

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4920132号

(P4920132)

(45) 発行日 平成24年4月18日 (2012. 4. 18)

(24) 登録日 平成24年2月10日 (2012. 2. 10)

(51) Int. Cl.			F I		
B 0 1 J	13/04	(2006. 01)	B 0 1 J	13/02	A
A 2 3 L	1/00	(2006. 01)	A 2 3 L	1/00	C
A 6 1 K	9/50	(2006. 01)	A 6 1 K	9/50	
A 0 1 N	25/28	(2006. 01)	A 0 1 N	25/28	
A 6 1 J	3/07	(2006. 01)	A 6 1 J	3/07	M

請求項の数 14 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-565089 (P2000-565089)	(73) 特許権者	501060323
(86) (22) 出願日	平成11年8月11日 (1999. 8. 11)		ゾルーゲル テクノロジーズ エルティー
(65) 公表番号	特表2003-525100 (P2003-525100A)		ディー.
(43) 公表日	平成15年8月26日 (2003. 8. 26)		イスラエル、67017 テル アヴィヴ
(86) 国際出願番号	PCT/IB1999/001416		、パイト ヒレル 5
(87) 国際公開番号	W02000/009652	(74) 代理人	100095555
(87) 国際公開日	平成12年2月24日 (2000. 2. 24)		弁理士 池内 寛幸
審査請求日	平成18年6月14日 (2006. 6. 14)	(74) 代理人	100076576
(31) 優先権主張番号	60/097, 552		弁理士 佐藤 公博
(32) 優先日	平成10年8月13日 (1998. 8. 13)	(74) 代理人	100107641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鎌田 耕一
(31) 優先権主張番号	09/372, 176	(74) 代理人	100110397
(32) 優先日	平成11年8月11日 (1999. 8. 11)		弁理士 梶丘 圭司
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 機能性分子により充填されたオキシドマイクロカプセルの調製のための方法およびそれにより得られた生産物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の工程を含む、95重量%以下の機能性分子または物質により充填されたシリカゾル-ゲルマイクロカプセルを調製するための製造方法。

a) シリカゾル-ゲル前駆体に溶解した充填されるべき機能性分子または物質を含む非水性の水に不溶性溶液を、水溶液中、剪断力下で、かつ界面活性剤と共に乳化する。

b) 工程(a)により得られたエマルジョンを、pHが8~13の範囲である水溶液と共に混合し攪拌して、懸濁液中の、充填されたシリカゾル-ゲルマイクロカプセルを得る。

ここで、前記機能性分子または物質は、

日焼け止めに用いられる紫外線吸収分子または紫外線反射物質；

フレグランス、香料、色素および染料、食用色素および食品添加物、酸化防止剤、加湿器(humidifiers)、ビタミン、爆発物、殺虫剤、除草剤および殺菌剤、または酵素もしくは抗体のような生物学的分子、ならびに種々の薬剤、触媒および試薬；

食品生産物または経口薬剤に使用される、天然の食用色素または合成の食用色素または食品添加物；及び

化粧用の色素および皮膚用の外用薬に使用される、天然の食用色素または合成の食用色素；

農業または工業に使用される、殺虫剤、除草剤または殺菌剤；

からなる群から選択されるものである。

【請求項 2】

工程 (b) における混合物を、減圧条件もしくは加圧条件または不活性ガス雰囲気下で、pH の変化下で、加熱するかまたは冷却し、かつ、14 日以下の熟成期間を設ける請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

工程 (a) における前記疎水性溶液および工程 (b) における前記水溶液が、追加の界面活性剤を含む請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 4】

前記マイクロカプセルを、遠心分離器によるか、またはろ過および水中での再懸濁によるか、またはエバポレーションおよび水中での再懸濁によるか、または透析による分離のサイクルを通じ、単離しかつ洗浄する工程をさらに含む請求項 1 に記載の製造方法。

10

【請求項 5】

得られた懸濁液を、非イオン性、陽イオン性または陰イオン性のポリマーから選択される添加剤を加えることにより安定化し、最終生産物を懸濁液の形態で得る請求項 4 に記載の製造方法。

【請求項 6】

工程 (b) で得られた懸濁液から水を除去し、最終生産物を粉末の形態で得ることをさらに含む請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 7】

非イオン性、陽イオン性もしくは陰イオン性の界面活性剤またはポリマーから選択される再構成添加剤 (*reconstitution additives*) を加えることをさらに含む請求項 6 に記載の製造方法。

