

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-502026

(P2004-502026A)

(43) 公表日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C 08 F 2/44	C 08 F 2/44	4 C 07 6
A 61 K 7/00	A 61 K 7/00	4 C 08 3
A 61 K 9/107	A 61 K 7/00	4 H 00 3
A 61 K 9/22	A 61 K 9/107	4 J 01 1
A 61 K 9/48	A 61 K 9/22	4 J 04 0
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 56 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-506841 (P2002-506841)	(71) 出願人	391008825
(86) (22) 出願日	平成13年6月23日 (2001. 6. 23)		ヘンケル・コマンディットゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成15年1月6日 (2003. 1. 6)		・アウフ・アクチエン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/007157		HENKEL KOMMANDITGES
(87) 国際公開番号	W02002/002222		ELLSCHAFT AUF AKTIE
(87) 国際公開日	平成14年1月10日 (2002. 1. 10)		N
(31) 優先権主張番号	100 31 132.6		ドイツ連邦共和国 デュッセルドルフ ヘ
(32) 優先日	平成12年6月30日 (2000. 6. 30)		ンケルシュトラッセ 67
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		40191 Düsseldorf, He
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, DZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, UA, US, UZ, VN, YU, ZA		nkelsstrasse 67, Germ
		(74) 代理人	100062144
			弁理士 青山 稔
		(74) 代理人	100086405
			弁理士 河宮 治
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分を含み、超薄膜を有するカプセルの製造方法

(57) 【要約】

本発明は、活性成分および活性物質を含み、超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造する方法であって、水相および有機相を有する分散液中の活性成分または活性物質を、熱、プラズマまたは放射線誘導のラジカル界面重合により系内で封入する方法に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

活性成分を含み、超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造する方法であって、

(a) 初めに、封入または収納される少なくとも 1 つの活性成分を含んでなる分散液であって、それから出発してフリーラジカル界面重合によってポリマーを形成しうる分散液を製造し、

(b) 次に、工程 (a) で得られた分散液において熱、プラズマまたは放射線誘導のフリーラジカル界面重合を行い、これにより、少なくとも 1 つの活性成分を、界面重合により製造されるポリマーカプセル、ペレットまたは小滴内に、系内封入または系内収納し、

(c) 最後に、要すれば、以上のようにして得られた活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を分離する、

10

ことを特徴とする方法。

【請求項 2】

以下の工程を特徴とする請求項 1 に記載の方法：

(a) 以下の成分を含んでなる分散液を供する工程：

- 少なくとも 1 つの界面活性モノマー、
- 少なくとも 1 つの封入または収納される活性成分、
- 所望により、少なくとも 1 つの重合開始剤、
- 所望により、少なくとも 1 つのコモノマー、
- 所望により、少なくとも 1 つの重合促進剤、
- 水相、および
- 油相；

20

(b) 少なくとも 1 つの界面活性モノマーの熱、プラズマまたは放射線誘導のフリーラジカル界面重合を、少なくとも 1 つの活性成分、所望により少なくとも 1 つの重合開始剤、所望により少なくとも 1 つのコモノマーおよび所望により少なくとも 1 つの重合促進剤の存在下に、油相と水相の間の相界面において行い、これにより、少なくとも 1 つの活性成分を系内封入または系内収納する工程；

(c) 要すれば、このようにして得られた活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を、反応混合物から分離する工程。

30

【請求項 3】

活性成分が油相でもある請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

活性成分を、油相および／または水相中に溶解させる請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 5】

界面重合が光誘導性であり、照射時間が、好ましくは、照射強度約 $5 \sim 30 \text{ mW/m}^2$ および照射最大波長約 254 nm で約 $5 \sim 60$ 分である請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の方法。

【請求項 6】

界面重合の反応温度が、約 $10 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは約 $20 \sim 50^\circ\text{C}$ である請求項 1 ～ 5 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 7】

出発混合物のモノマー濃度が、約 $5 \sim 60 \text{ mモル/L}$ 、好ましくは約 $5 \sim 30 \text{ mモル/L}$ である請求項 1 ～ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

出発混合物の開始剤濃度が、約 $0.05 \sim 0.5 \text{ mモル/L}$ 、好ましくは約 $0.05 \sim 0.2 \text{ mモル/L}$ である請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

出発混合物の活性成分濃度が、該出発混合物を基準に、約 $0.001 \sim 50$ 重量%、好ましくは約 $5 \sim 40$ 重量%、特に約 $25 \sim 40$ 重量% である請求項 1 ～ 8 のいずれか

50

に記載の方法。

【請求項 10】

分散時間が約 0.5 ～ 約 3 分間である請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

活性成分が、芳香剤；油、例えば精油、香油、ケアオイルおよびシリコンオイル；医薬活性物質、例えば抗細菌性、抗ウイルス性または抗真菌性活性成分；酸化防止剤；ビタミンおよびビタミン複合体；酵素および酵素系；化粧品活性物質；洗濯および洗浄活性物質；生物起源活性成分；染料；酸化剤および漂白剤；消泡物質；アミン；およびこれらの混合物からなる群から選ばれる請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

界面活性モノマーが、界面活性（メタ）アクリレート、スクシネートおよびスルホネートおよびこれらの誘導体からなる群から選ばれる請求項 1 ～ 11 のいずれかに記載の方法。

【請求項 13】

界面活性モノマーが、以下の物質群から選ばれる請求項 12 に記載の方法：

トリメチロールプロパントリアクリレート、トリメチロールプロパンエトキシレートトリアクリレート、トリメチロールプロパンプロポキシレートトリアクリレート、脂肪族ウレタンジアクリレート、脂肪族ウレタントリアクリレート、ジメルジオールジメタクリレート、ドデカンジオール-1, 12-ジメタクリレート、ラウリルアシルスルホスクシネート、ドデシル-15EOアクリレート、ドデシル-15EOメタクリレート、オクタデシル-15EOメタクリレート、オクタデシル-15EOアクリレート、ジアリルアンモニウムドデシルスルホネート、ジアリルスルホニウム 2-ヒドロキシドデシルクロリド、ジアリルスルホニウム 2-ヒドロキシテトラデシルクロリド、ジアリルスルホニウム 2-ヒドロキシヘキサデシルクロリド、ポリエチレングリコールモノメタクリレート、ポリエチレングリコールモノアクリレート、ポリプロピレングリコールモノメタクリレート、ポリプロピレングリコールモノアクリレート、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールモノメタクリレート、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールモノアクリレートおよびこれらの混合物。

【請求項 14】

重合開始剤が、以下の物質群から選ばれる請求項 1 ～ 13 のいずれかに記載の方法：

アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）；AIBNと非イオン性乳化剤との反応生成物、例えば Eumulg in（登録商標）B1、Eumulg in（登録商標）B2、Eumulg in（登録商標）B3；ベンゾインメチルエーテル；2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノン；パースルフェート、例えば過硫酸ナトリウムおよび遷移金属スルフェート、例えば硫酸セリウム（IV）。

【請求項 15】

コモノマーが、以下の物質群から選ばれる請求項 1 ～ 14 のいずれかに記載の方法：

アクリル酸および誘導体、例えばテトラエチレングリコールジアクリレート、テトラプロピレングリコールジアクリレートおよびこれらの混合物；メタクリル酸および誘導体、例えばエチレングリコールジメタクリレート、トリエチレングリコールジメタクリレート、テトラプロピレングリコールジメタクリレートおよびこれらの混合物；ジアリルアミン；およびジアリルスルフィド。

【請求項 16】

製造された活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴が、約 1：5000 ～ 約 1：5、好ましくは約 1：1000 ～ 約 1：10、特に約 1：500 ～ 約 1：100 の膜厚：カプセル直径の比率を有する請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載の方法。

【請求項 17】

製造された活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴が、約 50 ～ 約 50,000 nm、好ましくは約 100 ～ 約 5000 nm、特に約 100 ～ 約 1000 nm の平均粒径を有する請求項 1 ～ 16 のいずれかに記載の方法。

【請求項 18】

10

20

30

40

50

製造された活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴が、これらポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の総重量を基準に、約1～約99重量%、特に約10～約80重量%、好ましくは約50～約80重量%の活性成分含有量を有する請求項1～17のいずれかに記載の方法。

【請求項19】

超薄膜の拡散防止皮膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴中に、活性成分を封入または収納する請求項1～18のいずれかに記載の方法。

【請求項20】

請求項1～19のいずれかに記載の方法によって得られる、活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

10

【請求項21】

ポリマーマトリックス中に収納された少なくとも1つの活性成分を含んでなり、かつ皮膜が少なくとも1つの界面活性モノマーおよび所望により少なくとも1つのコモノマーのフリーラジカル界面重合によって得られるポリマーを含んでなる、活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

【請求項22】

膜厚：カプセル直径の比率が、約1：5000～約1：5、好ましくは約1：1000～約1：10、特に約1：500～約1：100であることを特徴とする請求項21に記載の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

【請求項23】

平均粒径が、約50～約50,000nm、好ましくは約100～約5000nm、特に約100～約1000nmであることを特徴とする請求項21または22に記載の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

20

【請求項24】

活性成分含有量が、ポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の総重量を基準に、約1～約99重量%、特に約10～約80重量%、好ましくは約50～約80重量%であることを特徴とする請求項21～23のいずれかに記載の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

【請求項25】

拡散防止性であることを特徴とする請求項20～24のいずれかに記載の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

30

【請求項26】

カプセル網目構造が、少なくとも4週間安定なままであることを特徴とする請求項20～25のいずれかに記載の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴。

【請求項27】

請求項20～26のいずれかに記載の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の使用であって、

デリバリーシステム、特に化粧品およびボディケア、医薬、接着剤用途および／または洗剤および洗浄剤の分野におけるデリバリーシステムとしての使用。

【請求項28】

活性成分の制御放出のための請求項27に記載の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、活性成分を含み、超薄膜を有する拡散防止性のポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を界面重合によって製造する方法、ならびに、このようにして製造したカプセル、ペレットまたは小滴を、特に化粧品、医薬組成物、接着剤、洗剤および洗浄剤などにおいて使用するための、活性成分デリバリーシステムとして使用することに関する。

【0002】

(背景技術)

50

活性物質、例えば、化粧品や医薬製品または洗剤や洗浄剤において使用される芳香剤、精油、香油、ケアオイル、染料、医薬活性成分などは、その活性が貯蔵中や使用時に失われることが多い。これら物質の一部は、使用のために不十分な安定性しか示さず、また、他の製品構成成分と望ましくない相互反応を引起す。

【0003】

従って、最大の効果を伴って所望の使用部位において制御された方法で、このような物質を使用することに関心が寄せられている。

このため、活性物質、例えば芳香剤、ケアオイルおよび抗細菌性活性物質などは、空間的に分離された保護形態で製品に添加されている。感受性の高い物質は、種々の寸法のカプセル中に収納されるか、適切な担体材料に吸収させるか、または化学的に変性されることが多い。次いで、放出は、適切なメカニズム、例えば剪断により機械的に行うか、マトリックス材料からの直接拡散によって行うことができる。

従って、封入、輸送または投与ビヒクルとして適したシステム（デリバリーシステムまたはキャリアシステムと呼ばれることも多い）が探索されている。

【0004】

既に、多孔性ポリマー粒子やリポソームをベースとする市販のデリバリーシステムが多数存在する〔例えば、Mikrosponges（登録商標）（Advanced Polymer Systems）およびNanotopes（登録商標）（Ciba-Geigy）；これについては、B. Herzog, K. Sommer, W. Baschong, J. Roeding, "Nanotopes（登録商標）：A Surfactant Resistant Carrier System", SOEFW-Journal, Vol. 124, 10/98, p. 614-623を参照〕。

【0005】

先行技術から既知のこれら通常のデリバリーシステムの欠点は、その充填能力が小さいこと、ポリマーペレットの粒径が大半の場合数 μm ～数 $100\mu\text{m}$ の範囲内であること、ならびに、活性物質の封入を通常は系内で実施できないことである。カプセル表面の変性は、不可能であるか、または非常に複雑である。またリポソームは、多くの用途に不十分な安定性しか示さない。

【0006】

（発明の開示）

従って、本発明の目的は、非常に多様な性質を有する活性物質用の担体として適する、超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造する方法を提供することである。

特に、活性成分のデリバリーシステムとして使用することができ、従って所望の部位におけるこれら活性成分の制御された放出を確実にすることができるカプセル、ペレットまたは小滴を製造することが、この方法を用いて可能であるべきである。

【0007】

製造したカプセル、ペレットまたは小滴の超薄膜は、収納した活性物質に対して、できるだけ拡散防止性であるべきである。さらに、この封入は、収納した活性成分の凝集、凝固または未制御の拡散を防止すべきであり、その制御された放出を可能にすべきである。また、本発明の方法によって製造したカプセル、ペレットまたは小滴は、できるだけ大きい充填能力を有すべきである。

さらに、本方法は、製造パラメーターの選択、特に用いられる出発物質および反応条件の選択により、製造したポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の特性の目的とする制御（調整制御）を可能にすべきである。

【0008】

本発明の基礎を形成する上記課題は、活性成分を含み、超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造する方法であって、以下の工程を含んでなる方法によって解決される：

（a）初めに、封入または収納される少なくとも1つの活性成分を含んでなる分散液であ

って、それから出発してフリーラジカル界面重合によってポリマーを形成しうる分散液を製造し、

(b) 次いで、工程(a)で得られた分散液において、熱、プラズマまたは放射線誘導(例えば、光、例えばレーザー光による、X線照射による、ガンマ線照射による誘導など)のフリーラジカル界面重合を行い、これにより、少なくとも1つの活性成分を、界面重合により製造されるポリマーカプセル、ペレットまたは小滴内に、系内封入または系内収納し、そして

(c) 最後に、要すれば、以上のようにして得られた活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を分離する。

【0009】

10

特に、本発明は、活性成分を含み、超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造する方法であって、以下の工程を特徴とする方法を提供する：

(a) 以下の成分を含んでなる分散液を供する工程：

- 少なくとも1つの界面活性(表面活性、両親媒性)モノマー、
- 少なくとも1つの封入または収納される活性成分、
- 所望により、少なくとも1つの重合開始剤(重合スターター)、
- 所望により、少なくとも1つのコモノマー、
- 所望により、少なくとも1つの重合促進剤、
- 水相、および
- 油相(有機相)；

20

(b) 少なくとも1つの表面活性(両親媒性、界面活性)モノマーの熱、プラズマまたは放射線誘導のフリーラジカル界面重合を、少なくとも1つの活性成分、所望により少なくとも1つの重合開始剤(重合スターター)、所望により少なくとも1つのコモノマーおよび所望により少なくとも1つの重合促進剤の存在下に、油相(有機相)と水相の間の相界面において行い、これにより、少なくとも1つの活性成分を系内封入または系内収納する工程；

