(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3662584号
(P3662584)
(45)発行日　平成17年6月22日(2005.6.22)　(24)登録日　平成17年4月1日(2005.4.1)

(51)Int.Cl.[7]	F I	
B01J 13/04	B01J 13/02	A
A61K 9/50	A61K 9/50	

請求項の数 3　(全 14 頁)

(21)出願番号	特願平7-509755
(86)(22)出願日	平成6年8月17日(1994.8.17)
(65)公表番号	特表平9-509356
(43)公表日	平成9年9月22日(1997.9.22)
(86)国際出願番号	PCT/US1994/009276
(87)国際公開番号	WO1995/008322
(87)国際公開日	平成7年3月30日(1995.3.30)
審査請求日	平成13年8月17日(2001.8.17)
(31)優先権主張番号	08/123,806
(32)優先日	平成5年9月20日(1993.9.20)
(33)優先権主張国	米国(US)

(73)特許権者
ミネソタ　マイニング　アンド　マニュファクチャリング　カンパニー
アメリカ合衆国，ミネソタ　５５１３３－３４２７，セント　ポール，ポスト　オフィス　ボックス　３３４２７，スリーエム　センター（番地なし）
(74)代理人
弁理士　石田　敬
(74)代理人
弁理士　吉田　維夫
(74)代理人
弁理士　西山　雅也

最終頁に続く

(54)【発明の名称】封入方法及びそれにより製造したマイクロカプセル

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

活性成分を封入するための方法であって：

ａ）少なくともポンプ可能な状態にまで熱軟化せしめた固形マトリックス成形用材料の中に前記活性成分を分散又は溶解させることによって封入組成物を調製し；

ｂ）急冷用液体の槽を用意し、ここでこの急冷用液体は前記活性成分及び前記固形マトリックス成形用材料と実質的に非反応性であり、そして前記急冷用液体はこの固形マトリックス成形用材料にとっては弱い溶媒であり、ここでこの槽の少なくとも一部は前記固形マトリックス成形用材料の凝固温度よりも低い温度とし；

ｃ）前記封入組成物を完全ストリームとして前記急冷用液体に注入し；そして

ｄ）前記封入組成物を液滴へと分裂させ、そして前記急冷用液体を凝固させてマイクロカプセルを形成する；

ことを含んで成る方法。

【請求項２】

請求項１記載の方法に従って作られたマイクロカプセル。

【請求項３】

活性成分の導入のためのシステムであって、

ａ）請求項１記載の方法に従って作られたマイクロカプセル；

ｂ）液状カプセル増量材を有するマイクロカプセル、ここでこの液状カプセル増量材が成分ａ）の固形マトリックス形成用材料にとっての溶媒である；

を含んで成るシステム。

【発明の詳細な説明】

発明の分野

本発明はマイクロ封入法に関する。より詳しくは、本発明は独立粒子、多粒子及び液状多重コア材料を封入する方法、又は均質に溶解した成分を含むマイクロカプセルを製造する方法に関する。

背景

封入は、風雨に対して敏感な部品を保護するため又は活性成分徐放式搬送を供する業界においてよく知られる技術である。一定の成分は慣用の技術を利用して簡単に封入される。その他のもの、例えば鋭敏な水溶性成分、例えばビタミンＣ又はアスルパルタミンは管理された保護及び放出が供されるように封入するのが非常に困難である。

KubotaのE.P.0,443,743号は粒状のビタミンＣを微細な脂質粉末の中に封入する方法を開示しており、これはビタミンＣを含む粒状のコア物質を１又は複数種の微細な粉末状の脂質より成るコーティング材料の粒子によって衝突的に接触させ、粉状コア物質全体を覆うコーティング材料の凝集粒子のコーティング層を形成することによる。

Herbigの米国特許第3,161,602号は三相系、即ち、ワックス用壁材料、核材料及び実質的に不活性な油状ビヒクルを利用してカプセルを製造する方法を開示する。この系を加熱してそのワックス状の材料を液体に溶融させ、そして液状ワックス材料が各核材料全体上に付着し、それ故液状壁型のカプセル前駆液滴が形成するように攪拌する。次いでその溶液全体を連続攪拌により冷却し、ワックス状の壁を凝固させ、そして自立式カプセルにする。このカプセル製造プロセスは液滴の形成から完全に凝固したカプセルに至るまで望ましくないほどに長時間を要し、これは不活性な油状ビヒクルへの拡散又は放逐機構のいづれかを介して、活性成分の失活を及ぼしうる。このプロセスは強力な機械攪拌を必要とし、そしてカプセルの中で活性成分が不均一に分布したカプセルをもたらしうる。このプロセスは非常に広域なサイズ分布を有するカプセルをももたらす。

Sharmaらの米国特許第4,597,970及び4,828,857号には、スプレードライプロセスにより水素化パーム油の中にアスパルテームを封入する方法が記載されている。このプロセスは、凝固工程の際の液滴の最外層上に均一な連続層を放すことの困難さがある点で、その他のエアースプレープロセスと共通する欠点を有する。

Arensらの米国特許第3,423,489号及びBollesの米国特許第3,779,942号には、封入すべき液体の内コアと硬化性の液体封入材料の外部チューブとを有する同心円二液カラムを形成することによってカプセルを形成する方法を開示している。このカラムを軌道経路の中に、そのカラムが独立の液滴であって、封入材料が封入すべき液体を囲んでいるものへと圧縮されるのに足りる時間移送させる。このストリームは液体媒質ではなく気相を通過するように導かれていることが好ましい（第２欄、第47～51行）。この方法は特製の多重オリフィス液体放逐設備の利用を要する。

Belakらの米国特許第3,242,237号には、独立の徐放式肥料粒子を形成する方法が開示されている。この方法によれば、固形肥料を溶融ワックスの中に分散し、そして液滴状で水に滴下する。水との接触により、この液滴は直ちに粒状で凝固し、そして水から分離することができる。

