

【0144】 本發明之水系統包含作為溶劑的水及作為溶質的活性成分，其中該系統呈現高於在平衡狀態下會存在的、處於溶解狀態的溶質的質量濃度。熟習該項技藝者因此將認識到，為了製備具有特定量的水（溶

劑)且在特定條件下的本發明水系統，需要一定量的活性成分(溶質)，如果完全溶解，其將超過在該特定條件下達到平衡的溶解度極限。

【0145】 因此，本發明之經負載顆粒載體的使用量可使得在過飽和水性溶液中溶解的活性成分的理論質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至少 2 倍、較佳至少 1.5 倍、且最佳至少 1.1 倍。此外或可替代地，經負載顆粒載體(亦即負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣)的使用量使得在水系統中溶解的活性成分的理論質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至多 10 倍、較佳至多 5 倍、且最佳至多 3 倍。用語「理論質量濃度(theoretical mass concentration)」係基於以下假設下之計算值：所添加的活性成分的量完全地溶解在特定量的水系統中。

【0146】 本發明水系統中溶解的活性成分的質量濃度可取決於所使用的經負載顆粒載體的量，且因此亦可取決於活性成分之理論質量濃度。在本發明一些具體實例中，水系統中溶解的活性成分的質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至少 1.1 倍、較佳至少 1.5 倍、且最佳至少 2 倍。在另一個具體實例中，在過飽和水性溶液中溶解的活性成分的質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至少 2.5 倍、且較佳至少 3 倍。

【0147】 由於本發明之水系統係可藉由使水與經負載顆粒載體接觸來得到，因此該系統中可存在另外的溶解或未溶解組分。在一個具體實例中，根據本發明之水系統因此進一步包含經表面反應碳酸鈣。

【0148】 用於製備本發明水系統之方法可進一步包含在混合步驟(f)之後的視情況的分離步驟，以去除未溶解物質，諸如載體粒子或未溶

解過量活性成分。在一個較佳具體實例中，該分離步驟係通過離心或過濾進行。離心係較佳的，以避免存在於過飽和水系統中的溶解的活性成分的沉澱。

【0149】 基於以下例示性具體實例可更佳地理解本發明的細節：在連續搖動下逐滴加入水溶性差的活性成分在乙醇中的溶液以乾燥經表面反應碳酸鈣來得到經負載顆粒載體。在此例示性具體實例中，該顆粒載體係基於乾重，相對於活性成分的重量，以大約 17：1 之重量比使用。在完成添加後，視情況地在減壓下去除殘餘溶劑以產生負載有活性成分之乾燥的經表面反應碳酸鈣，亦即乾燥的經負載顆粒載體。在本例示性具體實例中，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下量測的 0.6 g/l 的溶解度極限（在水中）。為了製備本發明水系統的目的，將經負載顆粒載體在攪拌下添加至 1 l 去離子水（20°C、1 巴環境壓力）中，繼續攪拌 10 min，然後使系統沉降。經負載顆粒載體的量使得水系統中活性成分的理論質量濃度比在相同條件下的該活性成分的溶解度極限（在 20°C 和 1 巴下為 0.6 g/l，去離子水）高 8 倍，這意味著經負載顆粒載體的添加量使得所添加的活性成分的量是 4.8g/l。將沉降系統 30 min 後，使用 UV-VIS 光譜法從去離子水中的活性成分的標準溶液得到的校正曲線確定上清溶液中存在的溶解的活性成分的濃度。測量在 20°C 及 1 巴環境壓力下進行。溶解的活性成分的質量濃度係 1.8 g/l，而在相同條件（亦即 20°C、1 巴、去離子水）下的溶解度極限將為 0.6 g/l。在水系統中之溶解的活性成分的質量濃度因此比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高 3 倍。

【0150】 通常，過飽和溶劑系統的製備需要在溫度及壓力方面非常

特定條件的應用，且導致難以處理的不穩定系統的形成。相比之下，使用經表面反應碳酸鈣作為水溶性差的活性成分之載體允許藉由簡單添加或混合製備該活性成分的過飽和溶液。

【0151】 本發明系統與單獨的活性成分或存在於習知調配物中的活性成分相比，其提供提高的水溶性差的活性成分的有效量。

【0152】 本發明系統進一步提供較高的溶解的活性成分濃度，且因此可以較低的頻率及/或以較低的總劑量施用，而不顯著影響整體效能。

【0153】 正如本發明人出人意料地發現的，在可藉由使水與經負載顆粒載體接觸得到的水系統中溶解的活性成分的濃度可維持在恆定的水平達數分鐘至數小時。因此，本發明水系統可儲存、運輸和施用，而不會顯著損失功效或不損失可用的活性成分。由於濃度較高，因此可降低溶解的活性成分的包裝、儲存及運輸的總體成本。

