



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105188906 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201380056314. 7

(22) 申请日 2013. 10. 25

(30) 优先权数据

12290369. 3 2012. 10. 25 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 24

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/072397 2013. 10. 25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/064252 EN 2014. 05. 01

(71) 申请人 奇华顿股份有限公司

地址 瑞士韦尔涅

申请人 皮埃尔与玛丽·居里大学

国家科学研究中心

(72) 发明人 S·博内 C·热弗鲁瓦

S·勒蒂瑞丽 P·皮尔林

C·沃特兰 C·蒙特 N·庞托蒂尔

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专
利商标事务所 11038

代理人 王贵杰

(51) Int. Cl.

B01J 13/22(2006. 01)

A23P 1/04(2006. 01)

A23L 1/22(2006. 01)

C11D 3/50(2006. 01)

权利要求书1页 说明书7页

(54) 发明名称

方法

(57) 摘要

包封活性成分的方法,其包括 (a) 将活性成分分散于具有小于 6 的 pH 的水性介质中;(b) 导致在这种分散的活性成分上形成聚合物壳,所述形成包括依次沉积一系列聚合物层,每层能够与前一层氢键合;形成包含活性成分的胶囊的水性淤浆;其特征在于前两层之一是聚羧酸且前二至四层一起显示大于 10mN/m 的界面压缩膨胀模量。该方法能够精确控制聚合物壳,从而使得囊壁在不缺失强度的情况下更薄。这种技术尤其是用于包封香料和香精。

1. 包封活性成分的方法,包括:
 - (a) 将活性成分分散于具有小于6的pH的水性介质中;
 - (b) 导致在这种分散的活性成分上形成聚合物壳,所述形成包括依次沉积一系列聚合物层,每层能够与前一层氢键合;
形成包含活性成分的胶囊的水性淤浆;
其特征在于前两层之一是聚羧酸且前二至四层一起显示大于10mN/m、优选大于20mN/m的界面压缩膨胀模量。
2. 权利要求1的方法,其中前两层包含聚合物的组合,所述聚合物选自聚(甲基丙烯酸)/聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(丙烯酸)/聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(醋酸乙烯酯)/乙烯-马来酸酐共聚物和聚(乙烯醇)/乙烯-马来酸酐共聚物。
3. 权利要求1的方法,其中该方法包括一系列单独成层的阶段,其中以过量涂布连续聚合物水溶液并且洗涤掉剩余的部分,然后涂布下一层。
4. 权利要求1的方法,其中所述聚合物壳是交联的。
5. 权利要求5的方法,其中所述聚合物包含氨基或羟基,且通过添加交联材料,优选胺、戊二醛、异氰酸酯、环氧化物或硅酸盐偶合剂进行交联。
6. 权利要求1的方法,其中所述聚合物壳上提供有硅酸盐的最末层。
7. 权利要求6的方法,其中通过水解 $(R)_nSi(OH)_{4-n}$ 并且向胶囊的水性淤浆中添加水解产物来提供硅酸盐层,其中R是C1-C3烷基且 $n=1-4$ 。
8. 权利要求1的方法,其中可以使另外的材料沉积在所述聚合物壳上。
9. 权利要求8的方法,其中所述另外的材料选自氨基塑料、聚脲、聚氨基甲酸酯、聚丙烯酸类和无机材料。
10. 包封的活性成分,包含完全被聚合物壳包围的活性成分的芯,所述壳包含至少两个聚合物层,每一聚合物层与相邻层氢键合,且前两层之一是聚羧酸,前二至四层一起显示大于10mN/m、优选大于20mN/m的界面压缩膨胀模量。
11. 权利要求10的包封的活性成分,其中所述聚合物壳具有5nm的最小厚度。
12. 权利要求10的包封的活性成分,其中所述聚合物壳具有5-100、特别是5-70、更具体地是5-50nm的厚度。
13. 商品组合物,包含商品组合物基质和权利要求10的包封的活性成分。