(c) 要すれば、このようにして得られた活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を、反応混合物から分離する工程。

【0010】

30

(発明を実施するための最良の形態)

工程(a)において、初めに分散液(好ましくはエマルジョン)を製造する。この分散液は、少なくとも1つの界面活性モノマー(これは、本明細書において、表面活性モノマーあるいは両親媒性モノマーと同義)、少なくとも1つの活性成分(これは、本明細書において、活性物質と同義)、所望により少なくとも1つの重合開始剤(これは、本明細書において、重合スターターと同義)、所望により少なくとも1つのコモノマーおよび所望により少なくとも1つの重合促進剤を含んでなり、ここで、この分散液は水相および油相を含んでなる。

これは、油/水型分散液または油/水型エマルジョン、あるいは、水/油型分散液または水/油型エマルジョンのいずれであってもよい。

【0011】

40

このような分散液の製造は、当業者によく知られている。分散液製造の従来法は、初めに封入または収納される活性成分を油相または水相中に予備溶解し、次いで上記した他の分散液構成成分を添加することを包含する。同様に、1またはそれ以上の他の構成成分(例えば、界面活性モノマーを含む)を、活性成分と一緒に油相または水相中に予備溶解し、次いで、水相または油相を添加することもできる。

【0012】

全ての成分を混合した後、出発混合物から、当業者に周知の常法または補助手段によって分散液を製造する。このためには、例えば、適当な分散装置、例えば超音波装置または他の既知の流動性媒体の乳化、懸濁または均一化用の分散装置[例えば、I K A - M a s c h i n e n b a uからのU l t r a - T u r r a x(登録商標)]を使用することができ

50

る。分散液の製造法は制限されず、当業者に周知である。

【0013】

同様に、連続法による分散液の製造も可能である。これは、次の工程（b）の界面重合を連続的に実施する場合に特に有利である。この方法も、同様に当業者に周知である。

【0014】

分散時間は、広範囲に変化させることができる。それは通常は約0.5～約3分間である。

分散液の製造法（分散時間、導入するエネルギーの種類および量、例えば超音波など）により、以下に詳細に記載するように他の可変パラメーターに加えて、分散液の平均粒径、従って目的生成物の平均粒径を制御することができる。

10

【0015】

所望により、さらに別の通常添加される物質または添加剤を、分散液に添加することができる。その選択は、当業者の自由であり、例えば、界面活性剤、乳化剤、増粘剤、シックナー、ゲル形成剤、安定剤、膨潤剤などである。

【0016】

本発明に好適であり、かつ分散液に使用しうる油相（有機相）は、反応条件下に不活性であり、かつ反応過程に悪影響を与えないような有機材料および物質である。

本発明に好適な油相の例は、高級の直鎖または分岐鎖の飽和または不飽和の脂肪族、脂環式または芳香族炭化水素、特に炭素原子数6を越えるもの、好ましくは炭素原子数10を越えるもの、またはこれら炭化水素の混合物である。このような炭化水素の例は、脂肪族 $C_{10} \sim C_{22}$ 炭化水素、例えばデカン、ウンデカン、トリデカン、テトラデカン、ペンタデカン、ヘキサデカン、ヘプタデカン、オクタデカン、ノナデカンおよびエイコサンである。同様に本発明に好適な炭化水素は、トリシクロデカンおよびデカリンである。さらに、例えば、スクアランおよびスクアレンも、本発明に好適な炭化水素として使用することができる。

20

【0017】

本発明に好適な油相は、例えば次のようなものである。即ち、ゲルベアルコール（炭素原子数6～18、好ましくは8～10の脂肪アルコールをベースとするもの）、直鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪酸と直鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコールとのエステル、分岐鎖 $C_6 \sim C_{13}$ カルボン酸と直鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコールとのエステル、例えば、ミリスチン酸ミリスチル、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ミリスチル、イソステアリン酸ミリスチル、オレイン酸ミリスチル、ベヘン酸ミリスチル、エルカ酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、パルミチン酸セチル、ステアリン酸セチル、イソステアリン酸セチル、オレイン酸セチル、ベヘン酸セチル、エルカ酸セチル、ミリスチン酸ステアリル、パルミチン酸ステアリル、ステアリン酸ステアリル、イソステアリン酸ステアリル、オレイン酸ステアリル、ベヘン酸ステアリル、エルカ酸ステアリル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸イソステアリル、オレイン酸イソステアリル、ベヘン酸イソステアリル、オレイン酸イソステアリル、ミリスチン酸オレイル、パルミチン酸オレイル、ステアリン酸オレイル、イソステアリン酸オレイル、オレイン酸オレイル、ベヘン酸オレイル、エルカ酸オレイル、ミリスチン酸ベヘニル、パルミチン酸ベヘニル、ステアリン酸ベヘニル、イソステアリン酸ベヘニル、オレイン酸ベヘニル、ベヘン酸ベヘニル、エルカ酸ベヘニル、ミリスチン酸エルシル、パルミチン酸エルシル、ステアリン酸エルシル、イソステアリン酸エルシル、オレイン酸エルシル、ベヘン酸エルシル、エルカ酸エルシルである。

30

40

【0018】

また好適なものは、次のようなものである。即ち、直鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪酸と分岐鎖アルコール（特に2-エチルヘキサノール）とのエステル、ヒドロキシカルボン酸と直鎖または分岐鎖 $C_6 \sim C_{22}$ 脂肪アルコールとのエステル（特にマレイン酸ジオクチル）、直鎖および／または分岐鎖脂肪酸と多価アルコール（例えば、ポリエチレングリコール、ジメルジオールまたはトリメルトリオール）および／またはゲルベアルコールとのエステル、

50

C₆～C₁₀ 脂肪酸をベースとするトリグリセリド、C₆～C₁₈ 脂肪酸をベースとする液体モノ／ジ／トリグリセリド混合物、C₆～C₂₂ 脂肪アルコールおよび／またはゲルベアルコールと芳香族カルボン酸（特に安息香酸）とのエステル、C₂～C₁₂ ジカルボン酸と直鎖または分岐鎖アルコール（炭素原子数1～22）またはポリオール（炭素原子数2～6およびヒドロキシル基数2～6）とのエステル、植物油、分岐鎖第一級アルコール、置換シクロヘキサン、直鎖または分岐鎖C₆～C₂₂ 脂肪アルコールカーボネート、ゲルベカーボネート、安息香酸と直鎖および／または分岐鎖C₆～C₂₂ アルコールとのエステル、直鎖または分岐鎖の対称または非対称のジアルキルエーテル（アルキル基あたりの炭素原子数6～22）、エポキシ化脂肪酸エステルとポリオールおよび／またはシリコン油との開環生成物である。

10

【0019】

油相は、一般に封入または収納される活性成分のための有機担体相として働く。一部の場合には、水相が、活性成分のための担体相として働くことができる（即ち、有機担体相に可溶性ではない活性成分の場合）。

【0020】

特定の態様によれば、封入または収納される活性成分がそれ自体油相である場合、即ち、封入または収納される活性成分が有機油状体である場合、分散液は、追加の油相を用いることなく製造することができる。しかし、このような場合、油状体で存在する封入または収納される活性成分に加えて、活性成分のための有機担体相として働く追加の油相を、分散液の製造に使用することもできる。

20

【0021】

使用される水相は、通常の水（水道水）または脱イオン水である。好適には、脱イオン水を使用する。水相の密度を制御および調節するためには、添加物質または添加剤（例えば塩類）を、目標を定めて水相に添加することができる。

【0022】

工程（a）の分散液の製造に続いて工程（b）を行う。工程（b）において、界面活性モノマーを、封入または収納される活性成分の存在下、所望により重合開始剤の存在下、所望によりモノマーの存在下、および所望により重合促進剤の存在下、油相と水相の界面においてフリーラジカル界面重合に付す。界面重合は、通常、熱、プラズマまたは放射線誘導によって、好ましくは光誘導によって、特に紫外線照射によって行う。

30

【0023】

前記したように、工程（b）の界面重合は、非連続的（例えば、バッチ式）または連続的に実施することができる。

界面重合の方法は、それ自体既知であり、長年にわたって使用されている。例えば、次のような概説論文を参照することができる：*B. Tieke "Polymerization at Interface", Polym. Organ. Media, 1992, p. 105-181, 編者C. M. Paleos, 発行者Gordon and Breach*（この文献の全開示が本明細書の一部を構成する）。

【0024】

さらに、上記文献に引用された論文が参照される。一般に、界面重合は、相互に混和しない2つの液体間の界面において起こる重合と定義することができる。

40

【0025】

本発明の方法の工程（b）のフリーラジカル界面重合は、重合反応が完結したときに、活性成分を含みかつ超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴（ポリマーマトリックス中に活性成分を収納および含有する）が形成されるように、活性成分の系内封入または系内収納を達成する。

【0026】

前記したように、工程（b）の重合は、熱、プラズマおよび／または放射線誘導、特に光誘導によって進行する。界面重合を光誘導によって行う場合、照射時間および照射強度は、広範囲に変化させることができる。一般に、この場合の照射時間は約5～約60分間で

50

ある。照射強度は約 5 ～ 約 30 mW/m² である。

【0027】

光誘導フリーラジカル重合は、油と水の界面における対応モノマーの架橋に特に適していることがわかった。反応を開始させるためには、例えば、低圧水銀蒸気ランプ（例えばタイプ OSRAM HNS 10 W/U ORF）を使用することができる。このランプは、一般に、高光子収量、非常に正確な発光スペクトル（波長 $\lambda = 254 \text{ nm}$ ）および非常に低い熱放射量の特徴とする。一般に、最大照射は、約 254 nm である。

【0028】

前記したように、プラズマ誘導界面重合も本発明に適している。このために、例えば、マイクロ波リアクターからの低温プラズマまたはグロー放電プラズマを使用することができる。プラズマ誘導のために、例えば、3.5 MHz の HF 発生器を使用することができる。プラズマは、例えば、400 ～ 1000 Hpa で点火されるアルゴンプラズマ（反応領域温度は 10000 K である）であってよい。好適には、例えば、急冷パイプを備えた N₂ 混合室を用いる。プラズマ誘導に関する更なる詳細については、次の文献を参照することができる：Sigenegar ら, Plasma Chem. Plasma Process, 18 (1998), 153 および M. Guo and A. Ohl, J. Phys. D. Appl. Phys. 31 (1998), 2018（これら文献の開示は本明細書の一部を構成する）。

【0029】

界面重合の反応温度は広範囲に変化させることができる。該温度は、通常は約 10 ～ 約 100 °C、好ましくは約 20 ～ 約 50 °C である。

出発混合物のモノマー濃度は、広範囲に変化させることができる。出発混合物のモノマー濃度は、出発混合物を基準に、通常は約 5 ～ 60 mol/L、好ましくは約 5 ～ 30 mol/L である。

【0030】

本発明に適する界面活性（表面活性、両親媒性）モノマーは、特に、界面活性（表面活性、両親媒性）の（メタ）アクリレート、スクシネートおよびスルホネートおよびこれらの誘導体からなる群から選ばれる。

【0031】

挙げることができる本発明に適する界面活性アクリレート、スクシネートおよびスルホネートならびにこれらの誘導体の例は、以下の化合物である。即ち、トリメチロールプロパントリアクリレート [例えば、Photomer（登録商標）4006、Cognis GmbH Deutschland]、トリメチロールプロパンエトキシレートトリアクリレート [例えば、Photomer（登録商標）4149、Cognis GmbH Deutschland]、トリメチロールプロパンプロポキシレートトリアクリレート [例えば、Photomer（登録商標）4072、Cognis GmbH Deutschland]、脂肪族ウレタンジアクリレート [例えば、Photomer（登録商標）6010、Cognis GmbH Deutschland]、脂肪族ウレタントリアクリレート [例えば、Photomer（登録商標）6008、Cognis GmbH Deutschland]、ジメルジオールジメタクリレート、ドデカンジオール-1, 12-ジメタクリレート、ラウリルアシルスルホスクシネート [例えば、TREM-LF-40（登録商標）]、ドデシル-15EO アクリレート [例えば、Blemmer AL E800（登録商標）、日本油脂株式会社]、ドデシル-15EO メタクリレート [例えば、Blemmer PLE800（登録商標）、日本油脂株式会社]、オクタデシル-15EO メタクリレート [例えば、Blemmer PSE800（登録商標）、日本油脂株式会社]、オクタデシル-15EO アクリレート [例えば、Blemmer ASE800（登録商標）、日本油脂株式会社]、ジアリルアンモニウムドデシルスルホネート、ジアリルスルホニウム 2-ヒドロキシドデシルクロリド、ジアリルスルホニウム 2-ヒドロキシテトラデシルクロリド、ジアリルスルホニウム 2-ヒドロキシヘキサデシルクロリド、ポリエチレングリコールモノメタクリレート [例えば、Blemmer P

E-Serie (登録商標)、日本油脂株式会社]、ポリエチレングリコールモノアクリレート [例えば、Blemmer AE-Serie (登録商標)、日本油脂株式会社]、ポリプロピレングリコールモノメタクリレート [例えば、Blemmer PP-Serie (登録商標)、日本油脂株式会社]、ポリプロピレングリコールモノアクリレート [例えば、Blemmer AP-Serie (登録商標)、日本油脂株式会社]、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールモノメタクリレート [例えば、Blemmer PEP-Serie (登録商標)、日本油脂株式会社]、ポリエチレングリコールポリプロピレングリコールモノアクリレート [例えば、Blemmer AEP-Serie (登録商標)、日本油脂株式会社] およびこれらの混合物である。

【0032】

本発明に適する更なる界面活性モノマーならびにその合成および特徴は、例えば、次の文献に記載されている：P. Tundo, D. J. Kippenberger, N. J. Politi, P. Klahn and J. H. Fendler, "Redox Active Functionally Polymerized Surfactant Vesicles. Syntheses and Characterization", J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, p. 5352-5358 (この文献の開示は本明細書の一部を構成する)。

【0033】

封入または収納される活性成分の出発混合物中の濃度は、該活性成分の活性に依存して広範囲に変化させることができる。該濃度は、出発混合物を基準に、通常は約0.001～約50重量%、好ましくは約5～40重量%、特に約25～約40重量%である。

【0034】

活性成分は、一般に、有機担体相としての油相に溶解するような形態で存在し、この場合、活性成分は、油相と共に収納される。封入または収納される活性成分がそれ自体油相である場合、更なる油相の使用は必須ではなく、この場合、活性成分は、それ自体で、即ち希釈剤を使用せずにまたは純粋物質として、あるいは、更なる油相に溶解した形態で、封入または収納することができる。

【0035】

本発明に使用される活性成分は、任意の種類および性質の活性成分であってよい。しかし、使用される活性成分は、反応条件下においてできるだけ不活性であり、反応過程に悪影響を与えないものであるべきである。