【0154】 如果活性成分是必須通過噴霧裝置施用的諸如農藥或肥料之農藥化合物，則較高濃度的溶解的材料也將允許較快及較低成本的施用。

【0155】 鑑於以上所述，本發明另一態樣關於本發明水系統在農業應用中之用途，該水系統可藉由使水及經負載載體接觸得到。

【0156】 另一個態樣關於本發明作為藥劑之用途，例如在人類及/或動物疾病的治療。

實施例

【0157】 可基於以下實施例更加理解本發明的範圍與利益，實施例意欲說明本發明之具體實例。

(A) 分析方法

【0158】 在本申請中定義、並在以下實施例中提及的所有參數均基於以下測量方法：

粒徑分佈

【0159】 在本文中經表面反應碳酸鈣之粒徑描述為基於體積的粒徑分佈 d_x (vol)。使用 Malvern Mastersizer 2000 雷射繞射系統 (Malvern Instruments Plc., Great Britain) 評估基於體積的中值粒徑 d_{50} (vol) 及基於體積的頂切粒徑 d_{98} (vol)。藉由測量得到的原始數據以粒子折射係數為 1.57 及吸收指數為 0.005、使用米氏理論 (Mie theory) 進行分析。方法與儀器係為熟習該項技藝者已知且常被用於測定填料與顏料的粒徑分佈。

【0160】 在本文中除了經表面反應碳酸鈣以外之顆粒材料之粒徑係描述為基於重量的粒徑分佈 d_x (wt)。重量測定的中值粒徑 d_{50} (wt) 及頂切 d_{98} (wt) 係藉由沉降法測量，其係重力場中沉降行為的分析。測量係使用美國 Micromeritics Instrument Corporation 之 Sedigraph™ 5120。方法與儀器係為熟習該項技藝者已知且常被用於測定填料與顏料的粒徑分佈。測定係在 0.1 wt% $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$ 之水溶液中進行。樣品係使用高速攪拌器與超音波加以分散。

BET 比表面積 (SSA)

【0161】 在本發明中，比表面積 (m^2/g) 係使用熟習該項技藝者所熟知之 BET 方法 (使用氮氣作為吸附氣體) 加以測定 (ISO 9277:2010)。然後，填料材料的總面積 (m^2) 係藉由將比表面積乘上對應的樣品之質量 (g) 來得到。

孔隙率 (Porosimetry)

【0162】 使用最大施加壓力為汞 414 MPa (60 000psi) (相當於 0.004 μm 之 Laplace 喉徑) 之 Micromeritics Autopore V 9620 水銀測孔儀量測比孔隙體積。各壓力步驟使用的平衡時間是 20 s。將樣品材料密封在 3 cm^3 腔室粉末穿透計中用於分析。使用軟體 Pore-Comp (Gane, P.A.C., Kettle, J.P., Matthews, G.P. 及 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), 第 1753-1764 頁) 針對汞壓縮、穿透計膨脹及樣品材料彈性壓縮來校正數據。

【0163】 累積壓入量數據中所見之總孔隙體積可分成兩個區域，其中 214 μm 下至 1 至 4 μm 之壓入量數據呈現起重要作用的任何聚結結構之間的樣品之粗糙填充。這些直徑以下的為粒子自身之精細粒子間填充。若其亦具有粒子內的孔，則此區域呈現雙峰，且藉由將由水銀侵入的比孔隙體積帶入比模態轉化點細的孔隙，亦即比雙峰的拐點更細的孔隙，我們因此確定具體的粒子內孔隙體積。此三個區域之總和得到粉末之總全部孔隙體積，但主要視初始樣品壓縮/在分佈之粗糙孔端處的粉末之沉降而定。

【0164】 藉由取累積壓入量曲線之第一階導數，揭露基於等效拉普拉斯 (Laplace) 直徑之孔徑分佈 (不可避免地包括孔隙屏蔽)。微分曲線明確顯示粗糙聚結孔結構區域、粒子間孔區域及粒子內孔區域 (若存在)。知道粒子內孔直徑範圍，有可能自總孔隙體積減去剩餘粒子間及聚結物間孔隙體積以單獨以每單位質量的比孔隙體積形式提供內部孔之所需

比孔隙體積。當然減除之相同原理適用於分離關注之其他孔徑區中的任一者。

質量濃度

【0165】 存在於溶液或溶劑系統中的溶質（亦即溶解的活性成分）的質量濃度根據熟習該項技藝者一般已知的方法來確定。根據本發明的合適的方法包括 UV-VIS 光譜、層析法以及重量法或體積法。較佳地，可使用 UV-VIS 光譜來確定質量濃度。

