

(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2015-525767
(P2015-525767A)

(43) 公表日 平成27年9月7日(2015.9.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/64 (2006.01)	A 6 1 K 8/64	4 B 0 4 7
A 6 1 K 8/34 (2006.01)	A 6 1 K 8/34	4 C 0 7 6
A 6 1 K 8/35 (2006.01)	A 6 1 K 8/35	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/02 (2006.01)	A 6 1 K 8/02	4 L 0 3 3
A 6 1 K 8/06 (2006.01)	A 6 1 K 8/06	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-521881 (P2015-521881)
 (86) (22) 出願日 平成25年7月15日 (2013. 7. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成27年3月12日 (2015. 3. 12)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/050518
 (87) 国際公開番号 WO2014/012099
 (87) 国際公開日 平成26年1月16日 (2014. 1. 16)
 (31) 優先権主張番号 61/671, 336
 (32) 優先日 平成24年7月13日 (2012. 7. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/793, 379
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

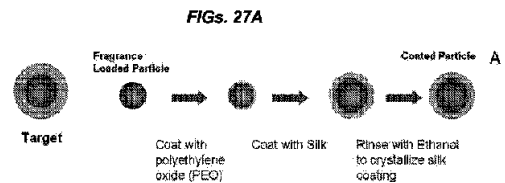
(71) 出願人 505005094
 タフツ・ユニバーシティ
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 O
 2 1 5 5、メドフォード、フォース・フロ
 アー、パロウ・ホール
 (71) 出願人 508192809
 ファームニッヒ エスアー
 スイス国 ツェーハー 1 2 1 1 ジュネ
 ーブ 8、ルート デ ジューン、 1
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 絹フィブロイン生体材料中への化粧品香料および/または食品香料の封入

(57) 【要約】

本明細書に記載されている様々な態様の実施形態は、絹ベースの材料中に香気放出物質（例えば、化粧品香料）および/または香味物質を封入および/または安定化するための組成物および方法に関する。一態様において、本明細書に提供されているのは、絹ベースの材料を含む水相、ならびに香気放出物質および/または香味物質を含む油相を含む絹粒子であって、水相が油相を封入し（または別の言い方をすれば、油相が水相中に分散している）、油相がリポソームを除外する、絹粒子に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

絹ベースの材料を含む水相と、
 香気放出物質および/または香味物質を含む油相と
 を含む絹粒子であって、
 該水相が該油相を封入し、該油相がリポソームを除外する、絹粒子。

【請求項 2】

前記絹粒子の外面上に保水コーティングをさらに含む、請求項 1 に記載の粒子。

【請求項 3】

前記保水コーティングが、前記粒子が少なくともほぼ室温以上に曝された場合、少なくとも約 10%、保持時間を増加させ、放出速度を減少させ、ならびに/または前記香気放出物質および/もしくは前記香味物質の安定性を増加させるように構成されている、請求項 1 または 2 に記載の粒子。

10

【請求項 4】

前記粒子が少なくとも約 37 以上に曝される、請求項 3 に記載の粒子。

【請求項 5】

前記保水コーティングが絹層を含む、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 6】

前記保水コーティングが、前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の粒子。

20

【請求項 7】

前記水相および前記油相が、約 1 : 100 ~ 約 100 : 1 または約 1 : 50 ~ 約 50 : 1 の体積比で存在する、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 8】

前記水相が孔を含み、前記油相が該孔の少なくとも 1 つを占有する、請求項 1 から 7 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 9】

前記油相が、前記水相および/または前記絹ベースの材料の中で単一区画を形成する、請求項 1 から 8 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 10】

前記油相が、前記水相および/または前記絹ベースの材料の中で複数の区画を形成する、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の粒子。

30

【請求項 11】

前記区画のサイズが、約 10 nm ~ 約 500 μm、または約 50 nm ~ 約 100 μm、または約 100 nm ~ 約 20 μm の範囲である、請求項 9 または 10 に記載の粒子。

【請求項 12】

前記香気放出物質および/または前記香味物質が、疎水性または親油性の分子を含む、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 13】

前記香気放出物質および/または前記香味物質が、リモネン、デルタ - ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 から 12 のいずれかに記載の粒子。

40

【請求項 14】

前記絹ベースの材料が添加物および/または活性剤を含む、請求項 1 から 13 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 15】

前記添加物が、生体適合性ポリマー、可塑剤（例えば、グリセロール）；乳化剤または乳化安定剤（例えば、ポリビニルアルコール、レシチン）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート - 20）、界面張力低下剤（例えば、塩）、シート誘導剤（例えば、塩）、検出可能な標識、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 14 に記

50

載の粒子。

【請求項 16】

前記絹ベースの材料が、ヒドロゲルの形態で存在する、請求項 1 から 15 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 17】

前記絹ベースの材料が、乾燥状態または凍結乾燥状態で存在する、請求項 1 から 16 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 18】

前記絹ベースの材料が多孔質である、請求項 1 から 17 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 19】

前記絹ベースの材料が水性溶液中で可溶性である、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 20】

前記絹ベースの材料中のシート含有量が、該絹ベースの材料を水性溶液に溶解しにくくすることができる十分な量に調節される、請求項 1 から 18 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 21】

前記粒子のサイズが、約 1 μm ~ 約 10 mm、または約 5 μm ~ 約 5 mm、または約 10 μm ~ 約 1 mm の範囲にわたる、請求項 1 から 20 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 22】

前記絹粒子が、前記香気放出物質および/または前記香味物質が該絹粒子から周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該香気放出物質および/または該香味物質に対して浸透性があるように適合されている、請求項 1 から 21 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 23】

前記所定の速度が、前記絹ベースの材料中の絹フィブロインのシートの含有量、該絹ベースの材料の多孔度、前記保水コーティングの組成および/もしくは厚さ、またはこれらの任意の組合せにより制御される、請求項 22 に記載の粒子。

【請求項 24】

請求項 1 から 23 のいずれかに記載の前記絹粒子の集団を含む組成物。

【請求項 25】

エマルジョン、コロイド、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、液体、固体、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、エアゾール、粉末、またはこれらの任意の組合せである、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

医薬用製品における使用のために製剤化されている、請求項 24 または 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

化粧品製品における使用のために製剤化されている、請求項 24 または 25 に記載の組成物。

【請求項 28】

食物製品における使用のために製剤化されている、請求項 24 または 25 に記載の組成物。

【請求項 29】

パーソナルケア製品における使用のために製剤化されている、請求項 24 または 25 に記載の組成物。

【請求項 30】

香気放出物質および/または香味物質を封入している絹粒子からの該香気放出物質および/または該香味物質の放出を制御する方法であって、絹層で覆った親水性ポリマー層を含むコーティングを該絹粒子の外面に形成するステップを含む方法。

【請求項 31】

10

20

30

40

50

前記親水性ポリマーがポリ（エチレンオキシド）を含む、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

前記コーティングを形成する前記ステップが、前記絹粒子の外面を親水性ポリマー溶液と接触させ、これによって該親水性ポリマー層を形成するステップと、該親水性ポリマー層を絹溶液（例えば、約 0.1 重量%～約 30 重量%の範囲）と接触させるステップと、絹フィブロインのシート形成を誘導し、これによって該親水性ポリマー層上に前記絹層を形成するステップとを含む、請求項 30 または 31 に記載の方法。

10

【請求項 33】

絹フィブロインの前記シート形成が、凍結乾燥、水アニーリング、水蒸気アニーリング、アルコール浸漬、超音波処理、剪断応力、電氣的ゲル化、pHの低下、塩の添加、風乾、エレクトロスピンニング、伸張のうちの1種もしくは複数、またはこれらの任意の組合せにより誘導される、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

前記親水性ポリマー層を前記絹溶液と接触させる前記ステップが、該絹溶液に通して前記絹粒子を流動させるステップを含む、請求項 32 または 33 に記載の方法。

【請求項 35】

前記絹溶液を介して前記絹粒子を流動させる前記ステップが、該絹溶液の表面上に該絹粒子を配置するステップと、圧力下で該絹粒子を該絹溶液に通すステップとを含む、請求項 34 に記載の方法。

20

【請求項 36】

前記親水性ポリマー層を前記絹溶液と接触させる前記ステップが、前記絹粒子上に該絹溶液を流動させるステップを含む、請求項 32 または 33 に記載の方法。

【請求項 37】

前記絹粒子が、多孔質膜上に配置され、前記絹溶液が圧力下で該多孔質膜を通過して流動する、請求項 36 に記載の方法。

【請求項 38】

前記圧力が遠心分離により誘導される、請求項 35 または 37 に記載の方法。

30

【請求項 39】

前記絹溶液がレシチンをさらに含む、請求項 32 から 38 のいずれかに記載の方法。

【請求項 40】

前記親水性ポリマー層および前記絹層の少なくとも1つが、添加物をさらに含む、請求項 30 から 39 のいずれかに記載の方法。

【請求項 41】

前記絹粒子が多孔質である、請求項 30 から 40 のいずれかに記載の方法。

【請求項 42】

1つまたは複数の油区画を封入している絹ベースのマトリクスを含む香気放出組成物であって、前記1つまたは複数の油区画が香気放出物質を含む、組成物。

40

【請求項 43】

固体（例えば、ワックス）、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、粉末、液体、コロイド、エマルジョン、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

パーソナルケア製品（例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品）、パーソナル衛生製品（例えば、ナプキン、石鹸）、洗濯用製品（例えば、洗濯用液体洗剤または洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤）、布製品、発香製品（例えば、エアーフレッシュナー）、および洗浄製品からなる群から選択される、請求項 42

50

または 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

フィルムの形態で製剤化されている、請求項 4 2 から 4 4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 4 6】

前記フィルムが、前記組成物を表面に接着させるための粘着層をさらに含む、請求項 4 5 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

1 つまたは複数の油区画を封入している絹ベースのマトリクスを含む香味送達組成物であって、該 1 つまたは複数の油区画が香味物質を含む、組成物。

【請求項 4 8】

噛み砕ける細片、錠、カプセル、ゲル、液体、粉末、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、請求項 4 7 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

化粧品製品（例えば、リップスティック、リップバーム）、医薬用製品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み砕ける組成物および飲み物を含む）、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片、洗口液）、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 4 7 または 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

前記絹ベースのマトリクスが、その表面上に保水コーティングをさらに含む、請求項 4 2 から 4 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 1】

前記保水コーティングが絹層を含む、請求項 5 0 に記載の組成物。

【請求項 5 2】

前記保水コーティングが親水性ポリマー層をさらに含む、請求項 5 0 または 5 1 に記載の組成物。

【請求項 5 3】

前記親水性ポリマー層がポリ（エチレンオキシド）を含む、請求項 5 2 に記載の組成物。

【請求項 5 4】

前記絹ベースのマトリクスが、前記香気放出物質または前記香味物質が該絹ベースのマトリクスを介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該香気放出物質または該香味物質に対して浸透性があるように適合されている、請求項 4 2 から 5 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 5】

前記所定の速度が、前記絹ベースのマトリクス中に存在する絹フィブロインのシート含有量、該絹ベースのマトリクスの多孔度、組成物および/または厚さ、またはこれらの任意の組合せにより制御される、請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記絹ベースのマトリクスが、繊維、フィルム、ゲル、粒子、またはこれらの任意の組合せからなる群から選択される形態で存在する、請求項 4 2 から 5 5 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記絹ベースのマトリクスが光学的パターンを含む、請求項 4 2 から 5 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5 8】

前記光学的パターンが、ホログラムまたは光学機能性を提供する一連のパターンを含む、請求項 5 7 に記載の組成物。

【請求項 5 9】

個体が化粧品香料をつけるための方法であって、該個体の皮膚表面に、請求項 4 2 から 4 6、および 5 0 から 5 8 のいずれかに記載の香気放出組成物を適用するステップを含む

10

20

30

40

50

、方法。

【請求項 6 0】

製造物品に香りを付与する方法であって、
該製造物品に、請求項 4 2 から 4 6 および 5 0 から 5 8 のいずれかに記載の香気放出組成物を導入するステップを含む方法。

【請求項 6 1】

前記製造物品が、パーソナルケア製品（例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品）、パーソナル衛生製品（例えば、ナプキン、石鹸）、洗濯用製品（例えば、洗濯用液体洗剤または洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤）、布製品、発香製品（例えば、エアーフレッシュナー）、および洗浄製品からなる群から選択される、請求項 6 0 に記載の方法。

10

【請求項 6 2】

製造物品についての被験体の味覚を向上させる方法であって、
請求項 4 7 から 5 8 のいずれかに記載の香味送達組成物を含む製造物品を被験体に適用または投与するステップを含み、前記香味物質が、該製造物品の該被験体への該適用または投与の際に、前記絹ベースのマトリクスを介して該被験体の味覚細胞へ放出される、方法。

【請求項 6 3】

前記製造物品が、化粧品製品（例えば、リップスティック、リップバーム）、医薬用製品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み砕ける組成物を含む）、飲み物、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片）およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 6 2 に記載の方法。

20

【請求項 6 4】

(i) 第 1 の非混和性の相が絹ベースの材料を含み、第 2 の非混和性の相が活性剤を含む、少なくとも 2 つの非混和性の相であって、該第 1 の非混和性の相が該第 2 の非混和性の相を封入し、該第 2 の非混和性の相がリポソームを除外する、少なくとも 2 つの非混和性の相と、

(i i) 該第 1 の非混和性の相の外面上の保水コーティングとを含む粒子。

30

【請求項 6 5】

前記保水コーティングが、前記粒子が少なくともほぼ室温以上に曝された場合、少なくとも約 1 0 %、前記活性剤の保持継続時間を増加させるか、または放出速度を減少させるように構成されている、請求項 6 4 に記載の粒子。

【請求項 6 6】

前記保水コーティングが、前記粒子が少なくとも約 3 7 以上に曝された場合、少なくとも約 1 0 %、前記活性剤の保持継続時間を増加させるか、または放出速度を減少させるように構成されている、請求項 6 4 に記載の粒子。

【請求項 6 7】

前記保水コーティングが絹層を含む、請求項 6 4 から 6 6 のいずれかに記載の粒子。

40

【請求項 6 8】

前記保水コーティングが、前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 6 4 から 6 7 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 6 9】

前記絹ベースの材料を形成している絹分子が所定の分子量を有する、請求項 6 4 から 6 8 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 7 0】

前記所定の分子量が、選択された期間にわたって前記絹分子を脱ガム化するステップを含む方法により制御される、請求項 6 9 に記載の粒子。

【請求項 7 1】

50

前記選択された脱ガム化時間が、約10分～約1時間の範囲にわたる、請求項70に記載の粒子。

【請求項72】

前記第1の非混和性の相および前記第2の非混和性の相が、約1:1～約100:1または約2:1～約20:1の体積比で存在する、請求項64から71のいずれかに記載の粒子。

【請求項73】

前記第1の非混和性の相が、多孔質の内部空間をさらに封入し、前記第2の非混和性の相が該多孔質の内部空間の少なくとも一部分を占有する、請求項64から72のいずれかに記載の粒子。

10

【請求項74】

前記第2の非混和性の相が脂質成分を含む、請求項64から73のいずれかに記載の粒子。

【請求項75】

前記脂質成分が油を含む、請求項74に記載の粒子。

【請求項76】

前記第2の非混和性の相が単一の区画を形成する、請求項64から75のいずれかに記載の粒子。

【請求項77】

前記第2の非混和性の相が複数の区画を形成する、請求項64から76のいずれかに記載の粒子。

20

【請求項78】

1つまたは複数の前記区画のサイズが、約10nm～約500 μ m、または約50nm～約100 μ m、または約100nm～約20 μ mの範囲にわたる、請求項76または77に記載の粒子。

【請求項79】

前記第2の非混和性の相内に存在する前記活性剤が、疎水性または親油性の分子を含む、請求項64から78のいずれかに記載の粒子。

【請求項80】

前記疎水性または親油性の分子が、治療剤、栄養補助食品剤、化粧剤、香味物質、化粧品香料剤、プロバイオティクス剤、色素、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項79に記載の粒子。

30

【請求項81】

前記化粧品香料剤が、リモネン、デルタ-ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項80に記載の粒子。

【請求項82】

前記絹ベースの材料が添加物を含む、請求項64から81のいずれかに記載の粒子。

【請求項83】

前記添加物が、バイオポリマー、活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、乳化剤または乳化安定剤（例えば、ポリビニルアルコール、レシチン）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート-20）、界面張力低下剤（例えば、塩）、シート誘導剤（例えば、塩）、およびこれらの任意の組合せを含む、請求項82に記載の粒子。

40

【請求項84】

前記第2の非混和性の相が第3の非混和性の相を封入している、請求項64から83のいずれかに記載の粒子。

【請求項85】

前記絹ベースの材料が、ヒドロゲルの形態で存在する、請求項64から84のいずれかに記載の粒子。

【請求項86】

前記絹ベースの材料が、乾燥状態または凍結乾燥状態で存在する、請求項64から85

50

のいずれかに記載の粒子。

【請求項 87】

凍結乾燥された絹マトリクスが多孔質である、請求項 86 に記載の粒子。

【請求項 88】

前記第 1 の非混和性の相内の少なくとも前記絹ベースの材料が水性溶液中で可溶性である、請求項 64 から 87 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 89】

前記絹ベースの材料中のシート含有量が、該絹ベースの材料を水性溶液に溶解しにくくすることができる十分な量に調節される、請求項 64 から 88 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 90】

前記粒子のサイズが、約 $1 \mu\text{m}$ ~ 約 10mm 、または約 $5 \mu\text{m}$ ~ 約 5mm 、または約 $10 \mu\text{m}$ ~ 約 1mm の範囲にわたる、請求項 64 から 89 のいずれかに記載の粒子。

【請求項 91】

請求項 64 から 90 のいずれかに記載の粒子の集団を含む組成物。

【請求項 92】

エマルジョン、コロイド、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、液体、固体、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、エアゾール、粉末、またはこれらの任意の組合せである、請求項 91 に記載の組成物。

【請求項 93】

医薬用製品における使用のために製剤化されている、請求項 91 または 92 に記載の組成物。

【請求項 94】

化粧品製品における使用のために製剤化されている、請求項 91 または 92 に記載の組成物。

【請求項 95】

食物製品における使用のために製剤化されている、請求項 91 または 92 に記載の組成物。

【請求項 96】

化粧品香料製品における使用のために製剤化されている、請求項 91 または 92 に記載の組成物。

【請求項 97】

a. ゼル-ゲル転移が生じている絹溶液（該絹溶液が混合可能な状態とどまる）中に分散した液滴のエマルジョンを提供するまたは得るステップと、

b. 所定の体積の該エマルジョンを、シート誘導剤および界面活性剤を含む溶液と接触させ、これによって該絹溶液が該液滴の少なくとも 1 つを閉じ込めて、該溶液中に分散した絹粒子を形成するステップと

を含む、絹粒子を生成する方法。

【請求項 98】

前記シート誘導剤が、塩溶液（例えば、 NaCl 溶液）を含む、請求項 97 に記載の方法。

【請求項 99】

前記界面活性剤がポリソルベート-20 を含む、請求項 97 から 98 のいずれかに記載の方法。

【請求項 100】

前記絹溶液が、約 1% (w/v) ~ 約 15% (w/v)、または約 2% (w/v) ~ 約 7% (w/v) の濃度を有する、請求項 97 から 99 のいずれかに記載の方法。

【請求項 101】

非水性非混和性の相を前記絹溶液に添加し、これによって前記絹溶液中に分散した該非水性非混和性の相を含む前記液滴を形成するステップにより、前記エマルジョンが形成さ

10

20

30

40

50

れる、請求項 97 から 100 のいずれかに記載の方法。

【請求項 102】

前記非水性非混和性の相および前記絹溶液が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 100、または約 1 : 2 ~ 約 1 : 20 の比で添加される、請求項 101 に記載の方法。

【請求項 103】

ゾル - ゲル転移が生じている前記絹溶液または前記非水性非混和性の相に添加物を添加するステップをさらに含む、請求項 97 から 102 のいずれかに記載の方法。

【請求項 104】

前記添加物が、バイオポリマー、活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、乳化剤または乳化安定剤（例えば、ポリビニルアルコール、レシチン）、界面活性剤（例えば、10

【請求項 105】

前記非水性非混和性の相または前記液滴が油を含む、請求項 97 から 104 のいずれかに記載の方法。

【請求項 106】

前記液滴が、疎水性または親油性の分子をさらに含む、請求項 97 から 105 のいずれかに記載の方法。

【請求項 107】

前記疎水性または親油性の分子が、治療剤、栄養補助食品剤、化粧剤、香味物質、化粧品香料剤、プロバイオティクス剤、色素、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 106 に記載の方法。20

【請求項 108】

前記化粧品香料剤が、リモネン、デルタ - ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 107 に記載の方法。

【請求項 109】

前記絹粒子を後処理に供するステップをさらに含む、請求項 97 から 108 のいずれかに記載の方法。

【請求項 110】

前記後処理が、メタノールまたはエタノール浸漬、水アニーリング、剪断応力、電場、塩、機械的伸張、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 109 に記載の方法。30

【請求項 111】

前記エマルジョンの前記所定の体積が、前記粒子の望ましいサイズに対応する体積である、請求項 97 から 110 のいずれかに記載の方法。

【請求項 112】

前記絹粒子の外面上にコーティングを形成するステップをさらに含む、請求項 97 から 111 のいずれかに記載の方法。

【請求項 113】

前記コーティングが、封入された前記活性剤の保持継続時間を増加させるように適合されている、請求項 112 に記載の方法。40

【請求項 114】

前記コーティングが、封入された前記活性剤の放出速度を減少させるように適合されている、請求項 112 または 113 に記載の方法。

【請求項 115】

前記コーティングが絹層を含む、請求項 112 から 114 のいずれかに記載の方法。

【請求項 116】

前記絹粒子上の前記コーティングが、該絹粒子を絹溶液（例えば、約 0.1% ~ 約 30% の範囲）と接触させ、該コーティング中でシートの形成を誘導することによって形成される、請求項 112 から 115 のいずれかに記載の方法。

【請求項 117】

前記コーティングのための前記絹溶液がレシチンをさらに含む、請求項 1 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記コーティングのための前記絹溶液の表面上に配置された前記絹粒子が、圧力により該絹溶液を通して流動させられ、これによって該絹粒子を該コーティングのための該絹溶液と接触させる、請求項 1 1 6 または 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記コーティングのための前記絹溶液が、圧力の存在下、少なくとも 1 つの絹粒子をその上に保持して含有する多孔質膜を通して流動し、これによって該絹粒子を該コーティングのための該絹溶液と接触させる、請求項 1 1 6 または 1 1 7 に記載の方法。

10

【請求項 1 2 0】

前記圧力が遠心分離により誘導される、請求項 1 1 8 または 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記コーティング中の前記シート形成が、エタノール浸漬または水アニーリングにより誘導される、請求項 1 1 6 から 1 2 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記コーティングが、1 つまたは複数の層を含む、請求項 1 1 2 から 1 2 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記コーティングが前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 1 1 2 から 1 2 2 のいずれかに記載の方法。

20

【請求項 1 2 4】

前記コーティングが、添加物または検出可能な標識をさらに含む、請求項 1 1 2 から 1 2 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2 5】

粒子中に親油性の作用物質を封入する方法であって、親油性の作用物質を含む溶液中で多孔質粒子をインキュベートし、これによって該溶液中に存在する該親油性の作用物質の少なくとも約 5 0 % が該多孔質粒子に充填されるステップと、該親油性の作用物質の該充填の際に、該多孔質粒子の外面上に保水コーティングを形成し、これによって該粒子中に封入された親油性の作用物質の保持時間を増加させるステップを含む方法。

30

【請求項 1 2 6】

前記溶液中に存在する前記親油性の作用物質の少なくとも約 8 0 %、または少なくとも約 9 0 % が、前記インキュベーションステップ中に前記多孔質粒子に送達される、請求項 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記親油性の作用物質が、前記多孔質粒子の内側の空隙空間の少なくとも一部分を占有している、請求項 1 2 5 または 1 2 6 に記載の方法。

40

【請求項 1 2 8】

前記溶液が油を含む、請求項 1 2 5 から 1 2 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記多孔質粒子が、前記溶液中で少なくとも約 1 時間インキュベートされる、請求項 1 2 5 から 1 2 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記多孔質粒子が、前記親油性の作用物質の前記充填の際に膨張しない、請求項 1 2 5 から 1 2 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記保水コーティングが、封入された前記親油性の作用物質の放出速度を減少させるよ

50

うに適合されている、請求項 1 2 5 から 1 3 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記保水コーティングが絹層を含む、請求項 1 2 5 から 1 3 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記多孔質粒子上の前記保水コーティングが、該多孔質粒子を絹溶液（例えば、約 0 . 1 % ~ 約 3 0 % の範囲）と接触させ、該コーティング中の シート形成を誘導することによって形成される、請求項 1 2 5 から 1 3 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記コーティングのための前記絹溶液がレシチンをさらに含む、請求項 1 3 3 に記載の方法。 10

【請求項 1 3 5】

前記絹溶液の表面上に配置された前記多孔質粒子が、圧力により該絹溶液を通過して急速に流動させられ、これによって該多孔質粒子を前記コーティングのための該絹溶液と接触させる、請求項 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記絹溶液が、圧力の存在下、前記多孔質粒子をその上に保持して含有する多孔質膜を通過して流動し、これによって該多孔質粒子を前記コーティングのための該絹溶液と接触させる、請求項 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】 20

前記圧力が遠心分離により誘導される、請求項 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記コーティング中の前記 シート形成が、エタノール浸漬または水アニーリングにより誘導される、請求項 1 3 3 から 1 3 7 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記保水コーティングが、1 つまたは複数の層を含む、請求項 1 2 5 から 1 3 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記保水コーティングが、前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 1 2 5 から 1 9 のいずれかに記載の方法。 30

【請求項 1 4 1】

前記保水コーティングが添加物または検出可能な標識を含む、請求項 1 2 5 から 1 4 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記多孔質粒子が絹を含む、請求項 1 2 5 から 1 4 1 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記絹多孔質粒子が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1 0、または約 1 : 2 ~ 約 1 : 5 の重量比で調製された絹およびポリビニルアルコールを含む混合物の相分離により形成される、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】 40

前記絹多孔質粒子を後処理に供することをさらに含む、請求項 1 2 5 から 1 4 3 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記後処理が、メタノールまたはエタノール浸漬、水アニーリング、剪断応力、電場、塩、機械的伸張、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 4 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

活性剤を送達する方法であって、請求項 6 4 から 9 0 のいずれかに記載の粒子または請求項 9 1 から 9 6 のいずれかに記載の組成物を被験体に適用または投与するステップを含み、該粒子の前記絹ベースの材料が、該組成物の該被験体への適用または投与の際に、該活性剤が前記絹ベースの材料を介して第 1 の所定の速度で放出されるように、前記活性剤 50

に対して浸透性がある、方法。

【請求項 1 4 7】

前記粒子の前記コーティングが、前記組成物の前記被験体への適用または投与の際に、前記活性剤が該コーティングを介して第 2 の所定の速度で放出されるように、該活性剤に対して浸透性がある、請求項 1 4 6 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記活性剤が周辺環境に放出される、請求項 1 4 6 または 1 4 7 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記活性剤が、前記被験体の少なくとも 1 つの標的細胞に放出される、請求項 1 4 6 から 1 4 8 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 1 5 0】

前記活性剤が、疎水性または親油性の分子を含む、請求項 1 4 6 から 1 4 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記疎水性または親油性の分子が、治療剤、栄養補助食品剤、化粧剤、香味剤、着色剤、化粧品香料剤、プロバイオティクス剤、色素、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 5 0 に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記化粧品香料剤が、リモネン、デルタ - ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 5 1 に記載の方法。

20

【請求項 1 5 3】

前記絹ベースの材料が添加物を含む、請求項 1 4 6 から 1 5 2 のいずれかに記載の方法

。

【請求項 1 5 4】

前記添加物が、バイオポリマー、活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、乳化剤または乳化安定剤（例えば、ポリビニルアルコール、レシチン）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート - 2 0 ）、界面張力低下剤（例えば、塩）、およびこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 5 3 に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記組成物が、前記被験体に局所的または経口的に適用または投与される、請求項 1 4 6 から 1 5 5 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 1 5 6】

化粧品香料剤がその内部にそれぞれ配置された 1 つまたは複数の脂質区画を封入している絹ベースの材料を含む化粧品香料送達組成物であって、該絹ベースの材料が、該化粧品香料剤が該絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該化粧品香料剤に対して浸透性がある、化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 5 7】

前記絹マトリクスがその表面上にコーティングをさらに含む、請求項 1 5 6 に記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 5 8】

前記コーティングが絹層を含む、請求項 1 5 7 に記載の化粧品香料送達組成物。

40

【請求項 1 5 9】

前記コーティングがポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 1 5 7 または 1 5 8 に記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 6 0】

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、前記絹マトリクスの多孔度、コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの任意の組合せにより制御される、請求項 1 5 6 から 1 5 9 のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 6 1】

50

前記絹マトリクスが、繊維、フィルム、ゲル、粒子、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 1 5 6 から 1 6 0 のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 6 2】

前記絹マトリクスが、光学的パターンを含む、請求項 1 5 6 から 1 6 1 のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 6 3】

前記光学的パターンがホログラムまたは光学機能性を提供する一連のパターンを含む、請求項 1 6 2 に記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 6 4】

前記化粧品香料送達組成物を被験体の皮膚表面に配置するための粘着表面をさらに含む、請求項 1 5 6 から 1 6 3 のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

10

【請求項 1 6 5】

前記組成物が、固体（例えば、ワックス、またはフィルム）、液体、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、請求項 1 5 6 から 1 6 4 のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

【請求項 1 6 6】

個体が化粧品香料剤をつけるための方法であって、該個体の皮膚表面に、請求項 1 5 6 から 1 6 5 のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物を適用するステップを含む方法。

【請求項 1 6 7】

製造物品に香りを付与する方法であって、

20

絹ベースの材料中に包埋された脂質区画中に化粧品香料剤を封入するステップを含み、該絹ベースの材料が、該化粧品香料剤が該絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該化粧品香料剤に対して浸透性がある、方法。

【請求項 1 6 8】

前記絹マトリクスが、その表面上にコーティングをさらに含む、請求項 1 6 7 に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記コーティングが絹層を含む、請求項 1 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

前記コーティングが、ポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 1 6 8 または 1 6 9 に記載の方法。

30

【請求項 1 7 1】

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、該絹マトリクスの多孔度、前記コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの組合せを調整することにより制御される、請求項 1 6 7 から 1 7 0 のいずれかに記載の方法。

【請求項 1 7 2】

前記製造物品が、化粧品製品、パーソナル衛生製品（例えば、ナプキン、石鹸）、洗濯製品（例えば、液体ノシートの織物柔軟剤）、布製品、発香製品、および洗浄製品からなる群から選択される、請求項 1 6 7 から 1 7 1 のいずれかに記載の方法。

40

【請求項 1 7 3】

食品香味剤がその内部にそれぞれ配置された 1 つまたは複数の脂質区画を封入している絹ベースの材料を含む食品香味送達組成物であって、該絹ベースの材料が、該食品香味剤が該絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該食品香味剤に対して浸透性がある、食品香味送達組成物。

【請求項 1 7 4】

前記絹ベースの材料が、その表面上にコーティングをさらに含む、請求項 1 7 3 に記載の食品香味送達組成物。

【請求項 1 7 5】

前記コーティングが、絹層を含む、請求項 1 7 3 または 1 7 4 に記載の食品香味送達組

50

成物。

【請求項 176】

前記コーティングがポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 174 から 175 のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

【請求項 177】

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、該絹マトリクスの多孔度、前記コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの組合せを調整することにより制御される、請求項 173 から 176 のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

【請求項 178】

前記絹マトリクスが光学的パターンを含む、請求項 173 から 177 のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

【請求項 179】

前記光学的パターンが、ホログラムまたは光学機能性を提供する一連のパターンを含む、請求項 178 に記載の食品香味送達組成物。

【請求項 180】

前記絹マトリクスが、繊維、フィルム、ゲル剤、粒子、またはこれらの任意の組合せを含む、請求項 173 から 179 のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

【請求項 181】

前記組成物が、噛み砕ける細片、錠、カプセル、ゲル、液体、粉末、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、請求項 173 から 180 のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

【請求項 182】

製造物品についての被験体の味覚を向上させる方法であって、絹ベースの材料を含む製造物品を被験体に適用または投与するステップを含み、該絹ベースの材料が、食品香味剤がその内部に配置された脂質区画を封入し、該絹ベースの材料が、該製造物品の該被験体への適用または投与の際に、該食品香味剤が該絹ベースの材料を介して所定の速度で該被験体の味覚細胞に放出されるように、該食品香味剤に対して浸透性がある、方法。

【請求項 183】

前記製造物品が、化粧品製品（例えば、リップスティック、リップバーム）、医薬用製品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み砕ける組成物を含む）、飲み物、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片）およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、請求項 182 に記載の方法。

【請求項 184】

前記絹マトリクスが、その表面上にコーティングをさらに含む、請求項 182 に記載の方法。

【請求項 185】

前記コーティングが絹層を含む、請求項 184 に記載の方法。

【請求項 186】

前記コーティングがポリエチレンオキシド層をさらに含む、請求項 184 または 185 に記載の方法。

【請求項 187】

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、該絹マトリクスの多孔度、前記コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの組合せを調整することによって制御される、請求項 182 から 186 のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

20

30

40

50

関連出願の相互参照

本出願は、2012年7月13日に提出された米国仮特許出願第61/671,336号；および2013年3月15日に提出された米国仮特許出願第61/793,379号における米国特許法§119(e)の下で優先権の利益を請求し、これらの各内容は、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書に記載されているのは一般的に、生体適合性マトリクス内の香気放出物質（例えば、化粧品香料（*fragrance*））および/もしくは香味物質の封入ならびに/または安定化のための組成物および方法に関する。

【背景技術】

【0003】

化粧品香料は、長い間日常生活の多くの局面と関連し、人のムードまたは意志決定に影響を与えている（*Miloticら*、2003年）。その香りの性質に応じて、化粧品香料は、感情に火をつけ（*Ehrlichら*、1992年；および*Lorigら*、1992年）、くつろぎおよびストレス低減の感覚を誘導し（*Ehrlichら*、1992年）、覚醒を改善し（*Tollerら*、1992年）、または記憶を増強させる（*Irvin-Hamiltonら*、2000年）ことができる。商品中に適当なレベルの強度の化粧品香料を維持することは、製品の機能性および消費者の満足の両方にとって極めて望ましい。しかし、これらのデリケートな性質およびこれらの高い揮発性により、存在を持続させることは難題である。化粧品香料分子の揮発性は、ある程度、ヒドロキッド、アルデヒドおよびケトンなどの官能基の存在により生じ得る（*Sansukchareanponら*、2010年）。これらの基は、他の化合物と容易に反応することができ、光、酸素、温度、および湿度を含めた環境因子に対して感受性である（*Edrisら*、2001年）。化粧品香料の分解は香りおよびそれに伴う利点を損なうばかりでなく、可燃性を増加させ、アレルギー性であることが証明されている副生成物を作り出す可能性がある（*Fukumotoら*、2006年；*Sansukchareanponら*、2010年；*Karlbergら*、1992年；*Maturaら*、2006年）。

【0004】

封入技法は、60年間にわたり印刷工業、食品工業、医薬品工業、および化学工業において利用されてきた（*Madeneら*、2006年；*Augustinら*、2001年；*Jacksonら*、1991年；*Whateley*、1992年；および*Bohら*、2005年）。噴霧乾燥、溶融押出し、コアセルベーション、および水性エマルジョンを含めた技法が、マイクロ粒子内に化粧品香料またはエッセンシャルオイルを含有する形態を作り出すために使用されてきた（*Bainesら*、2005年および*Fengら*、2009年）。

長期化粧品香料放出に関する懸案に取り組むため、および製品安定性を増加させるために、封入技法を利用して、マイクロカプセルまたはマイクロ粒子内に芳香性の油を閉じ込めてきた。噴霧乾燥プロセスは、高速および比較的安価であるが、あまりに高温に到達するため、多くの場合、化粧品香料のための封入に対する実行可能な選択肢としては排除される。溶融押出しプロセスは食品香料（*flavor*）の封入に対してうまく働き、大規模生産を可能にするが、これもまた高温プロセスであるため、製品の取込みが一般的に低い（*Bainesら*、2005年；*Crowleyら*、2007年）。コアセルベーションは、油タンパク質 - 溶液混合物のpHが、そのpI、または等電点より下に降下し、タンパク質の凝集を引き起こし、油含有マイクロ粒子を形成する簡単なプロセスである（*Bainesら*、2005年）。化粧品香料含有粒子を生成することが考察されてきたが、これらの粒子は、多くの場合、マイクロ粒子構造を安定化させるために毒性の架橋剤を必要とする（*Fengら*、2009年および*Weinbreckら*、2004年）。したがって、化粧品香料などの不安定なおよび/または揮発性の材料の封入のためのさらに効果的方法を開発する必要性が存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Milotic D. The impact of fragrance on consumer choice. Journal of Consumer Behaviour 2003; 3: 179-91.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

様々な現存する封入手法では、化粧品香料および/もしくは食品香料を劣化させ、ならびに/または最終生成物の安全性および/もしくは効力を損なう可能性がある加工条件が必要である(例えば、高熱への曝露または毒性架橋化学物質の使用)。したがって、化粧品香料および/もしくは食品香料の封入効率を改善し、これらの不安定分子を保護および安定化し、ならびに/またはこれらの不安定分子を制御可能に放出することができる新規の封入技法に対する必要性が依然として満たされていない。本明細書に提供される様々な態様の実施形態は、絹ベースの材料中に分散した香気放出物質および/または香味物質を含む油相のエマルジョンを含む組成物、ならびにこの組成物を作製する方法およびその使用に関する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様において、本明細書に提供されているのは、絹ベースの材料を含む水相、ならびに香気放出物質および/または香味物質を含む油相を含む絹粒子であって、水相が油相を封入し(または別の言い方をすれば、油相が水相中に分散している)、油相がリポソームを除外する、絹粒子に関する。

【0008】

一部の実施形態では、絹粒子は絹粒子の外面上に保水コーティングを含むことができる。保水コーティングは、粒子が少なくともほぼ室温以上に供せられた場合、保水コーティングがなかった場合と比較して、少なくとも約10%以上(例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上、香気放出物質および/もしくは香味物質の保持時間を増加させ、放出速度を減少させ、ならびに/または安定性を増加させるように構成されていてもよい。いくつかの実施形態では、粒子は、少なくとも約37に供され得る。

【0009】

保水コーティングは、任意の生体適合性ポリマーを含むことができる。いくつかの実施形態では、保水コーティングは絹層を含むことができる。いくつかの実施形態では、保水コーティングは、絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含むことができる。

【0010】

いくつかの実施形態では、油相は、適切なリポソーム形成する条件下でリポソームを形成することができる任意の脂質成分を除外する。いくつかの実施形態では、油相はリン脂質を除外することができる。いくつかの実施形態では、油相はグリセロリン脂質を除外することができる。

【0011】

油相は、任意のサイズおよび/または形状の単一または複数の(例えば、少なくとも2個以上の)液滴を形成することができる。液滴のサイズおよび/または形状は、例えば、絹溶液濃度および/または絹の加工を含めたいくつかの要因で変わり得る。いくつかの実施形態では、液滴のサイズは、約1nm~約1000μm、または約5nm~約500μmの範囲であることができる。

