



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년07월22일

(11) 등록번호 10-1538295

(24) 등록일자 2015년07월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/50 (2006.01) A61K 38/43 (2006.01)

A61K 47/24 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7015800

(22) 출원일자(국제) 2007년12월21일

심사청구일자 2012년12월11일

(85) 번역문제출일자 2009년07월27일

(65) 공개번호 10-2009-0098907

(43) 공개일자 2009년09월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/088623

(87) 국제공개번호 WO 2008/083092

국제공개일자 2008년07월10일

(30) 우선권주장

60/877,538 2006년12월28일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP09290146 A*

JP2001038193 A*

JP54024959 A*

US20040256748 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

다우 코닝 코포레이션

미국 미시간주 48686 미드랜드 웨스트 살츠버그
로드 2200

(72) 발명자

마르토 레옹

벨기에 베-1160 브뤼셀 끌로 뒤 베르고제 35

짐머만 브렛트

미국 미시간주 48734 프랑켄무스 이스트게이트 코
트 931

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 김용원

(54) 발명의 명칭 다핵성 미세캡슐

(57) 요약

본 발명은 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 상기 알콕시실란을 중합시켜, 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시킴으로써 다핵성 미세캡슐을 제조하는 방법에 관한 것이다. 또한 임의로 친수성 활성제를 포함하는 다핵성 미세캡슐 및 이의 용도에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

외부 캡슐을 포함하는 다핵성 미세캡슐로서,

상기 외부 캡슐은 외부 셸 및 다수의 내부 캡슐들을 포함하고, 상기 내부 캡슐들이 각각 내부 셸 및 수성 상 코어를 포함하고, 상기 외부 셸 및 내부 셸이, 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 알콕시실란 또는 알콕시실란의 혼합물의 중합 반응 생성물을 추가로 포함하는, 다핵성 미세캡슐.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 수성 상 코어가 친수성 활성제를 포함하는, 다핵성 미세캡슐.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 알콕시실란이 테트라에톡시실란인, 다핵성 미세캡슐.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 친수성 활성제의 중량%가, 에멀전의 총 중량을 기준으로 하여, 0.01 내지 90중량%인, 다핵성 미세캡슐.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 친수성 활성제가 약물, 비타민, 차광제, 착색제, 금속 산화물 또는 생물제제(biologic)를 포함하는, 다핵성 미세캡슐.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 생물제제가 효소인, 다핵성 미세캡슐.

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 다핵성 미세캡슐의 입자의 평균 직경이 0.5 내지 1000 μm 인, 다핵성 미세캡슐.

청구항 10

제4항에 있어서, 상기 다핵성 미세캡슐의 입자의 평균 직경이 0.5 내지 20 μm 인, 다핵성 미세캡슐.

청구항 11

제4항에 있어서, 상기 다핵성 미세캡슐의 입자의 평균 직경이 10 내지 500 μm 인, 다핵성 미세캡슐.

청구항 12

제1항 또는 제4항에 있어서, 생물제제의 포집을 위한, 다핵성 미세캡슐.

청구항 13

제1항 또는 제4항에 있어서, 생물제제의 안정화를 위한, 다핵성 미세캡슐.

청구항 14

삭제

청구항 15

(I) 제1 에멀전화제(A), 알콕시실란(B) 및 친수성 활성제(C)를 물과 혼합하여 연속 상 및 분산 상을 갖는 에멀전을 형성시키는 단계(여기서, 상기 알콕시실란은 연속 상에 존재한다),

(II) 상기 연속상 중에 상기 알콕시실란을 갖는 에멀전에 제2 에멀전화제(D)를 혼합하여, 다중 오일/물 계면을 갖는 다중상 에멀전을 형성시키는 단계 및

(III) 상기 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 상기 알콕시실란을 중합시켜, 다핵성 미세캡슐의 현탁액을 형성시키는 단계

를 포함하는, 제1항에 따른 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

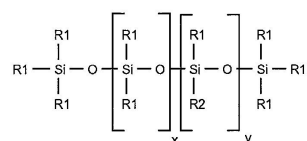
청구항 16

제15항에 있어서, 상기 현탁액으로부터 다핵성 미세캡슐을 회수하는 단계를 추가로 포함하는, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

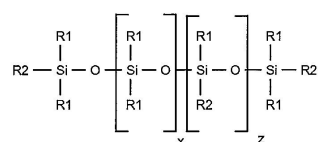
청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 제1 에멀전화제가 화학식 I 또는 II의 실리콘 폴리테르를 포함하는, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

화학식 I



화학식 II



위의 화학식 I 및 II에서,

R1은 (C₁-C₆)알킬 그룹이고;

x는 1 내지 1,000의 정수이고;

y는 1 내지 500의 정수이고;

z는 1 내지 500의 정수이고;

R2는 그룹 -(CH₂)_aO(C₂H₄O)_b(C₃H₆O)_cR3이고;

a는 3 내지 6의 정수이고;

b는 1 내지 40의 정수이고;

c는 0 내지 40의 정수이고;

R3은 수소, 메틸 그룹 또는 아실 그룹이다.

청구항 18

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 알콕시실란이 테트라알콕시실란인, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

청구항 19

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 제2 에멀전화제가 양이온성 표면활성제, 비이온성 표면활성제, 양쪽성 표면활성제 또는 상기 표면활성제들의 임의 배합물인, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

청구항 20

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 제2 에멀전화제가 중합성 표면활성제 또는 입자인, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 중합성 표면활성제가 에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 공중합체인, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 상기 입자가 폼드 실리카, 콜로이드성 실리카 또는 합성 클레이인, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

제17항에 있어서, x가 396이고, y가 4이고, a가 3이고, b가 18이고, c가 18인, 다핵성 미세캡슐의 현탁액의 제조 방법.

청구항 26

제15항 또는 제16항에 따르는 방법을 사용하여 제조되는, 제품.

발명의 설명

[0001] [관련 출원에 대한 상호 참조]

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e)하에 2006년 12월 28일자로 출원된 미국 특허원 제60/877,583호에 대한 우선권을 주장한다.

기술 분야

[0003] 본 발명은 다핵성 미세캡슐, 및 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 알콕시실란을 중합시켜 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시킴으로써 다핵성 미세캡슐을 제조하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 당업계에서는 화장품/약제학적 활성제를 보호 또는 전달하기 위한 방법 또는 생물제제(biologic)의 생활성을 보호하기 위한 방법, 즉, 효소 및 세포와 같은 것의 안정화를 위한 방법으로서의 캡슐화 기술이 단지 소수 보고되어 있다.