熱重分析（TGA）

【0166】 熱重分析係在 Mettler-Toledo TGA/DSC1（TGA 1 STARe System）儀器上使用以下方法進行：30-80°C 並保持 5 min（10 K/min），80-110°C 並保持 5 min（10 K/min），10-570°C 並保持 10 min（20 K/min）。

溶解度極限

【0167】 溶解度極限藉由熟習該項技藝者已知的搖瓶方法確定。根據此方法，將過量化合物（例如活性成分）添加至溶劑（例如水，較佳去離子水）中，並在 20°C 及 1 巴環境壓力下搖動至少 24 小時。通過觀察未溶解材料的存在來確認飽和。在過濾漿料後，取出用於分析的溶液樣品。過濾及分析兩者均在溶解期間使用的條件下進行（20°C，1 巴），以使揮發性組分的損失最小化。如有必要，可稀釋樣品以防止結晶。然後藉由適當的已知方法確定樣品中含有的溶質的質量濃度，該方法取決於溶質/溶劑的性質及濃度。

【0168】 在許多情況下，活性成分的溶解度極限係於公共資料庫中可得，例如 *GESTIS Gefahrstoffdatenbank*。在有任何差異或不一致的情況

下，根據上述方法測定的溶解度極限應是較佳的。

(B) 實施例

【0169】 以下實施例不應被解釋為以任何方式限制申請專利範圍的範圍。

實施例 1：經表面反應碳酸鈣之製備

【0170】 在混合容器中，藉由調整來自 Omya SAS (Orgon) 研磨石灰石碳酸鈣（具有基於重量的中值粒徑 $1.3\ \mu\text{m}$ ，其藉由沉降法確定）的固體含量以製備 330 1 的含碳酸鈣礦物之水性懸浮液，從而得到基於水性懸浮液之總重量計為 10 wt% 的固體含量。

【0171】 在以 $12.7\ \text{m/s}$ 的混合器葉尖速率混合該懸浮液的同時，將 10.6 kg 之含有 30 wt% 磷酸（基於該水性溶液之總重量計）之水性溶液在 12 min 的時段內在 70°C 的溫度下添加至該懸浮液。加入該酸後，將漿料再攪拌 5 min，然後將其從容器中取出並乾燥。在酸處理期間，二氧化碳在該水性懸浮液中原位形成。

【0172】 所得到的經表面反應碳酸鈣 SRCC1 具有 $0.871\ \text{g/cm}^3$ 的侵入粒子內之比孔隙體積，其孔徑範圍為 0.004 至 $0.4\ \mu\text{m}$ （使用具有 414 MPa 之最大施加壓力之 Micromeritics Autopore IV 9500 水銀測孔儀，其各壓力步驟之所使用的平衡時間係 20 秒；將該樣品材料密封在 5 ml 腔室粉末穿透計中以用於分析），藉由雷射繞射 (Malvern Mastersizer 2 000) 測量的 $7.3\ \mu\text{m}$ 的體積中值粒徑 (d_{50}) 及 $16.6\ \mu\text{m}$ 的 d_{98} 、及 $52.1\ \text{m}^2/\text{g}$ 的比表面積。

實施例 2： 氯黴素之過飽和溶液

負載：

【0173】 1. 將 100 g 的如上所述製備的經表面反應碳酸鈣 (d_{50} (vol) $\approx 7 \mu\text{m}$, d_{98} (vol) $\approx 16 \mu\text{m}$, $\text{SSA} \approx 55 \text{ m}^2/\text{g}$) 在 1 l 艾氏燒瓶中使用 Heidolph Uni 2010 定軌搖動器以 300 rpm 搖動。使用滴定管以 1.5 滴/秒的速度逐滴添加 133 g/ml 的氯黴素 (乾燥, 購自 Merck, #1.02366.0050) 在無水乙醇中的儲備溶液, 直到 SRCC 粉末負載有 8.65% w/w 的氯黴素。樣品在室溫下乾燥。藉由 TGA 確認負載及缺少的乙醇的百分比。

校正曲線：

【0174】 製備以下氯黴素在水中的標準溶液, 並藉由 UV-VIS 分析: 0.013 mg/ml、0.083 mg/ml、0.113 mg/ml、0.167 mg/ml、及 0.333 mg/ml。在 Nanodrop 2000c 裝置中, 在 280 nm 測量各 3 μl 標準物的吸光度, 並將其作為參考以確定「mg/ml 氯黴素 vs 吸光度 (280 nm)」的校正曲線。進行線性擬合分析 ($R^2 = 0.9982$)。