【0012】

水相は、油相が液体であることができる場合、固体/またはゲル様であることができる

。代わりに、油相が固体／ゲル様であることができる場合、水相は固体／ゲル様であることができる。いくつかの実施形態では、水相は、孔を含むことができ、油相は、孔の少なくとも1つを占有することができる。

【0013】

油滴の、水相（例えば、絹ベースの材料）に対する体積比は、エマルジョンの構成、絹溶液の濃度、絹の加工、超音波処理、および／または組成物の用途で変わり得る。いくつかの実施形態では、油滴の、絹ベースの材料に対する体積比は、約100：1～約1：100、または約50：1～約1：50、約10：1～約1：10の範囲にわたることができる。

【0014】

水相は、絹ベースの材料を含む。絹ベースの材料は、水性媒体中で可溶性または不溶性であることができる。水性媒体中の絹ベースの材料の溶解度は、絹フィブロイン中のシート含有量で制御することができる。例えば、絹ベースの材料を水性媒体に溶解しにくくすることができる十分な量までシートの形成を増加させる後処理を絹ベースの材料に施すことによって、絹フィブロイン中のシート含有量を増加させることができる。

【0015】

いくつかの実施形態では、水相は、活性剤（active agent）および／または添加物をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、活性剤および／または添加物は、絹ベースの材料に組み込むことができる。水相に添加することができる添加物の非限定的例として、生体適合性ポリマー、可塑剤（例えば、グリセロール）、乳化剤または乳化安定剤（例えば、ポリビニルアルコール、およびレシチン）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート-20）、界面張力低下剤（例えば、塩）、シート誘導剤（beta-sheet inducing agent）（例えば、塩）、検出可能な標識、およびこれらの任意の組合せが挙げられる。

【0016】

いくつかの実施形態では、絹粒子は、水和した状態（例えば、ヒドロゲルとして）で存在することができる。いくつかの実施形態では、絹粒子は、例えば、環境条件下での乾燥による、および／または凍結乾燥による乾燥状態で存在することができる。いくつかの実施形態では、凍結乾燥された絹ベースの材料は多孔質であることができる。

【0017】

絹粒子は任意のサイズであることができる。例えば、絹粒子のサイズは、約10nm～約10mm、または約50nm～約5mmの範囲にわたることができる。

【0018】

いくつかの実施形態では、絹粒子および／または保水コーティングは、香気放出物質および／または香味物質が、絹粒子から周辺環境へ所定の速度で放出され得るように、香気放出物質および／または香味物質に対して浸透性であるように適合されていてもよい。所定の速度は、絹ベースの材料中の絹フィブロインのシート含有量、絹ベースの材料の多孔度、保水コーティングの組成および／または厚さ、またはこれらの任意の組合せにより制御することができる。

【0019】

絹粒子の1つまたは複数の実施形態のうちの複数（例えば、少なくとも2つ以上）を含む組成物もまた、本明細書に提供されている。意図する使用（例えば、これらに限定されないが、医薬用製品、化粧品製品、パーソナルケア製品、および食物製品）に応じて、組成物はエマルジョン、コロイド、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、液体、固体（例えば、ワックス）、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、エアゾール、粉末、またはこれらの任意の組合せを形成するように製剤化することができる。

【0020】

香気放出物質および／または香味物質を封入している絹粒子からのこれらの放出を制御する方法もまた本明細書に提供されている。本方法は、絹層で重層した親水性ポリマー層

10

20

30

40

50

を含むコーティングを絹粒子の外面上に形成するステップを含む。

【0021】

コーティング中に任意の親水性ポリマーを使用することができるが、いくつかの実施形態では、親水性ポリマーはポリ(エチレンオキッド)を含むことができる。したがって、いくつかの実施形態では、絹粒子の外表面を親水性ポリマー溶液と接触させ、これによって親水性ポリマー層を形成すること、この親水性ポリマー層を絹溶液(例えば、約0.1重量%~約30重量%の範囲)と接触させること、および絹フィブロインのシート形成を誘導し、これによって親水性ポリマー層上に絹層を形成することにより、コーティングを形成することができる。いくつかの実施形態では、絹溶液は、乳化安定剤(例えば、これに限定されないが、レシチン)をさらに含むことができる。

10

【0022】

絹フィブロインのシート形成を誘導する方法は当技術分野で公知である。例えば、絹フィブロインのシート形成は、凍結乾燥、水アニーリング、水蒸気アニーリング、アルコール浸漬、超音波処理、剪断応力、電気的ゲル化(electro gelation)、pH低下、塩の添加、風乾、エレクトロスピンニング、伸張(stretching)のうちの1種もしくは複数、またはこれらの任意の組合せにより誘導することができる。

【0023】

本明細書に記載されている様々な態様によると、少なくとも1種の香気放出物質および/または香味物質は、絹ベースの材料を含む水相で取り囲まれた油相の中に封入されている。したがって、本明細書に提供されている別の態様は、1つまたは複数の油区画を封入している絹ベースのマトリクスを含む香気放出組成物であって、前記1つまたは複数の油区画が香気放出物質を含む組成物である。いくつかの実施形態では、絹ベースのマトリクスは、保水コーティングをさらに含むことができる。

20

【0024】

いくつかの実施形態では、本組成物は、固体(例えば、ワックス)、フィルム、シート、織物(fabric)、メッシュ、スポンジ、粉末、液体、コロイド、エマルジョン、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、噴霧剤(spray)、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化することができる。

【0025】

香気放出組成物は、化粧品香料製品として、ならびに/または香りで満たすことが望まれる他の製品、例えば、パーソナルケア製品(例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品)、パーソナル衛生製品(例えば、ナプキン、セッケン)、洗濯用製品(例えば、洗濯用液体洗剤もしくは洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤)、布製品、発香製品(例えば、エアーフレッシュナー)、および洗浄製品における構成成分として使用することができる。

30

【0026】

いくつかの実施形態では、香気放出組成物は、フィルムの形態で製剤化することができる。これらの実施形態では、フィルムは、組成物を表面に接着させるための粘着層をさらに含むことができる。

【0027】

本明細書に記載されている本態様および他の態様のいくつかの実施形態では、絹ベースのマトリクスは、繊維、フィルム、ゲル、粒子、またはこれらの任意の組合せからなる群から選択される形態で存在することができる。いくつかの実施形態では、絹ベースのマトリクスは、光学的パターン、例えば、ホログラムまたは光学機能性(例えば、回折、虹色、および/または反射)を提供することができる一連のパターンを含むことができる。

40

【0028】

香気放出組成物を使用する方法もまた本明細書に提供されている。例えば、本明細書に提供されているのは、個体が化粧品香料をつけるための方法であって、個体の皮膚表面に、本明細書に記載されている1つまたは複数の実施形態の香気放出組成物を適用することを含む方法を含む。

50

【0029】

別の態様において、製造物品に香りを付与する方法が本明細書に提供されている。本方法は、製造物品に、本明細書に提供されている1つまたは複数の実施形態の香気放出組成物を導入するステップを含む。この態様では、香りで満たすことが望まれる任意の製造物品は、香気放出組成物を含むことができる。製造物品の非限定的例として、パーソナルケア製品（例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品）、パーソナル衛生製品（例えば、ナプキン、セッケン）、洗濯用製品（例えば、洗濯用液体洗剤または洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤）、布製品、発香製品（例えば、エアフレッシュナー）、および洗浄製品を挙げることができる。

【0030】

さらなる態様では、香味送達組成物が本明細書で提供される。香味送達組成物は、1つまたは複数の油区画を封入している絹ベースのマトリクスを含み、前記1つまたは複数の油区画が香味物質を含む。いくつかの実施形態では、絹ベースのマトリクスは、保水コーティングをさらに含むことができる。

【0031】

用途の性質に応じて、本組成物は、噛み碎ける細片（chewable strip）、錠、カプセル、ゲル、液体、粉末、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化することができる。例えば、いくつかの実施形態では、香味送達組成物は、食品添加物組成物として使用することができ、または代わりに、香味送達組成物を、他の物品、例えば、化粧品製品（例えば、リップスティック、リップバーム）、医薬用製品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み碎ける組成物および飲み物を含む）、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片（breath refreshing strip）、洗口液）、およびこれらの任意の組合せに組み込むことができる。

【0032】

香味送達組成物は、例えば、食物製品の味を改善するために使用することができる。したがって、本明細書に提供されているのは、製造物品についての被験体の味覚を向上させる方法である。本方法は、本明細書に記載されている、1つまたは複数の実施形態の香味送達組成物を含む製造物品を被験体に適用または投与するステップを含み、香味物質は、製造物品の被験体への前記適用または投与の際に、絹ベースのマトリクスを介して被験体の味覚細胞へ放出され得る。

【0033】

本方法に適している製造物品として、経口使用のための任意の物品または食用の製品を挙げることができる。このような製造物品の例として、これらに限定されないが、化粧品製品（例えば、リップスティック、リップバーム）、医薬用製品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み碎ける組成物を含む）、飲み物、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片）およびこれらの任意の組合せを挙げることができる。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、封入する水相として超音波処理した絹フィブロイン水溶液を含有する油/水/油型（O/W/O）エマルジョンを使用している、典型的な油を封入した絹マイクロ粒子の調製の概略的表示である。一旦超音波処理すると、絹は物理的に架橋した水不溶性ヒドロゲル状態へと転移し始めるが、例えば、絹の特性および/または超音波処理パラメーターに応じて、制御可能な継続時間にわたり、溶液状態のままにとどまる。溶液状態において、油は絹溶液中で乳化することができ、W/Oエマルジョンを連続油相内でさらに乳化することができる。連続的油相内で、油を封入した絹の液滴は、架橋が完了するまで球状の構造で保持され、架橋が完了した時点で絹は、油に対して安定した、水不溶性ヒドロゲル封入マトリクスとなる。

【0035】

【図2】図2A～2Bは、絹水溶液と共に混合した色素を含有する油のエマルジョンを示す画像である。図2Aは、約1:3（v/v）の油:絹の比で約7%（w/v）の絹水溶

10

20

30

40

50

液と混合したオイルレッドO（超音波処理前に反転（約10分）を用いて混合）を含有するヒマワリ油のエマルジョンを示す画像である。図2Bは、約1：3（v/v）の油：絹の比で約7%（w/v）絹水溶液と混合したオイルレッドO（穏やかな超音波処理後（約10%振幅を約5秒間）、反転（約10分）を用いて混合）を含有するヒマワリ油のエマルジョンを示す画像である。スケールバー = 250 μm。

【0036】

【図3】図3A～3Fは、油充填絹フィルムを成型するための画像およびTGAデータである。図3Aは、絹溶液中のリモネンのマイクロエマルジョンの画像である。図3Bは、絹単独から、および絹溶液中のリモネンマイクロエマルジョンから調製した絹フィルムのTGAサーモグラムを示すプロットである。図3C～3Dは、同じ円形の、テフロン（登録商標）でライニングした成形型（mold）を使用して成型した、絹溶液単独から（図3C）、およびリモネンマイクロエマルジョン（油：絹が約1：3であり、絹は約30分間の脱ガム化時間で調製した約6%（w/v）である）から（図3D）調製した絹フィルムをそれぞれ示す画像である。図3E～3Fは、同じホログラムパターン化した成形型を使用して成型した、絹溶液単独から（図3E）、および油のマイクロエマルジョン（約1：20の絹中油；絹は約45分間脱ガム化時間で調製した約3%（w/v）である）から（図3F）調製した、ホログラムパターン化した絹フィルムをそれぞれ示す画像である。

10

【0037】

【図4】図4A～4Fは、本明細書に記載されている1つまたは複数の実施形態による絹液滴を示す写真である。図4Aは、ヒマワリ油浴内で球状液滴中に保持された、超音波処理した絹溶液を示している（粒子がわずかな半透明であることにより証明されるように、絹はヒドロゲル状態への転移を完了していない）。図4Bは、ヒマワリ油浴内で、球状の液滴中に保持された、オイルレッドO充填油の微液滴の分散液を含有する、超音波処理した絹溶液を示している。図4Cは、球状の液滴中に保持された、超音波処理した絹溶液の側面図であり、この超音波処理した絹溶液は、可視化を容易とするように緑色の食品着色剤を含有している。図4Dは、超音波処理した絹単独から調製され、ヒマワリ油浴内で架橋を完了させておいたヒドロゲルの絹球が、油浴から取り出した後もこれらの形状を保持していることを示している。図4Eは、脱水前の、油充填絹ヒドロゲルマイクロスフェアを示している（絹マトリクスは軟ヒドロゲルである）。図4Fは、環境条件で一晩乾燥させた絹ヒドロゲル網状物の脱水により生成した、よりしっかりとした、より高密度な絹封入マトリクスを特徴とする、油充填絹球を示している。

20

30

【0038】

【図5】図5A～5Dは、活性剤充填絹粒子を示す画像である。図5Aは、ドキシソルピシンを含有する、制御された容量のゾル-ゲル絹溶液をヒマワリ油浴中へピペット操作することによって調製した、ドキシソルピシン充填絹マイクロ粒子を示す写真である。図5Bは、食品着色剤を含有する、制御された容量のゾル-ゲル絹溶液をヒマワリ油浴へピペット操作することによって調製した、食品着色剤充填絹マイクロ粒子、および絹ヒドロゲルマイクロ粒子を乾燥させることによって調製した脱水した絹マイクロ粒子を示す写真である。図5C～5Dは、絹を超音波処理してヒマワリ油浴中に含めることによって調製した絹マイクロスフェア（水/油（W/O）エマルジョン）の画像である（絹は、可視化のための食品着色剤を、体積比1：100で含有する）。スケールバー = 100 μL。

40

【0039】

【図6】図6A～6Bは、例えば、約60分間の脱ガム化時間の、再生された絹フィブリン溶液によるO/W/Oエマルジョンを使用して調製した、油を封入した絹マイクロ粒子を示す画像である。図6Aは、約15%の振幅で約45秒間超音波処理した約6%（w/v）絹溶液を用いて調製したO/W/Oエマルジョンを示す画像であり、ここで、この絹は約60分間脱ガム化した。図6Bは、約15%の振幅で約30秒間超音波処理した約3%（w/v）絹溶液を用いて調製したO/W/Oエマルジョンを示す画像であり、ここで、この絹は、約60分間脱ガム化した。スケールバー = 300 μm。

50

【0040】

【図7】図7A～7Dは、異なる超音波処理パラメーターで処理した約6% (w/v) 絹溶液によるO/W/Oエマルジョンを使用して調製した、油を封入した絹マイクロ粒子を示す画像であり、ここで、この絹は約30分間脱ガム化した。図7A～7Bは、絹が約10%の振幅で約15秒間超音波処理した、油を封入した絹マイクロ粒子を示している。図7C～7Dは、絹が約15%の振幅で約15秒間超音波処理した、油を封入した絹マイクロ粒子を示している。

【0041】

【図8】図8A～8Dは、絹マイクロ粒子の内部の油カプセルから外部の油相（例えば、ヒマワリ油浴）への油（例えば、オイルレッドO）の相対拡散の吸光度測定値（約518 nmでの）である。図8Aは、超音波処理していない絹に対応する吸光度測定値を示している。図8Bは、絹の脱ガム化継続時間を変えて（例えば、30分間または60分間）、約15%の振幅で約30秒間超音波処理した約3% (w/v) 絹溶液に対応する吸光度測定値を示している。図8Cは、約30分間脱ガム化の継続時間を使用し、続いて様々な超音波処理：約10%の振幅で約15秒間の超音波処理、または約15%の振幅で約15秒間の超音波処理を受けさせるか、超音波処理なしで調製した約6% (w/v) 絹溶液に対応する吸光度測定値を示している。図8Dは、約60分間の脱ガム化継続時間を使用し、続いて様々な超音波処理：約15%の振幅で約30秒間の超音波処理、または約15%の振幅で約45秒間の超音波処理を受けさせるか、超音波処理なしで調製した6% (w/v) 絹溶液に対応する吸光度測定値を示している。

10

20

【0042】

【図9】図9A～9Bは、O/W/Oマイクロスフェアにおける絹「スキン」の形成を示す画像である：油-水界面外部において、絹スキンは「ふくれている (baggy)」ようであるか（図9A）、または「ひだ」を形成する（図9B、白色の矢印）。

【0043】

【図10】図10は、未処理の、色素充填絹フィルムの水への溶解実験の時間経過を示す写真のセットである。インジゴカルミン（上の行）およびフルオレセイン（下の行）を充填した未処理の絹フィルムは、約37%の水への曝露から約3分間以内で溶解し始め、約30分間の浸漬後に完全に溶解している。

【0044】

【図11】図11A～11Bは、反射体をパターン化した (reflector-patterned) シリコン成型型で油-絹マイクロエマルジョンを成型することによって調製した自立型2Dマイクロ-プリズムアレイを示す写真のセットである。図11Aは、フラッシュなしで撮った写真であり、図11Bはフラッシュを用いて撮ったが、反射体の機能性を保持することを実証している。

30

【0045】

【図12】図12は、絹溶液を超音波処理し、依然として溶液状態である間に、食品着色剤をこの超音波処理した絹に添加し（添加する食品着色剤の体積は一定に保持し、赤色、青色および黄色の食品着色剤の比を記述されているように変えた）、油浴にアコートし、環境条件の圧力および温度で架橋を完了させることによって調製した絹ヒドロゲル球を示す写真である。

40

【0046】

【図13】図13は、ヒマワリ油層の添加で低減した絹ゲル化時間により証明されるように、油-水界面が油粒子の周囲の絹タンパク質の集合を増加させることを示している。

【0047】

【図14】図14は、油と絹の異なる比を有する、油を封入した絹マイクロ粒子の画像を示す画像のセットである。画像は、油の絹に対する比を増加させると、粒径を増加させることができることを示している。

【0048】

【図15】図15は、封入する水相として超音波処理した絹フィブリン水溶液を含有す

50

る油/水/油(O/W/O)エマルジョンの別の典型的な油を封入した絹マイクロ粒子調製物の概略的表示である。一旦超音波処理すれば、絹は、物理的に架橋した水不溶性ヒドロゲル状態への転移を開始するが、例えば、絹の特性および/または超音波処理パラメータに応じて制御可能な継続時間、溶液状態のままとどまる。溶液状態において、油は絹溶液中で乳化することができ、W/Oエマルジョンは、連続ポリビニルアルコール(PVA)相内でさらに乳化することができる。連続PVA相内で、油を封入した絹液滴は、架橋が完了するまで球状構造内に保持され、この時点で、絹は、油のための安定した、水不溶性ヒドロゲル封入マトリクスとなる。

【0049】

【図16】図16A~16Cは、O/W/Oエマルジョンを介して化粧品香料を封入した絹マイクロ粒子の形成を示す画像のセットである。アプリナート(applicate)を、約1:2の比で、約1%(w/v)の絹溶液(図16A)、約3%(w/v)の絹溶液(図16B)または約5%(w/v)の絹溶液(図16C)によるエマルジョンを介して封入した。スケールバー=10 μ m。

10

【0050】

【図17】図17は、紫外線に感受性のある化粧品香料を検出するための最適な波長の決定を示すグラフである。

【0051】

【図18】図18A~18Fは、O/W/Oエマルジョンを使用して作製した、乾燥化粧品香料充填絹マイクロ粒子の熱重量分析(TGA)のサーモグラフのセットである。製造プロセスにおいて使用した3種の構成成分、エタノール(図18A)、絹(図18B)および植物油(図18C)、ならびに3種の代表的化粧品香料、アプリナート(図18D)、リモネン(図18F)およびデルタダマスコン(図18G)が描写されている。パネル図18D~図18G上の2本の点線の間の領域は、マイクロ粒子からの化粧品香料放出の推定された領域を表している。

20

【0052】

【図19】図19A~19Cは、O/W/Oエマルジョンを使用して作製した、リモネン充填絹マイクロ粒子のTGAサーモグラフのセットである。20/分から500/分までにおいてTGAを作動した場合、リモネンは急速に放出された(図19A)。50/分の250分間のインキュベーションを取り込んだ第2のTGAを作動した後の、空の絹マイクロ粒子のサーモグラフ(図19B)およびリモネン充填マイクロ粒子のサーモグラフ(図19C)である。

30

【0053】

【図20】図20A~20Cは、乳化安定剤であるレシチンを湿った状態(図20A)および乾燥状態(図20B)で取り込んで作り出した絹マイクロ粒子を、レシチンなしで作製したマイクロ粒子(図20C)と比較して、形状およびサイズにおいて好ましいことを示す画像のセットである。スケールバー=10 μ m。

【0054】

【図21】図21A~21Bは、二次油相の代替物としてNaCl溶液(図21A)を使用して形成された絹マイクロ粒子を示す画像のセットである。封入された化粧品香料を、無充填およびリモネン充填絹粒子のTGAサーモグラフ(図21B)を介して推定した。顕微鏡写真の上の垂直の線は、封入された化粧品香料の放出の領域を描写している。スケールバー=10 μ m。

40

【0055】

【図22】図22A~22Bは、特定された条件下での、化粧品香料封入した絹マイクロ粒子からの化粧品香料の保持/放出を示すデータグラフである。リモネン充填絹マイクロ粒子を、例えば、図15に示されているように、リモネン/絹/PVAエマルジョンを使用して作製した。次いで、マイクロ粒子を水中で希釈し、120 μ mフィルターに通した。次いで、単離したマイクロ粒子を水中でインキュベートして、時間の経過による化粧品香料放出を決定した。図22Aは、様々な温度に供した場合の、化粧品香料を封入した絹

50

マイクロ粒子の、ある期間にわたる重量の減少を示すTGAのデータグラフ(50 での約250分間のインキュベーション、これに続く400 までの5 /分の勾配を用いて実施した)である。一般的に、より長時間水に浸漬させた絹マイクロ粒子は、より少ない重量の減少を示し、これは、250分間のインキュベーション後も試料中にとどまったより小さな画分の揮発性化粧品香料が存在したことを示した。これらの絹マイクロ粒子は、任意の追加のコーティングなしに14日間にわたって保持を示している。図22Bは、コーティングなしで、O/W/O型PVA絹マイクロ粒子からの封入されたりモネンの水中への放出のパーセントを示す棒グラフである。化粧品香料含有量に対する基準点として「放出なし」を使用した場合、水に浸漬した、化粧品香料封入した絹マイクロ粒子に対して総量(mass)において約2~3%の差が存在した。総量の損失は、水性環境における浸漬中の化粧品香料損失と一致し、水性環境への曝露が長いほど、その後の化粧品香料放出が増加する。

10

【0056】

【図23】図23A~23Bは、リモネン化粧品香料と絹溶液との間の界面張力を示すデータグラフである。図23Aは、濃度($n=3$)の関数としてのリモネン化粧品香料と絹溶液との間の界面張力を示す線グラフである。図23Bは、リモネン化粧品香料と、30分間脱ガム化した、6%(w/v)の絹溶液との間の界面張力に対する、塩化ナトリウム(NaCl)などの塩の作用を示す線グラフである($n=3$)。

【0057】

【図24】図24A~24Dは、PVA/絹エマルジョンを使用して形成された絹マイクロ粒子の画像およびデータグラフである。図24Aおよび図24Bは、リモネン化粧品香料への浸漬前および浸漬から24時間後のそれぞれの絹マイクロ粒子の画像である。図24Cおよび図24Dは、リモネン化粧品香料中にそれぞれ1時間および24時間浸漬させた絹マイクロ粒子のTGAサーモグラフであり、ここで、24時間を使用して、化粧品香料含有量を推定した。スケールバー=10 μ m。

20

【0058】

【図25】図25A~25Fは、コーティングなし(図25A)、または約0.1%(w/v)(図25B)、約8%(w/v)(図25C)、もしくは約30%(w/v)(図25D)の絹溶液のいずれかでコーティングし、エタノールリンスを使用して結晶化した、リモネン充填マイクロ粒子の光学顕微鏡法画像のセットである。約8%絹コーティングを結晶化するためのリモネン化粧品香料(図25E)およびレシチンを含むエマルジョン(図25F)の使用を含む、修正した手順も利用してコーティングしたマイクロ粒子を作り出した。スケールバー=10 μ m。

30

【0059】

【図26】図26A~26Eは、少なくとも1種のコーティングを有するリモネン含有絹マイクロ粒子のデータである。図26A~26Dは、絹溶液の中を通る直接的遠心分離を介してコーティングしたリモネン含有絹マイクロ粒子の概略図および光学顕微鏡画像(図26A~26B)、または静止したマイクロ粒子にわたる絹溶液の流動の概略図および光学顕微鏡画像(図26C~26D)である。図26Eは、化粧品香料保持における変化を検出するために行った、1つ、3つ、または5つの絹コーティングを有するリモネン含有マイクロ粒子のTGAサーモグラフである。

40

【0060】

【図27】図27A~27Eは、化粧品香料を充填した、PEO/絹コーティングしたマイクロ粒子のデータおよび画像である。図27Aは、PEO/絹コーティングした粒子のための典型的な製造プロセスの概略的表示である。図27B~27Bは、1つのコーティング(図27B)、2つのコーティング(図27C)または3つのコーティング(図27D)を有するPEO/絹コーティングしたマイクロ粒子のSEM画像である。図27Eは、PEO/絹の5つのコーティング層を有する、無充填のマイクロ粒子およびリモネンを封入したマイクロ粒子の両方のTGAサーモグラフである。

【0061】

50

【図28】図28A～28Dは、標識のためのコーティングプロセス中の検出可能な作用物質（agent）（例えば、蛍光体）の取込みを示す。図28Aは、化粧品香料充填絹粒子のコーティングへの蛍光体（例えば、ローダミンおよび/またはFITC-デキストラン）の取込みの概略的表示である。図28Bは、化粧品香料を充填した、蛍光体標識した絹粒子の明視野画像である。図28Cは、化粧品香料を充填した、ローダミン標識した絹粒子の蛍光画像である。図28Dは、化粧品香料を充填した、FITC-デキストラン-標識した絹粒子の蛍光画像である。

【0062】

【図29】図29は、様々な処理法で処理した絹コーティング層の結晶化度を示す棒グラフである。フェネチルアルコール充填絹粒子（化粧品香料/絹/PVAエマルジョンプロセスを使用）を、絹層で覆ったPEO層でコーティングし、次いで、絹フィブロインにおいて結晶化度を誘導することが公知の様々な方法で処理した。FTIRを使用して、充填された絹粒子の絹フィブロイン中のシートの形成を検出した。絹フィブロイン中のシート含有量は、結晶化度を誘導することが公知の処理（例えば、これらに限定されないが、水アニーリングおよびエタノール浸漬）により、絹コーティング層内で増加する。処理なしの絹コーティング層は、約30%のシート含有量を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0063】

化粧品香料および/もしくは食品香料の封入効率を改善し、これらの不安定な分子を保護および安定化し、ならびに/またはこれらの不安定な分子を制御可能に放出することができる新規の封入技法に対する必要性が、依然として満たされていない。本明細書に記載されている様々な態様の実施形態は、絹ベースの材料中の香気放出物質（例えば、化粧品香料）および/または香味物質の封入のための新規の組成物および方法を対象とする。封入された香気放出物質および/または香味物質の放出を制御する方法および組成物の使用もまた本明細書に提供されている。

20

【0064】

香気放出物質および/または香味物質を含む絹ベースの組成物（例えば、絹粒子）

一態様において、本明細書に提供されていることは、香気放出物質および/または香味物質を含む絹ベースのエマルジョン組成物に関する。本組成物は、絹ベースの材料を含む水相と、香気放出物質および/または香味物質を含む油相とを含み、ここで、水相が油相を封入している。別の言い方をすれば、油相は水相中に分散して、水相中に分散した油滴のエマルジョンを形成する。

30

【0065】

油相：本明細書で使用する場合、「油」という用語は、自然の供給源、例えば、動物または植物に由来するか、または人工で作製された、（室温で）流動性のある油を一般的に指す。いくつかの実施形態では、「油」という用語は、動物または植物由来の流動性のある食用油を指し、これらに限定されないが、魚油、液化性の動物脂肪、ならびに、これらに限定されないが、コーン油、ヤシ油、ダイズ油、オリーブ油、綿実油、ベニバナ油、ヒマワリ油、アブラナ、ピーナッツ油、およびこれらの組合せ（硬化油、非硬化油、および部分硬化油）を含めた野菜油または植物油を含む。本発明で 사용할ことができる油の追加の例として、これらに限定されないが、植物油（例えば、杏仁油、落花生油、アルニカ油、アルガン油、アボカド油、パパス油、パオパブ油、ブラックシード油、ブラックベリー種子油、クロスグリ種子油、ブルーベリー種子油、ルリジサ油、カレンデュラ油、カメリナ油、サザンカ種子油、ヒマシ油、チェリー核油、ココアバター、マツヨイグサ油、グレープフルーツ油、ブドウ種子油、ヘーゼルナッツ油、アサ種子油、ホホバ油、レモン種子油、ライム種子油、アマニ油、ククイナッツ油、マカデミア油、トウモロコシ油、マンゴーバター、メドウフォーム油、メロン種子油、モリンガ油、オレンジ種子油、パーム油、パイヤ種子油、パッションシードオイル、桃仁油、プラム油、ザクロ種子油、ポピー種子油、カボチャ種子油、ナタネ（またはアブラナ）油、レッドラズベリー種子油、米ぬか油、ローズヒップ油、シーバックソーン油、ゴマ油、イチゴ種子油、スイートアーモン

40

50

ド油、クルミ油、小麦胚芽油)；魚油(例えば：サーディン油、サバ油、ニシン油、タラの肝油、カキ油)；動物性油脂(例えば：共役リノール酸)；または他の油(例えば：パラフィン系油、ナフテン系油、芳香族油、シリコン油)；またはこれらの任意の混合物が挙げられる。

【0066】

油は、液体、または液体と固体粒子の組合せ(例えば、液体ベース中の脂肪粒子)を含むことができる。さらに、「油」という用語は、脂肪代替物を含むことができ、この脂肪代替物は、動物油および/または植物油の代わりにまたはこれらと組み合わせて使用することができる。適切な脂肪代替物は、Procter & Gamble Co. から、商標名OLEAN(登録商標)で販売されている、スクロースポリエステルである。以下の米国特許は脂肪代替物を開示しており、本明細書に参照により組み込まれる：1989年1月14日発行のUS4,880,657；1990年10月2日発行のUS4,960,602、1989年5月30日発行のUS4,835,001；1996年1月2日発行のUS5,422,131。他の適切な脂肪代替物として、Nabiscoのブランド製品であるSALATRIM(登録商標)および様々なアルコキシル化ポリオール、例えば、以下の米国特許に記載されているものが挙げられ、これらは本明細書に参照により組み込まれる - 4,983,329；5,175,323；5,288,884；5,298,637、5,362,894；5,387,429；5,446,843；5,589,217、5,597,605、5,603,978；および5,641,534。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、油相はリポソームを除外する。本明細書で使用する場合、「リポソーム」という用語は、1つまたは複数の油の二層を含む微細な小胞を指す。構造的に、リポソームは、サイズおよび形状が長い管から球までの範囲にわたる。したがって、いくつかの実施形態では、油成分は、適切なリポソーム形成条件下でリポソームを形成し得る脂肪酸を含む長鎖の分子を除外する。このような油成分の例として、これらに限定されないが、ホスファチジルコリン(PC)、ホスファチジエタノールアミン(PE)、ホスファチジン酸(PA)、ホスファチジルグリセロール(PG)、ステロール、例えばコレステロール、および非天然油(normal oil)(複数可)、カチオン性の油(複数可)、例えばDOTMA(N-(1-(2,3-ジオキシルオキシ)プロピル)-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド)、ならびに1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DOPC)；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン(DOPE)；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DLPC)；および1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(DMPC)；およびこれらの任意の組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、油相はリン脂質を除外することができる。いくつかの実施形態では、油相はグリセロリン脂質を除外することができる。

20

30

【0068】

絹ベースの材料中に分散した油相または液滴の数は、異なる用途で変わり得る。例えば、いくつかの実施形態では、油相は、絹ベースの材料内に単一の区画または液滴を形成することができる。他の実施形態では、油相は、絹ベースの材料を有する複数の(例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40以上を含めた、少なくとも2つ以上の)区画または液滴を形成することができる。

40

【0069】

油区画または液滴のサイズおよび/または形状は、例えば、絹の粒径、絹溶液の濃度および/または絹の加工を含めたいくつかの要因で変わり得る。いくつかの実施形態では、油区画または液滴のサイズは、約1nm~約1000μm、または約5nm~約500μmの範囲であることができる。いくつかの実施形態では、油区画または液滴のサイズは、約1nm~約1000nm、または約2nm~約750nm、または約5nm~約500nm、または約10nm~約250nmの範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、油区画または液滴のサイズは、約1μm~約1000μm、または約5μm~約

50

750 μm、または約10 μm ~ 約500 μm、または約25 μm ~ 約250 μmの範囲であることができる。

【0070】

油相は、少なくとも1種以上（例えば、少なくとも2種以上を含む）の香気放出物質および/または香味物質を含む。油相（例えば、油）中で選択的に可溶性であり、および/または封入が望まれる任意の香気放出物質および/または香味物質を油相に含めることができる。「選択的に可溶性である」という用語は、本発明で言及された場合、香気放出物質および/または香味物質が、水相（例えば、絹ベースの材料）中よりも、油相中で、例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%以上を含めた、例えば、少なくとも約10%以上、溶解性のレベルまたは率が高いことを指すと理解されるべきである。いくつかの実施形態では、油相中の香気放出物質および/または香味物質の溶解性のレベルまたは率は、水相中よりも少なくとも約1.5倍、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約10倍以上高いことが可能である。いくつかの実施形態では、「選択的に可溶性である」という用語は、香気放出物質および/または香味物質が、水相中では完全に不溶性であるが、油相中では部分的または完全に可溶性であることを指す。

10

【0071】

油相中に存在する香気放出物質および/または香味物質は、一般的に揮発性、疎水性および/または親油性の作用物質（lipophilic agent）である。本明細書で使用する場合、「揮発性」という用語は、蒸発可能である分子、物質または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）を指す。

20

【0072】

本明細書で使用する場合、「疎水性」という用語は、水性媒体中よりも、非水性媒体（例えば、有機溶媒または親油性溶媒）中での溶解性が、例えば、少なくとも約10%以上高い分子、物質または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）を指す。いくつかの実施形態では、疎水性分子、物質または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）は、水性媒体中よりも、非水性媒体（例えば、有機溶媒または親油性の溶媒）中で、例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上を含む、少なくとも約10%以上、高い溶解性を有することができる。いくつかの実施形態では、疎水性分子、物質または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）は、水性媒体中よりも、非水性媒体（例えば、有機溶媒または親油性の溶媒）中で、例えば、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍以上を含む、少なくとも約1.5倍以上、高い溶解性を有することができる。

30

【0073】

本明細書で使用する場合、「親油性」という用語は、水性媒体中よりも、油、脂肪、油、および/または非極性溶媒、例えば、ヘキサンまたはトルエン中で、例えば、少なくとも約10%以上、高い溶解性を有する分子、物質および/または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）を指す。いくつかの実施形態では、親油性分子、物質または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）は、水性媒体中よりも、油、脂肪、油、および/または非極性溶媒中で、例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上を含む、少なくとも約10%以上、高い溶解性を有することができる。いくつかの実施形態では、親油性の分子、物質または組成物（例えば、香気放出物質および/もしくは香味物質またはその構成成分）は、水性媒体中よりも、油、脂肪、油、および/

40

50

または非極性溶媒中で、例えば、少なくとも約2倍、少なくとも約3倍、少なくとも約4倍、少なくとも約5倍、少なくとも約6倍、少なくとも約7倍、少なくとも約8倍、少なくとも約9倍以上を含む、少なくとも約1.5倍以上、高い溶解性を有することができる。

【0074】

絹ベースの材料中に封入することができる香気放出物質および香味物質のさらなる記載が、以下の「香気放出組成物」および「食品香料組成物または香味送達組成物」のセクションにおいて見出される。

【0075】

いくつかの実施形態では、油相は、1種または複数の（例えば、1種、2種、3種、4種、5種以上）の本明細書に記載の活性剤をさらに含むことができる。油相中に溶解および/または分散させることができる、本明細書に記載の任意の活性剤を、意図した用途/目的に応じて使用することができる。いくつかの実施形態では、油相は、1種または複数の（例えば、1種、2種、3種、4種、5種以上）の本明細書に記載の脂肪/油性活性剤をさらに含むことができる。油相のための活性剤（複数可）の例として、これらに限定されないが、化学療法剤、抗生剤、抗酸化剤、ホルモン、ステロイド、プロバイオティクス、診断剤（例えば、色素）、ビタミン、酵素、有機小分子または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；生物学的高分子、例えば、ペプチド、タンパク質、ならびにペプチド類似体および誘導体；ペプチド模倣物；抗体およびその抗原結合フラグメント；核酸；核酸類似体および誘導体；グリコーゲンまたは他の糖；免疫原；抗原；ならびにこれらの任意の組合せを挙げることができる。活性剤（複数可）は、油相中で香気放出および/または香味物質（複数可）とブレンドすることができる。制限的であることを望むことなく、活性剤は、組成物に、1種または複数の望ましい特性、例えば、治療的潜在性、栄養上の価値、および/またはエマルジョン安定性を提供するように選択することができる。

10

20

【0076】

いくつかの実施形態では、油相は、非混和性相をさらに封入することができる。「非混和性」という用語は、本明細書においておよび明細書全体を通して、その従来の意味において、このような2種の材料を混合することによって、1つより多くの相を含有する混合物を生成するという意味で、混和性が完全ではない2種の材料を指すために使用している。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されている2つの非混和性の相は、混和性が完全ではない2つの流体であることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されている2つの非混和性の相は、固体-流体界面を形成する流体および固体材料であることができる。いくつかの実施形態では、本明細書に提供されている2つの「非混和性の」相は、完全にまたはほぼ完全に非混和性である、すなわち、2つの相を含有する混合物を生成し、ここで、各相は少なくとも約95%、好ましくは少なくとも約99%の単相を含有する。さらに、この用語は、2つの非混和性の相がエマルジョンを形成することができる状況を包含することを意図する。例えば、一実施形態では、2つの非混和性の相は、絹ベースの材料と、脂質ベースの材料とを含むことができ、これらがエマルジョンを形成でき、このエマルジョンの中で脂質液滴が絹ベースの材料中に分配される。したがって、いくつかの実施形態では、油相中に封入されることになる非混和性の相は水相を含むことができる。例えば、非混和性の相は絹ベースの材料を含むことができる。代わりにまたは加えて、非混和性の相は、油相と部分的にまたは完全に非混和性の材料、例えば、これらに限定されないが、ヒドロゲル材料を含むことができる。

30

40

【0077】

合わせた油相（例えば、油区画（複数可）または液滴（複数可））の、水相（例えば、絹ベースの材料）に対する体積比は、エマルジョンの構成（例えば、「マイクロスフェア」対「マイクロカプセル」）であり、ここで、マイクロスフェアは、絹含有相全体に懸濁させた複数の油滴の分散物を指す；マイクロカプセルは、絹含有カプセルで取り囲まれた1つの大きな油滴を指す）、絹溶液濃度、絹の加工、超音波処理、および/または組成物の用途で変わり得る。いくつかの実施形態では、油区画（複数可）または液滴（複数可）の

