

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-529392

(P2011-529392A)

(43) 公表日 平成23年12月8日(2011.12.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>B 0 1 J 13/04 (2006.01)</b>	B 0 1 J 13/02 A	2 B 1 2 1
<b>A 6 1 K 9/50 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/50	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 47/02 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/02	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 P 31/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/10	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 P 31/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 31/04	4 G 0 0 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2011-520654 (P2011-520654)	(71) 出願人	511026050
(86) (22) 出願日	平成21年8月2日 (2009.8.2)		ゾルーゲル テクノロジー リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成23年3月25日 (2011.3.25)		SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD.
(86) 国際出願番号	PCT/IL2009/000751		イスラエル国 74036 ネス ジオナ
(87) 国際公開番号	W02010/013250		ワイツマン サイエンス パーク ゴル
(87) 国際公開日	平成22年2月4日 (2010.2.4)		ダ メア ストリート 7
(31) 優先権主張番号	61/085,255	(74) 代理人	100147485
(32) 優先日	平成20年7月31日 (2008.7.31)		弁理士 杉村 憲司
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100119530
			弁理士 富田 和幸
		(74) 代理人	100165951
			弁理士 吉田 憲悟

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分および金属酸化物シェルを含むマイクロカプセル、その製造方法およびその使用

## (57) 【要約】

本発明は、金属酸化物シェルによりカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルを製造する方法、それとともに得られるマイクロカプセルおよびその使用を提供する。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

金属酸化物シェルによりカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルを製造するに当たり、

(a) コア物質を含む油相の水相中での乳化によって水中油型エマルションを調製し、ここで油相および水相の一方または両方がゾル - ゲル前駆体を含むステップと；

(b) 金属酸化物ナノ粒子を前記水相に前記ステップ (a) の前、中、後のいずれかで含めるステップと；

(c) マイクロカプセルを得るための条件を適用するステップとを備えるマイクロカプセルの製造方法。

10

**【請求項 2】**

前記コア物質が薬学的、美容的または農薬の活性成分を含む請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記コア物質が皮膚科学的な活性薬剤を含む請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記皮膚科学的な活性薬剤が抗真菌薬、抗菌薬、抗炎症性薬、鎮痒薬、乾癬治療薬、抗にきび薬、抗酒さ薬および上記のいずれかの組合せから選択される請求項 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記抗にきび薬が過酸化ベンゾイル、レチノイドおよびその混合物から選択される請求項 4 に記載の方法。

20

**【請求項 6】**

前記農薬の活性成分が農薬である請求項 2 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記金属酸化物がシリカ、チタニア、ジルコニア、ZnO およびその混合物から選択される請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記金属酸化物ナノ粒子が 1 ~ 100 ナノメートルの範囲内の粒子直径 (d<sub>50</sub>) を有する請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記コア物質に対する前記金属酸化物ナノ粒子の重量比が 1 : 99 から 3 : 2 の範囲内にある請求項 1 に記載の方法。

30

**【請求項 10】**

前記ゾル - ゲル前駆体から生成した金属酸化物と前記金属酸化物ナノ粒子とのモル比が 1 : 99 から 1 : 1 の範囲内にある請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

金属酸化物の塩を前記水相に前記ステップ (a) の前、中、後のいずれかで加えることを更に含む請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記金属酸化物の塩がケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、チタン酸ナトリウム、チタン酸カリウム、ジルコン酸ナトリウム、ジルコン酸カリウムおよびその混合物から選択される請求項 1 に記載の方法。

40

**【請求項 13】**

高分子剤、二価または三価の金属塩、多価電解質およびその混合物から選択した結合または架橋添加剤を前記水相に前記ステップ (a) の前、中、後のいずれかで加えるステップを更に含む請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 14】**

前記高分子剤がアルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびその混合物から選択される請求項 13 に記載の方法。

50

## 【請求項 15】

前記二価または三価の金属塩が硫酸アルミニウム、アルミン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、塩化カルシウムおよびその混合物から選択される請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記多価電解質がポリクオタニウム - 7、ポリクオタニウム - 1、ポリクオタニウム - 10、キトサン、ポリリジンおよびその混合物からなる群から選択される請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 17】

前記油相がゾル - ゲル前駆体を含む請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 18】

10

前記ゾル - ゲル前駆体が金属アルコキシドモノマー、半金属アルコキシドモノマー、金属エステルモノマー、半金属エステルモノマー、化学式  $M(R)_n(P)_m$  (ここで M は金属または半金属元素、R は加水分解性置換基、n は 2 から 6 の整数、P は非重合性置換基、および m は 0 から 6 の整数) のモノマー、上記いずれかの部分的に加水分解されたポリマーおよび部分的に濃縮されたポリマー、および上記いずれかの混合物から選択される請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 19】

前記金属または半金属元素が Si, Ti, Zr, Al および Zn から選択される請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 20】

20

前記ゾル - ゲル前駆体がシリコンアルコキシドモノマー、シリコンエステルモノマー、化学式  $Si(R)_n(P)_m$ , (ここで R は加水分解性置換基、n は 2 から 4 の整数、P は非重合性置換基、および m は 0 から 4 の整数) のモノマー、上記いずれかの部分的に加水分解されたポリマーおよび部分的に濃縮されたポリマー、および上記いずれかの混合物から選択される請求項 18 に記載の方法。

## 【請求項 21】

前記シリコンアルコキシドモノマーがテトラメトキシシラン、テトラエトキシシランおよびその混合物から選択される請求項 20 に記載の方法。

## 【請求項 22】

前記化学式  $Si(R)_n(P)_n$  のモノマーがメチルトリメトキシシラン、ジメチルジメトキシシランおよびその混合物から選択される請求項 21 に記載の方法。

30

## 【請求項 23】

前記水相の pH が 2 ~ 9 の範囲内にある請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 24】

前記水相の pH が 2 ~ 7 の範囲内にある請求項 23 に記載の方法。

## 【請求項 25】

前記条件が遠心分離、濾過、蒸発、水性媒質への再懸濁および透析による分離の少なくとも一つから選択した処置によりマイクロカプセルを単離するステップを含む前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 26】

40

前記条件が 2 ~ 9 の範囲内の pH を含む前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 27】

前記条件が攪拌を含む前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 28】

前記条件が、得られたマイクロカプセルを浮遊状態で乾燥することを備える前記請求項のいずれか一項に記載の方法。

## 【請求項 29】

前記得られた生成物が前記マイクロカプセルの懸濁液である請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 30】

前記得られた生成物が前記マイクロカプセルの粉末である請求項 1 に記載の方法。

50

## 【請求項 3 1】

前記請求項のいずれか一項に記載の方法により得られるマイクロカプセル。

## 【請求項 3 2】

金属酸化物シェルによってカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルであって、前記コア物質が ( i ) 液体または ( i i ) 液体中の分散体であり；前記金属酸化物シェルの厚さが 0 . 1 ~ 1 0 ミクロンの範囲にあり；前記シェルが ( a ) 金属酸化物ナノ粒子および ( b ) 加水分解され、そして重合されたゾル - ゲル前駆体から得られるマイクロカプセル。

## 【請求項 3 3】

前記コア物質が薬学的、美容的または農薬の活性成分を含む請求項 3 1 または 3 2 に記載のマイクロカプセル。

10

## 【請求項 3 4】

前記コア物質が皮膚科学的な活性薬剤を含む請求項 3 1 または 3 2 に記載のマイクロカプセル。

## 【請求項 3 5】

前記皮膚科学的な活性薬剤が抗真菌薬、抗菌薬、抗炎症性薬、鎮痒薬、乾癬治療薬、抗にきび薬、抗酒さ薬および上記のいずれかの組合せから選択される請求項 3 4 に記載のマイクロカプセル。

## 【請求項 3 6】

前記抗にきび薬が過酸化ベンゾイル、レチノイドおよびその混合物から選択される請求項 3 5 に記載のマイクロカプセル。

20

## 【請求項 3 7】

請求項 3 1 または 3 2 に記載のマイクロカプセル、担体とを含む組成物。

## 【請求項 3 8】

請求項 3 7 に記載の組成物を表面に局所的に投与することを備え、ここでコア物質が局所的に作用する活性薬剤を含む被検体の表面疾患を治療する方法。

## 【請求項 3 9】

前記表面が皮膚または粘膜である請求項 3 8 に記載の方法。

## 【請求項 4 0】

前記表面疾患がにきび、感染、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびその組合せから選択される皮膚疾病または障害である請求項 3 8 に記載の方法。

30

## 【請求項 4 1】

前記コア物質が、にきび、感染、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびその組合せから選択される疾患または障害の治療用の局所的に作用する活性薬剤を含む請求項 3 1 または 3 2 に記載のマイクロカプセルを含む組成物。

## 【請求項 4 2】

前記コア物質が、皮膚または粘膜への局所投与のための薬剤調製用の局所的に作用する活性薬剤を含む請求項 3 1 または 3 2 に記載のマイクロカプセルの使用。

## 【請求項 4 3】

前記局所投与がにきび、感染、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびその組合せから選択される疾患または障害の治療用である請求項 4 2 に記載の使用。

40

## 【請求項 4 4】

前記コア物質が農薬を含む請求項 3 1 または 3 2 に記載のマイクロカプセルを含む害虫駆除用の組成物。

## 【請求項 4 5】

農作物保護または非農作物の害虫駆除用である請求項 4 4 に記載の組成物。

## 【請求項 4 6】

前記農薬が除草剤、殺虫剤、殺菌剤およびその混合物から選択される請求項 4 4 に記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

50

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、一般にマイクロカプセルを製造する方法、該マイクロカプセルを含む組成物およびその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

(関連技術の記載)

以下の公報は、本発明の技術分野の最先端技術の記載に関連すると考えられる。

米国特許第5500223号明細書、米国特許第6303149号明細書、米国特許第6238650号明細書、米国特許第6468509号明細書、米国特許第6436375号明細書、米国特許第6337089号明細書、米国特許出願公開第2005/037087号明細書、米国特許出願公開第2002/064541号明細書、米国特許第6251313号明細書、米国特許第4931362号明細書、米国特許第6855335号明細書、国際公開第00/09652号パンフレット、国際公開第00/72806号パンフレット、国際公開第01/80823号パンフレット、国際公開第03/03497号パンフレット、国際公開第03/039510号パンフレット、国際公開第00/71084号パンフレット、国際公開第05/009604号パンフレット、国際公開第04/81222号パンフレット、国際公開第03/066209号パンフレット、英国特許第2416524号明細書、欧州特許第0934773号明細書、欧州特許第0941761号明細書、S.A.F. Bon et al., Pickering Stabilization as a Tool in the Fabrication of Complex Nanopatterned Silica Microcapsules, Langmuir, 23:9527-9530, 2007, C.A. Prestidge et al. Nanoparticle encapsulation of emulsion droplets, International Journal of Pharmaceutics 324:92-100, 2006.