- [0005] 당업계의 한 가지 기술은 리포좀 또는 소포성 구조물에 화장품, 화학물질, 생물제제 또는 약제학적 활성 물질 조성물을 포집시키는 것이다. 이들의 구조 무결성(integrity)은 표면활성제의 존재에 대해 민감한 것으로 공지되어 있다. 또 다른 포집 기술은 수중유중수(W/O/W)의 다중 에멀전 중에서 친수성 화장품, 화학물질, 생물제제 또는 약제학적 활성 물질 조성물을 캡슐화하는 것이다. 예를 들면, 유럽 특허 제0120967 B1호는 식품용 W/O/W 오일 및 지방 조성물을 제조하는 방법을 기재하고 있다. 오일상은 알콕시실란 조성물이 아니다. 유럽 특허 제 0174377 B2호는 의학적 및 화장품 용도를 위해 W/O/W 복합 에멀전을 제조하는 방법을 기재하고 있다.
- [0006] 국제 공개공보 제WO-A-98/31333호는 차광-도핑된 졸-겔 물질; 및 하나 이상의 차광 성분의 존재하에 금속 또는 반금속 알콕사이드 또는 에스테르를 축합 중합하고 생성된 차광 성분을 졸-겔 매트릭스내에 포집시킴을 포함하는, 상기 졸-겔 물질의 제조 방법을 기재하고 있다.
- [0007] 미국 특허 제6,303,149호는 졸-겔 전구체 및 관능성 분자를 수용액 중에서 에멀전화시키고, 상기 에멀전을 산성, 중성 또는 염기성 용액과 혼합하여 미세캡슐의 현탁액을 수득함으로써, 관능성 분자가 부하된 졸-겔 미세캡슐을 제조하는 방법을 기재하고 있다.
- [0008] 유럽 특허 제A-281034호는 테트라에틸 오르토실리케이트(TEOS)와 같은 금속 알콕사이드로부터 제조된 유기 중합체의 매트릭스에 캡슐화되고/되거나 포접된 방향제를 기재하고 있다. 방향제의 수성 분산액 또는 용액과 TEOS를 산 촉매로 처리하여 가수분해를 유발시키고, 이어서 염기 촉매로 처리하여 겔로 중합시킨다.
- [0009] 유럽 특허 제A-934773호는 화학식 $R_nSi(OH)_mY_{(4-m-n)}$ (여기서, m은 1 내지 4이고, n은 0 내지 3이고, R은 Si 원자에 직접 결합된 C 원자를 갖는 유기 그룹이고, Y는 알콕시 그룹, H 또는 실록시 그룹이다)의 화합물의 축합에 의해 캡슐 벽이 합성된 오가노폴리실록산을 포함하는 미세캡슐을 기재하고 있다.
- [0010] 국제 공개공보 제WO-A-01/80823호는 코어-셸 구조를 갖는 직경 0.1 내지 100 μm 의 미세캡슐을 포함하는 치료학적 또는 화장품 조성물을 기재하고 있다. 당해 코어는 하나 이상의 활성제를 포함한다. 당해 셸은 졸-겔 방법에 의해 수득된 무기 중합체를 포함하고, 국소 투여 후 활성제를 방출한다.
- [0011] 국제 공개공보 제WO-A-03/066209호는 테트라알콕시실란의 에멀전 중합 생성물로부터 수득된 셸내에 캡슐화된 친지성 화장품, 화학물질 또는 약제학적 활성 물질 조성물의 제조 방법을 기재하고 있다. 이들 미세캡슐을 제조하는 방법은, 연속 상의 제거가 없는 원 케틀 공정(one kettle process)이다.
- [0012] 국제 공개공보 제WO-A-03/066209호는 출발 양이온성 에멀전 중에서 테트라알콕시실란 및 표면활성제 응축으로부터 현지외(ex-situ) 에멀전 중합에 의한 캡슐화 공정을 기재한다.
- [0013] 프랑스 특허 제2876028 A1호는 침전된 실리카 중에서의 식물 추출물의 캡슐화 과정을 기재하고 있다. 당해 공정은 친수성 화장품, 화학물질, 생물제제 또는 약제학적 활성 물질 조성물의 캡슐화에 적합하지 않다.
- [0014] 일본 특허 제2004331617 A2호 및 제JP 2003238342 A2호는 화장품용으로서 실릴화된 펩타이드-실란 화합물 공중합체를 함유하는 W/O 에멀전 조성물을 기재하고 있다.
- [0015] 생물제제의 생활성은 이들이 사용되는 조건에 매우 민감하다. 이들의 효력(robustness)을 개선시키기 위한 많은 시도가 수행되어 왔다. 하나는 생물제제를 표면상으로 공유 결합시켜 고정화시키는 것으로 이루어진다. 그러나, 당해 고정화는 상당한 생물학적 손실을 유발할 수 있으며 생활성의 손실을 지연시킬 뿐이다.
- [0016] 최근 방법은, 표면 위로 피복된 졸-겔 매트릭스로 생물제제를 캡슐화시키는 것으로 이루어진다. 당해 방법의 사용과 관련된 몇몇 결점은, 졸-겔 공정 동안의 매트릭스의 수축이 효소 분자 형태에 영향을 주어 이의 활성에 영향을 미칠 수 있다는 것이다. 또한, 피복은 캡슐화된 생물제제 및 반응 용기에 존재하는 기질간의 교환을 위한 표면을 제한시킨다.
- [0017] 다수의 이들 상기된 방법은 사용되는 조건 또는 기술 때문에 친수성 물질의 캡슐화에 적합하지 않다. 또한, 상기된 방법에 의해 형성된 캡슐은, 소수성 물질을 장기간 포집하기에 적합하거나 생물제제와 같은 친수성 물질의 안정성의 개선에 적합한 캡슐을 제공하지 않는다. 따라서, 화장품, 화학물질, 생물제제 또는 약제학적 활성 물질 조성물과 같은 친수성 물질을 캡슐화시키는 방법이 요구되고, 여기서, 캡슐화된 물질은 소수성 물질을 포집하기 위한 개선된 안정성 또는 능력을 가져야 한다.
- [0018] [발명의 요약]

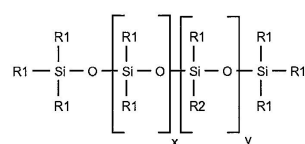
- [0019] 본 발명자는, 친수성 활성제의 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 알콕실란을 중합시켜 다핵성 미세캡슐을 형성 시킴으로써, 안정한 조성물을 제조하기 위한 개선된 캡슐화 방법을 개발하였으며, 상기 다핵성 미세캡슐은, 안정성이 개선된 조성물을 유도하는 화장품, 화학물질, 생물제제 또는 약제학적 활성 물질과 같은 친수성 물질의 캡슐화에 유용하다.
- [0020] 본 발명은, 외부 캡슐을 포함하는 다핵성 미세캡슐에 관한 것으로, 여기서, 상기 외부 캡슐은 외부 셸 및 다수의 내부 캡슐들을 포함하고, 상기 내부 캡슐들은 각각 내부 셸 및 수성 상 코어를 포함하고, 상기 외부 셸 및 상기 내부 셸은 실리카 또는 유기관능성 실리카를 추가로 포함한다.
- [0021] 본 발명은, 외부 캡슐을 포함하는 다핵성 미세캡슐에 관한 것으로, 여기서, 상기 외부 캡슐은 외부 셸 및 다수의 내부 캡슐들을 포함하고, 상기 내부 캡슐들은 각각 내부 셸 및 수성 상 코어를 포함하고, 상기 외부 셸 및 상기 내부 셸은 실리카 또는 유기관능성 실리카를 추가로 포함하고, 상기 실리카 또는 유기관능성 실리카는 다중상 에멀전의 오일/물 계면에 상기 알콕시실란 또는 알콕시실란들의 혼합물의 중합 반응 생성물을 포함한다.
- [0022] 본 발명은, 외부 캡슐을 포함하는 다핵성 미세캡슐에 관한 것으로, 여기서, 상기 외부 캡슐은 외부 셸 및 다수의 내부 캡슐들을 포함하고, 상기 내부 캡슐들은 각각 내부 셸 및 친수성 활성제를 포함하는 수성 상 코어를 포함하고, 상기 외부 셸 및 내부 셸은 실리카 또는 유기관능성 실리카를 추가로 포함한다.
- [0023] 본 발명은, 외부 캡슐을 포함하는 다핵성 미세캡슐에 관한 것으로, 여기서, 상기 외부 캡슐은 외부 셸 및 다수의 내부 캡슐들을 포함하고, 상기 내부 캡슐들은 각각 내부 셸 및 친수성 활성제를 포함하는 수성상 코어를 포함하고, 상기 외부 셸 및 내부 셸은 실리카 또는 유기관능성 실리카를 추가로 포함하고, 상기 실리카 또는 유기관능성 실리카는 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 상기 알콕시실란 또는 알콕시실란들의 혼합물의 중합 반응 생성물을 포함한다.
- [0024] 본 발명은 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 보조제 또는 희석제와 연합된 본 발명의 다핵성 미세캡슐을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명은 또한 친수성 활성제를 안정화시키기 위한 본 발명의 다핵성 미세캡슐의 용도에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명은 또한,
- [0027] (I) 제1 에멀전화제(A), 알콕시실란(B) 및 임의로 친수성 활성제(C)를 충분한 물 또는 수용성 용매와 혼합하여 연속상 중에 알콕시실란을 갖는 에멀전을 형성시키는 단계;
- [0028] (II) 상기 연속상 중에 상기 알콕시실란을 갖는 상기 에멀전에 제2 에멀전화제(D)를 혼합하여, 다중상 에멀전을 수득하는 단계 및
- [0029] (III) 상기 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 상기 알콕시실란을 중합시켜, 다핵성 미세캡슐의 현탁액을 형성시키는 단계
- [0030] 를 포함하는, 다핵성 미세캡슐을 제조하는 방법에 관한 것이다
- [0031] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 따라 제조된 미세캡슐 및 미세캡슐의 현탁액에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

- [0034] 알킬은 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 탄소 원자수는 예를 들면, 알킬 라디칼이 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다는 것을 지적하는 "C₁-C₅"로서 나타낸다.
- [0035] 알킬렌은 불포화 지방족 탄화수소로부터 형성되는 유기 라디칼, 예를 들면, 에틸렌을 의미한다.
- [0036] "포집된(entrapped)"은 다핵성 미세캡슐 중에 캡슐화된 친수성 활성제가 다핵성 미세캡슐 내부 또는 외부로 자유롭게 확산될 수 없음을 의미한다.
- [0037] 유기관능성 실리카는 하나 이상의 테트라알콕시실란 및 하나 이상의 트리알콕시실란, 디알콕시실란 또는 모노알콕시실란의 혼합물의 중합으로부터 수득된 반응 생성물이거나, 임의의 배합된 트리알콕시실란, 디알콕시실란 또는 모노알콕시실란의 혼합물의 중합으로부터 수득된 반응 생성물이다.
- [0038] 용적 입자 크기는 소정의 입자와 동일한 용적을 갖는 구형의 직경과 동일하다.