Somervilleの米国特許第3,389,194号には小型球状粒子の大量生産方法が開示されている。そのプロセスにおいては、流体充填材料及び独立シェル又はフィルム材料の同心棒を、担体流体のストリームが流れている導管へと押出している。この担体流体は流体充填材料及びシェル材料の同心棒をその押出速度よりも速い流速で追い越すため、これらの棒は伸長し、そして個々のセグメントに分解する。このシェルは冷却により、又は化学反応もしくは溶媒抽出によって硬化する。

発明の概要

本発明は封入方法及びそれより獲得したマイクロカプセルに関する。本発明の目的のため、本明細書記載のプロセスにより製造された製品を「マイクロカプセル」と呼び、そして封入された独立粒子、多重粒子、液状多重コア及び均質に溶解した活性成分を考慮するこ

とを意図している。本発明のマイクロカプセルは球状の、対称状の、又は不規則な形態を有してよい。この封入方法を実施するうえで、封入組成物はまず封入すべき少なくとも一種の活性成分を、熱軟化せしめてある固形マトリックス形成用材料の中に分散又は溶解することにより形成される。次にこの封入体組成物を完全ストリームとして急冷用液体の中に注入し、そこでこの組成物は独立の液滴へと分裂し、次いでそれらを急冷して活性剤含有固形粒子を提供する。この急冷用液体はその活性成分及び固形マトリックス成形用材料と実質的に不反応性なものであり、且つこの固形マトリックス形成用材料にとっては弱い溶媒のものであるように選ぶ。好ましくは、この急冷用液体はこの活性成分及び固形マトリックス形成用材料の両者にとって弱い溶媒とする。本発明の目的にとって、材料が別の材料に対して化学滴に不反応性であるか又は弱い溶媒であると考えられるのは、反応又は溶媒和が液滴形成、凝固及び回収プロセスのタイムスケールにおいて有意義な度合いで起こらない場合である。パーフルオロカーボンが急冷用液体としての利用に特に適する。

【図面の簡単な説明】

図１は本明細書に開示の活性成分封入法を実施するための装置の側面図である。

図２は本発明に従って作ったマイクロカプセルの断面図の顕微鏡写真である。

図３は本発明に従って作ったマイクロカプセルの表面の顕微鏡写真である。

図４は本発明に従って作った抗ブロッキング剤を有するマイクロカプセルの表面の顕微鏡写真である。

発明の詳細な説明

この封入法は水又は油溶性材料のいづれかのシェル（外殻）マトリックスに封入された水溶性又は油溶性活性成分のいづれかにより供されうる。このマイクロ封入された活性成分は酸化及び水和から守られており、そしてまわりのシェルマトリックスを溶融、破裂、生分解もしくは溶解することにより、又はマトリックスを通じる活性成分の遅延拡散により放出されうる。

本発明は、従来の封入法に比べていくつかの特別な有利な観点を含んで成る。特に、本発明は容易に再生可能であり、且つ比較的低い揮発性を有する原材料を利用する。即ち、本発明は大気に有害な揮発性成分を導入しなく、そしてはるかに低い環境に対する有害汚染作用を示す。更に、その急冷用液体は不活性流体であることが好ましいため、それは容易にリサイクルでき、そして容易にそれから活性成分を除去でき、それ故同じ液体を何回も再利用できうる。本封入技術は温和な条件下で行われ、従って酸性媒質を廃棄する必要がなく、またホルムアルデヒド等の如くの有害成分の利用又は発生がない。従って、慣用の封入技術、例えばポリオキシメチレン尿素封入プロセスと比べ、本プロセスは比較的「環境に優しい」ものである。

本封入技術はスプレードライの如くのその他のコーティング技術に勝る顕著な利点を有し、なぜならそれはマイクロカプセルの均質なサイズ分布及び均一な形態を供しうるからである。従来のプロセス、例えばスプレードライは同一の均一性のサイズ及び形態を達しめるためにマイクロカプセルの実質的な分離及び選別を必要とする。

本プロセスは、廃棄物又は捨てられるものとなる活性成分非含有マイクロカプセルの形成率に比べ、高い率のマトリックス及び活性成分の両方を含んで成るマイクロカプセルを供するようにコントロールできる。マイクロカプセルの中に組込むべき活性成分の量は、ストリームの注入前に封入組成物の中での濃度を調節することによって簡単、且つ精密にコントロールできる。マイクロカプセルのサイズは封入組成物及び急冷用液体の圧力、温度及び粘度の適正なバランスにより簡単にコントロールできる。マイクロカプセルの形態もこれらのパラメーターの調節によってコントロールできる。例えば、急冷用液体の温度をこの系の適当な有効温度のうちの高域の方に調節すると、ふさ状の又は平らなマイクロカプセルが形成される。低めの急冷用液体温度は球状のマイクロカプセルを作り上げ、そして更に低い温度となると楕円型のマイクロカプセル及び「薄板」型のマイクロカプセルを作り上げる。オリフィスのサイズ及び形態も、得られるマイクロカプセルのサイズ及び形状に影響を及ぼすであろう。本封入技術は小スケール又は大スケールで慣用の設備で実施できうる。非常に特別なマイクロカプセルを所望しない限り、大型のスプレー塔又はその

