

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 2 部門第 1 区分
 【発行日】平成20年7月31日(2008.7.31)

【公表番号】特表2007-503293(P2007-503293A)
 【公表日】平成19年2月22日(2007.2.22)
 【年通号数】公開・登録公報2007-007
 【出願番号】特願2006-523668(P2006-523668)
 【国際特許分類】

B 0 1 J 13/06 (2006.01)

A 2 3 L 1/00 (2006.01)

A 6 1 K 9/50 (2006.01)

【F I】

B 0 1 J 13/02 E

A 2 3 L 1/00 C

A 6 1 K 9/50

【誤訳訂正書】

【提出日】平成20年6月16日(2008.6.16)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マイクロカプセルであって、

固化した疎水性シェルマトリックス；

カプセル化された水性ビーズであって、該ビーズは、該固化した疎水性シェルマトリックス内に、または該シェルマトリックスによって、さらにカプセル化されている、カプセル化された水性ビーズ；および

該カプセル化された水性ビーズ内に溶解しているかまたは組み込まれている、活性成分、
 を含有する、マイクロカプセル。

【請求項 2】

前記カプセル化された水性ビーズが、水性ハイドロコロイドビーズであることを特徴とする、請求項 1 に記載のマイクロカプセル。

【請求項 3】

前記カプセル化されたハイドロコロイドビーズが、ゲル化されたハイドロコロイドビーズ、または架橋したハイドロコロイドビーズであることを特徴とする、請求項 1 または 2 に記載のマイクロカプセル。

【請求項 4】

前記カプセル化された水性ビーズが、適切なカプセル化物質を使用するコアセルベーションによってカプセル化されている、請求項 1 または 2 に記載のマイクロカプセル。

【請求項 5】

コアセルベーションにおいて使用される、前記カプセル化物質が、セラック、ゼイン、任意の合成疎水性ポリマーもしくは天然疎水性ポリマー、脂肪、乳化剤、蠟、逆に荷電したハイドロコロイドの任意の混合物（例えば、ゼラチン／アラビアガム、ゼラチン／CMC、任意のタンパク質／イオン性ハイドロコロイド）、ハイドロコロイドと溶解度低下剤（例えば、塩、糖、酸もしくは塩基）との任意の組み合わせ、またはショ糖酢酸イソ酪酸

エステル（S A I B）、ダンマルガム、およびウッドロジンのグリセリルエステル、あるいはこれらの混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項4に記載のマイクロカプセル。

【請求項6】

前記カプセル化された水性ビーズが、適切なカプセル化物質を使用する焼結によってカプセル化されることを特徴とする、請求項1または2に記載のマイクロカプセル。

【請求項7】

焼結において使用される前記カプセル化物質が、任意の水不溶性微粒子（例えば、二酸化ケイ素、二酸化チタン、食品等級の合成ポリマービーズもしくは食品等級の天然ポリマービーズ）、または任意の水不溶性固体粒子を含む群より選択されることを特徴とする、請求項6に記載のマイクロカプセル。

【請求項8】

前記カプセル化された水性ビーズが、保存温度より高いゲル化温度を有する食品等級の任意のハイドロコロイドを含有することを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載のマイクロカプセル。

【請求項9】

前記カプセル化された水性ビーズが、架橋し得る食品等級の任意のハイドロコロイドを含有することを特徴とする、請求項1～3のいずれか1項に記載のマイクロカプセル。

【請求項10】

前記ハイドロコロイドが、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム、ジェランガム、澱粉、化工澱粉、グァーガム、ペクチン、アミド化ペクチン、カラゲナン、ゼラチン、キトサン、メスキートガム、寒天ガム、ヒアルロン酸、乳清タンパク質、ダイズタンパク質、カゼイン酸ナトリウム、キサントラン／ローカストビーンガム混合物、セルロース誘導体（例えば、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、エチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース（CMC））、ユードラジット（Eudragit）（登録商標）などのメチルアクリル系共重合体、オオバコ、タマリンド、キサントラン、ローカストビーンガム、乳清タンパク質、ダイズタンパク質、カゼイン酸ナトリウム、セラック、ゼイン、任意の合成水溶性ポリマーもしくは天然水溶性ポリマー、任意の食品等級のタンパク質、およびこれらの混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項8または9のいずれか1項に記載のマイクロカプセル。

【請求項11】

前記疎水性シェルマトリックスが、動物油および動物脂肪、完全水素化植物油もしくは完全水素化動物油、部分水素化植物油もしくは部分水素化動物油、不飽和脂肪酸もしくは部分水素化脂肪酸もしくは完全水素化脂肪酸、不飽和脂肪酸モノグリセリドもしくは部分水素化脂肪酸モノグリセリドもしくは完全水素化脂肪酸モノグリセリドおよび不飽和脂肪酸ジグリセリドもしくは部分水素化脂肪酸ジグリセリドもしくは完全水素化脂肪酸ジグリセリド、モノグリセリドもしくはジグリセリドの不飽和エステル化脂肪酸もしくは部分水素化エステル化脂肪酸もしくは完全水素化エステル化脂肪酸、不飽和遊離脂肪酸もしくは部分水素化遊離脂肪酸もしくは完全水素化遊離脂肪酸、他の乳化剤、動物性蠟、植物性蠟、鉱物蠟、合成蠟、天然樹脂および合成樹脂、ならびにこれらの混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項1～10のいずれか1項に記載のマイクロカプセル。

【請求項12】

前記活性成分が、フレバー、フレバー増強剤、栄養素、ビタミン、保存剤、醗酵剤、微生物、酸味料、酸化防止剤、色素、酵素、気体類、増粘剤、および他の任意の食品成分もしくは製薬成分（例えば、抗生物質、抗菌物質、抗炎症剤、鎮痛剤、鎮静剤、催眠剤、抗不安薬、抗ヒスタミン剤、抗不整脈薬、抗高血圧剤、抗パーキンソン病薬およびホルモン）を含む群より選択されることを特徴とする、請求項1～11のいずれか1項に記載のマイクロカプセル。

【請求項13】

1つのマイクロカプセルが、前記疎水性シェルマトリックス内に包埋された約1～100個の水性ビーズ（好ましくは、5～50個の水性ビーズ）を含有することを特徴とする、請求項1～12のいずれか1項に記載のマイクロカプセル。

【請求項14】

マイクロカプセルを調製するための方法であって、以下の工程：

- a) 水相、および該水相内に溶解したかもしくは組み込まれた活性成分を提供する工程、
 - b) 融解形態の疎水性相を提供する工程、
 - c) カプセル化物質またはカプセル化物質の混合物を、該水相または該疎水性相に組み込むか、または溶解する工程、
 - d) 該水相を該疎水性層と合わせ、そして該合わせた相をホモジナイズまたは混合して、油中水エマルジョンを形成する工程、
 - e) 該エマルジョン中に該水相をカプセル化する工程であって、これによって、カプセル化された水性ビーズを含有する分散物が形成され、そして該活性成分が、該水性ビーズ内にカプセル化されている、工程、ならびに
 - f) 工程e)において得られた分散物を処理して、マイクロカプセルを形成する工程であって、ここで、該カプセル化された水性ビーズが、さらに、該固化した疎水性シェルマトリックス内にカプセル化されるか、または該疎水性シェルマトリックスによってカプセル化される、工程、
- を包含する、方法。

【請求項15】

前記水相が、水、または水と他の任意の水混和性溶媒（例えば、エタノール、エチレングリコール、グリセロール）との混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記カプセル化物質が、ハイドロコロイド、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム、ジェランガム、澱粉、化工澱粉、グァーガム、寒天ガム、ペクチン、アミド化ペクチン、カラゲナン、キサンタン、ゼラチン、キトサン、メスキートガム、ヒアルロン酸、セルロース誘導体（例えば、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、エチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース（CMC））、ユードラジット（Eudragit）（登録商標）などのメチルアクリル系共重合体、オオバコ、タマリンド、キサンタン、ローカストビーンガム、乳清タンパク質、ダイズタンパク質、カゼイン酸ナトリウム、任意の食品等級のタンパク質、セラック、ゼイン、任意の合成水溶性ポリマーもしくは天然水溶性ポリマー、任意の水不溶性微粒子（例えば、二酸化ケイ素、二酸化チタン、食品等級の合成ポリマービーズもしくは食品等級の天然ポリマービーズ）、および焼結することができる任意の水不溶性固体粒子を含む群より選択されることを特徴とする、請求項14または15に記載の方法。

【請求項17】

前記疎水性相が、動物油および動物脂肪、完全水素化植物油もしくは完全水素化動物油、部分水素化植物油もしくは部分水素化動物油、不飽和脂肪酸もしくは部分水素化脂肪酸もしくは完全水素化脂肪酸、不飽和脂肪酸モノグリセリドもしくは部分水素化脂肪酸モノグリセリドもしくは完全水素化脂肪酸モノグリセリドおよび不飽和脂肪酸ジグリセリドもしくは部分水素化脂肪酸ジグリセリドもしくは完全水素化脂肪酸ジグリセリド、モノグリセリドもしくはジグリセリドの不飽和エステル化脂肪酸もしくは部分水素化エステル化脂肪酸もしくは完全水素化エステル化脂肪酸、不飽和遊離脂肪酸もしくは部分水素化遊離脂肪酸もしくは完全水素化遊離脂肪酸、他の乳化剤、動物性蠟、植物性蠟、鉱物蠟、合成蠟、天然樹脂および合成樹脂、ならびにこれらの混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項14～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

前記水相と前記疎水性相とを合わせる工程が、混合によって実施されることを特徴とする

る、請求項 14～17 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 19】

工程 d) における前記ホモジナイズする工程が、高せん断混合またはインライン混合によって実施されることを特徴とする、請求項 14～18 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 20】

前記カプセル化する工程が、ゲル化、架橋、コアセルベーションまたは焼結によって実施されることを特徴とする、請求項 14～19 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 21】

前記コアセルベーションによるカプセル化が、カプセル化物質を使用し、そして該カプセル化物質の溶解度を低下させることによって実施されることを特徴とする、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記カプセル化物質の溶解度が、温度を変化させること、pHを変化させること、添加剤を添加すること、またはヒドロコロイドもしくは任意の適切なコアセルベーション誘導剤を添加することによって低下されることを特徴とする、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記カプセル化物質が、セラック、ゼイン、任意の合成疎水性ポリマーもしくは天然疎水性ポリマー、および脂肪、乳化剤、蠟、またはこれらの混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項 21 または 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記焼結によってカプセル化する工程が、カプセル化物質として固体微粒子を使用することによって実施されることを特徴とする、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 25】

前記微粒子が、該微粒子をその焼結温度またはガラス転移温度より高温に曝露することによって、前記水相の周りに連続的なフィルムとして融合することを特徴とする、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記カプセル化物質が、任意の水不溶性微粒子（例えば、二酸化ケイ素、二酸化チタン、食品等級の合成ポリマービーズもしくは食品等級の天然ポリマービーズ）、または任意の水不溶性固体粒子を含む群より選択されることを特徴とする、請求項 24 または 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記水相をカプセル化する工程が、ゲル化によって実施され、そして前記エマルジョン中での該水相のゲル化が、該エマルジョンの温度を、該カプセル化物質のゲル化温度より低い温度まで低下させることによって実施されることを特徴とする、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 28】

前記カプセル化物質が、ゲル化ヒドロコロイド（例えば、カラゲナン、ゼラチン、澱粉、化工澱粉、寒天ガム、グァーガム）およびキサントンとローカストビーンガムとの混合物、または任意のゲル化ヒドロコロイドの混合物を含む群より選択されることを特徴とする、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記水相のカプセル化が、カプセル化物質を使用することにより架橋することによって実施され、該カプセル化物質は、任意の食品等級のタンパク質（例えば、ダイズタンパク質、乳清タンパク質、ゼラチンカゼイン酸塩）、または澱粉、化工澱粉、キトサン、セルロース誘導体（例えば、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、エチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロース（CMC））、ユードラジット（Eu d r a g i t）などのメチルアクリル系共重合体、熱、pHもしくは化学的処理による架橋することができる任意の合成水溶性ポリマーもしくは天然水溶性ポリマー、ならびにこれらの混合物を含む群より選択されることを特徴と

する、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 30】

前記架橋が、加熱すること、圧力を付与すること、または酵素的架橋によって実施されることを特徴とする、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

工程 f) における前記処理する工程が、噴霧冷却によって実施されることを特徴とする、請求項 14～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 32】

工程 f) における前記処理する工程が、流動床冷却によって実施されることを特徴とする、請求項 14～30 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 33】

前記活性成分が、フレバー、フレバー増強剤、栄養素、ビタミン、保存剤、醗酵剤、微生物、酸味料、酸化防止剤、色素、酵素、気体類、増粘剤、および他の任意の食品成分もしくは製薬成分を含む群より選択されることを特徴とする、請求項 14～32 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 34】

1 つのマイクロカプセルが、前記疎水性シェルマトリックス内に包埋された、約 1～100 個の水性ビーズを含有することを特徴とする、請求項 14～33 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 35】

1 つのマイクロカプセルが、前記疎水性シェルマトリックス内に包埋された、5～50 個の水性ビーズを含有することを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

請求項 14～35 のいずれか 1 項に記載の方法によって得られるか、または得ることが可能である、マイクロカプセル。

【請求項 37】

食品産業における添加剤としての、請求項 1～13 または 36 のいずれか 1 項に記載のマイクロカプセルの使用。

【請求項 38】

フレバー剤、保存剤またはバクテリオシン剤としての、請求項 1～13 または 36 のいずれか 1 項に記載のマイクロカプセルの使用。

【請求項 39】

製薬用途における請求項 1～13 または 36 のいずれか 1 項に記載のマイクロカプセルの使用。

【請求項 40】

デポー錠剤または経皮適用システムにおける、請求項 39 に記載のマイクロカプセルの使用。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【発明の詳細な説明】