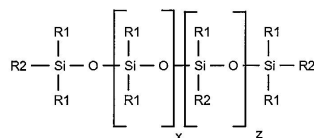
- [0039] "친수성 물질" 및 "친수성 활성화제"는 상호교환적으로 사용된다.
- [0040] 안정화는 생물제제의 불활성화를 차단하거나 지연시킴을 의미한다. 예를 들면, 캡슐화된 생물제제는, 생물제제의 활성이 캡슐화되지 않은 경우보다 오랜 시간 동안 유지되는 경우 안정화된다.
- [0041] 약어
- [0042] TMOS 테트라메톡시실란
- [0043] TEOS 테트라에톡시실란
- [0044] ml 밀리리터
- [0045] μm 마이크로미터
- [0046] g 그램
- [0047] mM 밀리몰
- [0048] 본 발명의 한 양태는 다핵성 미세캡슐을 제조하는 방법이다. 본 발명의 방법의 단계(I)은 제1 에멀전화제(A), 알콕시실란(B) 및 친수성 활성화제(C)를 물과 혼합하여, 연속상 중에 알콕시실란을 갖는 에멀전을 형성시키는 것을 포함한다.
- [0049] 당해 방법의 단계(II)는 연속상 중에 알콕시실란을 갖는 에멀전에 제2 에멀전화제(D)를 혼합시켜 다중 오일/물 계면을 갖는 다중상 에멀전을 형성시키는 것을 포함한다.
- [0050] 단계(III)은 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 상기 알콕시실란을 중합시켜, 다핵성 미세캡슐의 현탁액을 형성시키는 것을 포함한다.
- [0051] A) 제1 에멀전화제
- [0052] 성분(A)는 수성 또는 친수성 상과 소수성 상 사이의 계면에서 기원할 수 있는 임의의 분자 또는 입자일 수 있으며, 여기서, 수득한 에멀전은 연속상(예를 들면, 유중수 또는 역 에멀전)으로서 소수성 상을 갖는다. 또한, 수성 또는 친수성 상은 친수성 화장품, 화학물질, 생물제제 또는 약제학적 활성 물질을 함유할 수 있다. 적합한 제1 에멀전화제는 물/오일 또는 물/실리콘 에멀전화제인 것으로 고려되는 표면활성제 분자, 예를 들면, HLB가 8 이하인 비이온성 표면활성제로부터 선택될 수 있다. 몇몇 대표적인 예는 실리콘 폴리에테르, 아미노관능성 실리콘, 소르비탄 유도체, 알콕실화된 알코올, 알콕실화된 아미드, 트랜스-에스테르, 라놀린 유도체, 아미노산 유도체, 알콕실화된 카복실산 유도체, 알콕실화된 아민, 중합성 에테르 유도체, 글리세릴 에스테르 및 유도체, 폴리사카라이드 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당해 에멀전화제는 처리된 실리카, 예를 들면, 폼드 또는 콜로이드성 실리카, 처리된 클레이 또는 합성 클레이, 예를 들면, 라포나이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는 처리되거나 처리되지 않은 입자를 포함한다.
- [0053] 성분(A)는 전형적으로 물/오일 또는 물/실리콘 에멀전화제로서 분류되는 임의의 에멀전화제로부터 선택될 수 있다.
- [0054] 본 발명의 하나의 양태에서, 하나 이상의 친수성 치환체 그룹을 갖는 오가노폴리실록산은 실리콘 폴리에테르로부터 선택된다. 일반적으로 실리콘 폴리에테르(SPE)는 다수의 상이한 구조적 형태를 취할 수 있는 폴리에테르 또는 폴리옥시알킬렌 그룹을 함유하는 실리콘이다. 전형적으로 상기 형태는 대부분 일반적으로 레이크(rake)형 또는 ABA형 SPE이고, 이는 대부분 일반적으로 Pt 촉매의 존재하에 알콕시-관능성 폴리에테르와 함께 SiH 관능성 오가노실록산의 하이드로실릴화로부터 유래된다. 당해 양태에서, 성분(A)는 화학식 I 또는 II의 구조를 갖는 실리콘 폴리에테르이다.

화학식 I



[0055]

화학식 II



[0056]

[0057]

위의 화학식 I 및 II에서,

[0058]

R1은 (C₁-C₆)알킬 그룹, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실이고;

[0059]

R2는 그룹 -(CH₂)_aO(C₂H₄O)_b(C₃H₆O)_cR3이고;

[0060]

x는 1 내지 1000, 또는 1 내지 500, 또는 100 내지 500의 값이고;

[0061]

y는 1 내지 500, 또는 1 내지 100, 또는 1 내지 20의 값이고;

[0062]

z는 1 내지 500, 또는 1 내지 100의 값이고;

[0063]

a는 3 내지 6의 값이고;

[0064]

b는 1 내지 40의 값이고;

[0065]

c는 0 내지 40의 값이고;

[0066]

R3은 수소, 메틸 그룹 또는 아실 그룹, 예를 들면, 아세틸이다.

[0067]

미국 특허 제4,122,029호에 기재된 실리콘 폴리에테르는 성분(A)로서 선택될 수 있으며, 상기 문헌은 하나 이상의 폴리디오가노실록산 블록 및 하나 이상의 폴리옥시알킬렌 블록을 함유하는 폴리디오가노실록산폴리옥시알킬렌 블록 공중합체에 대한 이의 교시를 위해 전문이 참조로서 본원에 인용된다.

[0068]

성분(A)로서 유용한 예시적인 비제한적인 실리콘 폴리에테르는 [Me₃SiO][Me₂SiO]₃₉₆[MeR'SiO]₄[OSiMe₃]이고, 여기서 Me는 -CH₃이고 R'는 3 내지 40개의 탄소 원자를 함유하는 -(CH₂)₃(EO)₁₈(PO)₁₈OH이다.

[0069]

미국 특허 제4,853,474호에 기재된 실리콘 폴리에테르는 성분(A)로서 선택될 수 있으며, 상기 문헌은 비극성 지질 에멀전 중에서의 극성을 위한 오가노폴리실록산-폴리옥시알킬렌 에멀전화제(여기서, 상기 오가노폴리실록산-폴리옥시알킬렌 중합체 분자는, 가수분해될 수 없는 결합에 의해 연결되어 있고 내부 가수분해될 수 있는 결합이 없는 가교 결합체를 통해, 의도적으로 가교 결합된다)에 대한 이의 교시를 위해 전문이 참조로서 본원에 인용된다.

[0070]

실리콘 폴리에테르 탄성중합체, 예를 들면, 미국 특허 제5811487호에 기재된 것들은 성분(A)로서 선택될 수 있으며, 상기 문헌은 성분(A)로서 유용한 탄성중합체 실리콘 폴리에테르에 대한 이의 교시를 위해 전문이 참조로서 본원에 인용된다.

[0071]

또 다른 양태에서, 성분(A)는 아미노 관능성 오가노폴리실록산, 예를 들면, 화학식 [Me₃SiO][Me₂SiO]₁₋₁₀₀₀[MeR³SiO]₁₋₁₀₀[OSiMe₃](여기서, Me는 -CH₃이고 R³은 아민 관능성 유기 그룹, 예를 들면, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NH(CH₂)₂NH₂ 또는 -CH₂CH(CH₃)CH₂NH(CH₂)₂NH₂이다)로 나타난 것들로부터 선택될 수 있다.

[0072]

제1 에멀전화제는 또한 각종 에멀전화제, 예를 들면, 상기된 것들 중의 임의의 것들의 배합물 또는 혼합물일 수 있다. 제1 에멀전화제는 또한 보조 표면활성제의 첨가를 포함할 수 있다. 추가로, 에멀전화제 또는 에멀전화제들의 혼합물은 순수하게 사용될 수 있거나, 에멀전화제는 소수성 용매, 예를 들면, 휘발성 실리콘 중에 용해될 수 있다.

[0073]

성분(A)로서 적합한 시판되는 제품은 DC5225C, DC3225C, DC5200, DC9011, DC9040, DC9050 DC8822A(미국 미시간주 48686 미들랜드 Dow Corning Corp. 제조)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 제1 에멀전화제는 또한 유기계 W/O 에멀전화제, 예를 들면, 소르비탄 이소스테아레이트, 소르비탄 스테아레이트, 폴리글리세릴 올레에이트, 렉시틴, 소르비탄 모노올레에이트, 소르비탄 트리올레에이트, 소르비탄 라우레이트, 글리세릴 모노올레에이트, 라놀린 및 라놀린 알코올, PEG-30 디폴리하이드록시스테아레이트, 스테아레이트-2, 수소화된 팜 글리세라이드, 폴

리글리세틸-3-디이소스테아레이트, 폴리글리세틸-4-디이소스테아레이트, 폴리 글리세틸 1-3 -폴리리시놀레에이트, 소르비탄 세스퀴올레에이트, PEG-2 수소화된 캐스터 오일, PEG-7 수소화된 캐스터 오일, 폴리퍼플루오로에톡시메톡시 디플루오로메틸 디스테아르아미드, 콜레스테롤 또는 이의 배합물일 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0074] (B) 알콕시실란

[0075] 성분(B)는 알콕시실란이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시실란"은 각각의 화합물이 화학식 $R_nSi(OR^5)_{(4-n)}$ (여기서, n은 0 내지 3이고 R은 유기 그룹이고 R^5 는 1 내지 8개의 탄소를 갖는 탄화수소 그룹 또는 수소이다)을 갖는 화합물로부터 독립적으로 선택된 화합물 또는 이들 화합물의 혼합물을 의미한다. 알콕시실란의 예는 테트라에톡시실란, 테트라메톡시실란, 메틸트리메톡시실란, 디에틸디에톡시실란, 디메틸디메톡시실란 및 트리메틸모노메톡시실란을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0076] (C) 친수성 활성제

[0077] 임의 성분(C)는 친수성 활성제이다.