他の固有の製造装置の利用を必要としない。
このマイクロカプセルは封入体組成物を急冷用液体の中に完全ストリームとして注入することによって調製する。封入体組成物のストリームが急冷用液体の中に浸漬されるとそのストリームは独立の液滴に分裂し、次いで凝固してマイクロカプセルとなる。封入体組成物のための注入ポートは任意的に急冷用液体の外部又は急冷用液体の内部にあってよい。この注入ポート自体は任意的に良好な温度コントロールを供するように独立に加熱又は冷却される。
任意的に、封入体組成物の調製のための独立の混合槽を設けるのではなく、封入体組成物は押出機によってインラインで配合してよい。かかるプロセスにおいては、押出機に固形マトリックス形成用材料のペレットを供給し、そしてこれらのペレットに活性成分を押出プロセスの適当な時点で加える。この押出プロセスは溶融固形マトリックス形成用材料全体にわたる活性成分の均一な分布を供し、そして急冷用液体への注入前での封入体組成物の圧力及び温度の優れたコントロールを供する。
封入する活性成分は、導入をコントロールできる又は早期反応もしくは有害な環境作用から保護されている点で有利でありうる任意の成分であってよい。この活性成分は水溶性又は水不溶性であってよい。活性成分の例にはビタミン類、例えばビタミンＣ結晶体及びビタミンＡ、β－カロチン、ジペプチド類、例えばアスパルテーム結晶体、抗菌剤及び界面活性剤、例えばジドデシルジメチルアンモニウムクロリド、皮膚浸透促進剤、例えばグリセリルモノラウレート、軽もしくは重顔料、ベーキングパウダー、研磨材用の磨砕助剤（即ち、化学的に相互作用する、冷却する、摩擦力を高める、又はそうでなければストック除去に役立つもしくは磨砕具の寿命を長めるのに役立つ材料）、例えばトリクロロ酢酸及びトリフルオロ酢酸、風味料、香料、酵素、モイスチュライザー、サンブロック／サンスクリーンもしくはUV－吸収剤、酸化剤、還元剤、肥料、殺生物剤、昆虫忌避剤、磁性酸化物（薬剤導入のための誘導粒子）、塩基、例えば水酸化ナトリウム、酸、例えば過カルボン酸、ベルオキシド、ペルスルフェート、次亜塩素酸ナトリウム、過カルボン酸アミド、しわ処理剤、例えばアルファーヒドロキシカルボン酸及び特にグリコール酸、天然及び合成脂質、触媒、例えばスルホン酸、チオール（ポリチオールを含む）、２－メチル－４－エチルイミダゾール、ペントエリストリトール、ルイス酸、及びルイス酸誘導化ブロンステッド酸、例えばBF_3,$SnCl_2$,$SbCl_5$,SbF_5,PF_5,HBF_4,HPF_6及び$HSbF_6$;プラチナ錯体、ラニーニッケル、Jeffamine（商標）アミン（Texaco）、乳酸カリウム、可塑剤及び増粘剤、色素、顔料、医薬、リン光物質、放射能マーカー等が挙げられる。
活性成分として一体化する任意的な成分はガスであってよく、それは液体の中で凝縮させ、軟化して固形マトリックス成形用材料の中で加圧のもとで（三重点未満）分散させ、そして非常に低温な急冷用液体、例えばFluorinert（商標）材料の中に注入する。Fluorinert（商標）が好ましく、なぜならそれらは非常に低温でも液体のままであることができ、それ故既に低温な封入体組成物の凍結を可能にするからである。
本発明において用いる固形マトリックス成形用材料は、活性材料に対して化学的に不活性であり、そして完全なストリームとして急冷用液体の中に注入できるほどにポンプ可能な粘度まで熱軟化できる材料である。この固形マトリックス成形用材料は活性成分の分解温度より低い温度でポンプ可能でなければならない。
好適な固形マトリックス成形用材料には様々な熱可塑性材料、例えば天然又は合成脂肪アルコール、脂肪酸、脂肪エステル及びワックスが含まれる。天然ワックスには植物性ワックス、例えばカルナウバワックス、カウアス（cauassu）ワックス、カンデリラワックス、ラフィアワックス、パームワックス、エスパトルワックス、砂糖きびワックス及び綿ワックス；動物性ワックス、例えばビーズワックス、ゲーダ（ghedda）ワックス、イボタ（Chinese insect）ワックス、セラックワックス、鯨蝋及びラノリンワックス；並びにミネラルワックス、例えばパラフィン、微結晶、オゾクライト、モンタン及びシンセラワックスが含まれる。固形マトリックス形成用材料として有用な合成及び改質ワックスにはカルボワックス、アブリルワックス、アルミド（Armid）ワックス及びアルモワワックス（Armowax）（Armour & Co.）、並びにクロラックス（Chlorax）塩素化パラフィンワックス（

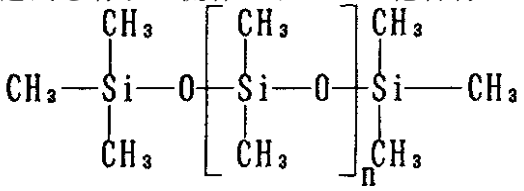
Watford Chemical Co.）が含まれる。ワックスは様々な成分の混合物であり、そして各ワックスのタイプは様々なグレードで入手できることが明らかであろう。
その他の熱可塑性材料、例えばPetrolite,Inc.由来のPolywax（商標）の如くのポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ポリビニルクロリド、トリスターチアセテート、ポリエチレンオキサイド、ポリプロピレンオキサイド、ポリビニリデンクロリド又はフルオリド、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート、ビニル官能ポリマー、ウレタン、ポリカーボネート及びポリラクトンが固形マトリックス成形用材料として有用である。
ビタミンＣ又はその他の水溶性成分と一緒に使用するのに好適な固形マトリックス成形用材料にはカルヌバワックス、イエロービーズワックス、ホワイトビーズワックス、パラフィン及び線形又は枝分れポリエチレンが含まれる。
固形マトリックス成形用材料は任意的にワックスのブレンドが、又は最終粒子を密閉するのに役立つであろう追加の添加剤を有するワックスを含んで成りうる。ワックスのためのかかる添加剤の例にはチクルタイプ樹脂が含まれる。かかる添加剤の利用は、冷却の際の相対温度低下を通じるワックスの結晶化を阻止することによって亀裂を回避する。かかる添加剤は融合容積効率に影響を及ぼし、これにより粒子が凝固するときの全体的な容積変化率を下げる。
一定のワックス、特に例えばカルナウバワックスの中に組込む添加剤の例はポリエチレンである。理論に拘束されるわけではないが、かかるポリマー添加剤は粒子が冷える際にそれを補強するための橋又はウェブを担うものと信じられている。好ましくは、添加剤は固形マトリックス成形用材料にこの固形マトリックス成形用材料の５％に至るまで加えられる。
この固形マトリックス成形用材料には任意的に追加の増量成分が施されていてよい。かかる増量材はマトリックスの値段を引き下げるか、又はマイクロカプセル内での活性成分の拡散性を改変する。例えば、血小板型増量材は、マイクロカプセルからの活性成分の逃散に対する更なる耐久性を供し、それは活性成分が拡散過程においてねじれた経路を通る必要性があることによる。増量材の例にはミカ、バリウムフェライト、シリカ、グラファイト及び粉末炭素が含まれる。
本発明において形成されるマイクロカプセルは固形マトリックス成形用材料の中に揮発性成分を組込むことによって孔質性にすることができうる。急冷用液体に注入中又は注入の直後と、揮発性成分はマイクロカプセルの完全な凝固の前にそれから逃散する傾向にあり、それ故マイクロカプセルの中に孔質ネットワークを供する。
この急冷用液体は任意の流体又は流体のブレンドであって、該活性成分及び該固形マトリックス形成用材料と実質的に非反応性であり、且つこの固形マトリックス形成用材料にとって弱い溶液であるものとする。好ましくは、この急冷用液体は該活性成分及び該固形マトリックス成形用材料の両者にとって弱い溶媒とする。好ましくは、この急冷用液体は低めの界面エネルギー及び相対的に弱い分子間力を、封入組成物の完全ストリームのマイクロカプセルに至る分裂を助長するために、有すべきである。
この急冷用液体は比較的低い熱伝導性を有するのが好ましい。もし熱伝導性が高すぎると、エネルギーは溶融組成物の液滴から直ちに除去され、表面張力が丸い液滴を形成させる前に、封入組成物を等高線型の形状、例えばティアードロップへと急速凍結させてしまう。一般法則に従うと、低い粘性急冷用液体は小さい粒子を作り出す。しかしながらこの効果は、急冷液体への封入組成物のストリームの速度の調整及び封入組成物の粘度又は温度の変更により改変できうる。
急冷用液体の例には任意の様々な油、例えばパーム油、牛脚油、なたね油、ピーナッツ油、桐油、ココナッツ油、ホホバ油、石油、合成油が含まれる。その他の粘性の低い流体、例えばハイドロカーボン、水等も一定の条件下で有用な選択物と考えられうる。かかる急冷用液体は多くの潜在的な活性成分又は固形マトリックス成形用材料に反応性であるか又はそれらにとっての良好な溶媒であってよい。より反応性の、且つ潜在的に安価な急冷用液体の選択は本明細書において供する教示に従い、成分の慎重なマッチングを必要とする