【発明の名称】マイクロカプセル

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明はマイクロカプセルに関係し、より詳しくは、一つもしくは複数の活性成分を含む一個もしくは複数のカプセル化水性ビーズがさらに疎水性シェルマトリックス内にカプセル化されているマイクロカプセルに関係する。また本発明は、本発明のマイクロカプセル

ルを調製するための新しい方法、及び本発明のマイクロカプセルの用途に係る。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

特許文献1は、多数多様の液状コアを含有する食用マイクロカプセルを調製するための方法を開示している。この方法では、内部水相に活性成分が溶解した油中水型エマルジョンが噴霧冷却され、この結果脂肪相が固化されてマイクロカプセル中に分散する微小液滴として内部水相が取り込まれる。しかしこの方法でできるマイクロカプセルは非常に不安定であり、このマイクロカプセルの水相はマイクロカプセル内側部分から外側部分に移動する。さらにこのため、容器の壁面で水が凝縮する。

【0003】

非特許文献1は、同心ノズルを有する回転押出ヘッドを使用して液体をカプセル化する方法を公開している。この方法は液体あるいはスラリー（泥漿）に適するのみであり、またこの方法の産物は脂肪あるいは蠟等の溶解性コーティングを有する大粒子ビーズである。しかしながら、コアとして一つの液滴を含有するマイクロカプセルは非常に破裂しやすい。

【0004】

非特許文献2においてMofidi, N. らは、ミクロスフェア（小球体）を大量調製するための方法を記述している。この方法では滅菌アルギネート溶液を調製し、次にこの溶液を攪拌しながら非水性相を含有する反応器に注ぐ。アルギネート微小液滴のエマルジョンが形成され、適量の架橋剤を加える。ミクロスフェア性アルギネートゲル粒子は底に沈む。彼らは、これをろ過によって回収した。

【0005】

同様に、非特許文献3は、ペクチンミクロスフェアからの放出プロフィール及びこれらミクロスフェアの調製方法を記述している。この方法ではペクチンミクロスフェアを油中水型エマルジョン技法によって調製するが、ここでは液状疎水性連続相中に散乱した、活性成分を含有するペクチンの微小液滴を硬化し、これをろ過によって回収する。

【0006】

コアセルベーション相分離法によるマイクロカプセル化は、非特許文献4による論文によって公知である。この方法は、常に攪拌しながら実行する、一連となる3つの段階から構成される：（1）3つの不混和性化学相の形成、（2）コーティングの凝着、（3）コーティングの固化。

【0007】

Sanghvi, S. P. およびNairn J. G. は、セルロースアセテートトリメリートミクロスフェアの粒子サイズに対する、粘度及び界面張力の影響を研究した。この結果は彼らの論文である非特許文献5に示されている。

【0008】

論文である非特許文献6において、Lee, S. J. およびRosenberg, M. は、乳清タンパク質ベースのマイクロカプセルを調製するための、二重乳化法及び熱ゲル化法について記述している。記載された方法に従って調製されたマイクロカプセルは、無極性コアを含有する乳清タンパク質ベースのマイクロカプセルである。

【0009】

論文である非特許文献7において、Dinsmoreらは、コロイド粒子から構成される選択透過性カプセルについて記述している。このカプセルはエマルジョン液滴の界面にコロイド粒子が自己集合することによって作製される。この粒子が互いに固着して弾性シェルを形成した後、このエマルジョン液滴をこの液滴の内側と同じものである、新たな連続相液に移す。

【0010】

引用した、Leeら、Dinsmoreら、Mofidiら、またはWongらによる文献に従って調製されたマイクロカプセルまたはスフェアの欠点は、そのマイクロカプ

セルが単に一回だけカプセル化されたマイクロカプセルであり、マイクロカプセルが調製された後、疎水性相が捨てられる点である。

【0011】

単一液相小滴一個のみを含有する先行技術のマイクロカプセルに伴う問題点は、これらが非常に破裂しやすい点にある。シェル材料は、例えばマイクロカプセルを保存あるいは操作している間に壊れる可能性があり、これによって全内部相の液体が放出される。この結果粘着性の塊体が生じ、マイクロカプセルはもはや自由流動粉末の形態ではなくなる。

【0012】

この破裂の問題は、特許文献1にて記載されているような、多数多様の液状コアを含有するマイクロカプセルを調製することによって幾分緩和することができる。しかしながら、この方法も依然、マイクロカプセル内側部分の水相が外側部分へ移動してさらにカプセルの外へ移動する、非常に不安定なマイクロカプセルに帰着する。この結果、容器壁面上で水が凝縮される。引用した特許文献1に従うマイクロカプセルに伴う別の問題は、活性成分の放出をマイクロカプセル内にて制御することができない点である。

【特許文献1】米国特許第5, 204, 029号明細書

【非特許文献1】Kirk-Othmer, 「Encyclopedia of Chemical Technology」, 第3版、第15巻, p. 473-474

【非特許文献2】Mofidi, N. ら, 「Mass preparation and characterisation of alginate microspheres」, Process Biochemistry, 2000年、第35巻、p. 885-888

【非特許文献3】Wong, T. W. ら, J. Microencapsulation, 2002年、第19巻、第4号, p. 511-522

【非特許文献4】Joseph A. Bakan, Agis F. Kydonieus, Controlled Release Technologies, 1980年

【非特許文献5】Sanghvi, S. P. およびNairn J. G., J. Microencapsulation, 1992年、第9巻、第2号, p. 215-227

【非特許文献6】Lee, S. J. およびRosenberg, M., Lebensm. - Wiss. U. - Technol., 2000年、第33巻, p. 80-88

【非特許文献7】Dinsmore, Science, 2002年11月1日、第298巻

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明は、安定性が非常に高くかつ、制御されたかつ／あるいは持続的な活性成分の放出を供与するマイクロカプセルを提供することによって、上記に記載した既知のマイクロカプセルの問題点の克服に努める。

【課題を解決するための手段】

【0014】

(発明の概略)

本発明は上記問題点を解決するために、固化した疎水性シェルマトリックス、固化した疎水性シェルマトリックス内にあるいは固化した疎水性シェルマトリックスによってさらにカプセル化された一個もしくは複数個のカプセル化された水性ビーズ、およびカプセル化された一個もしくは複数個の水性ビーズ内で溶解されたかまたは組み込まれた一つもしくは複数の活性成分を含むマイクロカプセル、並びにこれを調製するための方法を提供する。

【0015】

従って、一局面にて本発明は、固化した疎水性シェルマトリックス、固化した疎水性シェルマトリックス内にあるいは固化した疎水性シェルマトリックスによってカプセル化された一個もしくは複数個のカプセル化された水性ビーズ、およびカプセル化された一個も

しくは複数の水性ビーズ内で溶解されたかまたは組み込まれた一つもしくは複数の活性成分を含むマイクロカプセルを提供する。

【0016】

また別の局面にて本発明はマイクロカプセルを調製するための方法を提供し、この方法は以下の工程を包含する：

a) 水相、及びこの水相に溶解するあるいは組み込まれる一つもしくは複数の活性成分を提供する工程、

b) 融解形態の疎水性相を提供する工程、

c) カプセル化物質あるいはカプセル化物質の混合物を、水相あるいは疎水性相に組み込ませるかあるいは溶解する工程、

d) 水相と疎水性相を合わせ、この合わせた相をホモジナイズあるいは混合して油中水型エマルジョンを作る工程、

e) この水相をエマルジョン中でカプセル化する工程、従って、液状水相をカプセル化水性ビーズに変換する工程であって、これによって水性ビーズを含む分散物が形成され、一つあるいは複数の活性成分がこの水性ビーズ内で溶解されるかあるいは組み込まれる工程、

f) 工程e)で得られた分散物を処理して、カプセル化された水性ビーズがさらに固化疎水性シェルマトリックスによってカプセル化されたマイクロカプセルを形成する工程。

【0017】

本発明のさらに別の局面は、本発明のマイクロカプセルを食品・飼料産業、並びに薬剤もしくは化粧品の用途において使用することに関係する。

【0018】

本発明は、カプセル化物質、例えばハイドロコロイド(hydrocolloid)もしくは他の任意の適切なカプセル化物質あるいはその混合物を、活性成分を含有する水相もしくは融解形態の疎水性相に加えて水相及び融解疎水性相からなるエマルジョンを作り、続いて、このエマルジョン中で活性成分が一個または複数の水性ビーズ内にカプセル化される、という概念に基づいている。この水相のカプセル化は、ゲル化、架橋、コアセルベーション、焼結、またはその他任意の適切な手段によって実践される。この結果、活性成分を含有するカプセル化水性ビーズが疎水性相に分散した分散液ができる。任意の適切なプロセスによって、この分散液を疎水性相の融点あるいは滴点を下回るまで冷却し、その結果マイクロカプセルが形成される。例えば噴霧冷却あるいは流動床冷却によって、この冷却プロセスを実践することができる。このマイクロカプセルは活性成分をさらに含有する多数のカプセル化された水性ビーズを含有し、このカプセル化水性ビーズはさらに固化した疎水性シェルマトリックス内に、あるいは固化した疎水性シェルマトリックスによってカプセル化される。

【0019】

本発明の利点は、マイクロカプセルからの活性成分の放出を抑制することができる点である。従来の噴霧冷却脂肪マトリックスのマイクロカプセル中の水溶性活性成分の放出速度は、通常脂肪マトリックスの融解によって制御されず、むしろマイクロカプセル内への水の拡散、及び、続いて活性成分がマイクロカプセル外へ移動することによって制御される。従来の噴霧冷却マイクロカプセルからの活性成分の放出速度は通常非常に速い。典型的には、この活性成分の放出速度は15分間で約80%の放出の範囲内にあり、カプセル化された活性成分の性質によって変わる。本発明の新しく工夫に富むマイクロカプセルでは、固化した疎水性シェルマトリックスが実際に「融解した」時点で大方の活性成分が放出されるため、活性成分の放出速度は非常に遅く、かつ／または放出が持続的である。本発明のマイクロカプセルからの活性成分の放出は制御することができ、例えば電子レンジ中での加熱等による熱処理によって、あるいは凍結によって、ストレス処理によって、あるいは任意の他の適切な方法によって等、様々な方法でこの放出を開始することができる。また本発明のマイクロカプセルからの活性成分の放出は持続的であることができる、も

しくは非常に遅く放出を引き起こすことができる。

【0020】

本発明のマイクロカプセルの別の利点はマイクロカプセルの安定性が改善された点である。固化した疎水性シェルマトリックス内にあるいは固化したシェルマトリックスによってさらにカプセル化されたカプセル化水性ビーズ、好ましくはゲル化あるいは架橋された水性ビーズ内にて、活性成分が溶解あるいは組み込まれているため、この水相はシェルマトリックスへあるいはシェルマトリックスの外側へ移動も蒸発することもできない。

【0021】

本発明のマイクロカプセルの利点は、例えばLeeら、Dinsmoreら、Mofiddiら、あるいはWongらの、引用した参考文献に従って調製されたマイクロカプセル等、先行技術のマイクロカプセルと比較して、疎水性相を使用してさらなるカプセル化を形成する、それゆえ最初に一つもしくは複数の活性成分が水性ビーズ内に最初にカプセル化され、次に疎水性相内にさらにカプセル化されたマイクロカプセルが形成される点である。

【0022】

本発明のマイクロカプセルの新しく改良された特性によって、本発明のマイクロカプセルを、例えば食品・飼料分野あるいは製薬分野における様々な利用等、広範囲な用途に使用することが可能となる。

【0023】

さらに、本発明の方法の別の利点は、費用を抑えたまま高い生産能を達成することが可能となる点である。

【0024】

本明細書において、一局面では、「固化した疎水性シェルマトリックス内に、または固化した疎水性シェルマトリックスによってカプセル化された」という語は、「固化した疎水性シェルマトリックス内にカプセル化された」を意味すると解釈することができる。別の局面では、「固化した疎水性シェルマトリックス内に、または固化した疎水性シェルマトリックスによってカプセル化された」という語は、「固化した疎水性シェルマトリックスによってカプセル化された」を意味すると解釈することができる。

【0025】

参照を容易にするため、本発明のこれらの局面あるいはさらに別の局面はこの先、適当なセクション小見出しの元で議論される。しかし、各セクションにおける教示は必ずしも特定の各セクションに限定されない。

【0026】

以下において本発明は、好ましい実施形態によって、かつ実施例を参照して、より詳細に記載する。

【0027】

図並びに本明細書にある「WOK」という記載は、本発明に従う試料を言及する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0028】

(発明の詳細な説明)

本発明は、固化した疎水性シェルマトリックス、固化した疎水性シェルマトリックス内にあるいは固化した疎水性シェルマトリックスによってさらにカプセル化された一個もしくは複数のカプセル化水性ビーズ、およびこのカプセル化水性ビーズ内で溶解しているかあるいは組み込まれた一つもしくは複数の活性成分を含むマイクロカプセルに関する。

【0029】

この水性ビーズは、ゲル化、架橋形成、コアセルベーションまたは焼結を可能とするのに適切な濃度の、ハイドロコロイドまたは他の任意の適切なカプセル化物質あるいはこれらの混合物等のカプセル化物質を含有することが好ましい。好ましくは、このカプセル化水性ビーズはゲル化あるいは架橋したハイドロコロイドビーズである。

【0030】

本発明の一局面に従うと、一つもしくは複数の活性成分はマイクロカプセル内に二重カプセル化される。まず、ハイドロコロイドもしくは他の任意のカプセル化物質またはこれらの混合物等、カプセル化物質を含有する水相内に活性成分を溶解するかあるいは組み込む。そして、例えばゲル化、架橋、コアセルベーション、焼結、あるいは他の任意の適切な手段によって、この水相をカプセル化し、結果生じる一つもしくは複数のカプセル化水性ビーズをさらに、固化した疎水性シェルマトリックス内にカプセル化する。