[0078] 친수성 활성제는 물 또는 수용성 용매 중에서 용매화될 수 있다. 수용성 용매는 에탄올과 같은 알코올을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0079] 친수성 활성제의 몇몇 대표적인 예는 약물, 비타민, 항산화제, 호르몬, 국소 항미생물제, 예를 들면, 항생제, 항진균제, 예를 들면, 운동선수의 발, 완선 또는 백선 및 여드름 치료에 사용되는 것들; 수렴제; 방취제; 사마귀 제거제; 티눈 및 굳은살 제거제; 이살충제, 예를 들면, 두부, 사면발이(pubic)(crab) 및 신체 이(body lice)의 치료에 사용되는 것들; 비듬, 지루성 피부염 또는 건선의 억제제; 착색제, 예를 들면, FD&C 블루 No.1, FD&C 블루 No.2, FD&C 그린 No.3, FD&C 레드 No.40, FD&C 옐로우 No.5, FD&C 옐로우 No.6; 금속 산화물, 예를 들면, 이산화티탄 또는 산화철; 및 일광화상 차단제 및 치료제를 포함한다.

[0080] 본원에 유용한 비타민은 비타민 A₁, 레티놀, 레티놀의 C₂-C₁₈에스테르, 비타민 E, 토코페롤, 비타민 E의 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 레티놀은 트랜스-레티놀, 1,3-시스-레티놀, 11-시스-레티놀, 9-시스-레티놀, 및 3,4-디테하이드로-레티놀, 비타민 C 및 이의 유도체, 비타민 B₁, 비타민 B₂, 프로비타민 B₅, 판테놀, 비타민 B₆, 비타민 B₁₂, 니아신, 엽산, 비오틴 및 판토텐산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 기타 적합한 비타민 및 본원에 포함되는 것으로 고려되는 비타민에 대한 INCI 명칭은 아스코르빌 디팔미테이트, 아스코르빌 메틸실라놀 펙티네이트, 아스코르빌 팔미테이트, 아스코르빌 스테아레이트, 아스코르빌 글루코사이드, 나트륨 아스코르빌 포스페이트, 나트륨 아스코르베이트, 이나트륨 아스코르빌 설페이트, 칼륨(아스코르빌/토코페릴) 포스페이트이다.

[0081] 본원에 적합한 시판되는 제품의 몇몇 예는 비타민 A 아세테이트 제품(스위스 부크스에 소재한 Fluka Chemie AG 제조; COVI-OX T-50), 비타민 E 제품(미국 일리노이주 라 그랜지에 소재한 Henkel Corporation 제조; COVI-OX T-70), 다른 비타민 E 제품(미국 일리노이주 라 그랜지에 소재한 Henkel Corporation 제조) 및 비타민 E 아세테이트 제품(미국 뉴저지주 너틀리에 소재한 Roche Vitamins & Fine Chemicals 제조)이다.

[0082] 본 발명의 활성 성분(C)는 생물제제, 예를 들면, 효소 또는 세포일 수 있다. 본 발명의 다핵성 미세캡슐 중의 생물제제, 예를 들면, 효소의 캡슐화는, 효소 또는 생물제제의 불활성화를 차단하거나 지연시킬 수 있으므로, 캡슐화되지 않은 것보다 오랜 기간 동안 활성을 유지한다.

[0083] 효소는 시판되는 유형, 개선된 유형, 재조합 유형, 야생형, 천연에서 발견되지 않은 변이체 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예를 들면, 적합한 효소는 하이드롤라제, 쿠티나제, 옥시다제, 트랜스퍼라제, 리덕타제, 헤미셀룰라제, 에스테라제, 이소머라제, 데아미다제, 데카복실라제, 리아제, 펩티다제, 라세마제, 펙티나제, 락타제, 퍼옥시다제, 라카제, 카탈라제 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하이드롤라제는 프로테아제(세균성, 진균성, 산성, 중성 또는 알칼리성), 아밀라제(알파 또는 베타), 리파제, 만나제, 셀룰라제, 콜라겐아제, 리소자임, 슈퍼옥사이드 디스무타제, 카탈라제 및 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 펩티다제는 써모라이신 및 트랜스-글루타미나제를 포함하지만 이에 제한되지 않

는다.

- [0084] 프로테아제는 트립신, 키모트립신, 펩신, 판크레아틴 및 기타 포유동물 효소; 파파인, 브로멜라인 및 기타 식물성 효소; 서브틸리신, 에피더민, 니신, 나린기나제(L-람노시다제), 우로키나제 및 기타 세균성 효소를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0085] 리파제는 트리아실-글리세롤 리파제, 모노아실-글리세롤 리파제, 지질단백질 리파제, 예를 들면, 스테아프신, 에레프신, 펩신, 기타 포유동물성, 식물성, 세균성 리파제 및 정제된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 추가로, 자극 호르몬, 예를 들면, 인슐린은 당해 효소와 함께 사용하여 이들의 효과를 촉진시킬 수 있다.
- [0086] 생물제제는 각종 천연 공급원으로부터 분리될 수 있으며 생물공학적인 방법에 의해 제조될 수 있다. 생물제제는 당, 단백질 또는 핵산 또는 이들의 복합 배합물을 포함할 수 있다. 생물제제는 생존 실체일 수 있다. 당해 생존 실체의 예는 포유동물 세포 및 미생물, 예를 들면, 진균류, 세균 및 효모를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 생물제제는 또한 포유동물 조직, 세포체, 예를 들면, 세포 핵, 미토콘드리아 및 리보솜을 포함한다.
- [0087] 본원에 기재된 생물제제는 의약적 및 비의약적 생물제제 둘 다를 포함한다. 의약적 생물제제의 특정 예는 백신, 혈액 및 혈액 성분, 알레르겐 및 치료학적 생물제제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 치료학적 생물제제로서 유용한 생물제제의 특정 예는 모노클로날 항체 또는 이의 단편, 재조합 단백질, RNAi, 압타머, 덴드리머, RNA 및 DNA를 포함한다.
- [0088] 비의약적 생물제제는 산업 공정 또는 제품에 사용되는 생물제제를 포함한다. 예를 들면, 세탁 세제에 사용하기 위한 세제 효소; 전분, 직물 및 생에탄올 산업용 효소; 음식, 제빵, 양조 및 와인 산업용 식품 효소; 및 동물 사료 산업용 사료 효소가 있다. 기타 비의약적 생물제제는 세정, 폐수 처리, 수산양식 및 식물 케어에 사용하기 위한 미생물을 포함한다. 생물제제는 또한 화학 반응을 촉매하는데 사용될 수 있는 단백질을 포함한다. 예를 들면, 특이적으로 디자인된 효소가, 약물과 같은 유기 분자의 합성에서와 같은 산업적으로 관련된 화학 반응을 촉매하기 위해 사용될 수 있다.
- [0089] 성분(A), (B) 및 (C)는 물 또는 수용성 용매와 혼합되어 연속상 중에 알콕시실란을 갖는 에멀전을 형성한다. 성분(A), (B), (C), 및 물/수용성 용매의 양은 가변적일 수 있지만, 전형적으로 각 성분의 중량%를 기준으로, 다음과 같은 범위이다.
- [0090] 성분(A): 0.1 내지 30중량%, 또는 0.5 내지 20중량%, 또는 1 내지 10중량%,
- [0091] 성분(B): 1 내지 99중량%, 또는 10 내지 90중량%, 또는 15 내지 50중량%,
- [0092] 성분(C): 0.01 내지 90중량%, 또는 1 내지 99중량%, 또는 10 내지 90, 또는 50 내지 85중량%,
- [0093] 물 또는 수용성 용매: 에멀전이 총 100중량%가 되기에 충분한 양.
- [0094] 단계(II)의 혼합 및 에멀전 형성은 당업계에 임의의 공지된 기술 및 특히 유중수, 오일 연속 또는 역 에멀전의 형성을 위해 유용한 것들을 사용하여 수행할 수 있다. 전형적으로, 소수성 상(성분 A 및 B) 및 친수성 상(성분 C 및 물 또는 수용성 용매)은 간단한 교반 기술을 사용하여 배합되어 연속 상 중에 성분 B(알콕시실란)를 갖는 에멀전을 형성한다. 간단한 교반 기술이 사용되는 경우, 이 단계에서 에멀전은 전형적으로 "조악한" 에멀전으로서 분류되는 입자 크기를 갖는다. 이어서, 에멀전의 입자 크기를 당업계에 임의의 공지된 에멀전화 장치를 사용하는 추가의 전단 작용에 의해 감소시켜, "미세" 에멀전을 제조한다. 본 발명에 유용한 에멀전화 장치는 고정식 믹서, 균질화기, 소놀레이터, 초음파 탐침, 로터-스테이터 터빈, 콜로이드 분쇄기, 미세유동화기, 블레이드, 헬릭스 및 이의 조합체일 수 있지만 상기 에멀전화 장치에 제한되지 않는다. 이러한 추가의 가공 단계는 오일 에멀전 중의 출발수의 입자 크기를 0.2 내지 500 μm 범위의 수치로 감소시키며, 전형적인 입자 크기 범위는 0.5 내지 100 μm 이다.
- [0095] 에멀전 중의 친수성 상 대 연속 소수성 상의 중량비는 일반적으로 40:1 내지 1:50이다. 통상적으로 친수성 상 대 소수성 연속 상의 중량비는 4:1 내지 1:4이다.
- [0096] (D) 제2 에멀전화제
- [0097] 본 발명의 공정에서 단계(II)는 제2 에멀전화제를 연속상 중에 알콕시 실란을 갖는 에멀전에 첨가하여 다중상 에멀전을 형성하는 것을 포함한다. 제2 에멀전화제는 물 또는 물 연속 에멀전 중에서 오일을 안정화시키기 위

한 당업계에 공지된 임의의 에멀전화제로부터 선택될 수 있다. 제2 에멀전화제는 단독으로 사용되거나 다른 에멀전화제와 배합되어 사용될 수 있다. 전형적으로, 제2 에멀전화제는 양이온성, 비이온성, 음이온성 또는 양쪽성 표면활성제로부터 선택된다. 전형적으로 제2 에멀전화제의 수용액은 단계(II)에서 사용된다.