20

【請求項 8】

前記シリカゾル - ゲル前駆体が、シリコンアルコキシドモノマー、またはシリコンエステルモノマー、または式 $Si(R)_n(P)_m$ のモノマー、または部分的に加水分解されておりかつ部分的に縮合しているそれらのポリマー、またはそれらの混合物である請求項 1 に記載の製造方法。

ここで、R は加水分解可能な置換基であり、n は 2 から 4 までの整数であり、P は重合不可能な置換基であり、そして、m は 0 から 4 までの整数である。

【請求項 9】

生産物の表面電荷を、陰イオン性または陽イオン性の界面活性剤またはポリマーを製造方法の段階で加えることにより修正する請求項 1 に記載の製造方法。

30

【請求項 10】

前記紫外線吸収分子が、2 - エチルヘキシル p - メトキシケイ皮酸、p - アミノ安息香酸、2 - エチルヘキシル N , N - ジメチル - p - アミノ安息香酸、2 - シアノ - 3 , 3 - ジフェニルアクリル酸 2 - エチルヘキシルエステル (オクトクリレン (*octocrylene*))、オキシベンゾン、2 - フェニルベンズイミダゾール (*benzimidazole*) - 5 - スルホン酸、ホモメンチルサリチル酸、オクチルサリチル酸、4 , 4 - メトキシ - t - ブチルジベンゾイルメタン、4 - イソプロピルジベンゾイルメタン、3 - (4 - メチルベンジリデン (*benzylidene*)) カンファー、3 - ベンジリデンカンファー、トリエタノールアミンサリチル酸塩、2 , 4 - ジヒドロキシベンゾフェノンの 4 - N , N - (2 - エチルヘキシル) メチルアミノ安息香酸エステル、4 - ヒドロキシジベンゾイルメタンの 4 - N , N - (2 - エチルヘキシル) メチルアミノ安息香酸エステル、2 - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンゾフェノンの 4 - N , N - (2 - エチルヘキシル) メチルアミノ安息香酸エステル、4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ジベンゾイルメタンの 4 - N , N - (2 - エチルヘキシル) メチルアミノ安息香酸エステルおよびそれらの混合物からなる群から選択される請求項 1 に記載の製造方法。

40

【請求項 11】

請求項 1 に記載の製造方法により得られた、95 重量% 以下の機能性分子または物質が充填されたシリカゾル - ゲルマイクロカプセルであって、前記マイクロカプセルの粒径が

50

、0.01～100 μmである、シリカゾル - ゲルマイクロカプセル。

【請求項12】

懸濁液又は粉末の形態である、請求項11記載のシリカゾル - ゲルマイクロカプセル。

【請求項13】

0.1～10 μmの球形粒子であり、滑らかな手触りを持ち、かつ、化粧品またはスキンケア用製剤中に懸濁させて皮膚に適用したときに透明である、請求項11記載のシリカゾル - ゲルマイクロカプセル。

【請求項14】

充填した分子の、化粧用オイル中または界面活性剤含有水溶液中へのリーチング (leaching) が、激しく振り混ぜた後、5%未満である、請求項13記載のシリカゾル - ゲルマイクロカプセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、通常、不活性なマトリックス中に機能性分子または物質を単離する方法に関する。より詳しくは、本発明は、ゾル - ゲル前駆体に溶解可能な95%以下の機能性分子または物質で充填された0.01～100 μm (0.01～100 μ) のゾル - ゲルマイクロカプセルを調製するための方法に関する。ここで、前記ゾル - ゲル前駆体は、金属もしくは半金属アルコキシドモノマー、または部分的に加水分解されかつ部分的に縮合したそれらのポリマー、または上記いずれかの混合物が可能である。本発明は、また、この製造方法により得られた生産物にも関係する。最終生産物の粒子サイズは、0.01～100 μm (0.01～100 μ) の範囲に調節することが可能であり、より好ましくは0.1～10 μm (0.1～10 μ) である。反応条件の適切な選択の下では、前記生産物は、0.1～10 μm (0.1～10 μ) の球形粒子からなる固体が60%以下の水性懸濁液の形態であるか、または、0.1～10 μm (0.1～10 μ) の球形粒子からなる、滑らかで心地よい手触りの微細粉末の形態である。

【0002】

(発明の背景)

本発明は、通常、機能性分子または物質を包む (encase) か、またはカプセルに入れる (encapsulate) か、または捕捉 (entrap) する (以下、「充填 (loading) する」と言う。) ゾル - ゲル粒子を調製するための手法に関する。本発明における「機能性分子または物質」という用語は、農業および工業において使用することのできる任意の分子または物質に関する。