【0031】

(疎水性シェル)

疎水性シェルマトリックスは、例えばマイクロカプセルの意図される用途、保存温度等に基づき、マイクロカプセルの所望の特性に基づいて選択される。好ましくは、この疎水性シェルマトリックスは室温で保存できるよう45℃より高い融点を有すべきであり、一般的には、マイクロカプセルをその疎水性物質の融解温度未満で保存すれば、任意の疎水性物質を使用することができる。

【0032】

本出願における融解形態とは、疎水性相が、試験法ASTM D566あるいはD265によって判定した場合の、疎水性相が滴下するに十分に液体である最小温度にあることを意味する。

【0033】

この疎水性シェルマトリックスもしくは疎水性相は、脂肪、油、蠟、樹脂、乳化剤、あるいはこれらの混合物を含む群から選択することができ、食品等級であることが好ましい。この疎水性シェルマトリックスもしくは疎水性相は、動物性油脂、完全水素化植物油あるいは完全水素化動物油、部分水素化植物油あるいは部分水素化動物油、不飽和脂肪酸もしくは部分水素化脂肪酸もしくは完全水素化脂肪酸、不飽和脂肪酸モノグリセリドもしくは部分水素化脂肪酸モノグリセリドもしくは完全水素化脂肪酸モノグリセリド並びに不飽和脂肪酸ジグリセリドもしくは部分水素化脂肪酸ジグリセリドもしくは完全水素化脂肪酸ジグリセリド、モノグリセリドもしくはジグリセリドの不飽和もしくは部分水素化もしくは完全水素化されたエステル化脂肪酸、不飽和もしくは部分水素化もしくは完全水素化の遊離脂肪酸、他の乳化剤、動物性蠟、植物性蠟、鉱物蠟、合成蠟、天然樹脂および合成樹脂、ならびにこれらの混合物を含む群から選択されることが好ましい。

【0034】

動物の油脂は、牛脂、マトン脂、ラム脂、ラードまたは豚脂、鯨油等であるがこれらに限定されない。植物油並びに、特に水素化あるいは部分水素化植物油は、キャノーラ油、綿実油、ピーナッツ油、トウモロコシ油、オリーブ油、ダイズ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、ココナッツ油、パーム油、アマニ油、桐油およびヒマシ油等であるが、これらに限定されない。遊離脂肪酸は、ステアリン酸、パルミチン酸およびオレイン酸等であるがこれらに限定されない。他の乳化剤とは、ポリグリセロールエステル、脂肪酸ソルビタンエステル等であるがこれらに限定されない。動物性蠟は、蜜蠟あるいはラノリン、シェル蠟 (shell wax) または中国昆虫蠟等であるがこれらに限定されない。植物性蠟は、カルナウバ蠟、カンデリラ蠟、ベーベリ蠟またはサトウキビ蠟等であるがこれらに限定されない。鉱物蠟は、パラフィンあるいはマイクロクリスタリン石油、地蠟、セレシンまたはモンタン等であるが、これらに限定されない。合成蠟は、低分子量ポリオレフィン、多価アルコールエーテル・エステルおよびフィッシャー・トロプシュプロセス合成ワックス等であるが、これらに限定されない。天然樹脂とは、ロジン、バルサム、セラックおよびゼイン等であるがこれらに限定されない。

【0035】

(カプセル化物質)

本発明のマイクロカプセル中のカプセル化された水性ビーズはハイドロコロイド等のカプセル化物質を含有し、このハイドロコロイドは、任意の食品等級のハイドロコロイドあるいは他の任意の適切なカプセル化物質であり、かつゲル化、架橋、コアセルベーション、焼結もしくは他の任意の適切な手段によってカプセル化することができるものである。

【0036】

このカプセル化物質は、ハイドロコロイド、セラック、ゼイン、任意の合成あるいは天然の水溶性ポリマー、二酸化ケイ素、二酸化チタン等の任意の不水溶性微粒子、合成あるいは天然の食品等級ポリマービーズ、あるいは粒子の大きさが水相中の水性液滴の大きさよりも実質的に小さくかつ焼結することができる任意の不水溶性固体粒子、及びこれらの混合物を含む群から選択することができる。

【0037】

ハイドロコロイドは、アルギン酸ナトリウム、アラビアガム、ジェランガム、澱粉、化工澱粉、グァーガム、寒天ガム、ペクチン、アミド化ペクチン、カラゲナン、ゼラチン、キトサン、メスキートガム、ヒアルロン酸、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース、エチルセルロース並びにカルボキシメチルセルロース（CMC）等のセルロース誘導体、ユードラジット（Eudragit）（登録商標）等のメチルアクリル系共重合体、オオバコ、タマリンド、キサンタン、ローカストビーンガム、キサンタン／ローカストビーンガム混合物、乳清タンパク質、ダイズタンパク質、カゼイン酸ナトリウム、任意の食品等級のタンパク質、及びこれらの混合物、から選択されることが好ましい。

【0038】

さらに別の局面においてカプセル化物質は、ゼラチン／アラビアガム、ゼラチン／CMC、任意のタンパク質／イオン性ハイドロコロイド等、逆荷電ハイドロコロイドの任意の混合物、ハイドロコロイドと塩、糖、酸または塩基等の溶解度低下剤との任意の組み合わせ、またはショ糖酢酸イソ酪酸エステル（SAB）、ダンマルガム、ウッドロジンのグリセリンエステル、あるいはこれらの混合物から選択され得る。脂肪、蠟または乳化剤を使用する場合、これらは疎水性マトリックスとは別の物でなくてはならない。このような混合物はコアセルベーションカプセル化物質として特に好ましい。

【0039】

本発明のマイクロカプセル中の水性ビーズはカプセル化されている。この適用例でカプセル化とは、ゲル化、架橋、コアセルベーション、焼結、もしくは任意の他の適切なカプセル化方法によるカプセル化を意味する。好ましくは、本発明のマイクロカプセル中の水性ビーズはハイドロコロイドを含有し、かつこのビーズはゲル化もしくは架橋されていることが好ましい。

【0040】

本発明の好ましい実施形態に従うと、マイクロカプセルは、固化した疎水性シェルマトリックス、この固化した疎水性シェルマトリックスにカプセル化された、ゲル化もしくは架橋した水性ハイドロコロイドビーズ、おおよび一個もしくは複数のゲル化したもしくは架橋した水性ハイドロコロイドビーズ内で溶解しているかあるいは組み込まれた一つもしくは複数の活性成分を含む。

【0041】

ゲル化ハイドロコロイドは、典型的には室温よりも高いゲル化温度を有する。ゲル化ハイドロコロイドの例には、カラゲナン、ゼラチン、グァーガム、寒天ガム、澱粉、化工澱粉、キサンタンとローカストビーンガムとの混合物、カラゲナンとローカストビーンガムとの混合物、並びに任意のゲル化ハイドロコロイドと他の非ゲル化ハイドロコロイドとの混合物が含まれる。

【0042】

ハイドロコロイドの架橋は、架橋剤あるいは様々な機構を利用することによって達成される。ハイドロコロイドがタンパク質あるいはキトサン、acic、アラビアガム、メルキートガム等のアミノ基保有多糖類である場合、それは、グルタルアルデヒド等のジアルデヒドを用いて架橋することができる。ハイドロコロイドがアルギン酸ナトリウム、ジェランガムまたはペクチン等の多糖類である場合、それは、カルシウムあるいはマグネシウム等の多価イオンで架橋することができる。またこの架橋は、加熱、pHの調整、加圧等の他の機構によって、あるいは酵素的架橋によって達成することができる。例えばタンパク

質は、タンパク質を高圧（2から200、あるいは5から200バールであることが好ましい）に供し、そして／またはタンパク質の変性温度よりも高い温度にそのタンパク質を供することによって架橋することができる。加熱中の温度は、架橋されるハイドロコロイドによって異なる。タンパク質の酵素的架橋は、例えばトランスグルタミナーゼを用いて達成することができる。使用するハイドロコロイドに基づき当業者は、どのゲル化もしくは架橋の方法を用いるかを決定することができる。

【0043】

本発明のマイクロカプセル中の水性ビーズは、コアセルベーションによってカプセル化することもできる。ハイドロコロイド等のカプセル化物質のコアセルベーションは、任意の適当なコアセルベーション手法を用いることによって達成することができる。コアセルベーションは、ハイドロコロイド等のカプセル化物質の相分離を引き起こす、例えば塩、糖または他の添加物を添加することによって実践することができる。またコアセルベーションは、このエマルジョンに、ハイドロコロイド等のカプセル化物質の相分離を引き起こす、加熱、冷却、酸あるいは塩基を添加することによるpH変化を施すことによって実践することができる。水相周囲並びに疎水性マトリックスと水相との界面でのコアセルベート相の凝着は自然発生的なものであり、表面張力によって推進される。その後、コアセルベートの当業者に公知の任意の適切な方法によって、コアセルベート層を架橋あるいは硬化することができる。

【0044】

コアセルベーションに適切なカプセル化物質は、セラック、ゼイン、任意の合成もしくは天然の疎水性ポリマー、脂肪、乳化剤、蠟、ゼラチン／アラビアガム、ゼラチン／CMC、任意のタンパク質／イオン性ハイドロコロイド等逆荷電ハイドロコロイドの任意の混合物、ハイドロコロイドと塩、糖、酸もしくは塩基等の溶解度減少剤との任意の組み合わせ、もしくはショ糖酢酸イソ酪酸エステル（SAIB）、ダンマルガム、およびウッドロジンのグリセリンエステル、またはこれらの混合物を含む群から選択される。

【0045】

本出願において焼結とは、微粒子が互いに融合して有孔あるいは無孔のフィルムを形成することを意味する。カプセル化物質の焼結は、水相中の水性液滴の大きさよりも実質的に小さな粒子サイズを有する、適切な量の固形不溶性微粒子を提供することによって達成される。この微粒子は、例えば二酸化ケイ素、二酸化チタン、合成あるいは天然の食品等級ポリマービーズ、もしくは水相中の水性液滴の大きさよりも実質的に小さな粒子サイズを有する任意の不水溶性固体粒子等である。次にこの微粒子を、この微粒子が焼結する温度もしくはガラス転移温度よりも高い温度で処理することによって、この微粒子を自然発生的に水相周囲に凝着させることができ、これによって微粒子からなる連続フィルムが形成される。

【0046】

（活性成分）

活性成分あるいは活性成分混合物（これらはゲル化、架橋、コアセルベーション、または焼結した水性ビーズ内に溶解していてもよく、または組み込まれていてもよい）は、任意の成分であることができ、好ましくは親水性の食品成分あるいは製薬成分であり、これはマイクロカプセルの所望の用途に基づいて選択される。この活性成分は、例えば、プロピオン酸カルシウム、プロピオン酸、ソルビン酸、ソルビン酸カルシウム、アスコルビン酸、塩化ナトリウム、フマル酸、ソルビン酸カリウム、クエン酸または重炭酸ナトリウム等の無機あるいは有機の塩あるいは酸であることができる。また活性成分は、ピザフレーバーあるいはコーヒーフレーバー等の着香剤であることができる。あるいは活性成分は、バクテリオシン（例えばナイシンあるいはペジオシン）、ナタマイシン等の抗菌物質もしくは保存剤、ビタミンCあるいはベタイン等の栄養素あるいはビタミンであることができる。また、上記成分の任意のものの混合物はマイクロカプセルに使用することができる。

【0047】

活性成分は、フレーバー、フレーバー増強剤、栄養素、ビタミン、保存剤、醗酵剤、微生物

、酸味料、酸化防止剤、色素、酵素、気体類、増粘剤、並びに他の任意の食品成分もしくは製薬成分を含む群から選択されることが好ましい。適当な薬学的活性成分には、抗生物質、抗菌物質、抗炎症剤、鎮痛剤（analgesics）、鎮静剤（sedatives）、催眠剤、抗不安薬、抗ヒスタミン剤、抗不整脈薬、抗高血圧剤、抗パーキンソン病薬、ホルモンが含まれる。

【0048】

本発明のマイクロカプセルは、疎水性シェルマトリックス内にカプセル化された約1から100個の水性ビーズを含むことができ、5から50個の水性ビーズであることが好ましい。マイクロカプセルの大きさは、約40から800ミクロンの間であり、100から150ミクロンの間であることが好ましい。水性ビーズ一個の大きさは、約0.1から20ミクロンの間であることができ、1から5ミクロンであることが好ましい。マイクロカプセル中の固化した疎水性シェルマトリックス内にカプセル化された水性ビーズの数及び大きさは、そのマイクロカプセルの意図される用途に応じて変えることができる。また、本発明のマイクロカプセルの大きさは、意図される用途に応じて変えることができる。

【0049】

（方法）

本発明はまた、本発明のマイクロカプセルを調製するための新しい方法に関係し、その方法は以下の工程を包含する。

【0050】

a) 水相内で溶解したかあるいは組み込まれた一つもしくは複数の活性成分を含む水相を提供する工程、

b) 融解形態の疎水性相を提供工程、

c) カプセル化物質あるいはカプセル化物質の混合物を、水相あるいは疎水性相に組み込むかあるいは溶解する工程、

d) 水相と疎水性相を合わせ、この合わせた相をホモジナイズあるいは混合して油中水型エマルジョンを形成する工程、

e) このエマルジョン中の水相をカプセル化する工程であって、従って、液状水相をカプセル化水性ビーズに変換する工程であって、これによって水性ビーズを含む分散物が形成され、一つあるいは複数の活性成分がこの水性ビーズ内にカプセル化される工程、

f) 工程e)で得られた分散物を処理して、カプセル化された水性ビーズが、固化した疎水性シェルマトリックス内にあるいは固化した疎水性シェルマトリックスによってさらにカプセル化されたマイクロカプセルが形成される工程。