[0098] 본 발명에서 제2 에멀전화제로서 유용한 양이온성 표면활성제는 4급 수산화암모늄, 예를 들면, 옥틸 트리메틸 수산화암모늄, 도데실 트리메틸 수산화암모늄, 헥사데실 트리메틸 수산화암모늄, 옥틸 디메틸 벤질 수산화암모늄, 데실 디메틸 벤질 수산화암모늄, 디도데실 디메틸 수산화암모늄, 디옥타데실 디메틸 수산화암모늄, 탈로우 트리메틸 수산화암모늄 및 코코 트리메틸 수산화암모늄, 및 당해 물질의 상응하는 염, 예를 들면, 세틸 트리메틸 염화암모늄; 지방 아민 및 지방산 아마이드 및 이들의 유도체, 염기성 피리디늄 화합물, 벤즈이미다졸린 및 폴리프로판올폴리에탄올 아민의 4급 암모늄 염기이지만 당해 목록의 양이온성 표면활성제에 제한되지 않는다. 양이온성 표면활성제는 또한 중합체 또는 공중합체, 예를 들면, Eudragit® E 100(아크릴레이트/디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 공중합체)일 수 있다.

[0099] 제2 에멀전화제는 또한 양쪽성 표면활성제, 예를 들면, 코카미도프로필 베타인, 코카미도프로필 하이드록시설페이트, 코코베타인, 나트륨 코코아미도아세테이트, 코코디메틸 베타인, N-코코-3-아미노부티르산 및 이미다졸리늄 카복실 화합물로부터 선택될 수 있지만 당해 목록의 양쪽성 표면활성제에 제한되지 않는다.

[0100] 상기 표면활성제는 개별적으로 또는 배합하여 사용될 수 있다. 양이온성 또는 양쪽성 표면활성제는 물에 용해시키고 수득한 수용액은 단계(I)의 수중유 에멀전의 수성 또는 연속상 중에서 성분으로서 사용된다.

[0101] 적합한 비이온성 표면활성제는 폴리옥시알킬렌 알킬 에테르, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜 장쇄 (C_{12} - C_{14})알킬 에테르; 폴리옥시알킬렌 소르비탄 에테르; 폴리옥시알킬렌 알콕실레이트 에스테르; 폴리옥시알킬렌 알킬페놀 에테르; 에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 공중합체, 예를 들면, 화학식 $(EO)_{1-200}(PO)_{1-200}(EO)_{1-200}$ 의 블록 공중합체; 폴리비닐 알코올; 및 알킬폴리사카라이드, 예를 들면, 미국 특허 제5,035,832호에 기재된 바와 같은 구조식 $R^1-O-(R^2O)_m-(G)_n$ (여기서, R^1 은 직쇄 또는 측쇄 (C_8 - C_{50})알킬 그룹, 직쇄 또는 측쇄 (C_8 - C_{50})알케닐 그룹 또는 (C_5 - C_{50})알킬페닐 그룹이고, R^2 는 (C_8 - C_{50})알킬렌 그룹이고, G는 환원당이고, m은 0 또는 양의 정수이고, n은 양의 정수이다)의 물질이지만 당해 목록의 비이온성 표면활성제에 제한되지 않는다. 다른 적합한 에멀전화제는 처리되거나 처리되지 않은 입자를 포함하고 당해 입자는 처리된 실리카, 예를 들면, 폼드 또는 콜로이드성 실리카, 처리된 클레이 또는 합성 클레이, 예를 들면, 라포나이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0102] 성분(D)는 또한 당업계에 공지된 에멀전을 안정화시키기 위한 아크릴레이트 공중합체, 예를 들면, Pemulen®TR1 및 Pemulen®TR2(아크릴레이트/ C_{10-30} 알킬 아크릴레이트 가교중합체)일 수 있다.

[0103] 성분(D)는 또한 보조 표면활성제가 첨가된 에멀전화제의 혼합물일 수 있다. 사용되는 경우, 보조 표면활성제는 비이온성 표면활성제, 예를 들면, 에톡실화된 지방 알코올(예를 들면, 라우레트-3)로부터 선택될 수 있다.

[0104] 단계(I)로부터 에멀전에 첨가된 성분(D)의 양은 다양할 수 있지만 이의 범위는 전형적으로 0.1 내지 20중량%의 에멀전, 또는 0.25 내지 10중량%의 에멀전, 또는 0.5 내지 5중량%의 에멀전이다.

[0105] 성분(D)는 단계(I)로부터 에멀전에 첨가되고 충분히 혼합되어 다중상 에멀전을 형성한다. 전형적으로, 단계(I)로부터의 에멀전은 혼합과 함께 성분(D)의 수용액에 첨가된다. 혼합 기술은 중요하지 않고 임의의 혼합 방법, 특히 오일/물 에멀전을 형성시키기 위한 당업계에 공지된 방법일 수 있다. 혼합을 수행하기 위해 유용한 장치는 고정식 믹서, 균질화기, 소놀레이터, 초음파 탐침, 로터-스타터 터빈, 콜로이드 분쇄기, 미세유동화기, 블레이드, 헬릭스 및 이의 조합체를 포함하지만 당해 목록의 에멀전화 장치에 제한되지 않는다.

[0106] 다중상 에멀전은 단계(II)의 방법의 결과로서 형성된다. 다중상 에멀전은 때로는 "3중 에멀전"으로서 언급된다. 단계(II)에서 다중상 에멀전의 형성은 입자의 임의의 공지된 현미경적 관찰에 의해 확인될 수 있다.

[0107] 본 발명의 방법에서 단계(III)은 다중상 에멀전의 오일/물 계면에서 상기 알콕시실란을 중합시켜, 다핵성 미세 캡슐의 현탁액을 형성시키는 것을 포함한다.

[0108] 오일/물 계면에서의 상기 알콕시실란의 중합은 전형적으로 산성, 중성 또는 염기성 pH에서 수행될 수 있는 축합 반응이다. 상기 축합 반응은 일반적으로 상온 및 대기압에서 수행되지만, 승온, 예를 들면, 95°C 이하의 온도 또는 증압 또는 감압, 예를 들면, 진공하에서 수행되어, 축합 반응 과정에서 생성된 휘발성 알코올을 제거할 수 있다. 상기 축합 반응은 반응 혼합물의 비휘발성 내용물에 의해 모니터링될 수 있다. 알콕시실란은 축합 반응

과정에서 휘발성 알코올을 생성한다. 따라서, 휘발성 내용물은 반응의 진행과의 화학양론적 상관관계를 제공한다. 비휘발성 내용물은, 예를 들면, 샘플이 일정한 질량에 도달할 때까지 반응 샘플을 가열시키는 임의의 수단에 의해 모니터링될 수 있다.

[0109] 알콕시실란의 중합을 촉진시키는 것으로 공지된 임의의 촉매는 단계(III)에 첨가되어 다핵성 미세캡슐의 셸을 형성할 수 있다. 당해 촉매는 바람직하게 지용성 유기 금속 화합물, 예를 들면, 유기 주석 화합물, 특히, 유기 주석 화합물, 예를 들면, 디유기주석 디에스테르, 예를 들면, 디메틸 주석 디(네오데카노에이트), 디부틸 주석 디라우레이트 또는 디부틸 주석 디아세테이트 또는 주석 카복실레이트, 예를 들면, 주석 옥토에이트 또는 유기 티탄 화합물, 예를 들면, 테트라부틸 티타네이트이다. 유기주석 촉매는, 예를 들면, 수 반응성 규소 화합물을 기준으로 0.05 내지 2중량%로 사용될 수 있다. 유기주석 촉매는 중성 pH에서 효과적인 촉매의 이점을 갖는다. 상기 촉매는 에멀전화된 오일 상 액적의 표면에서 수 반응성 규소 화합물의 중합을 촉진하기 때문에, 상기 촉매는 전형적으로 에멀전화되기 전에 오일 상 성분과 혼합된다. 또는, 촉매는 수-반응성 규소 화합물의 첨가 전에 또는 테트라알콕시실란과 동시에 상기 에멀전에 첨가되거나, 형성된 규소계 중합체의 셸을 경화시키고 보다 불침투성이 되도록 테트라알콕시실란의 첨가 후에 상기 에멀전에 첨가될 수 있다. 그러나 캡슐화는 촉매 없이 성취될 수 있다. 사용되는 경우 당해 촉매는 회색되지 않은 상태로, 또는 탄화수소, 알코올 또는 케톤과 같은 유기 용매 중의 용액으로서, 또는 에멀전 또는 현탁액과 같은 다중상 시스템으로서 첨가될 수 있다.