【0003】

不活性マトリックス中に機能性分子または物質を単離することは、前記機能性分子とすぐ隣の外界との化学的な接触を最小限にすることができるので、多くの有用な利益および適用性がある。例えば、化粧用色素のような化粧用成分は、最近、ごく限られた数の認可された天然顔料と、より少ない人工の有機色素しか使用していない。望ましい色調 (color shade) を持つ、天然または合成由来の多数の染料および顔料は、それらの皮膚への直接の接触における安全性がいまだ証明されていないため、皮膚への接触については認可されていない。無色で不活性な単離材料中に着色剤を単離することは、色の強度を保持 (または強めることさえも) しながら、色素分子と肌の直接の接触を避ける方法を提供する。もう一つの非常に重要な適用性は、日焼け止め成分に対してである。日焼け止め中の活性処方成分は、接触皮膚炎を起こし、また、光接触皮膚炎を起こす可能性があることが報告されてきた。さらに、これらの試薬の光励起種は、光分解反応を受ける可能性があり、結果としてフリーラジカルおよび活性酸素種の生産につながり、それらは生組織に対する有害な効果を生む可能性がある。したがって、日焼け止めの活性処方成分を、シリカのような透明マトリックスのカプセルに入れることは、それらおよび/またはそれらの可能な光分解生産物を生組織から本質的に単離しつつ、日焼け止めの光吸収能力から利益を得るための洗練された方法を提供する。まったく異なった分野からのもう一つの例は、リコペンおよび

10

20

30

40

50

カロチンのような不安定な天然色素を含む食品生産物の貯蔵寿命を長くするか、または、望ましくない副作用を持つ人工の食用色素を単離するために、食用色素をカプセルに入れることである。第二のタイプの食用色素を不活性で透明なマイクロカプセルに入れることは、それらの着色剤の望ましい色素効果を保持しつつ、それらの消化を妨げる方法を提供する。

【 0 0 0 4 】

テトラメトキシシラン (T M O S)、テトラエトキシシラン (T E O S)、メチルテトラエトキシシラン (M e T E O S) 等のような金属および半金属アルコキシドモノマー (およびそれらの部分的に加水分解されかつ縮合したポリマー) は、この方法の発展を促進した多数の分子および物質にとって非常に良い溶媒であるということを認識することは、この溶解性を、モノマー溶媒の加水分解縮合ポリマー中に溶解した分子または物質を充填するために役立たせる。それにもかかわらず、本発明は、ゾル - ゲル前駆体に懸濁させることが可能な粒子または物質を覆うかまたは充填するために用いても良い。

10

【 0 0 0 5 】

本発明は、活性処方成分の 9 5 重量 % 以下の高充填を含むゾル - ゲル材料を得る方法を開示する。そのような高充填が要求されるのは、例えば、高い S P F (S u n P r o t e c t i o n F a c t o r) 値を得るためである。それは、また、製剤形態が、捕捉された分子または物質の高い充填を要求するであろう場合において、多数の他の分子または物質を捕捉するかまたはカプセルに入れることを容易にする。

20

【 0 0 0 6 】

前記充填された分子または物質は、選択した金属または半金属アルコキシドに可溶であるかまたは懸濁させることができる任意の分子または物質が可能である。そのような分子または物質の例は：日焼け止めに用いられる紫外線吸収分子または反射物質、フレグランス、香料、色素および染料、食用色素および食品添加物、酸化防止剤、加湿器 (h u m i d i f i e r s)、ビタミン、爆発物、殺虫剤、除草剤および殺菌剤、または酵素もしくは抗体のような生物学的分子、ならびに種々の薬剤、触媒および試薬である。

【 0 0 0 7 】

本発明は、さらに、前記生産物の、コントロールされた物理的形態を得る方法を教示する。好ましい実施形態において、本発明は、充填された分子または物質を含み、滑らかで心地よい接触を持つゾル - ゲル派生材料のカプセルおよびマイクロカプセルを得る方法を教示する。

30

【 0 0 0 8 】

得られた水性懸濁液および得られた乾燥粉末は、クリームおよびローション、加工食品、スプレー、塗料、ラッカー、コーティング剤、プラスチックおよび洗剤のような種々の担体に容易に組み込むことが可能なので、工程による生産物は、人間または非人間への適用のために適宜変化させることができる。

【 0 0 0 9 】

(発明の要約)