【0051】

本出願において水相とは、水、あるいは、水とエタノール、エチレングリコールもしくはグリセロール等任意の他の水混和性溶媒との混合物を意味する。また水相は、ハイドロコロイドゲルの特性を改変するための単糖類またはオリゴ糖類等の炭水化物、タンパク質ゲルの特性を改変するための無機塩、細菌または真菌によるマイクロカプセルの変質を防ぐための保存剤、あるいは加工助剤としての乳化剤、結晶形態修飾剤としてのトリステアリン酸ソルビタンまたは他の乳化剤、マトリックスの機械物性を改変するための疎水性の天然または合成ポリマー、可塑剤、マイクロカプセルの変質を防ぐための保存剤、等の添加物を含有することができる。

【0052】

水相と疎水性相とを合わせることは、混合によって実践することが好ましい。

【0053】

工程d)におけるホモジナイズは、高剪断混合によって、あるいはインライン混合によって行うことが好ましい。

【0054】

カプセル化物質はハイドロコロイド、ハイドロコロイドの混合物、または他の任意のカプセル化物質、あるいはこれらの混合物である。

【0055】

工程 e) におけるカプセル化は、ゲル化、架橋、コアセルベーション、焼結、あるいは一つもしくは複数の活性成分を含む水相のカプセル化に帰着する他の任意の適切なカプセル化方法によって実践することができる。

【0056】

工程 e) におけるゲル化によるカプセル化は、エマルジョンを冷却することによって実践することができる。ゲル化カプセル化物質として適切なカプセル化物質は、カラゲナン、ゼラチン、澱粉、修飾澱粉、寒天ガム、グァーガム、およびキサントランとローカストビーンガムとの混合物、あるいは任意のゲル化ハイドロコロイドの混合物を含む群から選択することができる。

【0057】

工程 e) における架橋によるカプセル化は、架橋剤の使用によって、あるいは加熱、加圧等様々な機構によって、あるいは酵素架橋によって実践される。この架橋は、エマルジョンを 60°C と 120°C との間の温度に加熱することによって実践することもできる。またこの架橋は、エマルジョンをハイドロコロイドの変性を引き起こす pH 値にさらすことによって実践することもできる。この pH 値は典型的には 2 と 12 との間にある。またこの架橋は、エマルジョンを 2 から 200 バールの間の圧力にさらすことによって実践することが可能である。

【0058】

架橋剤は、グルタルアルデヒド等のジアルデヒド、カルシウムもしくはマグネシウム等の 2 価イオン、または酵素、あるいはイリドイド等他の架橋化合物を含む群から選択することができる。

【0059】

ゲル化もしくは架橋によるカプセル化によってマイクロカプセルが形成され、このマイクロカプセル内では活性成分がハイドロコロイド網から形成されたゼリー様ビーズ内にカプセル化され、次いでこれらゼリー様ビーズが疎水性シェルマトリックス内にさらにカプセル化されている。

【0060】

工程 e) におけるコアセルベーションによるカプセル化は、ハイドロコロイド等のカプセル化物質の溶解性を減少させることによってコアセルベート相を作り出すことによって実践することもでき、このコアセルベート相はさらに水相周囲に凝着する。このエマルジョン中の水相はカプセル化されてカプセル化固形水性ビーズを含有する分散物を形成する。

【0061】

コアセルベーションは親水性カプセル化物質もしくは疎水性カプセル化物質のいずれかを使用して実践することができる。親水性カプセル化物質を使用する場合、最初に親水性カプセル化物質を水相に溶解し、典型的には、温度もしくはpH の変更または添加物の使用等の溶解度減少工程を適用して親水性カプセル化物質を水相外に引き出し、続いて、前記カプセル化物質が融解形態の疎水性相と水相との間の界面にて凝着する。その後必要に応じて温度もしくはpH を変更するか、または添加物を加えることによって、このカプセル化物質を硬化する。疎水性カプセル化物質を使用する場合、典型的には、最初に疎水性カプセル化物質を融解形態の疎水性相に溶解し、温度変化あるいは添加物の添加等の溶解度減少工程を適用してこの疎水性カプセル化物質を疎水性相の外へ引き出すことができる。続いて前記カプセル化物質が疎水性相と水相との間の界面にて凝着することができる。

【0062】

工程 e) における焼結によるカプセル化は、二酸化ケイ素、二酸化チタン、合成もしくは天然の食品等級のポリマービーズ、または水相中の水性液滴の大きさよりも十分に小さい粒子サイズを有する任意の不水溶性固体粒子等の、適量の固形不水溶性微粒子を提供することによって実践することができ、この微粒子はエマルジョン中で焼結を被ることができるものである。その後、この微粒子を自然発生的に、疎水性相と水相との間の界面で水相の周囲にて凝着させ、この微粒子が焼結する温度あるいはこの微粒子のガラス転移温度

よりも高い温度で微粒子を処理する。微粒子は互いに融合して切れ目のないフィルムを形成する。焼結した微粒子からなる薄層フィルムによってカプセル化された水性ビーズの、疎水性シェルマトリックス内での分散物はこのようにして形成される。

【0063】

焼結カプセル化物質として適するカプセル化物質は、二酸化ケイ素、二酸化チタン、合成もしくは天然の食品等級のポリマービーズ、または疎水性マトリックス内の水相中の水性液滴の大きさよりも実質的に小さい粒子サイズを有する任意の不水溶性固体粒子等の、任意の不水溶性微粒子を含む群から選択することができる。

【0064】

コアセルベーションあるいは焼結によるカプセル化の結果、カプセル化物質の薄いコーティングが活性成分を含む水性ビーズの周囲に凝着し、この一個もしくは複数のビーズが疎水性シェルマトリックス内にあるいは疎水性シェルマトリックスによってさらにカプセル化されているマイクロカプセルができる。

【0065】

工程e)における合わせた溶液の分散物の形成は、溶解したカプセル化物質の溶解度を低下させ、その結果水相周囲にカプセル化物質を凝着させる任意の適切な方法あるいは手段によって実践される。工程e)は、温度を上げるもしくは下げることによる温度変化によって、または添加剤を加えることによって実践されることが好ましい。

【0066】

工程f)の処理は、疎水性シェルマトリックスを形成する疎水性相が固化し、マイクロカプセルの形成に帰着する任意の適切な方法によって実行される。この処理は噴霧冷却あるいは流動床冷却によって行われることが好ましい。この処理は噴霧冷却によって行われることが好ましい。

【0067】

疎水性相は、例えばマイクロカプセルの意図される用途、保存温度等に基づき、マイクロカプセルの所望の特性に基づいて選択される。疎水性相は、室温で容易に保存できるよう、好ましくは45℃より高い融点を有するべきである。

【0068】

本発明は以下の工程を包含する方法に関係することが好ましい。：

a) ハイドロコロイドあるいはハイドロコロイドの混合物および一つもしくは複数の活性成分を含む水相を提供する工程、

b) 融解形態の疎水性相を提供する工程、

c) 工程a)の水相と工程b)の疎水性マトリックスを合わせ、この合わせた溶液をホモジナイズしてエマルジョンを形成する工程、

d) このエマルジョン中のハイドロコロイドをゲル化あるいは架橋する工程であって、これによって、ゲル化したもしくは架橋したハイドロコロイドビーズを含む分散物が形成され、一つもしくは複数の活性成分はゲル化したもしくは架橋したハイドロコロイドビーズ内で溶解しているかあるいは組み込まれている工程、

e) 工程d)で得られる分散物を噴霧冷却あるいは流動床冷却によって冷却して、ゲル化したもしくは架橋したハイドロコロイドビーズが、固化した疎水性シェルマトリックス内にカプセル化されたマイクロカプセルを作製する工程。

【0069】

工程a)の水相と工程b)の疎水性相とを合わせることは、混合によって実践することが好ましい。

【0070】

工程c)におけるホモジナイズは、高剪断混合によってあるいはインライン混合によって実践することが好ましい。

【0071】

本発明で使用するハイドロコロイドは任意の食品等級のハイドロコロイドであることができ、水溶性でありかつゲル化および／または架橋することができることが好ましい。

【0072】

エマルジョン内に含まれるハイドロコロイドはゲル化しているかもしくは架橋されていることが好ましい。ゲル化されるハイドロコロイドは保存温度よりも高いゲル化温度を有すべきである。ゲル化ハイドロコロイドの例には、カラゲナン、ゼラチン、澱粉、化工澱粉、寒天ガム、グァーガムおよびキサンタンガムとローカストビーンガムとの混合物、あるいは任意のゲル化ハイドロコロイドと任意の他の非ゲル化ハイドロコロイドとの混合物が含まれる。エマルジョン中のハイドロコロイドのゲル化は、エマルジョンを冷却することによって、冷却の工程の前もしくはその過程において実践され得る。冷却の過程でハイドロコロイドのゲル化が達成された場合、エマルジョンはゲルが形成された後に冷却される。ハイドロコロイドのゲル化が噴霧冷却の前に達成された場合、ゲル化ハイドロコロイドビーズを含む分散物が形成され、次にこの分散物は冷却されてマイクロカプセルを形成する。

【0073】

架橋剤は、グルタルアルデヒド等のジアルデヒド、カルシウムもしくはマグネシウム等の2価イオン、またはイリドイド等の他の架橋化合物を含む群から選択することができる。

【0074】

分散物の冷却は、噴霧冷却塔内にて噴霧冷却によって、あるいは流動床装置内にて流動床冷却によって実践されることが好ましい。噴霧冷却の過程で、分散物中の融解形態にある疎水性マトリックスは固化して粒子形態となるよう冷却されて、ハイドロコロイドビーズをカプセル化する。冷却塔内では、室温気体あるいは冷却気体を使用することができる。この気体あるいは冷却気体は空気であることが好ましい。冷却気体の温度は-270℃と50℃の間であることができ、好ましくは-50℃と40℃の間、より好ましくは-20℃と20℃の間であることができる。

【0075】

このマイクロカプセルの特性は、上記方法の工程パラメータを変更することによって変えることができる。例えば、可塑剤を疎水性マトリックス相に加えて柔軟性を改良し、外側シェルの機械的物性を改変することができ、リパーゼ酵素類を水相に加えて放出速度を変えることができる。

【0076】

本発明の方法に従って調製された1個のマイクロカプセルは、疎水性シェルマトリックス内に包埋された約1から100個の水性ビーズを含有することができ、この水性ビーズは5から50個であることが好ましい。典型的なマイクロカプセルの大きさは、約40から800ミクロンであり、好ましくは100から150ミクロンである。典型的な1個の水性ビーズの大きさは、約0.1から20ミクロンであり、好ましくは1から5ミクロンである。

【0077】

また本発明は、本発明のマイクロカプセルの用途に係する。上記のマイクロカプセルは、食品産業並びに製薬用途における広範囲の用途に使用することができる。

【0078】

本発明のマイクロカプセルは非常に多様な用途に使用することができ、これは例えばマイクロカプセルの特性、活性成分もしくはこれらの混合物、ハイドロコロイド、疎水性マトリックス、あるいはマイクロカプセルの大きさに応じて異なる。本発明によってマイクロカプセルからの活性成分の調節放出が達成される。マイクロカプセルからの活性成分の放出は、様々な方法における放出始動によって調節することができ、例えば熱処理によって、電子レンジ加熱によって、あるいは他の任意の適切な方法によって調節することができる。また、本発明のマイクロカプセルからの活性成分の放出は非常にゆっくりと生じさせることができる。また、この活性成分の放出は、マイクロカプセルの凍結によっても生じる。凍結によって水相が膨張し、このため外側の疎水性マトリックスが深割れを起こす。解凍によって活性成分は素早くマイクロカプセルから放出される。

【0079】

例えばベーカリー業において、本発明のマイクロカプセルを用いて抗カビ剤の遅延した放出を達成することができる。パン酵母の必要とされる活性が阻害されることを防ぐために、これは重要である。活性成分としてナイシンあるいはナタマイシンを使用する場合、熱安定性の増大が、例えば低温殺菌食品あるいは熱処理食品において達成される。また、塩化ナトリウムの遅延した放出は、例えばチーズにおいてスターター培養物との有害な相互作用を防ぐために、非常に重要である。本発明のマイクロカプセルを用いて、ベーカリー・製菓におけるビタミンCの熱安定性を達成することができる。

【0080】

ベタインは、魚類並びにエビ類の栄養摂取を補う目的で餌に使用される。しかし、ベタインは非常に吸湿性が高くかつ水溶性が高く、動物に食べられる前にベタインが餌ペレットから浸出するため、長期間に渡る、魚への一貫した送達を確保するのが難しい。本発明に従うカプセル化によって早期の溶解を防ぐことができる可能性があり、つまりベタインを魚へ効果的に送達することが確保される。噴霧冷却によって、10～15分を超える間水性媒体中に内容物を保持するマイクロカプセルを作製することはできない。これは魚の餌という用途には十分長い時間ではない。これらの問題は本発明に従ってカプセル化されたベタインが解決を図る。

【0081】

本発明は、フレバー、バクテリオシン製剤、保存剤並びに活性成分の緩慢な、調節された、かつ／あるいは持続的な放出を供給する薬剤としてのマイクロカプセルの用途に係する。本発明のマイクロカプセルは、薬学的活性成分の緩慢な、調節された、かつ／あるいは持続的な放出が必要とされる広範囲の製薬用途にて使用することができる。このような用途には、例えばデポー錠剤並びに経皮適用システムが含まれる。

【0082】

焼成品、ピザ、インスタントコーヒー、ティーバッグ等の食品製品におけるフレバーの調節された放出は、活性成分としてフレバーを含有する本発明のマイクロカプセルを用いて達成される。カプセル化フレバーは、熱および／またはストレス処理を受けてそのフレバーが放出されるまで製品内に保持される。熱は、例えば電子レンジ、伝統的なオーブンあるいは熱水によって与えることができる。ストレスは、例えば加工条件あるいは咀嚼によって与えることができる。