【0036】

本発明に使用しうる活性成分の例は、以下の物質および物質混合物であるが、これらに制限されない：即ち、芳香剤；油、例えば精油、香油、ケアオイルおよびシリコンオイル；医薬活性物質、例えば抗細菌性、抗ウイルス性または抗真菌性活性成分；生物起源活性成分；酸化防止剤；ビタミンおよびビタミン複合体；酵素および酵素系；化粧品活性物質、例えば脱臭剤、臭気吸収剤、制汗剤、ヘアケア剤およびヘア着色剤、フケ止め剤、スキンケア剤またはボディケアに使用しうる他の物質；紫外線保護ファクター；日焼け促進剤；防腐剤；防虫剤；洗濯および洗浄活性物質；生物起源活性成分；染料；酸化剤および漂白剤；消泡物質；アミン；およびこれら活性成分の混合物である。

【0037】

工程(b)の界面重合は、油(有機相)と水の間の相境界において超薄膜層を形成する。この重合は、特に熱または適当な紫外線照射によって誘導され、重合の開始時にコロイド状凝集体が形成され、次いでさらに架橋する。この挙動は、全ての反応の実施に伴って見られる。レオロジーを調べたところ、弾性部分が粘稠部分よりも有意に勝る、架橋された系が得られることがわかった。さらに、ほぼゴム様挙動を示す非常に限られた変形が測定された。

【0038】

工程(b)を実施する際に、フリーラジカル重合開始剤(重合スターター)の使用は必須ではない。即ち、本発明の生成物の製造は、重合開始剤を使用してまたは使用することな

10

20

30

40

50

く実施することができる。しかし、重合開始剤の使用は、場合により著しく反応時間を短縮し、これが、相界面において敏感な活性成分を架橋するために特に有利である。

【0039】

重合開始剤（重合スターター）を用いて界面重合を実施する場合、出発混合物中の重合開始剤（重合スターター）の濃度は、広範囲に変化させることができる。該濃度は、出発混合物を基準に、通常は約0.05～約0.5 mモル/L、好ましくは約0.05～0.2 mモル/Lである。

【0040】

好適なフリーラジカル重合開始剤は、この目的のために当業者に周知である全ての化合物である。これに関連して、有機相に溶解する開始剤および水相に溶解する開始剤を使用することができるが、相境界に位置し、従って界面活性である開始剤を使用することもできる。 10

【0041】

有機相に可溶性であるフリーラジカルスターターの例は、アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）、2, 2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンおよびベンゾインメチルエーテルである。これら開始剤の使用は、相界面における架橋を達成するための反応時間を著しく短縮することができる。即ち、これら開始剤の使用は、界面において目標を定めた方法で重合を開始させる可能性を与える。

【0042】

水相に可溶性であるフリーラジカルスターターの例は、過硫酸塩（例えば、過硫酸ナトリウム）または遷移金属硫酸塩〔例えば、硫酸セリウム（IV）〕である。水相中の開始剤、例えば水相に溶解した過硫酸塩は、紫外線照射によって生じる相境界の有機モノマーを「捕捉」することができ、こうして重合を促進させることができる。 20

【0043】

界面において目標を定めた方法で重合を開始させる別の可能性は、両親媒性（表面活性、界面活性）物質を含んでなる開始剤系を使用することであり、これにより、界面活性開始剤が、界面において直接的にフリーラジカル重合反応を開始し、促進し、安定化するという利点が得られる。このような界面活性スターターは、いわゆる「イニサーフ（*in isurf*）」と呼ばれている。このスターター系も、反応または照射時間の著しい短縮化、即ち同程度の架橋を伴う反応促進に効果的である。このようなイニサーフまたは界面活性な両親媒性フリーラジカルスターターは、AIBNおよび非イオン性乳化剤〔例えば、HenkelからのEumulgin（登録商標）B1（ポリオキシエチレン-12セチルステアリルアルコール）、Eumulgin（登録商標）B2（ポリオキシエチレン-20セチルステアリルアルコール）およびEumulgin（登録商標）B3（ポリオキシエチレン-30セチルステアリルアルコール）など〕から合成される反応生成物である。 30

【0044】

前記したように、工程（a）で製造した分散液は、所望により、少なくとも1つの適当なモノマーを含むことができ、このモノマーが、本発明の方法の工程（b）の反応条件下にモノマーと一緒に重合し、カプセル網目構造、即ち皮膜を形成する。所望により使用するモノマーは、好ましくは、界面活性（両親媒性、表面活性）モノマーである。 40

【0045】

本発明の方法を、このようなモノマーを用いて実施すると、剪断に対して増加した安定性を有する同種類のカプセル、小滴またはペレットが得られる。即ち、モノマーの使用は、製造したカプセル、小滴またはペレットの追加の安定性に効果的であり、高い架橋度が確保される。

本発明の方法を、モノマーを用いて実施する場合、出発混合物中のモノマー濃度は、約5～約40 mモル/L、好ましくは約5～約20 mモル/Lである。

【0046】

本発明に適するモノマーは、特に、アクリル酸および誘導体（例えば、テトラエチレン 50

グリコールジアクリレート、テトラプロピレングリコールジアクリレートおよびこれらの混合物)；メタクリル酸および誘導体(例えば、エチレングリコールジメタクリレート、トリエチレングリコールジメタクリレート、テトラプロピレングリコールジメタクリレートおよびこれらの混合物)；ジアルルアミン；およびジアルルスルフィドからなる群から選ばれる。

【0047】

本発明に使用しうるモノマーの例は、次のような化合物である：メタクリル酸、アクリル酸、ジアルルアミン、ジアルルスルフィド、トリエチレングリコールジメタクリレート、テトラプロピレングリコールジメタクリレート [例えば、B l e m m e r P D P 2 0 0 (登録商標)、日本油脂株式会社]、エチレングリコールジメタクリレート [例えば、B l e m m e r P D E 5 0 (登録商標)、日本油脂株式会社]、テトラプロピレングリコールジアクリレート [例えば、B l e m m e r A D P 2 0 0 (登録商標)、日本油脂株式会社]、およびテトラエチレングリコールジアクリレート [例えば、B l e m m e r A D E 2 0 0 (登録商標)、日本油脂株式会社]。 10

【0048】

本発明に適する別のモノマーは、B. B o u t e v i nらの論文 "C o m p a r a t i v e d e l a r e a c t i o n d e p o l y m e r i z a t i o n e n s o l u t i o n d e m o n o m e r e s t e n s i o a c t i f s m e t h a c r y l i q u e s" [Eur. Polym. J., Vol. 32, No. 7, p. 821-825 (1996)]に記載されている(この文献の開示は本明細書の一部を構成する) 20。

【0049】

工程(b)に続いて、所望により工程(c)において、工程(b)において得られた活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を分離または単離することができる。分離は、当業者に既知の方法によって実施することができる。この際に、ポリマーカプセル、ペレットまたは小滴に損傷を与えないために、過剰に大きい剪断力を適用しない。本発明に適する分離法は、例えば、凍結乾燥法(親液化法)または噴霧乾燥法(穏やかな条件下)である。

【0050】

しかし、同様に、各用途のために直接的に、工程(b)で得られた活性成分を含む本発明のポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を含む反応混合物を使用することもできる(所望により分散液の蒸発またはストリップングの後に)。 30

【0051】

このように、本発明の方法は、超薄膜の拡散防止皮膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴内に活性物質を封入または収納するのに適している。ここで、「拡散防止」なる用語は、製造したカプセル、ペレットまたは小滴の超薄膜が、収納した活性成分に対して拡散防止性であり、適当な放出メカニズムにより(例えば、目標を定めた剪断力の作用の結果として)、制御され目標を定めた方法によってのみ放出が起こることを意味する。

【0052】

即ち、本発明の方法は、活性成分を含み、超薄膜を有し、内容物(活性成分)を目標を定めた方法で、特にポリマー壁の機械的破壊(例えば剪断)によって放出しうる、ポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を効率的に製造することを可能にする。 40

【0053】

封入または収納は、収納した活性成分の凝集、凝固および未制御の拡散を防止し、それと同時に、その制御された放出(例えば、剪断による)を可能にする。

【0054】

従って、本発明の方法に従って製造したポリマーカプセル、ペレットまたは小滴は、活性成分のためのデリバリーシステムとして使用することができ、所望の使用部位における該活性成分の制御された放出を確実にする。例えば、本発明の方法によって製造したカプセル 50

ル、ペレットまたは小滴は、化粧品、医薬、接着剤用途および／または洗剤および洗浄剤の分野におけるデリバリーシステムとして特に適している。

【0055】

即ち、本発明の方法は、非常に多様な性質を有する活性成分のための担持マトリックスとして適する超薄膜のポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造するのに適している。本発明の方法により、活性成分を含み、超薄膜を有するポリマーカプセル、ペレットまたは小滴を製造することができる。

【0056】

ここで、「超薄」なる用語は、理想的な場合、封入または収納される活性成分のまわりに、単分子ポリマー層または皮膜が形成されていることを意味する。しかし、膜厚：カプセル直径の比率が、約1：5000～約1：5、好ましくは約1：1000～約1：10、特に約1：500～約1：100である活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴が、通常は得られる。ここで、このように製造された活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴は、約50～約50,000nm、好ましくは約100～約5000nm、特に約100～約1000nmの平均粒径を有するのが普通である。

【0057】

即ち、本発明の方法は、界面重合が完結したときに、超薄膜のポリマーカプセル、ペレットまたは小滴内に埋封される活性成分の系内封入または系内収納に適している。

【0058】

本発明に従って製造されたカプセル、ペレットまたは小滴のさらに別の利点は、これらが、封入または収納される活性成分に対して大きな充填能力を有することである。

さらに、製造および反応パラメーター（モノマーの種類、官能価および量；モノマーの種類、官能価および量；活性成分の種類および量；重合開始剤の種類および量；他の反応パラメーター下での反応時間、特に照射時間、波長および強度；油相の種類および濃度；水相の種類および濃度；分散液中の粒径の変化など）の選択により、製造されるポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の特性を、目的を合わせて制御（即ち調整制御）することができる。製造パラメーターの選択により、微カプセル、微ペレットまたは微小滴を、各用途に対して処方および最適化することができる。

【0059】

本発明の方法を用いて、反応時間の大きな短縮を伴って、活性成分を含む微カプセル、微ペレットまたは微小滴を製造することができる。このため、本発明の方法は、特に化粧品およびボディケア、医薬、接着剤用途および／または洗剤および洗浄剤の分野の非常に多数の製品のための、広範な用途を有する有効なデリバリーシステムを選択的に製造する新規かつ簡易な方法である。

【0060】

本発明の方法によって製造した生成物は、封入、輸送または投与ビヒクルとして、即ち極めて広範な用途（例えば、化粧品およびボディケアの分野、医薬分野、接着剤用途および／または洗剤および洗浄剤工業用）のためのデリバリーシステムまたはキャリアシステムとして特に適している。

【0061】

本発明の方法によって製造したデリバリーシステムは、収納または封入された活性成分の制御放出を可能にし、これは、活性成分を所望の使用部位において最大の効果を伴って使用しうることを意味する。

【0062】

ある種の環境下においては、ある種の蓄積作用を利用することができる（例えば、医薬用途に対して）。このようにして、活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴は、放出速度論を制御する効率的な方法を与える（この速度論は、前記した製造および反応パラメーターの選択により変化させることができる）。従って、本発明は、活性成分の制御放出のための方法をも提供する。

【0063】

10

20

30

40

50

前記したように、ポリマーマトリックス中に収納された少なくとも1つの活性成分を含んでなる、本発明の活性成分を含むポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の皮膜には、少なくとも1つの界面活性モノマーおよび所望により少なくとも1つのモノマーのフリーラジカル界面重合によって得られるポリマーが含まれる。このようにして形成されたポリマーカプセル網目構造は、少なくとも4週間にわたり安定である。

【0064】

本発明のポリマーカプセル、ペレットまたは小滴中の活性成分の含有量は、ポリマーカプセル、ペレットまたは小滴の総重量を基準に、約1～約99重量%、特に約10～約80重量%、好ましくは約50～約80重量%である。

【0065】

前記したように、活性成分は、有機担体相としての油相中に溶解した形態で存在することができる。即ち、活性成分を油相と一緒に封入することができる。本発明の特定の態様によれば、即ち、封入または収納される活性成分がそれ自体で油相である場合には、活性成分を、それ自体で、即ち希釈剤を用いることなくまたは純粋物質として、封入または収納することができる。しかし、封入または収納される活性成分それ自体が油相である場合、活性成分を別の油相に溶解し、活性成分を油相と一緒に溶解した形態で封入することもできる。

10

【0066】

本発明のさらに別の態様および変形は、本発明の範囲から逸脱することなく、本明細書の開示から当業者には明らかである。

20

【0067】

(実施例)

次に、実施例を挙げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明は、これら実施例に限定されるものではない。

以下の表1に挙げたモノマーは、界面において超薄膜を形成する試験において、成功を収めたものである。

【表1】

試料	界面活性モノマー	商標名
1	トリメチロールプロパントリアクリレート	Photomer(登録商標)4006*
2	トリメチロールプロパンエトキシレート リアクリレート	Photomer(登録商標)4149*
3	トリメチロールプロパンプロポキシレート リアクリレート	Photomer(登録商標)4072*
4	脂肪族ウレタンジアクリレート	Photomer(登録商標)6010*
5	脂肪族ウレタントリアクリレート	Photomer(登録商標)6008*
6	ジメルジオールジメタクリレート	
7	ドデカンジオール・1,1 2-ジメタクリレ ート	
8	ラウリルアシルスルホスクシネート	TREM-LF-40(登録商標)**
9	ドデシル-15EO アクリレート	Blemmer ALE800(登録商標)***
10	ジアリルアンモニウムドデシルスルホネ ート	

10

20

* : Photomer(登録商標)シリーズの製品は、Cognis GmbH Deutschland から市販。

** : TREM-LF-40(登録商標)は、Cognis Corp., USA から市販。

*** : Blemmer ALE800(登録商標)は、日本油脂から市販。

30

【0068】

実施例 1 : 開始剤系を用いない反応

開始剤系を用いない種々の反応の例として、有機相としてドデカンを用い、種々のモノマーを用いた実験の条件を以下に示す。

この実験シリーズにおける有機相：水の混合比は、それぞれの場合に 1 : 5 であった。全ての実験を室温で行った。他の有機相における実験のために、同じ濃度を用いた。

初めに、モノマー含有有機相および水を、Ultra-Turrax (登録商標) を用いて処理して、安定なエマルジョンを製造し、次いで、これを本発明の方法に従って重合した。

40

【表 2】

実験	モノマー	油相	モノマー 濃度 (mモル/L)	紫外線強度 (mW/m ²)	備考
1	Photomer 4006	ドデカン	1 0	5	カプセル 網目構造 4 週間後安定
2	Photomer 4072	ドデカン	1 5	8	カプセル 網目構造 4 週間後安定
3	Photomer 6010	ドデカン	1 5	8	カプセル 網目構造 4 週間後安定
4	Photomer 6008	ドデカン	1 0	8	カプセル 網目構造 4 週間後安定