本発明は、9 5 重量 % 以下の機能性分子により充填されたゾル - ゲル粒子を調製するための新規な方法およびその方法により得られた生産物に係する。前記方法は、二つの段階で行われる。(a) 水中油型エマルジョンを、ゾル - ゲル前駆体および充填すべき分子を含んだ水に不溶の溶液の、水溶液中における適切な剪断力下での乳化により生じさせる。(b) 前記エマルジョンを、p H を適切に選択した水溶液と共に混合し攪拌して、0 . 0 1 ~ 1 0 0 μ m (0 . 0 1 ~ 1 0 0 μ) のゾル - ゲル粒子を得る。(本発明では、「混合」という用語は、ある溶液の他の溶液への滴下による添加、ある溶液の他の溶液への注入、または二つの溶液を共に結び合わせるための任意の他の手法にも関係する。)

40

【 0 0 1 0 】

適切な反応時間の間、前記混合物は、減圧、p H 変化条件下で、加熱するかまたは冷却して良い。その後、または任意に熟成期間を置いた後、結果として生じた粒子は、遠心分離器によるか、またはろ過および脱イオン水中での再懸濁によるか、または任意のその他の

50

技術上公知である手段による分離のサイクルを通じて単離しかつ洗浄してよい。

【0011】

前記水に不溶な溶液（段階 a の）および前記水溶液（段階 a および b と、任意のさらなる洗浄における）は、前記製造方法および/または前記生産物を改良するために、種々の界面活性剤および他の任意の添加剤を含んでいても良い。

【0012】

適切な反応条件を選択することにより、前記最終生産物の粒子サイズを 0.01 から 100 μm (0.01 から 100 μ) の範囲にコントロールすることができる。また、前記充填された分子の、化粧品用油剤中または界面活性剤を含む水中へのリーチング度を最小限にすることができる。

10

【0013】

前記ゾル-ゲル前駆体は、金属もしくは半金属アルコキシドモノマー、または部分的に加水分解されかつ部分的に縮合したそれらのポリマー、またはそれらの混合物が可能である。前記機能性分子および物質は、農業および工業において使用することができる任意の分子および物質が可能である。

【0014】

本発明の好ましい実施形態において、反応条件の適切な選択下で、前記生産物は、0.1 ~ 10 μm (0.1 ~ 10 μ) の球形粒子からなる固体を 1 から 60 % 含む懸濁液の形態である。

20

【0015】

前記懸濁液は、非イオン性、陽イオン性もしくは陰イオン性のポリマー、またはこの分野での技能工に公知である任意の他の懸濁補助物 (suspension aid) のような適切な添加剤の助けにより安定化して良い。この懸濁液は、カプセルに入れた材料の界面活性剤水溶液中へのまたは化粧品用油剤中への極めて低いリーチングを示す。この水性懸濁液の、化粧品の製剤形態への取り込みは、皮膚への適用時に透明なクリームを与え、かつ、滑らかで心地よい接触を持つ。

【0016】

本発明の他の好ましい実施形態において、反応条件の適切な選択下で、前記生産物は、0.1 ~ 10 μm (0.1 ~ 10 μ) の球形粒子からなる、滑らかで心地よい手触りを持つ微粉末の形態である。この粉末の、化粧品の製剤形態への分散は、皮膚への適用時に透明なクリームを与え、かつ、滑らかで心地よい接触を持つ。

30

【0017】

(発明の詳細な説明)

本発明は、機能性分子または物質で充填された 0.01 ~ 100 μm (0.01 ~ 100 μ) のゾル-ゲルマイクロカプセルの調製に係る。

その製造方法は、水溶液中での、前記ゾル-ゲル前駆体および前記充填されるべき分子または物質を含む疎水性溶液の水中油型エマルジョンの調製、およびつぎに前記エマルジョンを、縮重合反応を加速するために別の水溶液と混合することに基づく。

【0018】

前記重合は、金属アルコキシド、半金属アルコキシド、金属エステル、または半金属エステルおよび式 $M(R)_n(P)_m$ のモノマーから選択される少なくとも一つのモノマーの縮重合を通じて進行する。ここで、M は金属または半金属元素であり、R は加水分解可能な置換基であり、n は 2 から 6 までの整数であり、P は重合不可能な置換基であり、そして、m は 0 から 6 までの整数である。

40

【0019】

本発明の好ましい実施形態において、前記ゾル-ゲル前駆体は、シリコンアルコキシドモノマー、またはシリコンエステルモノマー、または式 $Si(R)_n(P)_m$ のモノマー、または部分的に加水分解されておりかつ部分的に縮合しているそれらのポリマー、またはそれらの任意の混合物である。ここで、R は加水分解可能な置換基であり、n は 2 から 4 までの整数であり、P は重合不可能な置換基であり、そして、m は 0 から 4 までの整数であ