【0083】

例えば加工肉製品内での、あるいはオレンジジュース等の飲料内でのバクテリオシンの緩慢な放出は、本発明のマイクロカプセルを用いて達成される。本発明のマイクロカプセルにおいて保存剤が活性成分として使用される場合、保存剤はそれが自然分解するにつれて製品内にて緩慢に放出される。これは真菌あるいは他の望ましくない微生物の増殖を、非カプセル化保存剤よりも長期間効果的に防ぐ。従って、その食品製品ではより長期の貯蔵期間が確保される。また、このコーティングは、バクテリオシン並びに保存剤が熱処理並びに厳しい処理条件に耐え、処理した製品が保存される期間中に活性を保持するよう、バクテリオシン並びに保存剤に熱安定性を提供することができる。

【0084】

本発明のマイクロカプセルは、チーズ製品において塩の遅延した放出を提供する。これによって、2段階の処理に代わり1段階の処理が可能となる。塩が遅延して放出されることによって、スターター培養物が塩の有害な影響を受けずに開始段階で適切に作用することが可能となる。発酵が完了した時点で塩は放出される。典型的な処理では、発酵の後にチーズを食塩水に浸すという時間のかかる作業によって塩が添加されている。

【0085】

本発明のマイクロカプセルによって、ベーカリー用途における抗菌剤の遅延した放出が達成される。パン並びに他のベーカリー製品の貯蔵寿命を延ばすために保存剤が広く使用されているが、代償として酵母の効果に悪い影響を与えている。遅延して放出することによって酵母のより効率的な利用が可能となり、一方でベーキング過程でこの活性成分が放

出された後、保存剂的な特性も供与される。更なる利点として、プロピオン酸カルシウム塩よりも効力が強いが強酸性で液体のためはるかに扱い難いプロピオン酸を、扱いやすい安定した粉末に変換することができる。

【0086】

本発明に従ってカプセル化された薬学的活性成分は、現在実践されている方法（流動床コーティングによる方法）と比較してはるかに費用を抑えた方法で、例えばデポー錠剤において、活性成分の長期間に渡る緩慢な、調節された、および／または持続的な放出を提供する。また、本発明に従うカプセル化によって、薬学的活性成分の消化管（低pH）における安定性が提供され、これによって、薬学的活性成分の大半が実際に吸収される腸管内で薬学的活性成分が後ほど放出されることが可能となる。適切な薬学的活性成分の例には、抗生物質、抗菌剤、抗炎症剤、鎮痛剤、鎮静剤、催眠剤、抗不安薬、抗ヒスタミン剤、抗不整脈薬、抗高血圧剤、抗パーキンソン薬およびホルモンが含まれる。

【0087】

その他の成分並びに可能な用途には、以下が含まれる。

【0088】

ベタイン - 家畜飼料
ナイシン - ベーカーリー
ナタマイシン - ベーカーリー
アスコルビン酸 - ベーカーリー、ロールした生地
ソルビン酸 - ベーカーリー
フレーバー - 冷凍ピザ、飲料、シリアル類
プロピオン酸 - ベーカーリー
ナイシン - ソーセージ皮、ピネグレットソース
クエン酸系、フマル酸系 - ベーカーリー、トルティーヤ
水 - 低脂肪スプレッド、ベーカーリー。

【0089】

塩化ナトリウムは着香剤としてチーズに使用され、通常は熟成工程の最後に、チーズ全体を食塩水に浸すことによって添加される。この工程は時間と費用がかかる。初期の試験によって、カプセル化塩化ナトリウムは発酵工程の初めに牛乳に加えることができ、遅延した放出によってスターター培養物に対する塩の有害な影響が減少し、一方熟成の最後には良い香味が確保されることが示された。

【0090】

アスコルビン酸は、タンパク質の酸化的架橋を介してグルテン網を強化するために層状の生地に使用される。生地マトリックスの架橋及び強化は、最終製品の構造を損なわないよう、生地処理の混合／層形成段階の後に起こるべきである。不十分な架橋及び強化によって、発酵が難しく、見た目に魅力のない生地となる。カプセル化によってアスコルビン酸の放出を遅延させることで、強化される前に生地を容易に処理できる。カプセル化は、放出をより効果的に遅延し、すでに溶解しているアスコルビン酸を供給するという、噴霧冷却に対する利点を有する。この利点は、放出された後は、このアスコルビン酸の迅速な分散を確保するはずである。

【0091】

また、水もカプセル化によって利点を得ることができる。本発明は水を隙間なくカプセル化することができる。カプセル化した水を用いて、大きく不均一な孔のあるチャバータパンを生産することができる。焼成工程で、蒸発によって大きな孔を作り出す水滴が放出されることとなる。エマルジョン内に使用する水をカプセル化し、加熱によって即座に蒸発する可能性を抑えられれば、飛び散らない低脂肪スプレッドを達成することができると考えられる。

【0092】

（追加分）

カプセル化した抗菌物質は、活性成分のコア及びカプセル化物質のシェルに加えて、一

つ以上の成分を含有することができる。これら一つ以上の追加成分は活性成分と共にシェル内にあるいはシェルによってカプセル化される場合もされない場合もある。換言すると、追加成分は活性成分と共にシェル内にあるいはシェルによってカプセル化される場合も、シェルの「外部」にある場合もある。一つ以上の追加成分が与えられた場合、上記の組み合わせが考えられる（一成分はシェル内にあり、かつ別の成分はシェルの外部にある場合もある）。

【0093】

一般にカプセル化抗菌物質は、単独では食品内に導入されない。従って、一局面において、カプセル化抗菌物質は担体中で食品内に導入される。この担体は食塩水であるか、あるいは食塩水を含むことが好ましい。

【0094】

注入あるいはタンブリング中のカプセル化抗菌物質の均一分散を妨げる、カプセル化した抗菌物質の分離あるいは沈殿を防ぐため、カプセル化抗菌物質の密度は担体（食塩水等）の密度と一致するべきである。従って、好ましい一局面では、担体及びカプセル化抗菌物質は、実質的に同じ密度を有する。

【0095】

担体とカプセル化抗菌物質との密度を一致させることは、担体並びにカプセル化抗菌物質を注意深く選択することによって達成され得る。あるいは、担体と実質的に同じ密度を有するようにカプセル化抗菌物質を改変することによって、あるいはカプセル化抗菌物質と実質的に同じ密度を有するように担体を改変することによって達成することもできる。カプセル化抗菌物質を臭素化油等の油に接触させることによって、カプセル化抗菌物質を改変することもできる。担体は、キサンタンガム等の追加成分を含めることによって改変することもできる。

【0096】

この担体は一つ以上の追加成分を含有することができる。しかし、一部の局面では、担体は追加成分を含有しないか、あるいはこの組成物の特性に重大な影響を与える追加成分を含有しない。

【0097】

好ましい一局面において、この担体はさらに乳化剤を含む。この乳化剤は、ポリソルベート（例えば、Tween 80、Tween 20）としても公知のポリオキシエチレンソルビタンエステル（E 432－E 436）、モノグリセリド、ジグリセリド、モノグリセリドの酢酸エステル、ジグリセリドの酢酸エステル、モノグリセリドの酒石酸エステル、ジグリセリドの酒石酸エステル、モノグリセリドのクエン酸エステル、ジグリセリドのクエン酸エステル、から選択されることが好ましい。

【0098】

このカプセル化抗菌物質は、一つ以上の追加成分を含有することができる。しかし、一部の局面では、カプセル化抗菌物質は追加成分を含有しないか、あるいは組成物の特性に重大な影響を与える追加成分を含有しない。

【0099】

好ましい一局面では、カプセル化抗菌物質はさらに、シソ科の植物から得た、あるいはシソ科の植物から得ることのできる抽出物を含む。必要に応じて、この局面において、及び特に抗菌物質がナイシンから構成される場合、この組成物は、組成物を基準にして0.075重量%未満の量のカルバクロール及び組成物を基準にして15重量%未満の量のカルボンを含む。抗菌物質及びシソ科植物から得たあるいは得ることのできる抽出物を含む組成物については、我々の英国特許出願第0323335.0号において議論されている。GB 0323335.0の各教示事項は、本系に適用することができる。

【0100】

この局面において、シソ科の植物から得たあるいはシソ科の植物から得ることのできる抽出物は、抗菌物質と共にシェル内にあるいはシェルによってカプセル化されないことが好ましい。

【0101】

好ましい一局面において、この抽出物は組成物を基準にして0.075重量%未満の量、好ましくは組成物を基準にして0.04重量%未満の量、より好ましくは組成物を基準にして0.02重量%未満の量のカルバクロールを含有する。

【0102】

好ましい一局面において、この抽出物は組成物を基準にして0.075重量%未満の量、好ましくは組成物を基準にして0.04重量%未満の量、より好ましくは組成物を基準にして0.02重量%未満の量のカルボン含有する。

【0103】

好ましい一局面において、この抽出物は組成物を基準にして0.1重量%未満の量、好ましくは組成物を基準にして0.075重量%未満の量、より好ましくは組成物を基準にして0.0重量%未満の量のチモールを含有する。

【0104】

一局面において使用する抽出物はシソ科の植物から得られる。

【0105】

「抽出物」という語によって、植物全体から単離することのできる植物の任意の成分が意味されると、当業者によって認識されるものである。

【0106】

一局面において本発明で使用する抽出物は、シソ科の植物から得ることができる。植物から得ることのできる抽出物が、植物から得ることができるか、あるいは植物から単離され、同定され、次いで例えば化学合成あるいは酵素による産生によって別の供給源から入手することができることは、当業者によって認識されることである。例えば抽出物は、真核細胞あるいは原核細胞による発酵によって、遺伝子操作の方法によって産生することもできる。本出願人は、シソ科の植物内に存在する産物が、抗菌物質、好ましくはバクテリオシンの活性を相乗作用的に増大させることができると認識している。これらの産物は任意の供給源から得ることができ、本発明の範囲内に入る。

【0107】

本発明は、一緒になって食品系中のグラム陽性細菌の増強された制御を与える、ナイシン等のバクテリオリシンと、ローズマリー (*Rosmarinus officinalis*) あるいはセージ (*Salvia officinalis*) 等のシソ科植物との組合せ物の使用を含む。本発明において相乗作用に係わる抽出物とは、フェノール系ジテルペン含量 (カルノソール、およびカルノシン酸等)、フェノール系トリテルペン含量 (ウルソール酸、ベツリン酸、およびオレアノール酸等)、またはローズマリー酸含量を増加させるために選択的に抽出されたシソ科植物の抽出物 (「脱臭抽出物」) を意味することが好ましい。これらの脱臭抽出物は、フェノール系ジテルペン含量が高く (例えば3.5重量%より多い) かつ植物精油由来の香気誘発化合物及びフレーバーあるいは芳香剤として使用されるオレオレジンが低量 (1重量%未満) であることによって判別することができる。精油は典型的には植物物質を単に水蒸気蒸留することによって抽出される。

【0108】

好ましい一局面において、抽出物は脱臭された抽出物である。この (脱臭された) 抽出物は1.0から70重量%のフェノール系ジテルペンを含有することが好ましく、好ましくは3.5から70重量%のフェノール系ジテルペン及び1重量%未満の精油を含有する。

【0109】

好ましい一局面において、抽出物は、フェノール系ジテルペン、フェノール系トリテルペン、およびローズマリー酸から選択される。

【0110】

好ましい一局面において、抽出物はフェノール系ジテルペンであるか、あるいはフェノール系ジテルペンを含む。このフェノール系ジテルペンは、カルノシン酸、カルノソール、メチルカルノシン酸、並びにこれらの混合物から選択されることが好ましい。このフェ

ノール系ジテルペンは、カルノシン酸並びにカルノソールから選択されることが好ましい。

【0111】

好ましい一局面においてこの抽出物は、組成物を基準にして1.0重量%より多い量、好ましくは組成物を基準にして2.0重量%より多い量、より好ましくは組成物を基準にして3.0重量%より多い量、さらに好ましくは組成物を基準にして3.5重量%より多い量のフェノール系ジテルペンを含有する。

非常に好ましい一局面においてこの抽出物は、一つ以上のフェノール系トリテルペンを含有する。このフェノール系トリテルペンは、ベツリン酸、オレアノール酸およびウルソール酸から選択されることが好ましい。

【0112】

好ましい一局面において、抽出物はフェノール系トリテルペンであるか、あるいはフェノール系トリテルペンを含む。このフェノール系トリテルペンは、ベツリン酸、オレアノール酸およびウルソール酸から選択されることが好ましい。

【0113】

好ましい一局面において抽出物はローズマリー酸であるか、あるいはローズマリー酸を含む。

【0114】

好ましい一局面においてこのシソ科の植物は、ローズマリー、セージ、オレガノ、マジョラム、ミント、バーム、セイバリーおよびタイムから選択される。好ましい一局面においてこのシソ科の植物は、ローズマリー、セージ、オレガノ、マジョラム、ミント、バームおよびセイバリーから選択される。これらの名称は、これらの名称によって知られる植物の全ての種及び変種を包含すると、理解されるものである。

【0115】

好ましい一局面においてこのシソ科の植物は、ローズマリー (Rosemarinus officinalis L.)、セージ (Salvia officinalis L.)、オレガノ (Origanum vulgare L.)、マジョラム (Origanum marjorana L.)、ミント (Mentha spp.)、バーム (Melissa officinalis L.)、セイバリー (Satureia hortensis)、タイム (Thymus vulgaris L.)から選択される。

【0116】

好ましい一局面においてこのシソ科の植物は、ローズマリー (Rosemarinus officinalis L.)、セージ (Salvia officinalis L.)、オレガノ (Origanum vulgare L.)、マジョラム (Origanum marjorana L.)、ミント (Mentha spp.)、バーム (Melissa officinalis L.) およびセイバリー (Satureia hortensis)から選択される。