溶解度測量：

【0175】

1. 將如上製備的負載有氯黴素的 SRCC 與理論質量濃度為 5 mg/ml 的水混合, 該理論質量濃度高於產品數據表中所示的溶解度極限 (2.5 mg/ml)。將相同量的純氯黴素作為參考。

2. 搖動後，取出 0.1 ml 溶液，並在 16000 rcf（相對離心力）下離心 1 min。然後將上清液以 1：20（5 μ l+95 μ l）的比例用水稀釋，藉由移液五次（95 μ l 體積）來混合，然後如上所述立即測量吸收率。
3. 使用線性擬合分析以計算在水中的溶解氯黴素的濃度。
4. 在不同的時間點重複步驟 2 及 3。

【0176】 濃度測量結果呈現於圖 1 及圖 2 中，並且清楚地表明過飽和水系統的存在，因為溶解在上清溶液中的活性成分（氯黴素）的濃度超過所示出的溶解度極限（2.5 mg/ml）。

實施例 3：2-苯基酚之過飽和溶液

負載：

【0177】 將 50 g 的如上所述製備的經表面反應碳酸鈣（ d_{50} (vol) $\approx$ 7 μ m， d_{98} (vol) $\approx$ 16 μ m，SSA $\approx$ 55 m²/g）在 1 l 艾氏燒瓶中使用 Heidolph Uni 2010 定軌搖動器以 300 rpm 搖動。使用滴定管以 1.5 滴/s 的速度逐滴添加 75% w/w 的 2-苯基酚（購自 Lanxess, Preventol O Extra）在無水乙醇中的儲備溶液，直到 SRCC 粉末負載有 17.2% w/w 的 2-苯基酚。樣品在室溫下乾燥。藉由 TGA 確認負載及缺少的乙醇的百分比。

校正曲線：

【0178】 製備以下 2-苯基酚在水中的標準溶液，並藉由 UV-VIS 分析：0.025 mg/ml、0.05 mg/ml、0.1 mg/ml、0.2 mg/ml、0.4 mg/ml、0.6 mg/ml 及 0.8 mg/ml。在 Nanodrop 2000c 裝置中，在 283 nm 測量各 3 μ l 標

準物的吸光度，並將其作為參考以確定「mg/ml 2-苯基酚 vs 吸光度（283 nm）」的校正曲線。進行線性擬合分析（ $R^2 = 0.9996$ ）。

溶解度測量：

【0179】

1. 將如上製備的負載有 2-苯基酚的 SRCC 與理論質量濃度為 4.8 mg/ml 的水混合，該理論質量濃度高於產品數據表中所示的溶解度極限（0.5 至 0.6 mg/ml）。將相同量的純 2-苯基酚作為參考。
2. 搖動後，取出 0.1 ml 溶液，並在 16000 rcf 下離心 1 分鐘。進行上清液 1：10 的水稀釋以測量吸光度。然後如上所述立即測量吸收率。
3. 使用線性擬合分析以計算在水中的溶解 2-苯基酚的濃度。
4. 在不同的時間點重複步驟 2 及 3。

【0180】 濃度測量結果呈現於圖 3 中，並且清楚地表明過飽和系統的存在，因為溶解在上清溶液中的活性成分（2-苯基酚）的濃度超過所示出的溶解度極限（0.5 至 0.6 mg/ml）。

【符號說明】

無

發明摘要

【發明名稱】

用於製備過飽和水系統之經表面反應碳酸鈣的用途

USE OF SURFACE-REACTED CALCIUM CARBONATE FOR
PREPARING SUPERSATURATED AQUEOUS SYSTEMS

【中文】

本發明關於一種經負載顆粒載體之用途，該經負載顆粒載體包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣，其特徵在於，該經負載顆粒載體係用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的該活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。該經表面反應碳酸鈣係以 CO_2 及一或多種 H_3O^+ 離子供體處理碳酸鈣之反應產物，其中該 CO_2 係藉由 H_3O^+ 離子供體處理在原位形成及/或自外部來源提供。

【英文】

The present invention relates to the use of a loaded particulate carrier comprising surface-reacted calcium carbonate loaded with an active ingredient, characterized in that the loaded particulate carrier is used for preparing an aqueous system comprising said active ingredient in dissolved form, wherein the mass concentration of dissolved active ingredient in said aqueous system corresponds to a supersaturated state. The surface-reacted calcium carbonate is a reaction product of calcium carbonate treated with CO_2 and one or more H_3O^+ ion donors, wherein the CO_2 is formed in situ by the H_3O^+ ion donors treatment and/or is supplied from an external source.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