50

る。

【0020】

本発明の他の好ましい実施形態において、前記ゾル - ゲル前駆体は、チタンアルコキシドモノマー、またはチタンエステルモノマー、または式 $Ti(R)_n(P)_m$ のモノマー、または部分的に加水分解されておりかつ部分的に縮合しているそれらのポリマー、またはそれらの任意の混合物である。ここで、Rは加水分解可能な置換基であり、nは2から6までの整数であり、Pは重合不可能な置換基であり、そして、mは0から6までの整数である。

【0021】

本発明の他の好ましい実施形態において、前記ゾル - ゲル前駆体は、亜鉛もしくはジルコニウムアルコキシドモノマー、または亜鉛もしくはジルコニウムエステルモノマー、または式 $Zn(R)_n(P)_m$ もしくは $Zr(R)_n(P)_m$ のモノマー、または部分的に加水分解されておりかつ部分的に縮合しているそれらのポリマー、またはそれらの任意の混合物である。ここで、Rは加水分解可能な置換基であり、nは2から6までの整数であり、Pは重合不可能な置換基であり、そして、mは0から6までの整数である。

10

【0022】

本発明のさらに他の好ましい実施形態においては、いくつかのゾル - ゲル前駆体を、いくつかの金属または半金属化合物の混合物を含む混合物の状態と共に用い、異なる金属および/または半金属元素を含む複合材料であるゾル - ゲル材料を最終生産物中に与える。

【0023】

充填される分子または物質は、選択された金属または半金属アルコキシドに可溶であるかまたは懸濁させることができる任意の分子または物質であって良い。充填することのできる分子または物質の例は、日焼け止め、フレグランス、香料、色素および染料、食用色素および食品添加物、酸化防止剤、加湿器 (humidifiers)、ビタミン、爆発物、殺虫剤、除草剤および殺菌剤、または酵素もしくは抗体のような生物学的分子、ならびに種々の薬剤、触媒および試薬を含む。得られた粉末は、例えば、クリームおよびローション、加工食品、スプレー、塗料、ラッカー、コーティング剤、プラスチック、洗剤等の種々の担体に容易に組み込むことが可能なので、工程による生産物は、人間または非人間への適用のために適宜変化させることができる。

20

【0024】

前記製造方法は、以下の工程により行われる。

a) 共存溶媒および/または界面活性剤を含むかまたは含まない、水に不溶性金属アルコキシドと捕捉されるべき分子とからなる溶液を、水溶液中で乳化する。その水溶液は、例えば、陽イオン性、陰イオン性または非イオン性界面活性剤のような、エマルジョンの安定化を補助するために利用される種々の界面活性剤を含んでいて良い。このエマルジョンは、ホモジナイザー、高圧ホモジナイザーまたは超音波処理器のような装置を利用して、適切な剪断力下で造られる。前記エマルジョンの油層は、任意に、前記製造方法を改良するための、および/または改良された生産物を得るための添加剤を含んでいても良い。そのような添加剤の例は、粘度調整剤 (すなわち増粘剤)、選択したゾル - ゲル前駆体に溶けて加水分解縮重合反応を触媒し促進する酸または塩基、界面活性剤およびその他である。

30

40

b) 工程 (a) により得られたエマルジョンを、適切に選択された pH (酸性、中性または塩基性) の水溶液と共に混合する。その水溶液は、さらに他の界面活性剤を含んでいても良い。前記水溶液は、また、前記製造方法を改良するための、および/または水ガラス (glass water) のような改良された生産物を得るための添加剤を含んでいても良い。前記反応混合物は、減圧条件下、または加圧条件下、または不活性ガス雰囲気中に保って、pH変化条件下で加熱するかまたは冷却し、かつ、任意にさらなる熟成期間を置いて良い。

【0025】

結果として生じる粒子は、遠心分離器によるか、またはろ過および脱イオン水中での再懸

50

濁によるか、または透析によるか、または技術上公知であるその他の技法によるサイクルを通じて単離しかつ洗浄して良い。

【0026】

その最終生産物は、非イオン性、陽イオン性もしくは陰イオン性ポリマー、またはこの分野での技能工に公知である任意の他の懸濁補助物 (suspension aid) のような適切な添加剤を任意に追加した水中での再懸濁の後、分散液の状態で使用して良い。この分散液は、カプセルに入れた材料の界面活性剤水溶液中へのまたは化粧品用油剤中への極めて低いリーチングを示す。

【0027】

前記最終生産物は、また、水を適切な手段 (乾燥、凍結乾燥等) で、任意に非イオン性、陽イオン性もしくは陰イオン性界面活性剤またはポリマーのような再構成添加剤 (reconstitution additives) を加えて取り除いた後、粉末の形態で使用しても良い。