[0110] 단계(III)으로부터 형성된 다핵성 미세캡슐은 전형적으로 현탁된 상태로 남아있다. 수성 연속 상은 수산화성 유기 용매를 함유할 수 있는데, 예를 들면, 상기 수성 연속 상은 통상적으로 Si-결합된 알콕시 그룹의 가수분해에 의해 생성된 에탄올과 같은 알코올을 함유한다. 수계 제제, 예를 들면, 화장품, 화학물질 또는 약제학적 제제에서 현탁액으로부터 다핵성 미세캡슐을 분리하는 것 없이 미세캡슐의 현탁액을 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0111] 다수의 용도를 위해 다핵성 미세캡슐은, 예를 들면, 상이한 매질에서 후속적 분산을 위해 현탁액으로부터 회수된다. 다핵성 미세캡슐에서 캡슐화된 활성제는 수계 화장품 제제 중에 분산될 수 있다. 또한, 다핵성 미세캡슐은, 임의로 표면활성제 및/또는 중합체와 같은 첨가제와 함께, 유기 용매 중에 재분산될 수 있다.

[0112] 다핵성 미세캡슐의 회수는 임의의 공지된 액체 제거 기술, 예를 들면, 분무 건조, 분무 냉각, 오븐 건조 또는 동결 건조에 의해 성취될 수 있다.

[0113] 따라서 본 발명은 추가로 상기된 바와 같은 방법에 따라 제조되는 바와 같이 미세캡슐 현탁액 및 분리된 미세캡슐에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 다핵성 미세캡슐은, 예를 들면, 친수성 활성제의 포집을 위해 또는 친수성 활성제에 대한 조절되거나 유도되는 전달 시스템을 위해 사용될 수 있다. 본 발명의 다핵성 미세캡슐에서 포집에 적합한 친수성 활성제는 본 발명의 방법에 관한 섹션에서 상기된 것들을 포함한다. 본 발명의 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 비타민 또는 항산화제를 포함한다. 또 다른 양태에서 다핵성 미세캡슐은 차광제를 포함한다. 한 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 단백질과 같은 대형의 친수성 활성제를 제공하지만, 더욱 작은 분자가 다핵성 미세캡슐 내부 및 외부로 자유롭게 확산될 수 있도록 한다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 생물제제를 포함한다. 하나의 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 치료학적 생물제제를 포함한다. 또 다른 양태에서 다핵성 미세캡슐은 세포를 포함한다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 미생물을 포함한다. 또 다른 양태에서 미세캡슐은 단백질을 포함한다. 예를 들면, 다핵성 미세캡슐은 카탈라제와 같은 효소를 포함할 수 있으며, 이의 기질인 H_2O_2 가 다핵성 미세캡슐의 외부 및 내부로 자유롭게 확산될 수 있도록 한다. 따라서, 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 효소를 포함한다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 친수성 활성제를 안정화시키기 위해 사용된다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 포집된 친수성 활성제의, 포집되지 않은 분자로부터의 분리를 촉진하기 위해 사용된다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 약제학적 성분의 저장 수명의 증가를 위해 사용된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 공업용 공정 또는 제품에 사용된다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 약물과 같은 유기 분자의 합성에서와 같이 화학적 반응을 촉매하기 위해 사용된다. 본 발명의 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 세정, 폐수 처리, 수산양식 및 식물 케어에 사용된다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 세제 효소, 식품 효소 또는 사료 효소를 포함한다.

[0115] 본 발명의 다핵성 미세캡슐은 다수의 내부 캡슐들을 포함한다. 하나의 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 2 내지 10,000개의 내부 캡슐을 포함한다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 2 내지 1000개의 내부 캡슐을 포함한다. 또 다른 양태에서, 다핵성 미세캡슐은 50 내지 500개의 내부 캡슐을 포함한다. 또 다른 양태에서 다핵성

미세캡슐은 100 내지 500개의 내부 캡슐을 포함한다.

- [0116] 당업자는 용도에 따라 상이한 다공도를 갖는 다핵성 미세캡슐을 사용하는 것이 바람직할 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들면, 친수성 활성제의 캡슐화가, 예를 들면, 표면(예를 들면, 피부 또는 식물)과의 직접적인 접촉을 차단하기 위해 요구되는 경우, 적은 다공도를 갖는 것이 바람직할 수 있다. 이 경우, 물 대 오일의 비를 더욱 낮은 비율로 사용하여 목적하는 다공도를 수득할 수 있다.
- [0117] 반면, 친수성 활성제가 캡슐화되지만 이의 사용이 저분자량 분자가 다핵성 미세캡슐의 내부 및 외부로 확산되도록 하는 것을 필요로 하는 경우, 고도의 다공도를 갖는 것이 바람직할 수 있다. 이 경우, 물 대 오일의 비를 더욱 높은 비율로 사용하여 목적하는 다공도를 수득할 수 있다.
- [0118] 또한, 당업자는 다핵성 미세캡슐의 다공도가 테트라알콕시실란 대신에 또는 이에 추가하여 트리알콕시실란, 디알콕시실란 및 모노알콕시실란을 사용함으로써 조절될 수도 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0119] 다공도는 상기 임의의 방법 단독으로 또는 상기 임의의 방법들을 조합함으로써 조절될 수 있다. 상기 예는 예시적인 것이며 비제한적이다.
- [0120] 본 발명의 다핵성 미세캡슐의 평균 용적 입자 크기는 0.05 내지 1000 μm , 또는 0.5 내지 1000 μm , 또는 1 내지 500 μm , 또는 5 내지 100 μm , 또는 10 내지 50 μm , 또는 0.5 내지 20 μm , 또는 0.05 내지 20 μm 이다.
- [0121] 미세캡슐의 입자 크기는 미세캡슐 현탁액의 레이저 회절에 의해 측정한다. 적합한 레이저 회절 기술은 당업계에 널리 공지되어 있다. 입자 크기는 입자 크기 분포(PSD)로부터 수득된다. 당해 PSD는 용적, 표면, 길이 기준선에 대해 결정될 수 있다. 용적 입자 크기는 소정의 입자와 동일한 용적을 갖는 구형의 직경과 동일하다. "Dv"는 다핵성 미세캡슐의 평균 용적 입자 크기를 나타낸다. Dv 0.5는 누적 입자 집단의 50%에 상응하는 용적에서 측정되는 입자 크기이다. 다른 말로 Dv 0.5가 10 μm 인 경우, 입자의 50%는 10 μm 이하의 평균 용적 입자 크기를 갖고 입자의 50%는 10 μm 이상의 용적 평균 입자 크기를 갖는다. 별도의 언급이 없는 한, 모든 평균 용적 입자 크기는 Dv 0.5를 사용하여 계산한다.

실시예

- [0122] 하기의 실시예는 당업자에게 본 발명을 설명하기 위한 것이며 청구의 범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하는 것으로서 해석되지 않아야 한다.
- [0123] 본 발명의 방법은 본 발명의 다핵성 미세캡슐의 제조를 위해 하기의 실시예에 사용되었다. 당해 실시예는 친수성 활성제, 예를 들면, 효소가 포집될 수 있고, 포집된 친수성 활성제의 활성, 예를 들면, 효소의 활성은 이것이 본 발명의 다핵성 미세캡슐에 캡슐화되는 경우 안정화됨을 입증한다.
- [0124] 실시예 1 내지 18의 실험 결과는 각종 조건하에 캡슐화된 촉매 효소의 활성이 캡슐화되지 않은 효소의 활성보다 오랜 시간 동안 유지됨을 보여준다.
- [0125] 모든 측정 및 실험은 달리 지적되지 않은 경우, 23 $^{\circ}\text{C}$ 에서 수행하였다. 알콕시실란의 가수분해 및 측합이 pH에 크게 의존한다는 것은 당업계에 널리 공지되어 있기 때문에 캡슐화는, 예를 들면, 효소 확산, 활성 및 안정화에 대한 pH의 영향을 측정하기 위해 상이한 pH에서 수행하였다.
- [0126] 실시예 1
- [0127] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 70g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속 상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전 20g을 1중량% 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량% 라우레트 3 표면활성제의 수용액(pH 4.5) 20g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 상기 혼합물 중의 TEOS를 pH 4.5에서 10시간 동안 완전히 가수분해시키고 측합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 18.6 μm 의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.
- [0128] 실시예 2
- [0129] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation

제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.07g의 NaCl을 함유하는 물 70g을 첨가하고, 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전 20g을 1중량%의 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량%의 라우레트 3의 수용액(pH 4.5) 20g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 4.5에서 10시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 11.6 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0130] 실시예 3

[0131] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.35g의 비타민 C를 함유하는 70g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전 20g을 1중량%의 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량%의 라우레트 3의 수용액(pH 4.5) 20g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 4.5에서 10시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 20.4 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0132] 실시예 4

[0133] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.35g의 카탈라제 효소를 함유하는 70g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전 20g을 1중량%의 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량%의 라우레트 3의 수용액(pH 4.5) 20g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 4.5에서 10시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 18 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0134] 실시예 5

[0135] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.35g의 소 혈청 알부민(BSA) 단백질을 함유하는 70g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전 20g을 1중량%의 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량%의 라우레트 3의 수용액(pH 4.5) 20g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 4.5에서 10시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 27.5 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0136] 실시예 6