1. 一種經負載顆粒載體之用途，該顆粒載體包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下測量的低於 10 g/l 的在水中的溶解度極限，

其特徵在於，該經負載顆粒載體係用於製備包含溶解形式的該活性成分的水系統，其中該水系統中溶解的該活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之用途，其特徵在於該經表面反應碳酸鈣係以 CO_2 及一或多種 H_3O^+ 離子供體處理研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC) 之反應產物，其中該 CO_2 係藉由該 H_3O^+ 離子供體處理在位形成及/或自外部來源供應。

3. 根據申請專利範圍第 2 項之用途，其特徵在於該一或多種 H_3O^+ 離子供體係選自強酸、中強酸、弱酸、或其酸式鹽、或其混合物。

4. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之用途，其特徵在於該經表面反應碳酸鈣係藉由包含以下步驟之方法得到：

(a) 提供天然或沉澱碳酸鈣之懸浮液，

(b) 向步驟 (a) 之該懸浮液添加至少一種在 20°C 下具有 0 或更低的 pK_a 值、或在 20°C 下具有 0 至 2.5 的 pK_a 值的酸；及

(c) 在步驟 (b) 之前、期間或之後以二氧化碳處理步驟 (a) 之該懸浮液。

5. 根據申請專利範圍第 4 項之用途，其特徵在於該在 20°C 下具有 0 或更低的 pK_a 值的酸係選自硫酸、鹽酸或其混合物。

6. 根據申請專利範圍第 4 項之用途，其特徵在於該酸在 20°C 下具有 0 至 2.5 的 pK_a 值，該酸係選自 H_2SO_3 、 H_3PO_4 、草酸或其混合物。

7. 根據申請專利範圍第 1 項或第 2 項之用途，其特徵在於該經表面反應碳酸鈣係藉由包含以下步驟之方法得到：

- (a) 提供研磨天然碳酸鈣 (GNCC) 或沉澱碳酸鈣 (PCC)；
- (b) 提供至少一種酸；
- (c) 提供氣態 CO_2 ；及
- (d) 使在步驟 (a) 中提供之該 GNCC 或 PCC、在步驟 (b) 中提供之該至少一種酸、以及在步驟 (c) 中提供之該氣態 CO_2 接觸；

其特徵在於

- (i) 在步驟 (b) 中提供之該至少一種酸在 20°C 下具有大於 2.5 且小於或等於 7 的 pK_a ，其與其第一可用氫之離子化有關，且在失去此第一可用氫時形成能夠形成水溶性鈣鹽之對應的陰離子；及
- (ii) 在使在步驟 (b) 中提供之該至少一種水溶性酸與在步驟 (b) 中提供之該 GNCC 或 PCC 接觸後，額外提供至少一種水溶性鹽，在含氫鹽之情況下其在 20°C 下具有大於 7 的 pK_a ，其與其第一可用氫之離子化有關，且其鹽陰離子能夠形成水不溶性鈣鹽。