10

【0028】

オキシド担体への、充填される分子または物質の充填は、固体の重量の0から95%まで可能である。前記最終の水性分散液への、充填される分子または物質の充填は、前記水性分散液の50重量%以下が可能である。

【0029】

前記最終生産物の粒子サイズは、0.01~100 μm (0.01~100 μ) まで、より好ましくは0.1~10 μm (0.1~10 μ) までコントロールすることが可能である。本製造方法により得られた粒子は、ホモジナイザーまたは超音波処理機の中に存在するような高い剪断力に、そのカプセル封入特性またはその粒子サイズ分布の変化なしに耐えることができる。前記粒子は、また、そのような変化が何もなしに、80 までの高温で2時間耐えることができる。

20

【0030】

製造方法による生産物は、ゾル-ゲルマトリックス中に捕捉した分子を保持および/もしくは単離するように、または前記充填された分子を制御放出もしくは徐放するためのマトリックスとして働くように設計して良い。

【0031】

【実施例】

以下の実施例は、本発明を明確にし、かつ証明する。これらは、いかなる排他的な環境にもなく、また、本発明の適用範囲を限定することを意図するものではない。

30

【0032】

(実施例1~7の背景)

背景で述べたように、カプセルに入れた日焼け止め用試薬のケースは、特に重要である。日焼け止めの生産物は、すべての年齢および性により世界中で広く用いられている。しかしながら、それら生産物中の活性処方成分が接触皮膚炎を引き起こす可能性があるだけでなく、それら試薬の光励起種が光接触皮膚炎を引き起こす可能性がある。したがって、日焼け止めの活性処方成分を、シリカのような透明マトリックスのカプセルに入れることは、それらおよび/またはそれらの可能な光分解生産物を生組織から本質的に単離しつつ、日焼け止めの光吸収能力から利益を得るための洗練された方法を提供する。

40

【0033】

(実施例1 TEOS (テトラエトキシシラン) 中のオクチルメトキシケイ皮酸 (OMC))

広く用いられている日焼け止めであるオクチルメトキシケイ皮酸 (OMC) を、以下の工程によりシリカマトリックスのカプセルに入れた。

11 g の OMC を、33 g の TEOS に溶かした。その有機層を、1% のセチルトリメチルアンモニウムクロリド (CTAC) を含む 200 g の水溶液中で、Ultra-Turrax T-25 を基礎に、S 25 KR-18 G 分散ツール (IKA) を用いて、19,000 rpm で、高い剪断力下で乳化させた。器壁は、前記均質にする工程の間中、氷水浴に浸漬して冷却した。つぎに、このエマルジョンを、Eurostar Powe

50

r control - visc P4スターラーを装備し、pH 11.3のNaOH水溶液200gを含むIKA LR-A 1000 Laboratory reactorの中に注いだ。前記溶液は、前記エマルジョンを添加している間、400rpmで攪拌し、つぎに、攪拌速度を200rpmに落とした。このエマルジョンを、室温で24時間攪拌し、つづいて、50 で3時間攪拌した。得られた粉末を、脱イオン水で洗浄し、凍結乾燥した。

この工程の生産物は、0.5から3.5ミクロン(0.5から3.5 μ m)のシリカ球のカプセルに入れられた68重量%のOMCを含んでいる。

この粉末の、処方A(表1)による製剤形態は、皮膚への適用時に透明なクリームを与え、かつ、滑らかで心地よい接触を持ち、in-vitroでのSPF値は13.3である。

10

【0034】

(実施例2 TEOS中のベンゾフェノン-3(BP)およびOMC)

UV-BおよびUV-A日焼け止め薬剤としての、3gのベンゾフェノン-3を、8gのOMCに溶かした。得られた混合物を、33gのTEOSに溶かし、その有機層を、1%のエトキシ化されたソルビタンモノオレイン酸(Tween-80, ICI)を含む200gの水溶液中で、高い剪断力下で(実施例1で述べたのと同様に)乳化させた。得られたエマルジョンを、200gの0.1トリエタノールアミンおよび4M NaOH(pH 11.4)を含むリアクター(上記と同様)に注いだ。このエマルジョンを、室温で24時間攪拌し、つづいて50 で3時間攪拌した。得られた粉末を、水で洗浄し、凍結乾燥して、淡黄色の微細なシリカ粉末を得た。

20

この生産物を中性の化粧用クリーム(w/oローション、市販)に懸濁させた時のスペクトルは、用いた前記二の日焼け止めの混合物から期待される通り、紫外領域にブロードな吸収を持つクリームを与える。そのクリームは、皮膚への適用時に透明に見える。

【0035】

(実施例3 TEOS中のBPおよびOMC)