方法

[0001] 本公开涉及包封活性成分且特别是香料的方法。

[0002] 芯-壳微胶囊,即其中期望的活性成分的芯被聚合物壳完全包围的微胶囊是已知的且已使用了一定时间。用于包封的典型活性成分包括药物和医疗物质、香料和香精,包封用于其防腐和随后的释放。在香料领域中,应用的典型实例包括精细香料;消费品如洗衣用品,包括柔顺剂、液体洗涤剂 and 粉末洗涤剂;个人护理和护发用品,包括香波、调理剂、梳理膏、免洗型护发素、定型膏、皂、润肤霜;除臭剂和止汗剂;口腔护理用品,家庭用品如清洁组合物;而在香精领域中,包括所有类型的消费组合物(包括食品、饮料和药物组合物)。

[0003] 包封典型地通过在成壳材料溶液中乳化活性成分并且导致聚合物壳在乳化的活性颗粒或液滴周围形成来进行。已知各种壳材料且已经使用,例如明胶、氨基塑料(脲-和蜜胺-甲醛)树脂、聚脲、聚氨基甲酸酯和丙烯酸类。这些典型地涉及壳形成或其随后的固结中的化学反应,例如通过交联。

[0004] 目前已经发现,可替代选择的技术可以成功地用于提供包封的活性成分。因此,提供了包封活性成分的方法,其包括:

[0005] (a) 将活性成分分散于具有小于 6 的 pH 的水性介质中;

[0006] (b) 导致在这种分散的活性成分上形成聚合物壳,所述形成包括依次沉积一系列聚合物层,每层能够与前一层氢键合;

[0007] 形成包含活性成分的胶囊的水性淤浆;

[0008] 其特征在于前两层之一是聚羧酸且前二至四层一起显示大于 10mN/m 的界面压缩膨胀模量。

[0009] 还提供了包封的活性成分,其包含完全被聚合物壳包围的活性成分的芯,所述壳包含至少两个聚合物层,每一聚合物层与相邻层氢键合,且前两层之一是聚羧酸,前二至四层一起显示大于 10mN/m 的界面压缩膨胀模量。

[0010] 本文所用的技术称作层-层(LbL)包封。之前,其涉及将两种聚合电解质交替涂布于牺牲性模板芯(典型地是二氧化硅)上,以构成通过静电吸引和/或氢键合保留在一起的连续层。当得到期望的层时,芯被溶解,得到空心胶囊,然后可以向其中加载期望的活性成分。这种技术提供了空前的控制释放特性的可能性并且受到制药工业的巨大关注(例如,参见 Kozlovskaya 等人,Chem. Mater. 2006, 18, 328-336)。

[0011] 在这种具体的应用中,已经发现能够在无需任何种类的模板的情况下制成包含活性成分的 LbL 胶囊。为了达到这一目的,前二至四层必需依从于特定的物理参数。这进一步在下文中讨论。

[0012] 该方法提供了大量优点:

[0013] 1. 它不使用任何可能遗留残留物的化学反应。残留物可能是一些潜在应用中的问题,例如化妆品和个人护理用品。此外,所用的聚合物可以选自稳定且不解聚成不期望的种类的聚合物。

[0014] 2. 它能够精确地控制胶囊壳的特性和由此的其稳定性和脆性,从而能够确保在正确的时间破裂。

[0015] 3. 它能够制成具有明显薄于通过其它技术制成的那些胶囊壳的壳的胶囊。典型的通过常规方法制成的胶囊壳具有 100-150nm 的厚度。可以制成低至 5nm 的厚度的稳定壳。典型的尺寸范围在 5-100, 特别是 5-70, 更具体地为 5-50nm。

[0016] 4. 在香料包封的具体情况中, 它能够制备具有对香气影响最小的胶囊。众所周知一些香料、特别是醛类倾向于与一些包封材料反应。这可能导致由香料制造者生产的香料无法实现其完全的快乐性能。