[0137] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. pH 4.5에서 70g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 중합 반응은 TEOS의 가수분해 및 축합동안에 생성된 실리카를 측정함으로써 모니터링하였다. 비휘발성 내용물을 임의의 공지된 수단에 의해 모니터링할 수 있다. 이들 실시예에서 반응 실시예는 열 오븐에 놓고 일정한 질량에 도달하도록 하였다. TEOS의 40%가 가수분해되어 실리카로 축합된 후, 에멀전 20g을 1중량%의 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량%의 라우레트 3의 수용액(pH 4.5)

20g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 상기 혼합물 중에 잔류하는 TEOS를 pH 4.5에서 10시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 14.2 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0138] 실시예 7

[0139] 먼저, 5g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 25g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. pH 4.5에서 70g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 중합 반응은 실시예 6에서와 같이 모니터링하였다. TEOS의 80%가 가수분해되어 실리카로 축합된 후, 에멀전 20g을 1중량%의 세틸트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC) 및 1.25중량%의 라우레트 3의 수용액(pH 4.5) 25g과 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 상기 혼합물 중에 잔류하는 TEOS를 pH 4.5에서 5시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 33.3 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0140] 실시예 8

[0141] 먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.2g의 카탈라제 효소를 함유하는 50g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 카탈라제는 2,000 내지 5000유니트/mg인 동결건조된 분말로서 Sigma-Aldrich Corp(미국 미주리주 세인트 루이스 소재)으로부터 구입하였다. 1 유니트는 25°C에서 pH 7에서 1분당 1.0 μ mol의 H₂O₂를 분해시키는 효소의 양이고 H₂O₂ 농도는 A240의 감소 비율에 의한 측정시 10.3에서 9.2mM로 감소한다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을, PLURONIC® F 127[화학식 (EO)₉₈(PO)₆₇(EO)₉₈을 갖는 에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 블록 공중합체(미국 뉴저지주 07828-1234 마운트 올리브 컨티넨탈 드라이브-노쓰 3000에 소재하는 BASF Corp.으로부터 시판됨)] 1.25g의 수용액(pH 7) 100g과 20초 동안 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 혼합함으로써 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 혼합물 중의 TEOS를 pH 7에서 15시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 17.6 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0142] 현탁액의 외부 물에 존재하는 카탈라제 효소는 당업계에 널리 공지된 뷰렛(Biuret) 단백질 분석 방법에 의해 분석하였다. 간략하게, 미지의 카탈라제 농축 샘플을 연속 상으로부터 다핵성 미세캡슐의 분리 후 수득하였다. 표준 샘플은 1ℓ 당 0.5g, 1g, 2g, 3g, 4g 및 5g으로 소 혈청 알부민(Merck)을 사용하여 제조하였다. 1ml의 샘플 또는 표준 용액을 2ml의 Bioquant® 시약(독일 다름슈타트에 소재한 Merck KGaA 제조)에 첨가한다. 당해 샘플을 혼합하고 실온에서 30분 동안 항온처리한다. 당해 샘플을 1cm 플라스틱 큐벳에 넣고 546nm에서의 흡광도를 2차 증류수의 블랭크에 상대적으로 측정한다. 샘플중의 카탈라제의 양은 표준 용액의 측정으로부터 작성된 표준 곡선과 비교하여 측정한다.

[0143] 뷰렛 분석에 의한 측정시, 외부 물에서 카탈라제가 검출되지 않았고 이는 모든 카탈라제가 다핵성 미세캡슐의 내부에 포집됨을 입증한다. 뷰렛 분석을 사용하여, 카탈라제의 확산을 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 49일 이상동안 어떠한 확산도 관찰되지 않았다.

[0144] 실시예 9

[0145] 먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.2g의 소 혈청 알부민(BSA)을 함유하는 50g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을, 1.25g의 PLURONIC® F 127(미국 뉴저지주 07828-1234 마운트 올리브 컨티넨탈 드라이브-노쓰 3000에 소재하는 BASF Corp. 제조) 수용액(pH 7) 100g과 20초 동안 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 혼합함으로써 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 7에서 15시간 동안 완전히 가수분해시키고 축

합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 22.5 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0146] 현탁액의 외부 물에 존재하는 소 혈청 알부민(BSA)을 실시예 8에서 기재된 바와 같은 뷰렛 분석에 의해 분석하였다. 외부 물에서 BSA가 검출되지 않았고 이는 모든 BSA가 다핵성 미세캡슐 내부에 포집됨을 입증한다. 뷰렛 분석을 사용하여 카탈라제의 확산은 시간경과에 따라 모니터링하였다. 49일 이상동안 확산이 검출되지 않았다.

[0147] 실시예 10

[0148] 먼저, 3g의 Dow Corning® 8822A 중합체(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, 0.2g의 카탈라제 효소를 함유하는, pH 4에서 50g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을, 1.25g의 PLURONIC® F 127[CTAC 부재] 수용액(pH 7) 100g과 20초 동안 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 혼합함으로써 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 7에서 15시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 28.6 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0149] 현탁액의 외부 물에 존재하는 카탈라제 효소는 실시예 8에 기재된 바와 같은 뷰렛 분석에 의해 분석하였다. 외부 물에서 카탈라제가 검출되지 않았고 이는 모든 카탈라제가 다핵성 미세캡슐 내부에 포집됨을 입증한다. 뷰렛 단백질 분석을 사용하여, 시간경과에 따라 카탈라제 확산을 모니터링하였다. 49일 이상동안 확산이 관찰되지 않았다.

[0150] 실시예 11

[0151] 먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(5225c)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, 50g의 폴리에틸렌 글리콜(폴리에틸렌 글리콜 400)을 5225C/TEOS 블렌드 중에서 혼합하여, TEOS 역 에멀전 중에 조악한 폴리에틸렌 글리콜을 형성시켰다. 입자 크기는 로터/스테이터 IKA® Ultra-Turrax Basic 25 유형 믹서를 사용하여 60초 동안 9500rpm에서 조악한 역 에멀전을 전단 처리에 의해 감소시킴으로써 미세한 에멀전을 수득하였다. 이어서, 미세한 에멀전을 1.25g의 PLURONIC® F127를 함유하는 pH 4의 수용액 100g을 첨가하여 역전시키고 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하였다. TEOS를 완전히 가수분해시키고 축합시킨 후, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5)가 28.7 μ m인 실리카 다핵성 미세캡슐 중의 폴리에틸렌 글리콜 400을 물 현탁액 중에서 제조하였다.

[0152] 실시예 12

[0153] 먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(5225c)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, 50g의 폴리에틸렌 글리콜을 5225C/TEOS 블렌드 중에서 혼합하여 TEOS 역 에멀전 중에 조악한 폴리에틸렌 글리콜을 형성시켰다. 입자 크기는 로터/스테이터 IKA® Ultra-Turrax Basic 25 유형 믹서를 사용하여 60초 동안 9500rpm에서 조악한 역 에멀전을 전단 처리에 의해 감소시킴으로써 미세한 에멀전을 수득하였다. 이어서, 미세한 에멀전을 1.25g의 PLURONIC® F127를 함유하는 pH 4의 수용액 100g을 첨가하여 역전시키고 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 20초 동안 혼합하였다. TEOS를 완전히 가수분해시키고 축합시킨 후, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5)가 28.7 μ m인 실리카 다핵성 미세캡슐 중의 폴리에틸렌 글리콜을 물 현탁액 중에서 제조하였다.

[0154] 실시예 13

[0155] 먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, 0.0005g의 블루 염료(FD&C 블루 n° 1)을 함유하는, pH 4.5에서 물 50g을 첨가하고 혼합하여 연속 상에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉 역 에멀전)을 형성시켰다. 조악한 역 에멀전을 이어서 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 1.25g의 PLURONIC® F 127를 함유하는 수용액(pH 4) 100g과 30초 동안 혼합하여 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 혼합물 중의 TEOS를 pH 4에서 15시간 동안 완전히 가수분해하고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 39.4 μ m의 다핵성 미세캡슐의 현탁액을 형성시켰다.

[0156] 실시예 14

[0157] 카탈라제는 2,000 내지 5000 유닛/mg인 동결건조된 분말로서 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다. 1유닛은 25

℃에서 pH 7에서 분당 1.0 μmol 의 H_2O_2 를 분해시키는 효소의 양이고 H_2O_2 농도는 A_{240} 의 감소 비율에 의한 측정시 10.3에서 9.2mM로 감소한다. 카탈라제 용액은 pH 4.5에서 물 50g을 카탈라제 효소 0.2g과 혼합하여 제조하였다.

[0158] 카탈라제 용액 중의 카탈라제 효소 활성은 1일, 7일, 28일, 35일, 48일 및 267일 저장 후 측정하였다. 카탈라제는 옥시도-리덕타제 효소이다. 이것은 과산화수소의 물로의 분해를 촉매한다. 카탈라제 활성은 하기의 과정을 사용하여 과산화수소(H_2O_2)의 분해를 측정함으로써 모니터링하였다.