50

、絹ベースの材料に対する体積比は、約 1000 : 1 ~ 約 1 : 1000、約 500 : 1 ~ 約 1 : 500、約 100 : 1 ~ 約 1 : 100、または約 10 : 1 ~ 約 1 : 10 の範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、油区画（複数可）または液滴（複数可）の、絹ベースの材料に対する体積比は、約 1 : 1 ~ 約 1 : 1000、約 1 : 2 ~ 約 1 : 500、または約 1 : 5 ~ 約 1 : 100、または約 1 : 10 ~ 約 1 : 100 の範囲にわたることができる。一実施形態では、油区画（複数可）または液滴（複数可）の、絹ベースの材料に対する体積比は、約 1 : 5 ~ 約 1 : 20 の範囲にわたることができる。

【0078】

水相：水相は絹ベースの材料を含む。本明細書で使用する場合、「絹ベースの材料」という用語は、絹フィブロインが、全材料の少なくとも約 20%、少なくとも約 30%、少なくとも約 40%、少なくとも約 50%、少なくとも約 60%、少なくとも約 70%、少なくとも約 80%、少なくとも約 90%、少なくとも約 95%、100% 以下、または約 30% ~ 約 100% の間の任意のパーセンテージを含む、全材料の少なくとも約 10% を構成する材料を指す。ある特定の実施形態では、絹ベースの材料は、絹フィブロインから実質的に形成することができる。様々な実施形態では、絹ベースの材料は、絹フィブロインならびに少なくとも 1 種の香気放出物質および/または香味物質から実質的に形成することができる。絹フィブロインが全材料の 100% 未満を構成するいくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、添加物、例えば、これらに限定されないが、金属、合成ポリマー、例えば、これらに限定されないが、ポリ（ビニルアルコール）およびポリ（ビニルピロリドン）、ヒドロゲル、ナイロン、電子の構成成分、光学的構成成分、活性剤、本明細書に記載されている任意の添加物、ならびにこれらの任意の組合せを含めた様々な材料および/または構成成分を含むことができる。

10

20

【0079】

絹ベースの材料の溶解性は、例えば、シート含有量に基づき調整することができる。したがって、いくつかの実施形態では、少なくとも水相中の絹ベースの材料は、可溶性であるか、または水性溶液に再溶解することができる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹ベースのエマルジョン組成物は溶解可能であり得る。例えば、溶解可能な絹ベースのエマルジョン組成物（例えば、フィルムまたは粒子の形態）は、緩衝液中に浸漬する、または湿ったもしくは水和した組織または表面と接触させる場合など、水性環境へ曝露すると溶解することができる。油滴（例えば、香気放出物質および/または香味物質を含む油滴）を封入する絹ベースの材料の溶解は、油滴の放出をもたらす、したがって、もしある場合、その中に充填された、香気放出物質および/または香味物質の周辺環境への放出をもたらすことができる。

30

【0080】

代替の実施形態では、水相内の少なくとも絹ベースの材料は、水性溶液中で不溶性であることができる。例えば、絹ベースの材料を水性媒体中に溶解しにくくすることができるくらい十分な量までシートの形成を増加させる後処理を絹ベースの材料に施すことによって、絹フィブロイン中のシート含有量を増加させることができる。

【0081】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、その表面の少なくとも 1 つに光学的またはフォトリソパターンをさらに含むことができる。例えば、光学的またはフォトリソパターンは、パターン化した回折光学面、例えば、ホログラフィック回折格子ならびに/または光学機能性、例えば、これらに限定されないが、光反射、回折、散乱、虹色、およびこれらの任意の組合せを提供する一連のパターンを含むことができる。絹ベースの材料上に光学的またはフォトリソパターンを形成するための方法は、国際特許出願第 WO 2009/061823 号および同第 WO 2009/155397 号に記載されており、これらの内容は本明細書に参照により組み込まれる。例えば、実施例 2 に示されているように、油-絹マイクロエマルジョンは、ホログラム成型型、虹色の表面を有するプラスチックシート、または反射体をパターン化したシリコン成型型で成型することができ、生成した絹ベースのエマルジョン組成物は、図 3E ~ 3F および図 11A ~ 11B に示されて

40

50

いるように、光学的特性（例えば、ホログラフィック回折、虹色、および/または光反射）を保持することができる。

【0082】

添加物：いくつかの実施形態では、水相は、1種または複数の（例えば、1種、2種、3種、4種、5種以上の）添加物をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、添加物（複数可）は、絹ベースの材料に組み込むことができる。添加物は、共有結合的にまたは非共有結合的に絹フィブロインと連結することができ、および/または絹フィブロインベースの材料内で均一または不均一に統合されることができる。理論に制約されることを望むことなく、添加物は、1種または複数の望ましい特性、例えば、中に封入された、香気放出物質および/または香味物質の強度、柔軟性、容易な加工および取扱い、生体適合性、溶解性、生体再吸収性、気泡がないこと、表面形態、放出速度および/または増強した安定性、もしある場合には、光学機能、治療的潜在性などを、組成物または固体絹フィブロインまたは絹フィブロイン製品に提供することができる。

10

【0083】

添加物は、生体適合性ポリマーまたはバイオポリマー；可塑剤（例えば、グリセロール）；乳化安定剤（例えば、レシチン、およびポリビニルアルコール）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート-20）；界面張力調節剤、例えば、界面活性剤（例えば、塩）；シート誘導剤（例えば、塩）；検出可能な作用物質（例えば、蛍光分子）；有機小分子または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；生物学的高分子、例えば、ペプチド、タンパク質、およびペプチド類似体および誘導體；ペプチド模倣物；抗体およびその抗原結合フラグメント；核酸；核酸類似体および誘導體；グリコーゲンまたは他の糖；免疫原；抗原；生物学的材料、例えば、細菌、植物、真菌、または動物細胞から作製された抽出物；動物組織；天然に存在する組成物または合成組成物；ならびにこれらの任意の組合せから選択することができる。さらに、添加物は、任意の物理学的な形態であることができる。例えば、添加物は、粒子、繊維、フィルム、管、ゲル、メッシュ、マット、不織マット、粉末、液体、またはこれらの任意の組合せの形態であることができる。いくつかの実施形態では、添加物は、粒子（例えば、マイクロ粒子またはナノ粒子）であることができる。

20

【0084】

水相および/または絹ベースの材料中の添加物の総量は、組成物中の全絹フィブロインの約0.1重量%～約0.99重量%、約0.1重量%～約70重量%、約5重量%～約60重量%、約10重量%～約50重量%、約15重量%～約45重量%、または約20重量%～約40重量%の範囲であることができる。

30

【0085】

いくつかの実施形態では、水相および/または絹ベースの材料は、これらの内容が本明細書に参照により組み込まれる、2013年4月15日に出願した国際特許出願第PCT/US13/36539に記載されている磁気感受性の組成物を形成するための磁性粒子を含むことができる。

【0086】

いくつかの実施形態では、水相および/または絹ベースの材料は、添加物として、例えば、絹フィブロイン複合材（例えば、水相中の100%絹複合材）を生成するための絹材料を含むことができる。添加物として使用することができる絹材料の例として、制限なしで、絹粒子、絹繊維、ミクロンサイズの絹繊維、絹粉末および未加工の絹繊維が挙げられる。いくつかの実施形態では、添加物は絹粒子または粉末であることができる。絹フィブロイン粒子（例えば、ナノ粒子およびマイクロ粒子）を生成する様々な方法が当技術分野で公知である。いくつかの実施形態では、絹粒子は、例えば、その内容が全体として本明細書に参照により組み込まれる、国際出願第WO2011/041395号に記載されているポリビニルアルコール（PVA）相分離方法で生成することができる。絹フィブロイン粒子を生成するための他の方法は、例えば、米国特許出願公開第US2010/0028451号およびPCT出願公開第WO2008/118133号（絹のマイクロスフェアまたはナノスフェアを作製するためのテンプレートとして油を使用）、およびWenk

40

50

ら、J Control Release, Silk fibroin spheres as a platform for controlled drug delivery、2008年；132巻：26～34頁（絹のマイクロスフェアまたはナノスフェアを生成するための噴霧法を使用）において記載されており、これらのすべての内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。

【0087】

一般的に、絹フィブロイン粒子または粉末は、絹フィブロイン溶液におけるゲル化を誘導し、例えば、粉碎、切断、破砕、篩分け、移動 (sifting)、および/または濾過により、生成した絹フィブロインゲルを小さくして粒子にすることによって得ることができる。絹フィブロインゲルは、絹フィブロイン溶液を超音波処理すること、剪断応力を絹溶液に加えること、絹溶液の塩含有量をモジュレートすること、および/または絹溶液のpHをモジュレートすることによって生成することができる。絹フィブロイン溶液のpHは、絹溶液を電場に曝すことによって、および/または絹溶液のpHを酸で低下させることによって変更することができる。超音波処理を使用して絹ゲルを生成するための方法は、例えば、両方の内容がこれらの全体において本明細書に参照により組み込まれる、米国特許出願公開第US2010/0178304号および国際特許出願公開第WO2008/150861号に記載されている。剪断応力を使用して絹フィブロインゲルを生成するための方法は、例えば、その内容が全体として本明細書に参照により組み込まれる、国際特許出願公開第WO2011/005381号に記載されている。絹溶液のpHをモジュレートすることによって絹フィブロインゲルを生成するための方法は、例えば、その内容が全体として本明細書に参照により組み込まれる、米国特許出願公開第US2011/0171239号に記載されている。

10

20

【0088】

いくつかの実施形態では、絹粒子は、それぞれの内容が全体として本明細書に参照により組み込まれる、2012年10月26日に提出した米国仮出願第61/719,146号、および2013年4月12日に提出した国際特許出願第PCT/US13/36356に記載されているフリーズドライ方法を使用して生成することができる。具体的に、絹フィブロイン発泡体 (silk fibroin foam) は、絹溶液をフリーズドライすることによって生成することができる。次いで、発泡体を小さくして粒子にすることができる。例えば、絹溶液は、液体キャリアが複数の固体結晶または粒子へと変換し、複数の固体結晶または粒子の少なくともいくつかは除去されて、多孔質絹材料 (例えば、絹発泡体) が残るような温度に冷却することができる。冷却後、液体キャリアは、少なくとも部分的に、昇華、蒸発、および/または凍結乾燥により除去することができる。いくつかの実施形態では、液体キャリアは減圧下で除去することができる。

30

【0089】

必要に応じて、絹フィブロイン発泡体中の絹フィブロインの高次構造を、形成後に変更することができる。理論に制約されることを望むことなく、誘導した高次構造変化は、絹粒子中の絹フィブロインの結晶化度、例えば、絹IIシート結晶化度を変更することができる。これは、香気放出物質および/または香味物質、ならびに/または絹マトリクスからの香気放出物質および/または香味物質の放出速度を変更することができる。高次構造変化は、これらに限定されないが、アルコール浸漬 (例えば、エタノール、メタノール)、水アニーリング、水蒸気アニーリング、熱アニーリング、剪断応力 (例えば、ボルテックスによる)、超音波 (例えば、超音波処理)、pH低下 (例えば、pH滴定)、および/または絹粒子の電場への曝露ならびにこれらの任意の組合せを含む当技術分野で公知の任意の方法により誘導することができる。

40

【0090】

いくつかの実施形態では、絹フィブロイン中でいかなる高次構造変化も誘導しない、すなわち、絹フィブロイン発泡体中の絹フィブロインの結晶化度は、発泡体を粒子形成の対象とする以前に変更または変化させない。

【0091】

50

形成後、絹フィブロイン発泡体は、粉碎、切断、破砕、またはこれらの任意の組合せに曝すことによって、絹粒子を形成することができる。例えば、絹フィブロイン発泡体は、従来のブレンダーでブレンドするか、またはボールミルで粉碎することによって、所望のサイズの絹粒子を形成することができる。

【0092】

制限なしで、絹フィブロイン粒子は、任意の所望のサイズにすることができる。いくつかの実施形態では、粒子は、約 $0.01\mu\text{m}$ ～約 $1000\mu\text{m}$ 、約 $0.05\mu\text{m}$ ～約 $500\mu\text{m}$ 、約 $0.1\mu\text{m}$ ～約 $250\mu\text{m}$ 、約 $0.25\mu\text{m}$ ～約 $200\mu\text{m}$ 、または約 $0.5\mu\text{m}$ ～約 $100\mu\text{m}$ の範囲のサイズを有することができる。さらに、絹粒子は、例えば、球状、桿体、楕円形、円柱状、カプセル、またはディスクといった、任意の形状または形態にすることができる。

10

【0093】

いくつかの実施形態では、絹フィブロイン粒子は、マイクロ粒子またはナノ粒子であることができる。いくつかの実施形態では、絹粒子は、約 $0.01\mu\text{m}$ ～約 $1000\mu\text{m}$ 、約 $0.05\mu\text{m}$ ～約 $750\mu\text{m}$ 、約 $0.1\mu\text{m}$ ～約 $500\mu\text{m}$ 、約 $0.25\mu\text{m}$ ～約 $250\mu\text{m}$ 、または約 $0.5\mu\text{m}$ ～約 $100\mu\text{m}$ の粒径を有することができる。いくつかの実施形態では、絹粒子は、約 0.1nm ～約 1000nm 、約 0.5nm ～約 500nm 、約 1nm ～約 250nm 、約 10nm ～約 150nm 、または約 15nm ～約 100nm の粒径を有する。

20

【0094】

水相および/または絹ベースの材料中の絹フィブロイン粒子の量は、約 1% ～約 99% (w/w または w/v)の範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、水相および/または絹ベースの材料中の絹粒子の量は、約 5% ～約 95% (w/w または w/v)、約 10% ～約 90% (w/w または w/v)、約 15% ～約 80% (w/w または w/v)、約 20% ～約 75% (w/w または w/v)、約 25% ～約 60% (w/w または w/v)、または約 30% ～約 50% (w/w または w/v)であることができる。いくつかの実施形態では、水相および/または絹ベースの材料中の絹粒子の量は、 20% 未満であることができる。

【0095】

一般的に、本明細書に記載されている組成物は、絹フィブロインと絹フィブロイン粒子との任意の比を含むことができる。例えば、溶液中の絹フィブロインと絹粒子との比は、約 $1000:1$ ～約 $1:1000$ の範囲にわたることができる。比は、重量またはモルに基づくことができる。いくつかの実施形態では、溶液中の絹フィブロインと絹粒子との比は、約 $500:1$ ～約 $1:500$ (w/w)、約 $250:1$ ～約 $1:250$ (w/w)、約 $50:1$ ～約 $1:200$ (w/w)、約 $10:1$ ～約 $1:150$ (w/w)または約 $5:1$ ～約 $1:100$ (w/w)の範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、溶液中の絹フィブロインと絹粒子の比は、約 $1:99$ (w/w)、約 $1:4$ (w/w)、約 $2:3$ (w/w)、約 $1:1$ (w/w)または約 $4:1$ (w/w)であることができる。いくつかの実施形態では、絹粒子の量は、絹フィブロインの量以下である、すなわち、絹フィブロインと絹粒子との比は $1:1$ 以下である。いくつかの実施形態では、組成物中の高分子量の絹フィブロインと絹粒子の比は、約 $1:1$ 、約 $1:0.75$ 、約 $1:0.5$ 、または約 $1:0.25$ であることができる。

30

40

【0096】

いくつかの実施形態では、添加物は絹繊維であることができる。いくつかの実施形態では、絹繊維は、例えば、その内容が本明細書に参照により組み込まれている、米国特許出願公開第US20110046686号に記載されているように、HFIP中に繊維の一部分を再溶解し、水相および/または絹ベースの材料に結合させることによって、化学的に結合させることができる。

【0097】

いくつかの実施形態では、絹繊維は、マイクロ繊維またはナノ繊維であることができる

50

。いくつかの実施形態では、添加物はミクロンサイズの絹繊維（10～600 μm）であることができる。ミクロンサイズの絹繊維は、脱ガム化した絹フィブロインを加水分解することによって、または脱ガム化プロセスの煮沸（boiling）時間を増加させることによって得ることができる。ミクロンサイズの絹繊維を得るための絹フィブロインのアルカリ加水分解が、例えば、Mandalら、PNAS、2012、doi:10.1073/pnas.1119474109；および2013年4月5日に出願したPCT出願第PCT/US13/35389号に記載されており、これらのすべての内容は本明細書に参照により組み込まれる。HFIP絹溶液から作製された再生された絹繊維は力学的に強いので、いくつかの実施形態では、再生された絹繊維はまた添加物としても使用できる。

【0098】

いくつかの実施形態では、絹繊維は、未加工の絹繊維、例えば、生の絹または生の絹繊維であることができる。「生の絹」または「生の絹繊維」という用語は、セリシンを除去するように処理されていない絹繊維を指し、したがって、例えば、繭から直接採取した絹繊維を包含する。したがって未加工の絹繊維とは、絹糸腺から直接得た絹フィブロインを意味する。絹糸腺から直接得た絹フィブロインを乾燥させた場合、この構造は固体状態のシルクI型と呼ばれる。したがって、未加工の絹繊維は、シルクI型高次構造の絹フィブロインを主に含む。他方では、再生されたまたは加工した絹繊維は、多くのシルクII型またはシート結晶化度を有する絹フィブロインを含む。

【0099】

いくつかの実施形態では、添加物は、少なくとも2種の生体適合性ポリマー、少なくとも3種以上の生体適合性ポリマーを含む、少なくとも1種の生体適合性ポリマーを含むことができる。例えば、水相および/または絹ベースの材料は、1種または複数の生体適合性ポリマーを、約0.1重量%～約70重量%、約1重量%～約60重量%、約10重量%～約50重量%、約15重量%～約45重量%または約20重量%～約40重量%の総濃度で含むことができる。いくつかの実施形態では、生体適合性ポリマー（複数可）は、水相および/または絹ベースの材料中に均一にまたは不均一に組み込むことができる。他の実施形態では、生体適合性ポリマー（複数可）は、水相および/または絹ベースの材料の表面にコーティングされ得る。任意の実施形態では、生体適合性ポリマー（複数可）は、水相および/または絹ベースの材料中の絹フィブロインに、共有結合または非共有結合的に連結することができる。いくつかの実施形態では、生体適合性ポリマー（複数可）は、水相および/または絹ベースの材料中で絹フィブロインとブレンドすることができる。生体適合性ポリマーの例として、非分解性および/または生分解性ポリマー、例えば、これらに限定されないが、ポリ-乳酸（PLA）、ポリ-グリコール酸（PGA）、ポリ-ラクチド-cο-グリコリド（PLGA）、ポリエステル、ポリ（オルトエステル）、ポリ（ホスファジン）、ポリ（リン酸エステル）、ポリカプロラクトン、ゼラチン、コラーゲン、フィブロネクチン、ケラチン、ポリアスパラギン酸、アルギネート、キトサン、キチン、ヒアルロン酸、ペクチン、ポリヒドロキシアルカノアート、デキストラン、およびポリ酸無水物、ポリエチレンオキシド（PEO）、ポリ（エチレングリコール）（PEG）、トリブロックコポリマー、ポリリジン、アルギネート、ポリアスパラギン酸、これらの任意の誘導体およびこれらの任意の組合せを挙げることができる。例えば、国際出願第WO04/062697号；同第WO05/012606号を参照されたい。これらの国際特許出願の内容はすべて本明細書に参照により組み込まれている。本発明の開示に従い使用するのに適している他の典型的な生体適合性ポリマーとして、例えば、米国特許第6,302,848号；同第6,395,734号；同第6,127,143号；同第5,263,992号；同第6,379,690号；同第5,015,476号；同第4,806,355号；同第6,372,244号；同第6,310,188号；同第5,093,489号；同第US387,413号；同第6,325,810号；同第6,337,198号；同第US6,267,776号；同第5,576,881号；同第6,245,537号；同第5,902,800号；および同第5,270,419号に記載されているものが挙げられ、これらのすべての内容は本明細書に参照により組み込まれている

10

20

30

40

50

。

【0100】

いくつかの実施形態では、生体適合性ポリマーはPEGまたはPEOを含むことができる。本明細書で使用する場合、「ポリエチレングリコール」または「PEG」という用語は、約20～約2000000の連結モノマー、典型的には約50～1000の連結モノマー、通常約100～300の連結モノマーを含有するエチレングリコールポリマーを意味する。PEGはまたその分子量に応じて、ポリエチレンオキシド(PEO)またはポリオキシエチレン(POE)としても公知である。一般的にPEG、PEO、およびPOEは化学的に同義語であるが、これまでは、PEGは20,000g/モルより下の分子質量を有するオリゴマーおよびポリマーを指し、PEOは20,000g/モルより上の分子質量を有するポリマーを指し、POEは任意の分子質量のポリマーを指す傾向にある。PEGおよびPEOは、これらの分子量に応じて、液体または低融点の固体である。PEGは、エチレンオキシドの重合により調製され、300g/モル～10,000,000g/モルの広範囲な分子量にわたって市販されている。異なる分子量を有するPEGおよびPEOは異なる用途において使用を見出し、鎖長作用により異なる物理的特性(例えば粘度)を有するが、これらの化学的特性はほぼ等しい。重合プロセスに対して使用される開始剤(ほとんどの一般的な開始剤は単官能性メチルエーテルPEG、またはメトキシポリ(エチレングリコール)であり、mPEGと略記される)に応じて、異なる形態のPEGもまた使用可能である。より低分子量のPEGもまた、単分散の、均一な、または別個のPEGと呼ばれる、より純粋なオリゴマーとして利用可能であり、また異なる形状で利用可能でもある。

10

20

【0101】

本明細書で使用する場合、PEGという用語は、包括的であり、排他的でないことを意図する。PEGという用語は、例えば、アルコキシPEG、二官能性PEG、マルチアームPEG、フォーク状(forked)PEG、分岐PEG、懸垂(pendent)PEG(すなわち、ポリマー骨格に垂れ下がった1つまたは複数の官能基を有するPEGまたは関連するポリマー)、または中に分解性連結を有するPEGを含めたその任意の形態のポリ(エチレングリコール)を含む。さらに、PEG骨格は直鎖または分岐であることができる。分岐のポリマー骨格は一般的に当技術分野で公知である。典型的には、分岐のポリマーは、中心分岐コア部分およびこの中心分岐コアと連結している複数の線状ポリマー鎖を有する。PEGは、様々なポリオール、例えば、グリセロール、ペンタエリトリールおよびソルビトールへエチレンオキシドを付加することによって調製することができる分岐の形態で一般的に使用される。中心の枝部分はまたいくつかのアミノ酸、例えばリシンに由来することができる。分岐のポリ(エチレングリコール)は、一般的な形態R(-PEG-OH)_m(式中、Rは、コア部分、例えばグリセロールまたはペンタエリトリールを表し、mはアームの数を表す)として表すことができる。マルチアームのPEG分子、例えば、全体として本明細書に参照により組み込まれる、米国特許第5,932,462号に記載されているものもまた、生体適合性ポリマーとして使用することができる。

30

40

【0102】

いくつかの典型的なPEGとして、これらに限定されないが、PEG20、PEG30、PEG40、PEG60、PEG80、PEG100、PEG115、PEG200、PEG300、PEG400、PEG500、PEG600、PEG1000、PEG1500、PEG2000、PEG3350、PEG4000、PEG4600、PEG5000、PEG6000、PEG8000、PEG11000、PEG12000、PEG15000、PEG20000、PEG250000、PEG500000、PEG1000000、PEG2000000などが挙げられる。いくつかの実施形態では、PEGはMW10,000ダルトンのPEGである。いくつかの実施形態では、PEGはMW100,000のPEGである、すなわちMW100,000のPEOである。

【0103】

50

いくつかの実施形態では、添加物は、絹フィブロインを加水分解する酵素を含むことができる。理論に制約されることを望むことなく、このような酵素は、水相および/または絹ベースの材料の分解を制御するために使用することができる。

【0104】

いくつかの実施形態では、水相および/または絹ベースの材料に含まれていることができる添加物として、これらに限定されないが、本明細書に記載されている生体適合性ポリマー、本明細書に記載されている活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、およびこれらの任意の組合せを挙げることができる。

【0105】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は多孔質であることができる。例えば、多孔質の絹ベースの材料は、本明細書に記載されている組成物を凍結乾燥に供することによって生成することができる。これらの実施形態では、絹ベースの材料は、少なくとも約1%、少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上の多孔度を有することができる。本明細書で使用する場合、「多孔度」という用語は、材料中の空隙空間の尺度であり、0から100%の間（または0から1の間）のパーセンテージとしての、総体積に対する空隙の体積の分率である。多孔度の測定は当業者には周知であり、例えば、標準化された技法、例えば、水銀ポロシメトリーおよびガス吸着、例えば、窒素吸着を使用する。

10

【0106】

多孔質絹ベースの材料は任意の孔サイズを有することができる。本明細書で使用する場合、「孔サイズ」という用語は、孔の断面の直径または有効直径を指す。「孔サイズ」という用語はまた、複数の孔の測定値に基づく、孔の断面の平均直径または平均有効直径を指すことができる。円形ではない断面の有効直径は、非円形断面の断面積と同じ断面積を有する円形の断面の直径と等しい。いくつかの実施形態では、固体状態の絹フィブロインの孔は、約1nm~約1000 μ m、約5nm~約500 μ m、約10nm~約250 μ m、約50nm~約200 μ m、約100nm~約150 μ m、または約1 μ m~約100 μ mの範囲のサイズ分布を有することができる。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、水和した場合、膨潤性であることができる。よって、孔のサイズは絹マトリクス中の含水量に応じて変化させることができる。いくつかの実施形態において、孔は水または空気などの流体で満たすことができる。

20

30

【0107】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、その表面上に1種または複数のコーティングをさらに含むことができる。コーティング（複数可）は、絹ベースの材料に機能的特性および/または物理的特性を提供することができる（例えば、これらに限定されないが、中に封入された香気放出物質および/または香味物質の放出速度を制御すること、絹ベースの材料の水和を維持すること、表面の滑らかさを制御すること、および/または標的送達のためのターゲティングリガンドを結合させること）。

【0108】

本明細書に記載されている任意の生体適合性ポリマーを、本明細書に記載されている絹粒子の外面をコーティングするために使用することができる。いくつかの実施形態では、コーティングは親水性ポリマーを含むことができる。本明細書で使用する場合、「親水性ポリマー」という用語は、水溶性であり、および/または水を保持することが可能であるポリマーを指す。親水性ポリマーの例として、これらに限定されないが、ホモポリマー、例えば、セルロースベースポリマー、タンパク質ベースポリマー、水溶性ビニルベースポリマー、水溶性アクリル酸ベースポリマーおよびアクリルアミドベースポリマー、ならびに合成ポリマー、例えば、架橋した親水性ポリマーが挙げられる。いくつかの実施形態では、コーティングにおける使用のための親水性ポリマーとして、ポリエチレングリコール、ポリエチレンオキsid、ポリエチレングリコールコポリマー（例えば、ポリ（エチレングリコール-co-プロピレングリコール）コポリマー、ポリ（エチレングリコール）-

40

50

ポリ(プロピレングリコール) - ポリ(エチレングリコール)ブロックコポリマー、またはポリ(プロピレングリコール) - ポリ(エチレングリコール) - ポリ(プロピレングリコール)ブロックコポリマー)、ポリ(プロピレングリコール)、ポリ(2 - ヒドロキシエチルメタクリレート)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(メタクリル酸)、ポリビニルピロリドン、セルロースエーテル、アルギネート、キトサン、ヒアルロン酸塩、コラーゲン、およびこれらの混合物または組合せのうちの1つまたは任意の組合せを挙げることができる。いくつかの実施形態では、コーティングは、ポリエチレングリコールおよび/またはポリ(エチレンオキシド)を含むことができる。

【0109】

任意の数のコーティング、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つ、6つ以上のコーティングが、絹ベースの材料の表面上に存在し得る。いくつかの実施形態では、少なくとも2つ、少なくとも3つ、少なくとも4つ、少なくとも5つ、少なくとも6つ以上のコーティングが存在し得る。

10

【0110】

各コーティングは、少なくとも1つ以上の層、例えば、1つ、2つ、3つ、4つ、5つの層を含むことができる。各層における材料は、異なっても、同じでもよい。一実施形態では、異なる材料を、層間で交互に使うことができる。一実施形態では、コーティングは、少なくとも2つの層を有することができる。

【0111】

いくつかの実施形態では、コーティングは、絹フィブロイン層を含むことができる。絹コーティングを形成するための方法の例の記載について、例えば、国際出願第W O 2 0 0 7 / 0 1 6 5 2 4号を参照されたい。いくつかの実施形態では、コーティングは、絹層で覆った親水性ポリマー層を含むことができる。これらの実施形態では、親水性ポリマー層はポリ(エチレンオキシド)(PEO)を含むことができる。

20

【0112】

いくつかの実施形態では、コーティングは、本明細書に記載されている添加物をさらに含むことができる。例えば、コーティングはコントラスト剤および/または色素をさらに含むことができる。

【0113】

絹ベースの材料は、任意の形態または形状で存在することができる。いくつかの形態の絹ベースの材料が以下のセクション「様々な形態の絹ベースの材料の例」において記載されている。例えば、絹ベースの材料は、フィルム、シート、ゲルまたはヒドロゲル、メッシュ、マット、不織マット、織物、スキャフォールド、管、厚板またはブロック、繊維、粒子、粉末、3次元構築物、インプラント、発泡体またはスポンジ、針、凍結乾燥された材料、多孔質材料、非多孔質材料、またはこれらの任意の組合せの形態であることができる。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、水和した状態で存在することができる(例えば、ヒドロゲルとして)。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、例えば、環境条件下での乾燥による、および/または凍結乾燥による乾燥状態で存在することができる。

30

【0114】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料はフィルムを形成することができる。油相または液滴は、均一であるか、または絹ベースのフィルム中にランダムに分散していることができる。いくつかの実施形態では、絹ベースのフィルム中の油滴の存在は、フィルムに、絹ベースのフィルム単独で(油滴のエマルジョンなしで)認められるような透明ではなく、むしろ不透明にすることができる。不透明の程度がより高いことにより、より高い濃度の油滴(例えば、油滴)がフィルム中に存在する場合、絹ベースのエマルジョンフィルムを生成することができる。

40

【0115】

1種または複数の油または油滴を充填した絹粒子：いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、粒子を形成することができる。特定の態様では、本明細書に提供されているの

50

は、絹フィブロインと、その中に封入された少なくとも1種以上の油滴とを含む絹粒子であって、油滴に少なくとも1種の香気放出および/または香味物質が充填されている絹粒子である。絹粒子は、(a)絹フィブロインを含む水相と、(b)香気放出物質および/または香味物質を含む油相とを含み、水相が油相を封入している(または別の言い方をすれば、油相が水相中に分散している)。いくつかの実施形態では、油相はリボソームを除外することができる。

【0116】

絹粒子のサイズは、様々な用途、例えば、化粧品用途または食品用途の必要性に基づき変わり得る。したがって、絹粒子は任意のサイズであることができる。例えば、絹粒子のサイズは、約10nm~約10mm、または約50nm~約5mmの範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、絹粒子のサイズは、約10nm~約1000nm、または約10nm~約500nm、または約20nm~約250nmの範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、絹粒子のサイズは、約1μm~約1000μm、または約5μm~約500μm、または約10μm~約250μmの範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、絹粒子のサイズは、約0.1mm~約10mm、または約0.5mm~約10mm、約0.5mm~約8mm、または約1mm~約5mmの範囲にわたることができる。

10

【0117】

上述のように、油相は、絹粒子中に任意のサイズおよび/または形状の単一のまたは複数の(例えば、少なくとも2つ以上の)液滴を形成することができる。油滴のサイズおよび/または形状は、例えば、絹溶液の濃度、絹の加工、および/または絹粒子のサイズを含めたいくつかの要因で変わり得る。いくつかの実施形態では、液滴のサイズは、約1nm~約1000μm、または約5nm~約500μmの範囲であることができる。いくつかの実施形態では、油区画または液滴のサイズは、約1nm~約1000nm、または約2nm~約750nm、または約5nm~約500nm、または約10nm~約250nmの範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、油区画または液滴のサイズは、約1μm~約1000μm、または約5μm~約750μm、または約10μm~約500μm、または約25μm~約250μmの範囲であることができる。

20

【0118】

本明細書に記載されている絹粒子は、上に記載されている絹ベースのエマルジョン組成物の任意の実施形態に対して記載されている特徴の少なくとも1種以上を取り込むことができる。

30

【0119】

本明細書に記載されている絹粒子を含む典型的な組成物

本明細書に提供されているさらなる態様は、本明細書に記載されている絹粒子の集団または複数を含む組成物である。本明細書に記載されている組成物は、任意の用途、例えば、これらに限定されないが、パーソナルケア(例えば、スキンケア、ヘアケア、化粧品、およびパーソナル衛生製品を含む)、治療薬、および/または食物製品に対して使用することができる。意図した使用に応じて、本明細書に記載されている組成物は、エマルジョン、コロイド、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、液体、固体、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、エアゾール、粉末、スキャフォールド、またはこれらの任意の組合せを形成するように製剤化することができる。

40

【0120】

いくつかの実施形態では、組成物は、医薬組成物または製品、例えば、フィルム、錠剤、ゲルカプセル、散剤、軟膏剤、液剤、パッチ、または送達デバイスにおいて、例えば、シリンジにおける使用に対して製剤化することができる。例えば、制御放出または持続放出における使用のための、本明細書に記載されている絹粒子を含む医薬組成物の追加の記載は、以下の「医薬組成物および制御放出/持続放出」のセクションにおいて見出される。

【0121】

50

いくつかの実施形態では、組成物は、パーソナルケア組成物における使用のために製剤化することができる。例えば、いくつかの実施形態では、パーソナルケア組成物は、クリーム、油、ローション、粉末、セラム (s e r u m)、ゲル、シャンプー、コンディショナー、軟膏、フォーム (f o a m)、噴霧剤、エアゾール、ムース、またはこれらの任意の組合せの形態でヘアケア組成物またはスキンケア組成物に製剤化することができる。他の実施形態では、パーソナルケア組成物は、粉末、ローション、クリーム、リップスティック、マニキュア液、毛髪染料、香膏、噴霧剤、マスカラ、化粧品香料、固体香料、またはこれらの任意の組合せの形態で化粧品組成物に製剤化することができる。

いくつかの実施形態では、パーソナルケア組成物は、香気放出組成物 (例えば、化粧品香料組成物) を含むことができ、組成物は、固体 (例えば、ワックス)、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、粉末、液体、コロイド、エマルジョン、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、噴霧剤、ロールオン、またはこれらの任意の組合せの形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、少なくとも1種の香気放出物質、例えば、これらに限定されないが、化粧品香料、香り、もしくは香りを周辺に付与することができる任意の分子 / 組成物の制御放出もしくは持続放出を安定化させるため、および / または提供するために使用することができる。例えば、少なくとも1種の香気放出物質を、水相 (例えば、絹ベースの材料) および / または油相 (例えば、油滴) に、各相でのこれらの溶解性に応じて、添加することができる。一般的に、香気放出物質、例えば、これらに限定されないが、化粧品香料および香りは油溶性であることができる。したがって、少なくとも1種の香気放出物質を本明細書に記載されている油相 (例えば、油滴) に添加することができる。本明細書に記載されている絹粒子を含むパーソナルケア組成物および化粧品香料組成物についての追加の情報が「パーソナルケア組成物」および「香気放出組成物」のセクションにおいて後で詳細に記載されている。

【 0 1 2 2 】

いくつかの実施形態では、本組成物は、少なくとも1種の香味物質を含み、例えば、これらに限定されないが、固体食品、液体食品、飲料、エマルジョン、スラリー、凝乳、乾燥食物製品、包装された食物製品、ローフード、加工食品、粉末、顆粒、栄養補助食品、食用物質 / 材料、チューインガム、またはこれらの任意の組合せを含めた食品組成物における使用のために製剤化することができる。食品組成物として、これらに限定されないが、例えば、ヒト、または家畜もしくは狩猟動物、例えば、ネコの種、例えば、ネコ；イヌの種、例えば、イヌ；キツネ；オオカミ；鳥類、例えば、ニワトリ、エミュー、ダチョウ、トリ；および魚、例えば、マス、ナマズ、サケおよびペットの魚を含めた任意の被験体により消費される食品組成物を挙げることができる。

【 0 1 2 3 】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも1種の香味物質の制御放出または持続放出を安定化するおよび / または提供するために使用することができる。例えば、少なくとも1種の香味物質は、水相 (例えば、絹ベースの材料) および / または油相 (例えば、油滴) に、各相でのこれらの溶解性に応じて、添加することができる。いくつかの実施形態では、香味物質を含む組成物は、食品組成物中の食品添加物として使用することができる。食品添加物は、任意の形態、例えば、粉末、粒子、スラリー、液体、溶液、固体、エマルジョン、コロイドまたはこれらの任意の組合せで存在することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、以下に記載されている「食品香料組成物または香味送達組成物」であることができる。

【 0 1 2 4 】

本明細書に記載されている様々な態様に従い、絹は、絹ベースの材料中に分散した油滴のエマルジョンを安定化するための乳化剤として作用することができる。さらに、絹は、その内容が本明細書に参照により組み込まれる国際特許出願第 W O 2 0 1 2 / 1 4 5 7 3 9 号に記載されているように、その中に封入された活性剤の活性を安定化するまたは維持することができる。したがって、本明細書に提供されているさらなる態様は、保存に安定

10

20

30

40

50

した絹ベースのエマルジョン組成物に関する。この保存に安定しているものは、本明細書に記載されている絹ベースのエマルジョン組成物または本明細書に記載されている絹粒子を含み、組成物または絹粒子の油相（例えば、油滴）中に存在するこの香気放出物質および/または香味物質は、組成物が、少なくとも約24時間またはこれより長い時間ほぼ室温以上で維持された後、その元の充填量の少なくとも約30%を保持している。いくつかの実施形態では、組成物または絹粒子の油相（例えば、油滴）中に存在する香気放出物質および/または香味物質は、本組成物が少なくとも約2日間、1週間で、少なくとも約2週間、少なくとも約3週間、少なくとも約4週間、少なくとも約2カ月間、少なくとも約3カ月間、少なくとも約4カ月間、少なくとも約5カ月間、少なくとも約6カ月間以上維持された後、その元の充填量の少なくとも約30%を保持することができる。

10

【0125】

本明細書で使用する場合、「維持している」および「維持する」という用語は、香気放出物質および/または香味物質について言及している場合には、物質が絹フィブロインを含む組成物中に封入された場合に物質の量を保つこと、持続させること、または保持することを意味する。いくつかの実施形態では、物質は、本明細書に記載されている組成物の絹ベースの材料の中で維持される。いくつかの実施形態では、物質は、本明細書に記載されている組成物の絹ベースの材料中に分散した内部の油滴の中で維持される。いくつかの実施形態では、香気放出物質および/または香味物質は、その元の充填量の少なくとも約10%（例えば、その元の充填量の10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上）を保持する。

20

【0126】

本明細書に記載されている保存に安定した組成物は、1種または複数の環境刺激、例えば、温度、光、および/または相対湿度による早期放出および/または分解から香気放出物質および/または香味物質を保護することができる。本明細書で使用する場合、「早期放出」という用語は、意図した使用以前の香気放出物質および/または香味物質の放出を指す。例えば、早期放出として、貯蔵中の香気放出物質および/または香味物質の放出を挙げることができる。したがって、本明細書に記載されている、保存に安定した組成物は、より長い貯蔵寿命を有することができる。