10

20

【 0 0 6 9 】

実施例 2：重合開始剤を用いる反応

ドデカン有機相中の開始剤として 2，2-ジメトキシ-2-フェニルアセトフェノンを用いる一連の反応の条件を以下の表に示す。これらの反応では、モノマー濃度（1 0 mモル/L）および紫外線強度を一定に維持し、照射時間を変化させた。開始剤は、このような実験条件下、濃度範囲 0. 2 ～ 0. 4 mモル/L で用いた。

30

【表 3】

実験	モノマー	開始剤濃度 (mモル/L)	照射時間 (分)
1	Photomer 4006	0. 2	1 5
2	Photomer 4006	0. 3	1 0
3	Photomer 4149	0. 2	1 2
4	Photomer 4149	0. 2 5	1 0
5	Photomer 4149	0. 3	9
6	Photomer 4072	0. 4	1 0

40

【 0 0 7 0 】

50

実施例 3 A：Eumulgin B1 およびアゾビスイソブチロニトリル（AIBN）から出発した界面活性重合開始剤の製造

0.2モルのEumulgin B1、0.1モルのアゾビスイソブチロニトリル（AIBN）および650gのトルエンを、1L容の攪拌容器中で混合し、低温槽中で2℃に冷却した。次いで、この溶液を、攪拌しながら塩化水素ガスで飽和した。次に、混合物を一夜0℃で攪拌した。混合物を、氷／水混合物に注ぎ、トルエン相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥した。最後に、溶媒を、ロータリーエバポレータで蒸発乾固させた。最終の開始剤を、窒素雰囲気下に冷蔵庫中に貯蔵した。

【0071】

実施例 3 B：Eumulgin B2 およびアゾビスイソブチロニトリル（AIBN）から出発した界面活性重合開始剤の製造

Eumulgin B1の代わりに0.2モルのEumulgin B2を用いたことを除き、実施例 3 Aと同様の操作を行った。

【0072】

実施例 4：界面活性重合開始剤を用いる反応

本発明の方法に従って界面活性開始剤（イニサーフ）を用いて界面重合によりカプセルを製造する例として、界面活性モノマーBlemmer ALE800と、スターターEumulgin B1およびAIBNとの、または、スターターEumulgin B2およびAIBNとの反応を、ドデカン中に溶解したオレンジ油の存在下に行った。

紫外線照射による重合によって、粒状塊としてカプセルが得られ、これから、有機活性成分相（ドデカン中のオレンジ油）を、再び滴定によって遊離させた。

以下の表に、2つの上記イニサーフを用いた反応からのデータを示す。用いたモノマーは、常にBlemmer ALE800であった。

【表 4】

実験	イニサーフ	開始剤濃度 (mモル/L)	照射時間 (分)
1	Eumulgin B1+AIBN	0.1	15
2	Eumulgin B1+AIBN	0.15	13
3	Eumulgin B1+AIBN	0.2	12
4	Eumulgin B2+AIBN	0.1	10
5	Eumulgin B2+AIBN	0.15	9
6	Eumulgin B2+AIBN	0.2	7

【0073】

実施例 5：界面活性重合開始剤を用いる反応

前記実施例と同様の一連の実験を、モノマー トリエチレングリコールジメタクリレートを追加して行った。これにより、剪断に対して増加した安定性を示す同じ種類のカプセルが得られた。

【国際公開パンフレット】

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
10. Januar 2002 (10.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/02222 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: **B01J 13/16**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07157

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Juni 2001 (23.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 31 132.6 30. Juni 2000 (30.06.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF
AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, 40589 Düsseldorf
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/A Anmelder (nur für US): DREJA, Michael

[DE/DE]; Weyertal 106, 50931 Köln (DE). VON RYBIN-
SKI, Wolfgang [DE/DE]; Leinenweberweg 12, 40593
Düsseldorf (DE). HOF, Matthias [DE/DE]; Bregenzer
Strasse 32, 47249 Duisburg (DE). LEONHARD, Her-
bert [DE/DE]; Im Johannisstal 109, 46240 Bottrop (DE).
REHAGE, Heinz [DE/DE]; Ostpreussenstrasse 76, 45259
Essen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, BG, BR, BY, CA,
CN, CZ, DZ, HU, ID, IL, IN, JP, KR, MX, NO, NZ, PL,
RO, RU, SG, SI, SK, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING CAPSULES CONTAINING AN ACTIVE INGREDIENT AND HAVING AN ULTRA-
THIN COATING

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG AKTIVSTOFFHALTIGER KAPSELN MIT ULTRADÜNNER WAND-
SCHICHT

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing polymer capsules, pellets or droplets containing an active ingredient
and an active principle, and having an ultra-thin coating, whereby an active ingredient or active principle in a dispersion with an
aqueous and organic phase is encapsulated in situ by means of heat, plasma, or radiation-induced radical interfacial polymerisation.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Herstellung aktiv- oder wirkstoffhaltiger Polymerkapseln, -kugeln oder
-tröpfchen mit ultradünner Wandschicht beschrieben, bei dem der in einer Dispersion mit wässriger und organischer Phase be-
findliche Aktiv- oder Wirkstoff durch wärme-, plasma- oder strahlungsinduzierte radikalische Grenzflächenpolymerisation in situ
verkapselt wird.

WO 02/02222 A1

WO 02/02222

PCT/EP01/07157

Verfahren zur Herstellung aktivstoffhaltiger Kapseln mit ultradünner Wandschicht

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung aktiv- oder wirkstoffhaltiger, diffusionsdichter Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner Wandschicht durch Grenzflächenpolymerisation sowie die Verwendung der auf diese Weise hergestellten Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen als Delivery-Systeme für Aktiv- oder Wirkstoffe, insbesondere zum Einsatz in Kosmetikprodukten, pharmazeutischen Zusammensetzungen, Klebstoffen, Wasch- und Reinigungsmitteln und dergleichen.

Aktivstoffe oder Wirksubstanzen wie Duftstoffe, etherische Öle, Parfümöle und Pflegeöle, Farbstoffe oder pharmazeutisch aktive Wirkstoffe, die in kosmetischen und/oder pharmazeutischen Produkten oder in Wasch- und Reinigungsmitteln eingesetzt werden, verlieren häufig schon bei der Lagerung oder aber direkt bei der Anwendung ihre Aktivität. Manche dieser Stoffe können auch eine zur Verwendung nicht ausreichende Stabilität besitzen oder störende Wechselwirkungen mit anderen Produktbestandteilen verursachen.

Daher ist es von Interesse, solche Substanzen kontrolliert und am gewünschten Einsatzort mit maximaler Wirkung einzusetzen.

Aus diesem Grunde werden Aktiv- oder Wirksubstanzen wie Duftstoffe, Pflegeöle und antibakterielle Wirkstoffe den Produkten in räumlich abgegrenzter, geschützter Form zugesetzt. Häufig werden empfindliche Substanzen in Kapseln verschiedener Größen eingeschlossen, auf geeigneten Trägermaterialien adsorbiert oder chemisch modifiziert. Die Freisetzung kann dann mit Hilfe eines geeigneten Mechanismus aktiviert werden, beispielsweise mechanisch durch Scherung, oder diffusiv direkt aus dem Matrixmaterial erfolgen.

Daher werden Systeme gesucht, die sich als Verkapselungs-, Transport- oder Darreichungsvehikel - oft auch als "Delivery-Systeme" oder "Carrier-Systeme" bezeichnet - eignen.

Es existieren bereits zahlreiche kommerzielle Delivery-Systeme, die auf porösen Polymerpartikeln oder Liposomen basieren (z. B. Mikrosponges® von der Firma Advanced Polymer Systems oder aber Nanotopes® von der Firma Ciba-Geigy, siehe hierzu B. Herzog, K. Sommer, W. Baschong, J. Röding
5 "Nanotopes™: A Surfactant Resistant Carrier System" in SÖFW-Journal, 124. Jahrgang 10/98, Seiten 614 bis 623).

Der Nachteil dieser herkömmlichen, aus dem Stand der Technik bekannten Delivery-Systeme besteht darin, daß sie nur ein geringes Beladungspotential
10 aufweisen, die Partikelgröße der Polymerkugeln meist im Bereich von einigen Mikrometern bis einigen 100 µm liegt und eine Verkapselung der Wirksubstanzen in der Regel nicht in situ erfolgen kann. Die Modifizierung der Kapseloberflächen ist nicht möglich bzw. sehr aufwendig. Liposome besitzen außerdem eine für viele Anwendungen ungenügende Stabilität.

15 Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von polymeren Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen mit ultradünnen Wandschichten bereitzustellen, die sich als Träger für Aktiv- und Wirkstoffe verschiedenster Art eignen.

20 Insbesondere sollen durch ein solches Verfahren Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen hergestellt werden können, die als Delivery-Systeme für die genannten Aktiv- und Wirkstoffe verwendet werden können und somit eine kontrollierte Freisetzung dieser Aktiv- und Wirkstoffe am gewünschten Ort gewährleisten.

25 Die ultradünnen Wandschichten der hergestellten Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen sollen möglichst diffusionsdicht gegenüber dem eingeschlossenen Aktiv- oder Wirkstoff sein. Des weiteren soll durch die Verkapselung eine Koagulation, Agglomeration oder unkontrollierte Diffusion der eingeschlossenen Aktiv- oder Wirkstoffe verhindert und gleichzeitig deren kontrollierte Freisetzung ermöglicht werden.

30 Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen sollen weiterhin ein möglichst großes Beladungspotential aufweisen.

Weiterhin soll das Verfahren durch die Wahl der Herstellungsparameter, insbesondere der verwendeten Ausgangsstoffe (Edukte) und der Reaktionsbedingungen, eine gezielte Steuerung ("Maßschneidern") der Eigenschaften der erzeugten polymeren Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen ermöglichen.

- 5 Gelöst wird das der vorliegenden Erfindung zugrundeliegende Problem durch ein Verfahren zur Herstellung aktiv- oder wirkstoffhaltiger Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner Wandschicht, bei dem
- 10 (a) zunächst eine Dispersion hergestellt wird, die mindestens einen zu verkapselnden oder einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoff enthält und ausgehend von der durch radikalische Grenzflächenpolymerisation Polymerisate gebildet werden können;
- 15 (b) anschließend eine wärmeinduzierte, plasmainduzierte oder strahlungsinduzierte (z. B. durch Licht wie Laserlicht, durch Röntgenstrahlung, durch γ -Strahlung etc.) radikalische Grenzflächenpolymerisation in der in Verfahrensschritt (a) erhaltenen Dispersion durchgeführt wird, so daß auf diese Weise eine in-situ-Verkapselung oder ein in-situ-Einschluß des mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoffs in den durch Grenzflächenpolymerisation erzeugten Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen erfolgt; und
- 20 (c) schließlich die auf diese Weise erhaltenen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen gegebenenfalls abgetrennt werden können.
- 25 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist insbesondere ein Verfahren zur Herstellung aktiv- oder wirkstoffhaltiger Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner Wandschicht, das durch die folgenden Verfahrensschritte gekennzeichnet ist:
- 30 (a) Bereitstellung einer Dispersion, die
- mindestens ein grenzflächenaktives (tensidisches, amphiphiles) Monomer,
 - mindestens einen zu verkapselnden oder einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoff,
 - gegebenenfalls mindestens einen Polymerisationsinitiator (Polymerisationsstarter),
- 35

- gegebenenfalls mindestens ein Comonomer,
 - gegebenenfalls mindestens einen Polymerisationsbeschleuniger,
 - wäßrige Phase und
 - Ölphase (organische Phase)
- 5 enthält;
- (b) Durchführung einer wärme-, plasma- oder strahlungsinduzierten radikalischen Grenzflächenpolymerisation des mindestens einen tensidischen (amphiphilen, grenzflächenaktiven) Monomers in Gegenwart des mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoffs und gegebenenfalls des mindestens
- 10 einen Polymerisationsinitiators (Polymerisationsstarters), gegebenenfalls des mindestens einen Comonomers und gegebenenfalls des mindestens einen Polymerisationsbeschleunigers an der Phasengrenzfläche zwischen Ölphase (organischer Phase) und wäßriger Phase, wobei auf diese Weise eine in-situ-Verkapselung oder ein in-situ-Einschluß des mindestens
- 15 einen Aktiv- oder Wirkstoffs bewirkt wird;
- (c) gegebenenfalls Abtrennung der auf diese Weise erhaltenen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen aus dem Reaktionsgemisch.
- 20 Im Verfahrensschritt (a) wird zunächst eine Dispersion, vorzugsweise Emulsion, hergestellt, die mindestens ein grenzflächenaktives Monomer (in der vorliegenden Beschreibung synonym auch als "tensidisches Monomer" oder "amphiphiles Monomer" bezeichnet), mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoff
- 25 (in der vorliegenden Beschreibung synonym auch als "Aktiv- oder Wirksubstanz" bezeichnet), gegebenenfalls mindestens einen Polymerisationsinitiator (in der vorliegenden Beschreibung synonym auch als "Polymerisationsstarter" bezeichnet), gegebenenfalls mindestens ein Comonomer und gegebenenfalls mindestens einen Polymerisationsbeschleuniger enthält, wobei die Dispersion eine wäßrige Phase und ein Ölphase umfaßt.
- 30 Hierbei kann es sich entweder um eine Öl-in-Wasser-Dispersion bzw. Öl-in-Wasser-Emulsion oder aber um eine Wasser-in-Öl-Dispersion bzw. Wasser-in-Öl-Emulsion handeln.
- 35 Das Herstellen einer solchen Dispersion ist dem Fachmann geläufig. Üblicherweise wird bei der Herstellung der Dispersion so vorgegangen, daß zunächst

der zu verkapselnde bzw. einzuschließende Aktiv- oder Wirkstoff in der Ölphase oder in der Wasserphase vorgelöst wird und anschließend die übrigen zuvor genannten Dispersionsbestandteile hinzugegeben werden. Gleichermäßen ist es möglich, zusammen mit dem Aktiv- oder Wirkstoff auch einen oder mehrere der übrigen Bestandteile (z. B. auch das grenzflächenaktive Monomer) in der Ölphase oder in der Wasserphase vorzulösen und dann die wäßrige Phase oder die Ölphase zuzugeben.

Nach Vereinigung aller Komponenten wird aus dem Ausgangsgemisch mit üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden oder Hilfsmitteln die Dispersion hergestellt. Hierzu können beispielsweise geeignete Dispergiergeräte verwendet werden, wie z. B. Ultraschallgeräte oder andere bekannte Dispergiergeräte zum Emulgieren, Suspendieren und Homogenisieren fließfähiger Medien (so z. B. ein Ultra-Turrax® von der Firma IKA-Maschinenbau). Die Vorgehensweise zur Herstellung der Dispersion ist nicht kritisch und ist dem Fachmann geläufig.