## 【発明の概要】

## 【0003】

(発明の概略)

本発明は、金属酸化物シェルによりカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルを製造する方法に関し、該方法は、

(a) 水相中でコア物質を含む油相の乳化によって水中油型エマルジョンを調製し、ここで油相および水相の一方または両方がゾル-ゲル前駆体を含むステップと；

(b) 前記水相に金属酸化物ナノ粒子を前記ステップ(a)の前、中、後のいずれかで含めるステップと；

(c) マイクロカプセルを得るための条件を適用するステップとを備える。

## 【0004】

本発明は更に、本発明で記載する方法により得ることができるマイクロカプセルに関する。

## 【0005】

本発明は加えて、金属酸化物シェルによりカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルに関し、ここで前記コア物質が(i)液体または(ii)液体中の分散体であり；前記シェルの厚みが0.1~10ミクロンの範囲にあり；また、前記シェルを(a)金属酸化物ナノ粒子、および(b)加水分解され、そして重合されたゾル-ゲル前駆体から得る。

## 【0006】

更に本発明は、本発明で記載するマイクロカプセルおよび担体を含む組成物に関する。

## 【0007】

本発明は加えて、被験者の表面疾患を治療する方法であって、該表面に本発明で記載する組成物を局所的に投与することを備え、ここでコア物質が局所的に作用する活性薬剤を含む。

## 【0008】

本発明は更に、本発明で記載するマイクロカプセルを含む組成物に関するもので、ここ

10

20

30

40

50

でコア物質がにきび、感染症、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびそれらの組合せから選択された疾患または障害の治療用の局所的に作用する活性薬剤を含む。

【0009】

更に本発明は、本発明で記載するマイクロカプセルの使用に関し、ここでコア物質が、皮膚または粘膜への局所投与向けの薬剤調製用の局所的に作用する活性薬剤を含む。

【0010】

加えて本発明は、本発明で記載するマイクロカプセルを含む害虫駆除用の組成物に関し、ここで前記コア物質が農薬を含む。

【0011】

(発明の詳細な説明)

10

本発明は、金属酸化物ナノ粒子をゾル-ゲル前駆体と組み合わせて用いて、非水溶性液体コアに対する厚くて濃密なコーティングまたは非水溶性液体コア中の分散体を得る方法を発見したことに基づく。

【0012】

従って、本発明の一つの態様では、金属酸化物シェルによりカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルを製造する方法に関し、該方法は：

(a) 水相中でコア物質を含む油相の乳化によって水中油型エマルジョンを調製し、ここで油相および水相の一方または両方がゾル-ゲル前駆体を含むステップと；

(b) 前記水相に金属酸化物ナノ粒子を前記ステップ(a)の前、中、後のいずれかで含めるステップと；

20

(c) マイクロカプセルを得るための条件を適用するステップとを備える。

【0013】

本発明で用いる「コア物質」という用語は、マイクロカプセルの金属酸化物シェルにより囲まれた活性成分を含むマイクロカプセルの内部を指す。この用語は、コア中に存在するあらゆる物質、すなわち活性成分および液体担体のような賦形剤の両方を指す。

【0014】

非水溶性液体または非水溶性液体中の分散体とし得るコア物質は、活性成分(例えば、農薬、皮膚科学的に活性な成分)を含む。コア物質は、非水溶性液体の活性成分により構成されてもよく；別の活性成分であるかまたは担体媒質として機能する第二の非水溶性液体に溶解および/または分散した第一の非水溶性液体の活性成分を含んでもよく；別の活性成分であるかまたは担体媒質として機能する非水溶性液体に溶解および/または分散した固体活性成分を含んでもよい。活性成分は、単一種類の活性成分とするか、または二種以上の活性成分の組合せとしてもよい。

30

【0015】

「非水溶性液体」または「非水溶性液体中の分散体」という用語は、室温(20~25)で1%w/w未満の液体(そこに含まれ、溶解されかつ/または分散された成分を含む)の水への溶解度を指す。一つの実施形態では、液体(そこに含まれ、溶解されかつ/または分散された成分を含む)の水への溶解度が、室温(20~25)で約0.5%w/wである。別の実施形態では、液体(そこに含まれ、溶解されかつ/または分散された成分を含む)の水への溶解度が、室温(20~25)で1%w/w未満である。一つの実施形態では、液体(そこに含まれ、溶解されかつ/または分散された成分を含む)の水への溶解度が、室温(20~25)で約0.15%w/wである。

40

【0016】

従って、コア物質中に含まれる構成成分は、固体または液体成分であり、室温(20~25)で約1%w/w未満の溶解度を有する。一つの実施形態では、コア物質中に含まれる構成成分が、固体または液体成分であり、室温(20~25)で約0.5%w/w未満の溶解度を有する。別の実施形態では、コア物質中に含まれる構成成分が、固体または液体成分であり、室温(20~25)で約0.15%w/w未満の溶解度を有する。

【0017】

非水溶性液体は、次の非制限のリスト、すなわちスクアラン油、ポリジメチルシロキサ

50

ン、鉱油、ヒマシ油、アロマティック 200 およびその混合物から選択することができる。

【0018】

本発明において、「ゾル-ゲル前駆体」という用語は、現場重合（無機ゾルゲル重合）によりガラスまたはセラミック材料を得ることができるあらゆる金属または半金属の有機金属モノマーまたはそのプレポリマー（一緒に重合された数種のモノマーを意味する）を指す。一つの実施形態では、ゾル-ゲル前駆体が金属または半金属の有機金属モノマー、例えば金属または半金属アルコキシドモノマーである。

【0019】

本発明において、「活性成分」という用語は、医薬、化粧品、農業で用いることができ、最終製品（化粧品、農薬、薬等）に少なくとも一つの所望の特性を与えるあらゆる分子または物質を指す。

【0020】

ここで用いる「金属酸化物ナノ粒子」は、実質的に金属酸化物のみからなるか、または完全に金属酸化物からなる実質的に純粋な金属酸化物ナノ粒子を指す。一つの実施形態では、金属酸化物ナノ粒子は有機材料、特にポリスチレンを含まない。

【0021】

本発明の一つの実施形態によれば、前記コア物質が薬学的、美容的、または農薬の活性成分を含む。

【0022】

加えて、本発明の他の実施形態によれば、前記コア物質が皮膚科学的に活性な薬剤を含む。

【0023】

更に本発明の他の実施形態によれば、皮膚科学的に活性な薬剤が抗真菌薬、抗菌薬、抗炎症性薬、鎮痒薬、乾癬治療薬、抗にきび薬、抗酒さ薬および上記のいずれかの組合せから選択される。

【0024】

一つの実施形態では、抗にきび薬を過酸化ベンゾイル、レチノイドおよびその混合物から選択する。

【0025】

レチノイドは、例えばトレチノイン（全トランスレチノイン酸）、タザロテン、イソトレチノイン、アダパレンまたはその混合物であってもよい。

【0026】

本発明の別の実施形態によれば、前記農薬の活性成分が農薬である。

【0027】

本発明の実施に際して用い得る農薬は、常温で固体または液体であり得る広範囲の除草剤、抗線虫薬、殺虫剤、ダニ駆除剤、殺菌剤、植物成長促進または制御薬品、および他の農作物取扱製品を含む。当業者は、Ashgate Handbook of Pesticides and Agricultural Chemicals, G.W.A. Milne (ed.), Wiley Publishers (2000) のような文献を参照することにより適当な農薬のリストを見つけることができる。二種類以上の農薬の組合せを用いてもよい。

【0028】

農薬を除草剤、殺虫剤、殺菌剤およびその混合物から選択することができる。

【0029】

除草剤の非制限例は、トリアジン、ジニトロアニリン、フェノキシエステル、ベンズアミド、クロロアセトアミド、イソオキサゾリジノン、ピリジンカルボキサミド、キノリンカルボキシレート、チオカルバメート、トリアゾリノン、トリアゾロピリミジン、トリケトン類、尿素およびその混合物である。

【0030】

殺虫剤の非制限例は、メクチン、ベンゾイル尿素、カルバメート、ジアシルヒドラジン

10

20

30

40

50

、イソキサゾール、ネオニコチノイド、有機リン酸塩、オキサジアジン、フェニルピラゾール、ピレスロイド、セミカルバゾン、ストロビルリン、テトロン酸、およびその混合物である。

【 0 0 3 1 】

殺菌剤の非制限例は、ベンゾイミダゾール、カルボキサミド、アゾール、マンデルアミド、モルホリン、フェニルアミドおよびその混合物である。

【 0 0 3 2 】

農薬の活性成分はまた、フェロモン、共力剤、植物成長調節剤であってもよい。

【 0 0 3 3 】

農薬の活性成分の非制限例は以下の通りである：

2 , 4 - D - 2 - エチルヘキシル、アバメクチン、アセトクロール、アクロニフェン、アラクロール、アルドリン、 - シベルメトリン、アメトリン、アトラジン、アザジラクチン、アジンホスエチル、アジンホスメチル、アゾキシストロビン、ベナラキシル、ベナラキシル - M、ベンジオカルブ、ベンフルラリン、ベノミル、ベントazon、 - シフルトリン、 - シベルメトリン、ピフェントリン、ピナバクリル、バイオレスメトリン、ボスカリド、プロモホス、プロモホスエチル、プロモキシニル、ブタクロール、ブチレート、カズサホス、カブタホル、キャブタン、カルバリル、カルベンダジム、カルボフラン、カルボスルファン、カルボキシニル、カルフェントラゾンエチル、クロルフェンビンホス、クロルフルアズロン、クロロタロニル、クロルホキシム、クロルピリホス、クロマフェノジド、クロジナホッププロパルギル、クロマゾン、クロキントセツトメキシル、クロランスラムメチル、クロチアニジン、シアナジン、シアゾファミド、シフルトリン、シハロホップブチル、シハロトリン、シベルメトリン、シプロコナゾール、デルタメトリン、ジアジノン、ジクロホップメチル、ジクロホップ - P - メチル、ジメトモルフ、ジメチルビンホス、ジモキシストロビン、ジスルホトン、ジチアノン、ジチオビル、ジウロン、ドデモルフアセテート、ドデモルフ、エマメクチンベンゾエート、エンドスルファン、エボキシコナゾール、エスフェンバレレート、エタコナゾール、エタルフラリン、エトフメセート、エトフェンプロックス、フェナミホス、フェンプロコナゾール、フェノキサプロップエチル、フェンプロピモルフ、フェンバレレート、フィプロニル、フルアジホップブチル、フルアジホップ - P - ブチル、フルアジナム、フルシトリネート、フルフェナセツト、フルフェノクススロン、フルメツラム、フルオトリマゾール、フルオキサストロビン、フルキンコナゾール、フルシラゾール、フルトラニル、フルトリアホル、フルバリネート、フォルベット、フォメサフェン、フォスメチラン、 - シハロトリン、ハロフェノジド、ハロキシホップ - P - メチル、ヘキサコナゾール、ヒドラメチルノン、イミダクロプリド、インドキサカルブ、アイオキシニルオクタノエート、イブコナゾール、イサゾホス、イソフェンホス、イソプロツロン、イソキサフルトール、イソキサチオン、カルブチレート、クレソキシムメチル、ラクトフェン、ラムダ - シハロトリン、リニュロン、ルフェヌロン、マラチオン、マンコゼブ、マンジプロパミド、MCPA - 2 - エチルヘキシル、メタフルミゾン、メタザクロール、メタコナゾール、メトキシフェノジド、メトフルトリン、メトミノストロビン、メトキシロン、メトラフェノン、メトリブジン、ミルベメクチン、ミクロブタニル、ナプロパミド、ニコスルフロン、ニトラリン、ニトロフェン、ノルフラゾン、ノバルロン、オリザリン、オキシフルオルフェン、パクロブトラゾール、ペンコナゾール、ペンシクロン、ペンジメタリン、ペルメトリン、石油、フェントエート、ホレート、ホサロン、フォスジフェン、ホスメット、ホキシム、ピクロラム、ピコリナフェン、ピコキシストロビン、ピノキサデン、ピペロニルブトキシド、ピリミホスエチル、ピリミホスメチル、プラレトリン、プロクロラズ、プロジアミン、プロメトリン、プロバクロル、プロバニル、プロパホス、プロパルギット、プロピコナゾール、ピメトロジン、ピラクロストロビン、ピラゾホス、プレトリン (クリサンテマート)、ピリダリル、ピリデート、キンクロラック、キンメラック、キザロホップ - エチル、キザロホップ - P - エチル、キザロホップ - P - テフリル、レスメスリン、シマジン、シメコナゾール、S - メトラクロール、スピノサド、スピロジクロフェン、スピロメシフェン、スピロキサミン、スルコトリオン