。この急冷用液体は任意的に、活性成分がその中で溶けるによりその急冷用液体を活性成分で飽和させることによって改質してよい。かかる飽和は、封入組成物の中に施す活性成分を、このように改質した急冷用液体の中で不溶性なものにする。この改質は、封入組成物が冷却して凝固する際にこのマイクロカプセルの外部の上の川下に不要な活性成分付着物の付加をもたらしうるため、この改質は一般に好ましくない。潜在的に予想できない活性成分用量を供することに加えて、マイクロカプセル内に封入されるのでなく、マイクロカプセルの外部の上に形成される活性成分の付着において異なる形態についての問題がありうる。

好適な急冷用液体は、ほとんどの物質に対して実質的に不活性であるものである。このような一般的に不活性な流体には：

（Ｉ）次の構造式を有する流体シリコーン化合物

(Ｉ)



（II）－CH_3置換基の25％がフェニル基に置き換えられているＩの化合物。

（III）－CH_3置換基の100％がフェニル基に置き換えられているＩの化合物。

（IV）トリブチルアミン（C_4H_9）$_3$N、及び水素がフッ素に置き換えられているその異性体。

（Ｖ）ペルフルオロ環状エーテル異性体（$C_8F_{16}O$）の混合物。

特に好適な急冷用液体は直鎖、枝分れした、及び環状の過フッ素化炭化水素、過フッ素化エーテル及びアミン、例えば3Mより市販のFluorinert（商標）化合物である。特に好適な急冷用液体は直鎖の過フッ素化炭化水素である。

本発明の別の観点において、このマイクロカプセルお外面においてこのマイクロカプセルに一体化すべき追加の成分を急冷用液体の中に分散又は溶解させておく。これら追加の成分の溶解特性に依存して、これらの成分はマイクロカプセルの外面に付着するか、又はマイクロカプセルの外面に入り込むであろう。このように一体化しうる成分には、不粘着剤、この固形マトリックス成形用材料内に封入する活性成分と同一又は異なる追加の活性成分、着色付与材、例えば染料又は顔料、磁性粒子、エネルギー吸収粒子、拡散改質粒子、等が含まれる。これらの成分は任意的にこの固形マトリックス成形用材料上に設けられている官能基と化学反応する反応性官能基を含みうる。

不粘着剤は材料のそれ自身への又は他の材料への接着を阻止又は軽減し、且つ本発明のマイクロカプセルに特定の利点を供する物質である。この不粘着剤の一のカテゴリー、アンチブロッキング剤又は流動助剤が本発明の特に有利な成分である。本発明の目的のため、アンチブロッキング剤又は流動助剤とは、それ自体は粘着性でないが、表面に付着するか、又はマイクロカプセルの表面の中にそれ自身を泡埋せしめうる小さな粒子と定義できうる。好ましくは、このアンチブロッキング剤はマイクロカプセルの直径の10分の１未満であり、そしてより好ましくはマイクロカプセルの直径の100分の１未満とする。このアンチブロッキング剤は急冷用液体の中の懸濁物として供してよく、そして疎水性でも親水性でもよい。通常は、その疎水度はそれを付着させる粒子の一般的な性質に類似するのが好ましい。

アンチブロッキング剤の例には、タルク、ステアリン酸カルシウム、Volan（商標）アンチブロッキング剤、ドライ潤滑剤、例えばガラファイト、及びCab－ｏ－sil（商標）二酸化珪素（Cobot Corp,Tuscola lL）が含まれる。好適な二酸化珪素はCab－ｏ－sil（商標）TS720であり、これは分散容易な疎水性粒子である。追加の架橋剤又はアンチブロッキング剤はCab－ｏ－sil（商標）Ｍ－５である。この特定の二酸化珪素はFluorinert（商標）組成物の中で分散させるのに大量のエネルギーを必要としうるが、しかし容易に取り扱いできうるかなり安定なコロイド状懸濁を供する。