[0159] pI가 110mM이고 pH가 7인 50mM 포스페이트 완충액 100ml 중에서 약하게 교반하면서 용존 산소 농도가 10% 미만 이 될 때까지 질소를 기포 주입하였다. 산소 농도는 CellOx® 325 용존 산소 센서(Cellox L.L.C.)가 장착된 WTW® Oxi 340i 산소 포켓 측정기(Cole-Parmer Instrument Company)로 측정한다. 당해 센서는 골드 작동 음극 및 납 카운터 양극을 포함한다.

[0160] 질소 기포 주입 동안에, H_2O_2 를 첨가하여 40mM의 농도가 되도록 하고 이어서 3분 동안 산소를 첨가한다. 산소 농도는 3분 동안 측정하여 분당 용존 산소 %의 증가를 측정한다. 이어서 유리된 캡슐화된 카탈라제 효소를 첨가 하여 9ppm의 농도가 되도록 한다. 효소 첨가 후 산소 농도는 용액이 산소 포화될때까지 측정한다. 분당 용존 산소의 백분율 증가는 산소 첨가 속도이다. 효소 활성은 "(효소 첨가 후 산소첨가 속도) - (효소 첨가 전 산소 첨가 속도)"의 식에 따라 계산한다.

[0161] 저장 후 카탈라제 활성은 하기에 나타낸다.

| 일 | 1 | 7 | 28 | 35 | 48 | 267 |
|--------------------------|-----|-----|----|----|----|-----|
| 활성 O_2 %/min | 112 | 110 | 0 | 0 | 0 | 0 |

[0163] 실시예 15

[0164] 카탈라제 용액은 pH 4.5에서 50g의 물을 0.2g의 카탈라제 효소와 혼합하여 제조하였다. 에탄올을 8% v/v의 농도가 되도록 첨가하였다. 카탈라제의 효소적 활성은 1, 7, 28, 35, 48 및 267일 후에 측정하였다. 카탈라제 활성은 실시예 14에 기재된 과정을 사용하여 모니터링하였다.

[0165] 저장 후 카탈라제 활성은 하기와 같다.

| 일 | 1 | 7 | 28 | 35 | 48 | 267 |
|--------------------------|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| 활성 O_2 %/min | 134 | 119 | 119 | 105 | 90 | 0 |

[0167] 실시예 16

[0168] 먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.2g의 카탈라제 효소를 함유하는 50g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 이어서 조악한 역 에멀전을 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을, 1.25g의 PLURONIC® F 127[화학식(EO)₉₈(PO)₆₇(EO)₉₈을 갖는 에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 블록 공중합체(미국 뉴저지주 07828-1234 마운트 올리브 컨티넨탈 드라이브-노쓰 3000에 소재하는 BASF Corp.으로부터 시판됨)] 수용액(pH 4) 100g과 20초 동안 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 혼합함으로써 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 7에서 15시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 17.6 μm 의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0169] 카탈라제의 효소 활성은 1일, 7일, 28일, 35일, 48일 및 267일 후에 측정하였다. 카탈라제 활성은 실시예 14에 기재된 과정을 사용하여 모니터링하였다. 저장 후 카탈라제 활성은 하기에 나타낸다.

[0170]

| 일 | 1 | 7 | 28 | 35 | 48 | 267 |
|----------------------------|----|----|----|----|----|-----|
| 활성 O ₂ %/min | 18 | 46 | 82 | 82 | 91 | 96 |

[0171]

현탁액의 외부 물에 존재하는 카탈라제의 양을 분석하였다. 외부 물에서 카탈라제가 검출되지 않았으며, 이것은 모든 카탈라제가 다핵성 미세캡슐 내부에 포집됨을 입증한다. 카탈라제의 확산은 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 49일 이상의 기간 동안 확산이 관찰되지 않았다.

[0172]

실시예 17

[0173]

먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.2g의 카탈라제 효소를 함유하는 50g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 이어서 조악한 역 에멀전을 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을, 1.25g의 PLURONIC® F 127[화학식(EO)₉₈(PO)₆₇(EO)₉₈을 갖는 에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 블록 공중합체(미국 뉴저지주 07828-1234 마운트 올리브 컨티넨탈 드라이브-노쓰 3000에 소재하는 BASF Corp.으로부터 시판됨)] 수용액(pH 7) 100g과 20초 동안 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 혼합함으로써 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 7에서 15시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 17.6 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0174]

카탈라제의 효소 활성은 1일, 7일, 28일, 35일, 48일 및 267일 후에 측정하였다. 카탈라제 활성은 실시예 14에 기재된 과정을 사용하여 모니터링하였다.

[0175]

저장 후 카탈라제 활성은 하기에 나타낸다.

[0176]

| 일 | 1 | 7 | 28 | 35 | 48 | 267 |
|----------------------------|----|----|----|----|----|-----|
| 활성 O ₂ %/min | 42 | 80 | 99 | 94 | 87 | 105 |

[0177]

현탁액의 외부 물에 존재하는 카탈라제 효소의 양은 실시예 8에 기재된 바와 같이 분석하였다. 외부 물에서 카탈라제가 검출되지 않았으며, 이것은 모든 카탈라제가 다핵성 미세캡슐 내부에 포집됨을 입증한다. 카탈라제의 확산은 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 49일 이상동안 확산이 관찰되지 않았다.

[0178]

실시예 18

[0179]

먼저, 6g의 Dow Corning® 5225c 제형 보조제(미국 미들랜드주 미시간에 소재한 Dow Corning Corporation 제조)를 20g의 테트라에톡시실란(TEOS)과 혼합하였다. 이어서, pH 4.5에서 0.2g의 카탈라제 효소를 함유하는 50g의 물을 첨가하고 혼합하여 연속상 중에서 TEOS를 갖는 조악한 에멀전(즉, 역 에멀전)을 형성시켰다. 이어서 조악한 역 에멀전을 추가로 로터/스테이터 유형 믹서(IKA® Ultra-Turrax Basic 25)에서 1분 동안 9500rpm에서 전단 처리하여, 입자 크기를 감소시키고 미세한 역 에멀전을 형성시켰다. 이어서, 미세한 역 에멀전을, 1.25g의 PLURONIC® F 127[화학식(EO)₉₈(PO)₆₇(EO)₉₈을 갖는 에틸렌 글리콜 프로필렌 글리콜 블록 공중합체(미국 뉴저지주 07828-1234 마운트 올리브 컨티넨탈 드라이브-노쓰 3000에 소재하는 BASF Corp.으로부터 시판됨)] 수용액(pH 8.6) 100g과 20초 동안 Hauschild type AM 501 믹서를 사용하여 혼합함으로써 물 연속 에멀전을 형성시켰다. 수득한 에멀전 중의 TEOS를 pH 7에서 15시간 동안 완전히 가수분해시키고 축합시켜, 평균 용적 입자 크기(Dv 0.5) 17.6 μ m의 다핵성 미세캡슐 현탁액을 형성시켰다.

[0180]

카탈라제의 효소 활성은 1일, 7일, 28일, 35일, 48일 및 267일 후에 측정하였다. 카탈라제 활성은 실시예 14에 기재된 과정을 사용하여 모니터링하였다.

[0181]

저장 후 카탈라제 활성은 하기에 나타낸다.

[0182]

| 일 | 1 | 7 | 28 | 35 | 48 | 267 |
|----------------------------|----|----|-----|-----|-----|-----|
| 활성 O ₂ %/min | 50 | 85 | 103 | 112 | 113 | 97 |

[0183] 현탁액의 외부 물에 존재하는 카탈라제 효소의 양은 실시예 8에 기재된 바와 같이 분석하였다. 외부 물에서 카탈라제가 검출되지 않았으며, 이것은 모든 카탈라제가 다핵성 미세캡슐 내부에 포집됨을 입증한다. 카탈라제의 확산은 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 49일 이상동안 확산이 관찰되지 않았다.

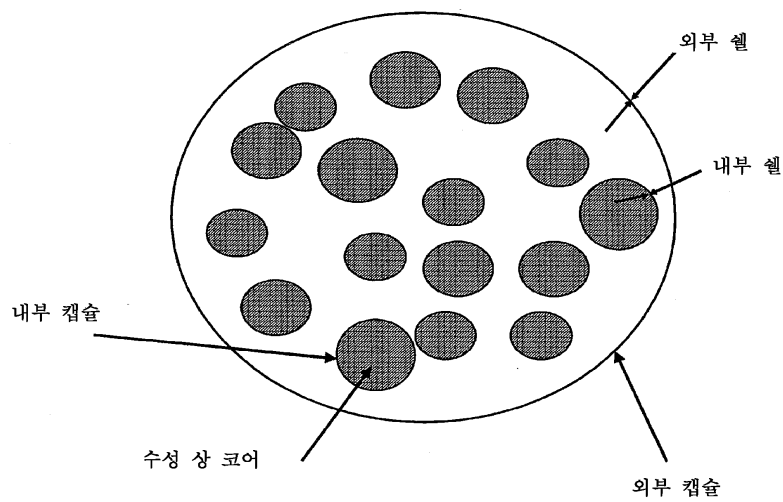
도면의 간단한 설명

[0032] 도 1은 본 발명의 대표적인 다핵성 미세캡슐의 그림 예시이다.

[0033] 도 2는 본 발명의 대표적인 다핵성 미세캡슐을 나타내는 현미경 사진이다.

도면

도면1



도면2