10

20

30

40

50

、スルフェトラゾン、スルプロホス、タウ - フルバリナート、テブコナゾール、テブフェノジド、テブフェンピラド、テブピリムホス、テフルベンズロン、テフルトリン、テメホス、テラレスリン、テルバシル、テルブホス、テトラコナゾール、テトラメトリン、チアクロプリド、チジアズロン、チラム、トラロメトリン、トランスフルトリン、トリアレート、トリアザメート、トリプロキシストロビン、トリフルラリン、トリチコナゾール、ゼータ - シペルメトリン、ジラム、ゾキサミド、フェロモン、硫黄および上記いずれかの混合物。

【 0 0 3 4 】

本発明の一つの実施形態によれば、前記金属酸化物をシリカ、チタニア、ジルコニア、酸化亜鉛およびその混合物から選択する。

10

【 0 0 3 5 】

本発明の一つの実施形態によれば、前記金属酸化物ナノ粒子は、1 ~ 100 ナノメートルの範囲内の粒子直径 (d50) を有する。別の実施形態では、金属酸化物ナノ粒子は、1 ~ 50 ナノメートルの範囲内の粒子直径 (d50) を有する。更なる実施形態では、金属酸化物ナノ粒子は、5 ~ 30 ナノメートルの範囲内の粒子直径 (d50) を有する。

【 0 0 3 6 】

「1 ~ 100 ナノメートルの範囲内の粒子直径 (d50)」という用語は、粒子の50 容量%が1 ~ 100 ナノメートルの範囲内の値以下であり得ることを意味する。

【 0 0 3 7 】

特に明記しない限り、粒子のサイズへの言及は粒子の90 %が記載された大きさ (容量による測定) またはそれ以下を有することを意味するD<sub>90</sub>によってなされる。従って、例えば、10 ナノメートルの直径を有すると記載されたナノ粒子に関して、これはナノ粒子が10 ナノメートルのD<sub>90</sub>を有することを意味する。D<sub>90</sub>はレーザー回折で測定することができる。

20

【 0 0 3 8 】

本発明の一つの実施形態によれば、前記コア物質に対する金属酸化物ナノ粒子の重量比は、1 : 99 から 3 : 2 の範囲内にある。一つの実施形態では、前記コア物質に対する金属酸化物ナノ粒子の重量比は、1 : 50 から 1 : 1 の範囲内にある。別の実施形態には、前記コア物質に対する金属酸化物ナノ粒子の重量比は、1 : 20 から 1 : 5 の範囲内にある。

30

【 0 0 3 9 】

本発明の一つの実施形態によれば、前記ゾル - ゲル前駆体から生じた金属酸化物と前記金属酸化物ナノ粒子とのモル比は、1 : 99 から 1 : 1 の範囲内にある。一つの実施形態では、前記ゾル - ゲル前駆体から生じた金属酸化物と前記金属酸化物ナノ粒子とのモル比は、1 : 50 から 1 : 2 の範囲内にある。別の実施形態では、前記ゾル - ゲル前駆体から生じた金属酸化物と前記金属酸化物ナノ粒子とのモル比は、1 : 25 から 1 : 4 の範囲内にある。

【 0 0 4 0 】

ある実施形態によれば、本発明の方法は、金属酸化物の塩を前記水相にステップ (a) の前、中、後のいずれかで加えることを更に備える。

40

【 0 0 4 1 】

一つの実施形態では、前記金属酸化物の塩が、ケイ酸ナトリウム、ケイ酸カリウム、チタン酸ナトリウム、チタン酸カリウム、ジルコン酸ナトリウム、ジルコン酸カリウムおよびその混合物から選択される。

【 0 0 4 2 】

一つの実施形態では、前記金属酸化物塩に対する金属酸化物ナノ粒子の重量比は、99 : 1 から 1 : 2 の範囲内にある。別の実施形態では、前記金属酸化物塩に対する金属酸化物ナノ粒子の重量比は、2 : 1 から 50 : 1 の範囲内にある。更なる実施形態において、前記金属酸化物塩に対する金属酸化物ナノ粒子の重量比は、10 : 1 から 50 : 1 の範囲内にある。

50

## 【 0 0 4 3 】

ある実施形態によれば、本発明の方法は、高分子剤、二価または三価の金属塩、多価電解質およびその混合物から選択した結合または架橋添加剤を前記水相にステップ ( a ) の前、中、後のいずれかで加えることを更に含む。

## 【 0 0 4 4 】

一つの実施形態では、前記高分子剤は、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンおよびその混合物から選択される。

## 【 0 0 4 5 】

別の実施形態では、前記二価または三価の金属塩が硫酸アルミニウム、アルミン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、塩化カルシウムおよびその混合物から選択される。

10

## 【 0 0 4 6 】

以下の成分を使用する目的は、カプセルをより架橋させ、シェルを強化するためであった。

## 【 0 0 4 7 】

理論に縛られることなく、下記の成分は以下の通りに作用する：

## 【 0 0 4 8 】

硫酸アルミニウム： 正に荷電したアルミニウム陽イオンが負に荷電した金属酸化物ナノ粒子に引きつけられ、それ自体油滴 - 水界面で吸着される金属酸化物ナノ粒子間の架橋剤として機能し得る。

20

## 【 0 0 4 9 】

アルミン酸ナトリウム： アルミン酸ナトリウムは金属酸化物ナノ粒子表面上のシラノール基と反応し、それ自体油滴 - 水界面で吸着される金属酸化物ナノ粒子間の架橋剤として機能し得る。

## 【 0 0 5 0 】

P V A ( ポリビニルアルコール ) は、水素結合により金属酸化物シェル上に吸着することができ、またホウ酸ナトリウムによって架橋され得る。

## 【 0 0 5 1 】

ホウ酸ナトリウム： ホウ酸ナトリウムは P V A をマイクロカプセルの金属酸化物シェルで架橋することができる。

30

## 【 0 0 5 2 】

アルギン酸ナトリウム： アルギン酸ナトリウムは、金属酸化物シェル ( 金属酸化物ナノ粒子の吸着から生成した ) に吸着することができ、塩化カルシウムの添加により架橋され得る。

## 【 0 0 5 3 】

P D A C 7 ( ポリクオタニウム 7 ) ： P D A C 7 を金属酸化物シェルの被覆用に用い得る。正に荷電した P D A C 7 は、負に荷電した金属酸化物シェルに吸着することができ、それ自体金属酸化物ナノ粒子間の「ギャップ」を減少させ、よってシェルを強化することができる。

## 【 0 0 5 4 】

C M C ( カルボキシメチルセルロース ) ： C M C を金属酸化物シェルの追加被覆用に用い得る。これは P D A C 7 での被覆後に用いることができる。

40

## 【 0 0 5 5 】

P D A C 7 および C M C は、組み合わせて用いる場合、金属酸化物シェルを被覆し、強化するために加えてもよい。

## 【 0 0 5 6 】

一つの実施形態では、前記多価電解質がポリクオタニウム - 7 ( 塩化ジメチルジアルルアンモニウムアクリルアミド共重合体 ) 、ポリクオタニウム - 1 [ ポリ [ ( ジメチルイミノ ) - 2 - プテン 1 , 4 - ジイルクロライド ] 、 - [ 4 - [ トリス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アンモニオ ] - 2 - プテニル ] - - [ トリス ( 2 - ヒドロキシエチル ) アンモニ

50

オ]、ジクロライド]、ポリクオタニウム - 10 [セルロース 2 - ヒドロキシエチル - 2 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ)プロポキシ)エチル - 2 - ヒドロキシ - 3 - (トリメチルアンモニオ)プロピルエーテルクロリド]、キトサン、ポリリジンおよびその混合物から選択される。

【0057】

本発明のある実施形態によれば、前記油相はゾル - ゲル前駆体を含む。

【0058】

本発明の一つの実施形態によれば、前記ゾル - ゲル前駆体が金属アルコキシドモノマー、半金属アルコキシドモノマー、金属エステルモノマー、半金属エステルモノマー、および化学式  $M(R)_n(P)_m$  (ここで M は金属または半金属元素、R は加水分解性置換基、n は 2 から 6 の整数、P は非重合性置換基、および m は 0 から 6 の整数) のモノマー、上記いずれかの部分的に加水分解されたポリマーおよび部分的に凝縮されたポリマー、および上記いずれかの混合物から選択される。

【0059】

一つの実施形態では、前記金属または半金属元素がケイ素、チタン、ジルコニウム、アルミニウムおよび亜鉛から選択される。

【0060】

別の実施形態では、前記ゾル - ゲル前駆体がシリコンアルコキシドモノマー、シリコンエステルモノマー、化学式  $Si(R)_n(P)_m$  (ここで R は加水分解性置換基、n は 2 から 4 の整数、P は非重合性置換基、および m は 0 から 4 の整数) のモノマー、上記いずれかの部分的に加水分解されたポリマーおよび部分的に凝縮されたポリマー、および上記いずれかの混合物から選択される。