他方、このアンチブロッキング剤は封入された材料の外面に会合し、ブロッキングを損う

低エネルギー界面を供しうる界面活性剤であってよい。
着色付与材は任意的に封入組成物又は急冷用液体のいづれかに供してよい。着色付与材は顔料もしくは染料、又は色を付与するその他の手段から選ばれうる。本発明の組成物において利用するのに好適な染料は、薬品及び化粧品用途（Ｄ＆Ｃ）又は食品、薬品及び化粧品用途（FD&Ｃ用途）に承認されている染料である。かかる染料は公知の市販材料であり、その化学構造は例えば21C.F.R.§74及びCosmetics,Toiletry,Fragrance Association,Inc.により公開のCTFA Cosmetic Ingredient Handbook,1989に記載されている。染料は最も好適には色彩堅牢性、即ち非浸出性及び非漂白性である。
選定した急冷用液体がFluorinert（商標）溶媒又はその他の非常に不活性な液体であるとき、マイクロカプセルの表面上に一体化させる染料又はその他の成分の均一な溶液を供するために補助溶剤又はその他の溶媒和補助成分が必要とされうる。染料をFluorinert（商標）の中に組込むのに有用でありうる補助溶剤の例はキシレンヘキサフルオリドである。その他の成分、例えば放射能マーカー及び燐光材料もマイクロカプセルの表面の中又は上に組込んでよい。この染料は封入粒子の外殻上に非常に薄い分布として任意的に供してよい。少量の染料組込みが好ましく、その理由はその染料材料による活性成分の汚染の危険性の低さにある。また、少量の染料で同じ又はより良い色彩知覚が達し得る。
本発明に係るマイクロカプセルには、任意的に、逐次コーティング工程を介して異なる固形マトリックス成形用材料の多重コーティングが施されるか、固形マトリックス成形用材料を軟化させ、次いで第二急冷用液体の中に注入することによってマイクロカプセルの外側に追加成分の多重塗布が施されうる。このことは、完璧なコーティングメカニズム及び多重工程開始メカニズムの両方を確実にする多様性を供する。
現状製造されるマイクロカプセルには更に、封入外殻を硬化又は強化させるために更に架橋又は別の方法で反応しうる官能基が施されていてよい。
熱軟化させた固形マトリックス成形用材料を加圧容器の中に入れてダイを通じてポンプする前に、不純物又は不完全に溶解した材料によるダイの閉塞を避けるためにこの材料を高温濾過することが好ましい。加工経路伝いに追加の混合手段、例えば超音波混合装置を設けてよい。
マイクロカプセルのサイズ又はコーティングの厚みは封入組成物の圧力又はストリーム速度、オリフィスのサイズ及び形態、封入組成物の粘度又は急冷用液体の粘度を変えることによって変わりうる。
本マイクロカプセルは、固形活性成分のまわりの固形マトリックスのコーティング厚みに依存して、下地の固形活性成分の形態と実質的に同じ形態であってよい。即ち、もし小さいコーティング・対・固形活性成分の質量比を選定するなら、その形態は下地の固形活性成分の性質と概して相似形となるであろう。高めのコーティング・対・固形活性成分重量比とするなら、このマイクロカプセルにより球形の形状となりがちでありうる。
磨砕操作における助剤としてトリクロロ酢酸は有用であるが、しかしながら一般には製造過程の際に研磨材をシートに結合させるのに用いられるフェノール樹脂に悪影響を及ぼすことなくそれをコート化研磨シートの中に含ませることはできないものである。しかしながら、トリクロロ酢酸は本発明を利用することによって有害な影響を及ぼすことなくシートの表面に付加できうる。この酸はフェノール樹脂の硬化温度より高い溶融温度をもつ固形マトリックスの中に封入できうる。
一の選択として、トリクロロ酢酸はFluorinert（商標）材料を用いて急冷してよく、そしてこのカプセルの表面上に載っている全ての酸は別個の水すすぎによって洗い落とせる。他方、この酸は水槽の中で急冷してよい。このマトリックス内に含まれている酸は残り、そして急冷用液体への注入とマトリックスの表面凝固との間の短い時間によっては水により洗い流されることはない。カプセルの表面に載っている酸は水槽によって直ちに洗い流される。

図面の簡単な説明

図１は本発明に係る活性成分封入用装置である。溶融固形マトリックス成形用材料は供給ポート12を介して混合槽10の中に導入され、そして制御温度に保たれる。この活性成分を

攪拌具14の補助により固形マトリックス成形用溶融材料の中に分散させる。バルブ16は開放でき、これによって材料は温度制御導管18を通じて加圧槽20へと運ばれる。加圧槽20は溶融封入組成物の制御注入を可能とする制御温度及び圧力に保たれうる。溶融固形マトリックス成形用材料にわたる活性成分の均一な分散は攪拌具22の補助により維持される。封入組成物を加圧槽20から注入ノズル24を通じて凝固タンク26に注入する。凝固タンク26は急冷用液体28を含み、これも制御温度に保たれている。好ましくは、凝固タンク26は凝固ゾーン30、凝固ゾーン32及び回収ゾーン34を含んで成る３つの独立した温度コントロールゾーンを含む。これらのゾーンは好ましくはせき36及びせき38によって互いに分けられている。凝固ゾーン30の中にある急冷用液体28は封入組成物の溶融温度より低い温度に保たれ、これによって封入組成物の完全ストリームは注入ノズル24から送出され、独立の凝固マイクロカプセル40が形成される。凝固マイクロカプセル40が急冷用液体28の表面にまで上昇すると、それらはせき36の上方のブロアー42によって急冷用液体28の表面に伝ってブローされ、これによりそれらは凝固ゾーン32に入る。凝固ゾーン32はマイクロカプセルを更に凝固するために更に低い温度に保たれている。マイクロカプセル40はせき38を横切って回収ゾーン34へと運ばれ、そこでそれらはベルト44又はその他の適当な回収手段により捕獲され、そして任意的な洗浄及びスクリーニング装置46並びにドライヤー48を循環する。これらのマイクロカプセルは包装装置50で包装されうる。急冷用液体28は、出口ポート52及び54を通じて凝固タンク26から取り出され、そして急冷用液体コンディショニング槽56へと導入されることによってリサイクルされうる。任意的な追加の成分を急冷用液体コンディショニング槽56に加え、そして攪拌具58の補助を伴って分散させる。急冷用液体28の温度は熱交換器60並びに凝固ゾーン32及び回収ゾーン34の中の補助的な加熱又は冷却部品により制御されうる。急冷用液体28はポンプ62を用いて凝固槽26に再導入されうる。