【0117】

好ましい一局面においてこのシソ科の植物は、ローズマリーである。

【0118】

好ましい一局面において抽出物は、この抽出物を基準にして1重量%未満の量の、フレバー誘発化合物及び／あるいは精油を含有する。好ましい一局面において抽出物は、この抽出物を基準にして1重量%未満の量の、フレバー誘発化合物及び／あるいは精油を含有する。

【0119】

典型的なフレバー誘発化合物及び／あるいは精油は、カンフル、ベルベノン、ボルネオールおよびアルファ-テルピネオールである。

【0120】

好ましい一局面において抽出物中に存在するカンフルの合算量は、抽出物を基準にして

1 重量%未満（好ましくは0.2 重量%未満、より好ましくは0.15 重量%未満、より好ましくは0.1 重量%未満）である。

【0121】

好ましい一局面において抽出物中に存在するベルベノンの合算量は、抽出物を基準にして1 重量%未満（好ましくは0.2 重量%未満、より好ましくは0.15 重量%未満、より好ましくは0.1 重量%未満）である。

【0122】

好ましい一局面において抽出物中に存在するボルネオールの合算量は、抽出物を基準にして1 重量%未満（好ましくは0.2 重量%未満、より好ましくは0.15 重量%未満、より好ましくは0.1 重量%未満）である。

【0123】

好ましい一局面において抽出物中に存在するアルファ-テルピネオールの合算量は、抽出物を基準にして1 重量%未満（好ましくは0.2 重量%未満、より好ましくは0.15 重量%未満、より好ましくは0.1 重量%未満）である。

【0124】

好ましい一局面において抽出物中に存在するカンフル、ベルベノン、ボルネオールおよびアルファ-テルピネオールの合算量は、抽出物を基準にして1 重量%未満（好ましくは0.2 重量%未満、より好ましくは0.15 重量%未満、より好ましくは0.1 重量%未満）である。

【0125】

好ましい一局面においてカプセル化された抗菌物質はさらにキレート剤を含む。このキレート化剤はEDTA、クエン酸、モノホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートおよびポリホスフェートから選択されることが好ましい。

【0126】

さらに別の適切なキレート化剤はUS 5573801にて教示されており、これにはカルボン酸、ポリカルボン酸、アミノ酸およびホスフェートが含まれる。特に、以下の化合物及びその塩は有用である場合がある。

【0127】

酢酸、アデニン、アジピン酸、ADP、アラニン、B-アラニン、アルブミン、アルギニン、アスコルビン酸、アスパラギン、アスパラギン酸、ATP、安息香酸、n-酪酸、カゼイン、シトラコン酸、クエン酸、システイン、デヒドロ酢酸、デスフェリフェリクリシン、デスフェリフェリクローム、デスフェリフェリオキサミンE (Desferrioxamine E)、3,4-ジヒドロキシ安息香酸、ジエチレントリアミンペンタ酢酸 (DTPA)、ジメチルグリオキシム、O, O-ジメチルプルプロガリン、EDTA、ギ酸、フマル酸、グロブリン、グルコン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリシン、グリコール酸、グリシルグリシン、グリシルサルコシン、グアノシン、ヒスタミン、ヒスチジン、3-ヒドロキシフラボン、イノシン、イノシン三リン酸、鉄無配合フェリクローム、イソ吉草酸、イタコン酸、コウジ酸、乳酸、ロイシン、リジン、マレイン酸、リンゴ酸、メチオニン、サリチル酸メチル、ニトリロトリ酢酸 (NTA)、オルニチン、オルトホスフェート、シュウ酸、オキシステアリン、B-フェニルアラニン、リン酸、フィテート、ピメリン酸、ピバル酸、ポリホスフェート、プロリン、プロピオン酸、プリン、ピロホスフェート、ピルビン酸、リボフラビン、サリチルアルデヒド、サリチル酸、サルコシン、セリン、ソルビトール、コハク酸、酒石酸、テトラメタホスフェート、チオスルフェート、スレオニン、トリメタホスフェート、トリホスフェート、トリプトファン、ウリジン二リン酸、ウリジン三リン酸、n-吉草酸、バリンおよびキサントシン。

【0128】

上記金属イオン封鎖剤の多くは、塩形態にて食品加工に有用であり、一般的にナトリウム、カリウムもしくはカルシウム等のアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩または第4アンモニウム塩である。多価の金属イオン封鎖化合物は、例えば食品系のコーティングにおいて、pH調整のために、あるいは金属イオンの選択的導入もしくは引き抜きのため

めに有益に利用することができる。キレート剤についてのさらなる情報は、T. E. Furia (Ed.), CRC Handbook of Food Additives, 2nd Ed., pp. 271-294 (1972, Chemical Rubber Co.) 並びにM. S. Peterson とA. M. Johnson (Eds.), Encyclopaedia of Food Science, pp. 694-699 (1978, AVI Publishing Company, Inc.) にて開示されており、これら文献を参考として本明細書に援用する。

【0129】

「キレート剤」という語は、金属と配位化合物を形成することのできる、有機あるいは無機の化合物として定義される。また、「キレート剤」という語がこの明細書で使用されているように、これにはシクロデキストリン等の分子カプセル化化合物が含まれる。キレート剤は無機あるいは有機であることができるが、有機であることが好ましい。

【0130】

好ましいキレート剤は哺乳類に対して無毒であり、これには、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)あるいはこれの塩(特にその二ナトリウム塩並びに三ナトリウム塩)等のアミノポリカルボン酸類並びにこれらの塩、並びにクエン酸等のヒドロカルボン酸及びその塩が含まれる。しかし、本発明においては、酢酸、ギ酸、乳酸、酒石酸、及びこれらの塩等の、非クエン酸並びに非クエン酸塩のヒドロキシカルボン酸キレーター剤も有用であると考えられる。

【0131】

上記に記した通り、この明細書において「キレート剤」という語は、金属イオン封鎖剤の同義語として定義されて使用され、またシクロデキストリン等の分子カプセル化化合物を含むものとして定義される。シクロデキストリンは、ドーナツ型の環状に配列する6個、7個または8個のグルコースモノマーを有する環状炭水化物分子であり、これらはそれぞれアルファシクロデキストリン、ベータシクロデキストリンまたはガンマシクロデキストリンと表記される。この明細書で使用される場合、シクロデキストリンは非修飾シクロデキストリン及び修飾シクロデキストリンの単量体及び重合体を意味する。シクロデキストリン分子カプセル化剤は、インディアナ州HammondのAmerican Maize-Productsから市販されている。シクロデキストリンは、J. Szejtliの「Industrial Applications of Cyclodextrin」と題されている、第3巻第11章のページ331~390、Inclusion Compounds (Academic Press, 1984) にてさらに記載されており、この章を参考としてこの明細書に援用する。

【0132】

キレート剤がバクテリオシンの抗菌活性及び／あるいは抗菌スペクトルを強化することが好ましい。より好ましくは、キレート剤が、グラム陰性細菌および他の微生物に対するバクテリオシンの抗菌活性及び／あるいは抗菌スペクトルを強化する。

【0133】

我々は、キレート剤を提供することが、提供されるバクテリオシンの抗菌活性及び／あるいは抗菌スペクトルの強化という見地において特に効果的であることを見出した。この強化は、カプセル化抗菌物質の送達方法あるいはカプセル化抗菌物質のシェルの性質に係わらず可能である。

【実施例】

【0134】

(実施例1 ピザフレバーのカプセル化)

最初に、110mlの水に1.5gのκ-カラゲナンの溶液を85℃で調製する。これに110mlの前加熱済み(80℃)水溶性液体ピザフレバーを加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。次に、200gの植物性トリグリセリド(GRINDSTED(登録商標)PS 101、融点58℃)と11gのアセチル化乳化剤(Acetem

50 00)との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ(Silver sonミキサー、8000rpm)を続ける。このホモジナイズは全水性混合物を加えた後5分間継続し、次に一定に混合しながら15mlの水中0.45gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、Niroスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。ピザの匂いの自由流動粉体を得られる。

【0135】

6インチの凍結したモデルピザに1.5gの着香粉末を振りかけ、電子レンジで2分間、中高強度で焼成した。電子レンジから出した時、着香ピザサンプルはコントロールのピザ試料と比較して、明らかに強いピザ芳香を有する。

【0136】

(実施例2 コーヒーフレバーのカプセル化)

最初に、110mlの水中1.5gのκ-カラゲナンの溶液を85℃で調製する。これに110mlの前加熱済み(80℃)水溶性液体コーヒーフレバーを加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。次に、200gの植物性トリグリセリド(GRINDSTED(登録商標)PS 101、融点58℃)と11gのアセチル化乳化剤(Acetem 50 00)との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ(Silver sonミキサー、8000rpm)を続ける。このホモジナイズは全水性混合物を加えた後5分間継続し、次に一定に混合しながら15mlの水中0.45gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、Niroスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。コーヒーの匂いの自由流動粉体を得られる。

【0137】

この着香粉末を熱水(90℃)に加えると、一分以内に強いコーヒーの香りが立つ。

【0138】

(実施例3 ナイシンのカプセル化)

最初に、pH3.5のフタル酸緩衝液1000ml内に15gのκ-カラゲナンの溶液を85℃で調製する。これに300gの市販のナイシン抽出物(Nisaplin(登録商標)、Danisco)を加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグリセリド(GRINDSTED(登録商標)PS 101、融点58℃)と73gのアセチル化乳化剤(Acetem 50 00)との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ(Silver sonミキサー、8000rpm)を続ける。このホモジナイズは全水性混合物を加えた後5分間継続し、次に一定に混合しながら40mlの水中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、Niroスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。自由流動粉体を得られる。カプセル化ナイシンを、ソーセージ、ソーセージケーシング、肉製品、あるいはバクテリオシドを必要とする他の任意の食品製品のような食品製品にその後噴霧するための懸濁媒体へ組み込むことによって、カプセル化していないナイシン、あるいは従来の噴霧冷却をしたナイシンを懸濁媒体に使用する場合と比較して、遥かに安定したナイシン配合物が得られる。従って、その食品製品が低温殺菌されるまでの間のナイシンの残存率が劇的に改善される。例えば噴霧冷却したナイシンは懸濁媒体中で放出され、従って、懸濁媒体中では3日後で57%の速度で急速に分解される。本実施例で提示したカプセル化ナイシンは、3日後にわずか7%という速度で放出される。

【0139】

(実施例4 ナイシンのカプセル化)

最初に、pH3.5のフタル酸緩衝液1000ml内に15gのアルギン酸ナトリウム

の溶液を85℃で調製する。これに300gの市販のナイシン抽出物（Nisaplin（登録商標）、Danisco）を加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグリセリド（GRINDSTED（登録商標）PS 101、融点58℃）と73gのアセチル化乳化剤（Acetem 5000）との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ（Silversonミキサー、8000rpm）を続ける。水性混合物を組み込んだ後に、70mlの水中7gの塩化カルシウムの溶液を滴状に加える。ホモジナイズをさらに後5分間継続し、次に一定に混合しながら40mlの水中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、Nirosプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。自由流動粉体を得られる。前に記載した通り、この実施例で提示するカプセル化ナイシンは、従来の噴霧冷却試料よりも、水性環境内においてはるかに安定性が高い。例えば、噴霧冷却したナイシンは懸濁媒体中で放出され、従って、懸濁媒体中では3日後で57%の速度で急速に分解される。本実施例で提示するカプセル化ナイシンは、3日後でわずか0.1%という速度で放出される。

【0140】

（実施例5 塩化ナトリウムのカプセル化）

最初に、1000mlの水中の15gのκ-カラゲナンの溶液を85℃で調製する。これに585gの塩化ナトリウムを加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグリセリド（GRINDSTED（登録商標）PS 101、融点58℃）と73gのアセチル化乳化剤（Acetem 5000）との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと混合しながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ（Silversonミキサー、8000rpm）を続ける。このホモジナイズは全水性混合物を加えた後5分間継続し、次に一定に混合しながら40mlの水中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、Nirosプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。自由流動粉体を得られる。

【0141】

（実施例6 ソルビン酸のカプセル化）

最初に、1000mlの水中15gのκ-カラゲナンの溶液を85℃で調製する。これに300gのソルビン酸を加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグリセリド（GRINDSTED（登録商標）PS 101、融点58℃）と73gのアセチル化乳化剤（Acetem 5000）との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ（Silversonミキサー、8000rpm）を続ける。このホモジナイズは全水性混合物を加えた後5分間継続し、次に一定に混合しながら40mlの水中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、Nirosプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。自由流動粉体を得られる。

【0142】

（実施例7 プロピオン酸カルシウムのカプセル化）

最初に、1000mlの水中15gのκ-カラゲナンの溶液を85℃で調製する。これに300gのプロピオン酸カルシウムを加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグリセリド（GRINDSTED（登録商標）PS 101、融点58℃）と73gのアセチル化乳化剤（Acetem 5000）との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ（Silversonミキサー、8000rpm）を続

ける。このホモジナイズは全水性混合物を加えた後5分間継続し、次に一定に混合しながら40mlの水中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、N i r oスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。自由流動粉体を得られる。このプロピオン酸カルシウムの放出速度を、バスケット法を用いて測定した。その曲線を図1に示す。

【0143】

(実施例8 プロピオン酸のカプセル化)

最初に750mlの水の40gのアミド化低級エステルペクチン (Danisco Pectin 2580)の溶液を85℃で調製する。これに250gのプロピオン酸を加える。こうしてできた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグリセリド (GRINDSTED (登録商標) PS 101、融点58℃)と73gのアセチル化乳化剤 (Acetem 50 00)との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物のホモジナイズ (Silversonミキサー、8000rpm)を続ける。水性混合物を組み込んだ後、30mlの水中5gの塩化カルシウムの溶液を滴状に加える。このホモジナイズをさらに5分間継続し、次に一定に混合しながら40mlの水中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、N i r oスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度10℃、出口空気温度28℃、回転噴霧車輪速度10,000rpm。自由流動粉体を得られる。