【0061】

更なる実施形態では、前記シリコンアルコキシドモノマーがテトラメトキシシラン、テトラエトキシシランおよびその混合物から選択される。

【0062】

更なる実施形態では、前記化学式  $Si(R)_n(P)_n$  のモノマーがメチルトリメトキシシラン、ジメチルジメトキシシランおよびその混合物から選択される。

【0063】

一つの実施形態では、ゾル - ゲル前駆体が先に記載したようなモノマー (例えば金属アルコキシドモノマー、半金属アルコキシドモノマー) である。一つの実施形態では、ゾル - ゲル前駆体がゾル - ゲル法を受け得る重合されたモノマーでない。

【0064】

本発明の一つの実施形態によれば、前記水相の pH は 2 ~ 9 の範囲内にある。一つの実施形態では、水相の pH は 2 ~ 7 の範囲内にある。更なる実施形態では、水相の pH は 3 ~ 5 の範囲内にある。

【0065】

本発明の一つの実施形態によれば、前記条件が遠心分離、濾過、蒸発、水性媒体への再懸濁および透析の少なくとも一つから選択された処理によりマイクロカプセルを単離するステップを含む。

【0066】

本発明のある実施形態によれば、前記条件が 2 ~ 9 の範囲内の pH を含む。更なる実施形態では、pH は 3 ~ 5 の範囲内にある。

【0067】

本発明の一つの実施形態によれば、前記条件が撹拌を含む。

【0068】

撹拌は、例えば撹拌機器により 200 ~ 500 rpmで行ってもよい。

【0069】

本発明の別の実施形態によれば、前記条件が得られた懸濁液中のマイクロカプセルを乾燥するステップを含む。

## 【 0 0 7 0 】

一つの実施形態によれば、本発明の方法で得た生成物は前記マイクロカプセルの懸濁液である。

## 【 0 0 7 1 】

本発明の別の実施形態によれば、本発明の方法で得た生成物は前記マイクロカプセルの粉末である。

## 【 0 0 7 2 】

本発明の別の態様では、本発明の方法によって得ることができるマイクロカプセルを提供する。

## 【 0 0 7 3 】

本発明の更に別の態様では、金属酸化物シェルによってカプセル化されたコア物質を含むマイクロカプセルを提供するもので、ここで前記コア物質が ( i ) 液体または ( i i ) 液体中の分散体であり、前記金属酸化物シェルの厚さが 0 . 1 ~ 1 0 ミクロンの範囲であり、前記シェルを ( a ) 金属酸化物ナノ粒子および ( b ) 加水分解され、そして重合されたゾル - ゲル前駆体から得られる。

## 【 0 0 7 4 】

本発明の更に別の実施形態によれば、金属酸化物シェルが約 0 . 1、0 . 2、0 . 3、0 . 4、0 . 5、0 . 6、0 . 7、0 . 8、1、1 . 5、2 または 5 ミクロン以上の幅 ( 厚み ) を有する。一つの実施形態では、金属酸化物シェルが約 1 0 ミクロンまでの幅 ( 厚み ) を有する。

## 【 0 0 7 5 】

コア物質、シェル等の構成成分は、本発明に記載するようなものであってもよい。

## 【 0 0 7 6 】

液体中の分散体の最終的な形状は、固体成分および液体成分間の比率に依存して液体または半固体であり得ると理解されたい。

## 【 0 0 7 7 】

金属酸化物層の幅は、例えば透過型電子顕微鏡または共焦点顕微鏡によりマイクロカプセルの円形断面領域において最小幅が少なくとも例えば 0 . 1 ミクロンであるように決定することができる ( 幅は、マイクロカプセルの外面 ( すなわち金属酸化物表面 ) からコア - 金属酸化物界面までの最小距離として決定される ) 。

## 【 0 0 7 8 】

前記ゾル - ゲル前駆体から生じた金属酸化物と前記金属酸化物ナノ粒子との間のモル比は、1 : 9 9 から 1 : 1 の範囲内にある。一つの実施形態では、ゾル - ゲル前駆体から生じた金属酸化物と金属酸化物ナノ粒子との間のモル比は、1 : 5 0 から 1 : 2 の範囲内にある。更なる実施形態では、ゾル - ゲル前駆体から生じた金属酸化物と金属酸化物ナノ粒子との間のモル比は、1 : 2 5 から 1 : 4 の範囲内にある。

## 【 0 0 7 9 】

本発明の別の実施形態によれば、前記コア物質が薬学的、美容的、または農薬の活性成分を含む。

## 【 0 0 8 0 】

加えて、本発明の一つの実施形態では、前記コア物質が皮膚科学的に活性な薬品を含む。

## 【 0 0 8 1 】

一つの実施形態では、前記皮膚科学的に活性な薬剤が抗真菌薬、抗菌薬、抗炎症性薬、鎮痒薬、乾癬治療薬、抗にきび薬、抗酒さ薬および上記のいずれかの組合せから選択される。

## 【 0 0 8 2 】

別の実施形態では、抗にきび薬が過酸化ベンゾイル、レチノイドおよびその混合物から選択される。

## 【 0 0 8 3 】

本発明の別の態様では、担体および本発明のマイクロカプセルを含む組成物が提供される。

【0084】

更に本発明の別の態様では、被検体の表面疾患を治療する方法を提供するもので、これは本発明の組成物を表面上に局所的に投与することを備え、ここでコア物質が局所的に作用する活性薬剤を含む。

【0085】

ここで用いる「治療する」または「治療」という用語は、皮膚または粘膜などの被検体表面に関わる疾患（病気または障害）のあらゆる治療を含み、病気または障害の阻害（すなわち、その進展の阻止）か、病気または障害の軽減（すなわち、病気または障害の退行を生起する）か、または病気により生じた疾患（すなわち病気の症状）を軽減することを含む。特定の病気または障害の治療に使用し得る皮膚科学的な薬品の濃度は、The Merck index an encyclopedia of chemical drugs, and biologicals, Rahway, NJ; Merck & Co; 1989に記載されたようなものとしてよく、ここにその全てを参照して援用する。

【0086】

個々の要求は変動し得るが、組成物の有効量の最適範囲の決定は当業者の範囲内である。一般に、当業者によって調整し得る製薬学的組成物の有効量を付与するに必要な投与量は、年齢、健康、体調、体重、患者の病気または障害のタイプおよび程度、治療頻度、併用療法（もしあれば）の性質、および所望効果の性質および領域に応じて変動する。

【0087】

本発明のある実施形態によれば、前記表面は皮膚または粘膜である。

【0088】

本発明の別の実施形態によれば、前記表面疾患は、にきび、感染、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびその組合せから選択された皮膚の病気または障害である。

【0089】

加えて、本発明の別の態様では、本発明で記載したようなマイクロカプセルを含む組成物を提供するもので、ここでコア物質がにきび、感染、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびその組合せから選択された病気または障害の治療用の局所的に作用する活性薬剤を含む。

【0090】

更に別の態様では、本発明のマイクロカプセルの使用が提供され、ここで前記コア物質が皮膚または粘膜への局所投与向けの薬剤調製用の局所的に作用する活性薬剤を含む。

【0091】

本発明の別の実施形態によれば、前記局所投与は、にきび、感染、炎症、かゆみ、乾癬、脂漏、接触皮膚炎、酒さおよびその組合せから選択された病気または障害の治療用である。

【0092】

本発明の別の態様では、本発明のマイクロカプセルを含む害虫駆除用の組成物が提供され、ここで前記コア物質が農薬を含む。

【0093】

本発明の別の実施形態によれば、前記組成物が農作物保護用または非農作物の害虫駆除用である。

【0094】

更に本発明の一つの実施形態によれば、前記農薬が除草剤、殺虫剤、殺菌剤およびその混合物から選択される。

【0095】

（農薬組成物および使用）

（組成物）

本発明の一つの態様は、上記の被覆農薬を含む農薬組成物を対象とする。一般に、かか

10

20

30

40

50

る組成物は、被覆農薬および農学的に許容し得る担体を含む。かかる担体は、当業界で周知であり、固体または液体とすることができる。

【0096】

(他の構成成分)

組成物が他の構成要素を含有する限り、これら構成要素が組成物の副部分を形成する。副要素はまた、被覆農薬(マイクロカプセル)に組み込まれなかった遊離農薬を含むことができる。ここに列挙した他の構成要素に加えて、本発明の組成物はまた、担体、例えば水または他の溶媒を主要素以上の量で含んでもよい。

【0097】

本発明の被覆農薬は、一つ以上の第二の化合物を用いて製剤化および/または塗布し得る。かかる組合せは、例えば、これらに限定されないが、害虫のより大きな駆除への相乗効果を示すこと、農薬の塗布割合を低減して環境および作業者の安全性に対するあらゆる影響を最小限にすること、より広いスペクトルの害虫を制御すること、農作物の植物毒性に対する耐性、および哺乳類および魚類のような非害虫性種による耐性の向上などの特定の利点を提供し得る。

【0098】

第二の化合物としては、これらに限定されないが、他の殺虫剤、化学肥料、土壌調整剤、または他の農薬が挙げられる。本発明の組成物はまた、分散剤として追加的な表面活性化合物を含んでもよい。農薬の製剤化に用いる代表的な湿潤剤、分散剤または乳化剤としては、これらに限定されないが、アルキルおよびアルキルアリーのスルホン酸塩および硫酸塩並びにそのナトリウム塩類;アルキルアリーポリエーテルアルコール類;硫酸化された高級アルコール類;ポリエチレンオキシド;スルホン化された動物および植物油;スルホン化された石油;多価アルコールの脂肪酸エステル類およびかかるエステル類のエチレンオキシド付加生成物;および長鎖メルカプタンとエチレンオキシドとの付加生成物が挙げられる。他の多くのタイプの有用な表面活性剤が市販されている。使用の際、界面活性剤は通常組成物の1~20重量%からなる。

【0099】

当業者は、当然、農薬の処方および適用モードが所定の用途における物質の活性に影響を及ぼし得ることを認識している。従って、農業に用いる本発明の被覆農薬を、比較的大きな粒径(例えば、8/16または4/8 U S M e s h)の顆粒(例えば第一被覆農薬に対し水に再分散し得る被覆農薬の凝集体)として、水分散性粉末として、粉末として、水和剤として、懸濁濃縮剤として、カプセル懸濁液(懸濁液中の被覆農薬)として、または他のあらゆる既知のタイプの農学的に有用な製剤として所望の適用モードに応じて処方することができる。これらは乾燥状態(例えば、顆粒、粉末または錠剤として)で適用するか、または安定な分散液(懸濁液)を形成するのに希釈し得る濃縮物(例えば、固体、液体、ゲル)として処方することができる。

【0100】

(濃縮物)

組成物を当業者に既知の技術により濃縮物として処方することができる。組成物を固体として処方すべき場合、アタクレーのような充填材を添加して顆粒の剛性を向上させることができる。

【0101】

被覆農薬および農薬製剤は、使用前に安定な水性エマルジョンまたは分散液に分散可能な固体として保存し、取り扱うことができる。分散液は水から均一塗布を可能にする。これは、適用前にすべて水中への通常の混合を必要とする使用の観点で特に有利である。