30

【0127】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている保存に安定した組成物は、光または相対湿度の少なくとも約10%以上に曝露された場合、香気放出物質および/または香味物質を安定化することができる。したがって、いくつかの実施形態では、組成物または絹粒子の油相中に存在する香気放出物質および/または香味物質は、光、例えば、異なる波長の光および/または異なる光源からの光への曝露下で組成物が維持された後、その元の充填量の少なくとも約30%を保持することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、UVまたは赤外線照射への曝露下で維持することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、可視光下で維持することができる。

40

【0128】

いくつかの実施形態では、組成物または絹粒子の油相中に存在する香気放出物質および/または香味物質は、組成物がまた少なくとも約10%以上、例えば、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%以上の相対湿度で維持された後も、その元の充填量の少なくとも約30%を保持することができる。「相対湿度」という用語は、本明細書で使用する場合、空気と水蒸気の混合物中の水蒸気の量の測定値である。相対湿度は、空気-水混合物中の水蒸気分圧として一般的に定義され、それらの条件下で、飽和蒸気圧のパーセンテージとして与えられる。

【0129】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料または組成物は乾燥状態であることができる

50

。本明細書でおよび明細書全体を通して使用する場合、「乾燥した状態」という用語は、例えば、40%以下、30%以下、20%以下、10%以下、5%以下、1%以下またはそれ未満を含めた、50%以下またはそれ未満の含水量を有する組成物の状態を指す。いくつかの実施形態では、乾燥状態での絹ベースの材料または組成物は実質的に水を含まない。水は、本明細書に記載されている絹ベースの材料または組成物から、当技術分野で公知の任意の方法、例えば、風乾、凍結乾燥、オートクレーブ、およびこれらの任意の組合せにより除去することができる。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料または組成物は凍結乾燥することができる。

【0130】

食品香料組成物または香味送達組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子および組成物は、食品香料組成物に使用することができる。食品香料組成物または香味送達組成物とは、1種または複数の油滴を封入している絹ベースのマトリクスであって、前記1種または複数の油滴が少なくとも1種の香味物質を含む、絹ベースのマトリクスを指す。本明細書で、互換的に本明細書で使用する場合、「食品香料」または「香味物質」という用語は、食品または別の物質の感覚効果 (sensory impression) を有する物質を意味すると理解されている。いくつかの実施形態では、食品香料または香味物質は、芳香および食品香料特性を含むことができる特定の物質として本明細書に記載されている香気放出物質を包含することができる。食品香料または香味物質は、本明細書に記載されている組成物または絹粒子の油相 (例えば、油滴) に組み込むことができる。本明細書に記載されている組成物および/または絹粒子は、香味物質の食品香料の放出を安定化するおよび/または制御するために使用することができる。

【0131】

「食品香料または香味送達組成物」とは、香味成分または香味成分、溶媒もしくはアジュバント (香味製剤の調製のために現在使用している) の混合物、すなわち、その感覚刺激特性、特にその香味および/または風味を付与、改善または改質するために、食用組成物または噛み砕ける製品に添加することが意図されている特定の成分混合物をここでは意味する。香味成分は当業者には周知であり、これらの性質はここに詳述されている記載を保証するわけではないが、いずれにせよ網羅的ではなく、熟練したフレーバリストは、各自の一般知識に基づき、使用目的または用途、ならびに達成することが望まれる感覚刺激効果に従い、香味成分を選択することができる。これらの香味成分の多くが、参考文献テキスト、例えば、S. Arctanderによる書籍、Perfume and Flavor Chemicals、1969年、Montclair, N.J., USA、またはそのさらに最近のバージョン、または同様の性質の他の研究、例えば、M. B. Jacobsによる、Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients、1975年、CRC PressまたはSynthetic Food Adjuncts、1947年、van Nostrand Co., Inc.において列挙されている。香味製剤の調製のために現在使用されている溶媒およびアジュバントもまた当技術分野で周知である。

【0132】

特定の実施形態では、食品香料はミント食品香料である。さらなる特定の実施形態では、ミントは、ペパーミントおよびスペアミントからなる群から選択される。

【0133】

さらなる実施形態において、食品香料は清涼化剤またはその混合物である。

【0134】

別の実施形態では、食品香料はメントール食品香料である。

【0135】

クエン酸が主要な、天然に存在する酸である果実由来のまたは果実に基づく食品香料として、これらに限定されないが、例えば、柑橘果実 (例えば、レモン、ライム)、リモネン、イチゴ、オレンジ、およびパイナップルが挙げられる。一実施形態では、香味食品は

果実から直接抽出したレモン、ライムまたはオレンジジュースである。食品香料のさらなる実施形態は、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、キーライム、シトロン、クレメンタイン、マンダリン、タンジェリン、および任意の他の柑橘果実、またはその変種もしくはハイブリッドから抽出したジュースまたは液体を含む。特定の実施形態では、食品香料は、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、キーライム、シトロン、クレメンタイン、マンダリン、タンジェリン、任意の他の柑橘果実またはその変種もしくはハイブリッド、ザクロ、キウイフルーツ、スイカ、リンゴ、バナナ、ブルーベリー、メロン、ショウガ、ピーマン、キュウリ、パッションフルーツ、マンゴー、セイヨウナシ、トマト、およびイチゴから抽出または蒸留した液体を含む。

【0136】

特定の実施形態では、食品香料は、リモネンを含む組成物を含む；特定の実施形態では、組成物は、リモネンをさらに含む柑橘類である。

【0137】

別の特定の実施形態では、食品香料は、イチゴ、オレンジ、ライム、トロピカル、ベリーミックス、およびパイナップルを含む群から選択される食品香料を含む。

【0138】

食品香料という句は、食品の臭いを付与または改質する食品香料を含むばかりでなく、風味を付与または改質する成分も含む。後者は、必ずしもそれ自体が風味または臭いを有するわけではなく、他の成分が提供する風味を改質することが可能である、例えば、塩味強化成分、甘さ強化成分、旨味向上成分、苦み遮断成分などである。

【0139】

いくつかの実施形態では、食品香料組成物は、追加の異なる食品香料（「食品香料共同成分（flavor co-ingredient）」）および/または食品香料補助剤（flavor adjuvant）を含むことができる。これらの構成成分は、本明細書に記載されている組成物および/または絹粒子の油相に組み込むことができる。食品香料共同成分としての使用のための食品香料の例として、多くの参考文献、例えば、S. Arctander、Perfume and Flavour Chemicals、1969年、Montclair、New Jersey、USA；Flavor Base、2010年、Leffingwell and Associates；Fenaroli's Handbook of Flavor Ingredients、第6版；または同様の性質の他の研究、および食品香料の分野の豊富な特許文献（例えば、これらに限定されないが、その内容が本明細書に参照により組み込まれる国際出願第WO 2011/138696号）に記載されており、熟練したフレーバリストは、各自の一般的な知識に基づき、および、意図する用途または所望の感覚刺激効果に従い、適切な食品香料共同成分を容易に選択できる。

【0140】

食品香料補助剤は、当技術分野で公知であり、例えば、制限なしで、溶媒、結合剤、希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、保存剤、抗酸化剤、乳化剤、安定剤、香味増強剤、甘味剤、抗固化剤、酵素、酵素含有調製物などから選択することができる。食品香料または化粧品香料化合物のためのキャリアまたは希釈剤の例は、例えば、「Perfume and Flavor Chemicals」、S. Arctander編、I&I巻「Perfume and Flavor Materials of Natural Origin」、S. Arctander、1960年；「Flavorings」、E. ZieglerおよびH. Ziegler（編）、Wiley-VCH Weinheim、1998年、および「CTFA Cosmetic Ingredient Handbook」の中に見出すことができる。

【0141】

本明細書に記載されている食品香料組成物は、食材または食物製品に任意の適切な形態で、例えば液体として、ペーストとして、固体として、またはキャリア/粒子に結合したもしくはキャリア/粒子上にコーティングした封入された形態で、または粉末として添加

10

20

30

40

50

することができる。例としてのみ挙げると、食品香料組成物は、例えば、これらに限定されないが、粉末状スープ、インスタントヌードル、乾燥ペストミックス (d r i e d p e s t o m i x e s)、乾燥セイボリーディッシュ；ヌードル用の安定した生地内香味剤；飲み物または食品、例えば、果実ドリンク、果実ワイン、乳酸飲料、炭酸飲料、清涼飲料、他の飲料などの飲み物；氷菓子、例えば、アイスクリーム、シャーベット、アイスキャンデーなど；和菓子および洋菓子；ジャム；キャンデー；ゼリー；ガム；パン；贅沢飲料、例えば、コーヒー、ココア、紅茶、ウーロン茶、緑茶など；スープ、例えば、和風スープ、洋風スープ、中華風スープなど；薬味；インスタント飲料または食品；スナック；口腔ケア組成物、例えば、歯磨剤、口腔清浄剤、洗口剤、トローチ、チューインガムなど；ならびに薬、例えば、皮膚のための外用剤（例えば湿布剤または軟膏剤）、内服薬などに添加することができる。

10

【0142】

食品香料組成物を様々な上述の物品または製品に組み込むことができる割合は、広い値の範囲内で変わる。本発明による化合物を当技術分野で一般的に使用されている食品香料共同成分、溶媒または添加物と混合する場合、これらの値は、香味付けすべき物品の性質および所望の感覚刺激効果、ならびに所与の基剤中の共同成分の性質に依存する。いくつかの実施形態では、香味物質の濃度は、約 0 . 1 p p m ~ 約 1 0 0 p p m の範囲にわたることができる。

【0143】

香気放出組成物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子および組成物は、香気放出組成物中で使用することができる。香気放出組成物とは、本明細書に記載されている少なくとも1種の香気放出物質を含む組成物を指す。本明細書で使用する場合、「香気放出物質」という用語は、心地良い、および風味のよい (s a v o r y) 臭いを含むが、これらに限定されるばかりでなく、したがって、殺虫剤、防虫剤、エアーフレッシュナー、防臭剤、アロマコロジ、アロマセラピーとして機能する香りもしくは香気、あるいは大気を調節、改質、さもなければ満たす (c h a r g e) ように、または環境を改質するように作用する他の任意の香気もまた包含する香気を周辺環境に付与することが可能であるその分子、組成物、または構成成分を指す。香水、化粧品香料、芳香族材料、および/または香り、例えば、化粧品香料調製物、食品、化粧品、パーソナルケア製品などに使用されているものなどが、したがって本明細書に包含されると理解されるべきである。いくつかの実施形態では、香気放出物質は、天然の材料、例えば、果実、植物、花から抽出した天然の香水、例えば、バラエッセンシャルオイルおよびペパーミントエッセンシャルオイル、および人工で調製した合成香料、例えば、リモネンおよびリナロールを包含することができる。芳香植物の部位、例えば、果実、ハーブ、および木、(ポプリなど乾燥した植物部位を含む)もまた本発明に包含することができる。

20

30

【0144】

いくつかの実施形態では、香気放出物質は、揮発性油であることができる。「揮発性油」という用語は、皮膚と接触させて、室温および大気圧にて1時間未満で蒸発することが可能な油(または非水性媒体)を意味する。いくつかの実施形態では、揮発性油は、揮発性化粧品香料油であることができ、この揮発性化粧品香料油は、室温で液体であり、例えば、室温および大気圧でノンゼロ蒸気圧、例えば、0 . 1 3 P a ~ 4 0 , 0 0 0 P a (1 0 ⁻³ ~ 3 0 0 m m H g)、1 . 3 P a ~ 1 3 , 0 0 0 P a (0 . 0 1 ~ 1 0 0 m m H g) または 1 . 3 P a ~ 1 3 0 0 P a (0 . 0 1 ~ 1 0 m m H g) の範囲の蒸気圧を有する。

40

【0145】

香気放出物質は、本明細書に記載されている組成物または絹粒子の油相に組み込むことができる。本明細書に記載されている組成物および/または絹粒子は、香気放出物質の放出を安定化および/または制御するために使用することができる。いくつかの実施形態では、香気放出物質は、芳香および香味特性を含むことができる特定の物質として本明細書

50

に記載されている食品香料または香味物質を包含することができる。

【0146】

いくつかの実施形態では、香気放出組成物は香粧品香料組成物である。これらの実施形態では、香気放出物質は、様々な合成アロマケミカル、天然エッセンシャルオイル（例えば、ベルガモット油、ガルバヌム油、レモン油、ゼラニウム油、ラベンダー油、マンダリン油など）、合成エッセンシャルオイル、柑橘油、動物アロマケミカル、植物アロマケミカル（例えば、花ベースまたは果実ベース）、および当技術分野で公知の任意の香粧品香料成分、例えば、これらに限定されないが、 α -ピネン、リモネン、cis-3-ヘキセノール、フェニルエチルアルコール、酢酸スチラリル、オイゲノール、ローズオキシド、リナロール、ベンズアルデヒド、ムスコン、The Saron (Takasago International Corporationの製品)、酪酸エチル、2-メチルブタン酸など、ならびに例えば、S. Arctander、「Perfume and Flavor Chemicals」、1969年、Montclair, New Jersey, USA、ならびにこれらのそれぞれの内容が本明細書に参照により組み込まれる、国際特許出願第WO2013/064412号；同第WO2012/126686号；同第WO2010/061316号；同第WO2010/082684号；同第WO2008/004145号；同第WO2008/026140号；同第WO2007/054853号；同第WO2006/043177号；同第WO2006/030268号；同第WO2001/093813号；および米国特許第6,743,768号および米国特許出願第US2005/0101498号に記載されている任意の香粧品香料成分のうちの1種または複数を含むことができる。

10

20

【0147】

本明細書に含有されている香粧品香料の性質は、本発明との関連では重要でないが、ただし、本明細書に記載されている組成物を形成する材料と適合性があるものとする。これは、本発明の分散液または消費材製品を用いて達成することが望まれる芳香作用の機能として通常選ばれ、香水製造業の分野における現在の慣例に従い製剤化されることになる。これは、香料成分または組成物からなってもよい。これらの用語は、賦香した(perfumed)消費材製品の調製のために現在使用されている、天然由来および合成由来の両方の様々な香気性材料を定義することができる。これらは、単一の化合物または混合物を含む。このような構成成分の具体例は、現在の文献、例えばS. Arctanderによる、Perfume and Flavor Chemicals、1969年、Montclair, N. J. (USA)に見出すことができる。これらの物質は、賦香消費材製品の当業者、すなわち慣習的に香りづけられた消費材製品に香気を付与する、または前記消費材製品の香気を改質する当業者には周知である。

30

【0148】

天然抽出物もまた、本発明の系に封入することができる；これらには、例えば、とりわけ、柑橘類抽出物、例えば、レモン油、オレンジ油、ライム油、グレープフルーツ油またはマンダリン油、または植物、ハーブおよび果実のエッセンシャルオイルが含まれる。

【0149】

特定の成分は、高い立体障害を有するもの、および特に以下のグループのうちの1つに由来するものである：

40

- グループ1：少なくとも1つの直鎖または分岐の $C_1 \sim C_4$ アルキルまたはアルケニル置換基で置換されているシクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサノンまたはシクロヘキセノン環を含む香料成分；
- グループ2：少なくとも1つの直鎖または分岐の $C_4 \sim C_8$ アルキルまたはアルケニル置換基で置換されているシクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタノンまたはシクロペンテノン環を含む香料成分；
- グループ3：フェニル環を含む香料成分、あるいは、少なくとも1つの直鎖もしくは分岐の $C_5 \sim C_8$ アルキルもしくはアルケニル置換基または少なくとも1つのフェニル置換基で置換されており、必要に応じて1種もしくは複数の直鎖もしくは分岐の $C_1 \sim C_3$ ア

50

ルキルまたはアルケニル置換基で置換されている、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサノンまたはシクロヘキセノン環を含む香料成分；

- グループ 4：少なくとも 2 つの縮合したまたは連結した C₅ および / または C₆ 環を含む香料成分；

- グループ 5：樟脳様環構造を含む香料成分；

- グループ 6：少なくとも 1 つの C₇ ~ C₂₀ 環構造を含む香料成分；

- グループ 7：3.5 より上の log P 値を有し、少なくとも 1 つの tert - ブチルまたは少なくとも 1 つのトリクロロメチル置換基を有する香料成分。

【 0 1 5 0 】

これらのグループそれぞれからの成分の例は以下である：

- グループ 1：2, 4 - ジメチル - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボアルデヒド（製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、イソシクロシトラール、メントン、イソメントン、Romascone（登録商標）（メチル 2, 2 - ジメチル - 6 - メチレン - 1 - シクロヘキサカルボキシレート、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、ネロン、テルピネオール、ジヒドロテルピネオール、酢酸テルペニル、酢酸ジヒドロテルペニル、ジペンテン、ユーカリプトール、ヘキシレート、ローズオキシド、Perycorolle（登録商標）（（S） - 1, 8 - p - メンタジエン - 7 - オール、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、1 - p - メンテン - 4 - オール、（1RS, 3RS, 4SR） - 3 - p - メンタニルアセテート、（1R, 2S, 4R） - 4, 6, 6 - トリメチル - ビシクロ [3, 1, 1] ヘプタン - 2 - オール、Doremox（登録商標）（テトラヒドロ - 4 - メチル - 2 - フェニル - 2H - ピラン、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、シクロヘキシルアセテート、シクラノールアセテート、フルクタレート（1, 4 - シクロヘキサジエチルジカルボキシレート、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、Koumalactone（登録商標）（（3ARS, 6SR, 7ASR） - パーヒドロ - 3, 6 - ジメチル - ベンゾ [B] フラン - 2 - オン、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、ナタクトン（（6R） - パーヒドロ - 3, 6 - ジメチル - ベンゾ [B] フラン - 2 - オン、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、2, 4, 6 - トリメチル - 4 - フェニル - 1, 3 - ジオキサソ、2, 4, 6 - トリメチル - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボアルデヒド；

- グループ 2：（E） - 3 - メチル - 5 - （2, 2, 3 - トリメチル - 3 - シクロペンテン - 1 - イル） - 4 - ペンテン - 2 - オール（製造元：Givaudan SA, Vernier, Switzerland）、（1' R, E） - 2 - エチル - 4 - （2', 2', 3' - トリメチル - 3' - シクロペンテン - 1' - イル） - 2 - プテン - 1 - オール（製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、Polysantol（登録商標）（（1' R, E） - 3, 3 - ジメチル - 5 - （2', 2', 3' - トリメチル - 3' - シクロペンテン - 1' - イル） - 4 - ペンテン - 2 - オール、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、フルラモン（fleuramone）、Paradisone（登録商標）（メチル - （1R） - cis - 3 - オキシソ - 2 - ペンチル - 1 - シクロペンタンアセテート、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、ベルトン（Veloutone）（2, 2, 5 - トリメチル - 5 - ペンチル - 1 - シクロペンタノン、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、Nirvano1（登録商標）（3, 3 - ジメチル - 5 - （2, 2, 3 - トリメチル - 3 - シクロペンテン - 1 - イル） - 4 - ペンテン - 2 - オール、製造元：Firmenich SA, Geneva, Switzerland）、3 - メチル - 5 - （2, 2, 3 - トリメチル - 3 - シクロペンテン - 1 - イル） - 2 - ペンタノール（製造元、Givaudan SA, Vernier, Switzerland）；

10

20

30

40

50

- グループ3 : ダマスコン、Neobutenone (登録商標) (1 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 4 - ペンテン - 1 - オン、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、ネクタラクトン ((1' R) - 2 - [2 - (4' - メチル - 3' - シクロヘキセン - 1' - イル) プロピル] シクロペンタノン)、 - イオノン、 - イオノン、ダマセノン、Dynascone (登録商標) (1 - (5, 5 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 4 - ペンテン - 1 - オンと1 - (3, 3 - ジメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 4 - ペンテン - 1 - オンとの混合物、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、Dorinone (登録商標) (1 - (2, 6, 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - プテン - 1 - オン、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、Romandolide (登録商標) ((1 S, 1' R) - [1 - (3', 3' - ジメチル - 1' - シクロヘキシル) エトキシカルボニル] メチルプロパノエート、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、2 - tert - プチル - 1 - シクロヘキシルアセテート (製造元: International Flavors and Fragrances、USA)、Limbanol (登録商標) (1 - (2, 2, 3, 6 - テトラメチル - シクロヘキシル) - 3 - ヘキサノール、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、trans - 1 - (2, 2, 6 - トリメチル - 1 - シクロヘキシル) - 3 - ヘキサノール (製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、(E) - 3 - メチル - 4 - (2, 6, 6 - トリメチル - 2 - シクロヘキセン - 1 - イル) - 3 - プテン - 2 - オン、テルペニルイソブチレート、Lorysia (登録商標) (4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - シクロヘキシルアセテート、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、8 - メトキシ - 1 - p - メンテン、Helvetolide (登録商標) ((1 S, 1' R) - 2 - [1 - (3', 3' - ジメチル - 1' - シクロヘキシル) エトキシ] - 2 - メチルプロピルプロパノエート、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、パラtert - プチルシクロヘキサノン、メンテンチオール、1 - メチル - 4 - (4 - メチル - 3 - ペンテニル) - 3 - シクロヘキセン - 1 - カルボアルデヒド、アシルシクロヘキシルプロピオネート、シクロヘキシルサリチレート;

- グループ4 : メチルセドリルケトン (製造元: International Flavors and Fragrances、USA)、ベルジレート (Verdylate)、ベチペロール、ベチペロン、1 - (オクタヒドロ - 2, 3, 8, 8 - テトラメチル - 2 - ナフタレニル) - 1 - エタノン (製造元: International Flavors and Fragrances、USA)、(5RS, 9RS, 10SR) - 2, 6, 9, 10 - テトラメチル - 1 - オキサスピロ [4.5] デカ - 3, 6 - ジエンおよびその (5RS, 9SR, 10RS) 異性体、6 - エチル - 2, 10, 10 - トリメチル - 1 - オキサスピロ [4.5] デカ - 3, 6 - ジエン、1, 2, 3, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロ - 1, 1, 2, 3, 3 - ペンタメチル - 4 - インデノン (製造元: International Flavors and Fragrances、USA)、Hivernal (登録商標) (3 - (3, 3 - ジメチル - 5 - インダニル) プロパナールと3 - (1, 1 - ジメチル - 5 - インダニル) プロパナールとの混合物、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、Rhubofix (登録商標) (3', 4 - ジメチル - トリシクロ [6.2.1.0 (2, 7)] ウンデカ - 4 - エン - 9 - スピロ - 2' - オキシラン、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、9 / 10 - エチルジエン - 3 - オキサトリシクロ [6.2.1.0 (2, 7)] ウンデカン、Polywood (登録商標) (パーヒドロ - 5, 5, 8A - トリメチル - 2 - ナフタレニルアセテート、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、オクタリノール、Cetalox (登録商標) (ドデカヒドロ - 3a, 6, 6, 9a - テトラメチル - ナフト [2, 1 - b] フラン、製造元: Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、トリシクロ

[5 . 2 . 1 . 0 (2 , 6)] デカ - 3 - エン - 8 - イルアセテートおよびトリシクロ [5 . 2 . 1 . 0 (2 , 6)] デカ - 4 - エン - 8 - イルアセテートならびにトリシクロ [5 . 2 . 1 . 0 (2 , 6)] デカ - 3 - エン - 8 - イルプロパノエートおよびトリシクロ [5 . 2 . 1 . 0 (2 , 6)] デカ - 4 - エン - 8 - イルプロパノエート ;

- グループ 5 : 樟脳、ボルネオール、イソボルニルアセテート、8 - イソプロピル - 6 - メチル - ビシクロ [2 . 2 . 2] オクタ - 5 - エン - 2 - カルボアルデヒド、カンフォピネン (camphopinene)、セドランパー (cedramber) (8 - メトキシ - 2 , 6 , 6 , 8 - テトラメチル - トリシクロ [5 . 3 . 1 . 0 (1 , 5)] ウンデカン、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、セドレン、セドレノール、セドロール、Florex (登録商標) (9 - エチリデン - 3 - オキサトリシクロ [6 . 2 . 1 . 0 (2 , 7)] ウンデカン - 4 - オンと 10 - エチリデン - 3 - オキサトリシクロ [6 . 2 . 1 . 0 (2 , 7)] ウンデカン - 4 - オンとの混合物、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、3 - メトキシ - 7 , 7 - ジメチル - 10 - メチレン - ビシクロ [4 . 3 . 1] デカン (製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland) ;

- グループ 6 : Cedroxide (登録商標) (トリメチル - 13 - オキサビシクロ - [10 . 1 . 0] - トリデカ - 4 , 8 - ジエン、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、アンブレットリド LG ((E) - 9 - ヘキサデセン - 16 - オリド、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、Habanolide (登録商標) (ペンタデセノリド、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、ムセノン (3 - メチル - (4 / 5) - シクロペンタデセノン、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、ムスコン (製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、Exaltolide (登録商標) (ペンタデカノリド、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、Exaltone (登録商標) (シクロペンタデカノン、製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、(1 - エトキシエトキシ) シクロデカン (製造元 : Firmenich SA、Geneva、Switzerland)、アストロトン ;

- グループ 7 : Lillial (登録商標) (製造元 : Givaudan SA、Vernier、Switzerland)、ロジノール。

【 0 1 5 1 】

本明細書に記載されている香粧品香料組成物は、例えば、香料、オードパルフラム、オードトワレ、コロソなどの香粧品香料製品において、スキンケア調製物、洗顔クリーム、バニシングクリーム、クレンジングクリーム、コールドクリーム、マッサージクリーム、ミルクローション、化粧水、リキッドファンデーション、パック、化粧落としなどにおいて、メイクアップ用化粧品、ファンデーション、おしろい、プレストパウダー、タルカムパウダー、リップスティック、ルージュ、リップクリーム、ほお紅、アイライナー、マスカラ、アイシャドウ、アイブローペンシル、アイパック、ネイルエナメル、エナメルリムーバーなどにおいて、毛髪化粧品、ポマード、ブリリアンティン、セットローション、ヘアスティック、ヘアソリッド、ヘアオイル、ヘアトリートメント、ヘアクリーム、ヘアトニック、ヘアリキッド、ヘアスプレー、育毛剤、ヘアダイなどにおいて、日焼け止め化粧品、日焼け止め製品、サンスクリーン製品などにおいて、薬用化粧品、制汗剤、アフターシェーブローションおよびアフターシェーブジェル、パーマネントウェーブ剤、薬用セッケン、薬用シャンプー、皮膚用の薬用化粧品などにおいて、ヘアケア製品、シャンプー、リンス、リンスインシャンプー、コンディショナー、トリートメント、ヘアパックなどにおいて、石鹸、化粧石鹸、浴用石鹸、香料入り石鹸、透明石鹸、合成石鹸などにおいて、ボディクリーナー、ボディソープ、ボディシャンプー、ハンドソープなどとして ; および浴用剤、浴用剤 (例えばバスソルト、バスタレットおよびバスリキッド)、フォームバス (foam bath) (例えばバブルバス)、バスオイル (例えばバス用香料お

10

20

30

40

50

よびバスカプセル)、ミルクバス、バスゼリー、バスキューブなどにおいて、洗剤、衣類用重質洗剤、衣類用軽質洗剤、液体洗剤、洗濯石鹼、コンパクト洗剤、粉石鹼などにおいて、織物柔軟剤、柔軟剤、ファーニチアケアなどにおいて；洗淨剤、クレンザー、住居用洗剤、トイレ用洗剤、風呂用洗剤、ガラス用洗剤、カビ取り剤、排水管用洗剤などにおいて；台所用洗剤、台所用石鹼、台所用合成石鹼、皿洗い用洗剤などにおいて、漂白剤、酸化型漂白剤(例えば塩素ベースの漂白剤または酸素ベースの漂白剤)、還元型漂白剤(例えば硫黄ベースの漂白剤)、光漂白剤などにおいて、エアゾール、噴霧型、粉末噴霧型などにおいて、消臭・芳香性、固形、ゲルタイプ、液体タイプなどにおいて、他の製造品、ティッシュペーパー、トイレットペーパーなどにおいて、ならびに、本明細書に記載されているパーソナルケア組成物のいくつかの実施形態において、化粧品香料成分として使用

10

【0152】

対象となる製品および/またはパーソナルケア組成物への香気放出組成物の取込み量は、0.001~50重量%、より好ましくは0.01~20重量%の範囲にわたることができる。

【0153】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種の定着剤を化粧品香料組成物に添加することができる。例えば、これらに限定されないが、エチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ヘキシレングリコール、安息香酸ベンジル、クエン酸トリエチル、ジエチルフタレート、Hercolyne、中鎖脂肪酸トリグリセリド、および中鎖脂肪酸ジグリセリドを使用することができる。

20

【0154】**パーソナルケア組成物**

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子および組成物は、異なるタイプのパーソナルケア組成物で提供することができる。一実施形態では、パーソナルケア組成物は、シャンプー、コンディショナー、フケ防止トリートメント、スタイリングエイド、スタイリングコンディショナー、ヘアリペアまたはトリートメント美容液、ローション、クリーム、ポマード、およびケミカルトリートメントからなる群から選択されるヘアケア組成物となるように製剤化することができる。別の実施形態では、スタイリングエイドは、噴霧剤、ムース、リンス、ゲル、フォームおよびこれらの組合せからなる群から選択される。別の実施形態では、ケミカルトリートメントは、パーマメントウェーブ、リラクサー、およびパーマメント、セミパーマメント、および一時的カラートリートメントおよびこれらの組合せからなる群から選択される。

30

【0155】

別の実施形態では、パーソナルケア組成物は、モイスチャライジングボディウォッシュ、ボディウォッシュ、抗菌クレンザー、スキンプロテクタントトリートメント、ボディーローション、顔用クリーム、保湿クリーム、洗顔エマルジョン、界面活性剤ベースの洗顔剤、顔用角質除去ジェル、フェイシャルトナー、角質除去クリーム、フェイシャルマスク、アフターシェーブバームおよびサンスクリーンからなる群から選択されるスキンケア組成物となるように製剤化することができる。

40

【0156】

別の実施形態では、パーソナルケア組成物は、アイジェル、リップスティック、リップグロス、リップバーム、マスカラ、アイライナー、プレストパウダー配合物、ファンデーション、化粧品香料および/または固形香料からなる群から選択される化粧品組成物となるように製剤化することができる。さらなる実施形態において、化粧品組成物は、メイクアップ組成物を含む。メイクアップ組成物として、これらに限定されないが、カラー化粧品、例えば、マスカラ、リップスティック、リップライナー、アイシャドウ、アイライナー、ルージュ、おしろい、メイクアップファンデーション、およびネイルポリッシュが挙げられる。

【0157】

50

さらに別の実施形態において、パーソナルケア組成物は、ネイルエナメル、キューティクルトリートメント、ネイルポリッシュ、ネイルトリートメント、およびポリッシュリムーバーからなる群から選択される形態でのネイルケア組成物となるように製剤化することができる。

【0158】

さらに別の実施形態において、パーソナルケア組成物は、練り歯磨き、洗口液、呼気清涼剤、ホワイトニングトリートメント、および不活性なキャリア基材からなる群から選択される形態でオーラルケア組成物となるように製剤化することができる。

【0159】

さらに別の実施形態において、パーソナルケア組成物は、例えばパーソナルケア組成物に香りおよび/または風味を提供および/または該組成物のそれを改善するための香気放出物質/組成物(例えば、香粧品香料組成物)および/または香味物質/組成物を含むことができる。

10

【0160】

パーソナルケア組成物は、ユーザーの用途および/または優先度の必要性に適合する任意の形態であることができる。例えば、パーソナルケア組成物は、乳化ビヒクル、例えば、栄養クリームまたはローション、安定化したジェルまたは分散系、例えば、皮膚軟化剤、栄養エマルジョン、栄養クリーム、マッサージクリーム、トリートメント美容液、リポソームデリバリーシステム、局所フェイシャルパックまたはフェイシャルマスク、界面活性剤ベースのクレンジング系、例えば、シャンプーまたはボディウォッシュ、エアゾール化したまたは噴霧分散液またはエマルジョン、ヘアコンディショナーまたはスキンコンディショナー、スタイリングエイド、または顔料入り製品、例えば、液体、クリーム、固形、無水またはペンシル形態のメイクアップの形態であることができる。

20

【0161】

本明細書に記載されている様々な種類のパーソナルケア組成物のいくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載されている、活性成分または香気放出物質および/もしくは香味物質をさらに含むことができる。当業者であれば、パーソナルケア組成物における使用のための、様々な活性成分または香気放出物質および/または香味物質を理解しており、これらのいずれかを本明細書で利用し得る(例えば、MC Publishing Co.より出版された、McCutcheon's Functional Materials、North American and International Editions、(2003年)を参照されたい)。例えば、本明細書のパーソナルケア組成物は、組成物の約0.0001重量%~約20重量%のレベルでスキンケア活性成分を含むことができる。別の実施形態では、パーソナルケア組成物は、組成物の約0.001重量%~約5重量%のスキンケア活性成分を含む。さらに別の実施形態において、パーソナルケア組成物は、組成物の約0.01重量%~約2重量%のスキンケア活性成分を含む。

30

【0162】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子および組成物は、少なくとも1種のスキンケア活性成分の制御放出または持続放出を安定化および/または提供するために使用することができる。スキンケア活性成分として、これらに限定されないが、抗酸化剤、例えば、トコフェリルおよびアスコルビル誘導体;レチノイドまたはレチノール;エッセンシャルオイル;バイオフィラボノイド(bioflavinoïd)、テルペノイド、バイオフィラボノイド(bioflavinoïd)とテルペノイドの合成物質など;ビタミンおよびビタミン誘導体;ヒドロキシル-およびポリヒドロキシ酸およびこれらの誘導体、例えば、AHAおよびBHAならびにこれらの反応生成物;ペプチドおよびポリペプチドならびにこれらの誘導体、例えば、グリコペプチドおよび親油化(lipophilized)ペプチド、熱ショックタンパク質およびサイトカイン;酵素および酵素阻害剤ならびにこれらの誘導体、例えば、プロテアーゼ、MMP阻害剤、カタラーゼ、補酵素Q10、グルコースオキシダーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ(SOD

40

50

); アミノ酸およびこれらの誘導体; 細菌発酵生成物、真菌発酵生成物および酵母発酵生成物ならびにこれらの誘導体(マッシュルーム、藻および海藻ならびにこれらの誘導体を含む); フィトステロールならびに植物および植物部分抽出物; リン脂質およびこれらの誘導体; フケ防止剤、例えば、亜鉛ピリチオン、および化学または有機のサンスクリーン剤、例えば、エチルヘキシルメトキシシナマート、アボベンゾン、フェニルベンゾイミダゾールスルホン酸、および/または酸化亜鉛が挙げられる。活性成分を含むデリバリーシステムもまた本明細書に提供されている。

【0163】

上記に指摘した活性成分に加えて、パーソナルケア組成物は、生理学的に許容されるキャリアまたは賦形剤をさらに含むことができる。具体的に、本明細書のパーソナルケア組成物は、その中に必須材料および任意選択の他の材料を組み込むことによって、適当な濃度での必須材料および任意選択の構成成分の皮膚または毛髪への送達を可能にする、皮膚または毛髪への局所的適用に対して適切な安全な量および有効量の皮膚科学的に許容されるキャリアを含むことができる。したがってキャリアは、必須構成成分が、適当な濃度で、選択された標的全体にわたり均等に適用および分配され得ることが確実となるように、必須構成成分に対して希釈剤、分散剤、溶媒などとして作用することができる。

10

【0164】

本明細書に記載されている絹粒子および組成物の有効量はまた、爪および毛髪などの角質材料に適用されるパーソナルケア組成物、これらに限定されないが、ヘアスプレー組成物、ヘアスタイリング組成物、ヘアシャンプーおよび/またはヘアコンディショニング組成物などとして有用なもの、発毛調節の目的のために適用される組成物ならびに脂漏症、皮膚炎および/またはフケを処置する目的で毛髪および頭皮に適用する組成物を含めたパーソナルケア組成物中に含めることもできる。

20

【0165】

本明細書に記載されている絹粒子および組成物の有効量は、皮膚、歯、爪または毛髪への局所的適用に対して適切なパーソナルケア組成物に含めることができる。これらの組成物は、クリーム、ローション、ゲル、懸濁液、分散液、マイクロエマルジョン、ナノ分散液、マイクロスフェア、ヒドロゲル、エマルジョン(例えば、水中油型および油中水型、ならびにマルチプルエマルジョン)および多層ゲルなど(例えば、The Chemistry and Manufacture of Cosmetics, Schlossmanら、1998年を参照されたい)の形態であることができ、水性もしくはシリコーン組成物として製剤化することができ、または水性の連続相中の1つまたは複数の油相(または油相中の水相)のエマルジョンとして製剤化することができる。

30

【0166】

様々な任意選択の成分、例えば、中和剤、香粧品香料、香料および香料可溶化剤、着色剤、界面活性剤、乳化剤、および/または増粘剤も本明細書のパーソナルケア組成物に添加することができる。任意の追加成分は製品を、例えば、製品の皮膚を柔軟にする/滑らかにする利点を、増強するはずである。さらに、このようなあらゆる成分は、製品の審美的特性に負の影響を与えるべきではない。

【0167】

適切なことに、本発明のパーソナルケア組成物のpHは、約3.5~約10、具体的には、約4~約8、さらに具体的には、約5~約7の範囲にあり、最終組成物のpHは、必要な場合、組成物の形態および化合物のpH必要条件に応じて、酸性塩、塩基性塩または緩衝塩の添加により調節する。

40

【0168】

当業者であれば、本発明のパーソナルケア組成物を調製するための様々な技法を理解しており、これらのうちのいずれかは本明細書で利用することができる。

【0169】

医薬組成物および制御放出/持続放出

本明細書で開示されている絹粒子および/または絹ベースの組成物は、絹粒子または他

50

の絹ベースの組成物を介した、油相からの香気放出物質および/または香味物質の制御放出または持続放出を提供するばかりでなく、本明細書に記載されている絹粒子および絹ベースの組成物は、もしある場合には、絹ベースの材料および/または油相からの活性剤の制御放出または持続放出も提供することができる。医薬組成物中の香気放出物質および/または香味物質の存在により、医薬組成物中の活性剤（例えば、治療剤）の不快感臭いおよび/または風味を緩和または遮蔽することができ、したがって、医薬組成物の投与に対する患者の受け入れまたはコンプライアンスを増加させることができる。本明細書で使用する場合、「持続した送達」という用語は、投与後ある一定時間にわたる、インピボでまたはインピト口での作用物質（例えば、活性剤ならびに/または香気放出物質および/もしくは香味物質）の連続的な送達を指す。例えば、持続放出は、少なくとも数日、1週間または数週間の期間にわたり生じることができる。インピボでの作用物質の持続した送達は、例えば、経時的な作用物質の継続した治療効果により実証することができる。代わりに、作用物質の持続した送達は、経時的なインピボでの作用物質の存在を検出することによって実証することもできる。いくつかの実施形態では、持続放出は1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月以上の期間にわたる。