Gleichermäßen besteht die Möglichkeit, die Dispersion in einem kontinuierlichen Prozeß herzustellen. Dies ist besonders dann vorteilhaft, wenn der sich anschließende Verfahrensschritt (b) der Grenzflächenpolymerisation ebenfalls kontinuierlich betrieben wird. Eine solche Vorgehensweise ist dem Fachmann ebenfalls geläufig.

Die Dispergierzeit kann in weiten Grenzen variieren. Im allgemeinen beträgt sie etwa 0,5 bis etwa 3 min.

Durch die Art der Herstellung der Dispersion (Dispergierzeit, Art und Menge der zugeführten Energie wie Ultraschall etc.) kann - neben anderen variablen Parametern, wie im folgenden noch näher beschrieben - die mittlere Teilchengröße in der Dispersion und damit auch - die mittlere Teilchengröße des Endprodukts gesteuert werden.

Gegebenenfalls können der Dispersion noch weitere, übliche Zusatzstoffe oder Additive zugesetzt werden, deren Auswahl im Ermessen des Fachmanns liegt, so z. B. Tenside, Emulgatoren, Konsistenzgeber, Verdickungsmittel, Gelbildner, Stabilisatoren, Quellmittel etc.

Für die Dispersion verwendbare, erfindungsgemäß geeignete Ölphasen (organische Phasen) sind solche organischen Stoffe und Substanzen, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind und den Reaktionsablauf nicht beinträchtigen.

Beispiele für erfindungsgemäß geeignete Ölphasen sind höherwertige, lineare oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte, aliphatische, alicyclische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere solche mit mehr als 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise solche mit mehr als 10 Kohlenstoffatomen, oder Mischungen solcher Kohlenwasserstoffe. Beispiele für solche Kohlenwasserstoffe sind aliphatische C₁₀-C₂₂-Kohlenwasserstoffe wie Dekan, Undekan, Dodekan, Tridekan, Tetradekan, Pentadekan, Hexadekan, Heptadekan, Octadekan, Nonadekan und Eikosan. Erfindungsgemäß ebenfalls geeignet sind die Kohlenwasserstoffe Tricyclodekan und Dekalin. Des weiteren können als erfindungsgemäß geeignete Kohlenwasserstoffe beispielsweise auch Squalan und Squalen eingesetzt werden.

Als Ölphase kommen erfindungsgemäß beispielsweise auch Guerbetalkohole auf Basis von Fettalkoholen mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, wie z.B. Myristylmyristat, Myristylpalmitat, Myristylstearat, Myristylisostearat, Myristyloleat, Myristylbehenat, Myristylrucat, Cetylmyristat, Cetylpalmitat, Cetylstearat, Cetylisostearat, Cetyloleat, Cetylbehenat, Cetylrucut, Stearylmyristat, Stearylpalmitat, Stearylstearat, Stearylisostearat, Stearyloleat, Stearylbehenat, Stearylrucut, Isostearylmyristat, Isostearylpalmitat, Isostearylstearat, Isostearylisostearat, Isostearyloleat, Isostearylbehenat, Isostearyloleat, Oleylmyristat, Oleylpalmitat, Oleylstearat, Oleylisostearat, Olelyloleat, Oleylbehenat, Oleylerucut, Behenylmyristat, Behenylpalmitat, Behenylstearat, Behenylisostearat, Behenyleoleat, Behenylbehenat, Behenylrucut, Erucylmyristat, Erucylpalmitat, Erucylstearat, Erucylisostearat, Erucyleoleat, Erucylbehenat und Erucylrucut in Betracht. Daneben eignen sich Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von Hydroxycarbonsäuren mit linearen oder verzweigten C₆-C₂₂-Fettalkoholen, insbesondere Dioctylmalate, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen

- Alkoholen (wie z.B. Propylenglycol, Dimerdiol oder Trimertriol) und/oder Guerbetalkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglyceridmischungen auf Basis von C₆-C₁₈-Fettsäuren, Ester von C₆-C₂₂-Fettalkoholen und/oder Guerbetalkoholen mit aromatischen Carbonsäuren, insbesondere Benzoesäure, Ester von C₂-C₁₂-Dicarbonsäuren mit linearen oder verzweigten Alkoholen mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Polyolen mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen und 2 bis 6 Hydroxylgruppen, pflanzliche Öle, verzweigte primäre Alkohole, substituierte Cyclohexane, lineare und verzweigte C₆-C₂₂-Fettalkoholcarbonate, Guerbetcarbonate, Ester der Benzoesäure mit linearen und/oder verzweigten C₆-C₂₂-Alkoholen, lineare oder verzweigte, symmetrische oder unsymmetrische Dialkylether mit 6 bis 22 Kohlenstoffatomen pro Alkylgruppe, Ringöffnungsprodukte von epoxidierten Fettsäureestern mit Polyolen und/oder Siliconöle.
- Die Ölphase dient im allgemeinen als organische Trägerphase für die zu verkapselnden bzw. einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoffe. Gegebenenfalls kann auch die Wasserphase als Trägerphase für die Aktiv- oder Wirkstoffe dienen, und zwar im Falle von Aktiv- und Wirkstoffen, welche nicht in der organischen Trägerphase löslich sind.
- Gemäß einer besonderen Ausführungsform, wenn der zu verkapselnde bzw. einzuschließende Aktiv- oder Wirkstoff selbst eine Ölphase darstellt, d. h. es sich bei dem zu verkapselnden bzw. einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoff um einen organischen Ölkörper handelt, kann die Dispersion auch ohne zusätzliche Ölphase hergestellt werden. Aber auch in einem solchen Fall ist es durchaus möglich, neben dem in Form eines Ölkörpers vorliegenden, zu verkapselnden bzw. einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoff eine zusätzliche Ölphase zur Herstellung der Dispersion zu verwenden, die als organische Trägerphase für den Aktiv- oder Wirkstoff dient.
- Als wäßrige Phase dient herkömmliches (Leitungs-)Wasser oder aber auch deionisiertes Wasser. Bevorzugt ist deionisiertes Wasser. Zur Steuerung und Einstellung der Dichte der wäßrigen Phase können der wäßrigen Phase gezielt Zusatzstoffe oder Additive zugesetzt werden, so z. B. Salze.

Der Herstellung der Dispersion in Verfahrensschritt (a) schließt sich der Verfahrensschritt (b) an. Im Verfahrensschritt (b) wird das grenzflächenaktive Monomer in Gegenwart des zu verkapselnden oder einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoffs und gegebenenfalls in Gegenwart des Polymerisationsinitiators und gegebenenfalls in Gegenwart des Comonomers und gegebenenfalls in Gegenwart des Polymerisationsbeschleunigers einer radikalischen Grenzflächenpolymerisation an der Grenzfläche zwischen Ölphase und wäßriger Phase unterzogen. Die Grenzflächenpolymerisation erfolgt in der Regel wärme-, plasma- oder strahlungsinduziert, vorzugsweise lichtinduziert, insbesondere unter UV-Bestrahlung.

Wie zuvor erwähnt, kann die Grenzflächenpolymerisation gemäß Verfahrensschritt (b) entweder diskontinuierlich (z. B. als Batch-Verfahren) oder aber kontinuierlich durchgeführt werden.

Die Methode der Grenzflächenpolymerisation an sich ist bekannt und wird bereits seit langem angewandt. Es kann beispielsweise verwiesen werden auf den Übersichtsartikel von B. Tieke "*Polymerization at Interfaces*" in Polym. Organ. Media 1992, Seiten 105 bis 181, herausgegeben von C. M. Paleos Publisher: Gordon and Breach, Philadelphia, dessen gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist. Des weiteren wird auf die in diesem Übersichtsartikel referierte Literatur verwiesen. Allgemein läßt sich die Grenzflächenpolymerisation als eine Polymerisation definieren, die in den Grenzflächen zweier miteinander nicht mischbarer Flüssigkeiten stattfindet.

Durch die radikalische Grenzflächenpolymerisation im Verfahrensschritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine in-situ-Verkapselung bzw. ein in-situ-Einschluß des Aktiv- oder Wirkstoffs erzielt, so daß nach Beendigung der Polymerisationsreaktion aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner Wandschicht entstehen, die den Aktiv- oder Wirkstoff in einer Polymermatrix einschließen und enthalten.

Wie zuvor erwähnt, verläuft die Polymerisation in Schritt (b) wärme-, plasma- und/oder strahlungsinduziert, insbesondere lichtinduziert. Wenn die Grenzflächenpolymerisation lichtinduziert erfolgt, können die Bestrahlungsdauern und die Bestrahlungsintensitäten in einem weiten Bereich variieren. Im allge-

meinen arbeitet man in diesem Fall mit Bestrahlungsdauern von etwa 5 bis etwa 60 min. Die Bestrahlungsintensitäten betragen etwa 5 bis etwa 30 mW/m².

- 5 Es hat sich gezeigt, daß die lichtinduzierte radikalische Polymerisation besonders geeignet ist, um an der Grenzfläche zwischen Öl und Wasser entsprechende Monomere zu vernetzen. Zur Initiierung der Reaktion kann beispielsweise eine Quecksilber-Niederdruckdampflampe (z. B. vom Typ OS-
10 RAM HNS 10 W/U ORF) verwendet werden. Solche Lampen zeichnen sich im allgemeinen durch eine hohe Photonausbeute, ein sehr genaues Emissionsspektrum bei einer Wellenlänge $\lambda \approx 254$ nm und eine sehr geringe Wärmeabstrahlung aus. Im allgemeinen arbeitet man bei Bestrahlungsmaxima von etwa 254 nm.
- 15 Wie bereits oben ausgeführt, ist auch die plasmainduzierte Grenzflächenpolymerisation erfindungsgemäß geeignet. Dazu kann z. B. ein Niedertemperaturplasma aus einem Mikrowellenreaktor oder aber ein Glühentladungsplasma verwendet werden. Für die Plasmainduktion kann z. B. ein HF-Generator mit
20 3,5 MHz verwendet werden. Bei dem Plasma kann es sich um ein Argon-Plasma handeln, welches beispielsweise bei 400 bis 1000 hPa gezündet wird, wobei die Temperatur in der Reaktionszone 10000 K beträgt. Geeignet ist beispielsweise eine N₂-Mischkammer mit Quenchröhre. Für weitere Einzelheiten zur Plasmainduktion kann verwiesen werden auf F. Sigenegar et al. in *Plasma Chem. Plasma Process.* 18 (1998), 153 sowie auf M. Guo und A.
25 Ohl in *J. Phys. D. Appl. Phys.* 31 (1998), 2018, deren Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

- Die Reaktionstemperatur für die Grenzflächenpolymerisation kann in weiten Grenzen variieren. Im allgemeinen liegt sie zwischen etwa 10 °C und etwa 100
30 °C, vorzugsweise zwischen etwa 20 °C und etwa 50 °C.

- Die Monomerkonzentration in der Ausgangsmischung kann in weiten Grenzen variieren. Im allgemeinen beträgt die Monomerkonzentration in der Ausgangsmischung etwa 5 bis 60 mmol/l, vorzugsweise etwa 5 mmol/l bis etwa
35 30 mmol/l, bezogen auf die Ausgangsmischung.

Erfindungsgemäß geeignete grenzflächenaktive (tensidische, amphiphile) Monomere sind insbesondere ausgewählt aus der Gruppe von grenzflächenaktiven (tensidischen, amphiphilen) (Meth-)Acrylaten, Succinaten und Sulfonaten sowie deren Derivaten.

Als Beispiele für erfindungsgemäß geeignete grenzflächenaktive Acrylate, Succinate und Sulfonate sowie deren Derivate lassen sich die folgenden Verbindungen nennen: Trimethylolpropantriacyrat (z. B. Photomer® 4006, vertrieben von der Firma Cognis GmbH Deutschland), Trimethylolpropanethoxylatriacyrat (z. B. Photomer® 4149, vertrieben von der Firma Cognis GmbH Deutschland), Trimethylolpropanpropoxylatriacyrat (z. B. Photomer® 4072, vertrieben von der Firma Cognis GmbH Deutschland), aliphatische Urethandiacyrate (z. B. Photomer® 6010, vertrieben von der Firma Cognis GmbH Deutschland), aliphatische Urethantriacyrate (z. B. Photomer® 6008, vertrieben von der Firma Cognis GmbH Deutschland), Dimerdioldimethacrylat, Dodekandiol-1,12-dimethacrylat, Laurylallylsulfosuccinat (z. B. TREM-LF-40®), Dodecyl-15 EO-acrylat (z. B. Blemmer ALE 800®), vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Dodecyl-15 EO-methacrylat (z. B. Blemmer PLE 800®), vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Octadecyl-15 EO-methacrylat (z. B. Blemmer PSE 800®), vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Octadecyl-15 EO-acrylat (z. B. Blemmer ASE 800®), vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Diallylammoniumdodecylsulfonat, Diallylsulfonium-2-hydroxydodecylchlorid, Diallylsulfonium-2-hydroxytetradecylchlorid, Diallylsulfonium-2-hydroxyhexadecylchlorid, Polyethylenglykolmonomethacrylat (z. B. Blemmer PE-Serie®, vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Polyethylenglykolmonoacrylat (z. B. Blemmer AE-Serie®, vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Polypropylenglykolmonomethacrylat (z. B. Blemmer PP-Serie®, vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Polypropylenglykolmonoacrylat (z. B. Blemmer AP-Serie®, vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Polyethylenglykolpolypropylenglykolmonomethacrylat (z. B. Blemmer PEP-Serie®, vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Polyethylenglykolpolypropylenglykolmonoacrylat (z. B. Blemmer AEP-Serie®, vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.) und deren Mischungen.

Weitere erfindungsgemäß geeignete grenzflächenaktive Monomere und ihre Synthese und Charakterisierung sind beispielsweise beschrieben bei P. Tundo, D. J. Kippenberger, N. J. Politi, P. Klahn und J. H. Fendler "Redox Active Functionally Polymerized Surfactant Vesicles. Syntheses and Characterization" in J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, Seiten 5352 bis 5358, dessen gesamter Inhalt hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

Auch die Konzentration des oder der zu verkapselnden bzw. einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoffe in der Ausgangsmischung kann in weiten Bereichen variieren, und zwar in Abhängigkeit von der Aktivität der jeweiligen Aktiv- oder Wirkstoffe. Üblicherweise beträgt sie etwa 0,001 bis etwa 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 bis 40 Gew.-%, insbesondere etwa 25 bis etwa 40 Gew.-%, bezogen auf die Ausgangsmischung.