図２は本発明に従って作ったマイクロカプセルの顕微鏡写真である。この図は、固形マトリックス成形用材料74により封入された結晶活性成分72を有するマイクロカプセル70の横断面図を示す。

図３は本発明に従って作ったマイクロカプセルの顕微鏡写真であり、ここでこの顕微鏡写真の倍率は一層大きくしており、これによりマイクロカプセルの表面により接近して、且つより詳しく調べられうる。

図４は、図３に示す顕微鏡写真と同程度の倍率での、本発明に従って作ったマイクロカプセルの顕微鏡写真である。この顕微鏡写真において、マイクロカプセルの表面80が明白となっている。アンチブロッキング粒子82がマイクロカプセルの表面80に付着しており、これによりマイクロカプセルの凝集又はブロッキングに対する保護が供されている。

本発明のマイクロカプセルは優れた制御式放出を供することができ、その理由はマイクロカプセルが均一且つ小さなサイズでできうるからである。胃に含まれているものの如くの酵素による即時放出を所望するときは小さなコアが特に好ましい。本マイクロカプセルは、破壊による活性成分の放出が咀しゃくによって及ぼされるような伝統的な「硬殻」マイクロカプセルよりも一定の用途において好適でありうる。ワックスに封入された粒子は咀しゃくされたときに必然的に放出されず、なぜなら活性成分のすぐ隣りのコーティングとの一体性が存在し続けていることがあるからである。

本マイクロカプセルを製造するための別の設備は、封入組成物を注入するカラムを含んで成る。もし封入組成物の密度が急冷用液体のそれより小さいとき、この組成物はカラムの底の中に注入されるであろう。このプロセスで形成されたマイクロカプセルはカラムの上部へとおそらくはカラムの温度勾配を通じて浮き上がるであろう。同様に、急冷用流体よりも大きい密度の封入組成物はカラムの上部に注入し、マイクロカプセルはカラムの底へと沈む。

本明細書に記載のマイクロカプセルからの材料の放出を開始させるための様々な手段が利用されうる。かかる放出メカニズムに含まれるのは熱、pH、溶媒、又はカプセルの物理破壊である。

溶媒放出系の例は、ポリオキシメチレン尿素カプセルの如くの別のカプセルの中へのこの固形マトリックス成形用材料のための溶媒の組込みである。使用の際、これらのカプセル

を単一の製剤として組合せ、そして例えば皮膚に塗布してよい。この製剤を例えば指でこすることはポリオキシメチレン尿素カプセルを破裂させ、溶媒を放出させる。次いでその溶媒は固形マトリックス成形用材料と溶媒和し、これにより活性成分を放出させる。かかる溶媒の例はFinsolv（商標）TNであり、これは皮膚での使用にとって安全且つノンドライングである。Finsolv（商標）TN溶媒はマイクロカプセルのための固形ワックスであるワックスの溶解を担い、これにより活性成分を皮膚に直接塗布できる。この放出メカニズムにおいて特に好適な固形マトリックス成形用材料はFinsolv（商標）116脂肪ベンゾエートエステルであり、これはFinsolv（商標）TN溶媒の中で極めて可溶性である。

更なる別の放出メカニズムはマイクロカプセルの固形マトリックスの中又は上へのエネルギー吸収粒子の一体化である。エネルギーを粒子にかけると、固形マトリックス上又は中のエネルギー吸収材は固形マトリックスの熱補助型溶融を導き、これにより活性成分を放出させる。

以下の実施例は例示の目的のために供し、そして本発明の範囲を限定することを意図しない。

実施例１

カルナウバワックス／ビタミンＣ・マイクロカプセル

73gの超微細（＜10μｍ）ビタミンＣ（Hoffmann－LaRoche Inc.,Nutley N,J）を150gのホットメルトカルナウバワックス（Aldrich Chemical Co.,Milwaukee,Wl）の中に7.5gのポリエチレンホモポリマーグレードnA（Allied Corporation A－Ｃ（商標）ポリエチレン、Morristown,N.J.）と共に分散させ、そして４枚刃タービンスターラー（800rpm,直径6cm）により攪拌した。この系を10分攪拌して、分散を形成させた。この溶液を６枚刃タービンスターラー（200rpm,直径3.5cm）の付いた105℃に事前加熱した反応槽に移し入れた。このようにして調製した封入組成物を加圧により反応槽に注入した。封入組成物のストリームをFC－77パーフルオロカーボン流体（SM,St.Panl,MN）を含むディープビーカーの中に60℃で入れた。マイクロカプセルを濾過及びエアードライにより回収した。

実施例２

Cab－Ｏ－sil（商標）コート化ビタミンＣマイクロカプセル

実施例１の手順を繰り返したが、ただし2gのCab－Ｏ－Sil（商標）TS－720（Cabot Corporation,Tuscola,1L）をFC－77パーフルオロカーボン流体の中に分散させた。

実施例３

ビクトリアブルーBOコート化マイクロカプセル

実施例２の手順を繰り返したが、ただし1gのビクトリアブルーBO結晶（Du Pont De Nemours ＆ Co.,Wilmington,Del）を40mlの1,3－ビス（トリフルオロメチル）ベンゼン（Aldrich Chemical Co.,Milwaukee,Wl）に溶かし、次いでFC－77流体に混合した。