8. 根據申請專利範圍第 1 項至第 7 項中任一項之用途，其特徵在於該經表面反應碳酸鈣具有：

- (i) 使用氮氣及 BET 方法測量之 $15 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $200 \text{ m}^2/\text{g}$ 、較佳 $27 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $180 \text{ m}^2/\text{g}$ 、更佳 $30 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $160 \text{ m}^2/\text{g}$ 、又更佳 $45 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $150 \text{ m}^2/\text{g}$ 、最佳 $48 \text{ m}^2/\text{g}$ 至 $140 \text{ m}^2/\text{g}$ 之比表面積，其根據 ISO 9277:2010 使用氮氣及 BET 方法量測；
 - (ii) 1 至 $75 \text{ }\mu\text{m}$ 、較佳 2 至 $50 \text{ }\mu\text{m}$ 、更佳 3 至 $40 \text{ }\mu\text{m}$ 、又更佳 4 至 $30 \text{ }\mu\text{m}$ 、且最佳 5 至 $15 \text{ }\mu\text{m}$ 之體積中值粒徑 $d_{50}(\text{vol})$ ；
 - (iii) 2 至 $150 \text{ }\mu\text{m}$ 、較佳 4 至 $100 \text{ }\mu\text{m}$ 、更佳 6 至 $80 \text{ }\mu\text{m}$ 、又更佳 8 至 $60 \text{ }\mu\text{m}$ 、且最佳 10 至 $30 \text{ }\mu\text{m}$ 之粒徑 $d_{98}(\text{vol})$ ；及/或
 - (iv) 在 0.1 至 $2.3 \text{ cm}^3/\text{g}$ 範圍內、更佳在 0.2 至 $2.0 \text{ cm}^3/\text{g}$ 範圍內、尤佳在 0.4 至 $1.8 \text{ cm}^3/\text{g}$ 範圍內、且最佳在 0.6 至 $1.6 \text{ cm}^3/\text{g}$ 範圍內之侵入粒子內之比孔隙體積，自壓汞法測量計算。
9. 根據申請專利範圍第 1 項至第 8 項中任一項之用途，其特徵在於該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下測量的小於 5 g/l 、較佳小於 1 g/l 、且最佳小於 0.1 g/l 之在水中的溶解度極限。
10. 根據申請專利範圍第 1 項至第 9 項中任一項之用途，其特徵在於該經表面反應碳酸鈣係基於乾重，相對於該活性成分的重量，以 $100:1$ 至 $1:10$ 、較佳 $50:1$ 至 $1:2$ 、且最佳 $20:1$ 至 $1:1$ 之重量比使用。
11. 根據申請專利範圍第 1 項至第 10 項中任一項之用途，其特徵在於該經負載顆粒載體的用量使得在該水系統中溶解的該活性成分的理論質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至多 10 倍、較佳至多 5 倍、且最佳至多 3 倍。
12. 根據申請專利範圍第 1 項至第 11 項中任一項之用途，其特徵在於該水

系統中溶解的該活性成分的質量濃度比在相同條件下該活性成分的溶解度極限高至少 1.1 倍、較佳至少 1.5 倍、且最佳至少 2 倍。

13. 根據申請專利範圍第 1 項至第 12 項中任一項之用途，其特徵在於該水系統具有在 1.5 至 10 範圍內、較佳在 3 至 9 範圍內、更佳在 4 至 8 範圍內、且最佳在 6.5 至 7.5 範圍內之 pH 值。

14. 根據申請專利範圍第 1 項至第 13 項中任一項之用途，其特徵在於該活性成分係選自藥物、包括農藥及肥料之農藥化合物、殺生物劑、微量營養素，包括滅真菌劑及抗菌劑之抗微生物劑、及其混合物；較佳地，殺生物劑係選自由以下組成之群：酚、鹵化酚、含鹵素化合物、釋放鹵素化合物、異噻唑啉酮、含醛化合物、釋放醛的化合物、雙胍、硼、硫氰酸鹽、吡啶硫酮（pyrithione）、如 β -內醯胺抗生素之抗生素、四級銨鹽、過氧化物、過氯酸鹽、醯胺、胺、重金屬、殺生物酶、殺生物多肽、唑、胺甲酸酯、草甘膦、磺醯胺、及其混合物；更佳地，該活性成分係選自左旋香芹酮、氯黴素、薑黃素、2-苯基酚及香草醛、及其混合物；最佳地，該活性化合物係氯黴素或 2-苯基酚。

15. 一種水系統，其可藉由使水與包含負載有活性成分之經表面反應碳酸鈣的經負載顆粒載體接觸來得到，該活性成分具有在 20°C 及 1 巴下測量的低於 10 g/l 的在水中的溶解度極限，

其特徵在於，該水系統包含溶解形式的該活性成分，其中該水系統中溶解的該活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

16. 一種用於製備包含溶解形式的活性成分的水系統之方法，該方法包含以下步驟：

- (a) 提供經表面反應碳酸鈣；
- (b) 提供具有在 20°C 及 1 巴下量測的低於 10 g/l 的在水中的溶解度極限之活性成分；
- (c) 將步驟 (b) 中提供之該活性成分加載至步驟 (a) 中提供之該經表面反應碳酸鈣以得到經負載顆粒載體；
- (d) 提供水；
- (e) 使於步驟 (c) 中得到的經負載顆粒載體與於步驟 (d) 中提供的水接觸；及
- (f) 混合於步驟中 (e) 接觸的該經負載顆粒載體及該水；