Der Aktiv- oder Wirkstoff liegt im allgemeinen derart vor, daß er in der Ölphase als organischer Trägerphase gelöst ist; in diesem Fall wird der Aktiv- oder Wirkstoff zusammen mit der Ölphase eingeschlossen. Wenn der einzuschließende bzw. zu verkapselnde Aktiv- oder Wirkstoff selbst eine Ölphase ist, ist die Verwendung einer weiteren Ölphase nicht zwingend; in diesem Fall kann der Aktiv- oder Wirkstoff also entweder allein, d. h. in Masse oder Reinsubstanz, oder aber in einer in einer weiteren Ölphase gelösten Form verkapselt bzw. eingeschlossen werden.

Bei den erfindungsgemäß verwendeten Aktiv- oder Wirkstoffen kann es sich um Aktiv- oder Wirkstoffe beliebiger Art und Natur handeln. Jedoch sollten die verwendeten Aktiv- oder Wirkstoffe unter den Reaktionsbedingungen möglichst inert sein und den Reaktionsablauf nicht beeinträchtigen.

Nicht beschränkende Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Aktiv- oder Wirkstoffe sind die folgenden Substanzen und Substanzgemische: Duftstoffe; Öle wie etherische Öle, Parfümöle, Pflegeöle und Silikonöle; pharmazeutisch aktive Substanzen wie antibakterielle, antivirale oder fungizide Wirkstoffe; biogene Wirkstoffe; Antioxidantien; Vitamine und Vitaminkomplexe; Enzyme und enzymatische Systeme; kosmetisch aktive Substanzen wie beispielsweise Deodorantien (Desodorantien), Geruchsabsorber, Antitranspirantien, Haarpflege- und Haarfärbemittel, Antischuppenmittel, Hautpflegemittel oder andere für die Körperpflege einsetzbare Substanzen; UV-Lichtschutzfaktoren;

Selbstbräuner; Konservierungsmittel; Insektenrepellentien; wasch- und reinigungsaktive Substanzen; biogene Wirkstoffe; Farbstoffe; Oxidations- und Bleichmittel; entschäumungsaktive Substanzen; Amine; sowie Mischungen der zuvor aufgeführten Aktiv- und Wirkstoffe.

5 Durch die Grenzflächenpolymerisation in Schritt (b) lassen sich an der Phasengrenze zwischen Öl (organischer Phase) und Wasser, insbesondere induziert durch Wärme oder geeignete UV-Bestrahlung, ultradünne Schichten erzeugen, wobei sich zu Beginn der Polymerisation kolloidale Aggregate bilden, 10 die dann weiter vernetzen. Dieses Verhalten zeigte sich bei allen durchgeführten Reaktionen. Rheologische Untersuchungen haben gezeigt, daß man ein durchvernetztes System erhält, bei dem die elastischen Anteile gegenüber den viskosen Anteilen deutlich überwiegen. Außerdem konnten durch Amplitudentests hohe Grenzdeformationen bestimmt werden, welche ein fast 15 kautschukähnliches Verhalten widerspiegeln.

Die Verwendung von radikalischen Polymerisationsinitiatoren (Polymerisationsstartern) bei der Durchführung von Verfahrensschritt (b) ist nicht zwingend, d. h. die Herstellung der erfindungsgemäßen Produkte kann mit oder 20 ohne Verwendung eines Polymerisationsinitiators erfolgen. Jedoch lassen sich durch die Verwendung eines Polymerisationsinitiators die Reaktionszeiten zum Teil drastisch verkürzen, was insbesondere für die Vernetzung empfindlicher Aktiv- oder Wirkstoffe an der Phasengrenzfläche besonders vorteilhaft ist.

25 Wenn zur Durchführung der Grenzflächenpolymerisation ein Polymerisationsinitiator (Polymerisationsstarter) verwendet wird, kann die Konzentration des Polymerisationsinitiators (Polymerisationsstarters) in der Ausgangsmischung in weiten Grenzen variieren. Im allgemeinen beträgt sie etwa 0,05 bis 30 etwa 0,5 mmol/l, vorzugsweise etwa 0,05 bis 0,2 mmol/l, bezogen auf das Ausgangsgemisch.

Als radikalische Polymerisationsinitiatoren eignen sich alle dem Fachmann für diesen Zweck geläufigen Verbindungen. Dabei können sowohl Initiatoren 35 verwendet werden, die sich in der organischen Phase lösen, als auch Initiato-

ren, die sich in der wäßrigen Phase lösen, aber auch Initiatoren, die sich an der Phasengrenzfläche befinden und somit grenzflächenaktiv sind.

5 Beispiele für in der organischen Phase lösliche Radikalstarter sind Azobisisobutyronitril (AIBN), 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon und Benzoinmethylether. Durch die Verwendung dieser Initiatoren lassen sich drastisch verkürzte Reaktionszeiten bei der Vernetzung an der Phasengrenzfläche erzielen. Die Verwendung dieser Initiatoren bietet somit die Möglichkeit, gezielt an der Grenzfläche eine Polymerisation zu starten.

10 Beispiele für in wäßriger Phase lösliche Radikalstarter sind Persulfatsalze (z. B. Natriumpersulfat) oder Übergangsmetallsulfate (z. B. Cer(IV)-sulfat). Initiatoren in wäßriger Phase, wie z. B. in wäßriger Phase gelöste Persulfatsalze, können an der Phasengrenze organische Monomere "einfangen", die durch UV-Bestrahlung erzeugt werden, und damit ebenfalls die Polymerisation beschleunigen.

Eine weitere Möglichkeit, gezielt an der Grenzfläche eine Polymerisation zu starten, ist die Verwendung eines Initiatorsystems, das amphiphile (tensidische, grenzflächenaktive) Substanzen enthält, was den Vorteil mit sich bringt, daß die grenzflächenaktiven Initiatoren direkt an der Grenzfläche die radikalische Polymerisationsreaktion starten, beschleunigen und stabilisieren. Solche grenzflächenaktive Starter werden auch als sogenannte "Inisurfs" bezeichnet. Auch diese Startersysteme bewirken eine deutliche Verkürzung der Reaktions- bzw. Bestrahlungszeit, d. h. also eine Reaktionsbeschleunigung bei gleichem Vernetzungsgrad. Beispiele für solche Inisurfs bzw. grenzflächenaktive, amphiphile Radikalstarter sind Reaktionsprodukte, die aus AIBN und nichtionischen Emulgatoren (wie z. B. Eumulgin® B1 [Polyoxyethylen -12-Cetylstearylalkohol], Eumulgin® B2 [Polyoxyethylen -20- Cetylstearylalkohol] und Eumulgin® B3 [Polyoxyethylen -30- Cetylstearylalkohol] von der Firma Henkel) synthetisiert werden.

Wie zuvor beschrieben, kann die in Schritt (a) hergestellte Dispersion gegebenenfalls mindestens ein geeignetes Comonomer enthalten, das unter den Reaktionsbedingungen in Schritt (b) des erfindungsgemäßen Verfahrens zusammen mit dem Monomer polymerisiert und das Kapselnetzwerk, d. h. die Wandschichten, bildet. Vorzugsweise handelt es sich bei dem gegebenenfalls ver-

wendeten Comonomeren um ein grenzflächenaktives (amphiphiles, tensidisches) Comonomeres.

5 Wenn das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung eines solchen Comonomers durchgeführt wird, erhält man Kapseln, Tröpfchen oder Kügelchen gleicher Art, die eine erhöhte Stabilität gegen Scherung aufweisen. Mit anderen Worten bewirkt die Verwendung eines Comonomers eine zusätzliche Stabilität der erzeugten Kapseln, Tröpfchen oder Kügelchen und sorgt für einen hohen Vernetzungsgrad.

10 Wenn das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung eines Comonomers durchgeführt wird, beträgt die Comonomerkonzentration in der Ausgangsmischung etwa 5 bis etwa 40 mmol/l, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 20 mmol/l.

15 Erfindungsgemäß geeignete Comonomere sind insbesondere ausgewählt aus Acrylsäuren und -derivaten (z. B. Tetraethylenglykoldiacrylaten, Tetrapropylenglykoldiacrylaten und deren Mischungen); Methacrylsäuren und -derivaten (z. B. Ethylenglykoldimethacrylaten, Triethylenglykoldimethacrylaten, Tetrapropylenglykoldimethacrylaten und deren Mischungen); Diallylaminen; 20 sowie Diallylsulfiden.

Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare Comonomere sind die folgenden Verbindungen: Methacrylsäure, Acrylsäure, Diallylamin, Diallylsulfid, Triethylenglykoldimethacrylat, Tetrapropylenglykoldimethacrylat (z. B. Blemmer PDP 200[®], vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Ethylenglykoldimethacrylat (z. B. Blemmer PDE 50[®], vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.), Tetrapropylenglykoldiacrylat (z. B. Blemmer ADP 200[®], vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.) und Tetraethylenglykoldiacrylat (z. B. Blemmer ADE 200[®], vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats Co., Ltd.).

Weitere, erfindungsgemäß geeignete Comonomere sind beschrieben in dem Artikel von B. Boutevin et al. "Comparative de la réaction de polymérisation en solution de monomères tensioactifs méthacryliques" in Eur. Polym. J., Vol. 32, No. 7, Seiten 821 bis 825 (1996), dessen Offenbarung hiermit durch Bezugnahme eingeschlossen ist.

Dem Verfahrensschritt (b) kann sich gegebenenfalls im Verfahrensschritt (c) eine Abtrennung bzw. Isolierung der im Verfahrensschritt (b) erhaltenen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen anschließen. Die Abtrennung kann nach dem Fachmann üblichen Methoden erfolgen, bei denen keine allzu großen Scherkräfte auf die Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen ausgeübt werden, damit diese nicht beschädigt werden. Erfindungsgemäß geeignete Abtrennmethoden sind beispielsweise Gefriertrocknung (Lyophilisation) oder Sprühtrocknung unter schonenden Bedingungen.

Gleichermaßen ist es aber möglich, die in Verfahrensschritt (b) erhaltene Reaktionsmischung mit den erfindungsgemäßen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen direkt für die jeweilige Anwendung einzusetzen, gegebenenfalls nach Einengen bzw. Abziehen des oder der Dispersionsmittel(s).

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich somit zur Verkapselung bzw. zum Einschluß von Aktiv- oder Wirksubstanzen in Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner diffusionsdichter Wandschicht. Der Begriff "diffusionsdicht" in diesem Zusammenhang meint, daß die ultradünnen Wandschichten der hergestellten Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen gegenüber dem eingeschlossenen Aktiv- oder Wirkstoff diffusionsdicht sind und eine Freisetzung nur kontrolliert und gezielt über einen geeigneten Freisetzungsmechanismus erfolgt (z.B. durch gezieltes Einwirken von Scherkräften).

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht somit eine effiziente Herstellung aktiv- oder wirkstoffhaltiger polymerer Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen mit ultradünner Wandschicht, deren Inhalt (Aktiv- oder Wirkstoff) gezielt freigesetzt werden kann, insbesondere durch mechanische Zerstörung der polymeren Wandungen, z. B. durch Scherung.

Durch die Verkapselung bzw. den Einschluß wird ein Koagulation, Agglomeration und unkontrollierte Diffusion der eingeschlossenen Aktiv- oder Wirkstoffe verhindert und gleichzeitig deren kontrollierte Freisetzung (z. B. durch Scherung) ermöglicht.

- Damit können die auch nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen als Delivery-Systeme für die genannten Aktiv- oder Wirkstoffe verwendet werden und somit eine kontrollierte Freisetzung dieser Aktiv- oder Wirkstoffe am gewünschten Einsatzort gewährleisten. So eignen sich die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen insbesondere als Delivery-Systeme im Bereich der Kosmetik, der Pharmazie, der Klebstoffverarbeitung und/oder der Wasch- und Reinigungsmittel.
- Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich somit zur Herstellung von Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünnen Wandschichten, die als Trägermatrix für Aktiv- oder Wirkstoffe verschiedenster Art geeignet sind. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünnen Wandschichten herstellen.
- Der Begriff "ultradünn" in diesem Zusammenhang meint, daß sich im Idealfall monomolekulare Polymerschichten oder -filme bilden, die die zu verkapselnden bzw. einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoffe umgeben. In der Regel jedoch lassen sich aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit einem Wandschichtdicke/Kapseldurchmesser-Verhältnis von etwa 1 : 5000 bis etwa 1 : 5, vorzugsweise von etwa 1 : 1000 bis etwa 1 : 10, insbesondere von etwa 1 : 500 bis etwa 1 : 100, erhalten. Dabei weisen die auf diese Weise hergestellten aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen im allgemeinen mittlere Teilchendurchmesser von etwa 50 nm bis etwa 50.000 nm, vorzugsweise von etwa 100 nm bis etwa 5.000 nm, ganz besonders bevorzugt von etwa 100 nm bis 1.000 nm, auf.
- Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich somit zur in-situ-Verkapselung oder zum in-situ-Einschluß von Aktiv- oder Wirkstoffen, die nach abgeschlossener Grenzflächenpolymerisation in Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner Wandschicht eingebettet sind.
- Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäß hergestellten Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen liegt darin, daß sie ein großes Beladungspotential gegenüber dem einzuschließenden bzw. zu verkapselnden Aktiv- oder Wirkstoffen aufweisen.

- 5 Ferner kann durch die Wahl der Herstellungs- und Reaktionsparameter (Art, Funktionalität und Menge der Monomere; Art, Funktionalität und Menge der Comonomere; Art und Menge der Aktiv- oder Wirkstoffe; Art und Menge der Polymerisationsinitiatoren; Reaktionsdauer und andere Reaktionsparameter, insbesondere Bestrahlungsdauer, -wellenlänge und -intensität; Art und Konzentration der Ölphase; Art und Konzentration der wäßrigen Phase; Variation der Teilchengröße in der Dispersion etc.) eine gezielte Steuerung, gewissermaßen ein "Maßschneidern" der Eigenschaften der erzeugten polymeren Kapseln, Kügelchen oder Tröpfchen ermöglicht werden. Durch die Wahl der Herstellungsparameter läßt sich die Formulierung der Mikrokapseln, -kügelchen oder -tröpfchen für die jeweilige Anwendung konfektionieren und optimieren.
- 10
- 15 Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich aktiv- oder wirkstoffhaltige Mikrokapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit deutlich verkürzten Reaktionszeiten darstellen. Daher stellt das erfindungsgemäße Verfahren eine neue und einfache Möglichkeit dar, selektiv wirksame Delivery-Systeme mit breitem Anwendungsprofil für zahlreiche Produkte zu erzeugen, insbesondere für den Bereich der Kosmetik und Körperpflege, der Pharmazie, der Klebstoffverarbeitung und/oder der Wasch- und Reinigungsmittel.
- 20
- Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Produkte eignen sich insbesondere als Verkapselungs-, Transport- oder Darreichungsvehikel, d. h. als Delivery-Systeme oder Carrier-Systeme für verschiedenste Anwendungen (beispielsweise für den Bereich der Kosmetik und Körperpflege, für den Bereich der Pharmazie, für die Klebstoffverarbeitung und/oder zur Verwendung für die Wasch- und Reinigungsmittelindustrie).
- 25
- 30 Mit dem nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Delivery-Systeme gelingt die kontrollierte Freisetzung der eingeschlossenen bzw. verkapselten Aktiv- oder Wirkstoffe, so daß diese am gewünschten Einsatzort mit maximaler Wirkung eingesetzt werden können. Unter Umständen läßt sich hierbei eine gewisse Depotwirkung ausnutzen (z. B. für pharmazeutische Anwendungen). Auf diese Weise liefern die aktiv- oder wirkstoffhaltige Po-
- 35

lymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen eine effiziente Methode zur Kontrolle der Freisetzungskinetik, die durch die Wahl der verwendeten Herstell- und Reaktionsparameter variiert werden kann, wie zuvor beschrieben. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch eine Methode oder ein
5 Verfahren zur kontrollierten Freisetzung von Aktiv- oder Wirkstoffen.