[0017] 在壳的最初两层中, 一层必须是聚羧酸。所谓“聚羧酸”是指任意的聚合材料, 其具有多个侧链羧酸基团(该术语包括在工艺条件下变成酸的酸酐)。

[0018] 两层通过氢键合结合。满足氢键合现象和标准、使得一种材料与另一种氢键合是本领域众所周知的。在这种具体情况中, 还必须如下文所述固定另一种参数。典型的组合包括聚(甲基丙烯酸)/聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(丙烯酸)/聚(乙烯基吡咯烷酮)、聚(醋酸乙烯酯)/乙烯-马来酸酐共聚物和聚(乙烯醇)/乙烯-马来酸酐共聚物。

[0019] 一旦最初的两层涂布, 则随后的层无需选自与这些最初的两层相同的材料。唯一的需求在于每层与前一层氢键合。这能够在将壳性质控制在期望的特性方面具有相当的通用性。

[0020] 所述壳必须使得前二至四层显示大于 10mN/m、优选大于 15mN/m、更优选大于 20mN/m 的界面压缩膨胀模量。对于任意指定聚合物选择实现这一目的通过常规的非本发明的实验进行。

[0021] 通过下列等式得到界面压缩膨胀模量 E

$$[0022] \quad E = A_0 \frac{d\gamma}{dA} = \frac{d\gamma}{d \ln A}$$

[0023] 其中 A_0 是液滴的最初面积, A 是液滴的面积且 γ 是界面张力。

[0024] 用于测定界面压缩膨胀模量的设备是本领域众所周知的。适合的设备的典型实例是 Cao 等人在 Journal of Colloid and Interface Science(2004)270:295-298 中所描述的类型: 上升/悬滴张力计(rising/pendant drop tensiometer)。

[0025] 适合的测量设备和方法的实例进一步描述在下文的实施例中。

[0026] 制备胶囊的方法由将连续的聚合物溶液涂布于分散在水溶液中的活性成分上组成。在每个成层阶段, 使用过量的聚合物, 且在涂布下一层前洗涤掉剩余的部分。这具有如下优点: 无需使用特定比例的聚合物, 因此, 无需观察精确组成限定。

[0027] 该方法的另一个优点在于通过聚合物结合产生的高界面模量允许使用各种方法形成微胶囊, 例如乳化、微流体化或造粒。

[0028] 该方法简洁而稳定, 能够得到具有迄今为止无法得到的薄度的非交联壁的含有活性成分的胶囊。蜜胺-甲醛胶囊的典型壁厚度为 150nm; 本文的厚度可以低至 5nm。此外, 该方法能够精确控制胶囊特征, 在孔隙率、稳定性(耐受严格的制造、混合、转运和贮存)和脆性(使得胶囊在适合的时间破裂并且释放其活性成分)之间得到最佳折中。此外, 如果涂布于皮肤上, 则这些薄壁的非交联的微胶囊既不会遗留任何毒性残留物也不会遗留任何敏感性残留物。

[0029] 可以任选地交联或固定聚合物壳。这可以通过任意便利的方式实现。例如, 具有氨基或羟基的聚合物可以通过添加如胺类、戊二醛、异氰酸酯类、环氧化物类或带有这样

的反应官能团的硅酸盐偶合剂被交联。或者,可以提供硅酸盐的最末层。这通过水解 $(R)_nSi(OH)_{4-n}$ 并且向 LbL 胶囊淤浆中添加水解产物来提供,其中 R 是 C1-C3 烷基且 $n = 1-4$ 。

[0030] 聚合物壳可以任选地用作进一步化学作用的基础,以便通过使这样的材料沉积在壳上得到氨基塑料、聚脲、聚氨基甲酸酯、聚丙烯酸类或无机微胶囊。

[0031] 如上所述制备的胶囊可以用于许多不同的应用。商品组合物(即为特定消费者或工业化最终用途销售的组合物)的典型实例包括:

[0032] (i) 在香料工业中,精细香料;消费品如洗衣用品,包括柔顺剂、液体洗涤剂 and 粉末洗涤剂;个人护理和护发用品,包括香波、调理剂、梳理膏、免洗型护发素、定型膏、皂、润肤霜;除臭剂和止汗剂;口腔护理用品如牙膏和漱口水;家庭用品如清洁组合物;药物产品;