其特徵在於，該水系統中溶解的活性成分的質量濃度對應於過飽和狀態。

圖式

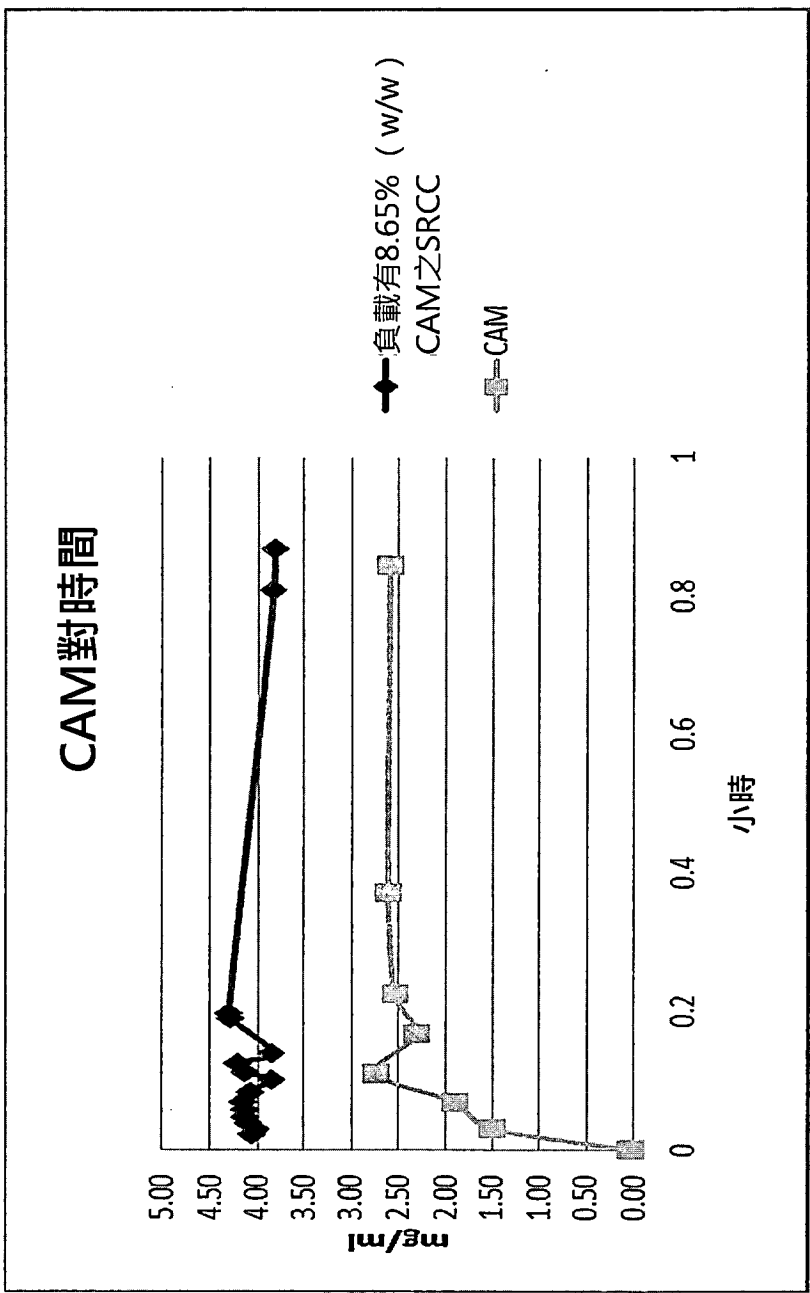


圖1