2.5gのBPを、14gのOMCに溶かした。得られた混合物を、TEOSに溶かし、その有機層を、実施例1で述べたと同様の手法により処置した。その溶液は、反応経過の間中、窒素ガスでパブリングした。得られた粉末を、水で洗浄し、凍結乾燥して、微細なシリカ粉末を得た。この工程の生産物は、0.5から3 μ m(0.5から3 μ)のシリカ球のカプセルに入れられた55重量%のOMCおよび10重量%のBPを含んでいる。

30

この粉末の、処方B(表1)による製剤形態は、皮膚への適用時に透明なクリームを与え、かつ、滑らかで心地よい接触を持ち、in-vitroでのSPF値は28.2であり、UVA因子は5.7である。

【0036】

(実施例4 ホモメンチルサリチル酸(HMS)中のブチルメトキシジベンゾイルメタン(BMDBM))

UVA日焼け止め試薬としての、3.3gのBMDBMを、UVB吸収剤としての、13.2gのHMSに溶かした。得られた混合物を、TEOSに溶かし、その有機層を、上記と同様の手法により処置した。その反応混合物は、生産物を単離する前に、さらに48時間静置した。その生産物を、遠心分離器により沈殿させ、脱イオン水中の再懸濁により洗浄した。その最終生産物を、1%のポリビニルピロリドン(polyvinyl pyrrolidone)(PVP K30, ISP)中で懸濁させ、10.5%のBMDBMおよび20.7%のHMSを含む安定な分散液を得た。その粒子サイズは、1~5 μ m(1~5 μ)であった。この粉末の、処方C(表1)による製剤形態は、皮膚への適用時に透明なクリームを与え、かつ、滑らかで心地よい接触を持ち、in-vitroでのSPF値は5.9であり、UVA因子は5.0である。

40

【0037】

(実施例5 ポリ(ジエトキシシロキサン)中のOMC)

2.75gのOMCを、8.25gのポリ(ジエトキシシロキサン)(ABC R PSI-021またはPSI-023)に溶かした。その有機層を、実施例1で述べたと同様の

50

手法により処置した。得られた粉末を、水で洗浄し、凍結乾燥して、微細シリカ粉末を得た。P S I - 0 2 1を用いたこの工程の生産物は、0.5から5 μm (0.5から5 μ) のシリカ球のカプセルに入れた25重量%のOMCからなる。P S I - 0 2 3を用いたこの工程の生産物は、0.5から10 μm (0.5から10 μ) のシリカ球のカプセルに入れた35重量%のOMCからなる。

【0038】

(実施例6 メチルトリエトキシシラン中のOMC)

1.1gのOMCを、9.9gのメチルトリエトキシシランに溶かした。続いて、実施例5で述べたと同様の工程を行った。得られた粉末を、水で洗浄し、凍結乾燥して、微細なシリカ粉末を得た。

10

【0039】

(実施例7 TEOS中のOMC)

OMC/シリカ粒子を、実施例1で述べたと同様の手法により調製した。その最終生産物を、1%のポリビニルピロリドン(PVP K30, ISP)に懸濁させて、34%のOMCを含む安定な分散液を、懸濁液の状態を得た。

(リーチングアウト試験(leaching-out test))

前記シリカ粒子のカプセル封入特性(encapsulating properties)を試験するために、リーチングアウト試験を展開した。前記懸濁液を、3%のポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアリン酸(Tween 60)水溶液中、室温で強く振り混ぜ、つづいて前記シリカ粒子を濾過(0.2 μm (0.2 μ)カットオフフィルター)し、そして、その溶液中のフリーなOMCをスペクトル解析したところ、前記界面活性剤溶液中に0.1~0.5重量%の範囲のOMCの線形応答を与えることがわかった。この界面活性剤は、化粧品の製剤形態に一般的に用いられている。この溶液の、水中のOMCを可溶性にする能力を、フリーなOMCにおいてこの工程を試すことにより確認した。前記シリカ懸濁液について、ここに示した通りに測定されたリーチングアウト率は、1%未満であった。

20

前記懸濁液の、Ultra-Turrax T-25を基礎に、S 25 KR-18 G分散ツール(IKA)を用いて、11,000rpmで5分間の均質化の後、同様の条件において、リーチング率に顕著な変化は観測されなかった。

【0040】

以下の実施例は、本発明の、日焼け止めの活性処方成分以外への適用性を明確にし、かつ証明する。

30

【0041】

(実施例8 TEOS中の β -カロチン)