【0102】

本発明の組成物はまた、水和剤の形状であってもよい。水和剤は、水または他の分散剤中に容易に分散する微粉化した粒子である。水和剤は、害虫駆除を必要とする部位に乾式粉末または水もしくは他の液体中の分散体のいずれかとして最終的に塗布される。水和剤用の代表的な担体は、フーラー土、カオリンクレー、シリカ、他の高吸収性の、容易に湿

10

20

30

40

50

潤する無機の希釈剤を含む。水和剤は、通常担体の吸収性に従って約5～80%の農薬を含むように調製され、また分散を促進するために少量の湿潤剤、分散剤または懸濁剤を普通含有する。例えば、有用な水和剤製剤は、80.0部の農薬化合物と、17.9部のクレート、1.0部のリグノスルホン酸ナトリウムと、0.3部の湿潤剤としてのスルホン化脂肪族ポリエステルとを含有する。付加的な湿潤剤および/または油をタンク混合物にしばしば添加して、植物の葉上への分散を容易にする。

#### 【0103】

水分散性顆粒(WDGまたはDG)は、水に分散して一次粒子の分散を得る被覆農薬の乾燥組成物である。農薬含有量は、10～70%の範囲とし得る。ポリマーを分散剤(ポリアクリレート塩類およびリグノスルホン酸塩類)として、また顆粒を共に保持するための結合剤として用いる。乾燥生成物の有利な点は、加水分解に対する可能性がより低く、高い農薬含有量を達成することができることである。不利な点は、製粉、混合、押出および乾燥を含むより複雑な処理であることである。普通、賦形剤はこの製剤において固体である。

10

#### 【0104】

本発明の農薬組成物用の他の有用な製剤は、サスポエマルジョン類、流動性製剤、および懸濁濃縮物を含む。

#### 【0105】

流動性製剤は、液体担体、一般には水の中に懸濁させた被覆農薬の粒子からなる。流動性製剤は、一般に陰イオン性または非イオン性である湿潤剤および分散剤として少量の界面活性剤を含む場合があり、また一般に組成物の重量で5%～95%、しばしば10%～50%で農薬を含む。塗布のために、流動性製剤は、水または他の液体溶媒で希釈することができ、処理すべき領域に噴霧として通常塗布される。

20

#### 【0106】

懸濁濃縮物(SC)は、被覆農薬の微粒子(例えば、2～15ミクロン)の水分散液である。農薬含有量は、8%～50%の範囲内にある。それらは、水に注ぎ、容易に分散可能であり、パッケージにおける沈降に対して安定とすべきである。キサンタンガムのようなポリマーを用いて、懸濁液の降伏応力を増加させることにより沈降を防ぐ。ポリアクリル酸塩類のようないくつかのポリマー分散剤を用いる。分散液を、ポリエチレングリコールでグラフト化したメタクリレート(Atlox)のようなポリマーの使用により軟凝集に対して安定化させることができる。エチレンオキシド/プロピレンオキシド共重合体を用いて希釈後に若干の安定化を付与してもよい。

30

#### 【0107】

サスポエマルジョン類(SE)は、水不混和性液体と、被覆農薬の微粒子(例えば、2～15ミクロン)との水分散液である。農薬含有量は、8%～50%の範囲内にある。それらは、水に注ぎ、容易に分散可能であり、パッケージにおける沈降に対して安定とすべきである。粒子を安定化すると共に液体を乳化するために、数種類の界面活性剤を含む。ポリアクリル酸塩類のような数種類のポリマー分散剤を用いる。SEは、SCのようにポリエチレングリコールでグラフト化したメタクリレート(Atlox)のようなポリマーの使用により軟凝集に対して安定化させることができる。エチレンオキシド/プロピレンオキシド共重合体を用いて希釈後に若干の安定化を付与してもよい。

40

#### 【0108】

有用な製剤は、比較的不揮発性の溶媒、すなわち水、コーンオイル、灯油、プロピレングリコールまたは他の適当な溶媒などにおける被覆農薬の懸濁液を含む。被覆農薬を比較的粗い粒子に担持させた顆粒状製剤が、空中散布用または被覆作物キャノピーの侵入用に特に有用である。加圧噴霧、代表的には低沸点の分散剤溶媒担体の蒸発の結果として被覆農薬を微粉形状で分散させるエアロゾルを用いてもよい。水分散性顆粒は、遊離状態で流動し、埃っぽくなく、容易に水に混和する。農家が田畑で使用するに際し、顆粒状製剤、サスポエマルジョン、流動性濃縮物、水性エマルジョン、溶液等を水で希釈して例えば0.2%から2%の範囲内の農薬の濃度を与えることができる。

50

## 【0109】

## (害虫駆除の方法)

本発明の更なる態様は、ここに記載した農薬組成物の農薬的に有効な量を害虫の部位へ塗布することを備える害虫駆除方法を対象とする。かかる部位は、害虫が存在するかまたは存在しそうな部位とすることができる。

## 【0110】

本発明の組成物を適用するに際し、単独または他の農薬と共に製剤化するにしろ、活性化合物の有効量および濃度が用いられ；該量が例えば約0.001～約3kg/ha、またはいくつかの実施形態では約0.03～2kg/haの範囲で変動することができる。田畑使用に関し、農薬の喪失が生ずる場合、より高い塗布割合（例えば、上記割合の四倍）を用いてもよい。

10

## 【0111】

本発明の農薬組成物を、水希釈された噴霧若しくは粉末または顆粒のいずれかとして害虫の抑制が望まれる領域に塗布することができる。これら製剤は、最低で0.1質量%から多くて35質量%以上までの農薬を含有してよい。粉末は、本発明の農薬組成物と、タルク、天然クレー、珪藻土、クルミ殻および綿実粉などの粉、および農薬用の分散剤および担体として作用する他の有機および無機の固体のような微粉細した固体との遊離流動する混合物である。これらの微粉細した固体は、約50ミクロン未満の平均粒径を有する。ここで有用な典型的粉末製剤は、1.0部以下の農薬組成物および99.0部のタルクを含むものである。

20

## 【0112】

種々の塗布方法が、標的の害虫、例えば雑草、真菌または昆虫によって、また処理される農作物のタイプに応じた農薬製剤に対して使用される。農薬の塗布は、例えば被覆農薬を包含する溶液、エマルジョンまたは分散液を噴霧して全処理領域または標的の全体に渡って正確かつ均一な濃度を達成することによってなされてよい。通常、噴霧混合物中の農薬組成物を希釈するのに用いる水は、1エーカー当たり約5～80ガロンになり、また活性成分の量は1エーカー当たり約20～1000グラムの範囲とすることができる。

## 【0113】

農薬はまた、標的全体に渡って均一な分布を達成するのに機械を用いた顆粒製剤の広範な散布により塗布することができる。被覆農薬は、ステッカー（追加的な界面活性剤、ポリマー溶液またはラテックス）を用いて農薬を不活性な支持体に付着させることによって顆粒製剤に組み込ませてもよい。他の顆粒は、粉末被覆農薬を不活性な粉末成分、水、結合剤および分散剤とともに押出してその後乾燥する顆粒を形成することによって調製される。予め形成した顆粒支持体をしばしば用いて液状農薬または農薬の溶液を吸収する。

30

## 【0114】

これらのタイプの製剤を通常用いて、農作物の出現前に農薬を土壌に送達する。標的は、土壌中の異なった深さに存在する雑草の種または昆虫とすることができる。本発明の組成物の製剤化および塗布に用いる二種類の水がある。第一は、塗布用に濃縮物を希釈するのに用いる水である。第二のタイプの水は、塗布後に被覆農薬と相互作用する水である。この水は、雨水または灌漑システムからの水のような環境水を含む。土壌中の農薬の移動は通常降雨に影響、制御される。一般に、塗布後の農薬組成物は、噴霧溶液に由来する水若しくは噴霧溶液または降雨由来の水に溶解または分散される。

40

## 【実施例】

## 【0115】

下記の実施例において、特記しない限り「%」は質量%（w/w）を指す。

「BPO（75%）」は、25%w/wの水を有する75%w/wのBPO（過酸化ベンゾイル）を指す。

「Ludox TM50（50%）」は、シリカナノ粒子（約20～30nmの平均粒子直径）の水分散液（水中で50%w/w）を指す。Ludox TM50は、シグマ・アルドリッチ社（イスラエル）から得られた。

50

「Ludox AM-30」は、アルミン酸ナトリウムで安定化し、水中に分散したコロイド状シリカ（水中で30% w/w）を指す。Ludox AM-30は、シグマ-アルドリッチ社（イスラエル）から得られた。

「CTAC（29%）」は、29% w/wの塩化セチルトリメチルアンモニウムの水溶液を指す。

「PVA（10%）」は、10% w/wのポリビニルアルコールの水溶液を指す。

「ケイ酸ナトリウム（25%）」は、25% w/wのケイ酸ナトリウム水溶液を指す。

「GMIS」は、シャーケミカルズ（米国）から得たグリセリルモノイソステアリン酸塩を指す。

「硫酸アルミニウム溶液（50%）」または「硫酸アルミニウム（50%）」は、50% w/wの硫酸アルミニウム18水和物の水溶液を指す。

「PDAC7（5%）」は、5% w/wのポリクオタニウム7（塩化ジアリルジメチルアンモニウムクロリド/アクリルアミド共重合体）の水溶液を指す。

「CMC（10%）」は、10% w/wのカルボキシメチルセルロースのナトリウム塩の水溶液を指す。

「アルミン酸ナトリウム（50%）」は、50% w/wのアルミン酸ナトリウムの水溶液を指す。

「ホウ酸ナトリウム（5%）」は、5% w/wのホウ酸ナトリウムの水溶液を指す。

「アルギン酸ナトリウム（5%）」は、5% w/wのアルギン酸ナトリウムの水溶液を指す。

「PVP K30（40%）」は、40% w/wのPVP K30（ポリビニルピロリドンK-30）の水溶液を指す。

#### 【0116】

（実施例1） BPO（過酸化ベンゾイル）のカプセル化（DC-246中に分散させたBPO）

a) 油相の調製：67.68 gのBPO（75%）と、132.04 gのDC246（シクロヘキサシロキサン、ダウコーニング社（米国））と、分散剤としての10.06 gのSpan 65と、45.6 gのTEOS（テトラエトキシシラン）との混合物を、まず4000 rpmの高剪断により2分間、その後マイクロフルイダイザーにより15分間破碎した。

b) 水相の調製：6.06 gのMyrj 45（ポリオキシエチレン（8）ステアレート）と、2.68 gのCTAC（29%）と、64.54 gのPVA（10%）と、328.13 gの水とを含む水相を調製した。

#### 【0117】

油相（a）を6000 rpmの剪断下2分間水相（b）に加えた。その後、49.93 gのLudox TM50（50%）および5 mlのケイ酸ナトリウム（25%）を加え、次いでpHを3に調節した。混合物を反応容器に移し20時間攪拌した。