10

【0170】

活性剤ならびに/または香気放出および/もしくは香味物質の毎日の放出は、約1 ng /日～約1000 mg /日の範囲にわたることができる。例えば、放出される量は、1～1000の下限（例えば、1～1000のすべての整数）および1～1000の上限（例えば1～1000のすべての整数）の範囲にあることができ、下限の単位および上限の単位は、独立して、ng /日、μg /日、mg /日、またはこれらの任意の組合せから選択することができる。

20

【0171】

いくつかの実施形態では、毎日の放出は、約1 μg /日～約10 mg /日、約0.25 μg /日～約2.5 mg /日、または約0.5 μg /日～約5 mg /日とすることができる。いくつかの実施形態では、活性剤の毎日の放出は、約100 ng /日～1 mg /日、例えば、または約500 ng /日～5 mg /日、または約100 μg /日の範囲にわたることができる。

【0172】

いくつかの実施形態では、活性剤ならびに/または香気放出物質および/または香味物質の放出は、一定時間にわたりほぼ0次放出速度論に従うことができる。例えば、ほぼ0次放出速度論は、1週間、2週間、3週間、4週間、1カ月、2カ月、3カ月、4カ月、5カ月、6カ月、12カ月、1年以上の期間にわたり達成され得る。

30

【0173】

いくつかの実施形態では、有意な明らかな初期バースト放出は本明細書に記載されている組成物から観察されない。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書で開示されている組成物の投与の最初の48、24、18、12、または6時間以内の活性剤ならびに/または香気放出物質および/または香味物質の初期バーストは、組成物中に存在する活性剤ならびに/または香気放出物質および/または香味物質の総量の25%未満、20%未満、15%未満、10%未満、9%未満、8%未満、7%未満、6%未満、5%未満、4%未満、3%未満、2%未満、または1%未満である。いくつかの実施形態では、投与の最初の6時間または12時間、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、1週間および2週間以内に活性剤ならびに/または香気放出物質および/または香味物質の顕著なまたは測定可能な初期バーストは存在しない。

40

【0174】

さらに別の態様では、本開示は、香気放出物質および/または香味物質と組み合わせた活性剤（例えば、治療剤）のインピボでの持続した送達の方法を提供する。本方法は、油滴中に封入された香気放出物質および/または香味物質；ならびに絹ベースのマトリクスおよび/または油滴中に分配された活性剤を含む、本明細書に記載されている絹粒子および/または組成物を被験体に投与するステップを含む。理論に制約されることを望むこと

50

なく、活性剤は、毎日治療有効量で放出することができる。本明細書で使用する場合、「治療有効量」という用語は、所望の結果を得るのに有効な活性剤の量を意味する。治療有効量の決定は十分に当業者の能力の範囲内である。一般的に、治療有効量は、被験体の歴史、年齢、状態、性別、ならびに被験体における医学的状态の重症度およびタイプ、ならびに神経変性障害の病理過程を阻害する他の薬剤の投与で変わり得る。治療有効量の化合物を送達する、効力および投与量に関する指針は、処置を受ける状態の動物モデルから得ることができる。

【0175】

被験体への投与に対して、絹ベースの材料は、1種または複数の薬学的に許容されるキャリア（添加物）および/または希釈剤と一緒に配合される、本明細書で開示されている絹ベースの材料を含む薬学的に許容される組成物に製剤化することができる。組成物は、以下に対して適合されたものを含めて、固体形態または液体形態での投与のために特別に製剤化することができる：（1）経口投与、例えば、飲薬（水性もしくは非水性液剤または懸濁剤）、ロゼンジ剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、錠剤（例えば、口腔、舌下、および全身性吸収を標的とするもの）、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤；（2）非経口投与、例えば、無菌液剤もしくは懸濁剤としての、または持続放出製剤としての、例えば、皮下、筋肉内、静脈内または硬膜外注射による；（3）局所的適用、例えば、皮膚に適用される、クリーム剤、軟膏剤、または制御放出性パッチもしくは噴霧剤として；（4）腔内または直腸内、例えば、ベッサリー、クリーム剤または泡沫剤として；（5）舌下で；（6）眼に；（7）経皮的；（8）経粘膜的；または（9）鼻に。加えて、化合物は、患者に移植することができ、またはドラッグデリバリー組成物を使用して注入することができる。例えば、Urquhartら、Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24巻：199～236頁（1984年）；Lewis編、「Controlled Release of Pesticides and Pharmaceuticals」（Plenum Press, New York, 1981年）；米国特許第3,773,919号；および米国特許第353,270,960号を参照されたい。

【0176】

ここで使用する場合、「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判定の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題または合併症なしで、妥当な損益比に相応して、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適切であるような化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0177】

ここで使用する場合、「薬学的に許容されるキャリア」という用語は、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、製造補助剤（例えば、滑沢剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはステアリン酸亜鉛、またはステアリン酸（steric acid））、または身体の一器官もしくは一部分から身体の別の器官もしくは別の部分まで、対象化合物を運ぶもしくは輸送することに関与している溶媒封入材料を意味する。各キャリアは、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではないという意味で「許容される」はずである。薬学的に許容されるキャリアとしての役目を果たすことができる材料のいくつかの例として以下が挙げられる：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；（2）デンプン、例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン；（3）セルロース、およびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロースおよび酢酸セルロース；（4）粉末状トラガント；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルク；（8）賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；（9）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油；（10）グリコール、例えば、プロピレングリコール；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール（P

EG) ; (1 2) エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル ; (1 3) 寒天 ; (1 4) 緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム ; (1 5) アルギン酸 ; (1 6) 発熱物質を含まない水 ; (1 7) 等張食塩水 ; (1 8) リンゲル溶液 ; (1 9) エチルアルコール ; (2 0) pH 緩衝液 ; (2 1) ポリエステル、ポリカーボネートおよび / またはポリ酸無水物 ; (2 2) 増量剤、例えば、ポリペプチドおよびアミノ酸 (2 3) 血清成分、例えば、血清アルブミン、HDL および LDL ; (2 2) C 2 ~ C 1 2 アルコール、例えば、エタノール ; ならびに (2 3) 医薬製剤に利用されている他の無毒性、適合性のある物質。湿潤剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、香料、保存剤および抗酸化剤もまた製剤中に存在することができる。「賦形剤」、「キャリア」、「薬学的に許容されるキャリア」などの用語は、本明細書で互換的に使用される。

10

【 0 1 7 8 】

薬学的に許容される抗酸化剤として、これらに限定されないが、(1) 水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、硫酸水素ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど ; (2) 油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチルヒドロキシアニソール (BHA)、ブチルヒドロキシトルエン (BHT)、レシチン (l e c t i t h i n)、没食子酸プロピル、トコフェロールなど ; および (3) 金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

【 0 1 7 9 】

本明細書で使用する場合、「投与する」という用語は、所望の部位における活性剤ならびに / または香気放出物質および / もしくは香味物質の少なくとも部分的な局在化をもたらす方法または経路により、組成物を被験体内に配置することを指す。本明細書に記載されている組成物は、被験体において有効な処置をもたらす任意の適当な経路により投与することができる。すなわち投与は、活性剤ならびに / または香気放出物質および / もしくは香味物質の少なくとも一部分が送達される被験体内の所望のロケーションへの送達をもたらす。投与の典型的モードとして、これらに限定されないが、移植、注射、注入、点滴注入、埋め込み、または摂取が挙げられる。「注射」には、制限なしで、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、室内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、脳脊髄内、および胸骨内の注射および注入が含まれる。

20

30

【 0 1 8 0 】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示されている絹ベースの材料は、被験体に移植することができる。本明細書で使用する場合、「移植された」という用語および文法的関連用語は、一時的、半永久的、または永久的のいずれかにおいて、被験体内のある特定の場所に絹ベースの材料を置くことを指す。この用語は、ある特定の位置またはロケーションに絹ベースの材料を永久固定しなければならないわけではない。典型的なインピボでの場所として、これらに限定されないが、傷害、外傷または疾患の部位が挙げられる。

【 0 1 8 1 】

本明細書に記載されている絹粒子および / または絹ベースの組成物を使用する典型的な方法

40

本明細書に記載されている組成物は、様々な用途に使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、組成物の油相中に存在する香気放出物質および / または香味物質を安定化するために使用することができる。絹粒子および / または絹ベースの組成物は、室温またはそれより上の温度で香気放出および / または香味物質の量を保存する、および安定化するまたは維持する様式として使用することができる、ならびに / あるいは被験体に投与または適用された香気放出物質および / または香味物質のための送達ビヒクルとして使用することができる。したがって、一態様において、使用の方法は、本明細書に記載されている少なくとも 1 種の組成物 (本明細書に記載されている保存に安定した組成物を含む) または少なくとも 1 種の絹粒子を維持するステップを含

50

むことができ、組成物が (a) 少なくとも 1 つの凍結融解サイクルに供される、または (b) ほぼ室温もしくはそれより上の温度で少なくとも約 2 4 時間維持される、または (c) (a) と (b) の両方である場合、組成物または絹粒子の油相中に存在する香気放出物質および / または香味物質は、その元の充填量の少なくとも一部分 (例えば、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 % 以上を含めた少なくとも約 3 0 % 以上) を保持することができる。

【 0 1 8 2 】

いくつかの実施形態では、組成物は、少なくとも約 1 カ月以上、例えば、少なくとも約 2 カ月以上、少なくとも約 3 カ月、少なくとも約 4 カ月、少なくとも約 5 カ月以上の間維持することができる。

10

【 0 1 8 3 】

加えてまたは代わりに、本明細書に記載されている組成物のいくつかの実施形態は、香気放出物質および / または香味物質を組成物の油相から制御可能に放出させるために使用することができる。したがって、一態様において、本使用の方法は、本明細書に記載されている少なくとも 1 種の組成物 (本明細書に記載されている保存に安定した組成物を含む) または少なくとも 1 種の絹粒子を維持するステップを含むことができ、絹ベースの材料は、香気放出物質および / または香味物質が、絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出され得るように、前記少なくとも 1 種の香気放出物質および / または香味物質に対して浸透性がある。いくつかの実施形態では、放出の所定の速度は、例えば、絹ベースの材料中に存在する絹フィブロインの シート構造の量、絹ベースの材料の多孔度、またはこれらの組合せを調整することによって制御することができる。多孔質絹材料を生成するための方法は当技術分野で公知であり、例えば、ポロゲン浸出法、および / またはフリーズドライによるものである。

20

【 0 1 8 4 】

組成物は、任意の環境条件で維持することができる。例えば、いくつかの実施形態では、組成物はほぼ室温で維持することができる。他の実施形態では、組成物は、約 3 7 以上の温度で維持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、光への曝露下で維持することができる。いくつかの実施形態では、組成物は、例えば、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 4 0 %、少なくとも約 5 0 %、少なくとも約 6 0 %、少なくとも約 7 0 %、少なくとも約 8 0 %、少なくとも約 9 0 % 以上を含めた、少なくとも約 1 0 % またはこれより上の相対湿度で維持することができる。

30

【 0 1 8 5 】

本明細書に記載されている絹粒子および / または絹ベースの組成物はまた、香気放出物質および / または香味物質を送達するために使用することもできる。香気放出物質および / または香味物質を送達する方法は、本明細書に記載されている少なくとも 1 種の組成物 (本明細書に記載されている保存に安定した組成物を含む) または少なくとも 1 種の絹粒子を被験体に適用または投与するステップを含み、組成物の前記絹ベースの材料または絹粒子は、組成物の被験体への適用または投与の際に、香気放出物質および / または香味物質が、絹ベースの材料を介して、所定の速度で放出され得るように、香気放出物質および / または香味物質に対して浸透性がある。

40

【 0 1 8 6 】

いくつかの実施形態では、香気放出物質および / または香味物質は、周辺環境へ放出することができる。本明細書に記載されている「周辺環境」という用語は、絹粒子または絹ベースの組成物が配置または適用される場所に応じて、本明細書に記載されている絹粒子または絹ベースの組成物の周辺を指す。適用目的および / または適用部位に応じて、いくつかの実施形態では、組成物の油相中に存在する香気放出物質は、周辺環境、例えば、環境空気に放出することができる。これらの実施形態では、組成物は、被験体に局所的に適用することができる。一実施形態では、組成物は、被験体の皮膚または表面に適用することができる。被験体は、生きている被験体、例えば、哺乳動物の被験体であることができ、または被験体は、物理的対象、例えば、製造物品などであることができる。

50

【0187】

いくつかの実施形態では、組成物の油相中に存在する香気放出物質および/または香味物質（例えば、内部の油相中に存在する、揮発性、疎水性および/または親油性の作用物質）は、組成物がインピボで適用または投与された場合に、被験体の標的生体細胞、例えば、被験体の嗅細胞または味覚芽に対して放出させることができる。これらの実施形態では、組成物は、被験体に経口的にまたは局所的に適用または投与することができる。

【0188】

組成物が香気放出物質（例えば、化粧品香料）を含む別の態様において、個体が化粧品香料をつけるための方法もまた本明細書に提供されている。本方法は、個体の皮膚表面に、香気放出物質を含む本明細書に記載されている組成物を適用するステップを含む。

10

【0189】

香気放出物質を含む組成物は、フィルム（例えば、接着剤）、噴霧剤またはエアゾール、ロールオン（roll-on）、固体（例えば、ワックス）、液体、またはこれらの任意の組合せの形態であることができる。

【0190】

本明細書に記載されている組成物の形態に応じて、組成物は、いかなる方法によっても、例えば、噴霧すること、ローリングすること、こすること、散布すること、接着剤を配置すること、滑らかにすること、またはこれらの任意の組合せにより皮膚表面上に適用することができる。

【0191】

本明細書に記載されている香気放出組成物に関するさらなる態様は、製造物品に香りまたは香気を付与する方法を提供する。本方法は、製造物品に、香気放出組成物（組成物は、1つまたは複数の油滴を封入している絹ベースのマトリクスを含み、この油滴は、少なくとも1種の香気放出物質を含む）を導入するステップを含む。

20

【0192】

製造物品は、香りで満たす任意の物品であることができる。本明細書に記載されている香気放出組成物を含むことができる製造物品の例として、これらに限定されないが、パーソナルケア製品（例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品）、パーソナル衛生製品（例えば、ナプキン、石鹸）、洗濯用製品（例えば、洗濯用液体洗剤または洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤）、布製品、発香製品（例えば、エアーフレッシュナー）、および洗浄製品が挙げられる。例えば、香気放出組成物は、製造物品に添加する、もしくは製造物品とブレンドすることができ、ならびに/または代わりに、香気放出組成物は、製造物品の表面上にコーティングすることができる。

30

【0193】

いくつかの実施形態の場合には、本明細書に記載されている組成物は香味物質を含み、製造物品についての被験体の味覚を向上する方法が本明細書で提供されている。本方法は、香味送達組成物を含む製造物品を被験体に適用または投与することを含む。香味送達組成物は、1種または複数の油滴を封入している絹ベースのマトリクスを含み、1種または複数の油滴は香味物質を含む。香味物質は、製造物品の被験体への適用または投与の際に、絹ベースのマトリクスを介して被験体の味覚細胞に放出され得る。

40

【0194】

この態様における使用に適している製造物品は、経口使用または食用製品のための任意の物品を含むことができる。例えば、製造物品は、化粧品製品（例えば、リップスティック、リップバーム）、医薬用製品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み砕ける組成物を含む）、飲み物、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片）およびこれらの任意の組合せであることができる。

【0195】

本明細書に記載されている絹粒子または組成物を生成する方法

本明細書に記載されている絹粒子または本明細書に記載されている組成物を生成するための方法もまた提供される。例えば、本明細書に記載されている組成物は一般的に、絹ベ

50

ースの材料中に分散した油相（例えば、油または油滴）のエマルジョンを形成するステップを含むプロセスにより生成することができる。絹は、油または油滴のエマルジョンを安定化するための乳化剤として作用することができ、したがって乳化剤の添加は必要ない。

【0196】

油滴（複数可）を充填した、本明細書に記載されている絹粒子は、当技術分野で公知の任意の方法で生成することができる。例えば、いくつかの実施形態では、中空絹粒子は、例えば、国際特許出願第WO2011/041395号に記載されている相分離方法、または国際特許出願第WO2008/118133号に記載されている油-テンプレートで進める（oil-templateguided）製作方法、これに続く、香気放出および/または香味物質の絹粒子への充填/拡散のための、香気放出および/または香味物質を含む油溶液への浸漬を使用して、生成することができる。いくつかの実施形態では、絹水溶液中の油滴のエマルジョンを、フリーズドライプロセスに供し、これによって、香気放出および/または香味物質を含む絹コーティングした油粒子を形成することができる。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料中に分散したより小さなサイズの油滴を生成するために、超音波処理および/または凍結融解プロセスをエマルジョンに適用することができる。絹ベースのマトリクス内へのさらなる封入のために水性媒体中に懸濁させた絹コーティングした油粒子を直接または代わりに使用することができ、これによって、次に複数の絹コーティングした油/油粒子を充填した絹粒子を生成することができる。

10

【0197】

いくつかの実施形態では、組成物および/または絹粒子は、（a）ゾル-ゲル転移が生じている絹溶液（絹溶液が混合可能な状態とどまる）中に分散した油滴のエマルジョンを提供するステップと、（b）所定の体積のエマルジョンを非水相に添加するステップとを含む方法により生成することができる。絹溶液は、中に少なくとも1種の油滴が閉じ込められた少なくとも1種の絹粒子を非水相中に形成する。

20

【0198】

いくつかの実施形態では、上記ステップ（a）のエマルジョンは、油相を絹溶液に添加し、これによって絹溶液中に分散した油滴のエマルジョンを形成することによって生成することができる。いくつかの実施形態では、絹溶液は、油相の絹溶液への添加前に、処理してゾル-ゲル転移を誘導することができる。他の実施形態では、油相は、混合物を処理してゾル-ゲル転移を誘導する前に絹溶液に添加することができる。

30

【0199】

絹溶液に添加する油相の体積は、例えば、絹溶液中に分散した油滴の粒径および/または濃度に応じて変わり得る。いくつかの実施形態では、油相は、約1:1~約1:500、または約1:2~約1:250、または約1:3~約1:100、または約1:5~約1:50の油:絹体積比で絹溶液に添加することができる。

【0200】

いくつかの実施形態では、油相は、リポソーム形成条件下でリポソームを形成することができる脂質成分を除外する。除外することができるこのような脂質成分の例として、これらに限定されないが、ホスファチジルコリン（PC）、ホスファチジルエタノールアミン（PE）、ホスファチジン酸（PA）、ホスファチジルグリセロール（PG）、ステロール、例えば、コレステロール、および非天然油（複数可）（normal oils）、カチオン性油（複数可）、例えば、DOTMA（N-（1-（2,3-ジオキシルオキシ（dioxyloxy）プロピル）-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリド）、ならびに1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DOPC）；1,2-ジオレオイル-sn-グリセロ-3-ホスホエタノールアミン（DOPE）；1,2-ジラウロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DLPC）；および1,2-ジミリストイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DMPC）；およびこれらの任意の組合せが挙げられる。いくつかの実施形態では、油相はリン脂質を除外することができる。いくつかの実施形態では、油相はグリセロリン脂質を除外することができる。

40

【0201】

50

油滴は、少なくとも1種以上の（例えば、1、2、3、4種以上の）香気放出物質および/または香味物質を含む。いくつかの実施形態では、香気放出物質および/または香味物質（複数可）は、油相を絹溶液に添加してエマルジョンを形成する前に油相に添加することができる。

【0202】

いくつかの実施形態では、香気放出および/または香味物質は、油の形態、例えば、エッセンシャルオイルで提供することができ、このエッセンシャルオイルは、一般的に植物由来の揮発性芳香化合物を含有する濃縮された疎水性の液体であり、本明細書で定義されている揮発性油ともみなされる。

【0203】

いくつかの実施形態では、充填された油滴（少なくとも1種の香気放出および/または香味物質充填油滴）を含む絹溶液は、超音波処理および/または凍結融解プロセスに供することができる。理論に制約されることを望むことなく、超音波処理および/または凍結融解プロセスは、絹溶液中に分散した充填された油滴のサイズを低減することができる。例としてのみ挙げると、超音波処理前に、絹水溶液と混合した油のエマルジョンは、油滴の平均直径約100 μm～約700 μm（例えば、図2Aに示されているように約420 μm）を示すことができる。エマルジョンの穏やかな超音波処理（例えば、約5秒間の約10%の振幅）は、油滴の平均直径を50 μm未満、または25 μm未満、または10 μm未満、または5 μm以下（例えば、図2Bに示されているように25 μm未満）に減少させた。

【0204】

本明細書で使用する場合、「ゾル-ゲル転移」という用語は、絹溶液の状態を指し、これは、ある特定の期間流動性のある液体として提示され、次いである特定の期間の後でゲルに変化する。本明細書に記載されている実施形態に従い、ゾル-ゲル転移を有する絹溶液は、二重エマルジョンを実施するのに十分長い間溶液相でとどまることができ、次いでゲルに変わり、これによってその中に油滴を封入する。したがって、油滴を含む絹溶液のゾル-ゲル転移は、これが非水相（例えば、これらに限定されないが、油、および有機溶媒、例えば、ポリビニルアルコール）にアリコートされ、次いで、非水相（例えば、これらに限定されないが、油、および有機溶媒、例えば、ポリビニルアルコール）中に油滴を閉じ込めているゲル粒子を形成する場合、エマルジョンとしてまたは溶液の状態のままとどまるのに十分な期間だけ持続することができる。いくつかの実施形態では、ゾル-ゲル転移は、少なくとも約5秒間、少なくとも約10秒間、少なくとも約20秒間、少なくとも約30秒間、少なくとも約40秒間、少なくとも約50秒間、少なくとも約60秒間以上持続することができる。いくつかの実施形態では、ゾル-ゲル転移は、少なくとも約5分間、少なくとも約10分間、少なくとも約15分間、少なくとも約30分間、少なくとも約1時間、または少なくとも約2時間以上持続することができる。いくつかの実施形態では、ゾル-ゲル転移は、少なくとも約6時間、少なくとも約12時間、少なくとも約1日、少なくとも約2日間以上持続することができる。いくつかの実施形態では、ゾル-ゲル転移は、2日間以下、1日以下、12時間以下、6時間以下、3時間以下、2時間以下、1時間以下、30分間以下、15分間以下、10分間以下、5分間以下、1分間以下持

【0205】

絹溶液のゾル-ゲル転移は、絹フィブリン中の高次構造変化を誘導することが公知である任意の方法により誘導することができ、この方法は、例えば、電気的ゲル化（electro gelation）、pHの低下、剪断応力、ボルテックス、超音波処理、エレクトロスピンニング、塩の添加、風乾、水アニーリング、水蒸気アニーリング、アルコール浸漬、および/または任意の他の絹ゲル化方法を含む。いくつかの実施形態では、絹溶液のゾル-ゲル転移は、超音波処理で誘導することができる。当業者は、超音波処理プロセスを制御することによって、ゾル-ゲル転移の様々な継続時間を調整することができる。例えば、その内容が全体として本明細書に参照により組み込まれる米国特許第8,187

10

20

30

40

50

、616号を参照されたい。一実施形態では、超音波処理は、約1%~約50%、または約5%~約25%、または約10%~約15%の振幅で実施することができる。いくつかの実施形態では、超音波処理の継続時間は、約5秒~約90秒の間、または約15秒~約60秒の間、または約30秒~約45秒の間持続することができる。超音波処理の処置パラメーター（例えば、振幅、時間、または両方）を適宜に制御することによって、生成する絹粒子の望ましい材料特性（例えば、絹の粒径および/または形状、油滴サイズおよび/または形状、および/または封入材料としての絹の浸透性）を調整することができる。例としてのみ挙げると、実施例1に示されているように、超音波処理強度を増加させるにつれて（例えば、振幅および/または時間の継続時間を増加させることによって、例えば、図7C~7Dの約15%を約15秒間と比較して、図7A~7Bの約10%振幅を約15秒間）、生成した絹粒子はさらに伸長して、不規則になったようにみえた。さらに、内部の油相中に存在する香気放出物質および/または香味物質への絹ベースの材料の浸透性が低減した（図8C~8D）。

10

20

30

40

50

【0206】

超音波処理の処置パラメーターに加えて、絹粒子の材料特性に対する他の制御パラメーターとして、例えば、これらに限定されないが、絹溶液特性（例えば、組成、濃度、溶液粘度、絹脱ガム化時間）、粒子製造パラメーター（例えば、粒子コーティング（複数可）の有り無し、絹フィブロインと油相との体積比、連続相（例えば、油または有機溶媒、例えば、ポリビニルアルコール）に添加される絹ベースエマルジョンのアリコート体積（ゾル-ゲル絹溶液中での油滴の分散）、封入される香気放出および/または香味物質の疎水性、もしある場合には、絹粒子の後処理（例えば、これらに限定されないが、凍結乾燥、水アニーリング、および水蒸気アニーリングなどのシートを誘導する処理）、ならびにこれらの任意の組合せが挙げられる。

【0207】

例としてのみ挙げると、絹溶液の濃度は、油封入構成（oil encapsulation configuration）にある程度影響を与えることができる。例えば、より低い濃度の絹溶液は、絹カプセルで取り囲まれた1つの大きな油滴が各個々の粒子に組み込まれている「マイクロカプセル」構成をもたらすことができる一方で、より高い濃度の絹溶液は、絹を含む相（「マイクロスフェア」と呼ばれる）全体にわたり懸濁された複数の油滴の分散液を生成することができる。したがって、絹ベースの材料を生成するために使用される絹溶液は、例えば、約0.5%（w/v）~約30%（w/v）の範囲の任意の濃度を有することができる。いくつかの実施形態では、意図した用途および/または材料特性に対して0.5%（w/v）より低いまたは30%（w/v）より高い絹濃度を使用することが所望され得る。いくつかの実施形態では、絹溶液は、約1%（w/v）~約15%（w/v）、または約2%（w/v）~約7%（w/v）の濃度を有することができる。

【0208】

いくつかの実施形態では、選択される絹溶液の濃度は、絹繭の脱ガム化時間に依存し得る。いくつかの実施形態では、絹繭の脱ガム化時間は、約5分未満~約60分の範囲にわたることができる。理論に制約されることを望むことなく、絹溶液の粘度は、脱ガム化時間を低減すると一般的に増加する。したがって、いくつかの実施形態では、特定の溶液粘度を維持するためには、より長い脱ガム化時間を用いて、絹から生成された、より高い濃度の絹溶液が所望され得る。いくつかの実施形態では、絹繭が短い期間、例えば、15分間未満で脱ガム化された場合、絹溶液の濃度を0.5%にして、絹ベースの材料の構造的完全性を維持することができる。例えば、異なる絹ベースの材料の形成における穏やかに脱ガム化した絹の使用に関する情報については、2013年7月9日に出願した、国際出願PCT/US13/49740を参照されたい。

【0209】

いくつかの実施形態では、絹溶液は、本明細書に記載されている少なくとも1種以上の活性剤をさらに含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、絹溶液は、少なく

とも2種、少なくとも3種、少なくとも4種、少なくとも5種以上の、本明細書に記載されている活性剤をさらに含むことができる。したがって、いくつかの実施形態では、本方法は、ゾル-ゲル転移を誘導するための絹溶液の処理の前後に、少なくとも1種の活性剤を絹フィブリン溶液に添加するステップをさらに含むことができる。

【0210】

いくつかの実施形態では、絹溶液は、本明細書に記載されている少なくとも1種の添加物をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、絹溶液は、少なくとも1種の生体適合性ポリマーまたはバイオポリマー；可塑剤（例えば、グリセロール）；乳化安定剤（例えば、レシチン、および/またはポリビニルアルコール）、界面活性剤（例えば、ポリソルベート-20）；界面張力調節剤、例えば、界面活性剤（例えば、塩）；シート誘導剤（例えば、塩）；および検出可能な作用物質（例えば、蛍光分子）をさらに含むことができる。一実施形態では、絹溶液は、乳化安定剤（例えば、レシチン、および/またはポリビニルアルコール）をさらに含むことができる。

10

【0211】

ステップ(a)の所定の体積のエマルジョンを、非水相（例えば、油または有機溶媒、例えば、ポリビニルアルコール）に、例えば、押し出し様プロセス（extrusion-like process）を介して液滴を添加することによって、生成した絹粒子のサイズを制御することができる。例えば、所定の体積のエマルジョンを、絹粒子の望ましいサイズに実質的に一致させる、または比例させることができる。押し出し様プロセスは、粒径および組成物の充填量の正確な制御により特徴づけることができる。例えば、押し出し様プロセスは、制御された体積の公知の組成物を、連続相、例えば、油相へピペット操作するまたは注入するステップを含むことができる。いくつかの実施形態では、他のバイオマテリアルマイクロ粒子に対して記載されているように（Chura、2007年；TanおよびTakeuchi、2007年；Renら、2010年）、マイクロフルイディクスを使用して、より小さな絹粒子を生成することができる。

20

【0212】

（絹溶液中に分散した油滴の）エマルジョンは一般的に、非水相（例えば、油相または有機溶媒、例えば、ポリビニルアルコール）に添加することによって、少なくとも1種の油滴を封入している絹粒子を形成し、いくつかの実施形態では、エマルジョンは、界面活性剤（界面張力を減少させることができる任意の分子、例えば、これらに限定されないが、ポリソルベート-20）を含む水性溶液に添加することができる。一実施形態では、エマルジョンは、界面活性剤（例えば、これらに限定されないが、ポリソルベート-20）を含む塩溶液（例えば、これらに限定されないが塩化ナトリウム（NaCl））に添加することができる。本実施形態では、絹粒子が塩溶液中で形成可能になるばかりでなく、シートもまた、塩の存在下で絹フィブリン中に形成可能になる（例えば、NaClは絹フィブリン中でシートを誘導することが公知である）。

30

【0213】

いくつかの実施形態では、本方法は、非水相から形成された絹粒子を単離するステップをさらに含むことができる。分散した粒子をエマルジョンの連続相から単離するための方法、例えば、濾過および/または遠心分離は当技術分野で公知であり、本発明で使用する

40

【0214】

いくつかの実施形態では、本方法は、特定のサイズの、または選択されたサイズ分布内の形成された絹粒子を選択するステップをさらに含むことができる。

【0215】

いくつかの実施形態では、絹粒子は、ゴム状の、水和したゲル化状態で維持することができる。いくつかの実施形態では、本方法は、絹粒子を後処理に供するステップをさらに含むことができる。後処理は、絹粒子の少なくとも1つの材料特性（例えば、これらに限定されないが、生成した絹粒子の溶解性、多孔度、および/または機械的特性）を変化させる任意のプロセスを含むことができる。例えば、いくつかの実施形態では、後処理は、

50

乾燥した状態で絹粒子を生成するための脱水プロセス（例えば、乾燥または凍結乾燥による）を含むことができる。いくつかの実施形態では、絹粒子の凍結乾燥は、多孔質構造をその中の絹マトリクスに導入することができる。他の実施形態では、後処理は、粒子中の絹フィブロインにおける高次構造変化をさらに誘導するプロセスを含むことができる。絹フィブロインにおける高次構造変化は、例えば、これらに限定されないが、凍結乾燥もしくはフリーズドライ、水アニーリング、水蒸気アニーリング、アルコール浸漬、超音波処理、剪断応力、電氣的ゲル化、pH低下、塩添加、風乾、エレクトロスピンニング、伸張のうちの1種もしくは複数、またはこれらの任意の組合せで誘導することができる。いくつかの実施形態では、絹粒子および/または絹ベースの組成物は、フリーズドライに供することができる。いくつかの実施形態では、絹粒子および/または絹ベースの組成物は、以下に詳細に記載されているアニーリングプロセス、例えば、水蒸気アニーリングに供することができる。

10

20

30

40

50

【0216】

いくつかの実施形態では、本方法は、絹粒子の外表面にコーティングを形成するステップをさらに含むことができる。コーティングは、湿気を維持するバリアとして作用し、および/または絹ベースの材料で取り囲まれた内部の油滴中に封入された香気放出および/または香味物質の保持を増加させるために使用することができる。代わりにまたはこれに加えて、コーティングは、絹ベースの材料で取り囲まれた内部の油滴に封入された香気放出および/または香味物質の放出を制御するために使用することができる。いくつかの実施形態では、コーティングは、本明細書に記載されている組成物の光学的特性を制御するために、例えば、審美的目的のために使用することができる。いくつかの実施形態では、コーティングは、粒子表面の滑らかさを改善するために使用することができる。

【0217】

コーティングは、当技術分野で公知の任意の方法、例えば、ディップ-コーティング、噴霧、化学蒸着法、物理蒸着法、プレーティング、電気化学的方法、ゾル-ゲル、光学的コーティング、粉末コーティング、粉末スラリーコーティング、遠心分離、およびこれらの任意の組合せにより絹粒子の外表面に適用することができる。

【0218】

本明細書に記載されている任意の生体適合性ポリマーは、本明細書に記載されている絹粒子の外表面をコーティングするために使用することができる。いくつかの実施形態では、コーティングは、親水性ポリマーを含むことができる。親水性ポリマーの例として、これらに限定されないが、ホモポリマー、例えば、セルロースベースのポリマー、タンパク質ベースのポリマー、水溶性のビニルベースのポリマー、水溶性アクリル酸ベースのポリマーおよびアクリルアミドのベースポリマー、ならびに合成ポリマー、例えば、架橋した親水性ポリマー、例えば、ポリ(エチレンオキシド)が挙げられる。

【0219】

いくつかの実施形態では、コーティングは、絹フィブロイン層を含むことができる。絹コーティングを形成するための方法例の記載に関して、例えば、国際出願第WO2007/016524号を参照されたい。例えば、絹コーティングは、絹粒子の外表面を絹溶液と接触させ、絹フィブロインの高次構造変化を誘導することによって形成することができる。いくつかの実施形態では、絹粒子は、コーティングを意図する絹溶液の表面上に配置することができる。絹粒子は、これらが圧力差により絹溶液を介して流動させられるまで溶液の表面にとどまる（例えば、絹粒子は、高速遠心分離サイクルを介して絹溶液の下側へ追いやることができる）。絹粒子は、これらが絹溶液を介して流動するにつれて、コーティングされる。過剰の絹はデカントすることができる。絹粒子は、本明細書に記載されている絹フィブロインにおいて高次構造変化を誘導することが公知の任意の方法で結晶化することができる。一実施形態では、絹粒子は、追加の遠心分離サイクル、例えば、エタノールまたは塩溶液を介して結晶化することができる（図26A）。このコーティングスキームを使用して、粒子は、1種または複数の絹コーティングで容易におよびすばやく層状にすることができる（例えば、1、2、3、4層以上の絹コーティング）。絹粒子は、これ

らの形状およびサイズを維持し、凝集の徴候はごくわずかしが示さなかった（図 2 6 B）。

【 0 2 2 0 】

代替の実施形態では、大量の（bulk）絹溶液を通して絹粒子を流動させるよりもむしろ、フィルターを使用することによって、図 2 6 C に示されているように、例えば、重力または遠心分離を介して、少量の絹溶液が絹粒子上を通過するのを可能にしながら、絹粒子を静止したまま保持することができる。絹マイクロ粒子のサイズに応じて、フィルターの孔サイズは、液体（例えば、絹溶液）の流動は可能にするが、絹粒子の通過は防ぐのに十分な程小さくなるように選択するべきである。絹溶液、および必要に応じてシート誘導剤（例えば、エタノール）は、絹粒子上を流動して、各粒子の周囲に均一なコーティングを作り出すことができる（図 2 6 D）。

10

【 0 2 2 1 】

コーティング技法は、絹溶液を用いた使用に対して本明細書に記載されているが、当業者であれば、他のポリマー溶液、例えば、これらに限定されないが、以下に記載されている親水性ポリマー溶液を用いたコーティングに対しても同じ技法を使用することができることを容易に理解されよう。

【 0 2 2 2 】

いくつかの実施形態では、コーティングは、絹層で覆った親水性ポリマー層を含むことができる。これらの実施形態では、親水性ポリマー層はポリ（エチレンオキシド）（PEO）を含むことができる。絹層で覆った親水性ポリマー層を含むコーティングを形成するために、例としてのみ挙げるが、絹粒子の外面を親水性溶液と接触させて親水性ポリマー層を形成することができ、次いで、生成した親水性ポリマー層を絹溶液と接触させて、親水性ポリマーコーティング上に絹コーティングを形成することができる。

20

【 0 2 2 3 】

理論に制約されることを望むことなく、PEOは極めて粘性であり、水保持バリアとして機能することができる一方で、絹コーティングの付加は、封入された物質の保護を提供することができる。絹層は、PEOの拡散を制限し、急速な水の損失を防ぐ役目を果たすことができる。理論に制約されることを望むことなく、PEO/絹コーティングの組合せは、絹粒子の周囲の水和を維持するのを助け、化粧品香料などの揮発性作用物質の早期放出を防ぐことができる。

30

【 0 2 2 4 】

いくつかの実施形態では、コーティングは、本明細書に記載されている添加物をさらに含むことができる。例えば、コーティングは、コントラスト剤および/または色素をさらに含むことができる。

【 0 2 2 5 】

絹フィブロインにおける高次構造変化（例えば、シート形成）を誘導する

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子および/または絹ベースの組成物は、例えば、絹フィブロイン中のシート含有量を増加することによって、水不溶性にすることができる。絹ベースの材料中の絹フィブロインにおける高次構造変化（例えば、シート形成）を誘導するためにいくつかの異なる方法が存在する。理論に制約されることを望むことなく、絹フィブロインにおける高次構造変化を誘導することによって、絹ベースの材料中の絹フィブロインの結晶化度、例えば、シルクII型シートの結晶化度を変更することができる。これによって、もしある場合には、絹マトリクス中に封入された分子の放出速度を変更し、および/または絹マトリクスの分解速度（および次に組み込まれた油相の放出）を変更することができる。絹フィブロインにおける高次構造変化は、これらに限定されないが、アルコール浸漬（例えば、エタノール、メタノール）、水アニーリング、水蒸気アニーリング、熱アニーリング、剪断応力、超音波（例えば、超音波処理による）、pH低下（例えば、pH滴定および/または絹マトリクスの電場への曝露）、凍結乾燥、およびこれらの任意の組合せを含めた当技術分野で公知の任意の方法で誘導することができる。例えば、絹フィブロインにおけるシート構造は、これらに限定さ

40

50

れないが、制御された、ゆっくりとした乾燥 (Luら、Biomacromolecules、10巻、1032頁(2009年))；水アニーリング (Jinら、Adv. Funct. Mats、15巻、1241頁(2005年))；Huら、Biomacromolecules、12巻、1686頁(2011年))；伸張 (Demura & Asakura、Biotech & Bioengin、33巻、598頁(1989年))；圧縮；、メタノール (Hofmannら、J Control Release、111巻、219頁(2006年))、エタノール (Miyairiら、J. Ferment. Tech. 56巻、303頁(1978年))、グルタルアルデヒド (Acharyaら、Biotechnol J. 3巻、226頁(2008年))、および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDC) (Bayraktarら、Eur J Pharm Biopharm、60巻、373頁(2005年))を含む溶媒浸漬；pH調整、例えば、pH滴定および/または絹マトリクスの電場への曝露 (例えば、米国特許出願第US2011/0171239号を参照されたい)；熱処理；剪断応力 (例えば、国際出願第WO2011/005381号を参照されたい)、超音波、例えば、超音波処理 (例えば、米国特許出願公開第US2010/0178304号および国際出願第WO2008/150861号を参照されたい)；およびこれらの任意の組合せを含む1種または複数の方法により行うことができる。上記に列挙された参考文献のすべての内容は、これら全体が本明細書に参照により組み込まれる。