Wie zuvor beschrieben, umfassen die Wandschichten der erfindungsgemäßen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen, die mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoff eingeschlossen in einer Polymermatrix
10 enthalten, ein Polymerisat, das durch radikalische Grenzflächenpolymerisation mindestens eines grenzflächenaktiven Monomers und gegebenenfalls mindestens eines Comonomers erhältlich ist. Das auf diese Weise gebildete polymere Kapselnetzwerk ist mindestens 4 Wochen lang stabil.

Der Aktiv- oder Wirkstoffgehalt in den erfindungsgemäßen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen beträgt etwa 1 bis etwa 99 Gew.-%, insbesondere etwa 10 bis etwa 80 Gew.-%, vorzugsweise etwa 50 bis etwa 80 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerkapseln, -kügelchen oder
20 -tröpfchen.

Wie zuvor beschrieben, kann dabei der Aktiv- oder Wirkstoff in der Ölphase als organischer Trägerphase gelöst vorliegen, d. h. gemeinsam mit der Ölphase verkapselt sein. Gemäß einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung - nämlich dann, wenn der einzuschließende bzw. zu verkapselnde
25 Aktiv- oder Wirkstoff selbst eine Ölphase darstellt - kann der Aktiv- oder Wirkstoff allein, d. h. in Masse oder Reinsubstanz, verkapselt bzw. eingeschlossen werden. Aber auch für den Fall, daß der einzuschließende bzw. zu verkapselnde Aktiv- oder Wirkstoff selbst eine Ölphase ist, besteht die Möglichkeit, den Aktiv- oder Wirkstoff in einer weiteren Ölphase zu lösen und ihn
30 in der gelösten Form gemeinsam mit der Ölphase zu verkapseln.

Weitere Ausgestaltungen und Variationen der vorliegenden Erfindung sind für den Fachmann beim Lesen der Beschreibung ohne weiteres erkennbar und realisierbar, ohne daß er dabei den Rahmen der vorliegenden Erfindung
35 verläßt.

Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulicht, die die Erfindung jedoch keinesfalls beschränken.

Ausführungsbeispiele

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Monomere wurden zur Erzeugung
 5 ultradünner Membranen an der Grenzfläche erfolgreich getestet.

Probe	Grenzflächenaktives Monomer	Handelsbezeichnung
1	Trimethylolpropantriacylat	Photomer® 4006 *
2	Trimethylolpropanethoxylatriacylat	Photomer® 4149 *
3	Trimethylolpropanpropoxylatriacylat	Photomer® 4072 *
4	Aliphatisches Urethandiacylat	Photomer® 6010 *
5	Aliphatisches Urethantriacylat	Photomer® 6008 *
6	Dimerdioldimethacrylat	
7	Dodekandiol-1,12-dimethacrylat	
8	Laurylallylsulfosuccinat	TREM-LF-40® **
9	Dodecyl-15 EO-acrylat	Blemmer ALE 800® ***
10	Diallylammoniumdodecylsulfonat	

10

* Die Produkte der Photomer®-Serie werden vertrieben von der Firma
 Cognis GmbH Deutschland.

** TREM-LF-40® wird vertrieben von der Firma Cognis Corp., USA.

15 ***Blemmer ALE 800® wird vertrieben von der Firma Nippon Oil & Fats
 Co., Ltd.

Beispiel 1: Umsetzung ohne Initiatorsystem

Als Beispiel für die verschiedenen Umsetzungen ohne ein Initiatorsystem sind hier die Bedingungen der Versuche mit einigen Monomeren mit Dodekan als
 5 organischer Phase aufgeführt.

Das Mischungsverhältnis der organischen Phase bei dieser Versuchsreihe mit Wasser betrug jeweils 1 : 5. Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Bei den Versuchen in anderen organischen Phasen wurde bei
 10 gleichen Konzentrationen gearbeitet.

Zuerst wurde aus Wasser und organischer Phase einschließlich des Monomers durch Behandlung mit einem Ultra-Turrax® eine stabile Emulsion erzeugt, die dann nach dem erfindungsgemäßen Verfahren polymerisiert wurde.
 15

Versuch	Monomer	Ölphase	Monomer- konzentration (mmol/l)	UV- Intensität (mW/m ²)	Bemerkung
1	Photomer® 4006	Dodekan	10	5	Kapselnetzwerk nach 4 Wochen stabil
2	Photomer® 4072	Dodekan	15	8	Kapselnetzwerk nach 4 Wochen stabil
3	Photomer® 6010	Dodekan	15	8	Kapselnetzwerk nach 4 Wochen stabil

WO 02/02222

PCT/EP01/07157

22

4	Photomer® 6008	Dodekan	10	8	Kapselnetz- werk nach 4 Wochen stabil
---	-------------------	---------	----	---	--

Beispiel 2: Umsetzung mit Polymerisationsinitiator

- 5 Die Bedingungen für eine Reaktionsreihe mit 2,2-Dimethoxy-2-phenylaceto-
phenon als Initiator in Dodekan als organischer Phase sind in der nachfol-
genden Tabelle aufgeführt, wobei die Monomerkonzentration (10 mmol/l) und
die UV-Intensität konstantgehalten wurden und die Bestrahlungsdauer variiert
wurde. Der Initiator wurde unter diesen Versuchsbedingungen im Konzen-
trationsbereich von 0,2 bis 0,4 mmol/l verwendet.
- 10

Versuch	Monomer	Initiatorkonzen- tration (mmol/l)	Bestrahlungs- dauer (min)
1	Photomer® 4006	0,2	15
2	Photomer® 4006	0,3	10
3	Photomer® 4149	0,2	12
4	Photomer® 4149	0,25	10
5	Photomer® 4149	0,3	9
6	Photomer® 4072	0,4	10

**Beispiel 3A: Herstellung eines grenzflächenaktiven Polymerisations-
initiators ausgehend von Eumulgin® B1 und Azobisisobuty-
ronitril (AIBN)**

5 0.2 mol Eumulgin®B1, 0,1 mol Azobisisobutyronitril (AIBN) und 650 g To-
luol wurden in einer 1-l-Rührapparatur vermischt und in einem Kryostaten auf
2 °C abgekühlt. Dann wurde die Lösung unter Rühren mit HCl-Gas gesättigt.
Anschließend ließ man über Nacht bei 0 °C rühren. Man goß auf ein
10 Eis/Wasser-Gemisch, trennte die Toluolphase ab und trocknete über
Natriumsulfat. Zum Schluß wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer
bis zur Trockenheit abgezogen. Der fertige Starter wurde im Kühlschrank
unter Stickstoff aufbewahrt.

15 **Beispiel 3B: Herstellung eines grenzflächenaktiven Polymerisations-
initiators ausgehend von Eumulgin® B2 und Azobisisobuty-
ronitril (AIBN)**

20 Man verfuhr wie unter Beispiel 3A, wobei man jedoch anstelle von Eumul-
gin® B1 0,2 mol Eumulgin® B2 verwendete.

Beispiel 4: Umsetzung mit einem grenzflächenaktiven Polymerisations-initiator

5 Als Beispiel für die Herstellung von Kapseln durch Grenzflächenpolymerisation unter Verwendung grenzflächenaktiver Initiatoren ("Inisurfs") nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wurden Umsetzungen des grenzflächenaktiven Monomers Blemmer ALE 800® mit einem Starter aus Eumulgin® B1 und AIBN und mit einem Starter aus Eumulgin® B2 und AIBN in Gegenwart von in Dodekan gelöstem Orangenöl durchgeführt.

10

Nach der Polymerisation durch UV-Bestrahlung erhielt man die Kapseln als eine quarkähnliche Masse, aus denen beim Verreiben die organische Wirkstoffphase (Orangenöl in Dodekan) wieder freigesetzt wurde.

15

In der nachfolgenden Tabelle sind die Daten aus den Umsetzungen mit den zwei zuvor genannten "Inisurfs" aufgeführt. Als Monomer wurde stets Blemmer ALE 800® verwendet.

20

Versuch	Inisurf	Initiatorkonzentration (mmol/l)	Bestrahlungsdauer (min)
1	Eumulgin® B1 + AIBN	0,1	15
2	Eumulgin® B1 + AIBN	0,15	13
3	Eumulgin® B1 + AIBN	0,2	12
4	Eumulgin® B2 + AIBN	0,1	10
5	Eumulgin® B2 + AIBN	0,15	9
6	Eumulgin® B2 + AIBN	0,2	7

**Beispiel 5: Umsetzung mit einem grenzflächenaktiven Polymerisations-
initiator**

- 5 Die gleiche Versuchsreihe wie im vorangehenden Beispiel wurde unter Zusatz des Comonomers Triethylenglykoldimethacrylat erneut durchgeführt. Dabei erhielt man Kapseln gleicher Art, die eine erhöhte Stabilität gegen Scherung aufwiesen.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung aktiv- oder wirkstoffhaltiger Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner Wandschicht, bei dem
 - 5 (a) zunächst eine Dispersion hergestellt wird, die mindestens einen zu verkapselnden oder einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoff enthält und ausgehend von der durch radikalische Grenzflächenpolymerisation Polymerisat gebildet werden können;
 - 10 (b) anschließend eine wärme-, plasma- oder strahlungsinduzierte radikalische Grenzflächenpolymerisation in der in Verfahrensschritt (a) erhaltenen Dispersion durchgeführt wird, so daß auf diese Weise eine in-situ-Verkapselung oder ein in-situ-Einschluß des mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoffs in den durch Grenzflächenpolymerisation erzeugten Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen erfolgt; und
 - 15 (c) schließlich die auf diese Weise erhaltenen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen gegebenenfalls abgetrennt werden können.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die folgenden Verfahrensschritte:
 - (a) Bereitstellung einer Dispersion, enthaltend:
 - mindestens ein grenzflächenaktives Monomer,
 - mindestens einen zu verkapselnden oder einzuschließenden Aktiv- oder Wirkstoff,
 - 25 - gegebenenfalls mindestens einen Polymerisationsinitiator,
 - gegebenenfalls mindestens ein Comonomer,
 - gegebenenfalls mindestens einen Polymerisationsbeschleuniger,
 - wäßrige Phase und
 - 30 - Ölphase;
 - (b) Durchführung einer wärme-, plasma- oder strahlungsinduzierten radikalischen Grenzflächenpolymerisation des mindestens einen grenzflächenaktiven Monomers in Gegenwart des mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoffs und gegebenenfalls des mindestens einen Polymerisationsinitiators, gegebenenfalls des mindestens einen
 - 35

- Comonomers und gegebenenfalls des mindestens einen Polymerisationsbeschleunigers an der Phasengrenzfläche zwischen Ölphase und wäßriger Phase, wobei dadurch eine in-situ-Verkapselung oder ein in-situ-Einschluß des mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoffs erfolgt;
- 5 (c) gegebenenfalls Abtrennung der auf diese Weise erhaltenen aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen aus dem Reaktionsgemisch.
- 10 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Aktiv- oder Wirkstoff gleichzeitig die Ölphase darstellt.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Aktiv- oder Wirkstoff in der Ölphase und/oder in der wäßrigen Phase gelöst ist.
- 15 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Grenzflächenpolymerisation lichtinduziert wird und die Bestrahlungsdauer vorzugsweise etwa 5 bis etwa 60 min bei einer Bestrahlungsintensität von etwa 5 bis etwa 30 mW/m² und bei einem Bestrahlungsmaximum von etwa 254 nm beträgt.
- 20 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Reaktionstemperatur für die Grenzflächenpolymerisation etwa 10 °C bis etwa 100 °C, vorzugsweise etwa 20 bis etwa 50 °C, beträgt.
- 25 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Monomerkonzentration in der Ausgangsmischung etwa 5 bis etwa 60 mmol/l, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 30 mmol/l, beträgt.
- 30 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Initiatorkonzentration in der Ausgangsmischung etwa 0,05 bis etwa 0,5 mmol/l, vorzugsweise etwa 0,05 bis etwa 0,2 mmol/l, beträgt.
- 35 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Aktiv- oder Wirkstoffkonzentration in der Ausgangsmischung etwa 0,001 bis

etwa 50 Gew.-%, vorzugsweise etwa 5 bis etwa 40 Gew.-%, insbesondere etwa 25 bis etwa 40 Gew.-%, beträgt, bezogen auf die Ausgangsmischung.

- 5 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Dispergierzeit etwa 0,5 bis etwa 3 Minuten beträgt.
11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Aktiv- oder Wirkstoff ausgewählt wird aus der Gruppe von Duftstoffen; Ölen wie etherischen Ölen, Parfümölen, Pflegeölen und Silikonölen; pharmazeutisch aktiven Substanzen wie antibakteriellen, antiviralen oder fungiziden Wirkstoffen; Antioxidantien; Vitaminen und Vitaminkomplexen; Enzymen und enzymatischen Systeme; kosmetisch aktiven Substanzen; wasch- und reinigungsaktiven Substanzen; biogenen Wirkstoffen; Farbstoffen; Oxidations- und Bleichmitteln; entschäumungsaktiven Substanzen; Aminen; und deren Mischungen.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das grenzflächenaktive Monomer ausgewählt wird aus der Gruppe von grenzflächenaktiven (Meth-)Acrylaten, Succinaten und Sulfonaten sowie deren Derivaten.
13. Verfahren nach Anspruch 12, wobei das grenzflächenaktive Monomer ausgewählt wird aus der Gruppe von Trimethylolpropantriacyrat, Trimethylolpropanethoxylatriacyrat, Trimethylolpropanpropoxylatriacyrat, aliphatischen Urethandiacyraten, aliphatischen Urethantriacyraten, Dimethyldimethacrylat, Dodekandiol-1,12-dimethacrylat, Laurylallylsulfosuccinat, Dodecyl-15 EO-acrylat, Dodecyl-15 EO-methacrylat, Octadecyl-15 EO-methacrylat, Octadecyl-15 EO-acrylat, Diallylammoniumdodecylsulfonat, Diallylsulfonium-2-hydroxydodecylchlorid, Diallylsulfonium-2-hydroxytetradecylchlorid, Diallylsulfonium-2-hydroxyhexadecylchlorid, Polyethylenglykolmonomethacrylat, Polyethylenglykolmonoacrylat, Polypropylenglykolmonomethacrylat, Polypropylenglykolmonoacrylat, Polyethylenglykolpolypropylenglykolmonomethacrylat,

Polyethylenglykolpolypropylenglykolmonoacrylat und deren Mischungen.