#### 【0118】

（実施例2） BPOのカプセル化（PC-350中に分散させたBPO）

a) 油相の調製：67.49 gのBPO（75%）と、130.92 gのDC-350（ポリジメチルシロキサン、ダウコーニング社（米国）から購入）と、分散剤としての10.16 gのセチルアルコールと、45.42 gのTEOSとの混合物を、まず4000 rpmの高剪断により2分間、その後マイクロフルイダイザーにより15分間破碎した。

b) 水相の調製：5.69 gのMyrj 45（ポリオキシエチレン（8）ステアレート）と、2.25 gのCTAC（29%）と、65.05 gのPVA（10%）と、327.24 gの水とを含む水相を調製した。

#### 【0119】

二つの相を50 で予熱し、その後油相（a）を5000 rpmの剪断下2分間水相（b）に加えた。その後、50.09 gのLudox TM50（50%）を加えると、溶液が粘稠になった。次いで、5 mlのケイ酸ナトリウム（25%）を水で100.09 gに

まで希釈し、生成した溶液を5000rpmの剪断下1分間粘稠混合物に加えた。pHを3に調節し、その後混合物を反応容器に移し、20時間撹拌した。

【0120】

(実施例3) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製: 68.64gのBPO(75%)と、129.58gのスクアラン(レイクオイル社(スペイン)から購入)と、分散剤としての5.08gのGMISと、89.85gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下2分間、その後マイクロフルイダイザーにより15分間破碎した。

b) 水相の調製: 1.18gのCTAC(29%)と、65.10gのPVA(10%)と、329.93gの水とを含む水相を調製した。

10

【0121】

油相(a)を5000rpmの剪断下30秒間水相(b)に加えた。その後、49.64gのLudoxTM50(50%)を加え、更に30秒間剪断を続けた。次いで、20.72gの硫酸アルミニウム溶液(50%)を加えると、得られたpHは3であった。混合物を40℃で予熱した反応容器に移し、そして混合物を118rpmで4時間撹拌した。その後、温度を室温まで下げ、撹拌を20時間続けた。

【0122】

(実施例4) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製: 80.63gのBPO(75%)と、108.15gのスクアラン(レイクオイル社(スペイン)から購入)と、分散剤としての5.71gのGMISと、27.97gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下1分間、その後マイクロフルイダイザーにより15分間破碎した。

20

b) 水相の調製: 1.02gのCTAC(29%)と、60.27gのPVA(10%)と、290.09gの水とを含む水相を調製した。

【0123】

油相(a)を5000rpmの剪断下30秒間水相(b)に加えた。その後、30.58gのLudoxTM50(50%)を加え、更に30秒間剪断を続けた。その後、20.09gの硫酸アルミニウム溶液(50%)を剪断下30秒間加えると、得られたpHは3.2であった。混合物を40℃で予熱した反応容器に移し、そして混合物を100rpmで4時間撹拌した。その後、温度を室温まで下げ、撹拌を20時間続けた。

30

【0124】

(実施例5) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製: 53.19gのBPO(75%)と、75.21gのスクアランと、分散剤としての5.12gのGMISと、80.68gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下1分間、その後マイクロフルイダイザーにより15分間破碎した。

b) 水相の調製: 4.16gのCTAC(29%)、6.5gのPVA(10%)および280.45gの水を含む水相を調製した。

【0125】

油相(a)を5000rpmの剪断下30秒間水相(b)に加えた。その後、90.11gのLudoxTM50(50%)を加え、更に30秒間剪断を続けた。その後、15.19gの水に溶解した9.96gの硫酸アルミニウムを加え、生成した混合物を6100rpmで1分間粉碎した。次いで、混合物を38.8℃で予熱した反応容器に移し、118rpmで4時間撹拌した。その後、温度を室温まで下げ、そして撹拌を20時間続けた。

40

【0126】

(実施例6) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製: 106.35gのBPO(75%)と、88.09gのスクアランと、分散剤としての4.91gのGMISと、41.05gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下1分間破碎した。濃い混合物が得られ、マイクロフルイダイ

50

ザーにより破碎することができなかった。

b) 水相の調製：1.31 gのCTAC(29%)と、6.3 gのPVA(10%)と、283.1 gの水とを含む水相を調製した。

【0127】

油相(a)を5000rpmの剪断下30秒間水相(b)に加えた。その後、60.6 gのLudoxTM50(50%)を加え、更に30秒間剪断を続けた。その後、50.18 gの硫酸アルミニウム(50%)を加え、生成した混合物を6000rpmで1分間粉碎した。次いで、混合物を41.8 で予熱した反応容器に移し、100rpmで4時間攪拌した。その後、温度を室温まで下げ、攪拌を20時間続けた。

【0128】

10

(実施例7) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製：106.24 gのBPO(75%)と、61.12 gのスクアランと、分散剤としての5.65 gのセチルアルコールと、60.49 gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下1.5分間破碎した。濃い混合物が得られ、マイクロフルイダイザーにより破碎することができなかった。

b) 水相の調製：1.09 gのCTAC(29%)と、61.52 gのPVA(10%)と、269.45 gの水とを含む水相を調製した。

【0129】

油相(a)を5000rpmの剪断下30秒間水相(b)に加えた。その後、59.87 gのLudoxTM50(50%)を加え、更に1分間剪断を続けた。その後、21.87 gの硫酸アルミニウム(50%)を加え、生成した混合物を6000rpmで1分間粉碎した。次いで、混合物を40 で予熱した反応容器に移し、4時間攪拌した。その後、温度を室温まで下げ、攪拌を20時間続けた。

20

【0130】

(実施例8) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製：105.28 gのBPO(75%)と、130.13 gのスクアランと、5.48 gのSpan20と、32.51 gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下1分間破碎した。濃い混合物が得られ、マイクロフルイダイザーにより破碎することができなかった。

b) 水相の調製：4.31 gのCTAC(29%)と、6.5 gのPVA(10%)と、279.8 gの水とを含む水相を調製した。

30

【0131】

油相(a)を4000rpmの剪断下水相(b)に加え、その後90.41 gのLudoxTM50(50%)を加え、1分間剪断を続けた。その後、20.88 gの硫酸アルミニウム(50%)を加え、生成した混合物を5000rpmで1分間粉碎した。次いで、混合物を39.2 で予熱した反応容器に移し、103rpmで4時間攪拌した。その後、温度を室温まで下げ、攪拌を60時間続けた。

【0132】

(実施例9) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製：80.25 gのBPO(75%)と、107.04 gのスクアランと、5.01 gのセチルアルコールと、30.40 gのTEOSとの混合物を、まず10000rpmの高剪断下1分間破碎した。濃い混合物が得られ、マイクロフルイダイザーにより破碎することができなかった。

40

b) 水相の調製：4.33 gのCTAC(29%)と、6.16 gのPVA(10%)と、279.59 gの水とを含む水相を調製した。

【0133】

油相(a)を4000rpmの剪断下水相(b)に加え、その後59.43 gのLudoxTM50(50%)を加え、そして生成した混合物が非常に濃かったため、該混合物を8000rpmで1分間均質化した。その後、49.45 gの硫酸アルミニウム(50%)を加え、生成した混合物を8000rpmで30秒間粉碎した。次いで、混合物を4

50

1.2 で予熱した反応容器に移し、103rpmで4時間撹拌した。その後、温度を室温まで下げ、撹拌を20時間続けた。

【0134】

(実施例10) BPOのカプセル化(スクアラン中に分散させたBPO)

a) 油相の調製: 80.2gのBPO(75%)と、93.5gのスクアラン(レイクオイル社(スペイン)から購入)と、5.38gのSpan20と、42.07gのTEOSとの混合物を、まず10000の高剪断下1分間破碎し、その後マイクロフルイダizerにより15分間破碎した。

b) 水相の調製: 4.05gのCTAC(29%)と、61.51gのPVA(10%)と、257.74gの水とを含む水相を調製した。

【0135】

油相(a)を4000rpmの剪断下水相(b)に加え、その後61.42gのLudoxTM50(50%)を加え、その後5000rpmで1分間剪断した。その後、21.1gの硫酸アルミニウム(50%)を加え、生成した混合物を5000rpmで1分間粉碎した。次いで、混合物を41.2で予熱した反応容器に移し、103rpmで4時間撹拌した。その後、温度を室温まで下げ、撹拌を20時間続けた。

【0136】

実施例11~21は、本方法における変更を有する活性成分のカプセル化に関する。本手法は、あらゆる液体の活性成分、若しくは疎水性液体中に溶解または分散され得る活性成分、または融解し、低温(30~60)で液体となり得る固体の活性成分に対して適している。

【0137】

(実施例11) 一般的なAI(活性成分)のカプセル化用の手順1

水で150gまで希釈した8.6gのCTAC(29%)を含む水相を、6000rpmの高剪断機により破碎し、その後150gの油相(AIおよびゾル-ゲル前駆体、例えばTEOS、TMOSを含む)を加え、破碎を1分間続けた。その後、50gのLudoxTM50(50%)を加え、生成した混合物を8000rpmの高剪断機により1分間破碎した。混合物のpHを、HCl(5N)の添加によって5に調節し、その後50gのPVA(10%)および5gのケイ酸ナトリウム(25%)を加え、その後混合物のpHを4に調節した。次いで、混合物を20時間撹拌した。

【0138】

(実施例12) 一般的なAIのカプセル化用の手順2

水で150gまで希釈した8.6gのCTAC(29%)を含む水相を、6000rpmの高剪断機により破碎し、その後150gの油相(AIおよびゾル-ゲル前駆体、例えばTEOS、TMOSを含む)を加え、破碎を1分間続けた。その後、50gのLudoxTM50(50%)を加え、生成した混合物を8000rpmの高剪断機により1分間破碎した。混合物のpHを、HCl(5N)の添加によって5に調節し、その後50gのPVA(10%)および5gのケイ酸ナトリウム(25%)を加え、その後混合物のpHを4に調節した。次いで、混合物を20時間撹拌した。その後、ゼータ電位が+20mVとなるまで40gのPDAC7(5%)を加えた。その後、CMC(10%)(25g)の溶液を、負のゼータ電位(-20mV)が得られるまで徐々に加えた。添加の間、混合物を7000rpmの破碎下で保持した。

【0139】

(実施例13) 一般的なAIのカプセル化用の手順3

水で150gまで希釈した8.6gのCTAC(29%)を含む水相を、6000rpmの高剪断機により破碎し、その後150gの油相(AIおよびゾル-ゲル前駆体、例えばTEOS、TMOSを含む)を加え、破碎を1分間続けた。その後、50gのLudoxTM50(50%)を加え、生成した混合物を8000rpmの高剪断機により1分間破碎した。混合物のpHを、HCl(5N)の添加によって5に調節し、その後50gのPVA(10%)および10gのアルミン酸ナトリウム(50%)を加え、その後混合物