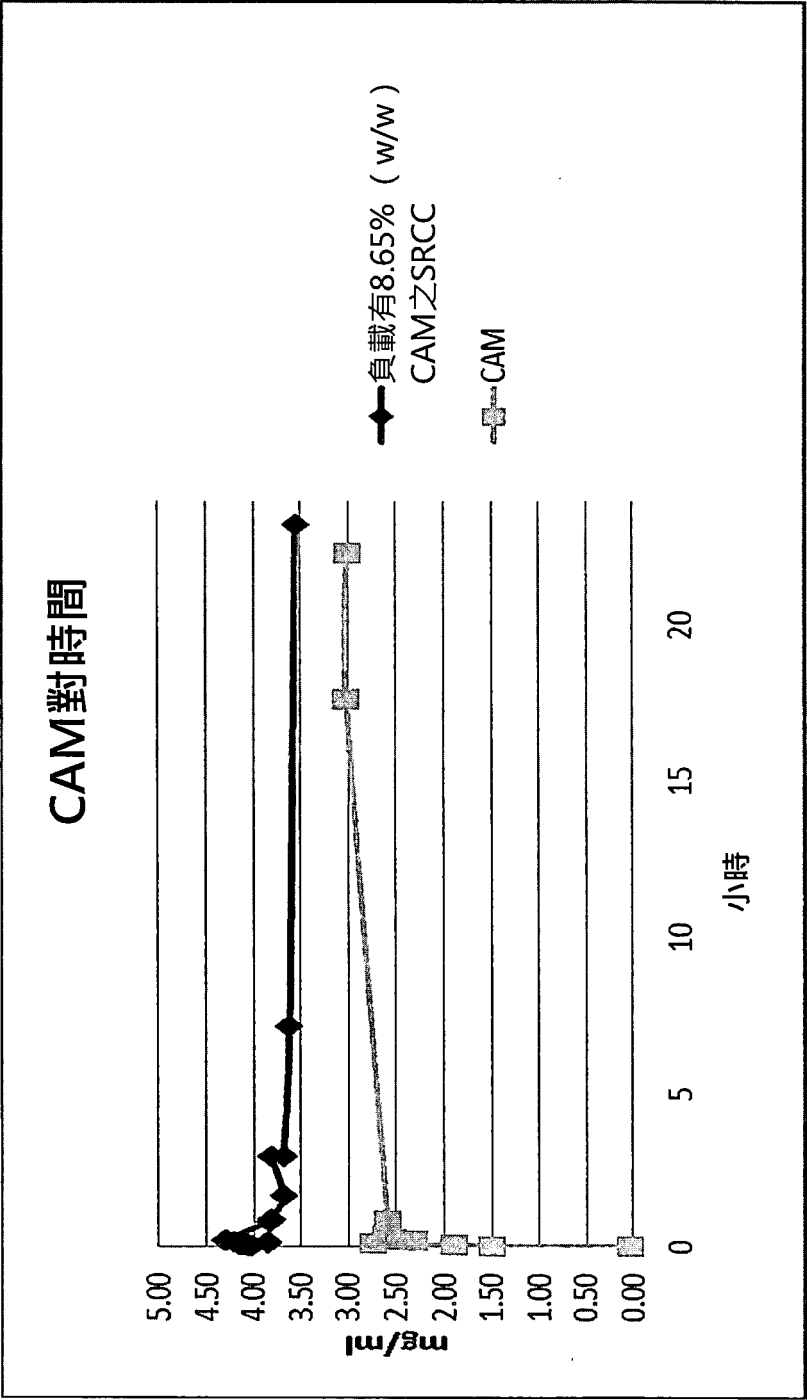


圖2

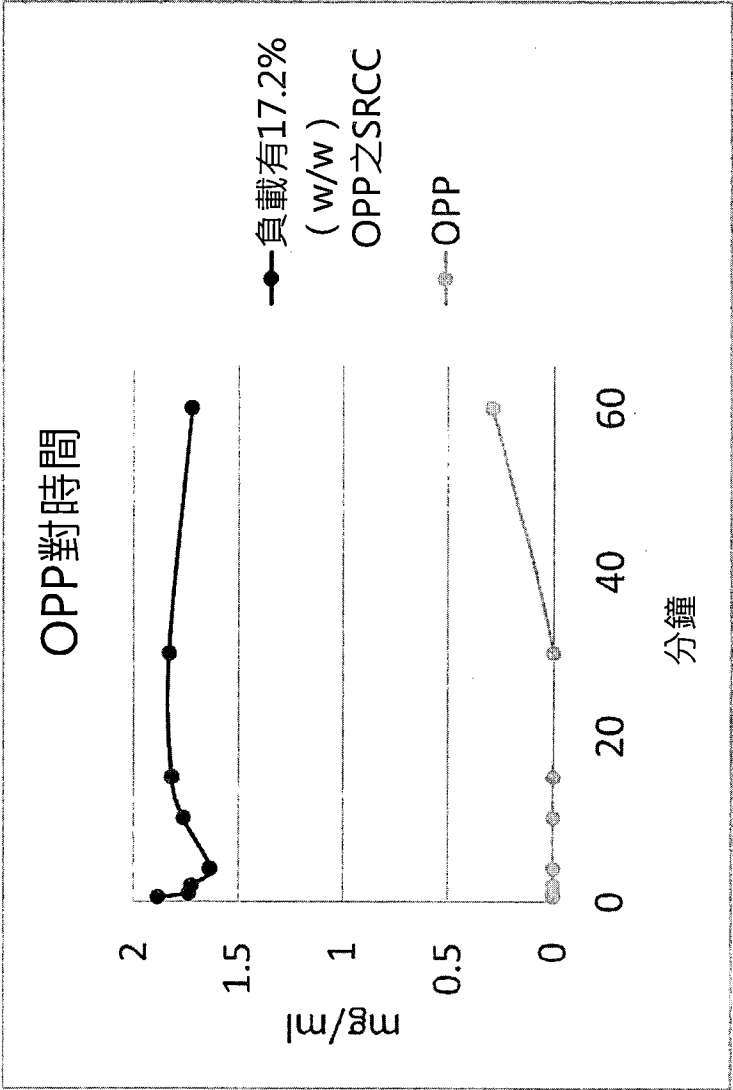


圖3