- 5 14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Polymerisationsinitiator ausgewählt wird aus der Gruppe von Azobisisobutyronitril (AIBN); Reaktionsprodukten aus AIBN und nichtionischen Emulgatoren wie Eumulgin® B1, Eumulgin® B2 und Eumulgin® B3; Benzoinmethylether; 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon; Persulfaten wie Natriumpersulfat und Übergangsmetallsulfaten wie Cer(IV)-sulfat.
- 10 15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Comonomer ausgewählt wird aus Acrylsäuren und -derivaten, wie Tetraethylenglykoldiacrylaten, Tetrapropylenglykoldiacrylaten und deren Mischungen; Methacrylsäuren und -derivaten, wie Ethylenglykoldimethacrylaten, Triethylenglykoldimethacrylaten, Tetrapropylenglykoldimethacrylaten und deren Mischungen; Diallylaminen; und Diallylsulfiden.
- 15 16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die auf diese Weise hergestellten aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen ein Verhältnis von Wandschichtdicke zu Kapseldurchmesser von etwa 1 : 5000 bis etwa 1 : 5, vorzugsweise von etwa 1 : 1000 bis etwa 1 : 10, insbesondere von etwa 1 : 500 bis etwa 1 : 100, aufweisen.
- 20 17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die auf diese Weise hergestellten aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mittlere Teilchendurchmesser von etwa 50 nm bis etwa 50.000 nm, vorzugsweise von etwa 100 nm bis etwa 5.000 nm, ganz besonders bevorzugt von etwa 100 bis 1.000 nm, aufweisen.
- 25 30 18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die auf diese Weise hergestellten aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen einen Aktiv- oder Wirkstoffgehalt von etwa 1 bis etwa 99 Gew.-%, insbesondere von etwa 10 bis etwa 80 Gew.-%,
- 35

vorzugsweise von etwa 50 bis etwa 80 Gew.-%, aufweisen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen.

- 5 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verkapselung oder zum Einschluß von Aktiv- oder Wirkstoffen in Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen mit ultradünner diffusionsdichter Wandschicht.
- 10 20. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen, erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 19.
- 15 21. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen, die mindestens einen Aktiv- oder Wirkstoff eingeschlossen in einer Polymermatrix enthalten und deren Wandschichten ein Polymerisat umfassen, das erhältlich ist durch radikalische Grenzflächenpolymerisation mindestens eines grenzflächenaktiven Monomers und gegebenenfalls mindestens eines Comonomers.
- 20 22. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen nach Anspruch 21, gekennzeichnet durch ein Verhältnis von Wandschichtdicke zu Kapseldurchmesser von etwa 1 : 5000 bis etwa 1 : 5, vorzugsweise von etwa 1 : 1000 bis etwa 1 : 10, insbesondere von etwa 1 : 500 bis etwa 1 : 100.
- 25 23. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen nach Anspruch 21 oder 22, gekennzeichnet durch mittlere Teilchendurchmesser von etwa 50 nm bis etwa 50.000 nm, vorzugsweise von etwa 100 nm bis etwa 5.000 nm, ganz besonders bevorzugt von etwa 100 nm bis etwa 1.000 nm.
- 30 24. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen nach einem der Ansprüche 21 bis 23, gekennzeichnet durch einen Aktiv- oder Wirkstoffgehalt von etwa 1 bis etwa 99 Gew.-%, insbesondere von etwa 10 bis etwa 80 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 50 bis etwa 80
- 35

Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen.

- 5 25. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen nach einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß sie diffusionsdicht sind.
- 10 26. Aktiv- oder wirkstoffhaltige Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen nach einem der Ansprüche 20 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselnetzwerk mindestens 4 Wochen lang stabil bleibt.
- 15 27. Verwendung der aktiv- oder wirkstoffhaltigen Polymerkapseln, -kügelchen oder -tröpfchen nach einem der Ansprüche 20 bis 26 zur Verwendung als Delivery-Systeme, insbesondere im Bereich der Kosmetik und Körperpflege, Pharmazie, Klebstoffverarbeitung und/oder Wasch- und Reinigungsmittel.
28. Verwendung nach Anspruch 27 zur kontrollierten Freisetzung von Aktiv- oder Wirkstoffen.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. EP 01/07157	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 B01J13/16	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 B01J	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.
X	DE 41 09 239 A (AGFA GEVAERT AG) 24 September 1992 (1992-09-24)
A	page 2, line 1 - page 8, line 66; example 1
X	EP 0 322 820 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 5 July 1989 (1989-07-05)
A	page 4, line 39 - page 4, line 50; claim 8; examples 1-13; tables 3,4
	1, 4, 6, 8, 11-13, 18, 21, 24-28 2, 3, 5, 7, 9, 14-17, 19, 22, 23 1, 4, 6-9, 11, 16-28 2, 3, 5, 10, 12-15
☒ Further documents are listed in the continuation of box C.	
☒ Patent family members are listed in annex.	
* Special categories of cited documents:	
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *Z* document member of the same patent family	
Date of the actual completion of the international search 11 October 2001	Date of mailing of the international search report 18/10/2001
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Willsher, C

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
JP 01/07157

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 439 581 A (IRII SHINSUKE ET AL) 27 March 1984 (1984-03-27)	1-4,6-9, 12, 18-21, 24-28
A	the whole document	5,10,11, 13-17, 22,23
X	US 4 428 983 A (NEHEN ULRICH ET AL) 31 January 1984 (1984-01-31)	1-4,7-9, 11, 18-21, 24-28
A	the whole document	5,6,10, 12-17, 22,23
X	GB 2 055 739 A (MITSUBISHI PAPER MILLS LTD) 11 March 1981 (1981-03-11)	1-4,6, 11, 18-21, 24-28
A	the whole document	5,7-10, 12-17, 22,23
X	US 4 640 709 A (BEESTMAN GEORGE B) 3 February 1987 (1987-02-03)	1-4,6-9, 11, 18-21, 24-28
A	the whole document	5,10, 12-17, 22,23

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Original Application No

JP 01/07157

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 4109239	A	24-09-1992	DE	4109239 A1	24-09-1992
EP 0322820	A	05-07-1989	JP	1172306 A	07-07-1989
			JP	2676082 B2	12-11-1997
			AU	2748588 A	29-06-1989
			BR	8806822 A	29-08-1989
			CA	1335074 A1	04-04-1995
			CN	1034655 A , B	16-08-1989
			DE	3880118 D1	13-05-1993
			DE	3880118 T2	26-08-1993
			EG	19624 A	27-07-1995
			EP	0322820 A1	05-07-1989
			ES	2009475 A6	16-09-1989
			FR	2625074 A1	30-06-1989
			GB	2214080 A , B	31-08-1989
			IT	1227898 B	14-05-1991
			MX	14275 A	01-09-1993
			NZ	227471 A	27-08-1991
			SG	47092 G	12-06-1992
			TR	26662 A	04-07-1994
			US	5306499 A	26-04-1994
			US	5063059 A	05-11-1991
US 4439581	A	27-03-1984	JP	58202034 A	25-11-1983
			JP	1485019 C	14-03-1989
			JP	58040142 A	09-03-1983
			JP	62036738 B	08-08-1987
			AU	549642 B2	06-02-1986
			AU	8792282 A	10-03-1983
			DE	3232811 A1	10-03-1983
			FR	2511891 A1	04-03-1983
			GB	2105292 A , B	23-03-1983
US 4428983	A	31-01-1984	DE	3039117 A1	13-05-1982
			DE	3161980 D1	23-02-1984
			EP	0050264 A1	28-04-1982
			JP	1593542 C	14-12-1990
			JP	2018133 B	24-04-1990
			JP	57099332 A	21-06-1982
GB 2055739	A	11-03-1981	JP	1368413 C	11-03-1987
			JP	56024040 A	07-03-1981
			JP	61037975 B	27-08-1986
			DE	3029379 A1	19-02-1981
			FR	2462932 A1	20-02-1981
US 4640709	A	03-02-1987	AT	36469 T	15-09-1988
			CA	1235341 A1	19-04-1988
			CN	85102011 A	10-01-1987
			CN	85103801 A , B	12-11-1986
			DE	3564383 D1	22-09-1988
			EP	0165227 A2	18-12-1985
			ZA	8504399 A	26-03-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 801J13/16		Internationales Aktenzeichen Publ. EP 01/07157	
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK			
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 801J			
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen			
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ			
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN			
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.	
X	DE 41 09 239 A (AGFA GEVAERT AG) 24. September 1992 (1992-09-24)	1,4,6,8, 11-13, 18,21, 24-28	
A	Seite 2, Zeile 1 -Seite 8, Zeile 66; Beispiel 1	2,3,5,7, 9,14-17, 19,22,23	
X	EP 0 322 820 A (SUMITOMO CHEMICAL CO) 5. Juli 1989 (1989-07-05)	1,4,6-9, 11,16-28	
A	Seite 4, Zeile 39 -Seite 4, Zeile 50; Anspruch 8; Beispiele 1-13; Tabellen 3,4	2,3,5, 10,12-15	
-/-			
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		☒ Siehe Anhang Patentfamilie	
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die gesammelt ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie auszuführen) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderechter Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderechter Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist	
Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche 11. Oktober 2001		Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts 18/10/2001	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Willsher, C	

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) Juli 1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internales Aktenzeichen
FCI/EP 01/07157

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 439 581 A (IRII SHINSUKE ET AL) 27. März 1984 (1984-03-27)	1-4, 6-9, 12, 18-21, 24-28
A	das ganze Dokument	5, 10, 11, 13-17, 22, 23
X	US 4 428 983 A (NEHEN ULRICH ET AL) 31. Januar 1984 (1984-01-31)	1-4, 7-9, 11, 18-21, 24-28
A	das ganze Dokument	5, 6, 10, 12-17, 22, 23
X	GB 2 055 739 A (MITSUBISHI PAPER MILLS LTD) 11. März 1981 (1981-03-11)	1-4, 6, 11, 18-21, 24-28
A	das ganze Dokument	5, 7-10, 12-17, 22, 23
X	US 4 640 709 A (BEESTMAN GEORGE B) 3. Februar 1987 (1987-02-03)	1-4, 6-9, 11, 18-21, 24-28
A	das ganze Dokument	5, 10, 12-17, 22, 23

Formblatt POT/SA210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung und, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abzeichen
No. EP 01/07157

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4109239	A	24-09-1992	DE	4109239 A1	24-09-1992
EP 0322820	A	05-07-1989	JP	1172306 A	07-07-1989
			JP	2676082 B2	12-11-1997
			AU	2748588 A	29-06-1989
			BR	8806822 A	29-08-1989
			CA	1335074 A1	04-04-1995
			CN	1034655 A ,B	16-08-1989
			DE	3880118 D1	13-05-1993
			DE	3880118 T2	26-08-1993
			EG	19624 A	27-07-1995
			EP	0322820 A1	05-07-1989
			ES	2009475 A6	16-09-1989
			FR	2625074 A1	30-06-1989
			GB	2214080 A ,B	31-08-1989
			IT	1227898 B	14-05-1991
			MX	14275 A	01-09-1993
			NZ	227471 A	27-08-1991
			SG	47092 G	12-06-1992
			TR	26662 A	04-07-1994
			US	5306499 A	26-04-1994
			US	5063059 A	05-11-1991
US 4439581	A	27-03-1984	JP	58202034 A	25-11-1983
			JP	1485019 C	14-03-1989
			JP	58040142 A	09-03-1983
			JP	62036738 B	08-08-1987
			AU	549642 B2	06-02-1986
			AU	8792282 A	10-03-1983
			DE	3232811 A1	10-03-1983
			FR	2511891 A1	04-03-1983
			GB	2105292 A ,B	23-03-1983
US 4428983	A	31-01-1984	DE	3039117 A1	13-05-1982
			DE	3161980 D1	23-02-1984
			EP	0050264 A1	28-04-1982
			JP	1593542 C	14-12-1990
			JP	2018133 B	24-04-1990
			JP	57099332 A	21-06-1982
GB 2055739	A	11-03-1981	JP	1368413 C	11-03-1987
			JP	56024040 A	07-03-1981
			JP	61037975 B	27-08-1986
			DE	3029379 A1	19-02-1981
			FR	2462932 A1	20-02-1981
US 4640709	A	03-02-1987	AT	36469 T	15-09-1988
			CA	1235341 A1	19-04-1988
			CN	85102011 A	10-01-1987
			CN	85103801 A ,B	12-11-1986
			DE	3564383 D1	22-09-1988
			EP	0165227 A2	18-12-1985
			ZA	8504399 A	26-03-1986

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/32	A 6 1 K 9/48	
C 0 8 F 2/16	A 6 1 K 47/32	
C 0 9 J 11/08	C 0 8 F 2/16	
C 0 9 J 201/00	C 0 9 J 11/08	
C 1 1 D 3/37	C 0 9 J 201/00	
	C 1 1 D 3/37	
(74)代理人 100083356		
弁理士 柴田 康夫		
(72)発明者 ミヒャエル・ドレヤ		
ドイツ連邦共和国デー 5 0 9 3 1 ケルン、ヴェイヤータル 1 0 6 番		
(72)発明者 ヴォルフガング・フォン・リュビンスキー		
ドイツ連邦共和国デー 4 0 5 9 3 デュッセルドルフ、ライネンヴェーバーヴェーク 1 2 番		
(72)発明者 マティアス・ホーフ		
ドイツ連邦共和国デー 4 7 2 4 9 デュースブルク、ブレーゲンツァー・シュトラッセ 3 2 番		
(72)発明者 ヘルベルト・レオンハルト		
ドイツ連邦共和国デー 4 6 2 4 0 ポットロップ、イム・ヨハネスタル 1 0 9 番		
(72)発明者 ハインツ・レーアゲ		
ドイツ連邦共和国デー 4 5 2 5 9 エッセン、オストプロイセンシュトラッセ 7 6 番		
F ターム(参考) 4C076 AA19 AA38 AA53 AA67 AA95 EE02 EE09 EE10 FF31 GG01		
GG16		
4C083 AD091 CC01 DD14 DD15 DD45 EE07		
4H003 BA28 EB28 FA42		
4J011 JB27 KB26 KB30 PA22 PB24 PB25 PB35 PB40 PC02 PC06		
PC07		
4J040 BA172 DF032 DN062 EK032 HC01 HD44 KA02 KA03 KA21 KA29		
KA35 KA38 KA41		