【0144】

(実施例8)

(材料と機器)

本発明に従う試料の処理に使用する全ての原材料の詳細を以下に示す。リン酸緩衝液は、22mmolのリン酸を約1.8Lの水道水に溶解し、1MのNaOHを加えてpHを3に調整し、正確に2Lにして完了することによって調製した。

【0145】

【表1】

材料	機能	備考
PS101	シェル物質	トリグセリド、融点
カラゲナン 100		純度
アルギネートFD175		
ゼラチン		等電点: 8.5
ペクチン1400		高級エステル
ペクチン2580		アミド化
寒天 NQS 200		
キサンタン		
LBG 246 CAP		
リン酸	緩衝剤	
acetem 50	w/o型エマルジョンの安定化	HLB: 1.5
ポリソルベート 80		HLB: 15.4

混合／乳化の工程は、Silverson Mixer L4R-T (Waterside-Chestam-Bucks, 英国)を用い、6000rpmで丸穴乳化ヘッドを使用して実践した。本発明に従う全ての実験の最終噴霧冷却工程は、回転噴霧車輪を備えた試作等級のN I R Oスプレー塔 (N i r o、デンマーク)にて行った。入口並びに出口

の空気温度は、通常それぞれ10℃並びに30℃であった。噴霧車輪は8000rpmで作動させた。設定された出口空気温度に達するよう、塔内への供給流を手動で調節した。NMRの実験は、GU200 (Bruker、ドイツ) 上でPulse Gradient Spin Echo装置を用いることによって行った。

【0146】

(放出方法)

放出試験は、活性成分が投与形態 (例えば錠剤、カプセル) から溶解する速度を測定するために製薬業界で用いられる、標準溶解試験法 (USP 27, Method 711, Apparatus 1) に基づく。この放出試験では、少量のカプセル化成分を金網のかごに入れ、次に水中に浸して回す。このかごを回すとカプセル化された成分が放出され、これに相応して溶解媒体中の遊離した成分の量が増加する。カプセル化された成分の性質に応じて、pH変化、イオン濃度変化 (特定のもの、あるいは全体のもの) の追跡によって、あるいはサンプリング及びこれに続くHPLC分析によって、溶解速度を測定することができる。溶解媒体中の成分量は、60分の試験時間にわたって間隔を置いて測定し、「標準化」濃度 (これは、理論濃度に比例する濃度であって、カプセル化量を基準にする濃度である) に関して報告される。このデータから、時間経過に対する標準化濃度での増加量を示す放出曲線を作成することができる (例として図4を参照)。

【0147】

(実施例8. 1 ゲル化ハイドロコロイド)

最初に、15gのゲルとなるハイドロコロイドを1000mLの水に加え、この溶液を加熱して85℃にする。前もって温めておいた (40～60℃) カプセル化させる成分を、一定に混合しながらこのハイドロコロイド溶液に加える。同時に1333gの植物性トリグセリド (GRINSTED (登録商標) PS 101、融点58℃) と73gのアセチル化乳化剤 (Acetem 5000) との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと加えながら、この融解した脂肪混合物を高剪断ミキサー (Silversonミキサー、8000rpm) を用いて混合する。このホモジナイズは全ての水性混合物が加えられた後5分間継続し、一定に混合しながら、その後40mLの水の中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできる低粘度の油中水型エマルジョンを、典型的にはNiroスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度0～10℃、出口空気温度25～35℃、回転噴霧車輪速度1000rpm。

【0148】

(実施例8. 2 架橋したハイドロコロイド)

1000mLの水の中の架橋可能なハイドロコロイドの溶液を、85℃にて調製する。これに、前もって温めておいた (40～60℃) カプセル化させる成分を加える。できた混合物を完全に混合する。同時に、1333gの植物性トリグセリド (GRINSTED (登録商標) PS 101、融点58℃) と73gのアセチル化乳化剤 (Acetem 5000) との混合物を、85℃の水浴中で融解する。水性混合物をゆっくりと組み込みながら、この融解した脂肪混合物をホモジナイズ (Silversonミキサー、8000rpm) する。水性混合物を組み込んだ後、70mLの水の中の7gの塩化カルシウムの溶液を滴状に加える。ホモジナイズをさらに5分間続け、次に一定に混合しながら40mLの水の中3gのポリソルベート80の溶液を加える。次に、こうしてできた低粘度油中水型エマルジョンを、Niroスプレー塔内で以下のパラメーターを用いて、直ちに噴霧冷却する：入口空気温度0～10℃、出口空気温度25～35℃、回転噴霧車輪速度1000rpm。

【0149】

(試料)

上記の活性成分、コーティング材料、カプセル化手法を組み合わせ、一連の様々なカプセル化食品成分を作り出した。下の表は作製して試験した試料の詳細をまとめたものである。

【 0 1 5 0 】

【 表 2 】

活性成分	使用量 w/w %	水相	ハイドロコロイド	手法
ピザフレーバー	31	水	カラゲナン	実施例 8.1
ナイシン	13	リン酸緩衝液	カラゲナン	実施例 8.1
	13	(pH 3.5)	アルギネート	実施例 8.2
ベタイン	29	水	カラゲナン	実施例 8.1
			アルギネート	実施例 8.2
			ゼラチン	実施例 8.1
			ペクチン 1400	実施例 8.1
			ペクチン 2580	実施例 8.2
			寒天	実施例 8.1
			LBG/キサンタン	実施例 8.1
			LBG/カラゲナン	実施例 8.1
プロピオン酸 Ca ²⁺	11	水 , pH 8,5	カラゲナン	実施例 8.1
クエン酸	24	水 , pH 3,0	ペクチン 2580	実施例 8.2
フマル酸	24	水 , pH2,8	ペクチン 2580	実施例 8.2

上記成分をカプセル化する特別な利点及び用途の背景については、前に説明している。

【 0 1 5 1 】

プロピオン酸カルシウム：

噴霧冷却したプロピオン酸カルシウムは、保存剤としてベーカリーに使用される市販品（PRO 45）である。カプセル化によって、混合／寝かせ段階の最初の15～20分間の、プロピオン酸塩と酵母との有害な相互作用を防ぐ。プロピオン酸塩が遅延して放出されることによって、カプセル化されないプロピオン酸カルシウムと比較して、適切な貯蔵寿命と酵母の節約とが得られる。PRO 45の代品として本発明によるカプセル化製品を使用することは、以下の利点を有する。1) 既に溶解したプロピオン酸塩を送達するので、極端なpHの「ホットスポット」のために時折発生する焦げを減らすことができる。並びに2) 放出速度がより緩慢になる可能性があり、このことは、酵母のさらなる節約を可能にする。

【 0 1 5 2 】

クエン酸はトルティーヤ等ベーカリー製品のpHを下げるものであり、フマル酸等の他の有機酸が使用できない場合に保存剤として働く。

【 0 1 5 3 】

ナイシンは、多数の用途において貯蔵寿命を延ばし、微生物による品質低下を防ぐために使用される強力な抗菌剤である。しかし、これは、中性／塩基性のpHでは急速に分解され、またタンパク質であるために高温では本来不安定である。本発明によるカプセル化ナイシンは、熱安定性の改善、及び、食品加工中の過剰な分解を防ぐために必要とされる放出機能のさらなる制御を示すこともできる。可能な用途には、加工肉またはマリネ肉製品、プロセスチーズ、サラダドレッシング、ベーカリー製品等が含まれる。

【 0 1 5 4 】

ベタインは魚類並びにエビ類の栄養摂取を補完するため飼料に使用される。しかし、ベタインは非常に吸湿性及び水溶解性が高く、動物に食べられる前にベタインが飼料ペレットから浸出するため、長期間に渡る魚類への一定の送達を確保することが難しい。本発明

に従うカプセル化によって、早期溶解を防ぐこともできる。従って、魚類へのベタインの効果的な送達を確保することができる。噴霧冷却では、水性媒体中で内容物を10～15分より長く内容物を保持するマイクロカプセルを作製することができない。これは魚類の飼料という用途には不十分な時間である。これらの問題点は、本発明に従ってカプセル化されたベタインによって解決が図られる。

【0155】

(8.3 結果)

(8.3.1 顕微鏡分析)

図2は、光学顕微鏡で観察した本発明に従う微粒子の一試料を示す(倍率200×)。噴霧冷却の結果生じた幾分不規則な形状の粒子がいくつかあるが、大半の粒子は球形をしている。この粒子の内部二相コア(例えばw/o型固形エマルジョン)は一つの塊として見える。この画像(及び類似の画像)から粒子のマトリックス的性質を観察することはできない。

【0156】

図3は、予備実験中に得た、本発明に従う同様の微粒子のESEM(環境制御型走査電子顕微鏡)画像を示す。左図は網目構造を示し、ここでは、画像の左上の破裂孔内にある2つの小さな球体が見える。この画像の右側には、別の3つの小球体が見える。これらの小球体粒子は、活性成分を含有し、ゲル化水性液滴に相当する、より大きな物の内部に分布していることが仮説として考えられる。当該担体粒子がより大きな粒子の体部内に完全に埋め込まれているわけではないという事実から、最初の数分間の成分の初期放出バーストについての説明が提供される。

【0157】

(8.4 本発明対噴霧冷却)

この明細書にて説明したとおり、本発明は、従来の費用が掛からないが処理量が高い噴霧冷却法、及び、より費用が掛かり処理量がより低い流動床法を超える利点を提供する。上記に示したように本発明の物質は、噴霧冷却法の低い製造費用・高い処理量という利点を提供する。また以下で、本発明が通常流動床によって得られるさらに緩慢な放出速度を目指すことができることを示す。

【0158】

(プロピオン酸カルシウム)

噴霧冷却したプロピオン酸カルシウム及び本発明に従ってカプセル化されたプロピオン酸カルシウムの放出プロファイルを、60分にわたる溶液の伝導度の増加を測定することによるバスケット法によって決定した。図4はカプセル化したプロピオン酸カルシウム試料とコントロールのプロピオン酸カルシウム試料(カプセル化されていない)との2つの放出プロファイルを比較する(コントロールの「放出速度」は実質的には溶解媒体中でのプロピオン酸塩の溶解速度である。)。噴霧冷却したプロピオン酸カルシウムの放出速度は以前の実験と一致し、15分後に約75%が放出される。わかるように、本発明によるプロピオン酸カルシウムの放出速度は有意に遅く、15分後に放出されるのはわずか20%である。1時間後でさえ、利用可能なプロピオン酸カルシウムの全量のわずか40%が放出されるのみであり、放出速度は減少した。これによって、残る60%を放出するにははるかに長い時間を必要とし、おそらく熱、ストレス、あるいは他の引き金によってカプセルが崩壊することが必要とされるであろうことが示唆される。

【0159】

(クエン酸)

噴霧冷却によって調製したクエン酸試料と本発明に従って調製されたクエン酸試料の放出プロファイルを、マイクロカプセルから酸がゆっくりと放出されるときの水中のpHの低下を追跡することによって比較した。クエン酸の多プロトン性を無視し、時間の関数として溶解媒体中のクエン酸濃度をpHから算出した。図5からわかるように、15分後に約80%の噴霧冷却クエン酸が放出され、これは典型的な噴霧冷却試料と一致する。本発明によるマイクロカプセルからのクエン酸の放出速度が噴霧冷却粒子からのクエン酸より

著しく遅いことが図 5 において明確にわかる。40 分後、非常に少量のクエン酸のみが本発明によるマイクロカプセルから放出されていた。pH を非カプセル化試料並びに噴霧冷却試料の最終レベルへ到達させるには、続いてこの試料を 20 分間煮沸することが必要であった。この結果は、噴霧冷却試料と比較して、本発明によるマイクロカプセルの硬さが増大していることを示している。カプセル化クエン酸の大部分を放出させる前に、脂肪コーティングとヒドロコロイドを完全に融解させなければならない。

【0160】

(ナイシン)

噴霧冷却試料中のナイシンと本発明によるカプセル化試料中のナイシンの放出速度を、30℃の 0.02 N HCl 水性溶解媒体中で測定した。1 日目、2 日目、及び 10 日目に採取した部分試料をナイシン含量について HPLC 分析した。この分析から溶解媒体中に存在する活性ナイシンの量を定量した。これは実際にマイクロカプセルから放出されたナイシンの合算であり、酸性溶解媒体中で時間経過と共に分解される量よりも少ない。溶解媒体の pH が低いことによりナイシンの分解は最小になるが、完全に妨げられはしない。ナイシンの高分子的性質のため、噴霧冷却粒子からのナイシンの放出速度は典型的水溶性成分よりもはるかに遅い（分単位に対して日単位）。脂肪マトリクスを通過するナイシンの拡散は、その大きな分子量（3353 g/mol）のために遅い。しかし、図 6 は、マイクロカプセルからのナイシンの放出が噴霧冷却粒子からの放出よりもはるかに遅いことを明確に示している。本発明の試料では、20% 放出の平坦部に 2 日後に到達しているが、噴霧冷却試料では 2 日後に 50% の放出を示し、さらに 10 日後には 60% の放出に増加している。

【0161】

(8.5 ヒドロコロイドの影響)

本発明に従ってカプセル化された成分の放出速度を、水相をゲル化するために使用するヒドロコロイドを選択することによって微調整できるか否かを検討するためのモデル成分として、ベタインを選択した。様々なヒドロコロイドを用いて、本発明に従ってカプセル化したベタインのシリーズを調製した。これらのヒドロコロイドは冷却によってゲル化したかあるいは 2 価イオンと反応させることによって架橋した。放出速度は、60 分にわたって試料を採取し、HPLC（屈折率検出器を使用する）によって分析することによるバスケット法によって決定した。図 7 は、本発明に従ってカプセル化されたベタイン試料の放出プロファイルを示している。ここではヒドロコロイドのみが異なっており、従って内部水相のゲル化機構が異なる。