【0226】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子および/または絹ベースの組成物は、より穏やかな絹の加工方法を必要とし得る香気放出物質および/または香味物質を含むことができる。したがって、いくつかの実施形態では、絹粒子および/または絹ベースの組成物におけるシート形成は水アニーリングで誘導することができる。水アニーリングのためのいくつかの異なる方法が存在する。水アニーリングの1つの方法は、固化しているが、可溶性の形態の絹フィブロインを水蒸気で処理することを含む。理論に制約されることを望むことなく、水分子は可塑剤として作用し、これによって、水素結合の形成を促進するフィブロイン分子の鎖運動性を可能とし、これがシートの二次構造の増加を結果としてもたらすと考えられている。本プロセスはまた、本明細書では「水蒸気アニーリング」とも呼ばれている。理論に制約されることを望むことなく、物理的な、温度制御された水蒸気アニーリング (TCWVA) は、絹バイオマテリアル、例えば、本明細書で開示されている絹マトリクスの分子構造の緻密な制御を得るための簡単および有効な方法を提供すると考えられている。絹マトリクスは、4 の条件を使用する低含有量 (ヘリックスが優勢なシルクI型構造) から、100 での約60%の結晶化度の高含有量 (シートが優勢なシルクII型構造) まで、シートの結晶化度の制御を用いて調製することができる。この物理的手法は、絹材料の製造中の結晶化を支配していると以前に報告された構造の領域を網羅し、しかも、より簡単な、グリーンケミストリー、再現性が厳格に管理された手法を提供する。温度制御された水蒸気アニーリングは、例えば、Huら、Regulation of Silk Material Structure By Temperature Controlled Water Vapor Annealing、Biomacromolecules、2011年、12巻(5号)：1686~1696頁に記載されており、その内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。

【0227】

絹フィブロインにおけるシートの形成を誘導する別の方式は、絹材料/マトリクス中の絹フィブロインからの水のゆっくりとした、制御された蒸発によるものである。ゆっくりとした、制御された、乾燥は、例えば、Luら、Acta. Biomater、2010年、6巻(4号)：1380~1387頁に記載されている。

【0228】

理論に制約されることを望むことなく、水アニーリングは、絹ベースの材料および組成物中の絹フィブロインの分子構造の緻密な制御を得るための簡単および有効な方法を提供

すると考えられている。水アニーリングを使用して、絹ベースの材料は、4 の条件を使用する低含有量（ヘリックスが優勢なシルク I 型構造）から、100 の条件を使用する約60%の結晶化度の高含有量（シートが優勢なシルク II 型構造）まで、シートの結晶化度の制御を用いて調製することができる。この物理的手法は、絹材料の製作中の結晶化を支配していると以前に報告された構造の領域を網羅し、しかも、より簡単な、グリーンケミストリー、再現性が厳格に管理された手法を提供する。水または水蒸気アニーリングは、例えば、2004年4月12日に出願した PCT/US 2004/011199；2005年6月13日に出願した PCT/US 2005/020844；Jinら、Adv. Funct. Mats、2005年、15巻：1241頁；およびHuら、2011年、12巻（5号）：1686～1696頁に記載されており、このすべての内容がこれら全体において本明細書に参照により組み込まれる。したがって、いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、少なくとも10%、例えば、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、70%、85%、90%、95%以上であるが、100%ではない（すなわち、すべての絹フィブロインがシート構造であるわけではない）シート結晶化度を含む。いくつかの実施形態では、組成物中の絹フィブロインのすべてがシート構造であり、すなわち、100%のシート結晶化度である。シート結晶化度およびシルク II 型という用語は、本発明では互換的に使用される。したがって、述べられているシート結晶化度%はまた、シルク II 型構造である絹フィブロインの量を意味する。

10

【0229】

20

アニーリングステップは、水蒸気環境内、例えば、水蒸気で満たしたチャンバー内で、異なる期間実施することができる。理論に制約されることを望むことなく、アニーリングの長さは、絹ベースの材料中で得られるシート結晶化度の量をもたらす。したがって、典型的なアニーリング時間枠は、数秒～数日の範囲にわたることができる。いくつかの実施形態では、アニーリングは、数秒～数時間の期間である。例えば、アニーリング時間は、数秒（例えば、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、または60秒）から約2、6、12、24、36、または48時間の範囲にわたることができる。

【0230】

30

アニーリングプロセスに使用される水蒸気の温度は、得られるシート（bets-sheet）結晶化度の量をもたらす。Huら、Biomacromolecules、12巻：1686～1696頁を参照されたい。したがって、アニーリングは、任意の所望の温度で実施することができる。例えば、アニーリングは、約4～約120の水蒸気温度で実施することができる。絹マトリクス中のシート結晶化度の必要量を得るのに最適な水蒸気は、方程式（I）に基づいて計算することができる：

$$C = a(1 - \exp(-k \cdot T)) \quad (I)$$

（式中、Cはシートの結晶化度であり、aは62.59であり、kは0.028であり、Tはアニーリング温度である）。Huら、Biomacromolecules、12巻：1686～1696頁を参照されたい。

【0231】

40

理論に制約されることを望むことなく、アニーリングが行われる圧力もまた、シートの結晶化度の程度または量に影響を与えることができる。いくつかの実施形態では、接触は真空環境で実施することができる。

【0232】

アニーリングが行われる相対湿度もまた、シートの結晶化度の程度または量に影響を与えることができる。絹ベースの材料が水または水蒸気と接触する相対湿度は、約5%～100%の範囲にわたることができる。例えば、相対湿度は、約5%～約95%、約10%～約90%、または約15%～約85%であることができる。いくつかの実施形態では、相対湿度は90%以上である。

【0233】

50

絹フィブロイン中の シートの形成を誘導するための別の方法は、有機溶媒、例えば、アルコール、例えば、メタノール、エタノール、イソプロピル、アセトンの使用により絹ベースの材料を脱水に供することである。このような溶媒は、絹フィブロインを脱水する作用があり、これが シート構造を形成するための絹フィブロイン分子の「詰め込み」を促進する。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、アルコール、例えば、メタノール、エタノールなどで処理することができる。アルコール濃度は、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%または100%であることができる。いくつかの実施形態において、アルコール濃度は約90%である。

【0234】

シート形成を誘導するために利用される方法に関わらず、処理される絹フィブロインは、これが不溶性になるような高い程度の結晶化度を有することができる。いくつかの実施形態では、「高い程度の結晶化度」とは、約20%~約70%の間、例えば、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%および約75%の シート含有量を指す。

【0235】

いくつかの実施形態では、 シートの形成を誘導することによって、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または少なくとも約95%ではあるが、100%（すなわち、すべての絹は、シルクII型 シート構造で存在する）ではないシルクII型 シート結晶化度含有量を含み得る絹ベースの材料を提供することができる。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、100%のシルクII型 シート結晶化度を有することができる。

【0236】

本発明の開示で開示された方法および組成物を使用して、香気放出物質および/または香味物質がその元の活性の少なくとも50%（例えば、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%以上）を維持しながら、絹ベースの材料において所望の シートの結晶化度を得ることができる。制限なしで、香気放出物質および/または香味物質は、絹ベースの材料中に分配されること、マトリクスにより封入されること、マトリクスでコーティングされること、またはこれらの任意の組合せが可能である。

【0237】

絹ベースの材料および/または油滴への封入用の活性剤の例

本明細書で使用する場合、「活性剤」という用語は、任意の分子、化合物または組成物であって、このような分子、化合物、または組成物が絹ベースの材料および/または油滴中に組み込まれた場合、その活性が維持されることが望まれる任意の分子、化合物または組成物を指す。制限なしで、活性剤は、有機小分子または無機小分子；糖類；オリゴ糖；多糖；ペプチド；ペプチド類似体および誘導體；ペプチド模倣物；タンパク質；抗原；抗体；抗体の抗原結合フラグメント；酵素；免疫原；ワクチン；核酸、例えば、DNA、RNA、オリゴヌクレオチド、ポリヌクレオチド、siRNA、shRNA、modRNA（LNAを含む）アンチセンスオリゴヌクレオチド、アプタマー、リボザイム、活性化RNA、デコイオリゴヌクレオチドなど）；核酸類似体および誘導體、例えば、ペプチド核酸、ロックド核酸、修飾核酸など）；抗生剤；治療剤；細胞；ウイルス；細菌；生物学的材料、例えば細菌、ウイルス、植物、真菌、または動物細胞から作製された抽出物；動物組織；天然に存在する組成物または合成の組成物；ならびにこれらの任意の組合せからなる群から選択することができる。

【0238】

いくつかの実施形態では、活性剤は、生物学的分子である。本明細書で使用する場合、「生物学的分子」という用語は、生物学的系内に見出されていることが公知の任意の分子を指し、アミノ酸、タンパク質、ペプチド、抗体、抗体の抗原結合フラグメント、核酸（

10

20

30

40

50

DNAおよびRNAを含む)、糖類、多糖などが含まれる。本明細書で使用する場合、生物学的分子には、天然に存在するもの、ならびに公知の技法を使用して改変されたものが含まれる。

【0239】

いくつかの実施形態では、活性剤は治療剤である。本明細書で使用する場合、「治療剤」という用語は、診断用、治療的、予防医学的、または獣医学的な目的のために生物に投与される分子、分子のグループ、複合体または物質を意味する。本明細書で使用する場合、「治療剤」という用語は、「薬物」または「ワクチン」を含む。この用語は、外用および内服で投与される、局所的、局部的および全身性のヒトおよび動物用医薬品、処置薬、治療薬、栄養補助食品(nutraceuticals)、薬用化粧品(cosmetics)、生物学的製剤、デバイス、診断剤および避妊薬を含み、これには、臨床的および獣医学的スクリーニング、予防、予防法、治癒、健康であること、検出、画像化、診断、療法、手術、モニタリング、化粧品、人工装具、法医学などにおいて有用な調製物が含まれる。この用語はまた、細胞受容体、膜受容体、ホルモン受容体、治療的受容体、微生物、ウイルスを認識することが可能な選択された分子もしくは選択された核酸配列、または植物、動物および/またはヒトと接触することを含むまたは接触することが可能な選択された標的を含む、農業薬学(agricultural)、職場、軍用、工業用および環境治療薬または療法に関連して使用することができる。この用語はまた、例えばデオキシリボ核酸(DNA)、リボ核酸(RNA)、またはこれらの混合物もしくは組合せ、例えば、DNAナノプレックスを含めた、治療効果を生じる核酸を含む、核酸および化合物を具体的に含むことができる。

10

20

【0240】

「治療剤」という用語はまた、治療剤が適用される生物学的系において、局所的または全身の生物学的、生理学的、または治療的な効果を提供することが可能である作用物質も含む。例えば、治療剤は、いくつかある機能の中でも特に感染または炎症を制御する、細胞増殖および組織再生を増強する、腫瘍増殖を制御する、鎮痛剤として作用する、細胞接着防止を促進する、および骨成長を増強するために作用することができる。他の適切な治療剤として、抗ウイルス剤、ホルモン、抗体、または治療用タンパク質を挙げることができる。他の治療剤として、プロドラッグが挙げられるが、プロドラッグは、投与される時には生物学的に活性ではないが、被験体への投与の際に、代謝またはいくつかの他の機序を介して生物学的活性剤に変換される薬剤である。加えて、絹ベースのドラッグデリバリー組成物は、2種以上の治療剤の組合せを含有することができる。

30

【0241】

典型的な治療剤として、これらに限定されないが、そのすべての完全な内容が本明細書中に参照により組み込まれる、Harrison's Principles of Internal Medicine、第13版、T. R. Harrisonら編、McGraw-Hill N.Y., NY; Physicians' Desk Reference、第50版、1997年、Oradell New Jersey、Medical Economics Co.; Pharmacological Basis of Therapeutics、第8版、Goodman and Gilman、1990年; United States Pharmacopeia、The National Formulary、USP XII NF XVII、1990年; Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(現行版);およびThe Merck Index(現行版)において見出されるものが挙げられる。

40

【0242】

他の活性剤の例として、これらに限定されないが：細胞接着メディエーター、例えば、コラーゲン、エラスチン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン、または公知のインテグリン結合ドメイン、例えば、細胞の接着に影響を及ぼすことが公知である「RGD」インテグリン結合配列、またはその変化型を含有するペプチド(

50

Schaffner P & Dard、2003年、Cell Mol Life Sci. 1月；60巻（1号）：119～32頁；Hersel U.ら、2003年、Biomaterials、11月；24巻（24号）：4385～415頁）；生物学的活性リガンド；および特定の様々な細胞または組織の内殖を増強または除外する物質が挙げられる。増殖または分化を増強する添加剤（additive agent）の他の例として、これらに限定されないが、骨誘導物質、例えば、骨形態形成タンパク質（BMP）；サイトカイン、増殖因子、例えば、上皮成長因子（EGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、インスリン様成長因子（IGF-IおよびII）TGF- β 1などが挙げられる。

【0243】

本明細書に記載されている任意の活性剤を油相内に封入することができるが、いくつかの実施形態では、油相中に存在する任意の追加の活性剤は、疎水性または親油性の分子を含むことができる。本明細書で使用する場合、「疎水性分子」という用語は、水中で完全に可溶性になることができない分子を指す。本明細書で使用する場合、「親油性分子」という用語は、油もしくは脂肪と合わさるまたは油もしくは脂肪に溶解する傾向にある分子を指す。疎水性または親油性分子の例として、これらに限定されないが、治療剤、栄養補助食品剤（nutraceutical agent）（例えば、脂溶性ビタミン）、化粧品（cosmetic agent）、着色剤、プロバイオティクス剤（probiotic agent）、色素、小分子、またはこれらの任意の組合せを挙げることができる。

【0244】

さらに、絹フィブロインの活性剤に対する比、または油相の活性剤に対する比は、任意の所望の比であることができる。例えば、絹フィブロインの活性剤に対する比、または油相の活性剤に対する比は、約1：1000～約1000：1、約1：500～約500：1、約1：250～約250：1、約1：125～約125：1、約1：100～約100：1、約1：50～約50：1、約1：25～約25：1、約1：10～約10：1、約1：5～約5：1、約1：3～約3：1、または約1：1の範囲にわたることができる。絹フィブロインの活性剤に対する比、または油相の活性剤に対する比は、活性剤の選択、絹フィブロインの濃度、絹ベースの材料の形態、絹非混和性の相のサイズなどを含めたいくつかの要因で変わり得る。当業者であれば、絹フィブロインの活性剤に対する適当な比を、例えば、本明細書に記載されている様々な比において活性剤の生物活性（bioactivity）を測定することにより決定することができる。

【0245】

様々な形態の絹ベースの材料

本明細書に記載されているように、油相を封入している絹ベースの材料（少なくとも1種の香気放出物質および/または香味物質が分散した）は、任意の形態、形状またはサイズであることができる。例えば、絹ベースの材料は、溶液、繊維、フィルム、シート、マット、不織マット、メッシュ、スポンジ、フォーム、ゲル、ヒドロゲル、管、粒子（例えば、ナノ粒子またはマイクロ粒子、ゲル様粒子）、粉末、スキャフォールド、3D構築物、組織を操作した構築物（tissue engineered construct）、基材上のコーティング層、またはこれらの任意の組合せであることができる。

【0246】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、注射用組成物の形態であることができる。「注射用組成物」という用語は、本明細書で使用する場合、針寸法が18ゲージまたはより微細な寸法である従来のカニューレを介して容易に注入されるように適切な粘度を有する組成物を意味する。さらに特定の実施形態では、本発明による組成物は21ゲージの針を通り抜けることができる。注射性能のこれらの判定基準に従うためには、本発明による組成物は、約60,000 cSt未満の粘度を有するべきである。

【0247】

いくつかの実施形態では、もしある場合、活性剤は、均一にまたは絹ベースの材料中で

均一に分配されている。いくつかの実施形態では、活性剤は、絹ベースの材料中の絹フィブロインにより封入されている。いくつかの実施形態では、活性剤は絹フィブロインの層でコーティングされている。

【0248】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、中に内腔 (l u m e n) または空洞 (c a v i t y) を含むマトリクスの形態であり、香気放出物質および / もしくは香味物質ならびに / または活性剤の少なくとも一部の量は内腔または空洞中に存在する。いくつかの実施形態では、絹フィブロインは中に内腔または空洞を含むマトリクスの形態であり、香気放出物質および / もしくは香味物質ならびに / または活性剤の少なくとも一部の量は内腔または空洞中に存在し、香気放出物質および / もしくは香味物質ならびに / または活性剤の少なくとも一部の量は、絹フィブロイン網状物それ自体の中に分配されている。いくつかの実施形態では、マトリクスが内腔または空洞を含む場合、香気放出物質ならびに / または香味物質および / もしくは活性剤の少なくとも 5 %、(例えば、少なくとも 10 %、少なくとも 15 %、少なくとも 20 %、少なくとも 25 %、少なくとも 30 %、少なくとも 35 %、少なくとも 40 %、少なくとも 45 %、少なくとも 50 %、少なくとも 55 %、少なくとも 60 %、少なくとも 65 %、少なくとも 70 %、少なくとも 75 %、少なくとも 80 %、少なくとも 85 %、少なくとも 90 %、少なくとも 95 %、または少なくとも 98 %) は絹ベースの材料で形成された内腔または空洞中に存在する。いくつかの実施形態では、香気放出物質および / もしくは香味物質ならびに / または活性剤の全量が内腔 / 空洞中に存在する。

10

20

【0249】

上記に示されている通り、絹ベースの材料は、任意の形態、形状またはサイズであることができる。したがって、いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は繊維の形態である。本明細書で使用する場合、「繊維」という用語は、その長さに対して垂直のその断面にわたり、幅に対する長さの比が高い、比較的柔軟性のある物質の単位を意味する。絹フィブロイン繊維を調製するための方法は当技術分野で周知である。繊維は、絹溶液をエレクトロスピニングすること、絹溶液を延伸することなどによって調製することができる。エレクトロスピニングした繊維などの絹材料およびこれを調製するための方法が、例えば、W O 2 0 1 1 / 0 0 8 8 4 2 に記載されており、その内容はその全体が本明細書に参照により組み込まれる。制限なしで、もしある場合には、活性剤 (複数可) は、繊維の絹フィブロインマトリクス中に分配されていること、繊維の表面上に存在すること、またはこれらの任意の組合せが可能である。

30

【0250】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、絹フィルムなどのフィルムの形態であることができる。本明細書で使用する場合、「フィルム」という用語は、平坦または管状の、柔軟性のある構造を指す。「フィルム」という用語は、一般的な意味で、織布 (w e b)、フィルム、シート、積層体などを含むように使用されていることに注目されたい。いくつかの実施形態では、フィルムはパターン化したフィルム、例えば、ナノパターン化したフィルムである。絹フィブロインフィルムを調製するための典型的な方法は、例えば、W O 2 0 0 4 / 0 0 0 9 1 5 および W O 2 0 0 5 / 0 1 2 6 0 6 に記載されており、この両方の内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。制限なしで、任意の活性剤は、もしある場合、フィルム中に分配されていること、フィルムの表面上に存在すること、フィルムでコーティングされていること、またはこれらの任意の組合せが可能である。

40

【0251】

いくつかの実施形態では、絹マトリクスは、例えば、絹ナノスフェアまたは絹マイクロスフェアといった絹粒子の形態であることができる。本明細書で使用する場合、「粒子」という用語は、球 ; 棒 ; シェル ; および角柱 (p r i s m) を含み、これらの粒子は網状物 (n e t w o r k) または凝集体の一部であることができる。制限なしで、粒子は、n m からミリメートルまでの任意のサイズを有することができる。本明細書で使用する場合、「マイクロ粒子」という用語は、約 1 μ m ~ 約 1000 μ m の粒径を有する粒子を指す

50

。本明細書で使用する場合、「ナノ粒子」という用語は、約0.1nm～約1000nmの粒径を有する粒子を指す。

【0252】

粒子は通常、示された「サイズ」付近の粒径の分布を示すことを当業者であれば理解されよう。他に述べられていない限り、「粒径」という用語は、本明細書で使用する場合、粒子のサイズ分布のモード、すなわち、サイズ分布において最も頻繁に生じる値を指す。粒径を測定するための方法は、例えば、動的光散乱法（例えば、光相関分光法、レーザー回折、低角度レーザー光散乱（LALLS）、および中角度レーザー光散乱（MALLS））、光掩蔽法（例えば、Coulter分析法）、または他の技法（例えば、レオロジー、および光学顕微鏡法または電子顕微鏡法）により当業者に公知である。

10

【0253】

いくつかの実施形態では、粒子は実質的に球状であることができる。「実質的に球状である」とは、粒子断面の最短の垂直軸に対する最長の長さの比が約1.5以下であることを意味する。実質的に球状であることは、対称線を必要としない。さらに、粒子は、表面のテクスチャー処理、例えば、粒子の全体のサイズと比較した場合、規模は小さいが、線またはへこみ（indentation）または隆起（protuberance）を有することができる、それでも依然として実質的には球状である。いくつかの実施形態では、粒子の最長軸と最短軸の間の長さの比は、約1.5以下、約1.45以下、約1.4以下、約1.35以下、約1.30以下、約1.25以下、約1.20以下、約1.15以下、約1.1以下である。理論に制約されることを望むことなく、表面の接触は、実質的に球状である粒子において最小限に抑えられ、保存の際の粒子の望ましくない凝集を最小限に抑える。多くの結晶または薄片は、凝集がイオン性または非イオン性相互作用により生じ得る大きな表面接触域を可能にすることができる平らな面を有する。球により、可能な接触はずっと小さな面積においてである。

20

【0254】

いくつかの実施形態では、粒子は実質的に同じ粒径を有する。比較的に大きな粒子および小さな粒子の両方が存在する広範なサイズ分布を有する粒子は、より小さな粒子がより大きな粒子間の隙間を充填することが可能となり、これによって新規の接触表面を作り出す。広範なサイズ分布は、集塊を結合するための多くの接触機会を作り出すことによって、より大きな球を生じることができる。本明細書に記載されている粒子はサイズ分布が狭く、これによって、集塊を接触させる機会が最小限に抑えられている。「狭いサイズ分布」とは、小さな球状粒子の90パーセントの体積径の、10パーセントの体積径に対する比が5以下である粒径分布を意味する。いくつかの実施形態では、小さな球状粒子の90パーセントの体積径の、10パーセントの体積径に対するものは、4.5以下、4以下、3.5以下、3以下、2.5以下、2以下、1.5以下、1.45以下、1.40以下、1.35以下、1.3以下、1.25以下、1.20以下、1.15以下、または1.1以下である。

30

【0255】

幾何標準偏差（GSD）もまた狭いサイズ分布を示すために使用することができる。GSDの計算は、15.9%未満および84.1%未満の累積的なパーセンテージにおける有効カットオフ径（ECD）を決定することを含んだ。GSDは、84.17%未満のECDの、15.9%未満のECDに対する比の平方根と等しい。GSDは、 $GSD < 2.5$ の場合狭いサイズ分布を有する。いくつかの実施形態では、GSDは2未満、1.75未満、または1.5未満である。一実施形態では、GSDは1.8未満である。

40

【0256】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、発泡体またはスポンジの形態であることができる。絹ゲルおよびヒドロゲルを調製するための方法は当技術分野で周知である。いくつかの実施形態では、発泡体またはスポンジはパターン化した発泡体またはスポンジ、例えば、ナノパターン化した発泡体またはスポンジである。絹発泡体およびスポンジを調製するための典型的な方法は、例えば、WO2004/000915、WO2004/0

50

00255、およびWO2005/012606に記載されており、これらのすべての内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。制限なしで、いずれの活性剤も、もしある場合、発泡体またはスポンジの絹フィブリンマトリクス中で分配されていること、発泡体またはスポンジの表面に吸収されていること、発泡体またはスポンジの孔中に存在すること、またはこれらの任意の組合せが可能である。

【0257】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、ゲルまたはヒドロゲルの形態であることができる。「ヒドロゲル」という用語は、水中で膨張し、その構造内に水のかなりの部分を、溶解することなく保持する能力を示す絹ベースの材料を意味するように本明細書で使用されている。絹ゲルおよびヒドロゲルを調製するための方法は当技術分野で周知である。絹ゲルおよびヒドロゲルを調製するための典型的な方法は、例えば、WO2005/012606に記載されており、その内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。制限なしで、もしある場合、いずれの活性剤も、ゲルまたはヒドロゲルの絹フィブリンマトリクス中に分配されていること、ゲルまたはヒドロゲルまたはスポンジの表面に吸収されていること、ゲルまたはヒドロゲルの孔中に存在すること、またはこれらの任意の組合せが可能である。

10

【0258】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、円柱状のマトリクス、例えば、絹管(silk tube)の形態であることができる。活性剤は、もしある場合、円柱状のマトリクスの内腔の中に存在するか、または円柱状マトリクスの壁に分散していることができる。絹管は当技術分野で公知の任意の方法を使用して作ることができる。例えば、管は、成形、ディッピング、エレクトロスピニング、ゲルスピンニングなどを使用して作ることができる。ゲルスピンニングはLovettら(Biomaterials、29巻(35号):4650~4657頁(2008年))に記載されており、ゲルスピンニングされた絹管の構築は2009年4月8日に出願された、PCT出願PCT/US2009/039870に記載されており、これらの両方の内容はこれらの全体が本明細書に参照により組み込まれる。ディップ-コーティング方法を使用した絹管の構築は、2008年8月11日に出願したPCT出願第PCT/US2008/072742に記載されおり、この内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。フィルムスピニング法を使用した絹管の構築は、2013年3月11日に出願したPCT出願第PCT/US2013/030206、および2012年3月20日出願した米国仮出願第61/613,185号に記載されている。理論に制約されることを望むことなく、絹管の内径および外径は、ディップコーティング技法よりも、フィルムスピニングまたはゲル-スピニングを使用してさらに容易に制御できると考えられている。

20

30

【0259】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は多孔質であることができる。例えば、絹マトリクスは、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%以上の多孔度を有することができる。高すぎる多孔度は、機械的特性は低い、中に封入された分子の放出がより迅速である絹マトリクスを生成する可能性がある。しかし、多孔度が低すぎると、マトリクス内に封入された分子の放出を低減する可能性がある。当業者は、いくつかの要素、例えば、これらに限定されないが、所望の放出速度、マトリクス内に封入された分子の分子サイズおよび/または拡散係数、および/または絹管における絹フィブリンの濃度、量、および/またはマトリクスの所望の物理的特性または機械的特性に基づき多孔度を適宜に調整することができる。本明細書で使用する場合、「多孔度」という用語は、材料中の空隙空間の尺度であり、0~100%の間(または0~1の間)のパーセンテージとして、全部の体積に対する空隙の体積の割合である。多孔度の決定は当業者には周知であり、例えば、標準化された技法、例えば、水銀ポロシメトリーおよびガス吸着、例えば、窒素吸着を使用する。

40

【0260】

50

多孔質絹ベースの材料は任意の孔サイズを有することができる。本明細書で使用する場合、「孔サイズ」という用語は、孔の断面の直径または有効直径を指す。「孔サイズ」という用語はまた、複数の孔の測定に基づき、孔の断面の平均直径または平均有効直径を指すことができる。円形ではない断面の有効直径は、非円形断面の断面積と同じ断面積を有する円形断面の直径と等しい。いくつかの実施形態では、マトリクスの孔は、約50nm～約1000 μ m、約250nm～約500 μ m、約500nm～約250 μ m、約1 μ m～約200 μ m、約10 μ m～約150 μ m、または約50 μ m～約100 μ mの範囲のサイズ分布を有することができる。いくつかの実施形態では、絹マトリクスは水和した場合、膨潤性であることができる。次いで、孔のサイズは、絹マトリクス内の含水量に応じて変化させることができる。いくつかの実施形態において、孔は水または空気などの流体で充填することができる。

10

【0261】

絹ベースの材料中に孔を形成するための方法は当技術分野で公知であり、制限されないが、ポロゲン浸出法、フリーズドライ方法、および/またはガス形成法が挙げられる。絹ベースの材料中に孔を形成するための典型的な方法は、例えば、米国特許出願公開第US2010/0279112号および同第US2010/0279112号；米国特許第7,842,780号；およびWO2004062697に記載されており、これらすべての内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。

【0262】

理論に制約されることを意図しないが、絹ベースの材料の多孔度、構造および機械的特性は、異なるスピニング後の方法、例えば、蒸気アニーリング、熱処理、アルコール処置、風乾、凍結乾燥などを介して制御することができる。加えて、マトリクス内に封入された分子の任意の望ましい放出速度、プロファイルまたは速度論は、プロセスパラメーター、例えば、マトリクスの厚さ、絹の分子量、マトリクス内の絹の濃度、シート構造の構造物、シルクII型シート結晶化度、または多孔度ならびに孔サイズを変えることによって制御することができる。

20

【0263】

絹-フィブロインマトリクス内に活性剤を取り込むために、マトリクスを生成するために使用する絹フィブロイン溶液中に活性剤を含めることができる。代わりに、またはこれに加えて、予め形成された絹ベースの材料を、活性剤を含む溶液に添加し、マトリクス内/上に活性剤を吸収させることができる。

30

【0264】

絹ベースの材料中への取り込みのために、活性剤は、絹ベースの材料を製造するために使用される特定の方法に対して適切な任意の形態であることができる。例えば、活性剤は、固体、液体、またはゲルの形態であることができる。いくつかの実施形態では、活性剤は、溶液、粉末、圧縮された粉末またはペレットの形態である。いくつかの実施形態では、活性剤は、絹ベースの材料へ取り込むための絹フィブロイン粒子中に封入することができる。活性剤は、例えば、所望の材料の状態、例えば、本明細書で開示されている絹ベースの材料への取り込みのためのマイクロスフェアまたはナノスフェアへ加工する前に、治療剤を絹溶液中にブレンドすることによって、絹マトリクス中に封入することができる。活性剤（複数可）を封入する絹フィブロイン粒子（例えば、マイクロスフェアまたはナノスフェア）は、例えば、米国特許第8,187,616号；および米国特許出願公開第US2008/0085272号、同第US2010/0028451号、同第US2012/0052124号、同第US2012/0070427号、同第US2012/0187591号に記載されており、これらすべての内容は本明細書に参照により組み込まれる。

40

【0265】

絹フィブロイン

本明細書で使用する場合、「絹フィブロイン」または「フィブロイン」という用語は、カイコフィブロインおよび昆虫またはクモの絹タンパク質を含む。例えば、Lucasら

50

、Adv. Protein Chem、13巻、107頁(1958年)を参照されたい。本発明の態様に従い、任意のタイプの絹フィブロインを使用することができる。カイコ、例えば、*Bombyx mori*から生成された絹フィブロインは最も一般的であり、地球に優しい、再生可能な資源を代表している。例えば、絹フィブロインは*B. mori*の繭からセリシンを抽出することによって得ることができる。有機のカイコ繭もまた市販されている。しかし、クモ絹(例えば、*Nephila clavipes*から得られるもの)、トランスジェニック絹、遺伝子操作された絹(組換え型絹)、例えば、細菌、酵母、哺乳動物細胞、トランスジェニック動物、またはトランスジェニック植物、およびこれらの変異体からの絹を含めた多くの異なる絹が存在し、これらを使用することができる。例えば、WO97/08315および米国特許第5,245,012号を参照されたい。これらの両方の内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。いくつかの実施形態では、絹フィブロインは、他の供給源、例えば、クモ、他のカイコ、ハチ、および生物学で作られたその変異体由来することができる。いくつかの実施形態では、絹フィブロインは、カイコまたはトランスジェニックカイコの腺から抽出することができる。例えば、WO2007/098951を参照されたい。この内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。いくつかの実施形態では、絹フィブロインは、セリシンを含まない、または基本的に含まない、すなわち、絹フィブロインは実質的にセリシンが欠失した絹フィブロインである。

10

【0266】

いくつかの実施形態では、絹フィブロインは両親媒性のペプチドを含むことができる。他の実施形態では、絹フィブロインは両親媒性ペプチドを除外することができる。「両親媒性ペプチド」は親水性と疎水性の両特性を保有する。両親媒性分子は一般的に、親水性部分を水性の環境に露出しながら、疎水性部分を油膜に挿入することによって生物学的膜と相互作用することができる。いくつかの実施形態において、両親媒性ペプチドはRGDモチーフを含むことができる。両親媒性ペプチドの例は、アミノ酸配列：H O O C - G l y - A r g G l y - A s p - I l e - P r o - A l a - S e r - S e r - L y s - G l y - G l y - G l y - G l y - S e r A r g - L e u - L e u - L e u - L e u - L e u - L e u - A r g - N H 2を有する23RGDペプチドである。両親媒性ペプチドの他の例は、その内容が本明細書に参照により組み込まれる、米国特許出願第US2011/0008406号に開示されたものを含む。

20

30

【0267】

絹フィブロイン溶液は、当業者に公知の、任意の従来の方法で調製することができる。例えば、*B. mori*繭は、水性溶液中で約30分間煮沸する。好ましくは、水性溶液は約0.02M Na_2CO_3 である。繭を例えば、水ですすぎ、セリシタンパク質を抽出し、抽出した絹を塩水溶液に溶解する。この目的に対して有用な塩として、臭化リチウム、チオシアン酸リチウム、硝酸カルシウムまたは絹を可溶化することが可能な他の化学物質が挙げられる。好ましくは、抽出した絹は約9~12MのLiBr溶液に溶解する。塩は結果的に、例えば、透析またはクロマトグラフィーを使用して除去する。

【0268】

必要であれば、次いで溶液は、例えば、吸湿性ポリマー、例えば、PEG、ポリエチレンオキシド、アミロースまたはセリシンに対する透析を使用して濃縮することができる。好ましくは、PEGは分子量8,000~10,000g/molのものであり、10~50%の濃度を有する。slide-a-lyzer透析カセット(例えば、Pierce、MWCO 3500)を使用する。しかし、いずれの透析系も使用することができる。透析は、絹水溶液の最終濃度、10~30%の間を生じるのに十分な時間枠にわたる。ほとんどの場合、2~12時間の透析で十分である。例えば、PCT出願PCT/US/04/11199を参照されたい。その内容は本明細書に参照により組み込まれる。

40

【0269】

代わりに、絹フィブロイン溶液は有機溶媒を使用して生成することができる。このような方法は、例えば、Li, M.ら、J. Appl. Poly Sci、2001年

50

、79巻、2192～2199頁；Min, S.ら、Sen' I Gakkaiishi、1997年、54巻、85～92頁；Nazarov, R.ら、Biomacromolecules、2004年、5-6月；5巻(3号)：718～26頁に記載されている。絹溶液を生成するために使用することができる典型的な有機溶媒として、これに限定されないが、ヘキサフルオロイソプロパノール(HFIP)が挙げられる。例えば、国際出願第WO2004/000915号を参照されたい。この内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。

【0270】

理論に制約されることを望むことなく、本明細書で開示されている組成物を調製するために使用される絹の分子量は、組成物の特性、例えば、活性剤ならびに/または香気放出および/もしくは香味物質の放出速度論、膨潤比、分解、機械的特性などに対して作用を有する可能性があると考えられている。

10

【0271】

組成物を形成するための絹フィブロイン溶液は、任意の所望の絹フィブロイン濃度、例えば、約1%～約50%(w/v)の絹フィブロイン濃度を有することができる。いくつかの実施形態では、絹フィブロイン溶液は、約10%～約40%または15%～約35%(w/v)の絹フィブロイン濃度を有する。一実施形態では、絹フィブロイン溶液は約20%～約30%(w/v)の絹フィブロイン濃度を有する。一実施形態では、絹フィブロイン溶液は、約30%(w/v)の絹フィブロイン濃度を有する。いくつかの実施形態では、絹フィブロイン溶液は、約0.1%～約30%(w/v)、約0.5%～約15%(w/v)、約1%～約8%(w/v)、または約1.5%～約5%(w/v)の絹フィブロイン濃度を有する。いくつかの実施形態では、絹フィブロイン溶液は、約5%～約30%(w/v)、約10%～約25%(w/v)、または約15%～約20%(w/v)の絹フィブロイン濃度を有する。

20

【0272】

組成物を作製するための絹フィブロインはマトリクスの異なる用途または所望の機械的特性または化学的特性のために(例えば、絹フィブロインベースの材料中の添加物(例えば活性剤)の勾配の形成を促進するために)変更することができる。当業者は、例えば、絹フィブロインの側基、絹フィブロインの所望の反応性および/または絹フィブロインの所望の電荷密度に応じて、絹フィブロインを変更する適当な方法を選択することができる。一実施形態では、絹フィブロインの変更は、アミノ酸側鎖の化学的性質、例えば、共有結合を介した化学修飾、または電荷-電荷相互作用を介した変更を使用することができる。典型的な化学修飾方法として、これらに限定されないが、カルボジイミドカップリング反応(例えば米国特許出願第US2007/0212730号を参照されたい)、ジアゾニウムカップリング反応(例えば、米国特許出願第US2009/0232963号を参照されたい)、アビジン-ビオチン相互作用(例えば、国際出願第WO2011/011347号を参照されたい)およびPEGポリマーの化学的活性のあるまたは活性化した誘導体を用いたペグ化(例えば、国際出願第WO2010/057142号を参照されたい)が挙げられる。絹フィブロインはまた、絹タンパク質の官能基を変更する遺伝子改変を介して変更することができる(例えば、国際出願第WO2011/006133号を参照されたい)。例えば、絹フィブロインは遺伝子操作することができ、これにより、絹のさらなる改変、例えば、繊維性タンパク質ドメインおよび鉱化ドメインを含む融合ポリペプチドの包含(有機-無機複合材を形成するために使用することができる)を提供することができる。WO2006/076711を参照されたい。いくつかの実施形態では、絹フィブロインは、遺伝子改変して、タンパク質、例えば、治療用のタンパク質と融合することができる。加えて、絹フィブロインベースの材料は、化学物質、例えば、材料の柔軟性に影響を及ぼすグリセロールなどと組み合わせることができる。例えば、WO2010/042798、「グリセロールを含有する改変された絹フィルム(Modified Silk films Containing Glycerol)」を参照されたい。上述の特許出願の内容はすべて本明細書に参照により組み込まれる。

30

40

50

【0273】

添加物のさらなる例

いくつかの実施形態では、油滴は、少なくとも1種以上の添加物を含むことができる。いくつかの実施形態では、絹ベースの材料は、少なくとも1種以上の添加物を含むことができる。例えば、組成物は、1種または複数（例えば、1種、2種、3種、4種、5種以上）の添加物を含むフィブロイン溶液中に油相を分散させることから調製することができる。代替の実施形態では、フィブロイン溶液中に分散した油相は、少なくとも1種以上の添加物を含むことができる。理論に制約されることを望むことなく、添加物は、本明細書に記載されている組成物に所望の特性を提供すること、例えば、柔軟性、溶解性、加工の容易さ、エマルジョン安定性、活性剤（もしある場合には）ならびに/または香気放出および/もしくは香味物質の放出速度論などを提供することができる。