[0033] (ii) 在香精工业中,所有类型的消费组合物,例如罐装和速溶汤粉、预包装膳食、冷冻食品、速冻甜食、烘烤食品、饮料、乳制品;

[0034] (iii) 在药物领域中,所用形式的药物和医疗物质。

[0035] 自然可能包括超过一种的活性成分。

[0036] 因此,还提供了商品组合物,其包含商品组合物基质和包封的活性成分,即如上所述制备的胶囊中包含的活性成分。所谓“商品组合物基质”是指所有本领域公认的常用于特定组合物的成分。它们的性质和比例根据组合物的性质的不同而改变,但所有这样的制品均属于本领域技术人员的范围。

[0037] 所添加的胶囊的量完全取决于最终用途和组合物的性质。由于给出了各种这样的最终用途和组成,所以所涉及的可能的比例同样很宽,但适合的比例始终可以提供非本发明的常规实验确定。

[0038] 参照下列描述具体实施方案的非限制性实施例进一步描述本公开。

[0039] 实施例 1:

[0040] 测量界面压缩膨胀模量的方法。

[0041] 使用 Cao 等人在 *Journal of Colloid and Interface Science*(2004)270: 295-298 中所述类型的上升/悬滴张力计测定界面压缩膨胀模量。

[0042] 1. 制备 1wt% 的聚合物水溶液

[0043] a. 将聚合物以 2wt% 溶于 Milli-Q 水。使用具有 18.2M Ω 电阻的微孔 (Milli-Q 系统) 过滤的水;

[0044] b. 将该溶液搅拌至少 12h;

[0045] c. 使用 1M NaOH 或 1M HCl 将聚合物溶液的 pH 调节至 3;

[0046] d. 加入水至得到 1wt% 聚合物溶液。

[0047] 2. 制备冲洗溶液:用 1M HCl 将微孔水调节至 pH 3。

[0048] 3. 油/水界面上的层构建

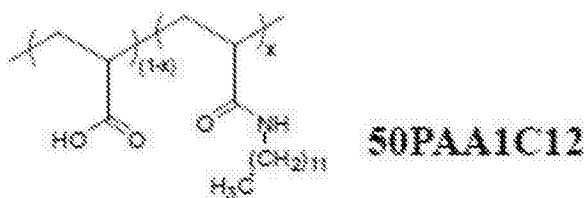
[0049] a. 将 5mL 第一种聚合物(聚合物 A)的溶液导入到池中;

[0050] b. 在池中的针头端形成一滴香料(液滴体积取决于系统);

[0051] c. 1h-12h 的等待时间能够使得聚合物吸附在油-水界面上;

[0052] d. 用冲洗溶液冲洗池中的水相,以除去过量的聚合物。用本体相交换进行冲洗。以 10mL/min 的流速进行 15min;

- [0053] e. 15min 等待；
- [0054] f. 然后用第二种聚合物溶液（聚合物 B）冲洗池中的水相。用本体相交换进行冲洗。以 10mL/min 流速进行 5min；
- [0055] g. 25min-1h 的等待时间能够使得第二种聚合物吸附在油 - 水界面上；
- [0056] h. 重复该方法，直到在油 - 水界面上得到期望的层数。
- [0057] 4. 界面压缩膨胀模量的测量
- [0058] a. 一旦各层被吸附，则进行测量；
- [0059] b. 对于 0.1-10% 的区域形变要求 0.1Hz 频率进行区域振动；
- [0060] c. 根据上述给出的等式计算界面压缩膨胀模量值。
- [0061] 实施例 2
- [0062] 包含香料的胶囊的制备
- [0063] 其中使用的聚合物是聚（甲基丙烯酸）和聚（乙烯基吡咯烷酮）。当通过上述概括的方法测定时，2 层显示 150mN/m 的界面压缩膨胀模量。
- [0064] 将 5mL 1% (wt) 的 PMAA 水溶液调节至 pH 3。向该溶液中加入 5mL 的专利香料。将两种溶液保持接触 24 小时，然后使用 Ultra-turrax™ 搅拌机以 24000rpm 乳化 2 分钟。将该乳液加入到分液漏斗中，用 pH 3 的水 (10^{-3} M HCl) 洗涤，得到 10% 香料溶液。
- [0065] 缓慢地混合该溶液，然后允许其沉降 24 小时。
- [0066] 取出下部的水相，洗涤 4 次，以萃取过量的聚合物。将这种洗涤相在适度搅拌下加入到 pH3 的 1(wt)% 的 PVP 水溶液中。允许该相沉降 24h，然后如上述步骤中所述用 pH 3 的水洗涤。重复沉降、取出下层和洗涤步骤。
- [0067] 用 PMAA 溶液重复上述步骤，然后再用 PVP 溶液重复该步骤。这种交替持续至已经沉积 5 层。在 2 层后，在显微镜下可以观察到微胶囊，它们具有足够的强度保持其完整性。
- [0068] 最终包含香料的胶囊具有 31 μ m 的直径和 14nm 的壁厚。
- [0069] 实施例 3
- [0070] 包含香料的胶囊的制备
- [0071] 本实施例中使用的聚合物是 50PAA1C12 和聚（乙烯基吡咯烷酮）。50PAA1C12 是带有一些疏水性成分的聚丙烯酸；主链为约 50000g/mol。接枝部分具有 12 个碳，并且其以 1(mol)% (100 个单元 1 个疏水性部分) 接枝。
- [0072]