実施例４

Polywax（商標）500/ビタミンＣマイクロカプセル

マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：

ビタミンＣ　45g

Polywax（商標）500　150g

Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　0.5g

Brij（商標）72（ICI Americas Inc.,Wilmington Del.）　3g

反応槽温度　105℃

FC－77流体　800ml,60℃

実施例５

カルナウバワックス/Nutra Sweet（商標）マイクロカプセル

マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：

Nutra Sweet（商標）（Nutra Sweet Co.,1L）　30g

カルナウバワックス　150g

予備混合温度　104℃
反応槽温度　104℃
FC－77流体　800ml,60℃
実施例６
ビーズワックス／ビタミンＣ・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
ビタミンＣ　74g
ビーズワックス（Aldrich Chemical Co.,Milwaukee,Wl）　150g
予備混合温度　101℃
反応槽温度　91℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,50℃
実施例７
ビーズワックス／ベーターカロチン（植物性油中30%）マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
ベーターカロチン（植物性油中30%）（Hoffman－LaRoche Inc.,Nutley,NJ）　21g
コーンスターチ（Argo（商標）Corn Starch Dept.,Coventry,CT）　16.5g
ビーズワックス（Aldrich Chemical Co.,Milwaukee,Wl）　150g
予備混合温度　88℃
反応槽温度　88℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,47℃
実施例８
Finsolv（商標）116/ビタミンＣ・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
ビタミンＣ　74g
Finsolv（商標）116（Finetex Inc.,Elmwood Park,NJ）　150g
予備混合温度　76℃
反応槽温度　52℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,15℃
実施例９
Finsolv（商標）116/グリセリル・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
グリセリルモノラウレート　5g
Finsolv（商標）116　85g
予備混合温度　76℃
反応槽温度　52℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,15℃
実施例10
Finsolv（商標）116/ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
ジドデシルジメチルアンモニウムブロミド　75g
Finsolv（商標）116　150g
予備混合温度　76℃
反応槽温度　52℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,11℃
実施例11

パラフィンＰ－116/ビタミンＣ・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
ビタミンＣ　74g
パラフィンワックスＰ－116（Sun Oil Co.）　150g
Brij（商標）72　3g
予備混合温度　84℃
反応槽温度　72℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,39℃

実施例12

パラフィンブレンド／ベーキングパウダー・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
Calumet（商標）ベーキングパウダー（Kraft General Foods,Inc.,White Plains,NY）　73g
パラフィンワックスＰ－116　110g
Vybar260　85g
予備混合温度　83℃
反応槽温度　83℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,38℃

実施例13

テトラデカノール／ビタミンＣ・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
ビタミンＣ　74g
テトラデカノール　150g
予備混合温度　76℃
反応槽温度　58℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,27℃

実施例14

（23重量％の洗浄ブレンド/77重量％のパラフィンステアリン酸）クレヨンベース/Zns:Cu燐光物質
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
燐光顔料6SSUY（United Mineral & Chemical Corp.,NJ）　123g
パラフィン／ステアリン酸ブレンド　94g
洗浄可能ブレンドクレヨンベース（Binney & Smith Inc.,Easton,PA）　28g
予備混合温度　83℃
反応槽温度　83℃
FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,43℃

実施例15

Polywax（商標）500/トリクロロ酢酸・マイクロカプセル
マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：
トリクロロ酢酸　75g
Polywax（商標）500ポリエチレン（Petrolite Corporation Polymers Division,Tulsa,OK）　150g
予備混合温度　120℃
反応槽温度　105℃
FC－43流体（3M Co.,St.Paul,MN400ml,40℃

実施例16

カルナウバワックス／チクル（NOVAベースＴ）ビタミンＣ・マイクロカプセル

マイクロカプセルを実施例１に従い調製したが、ただし以下の材料及び反応条件を利用した：

ビタミンＣ　74g

カルナウバワックス　150g

チクル（NOVAベースＴ）（L.A.Dreysuss Co.,South Plainfield,N.J.）　10g

予備混合温度　112℃

反応槽温度　104℃

FC－77流体　800ml/Cab－Ｏ－sil（商標）TS－720　1.5g,61℃

示差走査熱量計による封入ビタミンＣの測定

純粋なビタミンＣをコントロールとして測定した。ビタミンＣの発熱量のピークは示差走査熱量計による測定に従い、ビタミンＣのｇ当り194℃及び258.7ジュールであった。適量の秤量済みビタミンＣマイクロカプセルをDSC－セルに入れ、そしてDU PONT 2000示差走査熱量計により分析した。温度域は５℃～250℃とし、加熱速度は10℃／分を選定した。実施例1,2,3,4,6,8,11及び13のサンプルを測定し、そしてマイクロカプセルの中に存在しているビタミンＣの量を計算した。この値を完全マイクロカプセルの当量パーセンテージへと変換し、そして全て約30重量％であることが見い出され、それは封入組成物に加えた反応体の率と同じである。

この実験は、封入組成物の中に加えたビタミンＣの実質的に全てが分解又は損失することなくマイクロカプセルの中に封入されていることを示す。

ビタミンＣマイクロカプセルの放出試験

2gのビタミンＣ含有マイクロカプセル（実施例１）を微量のTween80を含む24℃の蒸留脱イオン水150mlに浸した。サンプルを様々な時間において抜き取り、水で洗い、真空乾燥し、そして示差走査熱量計により調べてそのビタミンＣ含有量を決定した。そのマイクロカプセルは当初30重量％のビタミンＣを含んで成ることがわかっている。40日後、それらのマイクロカプセルは10重量％のビタミンＣを含んで成ることが見い出せた。このことは、同じ条件下で８時間を経てビタミンＣが完全に枯渇する慣用のエチルセルロースコート化ビタミンＣ系に比べ、優れたビタミンＣ保持力である。