10

【0274】

制限なしで、添加物は、有機小分子または無機小分子；乳化安定剤、糖類；オリゴ糖；多糖；ポリマー；タンパク質；ペプチド；ペプチド類似体および誘導體；ペプチド模倣物；核酸；核酸類似体などから選択することができる。溶液中の添加物の総量は、溶液中の全絹フィブロインの約0.1重量%～約70重量%、約5重量%～約60重量%、約10重量%～約50重量%、約15重量%～約45重量%、または約20重量%～約40重量%であることができる。

【0275】

一実施形態では、添加物はグリセロールであり、グリセロールは、絹ベースのものの柔軟性および/または溶解性に影響を及ぼすことができる。絹ベースの材料、例えば、グリセロールを含む絹フィルムは、WO2010/042798に記載されており、その内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。

20

【0276】

いくつかの実施形態では、添加物は安定化剤である。本明細書で使用する場合、「安定化剤」という用語は、活性剤に対する安定化効果を有することができ、これによって、該剤が生物活性を維持するのを助けることができる化合物および組成物を指す。いくつかの実施形態では、安定化剤は、生物活性のために活性剤によって必要とされる補因子であることができる。

【0277】

いくつかの実施形態では、添加物は刺激応答剤（stimulus-responsive agent）を含むことができる。本明細書で使用する場合、「刺激応答性」という用語は、1種または複数の化学的特性、物理的特性および/または生物学的特性が本明細書に記載されている刺激に反応して変化できることを意味する。刺激応答剤の性質および/または特性に応じて、様々なタイプの応答が生じる可能性があり、これには、例えば、これらに限定されないが、サイズの変化、密度の変化、化学構造の変化、高次構造変化、酵素反応、レドックス反応、結合または連結切断/形成、磁気特性における変化、サイトカインの産生および/または分泌、光学的特性における変化（例えば、これらに限定されないが、色、および不透明度）、機械的特性における変化（例えば、これらに限定されないが、柔軟性、剛性、多孔度）、マトリクス分解、シグナル伝達、熱放射、光の放射およびこれらの任意の組合せが含まれる。

30

40

【0278】

いくつかの実施形態では、絹ベースの材料中に封入できる刺激応答剤は、プラズモニック粒子（plasmonic particle）、または金ナノ粒子を含み、これらは、特定の波長を、光をあてると光および/または熱を放出することができる。本実施形態では、プラズモニック粒子または金ナノ粒子は、例えば、中に封入された活性剤（もしある場合）ならびに/または香気放出物質および/もしくは香味物質の放出、ならびに/あるいは絹マトリクスの分解を促進するために絹ベースの材料の中に中心を局所的に生成することができる。

【0279】

50

ターゲティングリガンド

本明細書に記載されている絹粒子または組成物のいくつかの実施形態のために、絹ベースの材料はまた、ターゲティングリガンドを含むことができる。これらの実施形態では、本明細書に記載されている絹粒子または組成物は、活性剤ならびに/または香気放出物質および/もしくは香味物質の送達のために、特定の細胞を標的とするために使用することができる。本明細書で使用する場合、「ターゲティングリガンド」という用語は、インピボおよび/またはインピトロで、絹ベースの組成物の細胞、器官、組織および/または受容体へのターゲティングを促進することができる任意の材料または物質を指す。ターゲティングリガンドは、合成、半合成、または天然由来であることができる。ターゲティングリガンドとしての機能を果たすことができる材料または物質として、例えば、抗体を含むタンパク質、抗体フラグメント、ホルモン、ホルモン類似体、糖タンパク質およびレクチン、ペプチド、ポリペプチド、アミノ酸、糖、単糖および多糖を含む糖類、炭水化物、ビタミン、ステロイド、ステロイド類似体、ホルモン、コファクター、ならびに、ヌクレオシド、ヌクレオチド、ヌクレオチド酸構築物 (nucleotide acid construct)、ペプチド核酸 (PNA)、アプタマー、およびポリヌクレオチドを含めた遺伝子材料が挙げられる。本発明の開示の他のターゲティングリガンドとして、細胞接着分子 (CAM)、中でも、例えば、サイトカイン、インテグリン、カドヘリン、イムノグロブリンおよびセレクチンが挙げられる。絹ドラッグデリバリー組成物はまた、前駆体ターゲティングリガンドを包含することができる。ターゲティングリガンドへの前駆体とは、ターゲティングリガンドに変換することができる任意の材料または物質を指す。このような変換は、例えば、前駆体をターゲティングリガンドにアンカリングすることを含むことができる。典型的なターゲティング前駆体部分として、マレイミド基、オルト-ピリジルジスルフィドなどのジスルフィド基、ビニルスルホン基、アジド基、および [a g r] - ヨードアセチル基が挙げられる。

【0280】

ターゲティングリガンドは、絹ベースの材料に、共有結合 (例えば、架橋) または非共有結合により連結することができる。例えば、ターゲティングリガンドは、絹マトリクスを作製するために使用される絹フィブロインに共有結合で連結することができる。代わりに、または加えて、ターゲティングリガンドは、絹ベースの材料を作製するために使用される絹フィブロイン溶液中に存在する添加物と連結することができる。

【0281】

本明細書に記載されている様々な態様の実施形態は、以下の番号付けされた項目のいずれかにおいて定義することができる：

(項目1)

絹ベースの材料を含む水相と、
香気放出物質および/または香味物質を含む油相と
を含む絹粒子であって、
該水相が該油相を封入し、該油相がリボソームを除外する、絹粒子。

(項目2)

前記絹粒子の外面上に保水コーティングをさらに含む、項目1に記載の粒子。

(項目3)

前記保水コーティングが、前記粒子が少なくともほぼ室温以上に曝された場合、少なくとも約10%、保持時間を増加させ、放出速度を減少させ、ならびに/または前記香気放出物質および/もしくは前記香味物質の安定性を増加させるように構成されている、項目1または2に記載の粒子。

(項目4)

前記粒子が少なくとも約37 以上に曝される、項目3に記載の粒子。

(項目5)

前記保水コーティングが絹層を含む、項目1から4のいずれかに記載の粒子。

(項目6)

10

20

30

40

50

前記保水コーティングが、前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目 1 から 5 のいずれかに記載の粒子。

(項目 7)

前記水相および前記油相が、約 1 : 100 ~ 約 100 : 1 または約 1 : 50 ~ 約 50 : 1 の体積比で存在する、項目 1 から 6 のいずれかに記載の粒子。

(項目 8)

前記水相が孔を含み、前記油相が該孔の少なくとも 1 つを占有する、項目 1 から 7 のいずれかに記載の粒子。

(項目 9)

前記油相が、前記水相および / または前記絹ベースの材料の中で単一区画を形成する、項目 1 から 8 のいずれかに記載の粒子。

10

(項目 10)

前記油相が、前記水相および / または前記絹ベースの材料の中で複数の区画を形成する、項目 1 から 9 のいずれかに記載の粒子。

(項目 11)

前記区画のサイズが、約 10 nm ~ 約 500 μm、または約 50 nm ~ 約 100 μm、または約 100 nm ~ 約 20 μm の範囲である、項目 9 または 10 に記載の粒子。

(項目 12)

前記香気放出物質および / または前記香味物質が、疎水性または親油性の分子を含む、項目 1 から 11 のいずれかに記載の粒子。

20

(項目 13)

前記香気放出物質および / または前記香味物質が、リモネン、デルタ - ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、項目 1 から 12 のいずれかに記載の粒子。

(項目 14)

前記絹ベースの材料が添加物および / または活性剤を含む、項目 1 から 13 のいずれかに記載の粒子。

(項目 15)

前記添加物が、生体適合性ポリマー、可塑剤 (例えば、グリセロール) ; 乳化剤または乳化安定剤 (例えば、ポリビニルアルコール、レシチン)、界面活性剤 (例えば、ポリソルベート - 20)、界面張力低下剤 (例えば、塩)、シート誘導剤 (例えば、塩)、検出可能な標識、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目 14 に記載の粒子。

30

(項目 16)

前記絹ベースの材料が、ヒドロゲルの形態で存在する、項目 1 から 15 のいずれかに記載の粒子。

(項目 17)

前記絹ベースの材料が、乾燥状態または凍結乾燥状態で存在する、項目 1 から 16 のいずれかに記載の粒子。

(項目 18)

前記絹ベースの材料が多孔質である、項目 1 から 17 のいずれかに記載の粒子。

40

(項目 19)

前記絹ベースの材料が水性溶液中で可溶性である、項目 1 から 18 のいずれかに記載の粒子。

(項目 20)

前記絹ベースの材料中のシート含有量が、該絹ベースの材料を水性溶液に溶解しにくくすることができる十分な量に調節される、項目 1 から 18 のいずれかに記載の粒子。

(項目 21)

前記粒子のサイズが、約 1 μm ~ 約 10 mm、または約 5 μm ~ 約 5 mm、または約 10 μm ~ 約 1 mm の範囲にわたる、項目 1 から 20 のいずれかに記載の粒子。

50

(項目 2 2)

前記絹粒子が、前記香気放出物質および/または前記香味物質が該絹粒子から周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該香気放出物質および/または該香味物質に対して浸透性があるように適合されている、項目 1 から 2 1 のいずれかに記載の粒子。

(項目 2 3)

前記所定の速度が、前記絹ベースの材料中の絹フィブロインの シートの含有量、該絹ベースの材料の多孔度、前記保水コーティングの組成および/もしくは厚さ、またはこれらの任意の組合せにより制御される、項目 2 2 に記載の粒子。

(項目 2 4)

項目 1 から 2 3 のいずれかに記載の前記絹粒子の集団を含む組成物。

10

(項目 2 5)

エマルジョン、コロイド、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、液体、固体、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、エアゾール、粉末、またはこれらの任意の組合せである、項目 2 4 に記載の組成物。

(項目 2 6)

医薬用製品における使用のために製剤化されている、項目 2 4 または 2 5 に記載の組成物。

(項目 2 7)

化粧品製品における使用のために製剤化されている、項目 2 4 または 2 5 に記載の組成物。

20

(項目 2 8)

食物製品における使用のために製剤化されている、項目 2 4 または 2 5 に記載の組成物。

(項目 2 9)

パーソナルケア製品における使用のために製剤化されている、項目 2 4 または 2 5 に記載の組成物。

(項目 3 0)

香気放出物質および/または香味物質を封入している絹粒子からの該香気放出物質および/または該香味物質の放出を制御する方法であって、絹層で覆った親水性ポリマー層を含むコーティングを該絹粒子の外面に形成するステップを含む方法。

30

(項目 3 1)

前記親水性ポリマーがポリ(エチレンオキシド)を含む、項目 3 0 に記載の方法。

(項目 3 2)

前記コーティングを形成する前記ステップが、前記絹粒子の外表面を親水性ポリマー溶液と接触させ、これによって該親水性ポリマー層を形成するステップと、該親水性ポリマー層を絹溶液(例えば、約 0.1 重量% ~ 約 30 重量%の範囲)と接触させるステップと、絹フィブロインの シート形成を誘導し、これによって該親水性ポリマー層上に前記絹層を形成するステップとを含む、項目 3 0 または 3 1 に記載の方法。

40

(項目 3 3)

絹フィブロインの前記 シート形成が、凍結乾燥、水アニーリング、水蒸気アニーリング、アルコール浸漬、超音波処理、剪断応力、電気的ゲル化、pHの低下、塩の添加、風乾、エレクトロスピンニング、伸張のうちの1種もしくは複数、またはこれらの任意の組合せにより誘導される、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記親水性ポリマー層を前記絹溶液と接触させる前記ステップが、該絹溶液に通して前記絹粒子を流動させるステップを含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の方法。

50

(項目 3 5)

前記絹溶液を介して前記絹粒子を流動させる前記ステップが、該絹溶液の表面上に該絹粒子を配置するステップと、圧力下で該絹粒子を該絹溶液に通すステップとを含む、項目 3 4 に記載の方法。

(項目 3 6)

前記親水性ポリマー層を前記絹溶液と接触させる前記ステップが、前記絹粒子上に該絹溶液を流動させるステップを含む、項目 3 2 または 3 3 に記載の方法。

(項目 3 7)

前記絹粒子が、多孔質膜上に配置され、前記絹溶液が圧力下で該多孔質膜を通過して流動する、項目 3 6 に記載の方法。

10

(項目 3 8)

前記圧力が遠心分離により誘導される、項目 3 5 または 3 7 に記載の方法。

(項目 3 9)

前記絹溶液がレシチンをさらに含む、項目 3 2 から 3 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 0)

前記親水性ポリマー層および前記絹層の少なくとも 1 つが、添加物をさらに含む、項目 3 0 から 3 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 1)

前記絹粒子が多孔質である、項目 3 0 から 4 0 のいずれかに記載の方法。

(項目 4 2)

1 つまたは複数の油区画を封入している絹ベースのマトリクスを含む香気放出組成物であって、前記 1 つまたは複数の油区画が香気放出物質を含む、組成物。

20

(項目 4 3)

固体(例えば、ワックス)、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、粉末、液体、コロイド、エマルジョン、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、項目 4 2 に記載の組成物。

(項目 4 4)

パーソナルケア製品(例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品)、パーソナル衛生製品(例えば、ナプキン、石鹸)、洗濯用製品(例えば、洗濯用液体洗剤または洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤)、布製品、発香製品(例えば、エアーフレッシュナー)、および洗浄製品からなる群から選択される、項目 4 2 または 4 3 に記載の組成物。

30

(項目 4 5)

フィルムの形態で製剤化されている、項目 4 2 から 4 4 のいずれかに記載の組成物。

(項目 4 6)

前記フィルムが、前記組成物を表面に接着させるための粘着層をさらに含む、項目 4 5 に記載の組成物。

(項目 4 7)

1 つまたは複数の油区画を封入している絹ベースのマトリクスを含む香味送達組成物であって、該 1 つまたは複数の油区画が香味物質を含む、組成物。

40

(項目 4 8)

噛み砕ける細片、錠、カプセル、ゲル、液体、粉末、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、項目 4 7 に記載の組成物。

(項目 4 9)

化粧品製品(例えば、リップスティック、リップバーム)、医薬用製品(例えば、錠剤およびシロップ剤)、食物製品(噛み砕ける組成物および飲み物を含む)、パーソナルケア製品(例えば、練り歯磨き、息清涼化細片、洗口液)、およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目 4 7 または 4 8 に記載の組成物。

(項目 5 0)

50

前記絹ベースのマトリクスが、その表面上に保水コーティングをさらに含む、項目 4 2 から 4 9 のいずれかに記載の組成物。

(項目 5 1)

前記保水コーティングが絹層を含む、項目 5 0 に記載の組成物。

(項目 5 2)

前記保水コーティングが親水性ポリマー層をさらに含む、項目 5 0 または 5 1 に記載の組成物。

(項目 5 3)

前記親水性ポリマー層がポリ(エチレンオキシド)を含む、項目 5 2 に記載の組成物。

(項目 5 4)

前記絹ベースのマトリクスが、前記香気放出物質または前記香味物質が該絹ベースのマトリクスを介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該香気放出物質または該香味物質に対して浸透性があるように適合されている、項目 4 2 から 5 3 のいずれかに記載の組成物。

(項目 5 5)

前記所定の速度が、前記絹ベースのマトリクス中に存在する絹フィブロインのシート含有量、該絹ベースのマトリクスの多孔度、組成物および/または厚さ、またはこれらの任意の組合せにより制御される、項目 5 4 に記載の組成物。

(項目 5 6)

前記絹ベースのマトリクスが、繊維、フィルム、ゲル、粒子、またはこれらの任意の組合せからなる群から選択される形態で存在する、項目 4 2 から 5 5 のいずれかに記載の組成物。

(項目 5 7)

前記絹ベースのマトリクスが光学的パターンを含む、項目 4 2 から 5 6 のいずれかに記載の組成物。

(項目 5 8)

前記光学的パターンが、ホログラムまたは光学機能性を提供する一連のパターンを含む、項目 5 7 に記載の組成物。

(項目 5 9)

個体が化粧品香料をつけるための方法であって、該個体の皮膚表面に、項目 4 2 から 4 6、および 5 0 から 5 8 のいずれかに記載の香気放出組成物を適用するステップを含む、方法。

(項目 6 0)

製造物品に香りを付与する方法であって、該製造物品に、項目 4 2 から 4 6 および 5 0 から 5 8 のいずれかに記載の香気放出組成物を導入するステップを含む方法。

(項目 6 1)

前記製造物品が、パーソナルケア製品(例えば、スキンケア製品、ヘアケア製品、および化粧品製品)、パーソナル衛生製品(例えば、ナプキン、石鹸)、洗濯用製品(例えば、洗濯用液体洗剤または洗濯用粉洗剤、および固形/液体/シートの織物柔軟剤)、布製品、発香製品(例えば、エアーフレッシュナー)、および洗浄製品からなる群から選択される、項目 6 0 に記載の方法。

(項目 6 2)

製造物品についての被験体の味覚を向上させる方法であって、項目 4 7 から 5 8 のいずれかに記載の香味送達組成物を含む製造物品を被験体に適用または投与するステップを含み、前記香味物質が、該製造物品の該被験体への該適用または投与の際に、前記絹ベースのマトリクスを介して該被験体の味覚細胞へ放出される、方法。

(項目 6 3)

前記製造物品が、化粧品製品(例えば、リップスティック、リップバーム)、医薬用製

10

20

30

40

50

品（例えば、錠剤およびシロップ剤）、食物製品（噛み砕ける組成物を含む）、飲み物、パーソナルケア製品（例えば、練り歯磨き、息清涼化細片）およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目 6 2 に記載の方法。

（項目 6 4）

（i）第 1 の非混和性の相が絹ベースの材料を含み、第 2 の非混和性の相が活性剤を含む、少なくとも 2 つの非混和性の相であって、該第 1 の非混和性の相が該第 2 の非混和性の相を封入し、該第 2 の非混和性の相がリポソームを除外する、少なくとも 2 つの非混和性の相と、

（ii）該第 1 の非混和性の相の外面上の保水コーティングとを含む粒子。

（項目 6 5）

前記保水コーティングが、前記粒子が少なくともほぼ室温以上に曝された場合、少なくとも約 10%、前記活性剤の保持継続時間を増加させるか、または放出速度を減少させるように構成されている、項目 6 4 に記載の粒子。

（項目 6 6）

前記保水コーティングが、前記粒子が少なくとも約 37 以上に曝された場合、少なくとも約 10%、前記活性剤の保持継続時間を増加させるか、または放出速度を減少させるように構成されている、項目 6 4 に記載の粒子。

（項目 6 7）

前記保水コーティングが絹層を含む、項目 6 4 から 6 6 のいずれかに記載の粒子。

（項目 6 8）

前記保水コーティングが、前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目 6 4 から 6 7 のいずれかに記載の粒子。

（項目 6 9）

前記絹ベースの材料を形成している絹分子が所定の分子量を有する、項目 6 4 から 6 8 のいずれかに記載の粒子。

（項目 7 0）

前記所定の分子量が、選択された期間にわたって前記絹分子を脱ガム化するステップを含む方法により制御される、項目 6 9 に記載の粒子。

（項目 7 1）

前記選択された脱ガム化時間が、約 10 分～約 1 時間の範囲にわたる、項目 7 0 に記載の粒子。

（項目 7 2）

前記第 1 の非混和性の相および前記第 2 の非混和性の相が、約 1 : 1 ~ 約 100 : 1 または約 2 : 1 ~ 約 20 : 1 の体積比で存在する、項目 6 4 から 7 1 のいずれかに記載の粒子。

（項目 7 3）

前記第 1 の非混和性の相が、多孔質の内部空間をさらに封入し、前記第 2 の非混和性の相が該多孔質の内部空間の少なくとも一部分を占有する、項目 6 4 から 7 2 のいずれかに記載の粒子。

（項目 7 4）

前記第 2 の非混和性の相が脂質成分を含む、項目 6 4 から 7 3 のいずれかに記載の粒子。

（項目 7 5）

前記脂質成分が油を含む、項目 7 4 に記載の粒子。

（項目 7 6）

前記第 2 の非混和性の相が単一の区画を形成する、項目 6 4 から 7 5 のいずれかに記載の粒子。

（項目 7 7）

前記第 2 の非混和性の相が複数の区画を形成する、項目 6 4 から 7 6 のいずれかに記載

10

20

30

40

50

の粒子。

(項目78)

1つまたは複数の前記区画のサイズが、約10nm~約500μm、または約50nm~約100μm、または約100nm~約20μmの範囲にわたる、項目76または77に記載の粒子。

(項目79)

前記第2の非混和性の相内に存在する前記活性剤が、疎水性または親油性の分子を含む、項目64から78のいずれかに記載の粒子。

(項目80)

前記疎水性または親油性の分子が、治療剤、栄養補助食品剤、化粧剤、香味物質、化粧品香料剤、プロバイオティクス剤、色素、またはこれらの任意の組合せを含む、項目79に記載の粒子。

10

(項目81)

前記化粧品香料剤が、リモネン、デルタ-ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、項目80に記載の粒子。

(項目82)

前記絹ベースの材料が添加物を含む、項目64から81のいずれかに記載の粒子。

(項目83)

前記添加物が、バイオポリマー、活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、乳化剤または乳化安定剤(例えば、ポリビニルアルコール、レシチン)、界面活性剤(例えば、ポリソルベート-20)、界面張力低下剤(例えば、塩)、シート誘導剤(例えば、塩)、およびこれらの任意の組合せを含む、項目82に記載の粒子。

20

(項目84)

前記第2の非混和性の相が第3の非混和性の相を封入している、項目64から83のいずれかに記載の粒子。

(項目85)

前記絹ベースの材料が、ヒドロゲルの形態で存在する、項目64から84のいずれかに記載の粒子。

(項目86)

前記絹ベースの材料が、乾燥状態または凍結乾燥状態で存在する、項目64から85のいずれかに記載の粒子。

30

(項目87)

凍結乾燥された絹マトリクスが多孔質である、項目86に記載の粒子。

(項目88)

前記第1の非混和性の相内の少なくとも前記絹ベースの材料が水性溶液中で可溶性である、項目64から87のいずれかに記載の粒子。

(項目89)

前記絹ベースの材料中のシート含有量が、該絹ベースの材料を水性溶液に溶解しにくくすることができる十分な量に調節される、項目64から88のいずれかに記載の粒子。

(項目90)

前記粒子のサイズが、約1μm~約10mm、または約5μm~約5mm、または約10μm~約1mmの範囲にわたる、項目64から89のいずれかに記載の粒子。

40

(項目91)

項目64から90のいずれかに記載の粒子の集団を含む組成物。

(項目92)

エマルジョン、コロイド、クリーム、ゲル、ローション、ペースト、軟膏、リニメント、香膏、液体、固体、フィルム、シート、織物、メッシュ、スポンジ、エアゾール、粉末、またはこれらの任意の組合せである、項目91に記載の組成物。

(項目93)

医薬用製品における使用のために製剤化されている、項目91または92に記載の組成

50

物。

(項目 9 4)

化粧品製品における使用のために製剤化されている、項目 9 1 または 9 2 に記載の組成物。

(項目 9 5)

食物製品における使用のために製剤化されている、項目 9 1 または 9 2 に記載の組成物。

(項目 9 6)

化粧品香料製品における使用のために製剤化されている、項目 9 1 または 9 2 に記載の組成物。

10

(項目 9 7)

a. ゾル - ゲル転移が生じている絹溶液 (該絹溶液が混合可能な状態とどまる) 中に分散した液滴のエマルジョンを提供するまたは得るステップと、

b. 所定の体積の該エマルジョンを、シート誘導剤および界面活性剤を含む溶液と接触させ、これによって該絹溶液が該液滴の少なくとも 1 つを閉じ込めて、該溶液中に分散した絹粒子を形成するステップと

を含む、絹粒子を生成する方法。

(項目 9 8)

前記 シート誘導剤が、塩溶液 (例えば、NaCl 溶液) を含む、項目 9 7 に記載の方法。

20

(項目 9 9)

前記界面活性剤がポリソルベート - 20 を含む、項目 9 7 から 9 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記絹溶液が、約 1 % (w/v) ~ 約 15 % (w/v)、または約 2 % (w/v) ~ 約 7 % (w/v) の濃度を有する、項目 9 7 から 9 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 1)

非水性非混和性の相を前記絹溶液に添加し、これによって前記絹溶液中に分散した該非水性非混和性の相を含む前記液滴を形成するステップにより、前記エマルジョンが形成される、項目 9 7 から 1 0 0 のいずれかに記載の方法。

30

(項目 1 0 2)

前記非水性非混和性の相および前記絹溶液が、約 1 : 1 ~ 約 1 : 100、または約 1 : 2 ~ 約 1 : 20 の比で添加される、項目 1 0 1 に記載の方法。

(項目 1 0 3)

ゾル - ゲル転移が生じている前記絹溶液または前記非水性非混和性の相に添加物を添加するステップをさらに含む、項目 9 7 から 1 0 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 4)

前記添加物が、バイオポリマー、活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、乳化剤または乳化安定剤 (例えば、ポリビニルアルコール、レシチン)、界面活性剤 (例えば、ポリソルベート - 20)、界面張力低下剤 (例えば、塩)、およびこれらの任意の組合せを含む、項目 1 0 3 のいずれかに記載の方法。

40

(項目 1 0 5)

前記非水性非混和性の相または前記液滴が油を含む、項目 9 7 から 1 0 4 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 6)

前記液滴が、疎水性または親油性の分子をさらに含む、項目 9 7 から 1 0 5 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 0 7)

前記疎水性または親油性の分子が、治療剤、栄養補助食品剤、化粧剤、香味物質、化粧品香料剤、プロバイオティクス剤、色素、またはこれらの任意の組合せを含む、項目 1 0

50

6 に記載の方法。

(項目 108)

前記化粧品香料剤が、リモネン、デルタ - ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、項目 107 に記載の方法。

(項目 109)

前記絹粒子を後処理に供するステップをさらに含む、項目 97 から 108 のいずれかに記載の方法。

(項目 110)

前記後処理が、メタノールまたはエタノール浸漬、水アニーリング、剪断応力、電場、塩、機械的伸張、またはこれらの任意の組合せを含む、項目 109 に記載の方法。

10

(項目 111)

前記エマルジョンの前記所定の体積が、前記粒子の望ましいサイズに対応する体積である、項目 97 から 110 のいずれかに記載の方法。

(項目 112)

前記絹粒子の外面上にコーティングを形成するステップをさらに含む、項目 97 から 111 のいずれかに記載の方法。

(項目 113)

前記コーティングが、封入された前記活性剤の保持継続時間を増加させるように適合されている、項目 112 に記載の方法。

(項目 114)

前記コーティングが、封入された前記活性剤の放出速度を減少させるように適合されている、項目 112 または 113 に記載の方法。

20

(項目 115)

前記コーティングが絹層を含む、項目 112 から 114 のいずれかに記載の方法。

(項目 116)

前記絹粒子上の前記コーティングが、該絹粒子を絹溶液（例えば、約 0.1% ~ 約 30% の範囲）と接触させ、該コーティング中で シートの形成を誘導することによって形成される、項目 112 から 115 のいずれかに記載の方法。

(項目 117)

前記コーティングのための前記絹溶液がレシチンをさらに含む、項目 116 に記載の方法。

30

(項目 118)

前記コーティングのための前記絹溶液の表面上に配置された前記絹粒子が、圧力により該絹溶液を通して流動させられ、これによって該絹粒子を該コーティングのための該絹溶液と接触させる、項目 116 または 117 に記載の方法。

(項目 119)

前記コーティングのための前記絹溶液が、圧力の存在下、少なくとも 1 つの絹粒子をその上に保持して含有する多孔質膜を通して流動し、これによって該絹粒子を該コーティングのための該絹溶液と接触させる、項目 116 または 117 に記載の方法。

(項目 120)

前記圧力が遠心分離により誘導される、項目 118 または 119 に記載の方法。

40

(項目 121)

前記コーティング中の前記 シート形成が、エタノール浸漬または水アニーリングにより誘導される、項目 116 から 120 のいずれかに記載の方法。

(項目 122)

前記コーティングが、1 つまたは複数の層を含む、項目 112 から 121 のいずれかに記載の方法。

(項目 123)

前記コーティングが前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目 112 から 122 のいずれかに記載の方法。

50

(項目 1 2 4)

前記コーティングが、添加物または検出可能な標識をさらに含む、項目 1 1 2 から 1 2 3 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 5)

粒子中に親油性の作用物質を封入する方法であって、親油性の作用物質を含む溶液中で多孔質粒子をインキュベートし、これによって該溶液中に存在する該親油性の作用物質の少なくとも約 5 0 % が該多孔質粒子に充填されるステップと、該親油性の作用物質の該充填の際に、該多孔質粒子の外面上に保水コーティングを形成し、これによって該粒子中に封入された親油性の作用物質の保持時間を増加させるステップとを含む方法。

10

(項目 1 2 6)

前記溶液中に存在する前記親油性の作用物質の少なくとも約 8 0 %、または少なくとも約 9 0 % が、前記インキュベーションステップ中に前記多孔質粒子に送達される、項目 1 2 5 に記載の方法。

(項目 1 2 7)

前記親油性の作用物質が、前記多孔質粒子の内側の空隙空間の少なくとも一部分を占有している、項目 1 2 5 または 1 2 6 に記載の方法。

(項目 1 2 8)

20

前記溶液が油を含む、項目 1 2 5 から 1 2 7 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 2 9)

前記多孔質粒子が、前記溶液中で少なくとも約 1 時間インキュベートされる、項目 1 2 5 から 1 2 8 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 0)

前記多孔質粒子が、前記親油性の作用物質の前記充填の際に膨張しない、項目 1 2 5 から 1 2 9 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 1)

前記保水コーティングが、封入された前記親油性の作用物質の放出速度を減少させるように適合されている、項目 1 2 5 から 1 3 0 のいずれかに記載の方法。

30

(項目 1 3 2)

前記保水コーティングが絹層を含む、項目 1 2 5 から 1 3 1 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 3)

前記多孔質粒子上の前記保水コーティングが、該多孔質粒子を絹溶液(例えば、約 0 . 1 % ~ 約 3 0 % の範囲)と接触させ、該コーティング中のシート形成を誘導することによって形成される、項目 1 2 5 から 1 3 2 のいずれかに記載の方法。

(項目 1 3 4)

前記コーティングのための前記絹溶液がレシチンをさらに含む、項目 1 3 3 に記載の方法。

(項目 1 3 5)

40

前記絹溶液の表面上に配置された前記多孔質粒子が、圧力により該絹溶液を通過して急速に流動させられ、これによって該多孔質粒子を前記コーティングのための該絹溶液と接触させる、項目 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

(項目 1 3 6)

前記絹溶液が、圧力の存在下、前記多孔質粒子をその上に保持して含有する多孔質膜を通過して流動し、これによって該多孔質粒子を前記コーティングのための該絹溶液と接触させる、項目 1 3 3 または 1 3 4 に記載の方法。

(項目 1 3 7)

前記圧力が遠心分離により誘導される、項目 1 3 5 または 1 3 6 に記載の方法。

(項目 1 3 8)

50

前記コーティング中の前記シート形成が、エタノール浸漬または水アニーリングにより誘導される、項目133から137のいずれかに記載の方法。

(項目139)

前記保水コーティングが、1つまたは複数の層を含む、項目125から138のいずれかに記載の方法。

(項目140)

前記保水コーティングが、前記絹層で取り囲まれたポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目125から19のいずれかに記載の方法。

(項目141)

前記保水コーティングが添加物または検出可能な標識を含む、項目125から140の

10

いずれかに記載の方法。

(項目142)

前記多孔質粒子が絹を含む、項目125から141のいずれかに記載の方法。

(項目143)

前記絹多孔質粒子が、約1:1~約1:10、または約1:2~約1:5の重量比で調製された絹およびポリビニルアルコールを含む混合物の相分離により形成される、項目142に記載の方法。

(項目144)

前記絹多孔質粒子を後処理に供することをさらに含む、項目125から143のいずれかに記載の方法。

20

(項目145)

前記後処理が、メタノールまたはエタノール浸漬、水アニーリング、剪断応力、電場、塩、機械的伸張、またはこれらの任意の組合せを含む、項目144に記載の方法。

(項目146)

活性剤を送達する方法であって、項目64から90のいずれかに記載の粒子または項目91から96のいずれかに記載の組成物を被験体に適用または投与するステップを含み、該粒子の前記絹ベースの材料が、該組成物の該被験体への適用または投与の際に、該活性剤が前記絹ベースの材料を介して第1の所定の速度で放出されるように、前記活性剤に対して浸透性がある、方法。

(項目147)

30

前記粒子の前記コーティングが、前記組成物の前記被験体への適用または投与の際に、前記活性剤が該コーティングを介して第2の所定の速度で放出されるように、該活性剤に対して浸透性がある、項目146に記載の方法。

(項目148)

前記活性剤が周辺環境に放出される、項目146または147に記載の方法。

(項目149)

前記活性剤が、前記被験体の少なくとも1つの標的細胞に放出される、項目146から148のいずれかに記載の方法。

(項目150)

前記活性剤が、疎水性または親油性の分子を含む、項目146から149のいずれかに

40

記載の方法。

(項目151)

前記疎水性または親油性の分子が、治療剤、栄養補助食品剤、化粧剤、香味剤、着色剤、化粧品香料剤、プロバイオティクス剤、色素、またはこれらの任意の組合せを含む、項目150に記載の方法。

(項目152)

前記化粧品香料剤が、リモネン、デルタ-ダマスコン、アブリナート、ジヒドロミルセノール、またはこれらの任意の組合せを含む、項目151に記載の方法。

(項目153)

前記絹ベースの材料が添加物を含む、項目146から152のいずれかに記載の方法。

50

(項目154)

前記添加物が、バイオポリマー、活性剤、プラズモニック粒子、グリセロール、乳化剤または乳化安定剤(例えば、ポリビニルアルコール、レシチン)、界面活性剤(例えば、ポリソルベート-20)、界面張力低下剤(例えば、塩)、およびこれらの任意の組合せを含む、項目153に記載の方法。

(項目155)

前記組成物が、前記被験体に局所的または経口的に適用または投与される、項目146から155のいずれかに記載の方法。

(項目156)

化粧品香料剤がその内部にそれぞれ配置された1つまたは複数の脂質区画を封入している絹ベースの材料を含む化粧品香料送達組成物であって、
10 該絹ベースの材料が、該化粧品香料剤が該絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該化粧品香料剤に対して浸透性がある、化粧品香料送達組成物。

(項目157)

前記絹マトリクスがその表面上にコーティングをさらに含む、項目156に記載の化粧品香料送達組成物。

(項目158)

前記コーティングが絹層を含む、項目157に記載の化粧品香料送達組成物。

(項目159)

前記コーティングがポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目157または158に
20 記載の化粧品香料送達組成物。

(項目160)

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、前記絹マトリクスの多孔度、コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの任意の組合せにより制御される、項目156から159のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

(項目161)

前記絹マトリクスが、繊維、フィルム、ゲル、粒子、またはこれらの任意の組合せを含む、項目156から160のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

(項目162)

前記絹マトリクスが、光学的パターンを含む、項目156から161のいずれかに記載
30 の化粧品香料送達組成物。

(項目163)

前記光学的パターンがホログラムまたは光学機能性を提供する一連のパターンを含む、項目162に記載の化粧品香料送達組成物。

(項目164)

前記化粧品香料送達組成物を被験体の皮膚表面に配置するための粘着表面をさらに含む、項目156から163のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

(項目165)

前記組成物が、固体(例えば、ワックス、またはフィルム)、液体、噴霧剤、またはこれ
40 れらの任意の組合せの形態で製剤化されている、項目156から164のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物。

(項目166)

個体が化粧品香料剤をつけるための方法であって、該個体の皮膚表面に、項目156から165のいずれかに記載の化粧品香料送達組成物を適用するステップを含む方法。

(項目167)

製造物品に香りを付与する方法であって、

絹ベースの材料中に包埋された脂質区画中に化粧品香料剤を封入するステップを含み、
50 該絹ベースの材料が、該化粧品香料剤が該絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該化粧品香料剤に対して浸透性がある、方法。

(項目168)

前記絹マトリクスが、その表面上にコーティングをさらに含む、項目167に記載の方法。

(項目169)

前記コーティングが絹層を含む、項目168に記載の方法。

(項目170)

前記コーティングが、ポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目168または169に記載の方法。

(項目171)

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、該絹マトリクスの多孔度、前記コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの組合せを調整することにより制御される、項目167から170のいずれかに記載の方法。

10

(項目172)

前記製造物品が、化粧品製品、パーソナル衛生製品(例えば、ナプキン、石鹸)、洗濯製品(例えば、液体/シートの織物柔軟剤)、布製品、発香製品、および洗浄製品からなる群から選択される、項目167から171のいずれかに記載の方法。

(項目173)

食品香味剤がその内部にそれぞれ配置された1つまたは複数の脂質区画を封入している絹ベースの材料を含む食品香味送達組成物であって、該絹ベースの材料が、該食品香味剤が該絹ベースの材料を介して周辺環境へ所定の速度で放出されるように、該食品香味剤に対して浸透性がある、食品香味送達組成物。

20

(項目174)

前記絹ベースの材料が、その表面上にコーティングをさらに含む、項目173に記載の食品香味送達組成物。

(項目175)

前記コーティングが、絹層を含む、項目173または174に記載の食品香味送達組成物。

(項目176)

前記コーティングがポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目174から175のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

30

(項目177)

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、該絹マトリクスの多孔度、前記コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの組合せを調整することにより制御される、項目173から176のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

(項目178)

前記絹マトリクスが光学的パターンを含む、項目173から177のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

(項目179)

前記光学的パターンが、ホログラムまたは光学機能性を提供する一連のパターンを含む、項目178に記載の食品香味送達組成物。

40

(項目180)

前記絹マトリクスが、繊維、フィルム、ゲル剤、粒子、またはこれらの任意の組合せを含む、項目173から179のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

(項目181)

前記組成物が、噛み碎ける細片、錠、カプセル、ゲル、液体、粉末、噴霧剤、またはこれらの任意の組合せの形態で製剤化されている、項目173から180のいずれかに記載の食品香味送達組成物。

(項目182)

50

製造物品についての被験体の味覚を向上させる方法であって、絹ベースの材料を含む製造物品を被験体に適用または投与するステップを含み、該絹ベースの材料が、食品香味剤がその内部に配置された脂質区画を封入し、該絹ベースの材料が、該製造物品の該被験体への適用または投与の際に、該食品香味剤が該絹ベースの材料を介して所定の速度で該被験体の味覚細胞に放出されるように、該食品香味剤に対して浸透性がある、方法。

(項目183)

前記製造物品が、化粧品製品(例えば、リップスティック、リップバーム)、医薬用製品(例えば、錠剤およびシロップ剤)、食物製品(噛み碎ける組成物を含む)、飲み物、パーソナルケア製品(例えば、練り歯磨き、息清涼化細片)およびこれらの任意の組合せからなる群から選択される、項目182に記載の方法。

10

(項目184)

前記絹マトリクスが、その表面上にコーティングをさらに含む、項目182に記載の方法。

(項目185)

前記コーティングが絹層を含む、項目184に記載の方法。

(項目186)

前記コーティングがポリエチレンオキシド層をさらに含む、項目184または185に記載の方法。

(項目187)

前記所定の速度が、前記絹マトリクス中に存在する絹フィブロインのシート構造の量、該絹マトリクスの多孔度、前記コーティングの層の数、該コーティングの組成、またはこれらの組合せを調整することによって制御される、項目182から186のいずれかに記載の方法。