の pH を 4 に調節した。次いで、混合物を 20 時間撹拌した。

【0140】

(実施例 14) 一般的な AI のカプセル化用の手順 4

水で 150 g まで希釈した 8.6 g の CTAC (29%) を含む水相を、6000 rpm の高剪断機により破碎し、その後 150 g の油相 (AI およびゾル-ゲル前駆体、例えば TEOS、TMOS を含む) を加え、破碎を 1 分間続けた。その後、50 g の Ludox TM50 (50%) を加え、生成した混合物を 8000 rpm の高剪断機により 1 分間破碎した。混合物の pH を、HCl (5N) を加えることによって 5 に調節し、その後 50 g の PVA (10%) および 50 g のホウ酸ナトリウム (5%) を加え、その後混合物の pH を 4 に調節した。次いで、混合物を 20 時間撹拌した。

10

【0141】

(実施例 15) 一般的な AI のカプセル化用の手順 5

水で 150 g まで希釈した 8.6 g の CTAC (29%) を含む水相を、6000 rpm の高剪断機により破碎し、その後 130 g の油相 (AI を含む) および 20 g のジメチルジメトキシシランを加え、破碎を 1 分間続けた。その後、50 g の Ludox TM50 (50%) を加え、生成した混合物を 8000 rpm の高剪断機により 1 分間破碎した。混合物の pH を、HCl (5N) を加えることによって 3 に調節し、その後混合物を 20 時間撹拌した。

【0142】

(実施例 16) 一般的な AI のカプセル化用の手順 6

水で 150 g まで希釈した 8.6 g の CTAC (29%) を含む水相を、6000 rpm の高剪断機により破碎し、その後 130 g の油相 (AI を含む) および 20 g のジメチルジメトキシシランを加え、破碎を 1 分間続けた。その後、50 g の Ludox TM50 (50%) を加え、生成した混合物を 8000 rpm の高剪断機により 1 分間破碎した。その後、25 g の硫酸アルミニウム (50%) および 50 g の PVA (10%) を加え、生成した混合物を 24 時間撹拌した。

20

【0143】

(実施例 17) 一般的な AI のカプセル化用の手順 7

水で 150 g まで希釈した 8.6 g の CTAC (29%) を含む水相を、6000 rpm の高剪断機により破碎し、その後 130 g の油相 (AI を含む) および 20 g の Al (O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (iPr はイソプロピル基を意味する) を加え、破碎を 1 分間続けた。その後、50 g の Ludox TM50 (50%) を加え、生成した混合物を 8000 rpm の高剪断機により 1 分間破碎した。混合物の pH を、HCl (5N) を加えることによって 3 に調節し、その後混合物を 20 時間撹拌した。

30

【0144】

(実施例 18) 一般的な AI のカプセル化用の手順 8

水で 150 g まで希釈した 8.6 g の CTAC (29%) を含む水相を、6000 rpm の高剪断機により破碎し、その後 130 g の油相 (AI を含む) および 20 g の Ti (O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> (iPr = イソプロピル基) を加え、破碎を 1 分間続けた。その後、50 g の Ludox TM50 (50%) を加え、生成した混合物をより 8000 rpm の高剪断機に 1 分間破碎した。混合物の pH を、HCl (5N) を加えることによって 3 に調節し、その後混合物を 20 時間撹拌した。

40

【0145】

(実施例 19) 一般的な AI のカプセル化用の手順 9

水で 150 g まで希釈した 8.6 g の CTAC (29%) を含む水相を、6000 rpm の高剪断機により破碎し、その後 130 g の油相 (AI を含む)、20 g の TEOS および 5 g のジメチルジメトキシシランを加え、破碎を 1 分間続けた。その後、50 g の Ludox TM50 (50%) を加え、生成した混合物を 8000 rpm の高剪断機により 1 分間破碎した。混合物の pH を、HCl (5N) を加えることによって 3 に調節し、その後混合物を 20 時間撹拌した。

50

## 【0146】

(実施例20) 一般的なAIのカプセル化用の手順10

水で150gまで希釈した8.6gのCTAC(29%)を含む水相を、6000rpmの高剪断機により破碎し、その後130gの油相(AIを含む)および20gのTEOSを6000rpmで1分間の破碎下加えた。その後、50gのLudoxTM50(50%)を加え、生成した混合物を8000rpmの高剪断機により1分間破碎した。混合物のpHを、HCl(5N)を加えることによって5に調節し、その後50gのPVA(10%)および10gの塩化カルシウムを加え、その後混合物のpHを4に調節した。次いで、混合物を20時間撹拌した。

10

## 【0147】

(実施例21) 一般的なAIのカプセル化用の手順11

水で150gまで希釈した8.6gのCTAC(29%)を含む水相を、6000rpmの高剪断機により破碎し、その後150gの油相(AIおよびゾル-ゲル前駆体、例えばTEOS、TMOSを含む)を加え、破碎を1分間続けた。その後、50gのLudoxTM50(50%)を加え、生成した混合物を8000rpmの高剪断機により1分間破碎した。混合物のpHを、HCl(5N)を加えることによって5に調節した。その後、40gのPDAC7(5%)を、ゼータ電位が+20mVになるまで加えた。その後、アルギン酸ナトリウム(5%)(35g)の溶液を、負のゼータ電位(-20mV)が得られるまで徐々に加えた。添加の間、混合物を7000rpmの破碎下で保持した。その後、5gの塩化カルシウムを加え、生成した混合物を2時間撹拌した。

20

## 【0148】

実施例22~24は、ATRA(オールトランスレチノイン酸)の油分散カプセル化に関する。

## 【0149】

(実施例22) スクアラン油およびトレチノインを含む油相を用いたカプセル化

a) 油相の調製: 10gのトレチノイン、4gのBHT(ブチルヒドロキシトルエン)(トレチノイン重量の40%)、100gのスクアラン油および2gのGMISを、室温での撹拌下混合した。その後、混合物を12000rpmの高剪断ホモジナイザーにより2分間破碎して、約30ミクロンの粒径を得た。生成した懸濁液を、マイクロフルイダイザーで30分間破碎して、3~7ミクロンの粒径を得た。49.7gのTEOS(TEOS/油の重量比30/70)を撹拌下懸濁液に加えた。

30

b) 水相の調製: 285.5gのTDW(三度蒸留された水)、水中で(29%)w/wとした1gのCTAC(塩化セチルトリメチルアンモニウム)、および100gの10%PVAを撹拌下混合する。油相/水相(OP/WP)の重量比を30/70とした。

## 【0150】

エマルションを4000rpmで1分間調製した。乳化直後、20gのLudoxAMを加え、3500rpmで30秒間混合した。その後、30gの硫酸アルミニウムを加え、3000rpmで2分間混合した。反応混合物を撹拌下40℃で4時間(熟成)保持した。

40

## 【0151】

任意選択的に、カプセルをポリマーで以下のように被覆した。エマルションに110gの5%PDAC-7を3500~4000rpmで加え、ゼータ電位を+3mVとした。その後、120gの5%のCMCを3500~4000rpmで加え、ゼータ電位を-2mVとした。

## 【0152】

カプセルのポリマーでの被覆は、カプセルを増強し、いくつかの実施形態においてPDAC-7に関して+3mVから+5mVのゼータ電位の制限範囲内、CMCに関して-3mVから-5mVのゼータ電位の制限範囲内とすべきである。

## 【0153】

(実施例23) ヒマシ油およびトレチノインを含む油相を用いたカプセル化

50

a) 油相の調製：10 g のトレチノイン、4 g の BHT、100 g のヒマシ油および 2 g の GMS を混合し、40 で攪拌した。49.7 g の TEOS (TEOS / 油の重量比 30 / 70) を加えた。その後、混合物を 12000 rpm の高剪断ホモジナイザーにより 2 分間破碎して、約 30 ミクロンの粒径を得た。生成した懸濁液をマイクロフルイダイザーで 30 分間破碎した。

b) 水相の調製：285.5 g の三度蒸留された水、1 g の CTAC (29%) および 40 g の PVA (10%) を攪拌下混合し、40 に加熱した。油相 / 水相 (OP / WP) の重量比を 30 / 70 とした。

【0154】

エマルションを 5000 rpm で 1 分間調製した。乳化直後、60 g の Ludox AM - 30 を 3500 ~ 4000 rpm で加えた。その後、150 g の硫酸アルミニウム溶液 (50%) を加えた。反応混合物を攪拌下 40 で 4 時間保持した。

【0155】

任意選択的に、カプセルをポリマーで以下のように被覆した。エマルションに 105 g の 5% PDAC - 7 を 4000 rpm で加え、ゼータ電位を +3.5 とした。その後、275 g の 10% CMC を 4000 rpm で加え、ゼータ電位を -1.5 mV とした。

【0156】

カプセルのポリマーでの被覆は、PDAC - 7 に関して +3 mV から +5 mV のゼータ電位の制限範囲内、CMC に関して -3 mV から -5 mV のゼータ電位の制限範囲内とすべきである。

【0157】

(実施例 24) シクロメチコン DC - 246 油およびトレチノインを含む油相を用いたカプセル化

DC 246 中に分散したトレチノイン結晶を Dyno-mill MultiLab KD (0.3 L) において 27 で 10 分間破碎した。トレチノイン粒子が  $d(0.9) < 3$  ミクロンで得られ (マイクロフルイダイザーで破碎したものよりも小さい)、従ってエマルション滴中へのトレチノイン結晶の包含を容易にした。破碎は、分散剤の添加なしに首尾よく進行した。

【0158】

油相の調製：50 g の TEOS を、10 g のトレチノイン、4 g の BHT および 100 g の DC 246 を含有する 114 g の破碎材料に加え、混合物を攪拌した。

【0159】

水相の調製：285.6 g の三度蒸留された水、5 g の CTAC (29%) および 80 g の PVA を混合した。

【0160】

エマルションを、油相を 5000 rpm で 1 分間水相に加えることにより調製した。乳化直後、50 g の Ludox AM - 30 を加え、4000 rpm で 1 分間混合した。その後、47 g の硫酸アルミニウム溶液 (50%) を加え、4000 rpm で 1 分間混合した。

【0161】

エマルションに 85 g の PDAC - 7 (5%) を 4000 rpm で加え、ゼータ電位を +5.8 mV とした。その後、254 g の CMC (10%) を 4000 rpm で加え、ゼータ電位を -4.5 mV とした。

【0162】

カプセルのポリマーでの被覆は、PDAC - 7 に関して +3 mV から +5 mV のゼータ電位の制限範囲内、CMC に関して -3 mV から -5 mV のゼータ電位の制限範囲内とすべきである。