【0162】

図 7 ではデータを 3 つの異なるグループに分類することができる。最も早く放出する試料群と最も遅く放出する試料群との放出プロファイルの間には、優位な違いがある。15 分後、最も早く放出する試料は最も遅く放出する試料の 2 倍量が放出されている。興味深いことに、速い放出速度を有する試料は、水相が冷却によってゲル化する試料であり（例えばそのヒドロコロイドはカラゲナン、ペクチン 1400、または LBG とカラゲナンもしくはキサンタンとの混合物のいずれかである）、一方放出の遅い試料は、水相がヒドロコロイドの架橋によってゲル化された試料である（アルギネートあるいはペクチン 2580）。寒天は例外である；冷却によってゲル化するがその放出プロファイルは放出が遅い試料に近いと分類される。

【0163】

(表 4 本発明のマイクロカプセル内の水の緩和時間)

また、パルス低磁場 NMR によって、本発明によるマイクロカプセルの強度に対するヒドロコロイドの影響を調べた。本マイクロカプセル内側部分の水分子の緩和時間 T₂ を測定することによって、ゲル化したかあるいは架橋した水性液滴の相対的安定度を評価した。下の表は、パルスシーケンス後の NMR 強度の減衰に最も合う時間定数を示す。緩和時間は通常、その環境中の分子の運動度に直接関係する。より長い緩和時間は、分子の分子間及び分子内の平進運動及び回転運動が制限される、より剛性の環境に関連する。下の表

は、ゲル化したカラゲナン液滴内の水分子の緩和時間が、架橋したアルギネートの液滴の緩和時間よりも短いことを示す。この結果は、本発明によるマイクロカプセル内の水相が、アルギネートを用いて調製された場合にカラゲナンを用いて調製された場合よりも剛性であることを示唆している。これを拡大して我々は、アルギネートベースの水相の他の成分もまたその動きをより制限されており、このためマイクロカプセルの外へ拡散する可能性がより低い、あるいは少なくとも、より遅い速度で拡散すると推論することができる。この結果は図7の放出プロフィールと一致し、これはアルギネートベースのマイクロカプセルはカラゲナンベースのマイクロカプセルよりもゆっくりと内容物を放出することを示している。

【0164】

【表3】

ハイドロコロイド	T ₂ (ms)	
	T ₂ (1)	T ₂ (2)
カラゲナン	71.09 ± 0.07	15.8 ± 0.2
アルギネート	82.5 ± 0.1	20.3 ± 0.2

(8.5 凍結が誘発する放出)

本発明によるマイクロカプセルは、典型的には30～40%の水を含有し得る。我々はマイクロカプセル中に存在する水が凍結によって結晶となって膨張し、脂肪層を破裂させてカプセル化されている成分の放出を促進し得ることを見出した。従って、凍結に基づく誘発が提供される。図8は、凍結した本発明によるマイクロカプセルの透過型光学顕微鏡画像を示している。この画像は、凍結中に内部の水相が膨張することにより、脂質層が破裂したことを明確に示している。

【0165】

(8.6 用途の試行)

(プロセスチーズにおけるカプセル化ナイシンの熱安定性)

【0166】

【表4】

処理	10分後の回収率(%)		
	@60°C	@80°C	@100°C
- (カプセル化していない)	74	68	59
噴霧冷却	75	73	72
本発明*	90	84	75

* 実施例8.2のナイシン／アルギン酸塩試料

(プロセスチーズのナイシン)

本発明に従ってカプセル化されたナイシンをプロセスチーズ配合物に組み込み、10分間熱処理を行った。上の表は、カプセル化されていないナイシンは最も低い温度でも実質的に分解していることを示している。60°C及び100°Cでの回収率はそれぞれ74%及び59%である。本発明によるカプセル化及び噴霧冷却は、ナイシンの分解を減らす可能性のある手段である。わかるように、噴霧冷却は全ての温度での分解を約25%の減少にまで制限したが、本発明に従うカプセル化によってより低い温度での保護作用が増大し、より高い温度では噴霧冷却によって付与される作用と同様の保護作用が得られた。これらの試行によって、本発明に従うカプセル化がナイシンの熱分解に対する実行可能な保護手段であることが確認された。本発明は中程度の温度において特に有効な解決法である。

【0167】

(ピザフレーバー)

1) マイクロカプセル化したフレーバーを加えない、2) 低量の(ピザ重量に対して1%)

w/w) 本発明に従ってカプセル化したピザフレバー、3) 高量の(ピザ重量に対して2% w/w) 本発明に従ってカプセル化したピザフレバーを用いて、冷凍ピザを調製した。次にこのピザを電子レンジの強で3分間加熱し、「パネル」によるブラインドテスト(盲検)を行った。低量あるいは高量のカプセル化フレバーをピザに加えた場合、電子レンジの扉を開けるとパネル全員が部屋内の、コントロールのピザと比較してはるかに強いピザ芳香に気づいた。試食後、4人のパネルのうち3人が、強化ピザのフレバーの強度がコントロールのピザよりも少々高いと評価した。

【0168】

この結果は、電子レンジ加熱によって本発明に従ってカプセル化された成分放出の引き金を引くことができることを示唆している。マイクロカプセル内側部分の水性液滴が電子レンジのエネルギーを吸収し、膨張して、脂質壁の割れ目から流れ出て、これによって急速に水が進入するのを可能にするというのがあり得る機構である。

【0169】

(考察)

本発明に従ってカプセル化された成分が、噴霧冷却したものよりも有意にかつ一貫してゆっくりとした放出プロファイルを有することを我々は示してきた。典型的には、噴霧冷却試料は15分後にその内容物の80%を放出したが、本発明による試料は同じ時間後にその内容物の20~40%を放出している。典型的には、噴霧冷却試料では内容物のうちの半量が放出されるのに5分しかかからないが、本発明の試料では通常60分後にこの限度に達する。本発明は、カプセル化された成分の放出を遅らせるという点で噴霧冷却よりも能率が良い。

【0170】

また、カプセル化された成分の大部分は室温では水性環境中に全く放出されないことを我々は示した。これは、比較的短い時間内に、シェル材料を融解させる必要もなく最終的に全内容物を放出する噴霧冷却試料と明確な対比をなす。噴霧冷却成分はその脂質壁の融点を超えた時のみ放出されるということは、広く受け入れられている。また、成分の放出は、マイクロカプセル内部の水相を凍結することによって誘発することができることが確立された。

【0171】

また、水相をゲル化／架橋するための適切なハイドロコロイドを選択することによって、本発明によるカプセル化試料の放出プロファイルを微調整することができることが、実験によって示された。

【0172】

上記明細書にて言及した全ての刊行物を参考として本明細書に援用する。記載した本発明の方法及び系の様々な改変及びバリエーションは、本発明の範囲及び本質から逸脱することなく、当業者にとって明白なものである。具体的な好ましい実施形態と関連づけて本発明を記載したが、請求される本発明はこのような実施形態に不当に制限されるべきでないと理解されるべきである。実際、化学あるいは関連する分野の当業者に明白な、本発明を実践するために記載された方法の様々な改変は、特許請求の範囲の範囲内であることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0173】

【図1】図1は実施例7の結果のグラフ表示である。これは、カプセル化されたプロピオン酸カルシウムの放出速度と、従来の噴霧冷却プロピオン酸カルシウムの放出速度との比較を図示する。

【図2】図2は本発明によるマイクロカプセルの透過型光学顕微鏡像である。

【図3】図3は本発明によるマイクロカプセルのESEM画像である。

【図4】図4は、噴霧冷却したプロピオン酸 Ca^{2+} 、発明されたプロピオン酸 Ca^{2+} および非カプセル化プロピオン酸 Ca^{2+} の放出プロファイルを比較するグラフである。

【図5】図5は、噴霧冷却クエン酸、本発明のクエン酸および非カプセル化クエン酸の放

出プロフィールを比較するグラフである。

【図 6】図 6 は、噴霧冷却ナイシン、本発明のナイシンの 30℃での放出プロフィールを比較するグラフである。

【図 7】図 7 は本発明によるベタイン試料の放出プロフィールを比較するグラフである。

【図 8】図 8 は、凍結した本発明によるマイクロカプセルの透過型光学顕微鏡像であり、結晶化による内部水相の膨張のため生じた脂肪粒子の深割れを示している。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】図面

【訂正対象項目名】全図

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【図 1】

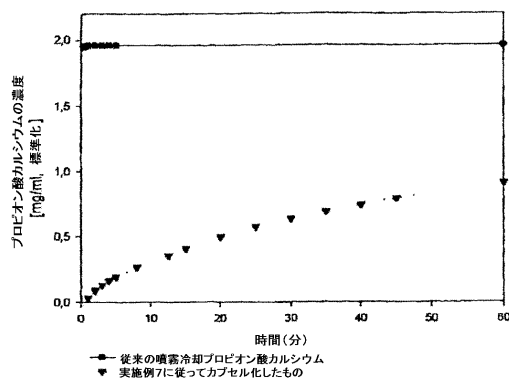


Figure 1 - カプセル化したプロピオン酸カルシウムと従来の噴霧冷却したプロピオン酸カルシウムに関する放出速度の比較

【図 2】

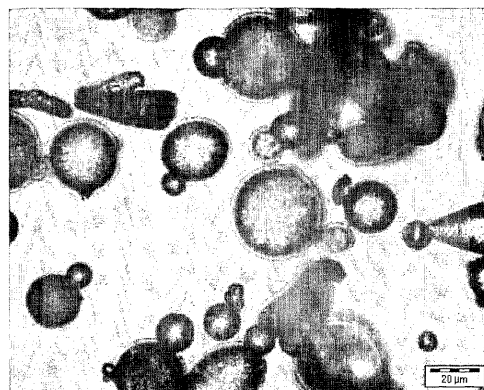


Figure 2 - 本発明によるマイクロカプセルの透過型光学顕微鏡画像

【図 3】



Figure 3 - 本発明によるマイクロカプセルのESEM画像

【図 4】

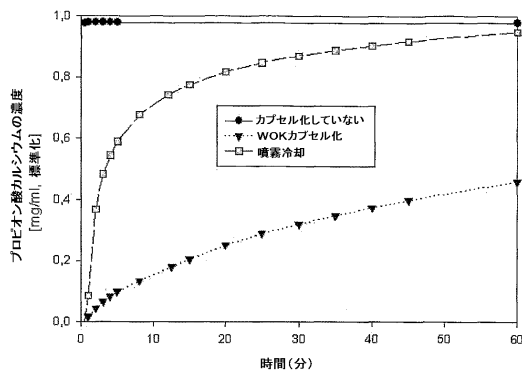


Figure 4. 噴霧冷却プロピオン酸 Ca^{2+} 、本発明のプロピオン酸 Ca^{2+} 、カプセル化していないプロピオン酸 Ca^{2+} ：放出プロファイルの比較

【図 5】

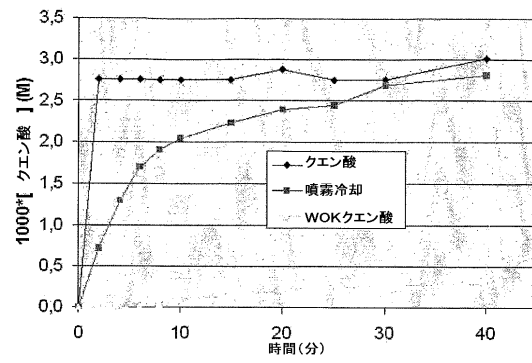


Figure 5 - 噴霧冷却したクエン酸、本発明のクエン酸およびカプセル化していないクエン酸：放出プロファイルの比較

【図 6】

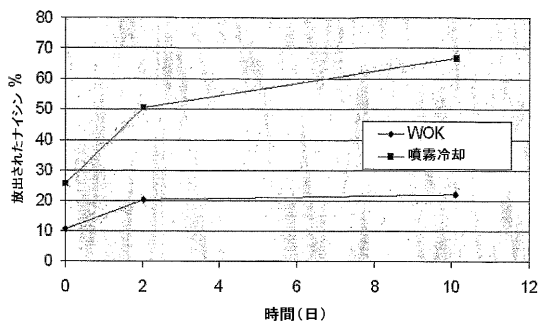


Figure 6 - 30°Cにおける噴霧冷却されたアスパルギンと本発明のアスパルギンの放出プロファイル

【図 7】

カプセル化ペタインの放出速度動態

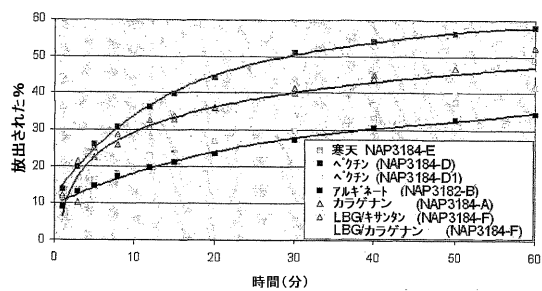


Figure 7 - 本発明によるペタイン試料の放出プロファイル

【図 8】

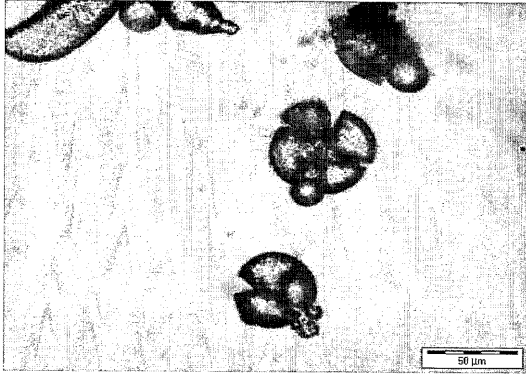


Figure 8 - 凍結した本発明によるマイクロカプセル。結晶化によって内部水相が膨張したために生じた、脂肪粒子の深割れを示している。