- [0073] 当作为 4 层沉积时，界面压缩膨胀模量为 40mN/m。
- [0074] 将 5mL 1% (wt) 的 50PAA1C12 水溶液调节至 pH 3。向该溶液中加入 5mL 的专利香料。将两种溶液保持接触 24 小时，然后使用 Ultra-turrax™ 搅拌机以 24000rpm 乳化 2 分钟。将该乳液加入到分液漏斗中，用 pH 3 的水 (10^{-3} M HCl) 洗涤，得到 10% 香料溶液。
- [0075] 缓慢地混合该溶液，然后允许其沉降 24 小时。
- [0076] 取出下部的水相，洗涤 4 次，以萃取过量的聚合物。将这种洗涤相在适度搅拌下加

入到 pH3 的 1(wt) % 的 PVP 水溶液中。允许该相沉降 24h, 然后如上述步骤中所述用 pH 3 的水洗涤。重复沉降、取出下层和洗涤步骤。

[0077] 用 PAA 溶液重复上述步骤, 然后再用 PVP 溶液重复该步骤。这种交替持续至得到期望的层数, 在这种情况下, 至得到 5 层。在 2 层后, 在显微镜下可以观察到微胶囊并且操作。

[0078] 最终包含香料的胶囊具有 31 μm 的直径和 18nm 的壁厚。

[0079] 实施例 4

[0080] 微胶囊的测试

[0081] 使实施例 2 中所述类型的、但具有 10 层的 PMAA/PVP 微胶囊沉积在吸墨纸上。向另一张吸墨纸上添加在胶囊中的这种类型的专利香料, 使得所添加的香料的量是相同的。

[0082] 将吸墨纸在 25°C 和正常大气压下保持静置 24 小时, 由 8 位受过香料训练的小组成员团队评价它们。

[0083] 小组成员发现, 两种情况中的气味均弱且强度相同。然而, 摩擦带有所述胶囊的吸墨纸在香味方面产生了显著的增强。

[0084] 实施例 5:

[0085] 包含实施例 2 中所述类型的 10- 层 PMAA/PVP 微胶囊的润肤霜的制备。

[0086] 通过混合表中所列的成分制备润肤霜制品。

[0087]

成分	量 [%]w/w
凡士林油	5
鲸蜡醇	0.5
辛酸鲸蜡硬脂醇酯 (Cetearyl Octanoate)	1
硬脂酸	0.5

[0088]

棕榈酸异丙酯	3
肉豆蔻酸异丙酯	2
硬脂醇聚醚 2 (表面活性剂)	2.9
硬脂醇聚醚 21 (表面活性剂)	2.1
对羟基苯甲酸甲酯 (防腐剂)	0.2
对羟基苯甲酸丙酯 (防腐剂)	0.1
卡波姆 980 (增稠剂)	0.2