マイクロカプセルの構造の検査

マイクロカプセル中のビタミンＣ結晶の分散度はバックスキャッタード・エレクトロン・イメージング（Backscattered Electron Imaging）（BSE1）を用いて調べ、これは二次電子イメージング（Secondary Electron Imaging）（SE1）よりも組成の相違により一層影響を受ける。この技術は結晶形態及びその結晶のまわりのマトリックスの検査を可能にする。マイクロカプセルの構造は透過型示差干渉コントラスト（TDIC）顕微鏡によっても調べられうる。調べるべき少量のNutra Sweet/カルナウバワックスマイクロカプセル（実施例５）及びビタミンC/カルナウバマイクロカプセル（実施例５）を3M Scotchcast ＃８エレクトリカルキャティング樹脂と２種類の独立の組成物として組合せ、チルドの中に入れ、そして一夜硬化させた。硬化させたマウントをLKB Histo Rangeによりミクロトーム処理して、マイクロカプセルを横断する約25ミクロンの厚み切片を作った。調製した切片をガラススライド上のマウンティングオイル（ND＝1.515）に浸し、次いで透過型示差干渉コントラスト（TDIC）顕微鏡により調べた。本発明の方法により調製したマイクロカプセルは独立したコアを有し、それはその形態を保っており、そしてマイクロカプセル全体にランダムに分散されていた。

【図１】

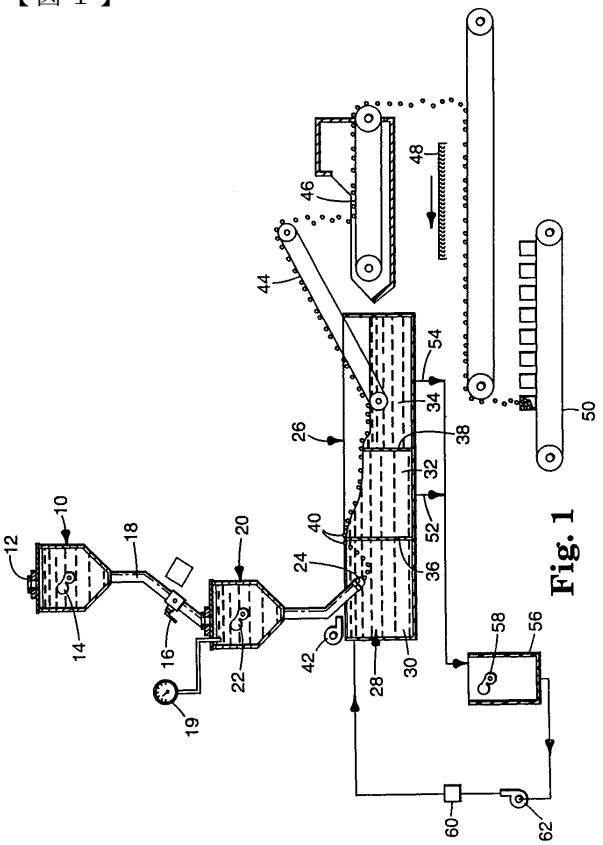


Fig. 1

【図２】

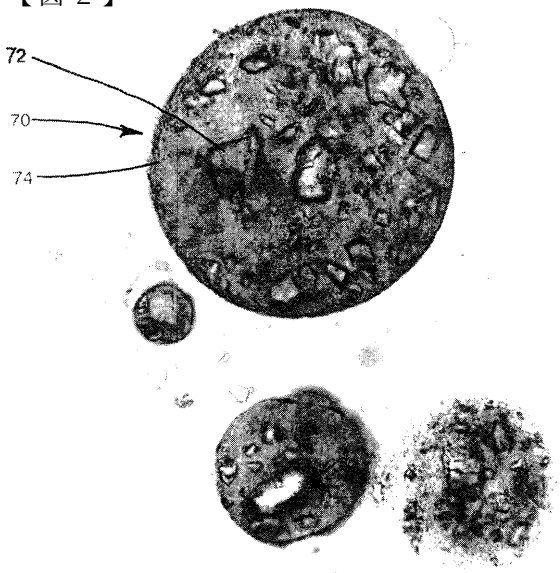


Fig. 2

【図３】



Fig. 3

【図４】

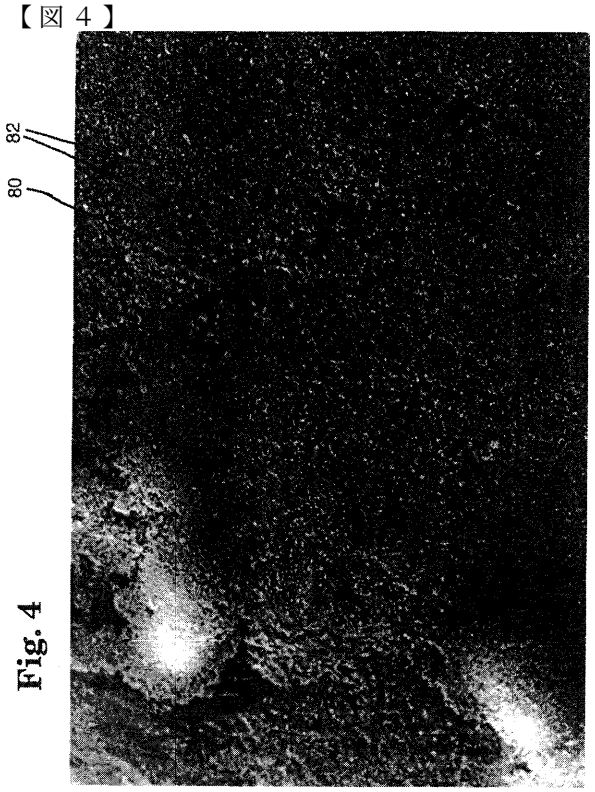


Fig. 4

フロントページの続き

(72)発明者 ツエイ，アレクサンダー シー.
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７（番地なし）
(72)発明者 コーグル，ローレンツ ザ サード
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７（番地なし）
(72)発明者 ペンダーグラス，ダニエル ビー. ，ジュニア
アメリカ合衆国，ミネソタ ５５１３３－３４２７，セント ポール，ポスト オフィス ボックス ３３４２７（番地なし）

審査官 新居田 知生

(56)参考文献 特開平０５－２００２７４（ＪＰ，Ａ）
特開昭６１－１４９１５０（ＪＰ，Ａ）
特開昭５１－００８１７６（ＪＰ，Ａ）
特開平０１－２８１０８５（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.^{7}，ＤＢ名)
B01J 13/02