広く用いられている天然の食用着色剤である β -カロチンを、以下の工程により、シリカマトリックスのカプセルに入れた。

1.2gの β -カロチンを、31.8gのTEOSに溶かした。工程は、上記と同様であった。得られた生産物を洗浄し、単離し、そして凍結乾燥して、濃いオレンジ色の微細シリカ粉末を得た。その粉末は、水、ミルク、ヨーグルト等の親水層に容易に懸濁させることができ、色付きの懸濁液を与える。前記カプセルに入れたカロチンを含む水性懸濁液を、90で10分間加熱しても、その溶液の色は変わらない。

40

【0042】

表1：本発明の工程により得られた、日焼け止めを充填したオキシド粒子を含む製剤形態のSPF値(濃度は重量%で与えられている。)

	A (実施例1)	B (実施例3)	C (実施例4)	
水	77.7	76.0	41.6	
スクアレン			5.0	
スクアレン	5.0	5.0		
グリセリルステアリン酸および PEG-100ステアリン酸	5.0	5.0	5.0	
セチルアルコール	2.0	1.0	2.5	
メチルパラベン	0.1	0.2	0.2	
プロピルパラベン	0.1	0.1	0.1	
Na ₂ EDTA			0.05	10
イミダゾリジニル尿素			0.5	
メチルクロロイソチアゾリノン およびメチルクロロチアゾリノン およびベンジルアルコール			0.05	
シリカ粉末	10.0	15.0		
シリカ懸濁液			48.4	
最終製剤形態中のOMC	6.8	8.25		
最終製剤形態中のBP		1.5		
最終製剤形態中のBMDBM			5.1	
最終製剤形態中のHMS			10	
In vitroのSPF	13.3	28.8	5.9	20
		(5.7UVA 因子)	(5.0UVA 因子)	

【0043】

(実施例9 TEOS中のリコペン)

広く用いられている天然の食用着色剤であるリコペンを、以下の工程により、シリカマトリックスのカプセルに入れた。

1.2gのリコペン(トマトから抽出)を、31.8gのTEOSに溶かした。工程は、上記と同様であった。得られた生産物を洗浄し、単離し、そして凍結乾燥して、明るい赤色の微細シリカ粉末を得た。その粉末は、水、ミルク、ヨーグルト等の親水層に容易に懸濁させることができ、色付きの懸濁液を与える。

30

【0044】

(実施例10 TEOS中のPyrinex)

広く用いられている殺虫剤であるO,O-ジエチルO-3,5,6-トリクロロ-2-ピリジルチオリン酸エステル(Pyrimex、Machteshim-Agan)を、以下の工程により、シリカマトリックスのカプセルに入れた。

16.5gのPyrimexを、49.5gのTEOSに溶かした。工程は、上記と同様であった。得られた生産物を洗浄し、水中で再懸濁させるかまたは単離し、そして凍結乾燥して、微細シリカ粉末を得た。

その生産物の粒子サイズの分布は、1%のドデシル硫酸ナトリウム水溶液中の測定によると、1から15μm(1から15ミクロン)であった。

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 8/11 (2006.01) A 6 1 K 8/11
 A 6 1 Q 17/04 (2006.01) A 6 1 Q 17/04
- (72)発明者 マグダッシ、シュロモ
 イスラエル、9 6 6 2 6 エルサレム、ハナード 3 6
- (72)発明者 アヴニール、デイヴィッド
 イスラエル、9 6 9 0 8 エルサレム、ノヴォミースキー 2
- (72)発明者 セリ - レヴィ、アロン
 イスラエル、7 6 2 4 8 レホヴォート、パルディ 6 / 1 1
- (72)発明者 ラピドット、ノア
 イスラエル、9 0 8 0 5 ズィオン、メヴァッセレート、ハクラミム 4
- (72)発明者 ロットマン、クラウディオ
 イスラエル、9 7 8 3 0 エルサレム、ネティーヴ ハマザロット 4 1 / 5
- (72)発明者 ソレーク、ヨーラム
 イスラエル、5 6 2 8 2 ヤフード、コードシェイ ミツツトレイム 3 / 1 8
- (72)発明者 ガンズ、オリット
 イスラエル、4 4 8 1 4 エフレイム、エム . ピー . 、エルカナ

審査官 馳平 裕美

- (56)参考文献 特開平06 - 1 2 2 5 2 1 (J P , A)
 国際公開第98 / 0 3 1 3 3 3 (W O , A 1)
 特開平08 - 0 9 9 8 3 8 (J P , A)
 特開平09 - 1 8 8 8 3 1 (J P , A)
 特開平09 - 0 7 7 9 5 9 (J P , A)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
 B01J 13/02
 A61K 8/00~8/99
 A61Q 1/00~90/00
 JSTPlus(JDreamII)