氢氧化钠 (10%)	至 pH = 5.7
去离子水	82.5

[0089] 通过将相对于润肤霜总重 2% 重量的微胶囊混合到表中所示的润肤霜制品中来制备润肤霜。向相同的润肤霜中添加在胶囊中的这种类型的专利香料,使得所添加的香料的量是相同的。

[0090] 将润肤霜涂布于人体前臂上的皮肤上,使用微量移液管涂布 0.5g 的量,在 10 秒过程中通过在整个表面摩擦手指适度地按摩前臂。

[0091] 在 4 小时后,由 8 位受过训练的小组成员组成的专家组以双盲为基础评价香味强度。小组成员发现,两种情况中的气味均弱且具有相同的强度。然而,摩擦带有所述胶囊的前臂在香味方面产生了显著的增强。

[0092] 实施例 6:

[0093] 包含实施例 2 的 10-层 PMAA/PVP 微胶囊的香味飘逸的冰淇淋的制备。

[0094] 通过将包含樱桃香精的微胶囊混入到 pH 5 的包含香草香精的冰淇淋制品中来制备冰淇淋。

[0095] 最初的味道感觉是香草香味,随后胶囊在口腔中在 pH 7 下溶解后快速地变成樱桃香味。

[0096] 实施例 7:

[0097] 包含实施例 2 的 10-层 PMAA/PVP 微胶囊的免洗型护发膏制品的制备

[0098] 通过混合表中所示的成分制备免洗型护发膏制品。

[0099]

成分	量 [%]w/w
聚二甲基硅氧烷 ¹	42
环甲基硅酮 ²	30
环戊硅氧烷和聚二甲基硅氧烷醇 ³	25
苯基聚三甲基硅氧烷 ⁴	2
Quaternium™ 80	1

[0100] 1DC 200 流体 (获自 Univar)

[0101] 2DC 345 流体 (获自 Univar)

[0102] 3ABIL™ OSW 5 (获自 Goldschmidt)

[0103] 4DC 556 流体 (获自 Univar)

[0104] 通过将相对于护发膏总重 2% 重量的微胶囊混入上述制备的制品来制备免洗型制品。向另一沐浴露样品中添加在胶囊中的这种类型的专利香料,使得所添加的香料的量是相同的。

[0105] 将两种制品涂布于头发样本上,使用微量移液管涂布 0.5g 的量,用手指在整个表

面上按摩头发 10 秒。

[0106] 在 4 小时后,由 8 位受过训练的小组成员组成的专家组以双盲为基础评价香味强度。小组成员发现,两种情况中的气味均弱且具有相同的强度。然而,摩擦带有所述胶囊的头发样本在香味方面产生了显著的增强。

[0107] 实施例 8

[0108] 包含实施例 2 的 10- 层 PMAA/PVP 微胶囊的边块的制备

[0109] 通过混合下列成分制备马桶边块 (rim block) 凝胶制品。

[0110]

成分	量 [%]w/w
Natrosol™ 250MR	1
1, 2- 丙二醇	4
Emulgin™ HF 70	16.7
Kathon™ CG	0.05
香料 1	3.5
水	74.75

[0111] 通过将包含相对于边块总重 2% 重量的香料 2 (不同于上述制品中的香料 1) 的微胶囊混入上述制备的边块制品来制备边块凝胶。向另一具有相同配方 (也包含香料 1) 的边块中添加在胶囊中的这种类型的专利香料专利香料 2 (不同于游离的香料),使得所添加的香料的量是相同的。

[0112] 将边块凝胶施用于单独的卫生间。

[0113] 在放置边块接触水 (pH 7) 前后,由 8 位受过训练的小组成员组成的专家组以双盲为基础评价香味。

[0114] 在不使用胶囊的边块情况中,小组成员发现,放置边块接触水前后,在没有微胶囊的情况下香味是相同的。

[0115] 在使用微胶囊的边块的情况中,因卫生间水 (pH7) 造成的 pH 增加导致胶囊破裂,香味在放置边块接触水前后明显不同。