【0163】

(実施例 25) カルボスルファンのカプセル化

75 g の水 (脱イオン水) および水の 25 g の Agrimer AL - 10 LC (1 -

10

20

30

40

50

ブテンビニルピロリドンポリマー、インターナショナルスペシャルティプロダクツ社（I S P）、米国）の5%水溶液を、1000mLのブレンダー（ワーリング社、速度可変）に入れた。別容器中で6gのテトラエトキシシラン（アルドリッチ社、米国）と均一に混合した70gのカルボスルファン（88.8%、F M C社、米国）を加えた。二つの相を混ぜ合わせ、混合物を9000rpmで2分間混合した。20gのL u d o x T M - 50（コロイド状シリカ懸濁液、50%水、アルドリッチ社、米国）を加え、8000rpmで40秒間均質化した。30gのL u d o x T M A（コロイド状シリカ懸濁液、34%水、アルドリッチ社、米国）を加え、更に8000rpmで40秒間均質化した。粒径は、H o r i b a L A 9 1 0 粒度分布測定装置（ $D_{90} < 10 \mu m$ ）を用いて決定した。

【0164】

分散液を、パドル型テフロン（登録商標）攪拌機用羽根を備えたジャケット付反応容器に注入し、室温で穏やかに攪拌した。pHを6NのH C lを用いてpH3.0に調節した。反応容器を窒素の穏やかな流入によりパージして生成したメタノールを除去し、攪拌を24時間続けた。懸濁液のpHを、飽和N a H C O<sub>3</sub>（約5g）の添加によって7.5に調節した。懸濁液（21.3の重量%アッセイ）を瓶詰めし、保存した。

【0165】

（実施例26） メトラクロールのT M O Sでのカプセル化

90gの5%N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub>溶液（ジェイ・ティー・ベーカー社、米国）および22gのA g r i m e r D A 1 0 2 W（2%水溶液、I S P（インターナショナルスペシャルティプロダクツ社、I S P、米国））を、1000mLのブレンダー（ワーリング社、速度可変）に入れた。52.0gの98.8%メトラクロール（アガン・ケミカル・マニユファクチャラーズ社、イスラエル）を別の容器中で6.0gのa r o m a t i c 2 0 0（エクソンモービル社、米国）、5.2gのテトラメトキシシラン（アルドリッチ社、米国）および1.0gのエポキシ化大豆油と均質に混合し、これを加えた。二つの相を混ぜ合わせ、混合物を9000rpmで2分間混合した。20gのL u d o x T M A（コロイド状シリカ懸濁液、50%水、アルドリッチ社、米国）を加え、9000rpmで40秒間均質化した。20gのL u d o x T M A（コロイド状シリカ懸濁液、34%水、アルドリッチ社、米国）を加え、更に8000rpmで40秒間均質化した。粒径は、H o r i b a L A 9 1 0 粒度分布測定装置（ $D_{90} < 10 \mu m$ ）を用いて決定した。

【0166】

分散液を、パドル型テフロン（登録商標）攪拌機用羽根を備えたジャケット付反応容器に注入し、室温で穏やかに攪拌した。pHを6NのH C lを用いてpH2.0に調節した。反応容器を窒素の穏やかな流入によりパージして、生成したM e O Hを除去し、攪拌を24時間続けた。懸濁液のpHを、飽和N a H C O<sub>3</sub>（約1g）の添加によって4.1に調節した。40gの水および10gのP V P K 3 0（40%）を加え、混合物を3500rpmで3分間剪断した。カプセル化した22重量%のメトラクロールを瓶詰めした。

【0167】

（実施例27） クロマゾンのカプセル化

ステンレス鋼ビーカー中で150mLの水（脱イオン水）を25gのA g r i m e r A L - 1 0 L C（5%水溶液）と混合した。20gのL u d o x T M 5 0（50%）を混合しながら加えた。溶液を1NのH C lを用いてpH7に中和した。

【0168】

別の容器中で120gのクロマゾン（91%アッセイ）を30gのテトラメトキシシラン（純度99%、T M O S）と均質な溶液が得られるまで混合した。

【0169】

シルバーソンL 4 Rホモジェナイザーを用いて水溶液を混合しながら、クロマゾン/T M O S溶液を加え、混合物を5000rpmで1分間均質化した。生成したエマルションを、プロペラ攪拌器を備えたジャケット付樹脂フラスコへ移し、2gの硫酸アルミニウム（50mLの水中に（A l<sub>2</sub>（S O<sub>4</sub>）<sub>3</sub> 18水和物）を攪拌中のスラリーに少量ずつ加えた。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 7 0 】

サンプルを 3 0 で、2 5 0 r p m で終夜撹拌した。

## 【 0 1 7 1 】

本発明は、その好適な実施例を参照して示され記載されるが、本発明の精神と範囲から逸脱することなく、多くの代替、変更および変動がなされ得ることは、当業者により理解されるであろう。従って、添付する請求項の精神および広範な範囲の中にある、かかる代替、変更および変動の全てを包含することを目的とする。

## 【 0 1 7 2 】

個々の公報、特許および特許出願が、特に個々に本明細書中に参考として援用されることを示された場合と同程度に、本明細書中で言及されたあらゆる公報、特許および特許出願を、それら全てを本明細書中に参考として援用する。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IL2009/000751

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. B01J13/14 A01N25/28 A61K8/11 A61K9/50		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) B01J A01N A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/009604 A1 (SOL GEL TECHNOLOGIES LTD [IL]; NAIGERTSIK OLEG [IL]; ROTHSCHILD SOREL) 3 February 2005 (2005-02-03) cited in the application claims 1,10,17,29,31,40,43,60,62,82,83,90,91,92,95 page 3 - page 4 page 8 page 14 - page 15 page 18 example 1	1-31, 33-37, 41-46
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  1 March 2010		Date of mailing of the international search report  18/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Tarallo, Anthony

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/IL2009/000751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHEN ET AL: "A novel process to synthesize magnetic hollow silica microspheres" COLLOIDS AND SURFACES. A, PHYSICACHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 311, no. 1-3, 2 November 2007 (2007-11-02), pages 99-105, XP022326446 ISSN: 0927-7757 page 99 - page 100 -----	1-31, 33-37, 41,44-46
A	WO 2008/072239 A2 (SOL GEL TECHNOLOGIES LTD [IL]; TOLEDANO OFER [IL]; SERTCHOOK HANAN [IL] 19 June 2008 (2008-06-19) the whole document -----	1-31, 33-37, 41-46
A	WO 2007/015243 A2 (SOL GEL TECHNOLOGIES LTD [IL]; TOLEDANO OFER [IL]; SERTCHOOK HANAN [IL] 8 February 2007 (2007-02-08) the whole document -----	1-31, 33-37, 41-46

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/IL2009/000751**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-31(completely); 33-37, 41-46(partially)

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IL2009 /000751

**FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210**

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-31(completely); 33-37, 41-46(partially)

\* A process for preparing microcapsules.

\* Microcapsules.

\* Use of microcapsules.  
---

2. claims: 32(completely); 33-46(partially)

\* Microcapsules.

\* A method for treating a surface condition in a subject.

\* Use of microcapsules.  
---

3. claims: 38-40(partially)

\* A method for treating a surface condition in a subject.  
---

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/IL2009/000751

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005009604	A1	03-02-2005	AU 2004259542 A1	03-02-2005
			BR PI0413131 A	10-04-2007
			CA 2533406 A1	03-02-2005
			CN 1852763 A	25-10-2006
			EP 1656199 A1	17-05-2006
			JP 2007500590 T	18-01-2007
			US 2007292676 A1	20-12-2007
			ZA 200600697 A	28-02-2007
WO 2008072239	A2	19-06-2008	AU 2007330996 A1	19-06-2008
			EP 2104558 A2	30-09-2009
WO 2007015243	A2	08-02-2007	AU 2006274541 A1	08-02-2007
			CA 2617681 A1	08-02-2007
			CN 101277757 A	01-10-2008
			EA 200800512 A1	29-08-2008
			EP 1919606 A2	14-05-2008
			JP 2009503056 T	29-01-2009
			KR 20080039927 A	07-05-2008
			US 2009081262 A1	26-03-2009
			ZA 200801146 A	31-12-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00		4 H 0 1 1
A 6 1 P 17/04 (2006.01)		A 6 1 P 17/04		
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/06		
A 6 1 P 17/10 (2006.01)		A 6 1 P 17/10		
A 6 1 P 17/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/00		
A 6 1 K 8/11 (2006.01)		A 6 1 K 8/11		
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)		A 6 1 Q 19/00		
A 6 1 K 8/38 (2006.01)		A 6 1 K 8/38		
A 6 1 K 8/36 (2006.01)		A 6 1 K 8/36		
A 6 1 K 31/327 (2006.01)		A 6 1 K 31/327		
A 6 1 K 31/203 (2006.01)		A 6 1 K 31/203		
A 6 1 K 9/66 (2006.01)		A 6 1 K 9/66		
A 0 1 N 25/28 (2006.01)		A 0 1 N 25/28		
A 0 1 P 3/00 (2006.01)		A 0 1 P 3/00		
A 0 1 P 7/04 (2006.01)		A 0 1 P 7/04		
A 0 1 P 13/00 (2006.01)		A 0 1 P 13/00		
A 0 1 N 47/24 (2006.01)		A 0 1 N 47/24	C	
A 0 1 N 37/22 (2006.01)		A 0 1 N 37/22		
A 0 1 N 43/80 (2006.01)		A 0 1 N 43/80	1 0 1	
A 0 1 M 1/20 (2006.01)		A 0 1 M 1/20		
A 0 1 M 21/04 (2006.01)		A 0 1 M 21/04	C	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 オファー トレダーノ

イスラエル国 4 4 6 2 3 クファ - サバ エメック ザブローン ストリート 1 5 エイ

(72)発明者 ハナン サートチョーク

イスラエル国 7 0 7 0 0 ゲデラ カッツネルソン ストリート 2 3

(72)発明者 ナタリア ロボダ

イスラエル国 9 3 8 1 1 エルサレム シュロモ ベン - ヨセーフ ストリート 1 6 / 1 8

(72)発明者 ラーイド アブレジック

イスラエル国 3 0 0 9 1 ジャット ハメショラッシュ ピーオーボックス 7 0

F ターム(参考) 2B121 AA11 AA19 CC02 CC04 CC25 CC29

4C076 AA64 AA66 BB31 CC04 CC18 CC20 CC31 CC35 DD29H DD37S  
DD46F EE13H EE27F EE32H EE48H EE53F FF16 FF21 FF51 GG04  
GG05 GG22

4C083 AB171 AB211 AB241 AC311 AC312 AC461 AC462 AD132 CC02 DD14  
EE13 EE14 FF01

4C206 AA01 AA02 DA12 DA40 MA03 MA05 MA58 NA10 ZA89

4G005 AA01 AB14 BB01 BB03 BB04 BB06 BB09 BB15 BB24 DA04Z  
DA05Z DA11Z DA13Z DB14W DB17W DB19W DB21X DB22X DC58Y DD12W  
DD46Z DD57W DD65W EA02 EA03

4H011 AA01 AB01 AC01 BA01 BB06 BB10 BB13 BC18 DA06