20

【0282】

いくつかの選択された定義

別途述べられていない限り、または文脈が暗示しない限り、以下の用語および句は以下に提供される意味を含む。明示的に別途述べられていない限り、または文脈から明らかでない限り、以下の用語および句は、この用語または句が、これの関係する当技術分野で取得した意味について除外することはない。本発明の範囲は特許請求の範囲でのみ制限されるので、定義は、特定の実施形態についての記載を支援するために提供されており、特許請求された発明を制限することを意図するものではない。さらに、文脈で別途求められない限り、単数の用語は複数を含むものとし、複数の用語は単数を含むものとする。

30

【0283】

本明細書で使用する場合、用語「含んでいる」または「含む」は、実施形態に有用である組成物、方法、およびそのそれぞれの構成成分(複数可)に関連して使用され、しかも、有用であるか否かに関わらず、特定されていない要素の包含を受け入れる余地がある。

【0284】

単数の用語「a」、「an」、および「the」は、文脈が明らかに他を示していない限り、複数の指示対象を含む。同様に、単語「または」は、文脈が明らかに他を示していない限り、「および」を含むことを意図する。

40

【0285】

実施例以外、または別途示されている場合以外は、本明細書で使用されている成分または反応条件の量を表現しているすべての数は、すべての場合、「約」という用語で修飾されているものと理解されるべきである。「約」という用語は、パーセンテージに関連して使用した場合、言及された値の±5%を意味し得る。例えば、約100は、95~105を意味する。

【0286】

本明細書に記載されているものと類似のまたは同等の方法および材料が、本開示を実施

50

または試験する上で使用可能であるが、適切な方法および材料は以下に記載されている。「含む (comprises)」という用語は「含む (includes)」を意味する。「e.g.」という略語は、ラテン語の *exempli gratia* に由来し、本明細書の非限定的例を示すために使用される。したがって、「e.g.」という略語は、「例えば (for example)」という用語と同じ意味である。

【0287】

「管」という用語はここでは、中に内腔を有する伸長した柱体 (shaft) を指す。管は通常、伸長した中空円筒であることができるが、他の断面形状の中空柱体であってもよい。

【0288】

「複数の」という用語は、本明細書で使用する場合、例えば、3以上、4以上、5以上、6以上、7以上、8以上、9以上、10以上、20以上、30以上、40以上、50以上、100以上、500以上、1000以上、5000以上、または10000以上を含めた、2以上を指す。

【0289】

本明細書で使用する場合、「被験体」は、生きた被験体または物理的な非生存対象、例えば、製造物品を意味する。いくつかの実施形態では、被験体はヒトまたは動物である。通常、動物は脊椎動物、例えば、霊長類、げっ歯類、家畜または狩猟動物である。霊長類として、チンパンジー、カニクイザル、クモサル、およびマカク、例えば、赤毛猿が挙げられる。げっ歯類として、マウス、ラット、ウッドチャック、ケナガイタチ、ウサギおよびハムスターが挙げられる。家畜および狩猟動物として、ウシ、ウマ、ブタ、シカ、パイソン、バッファロー、ネコの種、例えば、飼いネコ、イヌの種、例えば、イヌ、キツネ、オオカミ、鳥類、例えば、ニワトリ、エミュ、ダチョウ、および魚、例えば、マス、ナマズおよびサケが挙げられる。患者または被験体として、前述のサブセットのいずれか、例えば、上記のすべて、ただし、1種または複数のグループまたは種、例えば、ヒト、霊長類またはげっ歯類を除いた場合が挙げられる。ある特定の実施形態では、被験体は、哺乳動物、例えば、霊長類、例えば、ヒトである。「患者」および「被験体」という用語は、本明細書で互換的に使用される。

【0290】

「低減する」、「減少した」、「減少」、「低減」または「阻害する」という用語はすべて、統計学的に有意な量、低減することを一般的に意味するように本明細書で使用されている。しかし、疑念を回避するため、「減少させた」、「減少」または「低減する」または「阻害する」は、基準レベルと比較して、少なくとも10%の低減、例えば、少なくとも約20%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約80%、または少なくとも約90%の低減または100%の低減を含む約90%から100%までの低減（例えば、基準試料と比較して存在しないレベル）、または基準レベルと比較して、10~100%の間の任意の低減を意味する。

【0291】

「増加した」、「増加する」または「増強する」または「活性化する」という用語はすべて、統計学的に (statistically) 有意な量、増加することを一般的に意味するように本明細書で使用されている；あらゆる疑念を回避するため、「増加した」、「増加する」または「増強する」または「活性化する」という用語は、基準レベルと比較して、少なくとも10%の増加、例えば、少なくとも約20%、または少なくとも約30%、または少なくとも約40%、または少なくとも約50%、または少なくとも約60%、または少なくとも約70%、または少なくとも約80%、または少なくとも約90%の増加または100%の増加を含む約90%から100%までの増加、または基準レベルと比較して10~100%の間の任意の増加、または基準レベルと比較して、少なくとも約2倍、または少なくとも約3倍、または少なくとも約4倍、または少なくとも約5倍または少なくとも約10倍の増加、または2倍~10倍の間またはそれより大きい任意の増加を意味す

10

20

30

40

50

る。

【0292】

「統計学的に有意な」または「有意に」という用語は、統計的有意を指し、基準レベルから少なくとも2標準偏差(2SD)離れていることを一般的に意味する。この用語は、差が存在するという統計的証拠を指す。これは、帰無仮説が実際に本当である場合、帰無仮説を拒絶する決定を下す確率として定義されている。

【0293】

「基本的に」および「実質的に」という用語は、本明細書で互換的に使用された場合、少なくとも約60%、または好ましくは少なくとも約70%、または少なくとも約80%、または少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%または少なくとも約99%以上、または70%~100%の間の任意の整数の割合を意味する。いくつかの実施形態では、「基本的に」という用語は、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約98%、少なくとも約99%以上、または90%~100%の間の任意の整数の割合を意味する。いくつかの実施形態では、「基本的に」という用語は、100%を含むことができる。

10

【0294】

「ナノパターン」または「ナノパターン化した」という用語は、本明細書で使用する場合、絹フィブロインベースのマトリクス、例えば、フィルムもしくは発泡体、またはこのような絹フィブロインベースのマトリクスを含む組成物に提供される小さなパターンングを指す。一般的に、ナノメートルスケール(すなわち、 10^{-9} メートル)で適当に測定することができるサイズの構造的特徴を有するパターンングは、例えば、1ナノメートル~数ミリメートル(境界値を含む)の範囲のサイズである。

20

【0295】

本明細書で使用する場合、「タンパク質」および「ペプチド」という用語は、本明細書で互換的に使用され、隣接する残基のアミノ基とカルボキシ基との間のペプチド結合により、他方と接続されている一連のアミノ酸残基を示す。「タンパク質」、および「ペプチド」という用語は、本明細書で互換的に使用されており、これらの用語は、そのサイズまたは機能に関わらず、修飾アミノ酸(例えば、リン酸化、糖化など)およびアミノ酸類似体を含めた、タンパク質アミノ酸のポリマーを指す。「タンパク質」は、多くの場合、比較的大きなポリペプチドに関連して使用され、「ペプチド」は、多くの場合小さなポリペプチドに関連して使用されるが、これらの用語の使用は、当技術分野では重複および変動している。「ペプチド」という用語は、本明細書で使用する場合、特に明示されていない限り、ペプチド、ポリペプチド、タンパク質およびタンパク質のフラグメントを指す。「タンパク質」および「ペプチド」という用語は、遺伝子産物およびそのフラグメントについて言及する場合、本明細書で互換的に使用される。したがって、典型的なペプチドまたはタンパク質は、遺伝子産物、天然に存在するタンパク質、ホモログ、オルソログ、パラログ、フラグメントおよび他の同等物、変異体、フラグメント、および前述の類似体を含む。

30

【0296】

本明細書で使用する場合、「核酸」もしくは「オリゴヌクレオチド」という用語または文法的同等物は、少なくとも2つのヌクレオチドであって、その類似体または誘導体を含み、共有結合で一緒に連結している少なくとも2つのヌクレオチドを本明細書で意味する。典型的なオリゴヌクレオチドとして、これらに限定されないが、一本鎖および二本鎖のs i R N Aおよび他のR N A干渉試薬(R N A i 剤またはi R N A 剤)、s h R N A(ショートヘアピン型R N A)、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アプタマー、リボザイム、およびマイクロR N A(m i R N A s)が挙げられる。核酸は、一本鎖または二重鎖であることができる。核酸は、D N A、R N Aまたはハイブリッドであることができ、この場合、核酸はデオキシリボヌクレオチドおよびリボヌクレオチドの任意の組合せ、ならびにウラシル、アデニン、チミン、シトシンおよびグアニンの任意の組合せを含有する。核酸は、1種または複数の骨格修飾、例えば、ホスホルアミド(Beaucageら、Te

40

50

trahedron、49巻(10号):1925頁(1993年)およびその中の参考文献; Letsinger、J. Org. Chem. 35巻:3800頁(1970年)、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、O-メチルホスホロアミダイト(O-methylphosphoramidite)結合(Eckstein、Oligonucleotides and Analogues: A Practical Approach、Oxford University Pressを参照されたい)、またはペプチド核酸結合(Egholm、J. Am. Chem. Soc.、114巻:1895頁(1992年); Meierら、Chem. Int. Ed. Engl. 31巻:1008頁(1992年); およびNielsen、Nature、365巻:566頁(1993年)を参照されたい)を含むことができ、これらのすべての内容は本明細書中に参照により組み込まれている。核酸はまた、ヌクレオチドの核酸塩基および/または糖部分への修飾を含むことができる。糖部分での典型的な糖修飾は、ハロゲン(例えば、フルオロ)、O-メチル(O-methyl)、O-メトキシエチル、NH₂、SHおよびS-メチルによる2'-OHの置き換えを含む。「核酸」という用語はまた、修飾RNA(modRNA)も包含する。「核酸」という用語はまたsiRNA、shRNA、またはこれらの任意の組合せを包含する。

10

【0297】

「修飾RNA」という用語は、RNAの少なくとも一部分が、例えば、そのリボース単位、その窒素性塩基、そのヌクレオシド間の結合基、またはこれらの任意の組合せにおいて修飾されていることを意味する。したがって、いくつかの実施形態では、「修飾RNA」は、リボースとは異なる糖部分、例えば、2'-OH基が修飾されているリボースモノマーを含有し得る。そのリボース単位において修飾されていることの代わりに、またはこれに加えて、「修飾RNA」は、A、C、GおよびUとは異なる窒素性塩基(「非RNA核酸塩基」)、例えば、TまたはMeCを含有し得る。いくつかの実施形態では、「修飾RNA」は、ホスフェート(-O-P(O)₂-O-)とは異なるヌクレオシド間の結合基、例えば、-O-P(O,S)-O-を含有し得る。いくつかの実施形態では、修飾RNAはロックド核酸(LNA)を包含することができる。

20

【0298】

本明細書で使用する場合、「多糖」という用語は、その分子が、グリコシド結合により互いに結合する多くの単糖分子からなる高分子の炭水化物を指す。多糖という用語はオリゴ糖を包含することも意図する。多糖は、ホモ多糖またはヘテロ多糖であることができる。ホモ多糖が1種類の単位しか含有しないのに対して、ヘテロ多糖は異なる種類のモノマー単位からなる。

30

【0299】

「低分子干渉RNA」(siRNA)という用語は、本明細書では「小干渉RNA」とも呼ばれているが、この用語は、標的遺伝子の発現を、例えば、RNAiにより阻害するよう機能する作用物質と定義される。siRNAは、化学的に合成することができ、インビトロ転写により生成することができ、または宿主細胞内で生成することができる。siRNA分子は、二重鎖RNAの切断により生成することもでき、この場合、一方の鎖は不活化されるメッセージと等しい。「siRNA」という用語は、RNA干渉(RNAi)経路を誘導する小さな阻害性RNA二本鎖を指す。これらの分子は、長さが様々であり得(一般的に18~30塩基対)、アンチセンス鎖においてこれらの標的mRNAに対して異なる程度の相補性を含有することができる。すべてではないが、いくつかのsiRNAは、センス60鎖および/またはアンチセンス鎖の5'末端または3'末端に不対のオーバーハング塩基を有する。「siRNA」という用語は、2つの別個の鎖の二本鎖、ならびに二本鎖領域を含むヘアピン構造を形成することができる一本鎖を含む。

40

【0300】

「shRNA」という用語は、本明細書で使用する場合、ショートヘアピン型RNAを指し、これは、RNAiおよび/またはsiRNA種として機能するが、shRNA種は安定性増加のための二重鎖のヘアピン様構造であるという点で異なる。「RNAi」とい

50

う用語は、本明細書で使用する場合、干渉RNAを指すか、またはRNA干渉分子は核酸分子もしくはその類似体、例えば、遺伝子発現を阻害するRNAベースの分子である。RNAiは、選択的転写遺伝子サイレンシングの手段を指す。RNAiは、特定のmRNAの破壊を生じるか、またはRNA、例えば、mRNAのプロセッシングもしくは翻訳を阻止することができる。

【0301】

「酵素」という用語は、本明細書で使用する場合、反応完了の際に破壊されるか、または実質的に変更されることなく、他の物質の化学反応を触媒するタンパク質分子を指す。この用語は、天然に存在する酵素および生物学で作られた酵素またはこれらの混合物を含むことができる。酵素ファミリーの例として、キナーゼ、デヒドロゲナーゼ、オキシドレダクターゼ、GTPase、カルボキシルトランスフェラーゼ、アシルトランスフェラーゼ、デカルボキシラーゼ、トランスアミナーゼ、ラセマーゼ、メチルトランスフェラーゼ、ホルミルトランスフェラーゼ、および α -ケトデカルボキシラーゼが挙げられる。

10

【0302】

「ワクチン」という用語は、本明細書で使用する場合、被験体の体内に導入された場合に、免疫系の活性化、抗体形成を引き起こし、ならびに/またはT細胞および/もしくはB細胞応答を引き起こすことによって、特定の疾患に対する免疫を生成する、死滅した微生物、生きていた弱毒化した有機体、サブユニット抗原、トキシド抗原、コンジュゲート抗原または他のタイプの抗原性分子の任意の調製物を指す。一般的に微生物に対するワクチンは、ウイルス、細菌、寄生生物、マイコプラズマ、または他の感染因子の少なくとももの一部分に向けられたものである。

20

【0303】

本明細書で使用する場合、「アプタマー」という用語は、選択されたる非オリゴヌクレオチド分子または分子群を特異的に認識することが可能な、一本鎖、部分的に一本鎖、部分的に二本鎖または二本鎖のヌクレオチド配列を意味する。いくつかの実施形態では、アプタマーは、ワトソンクリック塩基対合もしくは三重鎖形成以外の機序により非オリゴヌクレオチド分子または分子群を認識する。アプタマーとして、制限なしで、ヌクレオチド、リボヌクレオチド、デオキシリボヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、修飾ヌクレオチド、ならびに骨格修飾、分岐点および非ヌクレオチド残基、基または架橋を含むヌクレオチドを含む、規定された配列セグメントおよび配列を挙げることができる。分子に結合するアプタマーを選択するための方法は、当技術分野で広く公知であり、当業者はこれを容易に利用できる。

30

【0304】

本明細書で使用する場合、「抗体 (antibody)」または「抗体 (antibodies)」という用語は、インタクトなイムノグロブリンまたはFc (結晶化可能なフラグメント) 領域またはFc領域のFcRn結合フラグメントを有するモノクローナルまたはポリクローナル抗原結合フラグメントを指す。「抗体」という用語はまた、「抗体様分子」、例えば、抗体のフラグメント、例えば、抗原結合フラグメントも含む。抗原結合フラグメントは、組換えDNA技法により、またはインタクトな抗体の酵素的もしくは化学的切断により生成することができる。「抗原結合フラグメント」は、中でも、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、dAb、および相補性決定領域(CDR)フラグメント、単鎖抗体(scFv)、単ドメイン抗体、キメラ抗体、二重特異性抗体、ならびに特異的抗原結合性をそのポリペプチドに付与するのに十分なイムノグロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドを含む。本明細書に記載されている目的のため線状抗体もまた含まれている。Fab、Fc、pFc'、F(ab')₂およびFvという用語は、標準的な免疫学的意味で利用されている(Klein, Immunology (John Wiley, New York, N.Y., 1982年); Clark, W. R. (1986年) The Experimental Foundations of Modern Immunology (Wiley & Sons, Inc., New York); およびRoitt, I. (1991年) Essential Immun

40

50

ology、第7版、(Blackwell Scientific Publications、Oxford))。様々な抗原に対して特異的な抗体または抗原結合フラグメントは、R&D Systems、BD Biosciences、e-BiosciencesおよびMiltenyiなどの販売元から市販されているか、または当業者に公知の方法によりこれらの細胞表面マーカーに対して得ることができる。

【0305】

本明細書で使用する場合、「相補性決定領域」(CDR;すなわち、CDR1、CDR2、およびCDR3)という用語は、その存在が抗原結合のために必要な抗体可変ドメインのアミノ酸残基を指す。各可変ドメインは通常、CDR1、CDR2およびCDR3として同定される3つのCDR領域を有する。各相補性決定領域は、Kabataにより定義された「相補性決定領域」(すなわち、軽鎖可変ドメインのおよそ24~34(L1)、50~56(L2)および89~97(L3)の残基ならびに重鎖可変ドメインの31~35(H1)、50~65(H2)および95~102(H3)の残基;Kabata、Sequences of Proteins of Immunological Interest、5版、Public Health Service、National Institutes of Health、Bethesda、Md.(1991年))からのアミノ酸残基、ならびに/または「超可変ループ」(すなわち、軽鎖可変ドメインのおよそ26~32(L1)、50~52(L2)および91~96(L3)の残基ならびに重鎖可変ドメインの26~32(H1)、53~55(H2)および96~101(H3)の残基;ChothiaおよびLesk J. Mol. Biol. 196巻:901~917頁(1987年))からのアミノ酸残基を含み得る。必要に応じては、相補性決定領域は、Kabataに従い定義されたCDR領域と超可変ループの両方のアミノ酸を含むことができる。

10

20

【0306】

「線状抗体」という表現は、Zapataら、Protein Eng.、8巻(10号):1057~1062頁(1995年)に記載されている抗体を指す。簡単に説明すると、これらの抗体は、一对のタンデムFdセグメント(VH-CH1-VH-CH1)を含み、これが相補軽鎖ポリペプチドと一緒にあって一对の抗原結合領域を形成しているものである。線状抗体は、二重特異性または単一特異性であることができる。

【0307】

「単鎖Fv」または「scFv」抗体フラグメントという表現は、本明細書で使用する場合、抗体のVHおよびVLドメインを含み、これらのドメインが単一のポリペプチド鎖内に存在する抗体フラグメントを意味することを意図する。好ましくは、Fvポリペプチドは、そのscFvが抗原結合のために所望の構造を形成することを可能にするポリペプチドリンカーをVHとVLドメインとの間にさらに含む。(The Pharmacology of Monoclonal Antibodies、113巻、RosenburgおよびMoore編、Springer-Verlag、New York、269~315頁(1994年))。

30

【0308】

「二重特異性抗体」という用語は、本明細書で使用する場合、2つの抗原結合部位を有する小さな抗体フラグメントを指し、これらフラグメントは、同一のポリペプチド鎖(VH-VL)内に軽鎖可変ドメイン(VL)に接続した重鎖可変ドメイン(VH)を含む。同一の鎖上の2つのドメイン間で対を形成するには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインは、別の鎖の相補ドメインとの対形成を強いられ、2つの抗原結合部位を作り出す。(EP404,097;WO93/11161;Hollingerら(et al)、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90:6444~6448頁(1993年))。

40

【0309】

抗体に関連して、「生物活性」という用語は、これらに制限されないが、エピトープもしくは抗原への結合親和性、インビボおよび/もしくはインビトロでの抗体の安定性、例

50

えば、ヒト被験体に投与された場合の抗体の免疫原性特性、ならびに／またはインビボもしくはインビトロでの標的分子の生物活性を中和するもしくはこれに拮抗する能力を含む。上述の特性または特質は、これらに限定されないが、シンチレーション近接アッセイ、ELISA、ORIGENイムノアッセイ（IGEN）、蛍光消光、蛍光ELISA、競合ELISA、SPR分析（これらに限定されないが、BIAcoreバイオセンサーを使用したSPR分析を含む）、インビトロおよびインビボ中和アッセイ（例えば、国際公開第WO2006/062685号を参照されたい）、受容体結合、ならびに必要な場合、ヒト、霊長類、または任意の他の供給源を含む異なる供給源由来の組織切片を用いた免疫組織化学法を含む、当技術分野において承認されている技法を使用して観察または測定することができる。免疫原に関連して、「生物活性」は、免疫原性を含み、この定義は後に詳細に考察される。ウイルスに関連して、「生物活性」は感染性を含み、その定義は後に詳細に考察される。コントラスト剤、例えば、色素に関連して、「生物活性」とは、コントラスト剤が被験体に投与された場合、被験体の体内の構造体または流体のコントラストを増強するコントラスト剤の能力を指す。コントラスト剤の生物活性はまた、これに制限されないが、特定の条件下で、生物学的環境と相互作用するおよび／または別の分子の応答に影響を与えるその能力も含む。

10

【0310】

本明細書で使用する場合、「小分子」という用語は、これらに限定されないが、ペプチド、ペプチド模倣物、アミノ酸、アミノ酸類似体、ポリヌクレオチド、ポリヌクレオチド類似体、アプタマー、ヌクレオチド、ヌクレオチド類似体、1モル当たり約10,000グラム未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物（すなわち、ヘテロ有機化合物および有機金属化合物を含む）、1モル当たり約5,000グラム未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物、1モル当たり約1,000グラム未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物、1モル当たり約500グラム未満の分子量を有する有機化合物または無機化合物、ならびにこのような化合物の塩、エステル、および他の薬学的に許容される形態を含む、天然または合成分子を指す。

20

【0311】

本明細書で使用される「細胞」という用語は、植物、酵母、蠕虫、昆虫および哺乳動物を含む原核生物または真核生物の、任意の細胞を指す。哺乳動物細胞は、制限なしで、霊長類、ヒトおよび被験体となる任意の動物由来の細胞を含み、これらの動物として、制限なしで、マウス、ハムスター、ウサギ、イヌ、ネコ、家畜、例えば、ウマ、ウシ、ネズミ、ヒツジ、イヌ、ネコなどが挙げられる。細胞は多種多様な組織タイプであってよく、制限なしで、例えば、造血細胞、神経細胞、間葉細胞、皮膚細胞、粘膜細胞、間質細胞、筋肉細胞、脾臓細胞、細網内皮細胞、上皮細胞、内皮細胞、肝細胞、腎細胞、胃腸細胞、肺細胞、T細胞などである。幹細胞、胚性幹（ES）細胞、ES由来細胞および幹細胞前駆体もまた挙げられ、これらは、制限なしで、造血幹細胞、神経幹細胞、間質幹細胞、筋肉幹細胞、心血管幹細胞、肝幹細胞、肺幹細胞、胃腸幹細胞などを含む。酵母細胞もまた、いくつかの実施形態において細胞として使用することができる。いくつかの実施形態では、細胞は、エクスピボ細胞または培養細胞、例えばインビトロ細胞であることができる。例えば、エクスピボ細胞については、細胞は被験体から得ることができ、この場合、被験体は健常であり、および／または疾患を患っている。細胞は、非限定的な例として、パイオプシーまたは当業者に公知の（know）他の外科的手段により得ることができる。

30

40

【0312】

本明細書で使用する場合、「ウイルスベクター」という用語は、宿主細胞に挿入することが望まれる外来性DNAを通常含み、発現カセットを通常含む。外来性DNAは、全体の転写単位、プロモーター遺伝子 - ポリAを含むことができるか、またはベクターを操作して、目的の遺伝子のみ挿入すればよいようにプロモーター／転写終結配列を含有させることができる。これらのタイプの制御配列は当技術分野で公知であり、リボソーム結合部位配列と共に、必要に応じてオペレーターと共に、転写開始のためのプロモーターを含む。ウイルスベクターとして、これらに限定されないが、レンチウイルスベクター、レトロ

50

ウイルスベクター、レンチウイルスベクター、単純ヘルペスウイルスベクター、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス(AAV)ベクター、EPV、EBVまたはその変異体もしくは誘導体が挙げられる。様々な会社がこのようなウイルスベクターを商業的に生産しており、これらの会社として、これらに限定されないが、Avigen, Inc. (Alameda, Calif.; AAVベクター)、Cell Genesys (Foster City, Calif.; レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、AAVベクター、およびレンチウイルスベクター)、Clontech (レトロウイルスベクターおよびパキウイルスベクター)、Genovo, Inc. (Sharon Hill, Pa.; アデノウイルスベクターおよびAAVベクター)、Genvec (France; アデノウイルスベクター)、IntroGene (Leiden, Netherlands; アデノウイルスベクター)、Molecular Medicine (レトロウイルスベクター、アデノウイルスベクター、AAVベクター、およびヘルペスウイルスベクター)、Norgen (アデノウイルスベクター)、Oxford BioMedica (Oxford, United Kingdom; レンチウイルスベクター)、およびTransgene (Strasbourg, France; アデノウイルスベクター、ワクシニアベクター、レトロウイルスベクター、およびレンチウイルスベクター)が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0313】

本明細書で使用する場合、「ウイルス」という用語は、タンパク質中でキャプシド形成した核酸で構成される感染因子を指す。このような感染因子は、自立複製が不可能である(すなわち、複製には宿主細胞の機構の使用が必要となる)。ウイルスゲノムは、一本鎖(ss)または二本鎖(ds)のRNAまたはDNAであることができ、逆転写酵素(RT)を使用することができるものまたはできないものがある。加えて、ssRNAウイルスは、センス(+)またはアンチセンス(-)のいずれかであることができる。典型的なウイルスとして、これらに限定されないが、dsDNAウイルス(例えばアデノウイルス、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス)、ssDNAウイルス(例えば、バルボウイルス)、dsRNAウイルス(例えばレオウイルス)、(+)ssRNAウイルス(例えばピコルナウイルス、トガウイルス)、(-)ssRNAウイルス(例えばオルソミクソウイルス、ラブドウイルス)、ssRNA-RTウイルス、すなわち、ライフ-サイクルでDNA中間体を有する(+)センスRNA(例えばレトロウイルス)、およびdsDNA-RTウイルス(例えばヘパドナウイルス)が挙げられる。いくつかの実施形態では、ウイルスとして、野生型(天然)ウイルス、死滅化したウイルス、生きている弱毒化したウイルス、改変されたウイルス、組換え型ウイルスまたはこれらの任意の組合せを挙げることができる。ウイルスの他の例として、これらに限定されないが、エンベロープウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、非エンベロープウイルス、バクテリオファージ、組換え型ウイルス、およびウイルスベクターが挙げられる。「バクテリオファージ」という用語は、本明細書で使用する場合、細菌に感染するウイルスを指す。

【0314】

「細菌」という用語は、本明細書で使用する場合、細菌のすべての変異体、例えば、原核生物およびシアノバクテリアを包含することを意図する。細菌は小さく(典型的な線寸法は約1 μ m)、区角化されておらず、環状DNAおよび70Sのリボソームを有する。

【0315】

「抗生剤」という用語は、微生物の生存率を低減し、または微生物の増殖または繁殖を阻害する化合物または組成物を説明するために本明細書で使用されている。本開示において使用されているように、抗生剤は、抗菌剤、静菌剤、または殺菌剤を含むことをさらに意図する。典型的な抗生剤として、これらに限定されないが、ペニシリン、セファロスポリン、ペネム、カルバペネム、モノバクタム、アミノグリコシド、スルホンアミド、マクロライド、テトラサイクリン、リンコシド、キノロン、クロラムフェニコール、バンコマイシン、メトロニダゾール、リファンピン、イソニアジド、スペクチノマイシン、トリメトプリム、スルファメトキサゾールなどが挙げられる。

【0316】

本明細書で使用する場合、「抗原」という用語は、選択的結合剤、例えば、抗体により結合されることが可能であり、加えて、その抗原のエピトープとの結合が可能な抗体の産生を引き出すために、動物における使用が可能である、分子または分子の一部を指す。抗原は、1つまたは複数のエピトープを有し得る。「抗原」という用語はまた、MHC分子で提示された場合、抗体またはT細胞受容体(TCR)により結合されることが可能な分子を指すこともできる。「抗原」という用語はまた、本明細書で使用する場合、T細胞エピトープを包含する。加えて、抗原は、免疫系による認識が可能であり、ならびに/またはBリンパ球および/もしくはTリンパ球の活性化を結果としてもたらす液性免疫応答および/もしくは細胞性免疫応答を誘導することが可能である。しかしこれは、少なくとも特定の場

10

【0317】

「免疫原」という用語は、生物において免疫応答を引き出すことが可能な任意の物質、例えば、ワクチンを指す。「免疫原」は、被験体へ投与するとそれ自体に対する免疫学的応答を誘導することが可能である。「免疫学的」という用語は、免疫学的応答に関して本明細書で使用する場合、レシピエント被験体内で免疫原に対して指向した、体液性(抗体が媒介する)および/または細胞性(抗原特異的T細胞またはこれらの分泌生成物により媒介された)応答の発生を指す。このような応答は、免疫原または免疫原性ペプチドを被験体に投与することによって誘導した能動的応答、または免疫原に向けられた抗体または初回抗原刺激を受けたT細胞の投与により誘導した受動的応答であることができる。細胞性免疫応答は、ポリペプチドエピトープを、クラスIまたはクラスIIのMHC分子に会合して提示して、抗原-特異的なCD4+Tヘルパー細胞および/またはCD8+細胞傷害性T細胞を活性化することによって引き出される。このような応答はまた、単球、マクロファージ、NK細胞、好塩基球、樹状細胞、アストロサイト、ミクログリア細胞、好酸球または先天性免疫の他の構成成分の活性化を伴い得る。

20

30

【0318】

本明細書で使用する場合、「プロドラッグ」という用語は、いくつかの化学的または生理的プロセス(例えば、酵素的プロセスおよび代謝性加水分解)を介して、活性形態へ変換することができる化合物を指す。したがって、「プロドラッグという」用語はまた、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物の前駆体も指す。プロドラッグは、被験体に投与される場合には不活性であることができるが、インビボで活性化化合物に、例えば、加水分解により、遊離カルボン酸または遊離ヒドロキシルヘインビボで変換される。プロドラッグ化合物は、多くの場合、生物の中での溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する。「プロドラッグ」という用語はまた、このようなプロドラッグが被験体に投与された場合に、インビボで活性化化合物を放出する、任意の共有結合したキャリアを含むことを意図する。活性化化合物のプロドラッグは、本明細書に記載されているように、通常

40

50

ル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、ギ酸エステル、安息香酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン - ビス - b - ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチシン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ - p - トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p - トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステルなどが挙げられる。同様に、アミン基を含む化合物を、アミド、例えば、インビボで加水分解によりアミン化合物に変換されるアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミドとして投与することができる。Harper、「Drug Latentiation」、Jucker編、Progress in Drug Research 4巻:221~294頁(1962年);Morozowichら、「Application of Physical Organic Principles to Pro-drug Design」、E. B. Roche編、Design of Biopharmaceutical Properties through Pro-drugs and Analogs、APHA Acad. Pharm. Sci.40巻(1977年);Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design、Theory and Application、E. B. Roche編、APHA Acad. Pharm. Sci.(1987年);Design of Pro-drugs、H. Bundgaard、Elsevier(1985年);Wangら、「Pro-drug approaches to the improved delivery of peptide drug」、Curr. Pharm. Design 5巻(4号):265~287頁(1999年);Paulettilら、「(1997年)Improvement in peptide bioavailability:Peptidomimetics and Pro-drug Strategies」、Adv. Drug. Delivery Rev.27巻:235~256頁;Mizenら、「(1998年)「The Use of Esters as Pro-drugs for Oral Delivery of 3-Lactam antibiotics」Pharm. Biotech. 11巻:345~365頁;Gaignaultら、「(1996年)「Designing Pro-drugs and Bioprecursors I, Carrier Pro-drugs」、Pract. Med. Chem. 671~696頁;Asgharnejad、「Improving Oral Drug Transport」、Transport Processes in Pharmaceutical Systemsより、G. L. Amidon、P. I. LeeおよびE. M. Topp編、Marcell Dekker、185~218頁(2000年);Balantら、「Pro-drugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration」、Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.、15巻(2号):143~53頁(1990年);BalimaneおよびSinko、「Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues」、Adv. Drug Delivery Rev.、39巻(1~3号):183~209頁(1999年);Browne、「Fosphenytoin (Cerebyx)」、Clin. Neuropharmacol. 20巻(1号):1~12頁(1997年);Bundgaard、「Bioreversible derivatization of drugs - principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs」、Arch. Pharm. Chemi 86巻(1号):1~39頁(1979年);Bundgaard H.「Improved drug delivery by the pro-drug approach」

- 、Controlled Drug Delivery、17巻：179～96頁(1987年)；Bundgaard H、「Pro-drugs as a means to improve the delivery of peptide drugs」、Arfv. Drug Delivery Rev. 8巻(1号)：1～38頁(1992年)；Fleisher B、「Improved oral drug delivery：solubility limitations overcome by the use of pro-drugs」、Arfv. Drug Delivery Rev. 19巻(2号)：115～130頁(1996年)；Fleisher B、「Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting」、Methods Enzymol. 112巻(Drug Enzyme Targeting、Pt. A)：360～81頁、(1985年)；Farquhar D B、「Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups」、Pharm. Sci.、72巻(3号)：324～325頁(1983年)；Freeman S B、「Bioreversible Protection for the Phospho Group：Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl)Methylphosphonate with Carboxyesterase」、Chem. Soc., Chem. Commun.、875～877頁(1991年)；FriisおよびBundgaard、「Pro-drugs of phosphates and phosphonates：Novel lipophilic alphaacyloxyalkyl ester derivatives of phosphate-or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups」、Eur. J. Pharm. Sci. 4巻：49～59頁(1996年)；Gangwar B、「Pro-drug、molecular structure and percutaneous delivery」、Des. Biopharm. Prop. Pro-drugs Analogs、[Symp.] Meeting Date 1976、409～21頁(1977年)；NathwaniおよびWood、「Penicillins：a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use」、Drugs 45巻(6号)：866～94頁(1993年)；SinhababuおよびThakker、「Pro-drugs of anticancer agents」、Adv. Drug Delivery Rev. 19巻(2号)：241～273頁(1996年)；Stella B、「Pro-drugs. Do they have advantages in clinical practice?」、Drugs、29巻(5号)：455～73頁(1985年)；Tan B、「Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and pro-drugs：A review of their cellular pharmacology、structure-activity relationships and pharmacokinetics」、Adv. Drug Delivery Rev. 39巻(1～3号)：117～151頁(1999年)；Taylor、「Improved passive oral drug delivery via pro-drugs」、Adv. Drug Delivery Rev.、19巻(2号)：131～148頁(1996年)；ValentinoおよびBorchardt、「Pro-drug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides」、Drug Discovery Today 2巻(4号)：148～155頁(1997年)；WiebeおよびKnaus、「Concepts for the design of

anti-HIV nucleoside pro-drugs for treating cephalic HIV infection」、Adv. Drug Delivery Rev. : 39巻(1~3号) : 63~80頁(1999年) ; Wallerら、「Pro-drugs」、Br. J. Clin. Pharmacol.、28巻 : 497~507頁(1989年)を参照されたい。これらのすべてのその内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる。

【0319】

好ましい実施形態が本明細書で詳細に描写および記載されているが、様々な修飾、付加、置換などを、本発明の趣旨から逸脱することなく行うことができ、したがって、これらは、以下の特許請求の範囲において定義された本発明の範囲内にあるとみなされることは関連技術の当業者には明らかである。さらに、すでに示されているわけではないが、本明細書に記載および図示されている様々な実施形態のいずれか1つをさらに修飾することで、本明細書で開示されている他の実施形態のいずれかにおいて示されている特徴を取り込むことができることは、当業者であれば理解されよう。

10

【0320】

本開示は以下の実施例でさらに例証されるが、以下の実施例は制限的と解釈されるべきではない。実施例は単に例示的であるだけで、いかなる方法によっても、本明細書に記載されている態様のいずれをも制限することを意図していない。以下の実施例は、決して本発明を制限するものではない。

20

【実施例】

【0321】

以下の実施例は、本発明のいくつかの実施形態および態様を例示している。本発明の趣旨または範囲を変更することなく様々な修飾、付加、置換などを実施することができ、このような修飾および変化形は、以下に続く特許請求の範囲において定義された本発明の範囲内に包含されることは、関連技術の当業者には明らかである。以下の実施例は、決して本発明を制限するものではない。

【0322】

(実施例1)

絹フィブロインバイオマテリアルおよびこれに由来する組成物中に油を封入するための典型的な方法

30

多くの材料が様々な用途、例えば、食品、化粧品および医薬用途における封入ために提案されてきたが、絹フィブロインは、その独自の一連の化学的特性および物理的特性により、特に興味深い封入材料である。絹フィブロインはFDAが承認した、食用の(Baycinら、2007年; Hanawaraら、1995年)、無毒性および比較的安価な(Qianら、1996年)、飼育したカイコ(Bombyx mori)の繭から精製した、生物学的に誘導されたタンパク質ポリマーである。絹は、望ましい機械的特性、生体適合性(Leal-EganaおよびScheibel、2010年; Meinelら、2005年; Panilaitisら、2003年)を示し、タンパク質分解を介して無毒性の生成物へと生物分解する(Wangら、2008年a; Horanら、2005年)。フィブロインは、化粧品、食品および化学工業における使用が以前に考察され(Bayraktarら、2005年)、最近では組織工学のためのスキャフォールド(Wangら、2006年、Altmanら、2003年)および制御放出のための薬物キャリアとして考察されている(NumataおよびKaplan、2010年; Pritchardら、2011年; Wenkら、2011年)。

40

【0323】

他の封入手法は、デリケートな化合物を潜在的に分解し、および/または最終生成物の安全性が危険にさらされる可能性のある加工条件(例えば、高熱への曝露または毒性架橋化学物質の使用(Liuら、1996年; Qianら、1997年; Demuraら、1989年; Luら、2010年))を必要とする一方で、安定した絹バイオマテリアルは、穏やかな、環境の、水性の加工条件を使用して調製され得る(NumataおよびKa

50

plan、2010年；PritchardおよびKaplan、2011年）。特に、フィルムへの絹の自己集合は、環境条件の温度および圧力での乾燥中に生じ（Hofmannら、2006年）、物理的に架橋した、シートを豊富に含む絹ヒドロゲルが超音波処理を使用して調製される（Wangら、2008年b）。

【0324】

多くの生物学的に誘導されたタンパク質とは異なり、絹は、温度、pHおよび湿度における変化に対して本質的に安定しており（Kuzuharaら、1987年；OmenettoおよびKaplan、2010年）、力学的に頑丈である（Altmanら、2003年）。その独自のブロックコポリマー構造体により（大きな疎水性ドメインと小さな親水性スパーサーからなる）、絹は、自己集合して、組み込まれたタンパク質および小分子に対して環境を安定化させる、より柔軟性のある親水性スパーサーで分離された、組織化したナノスケール結晶性ドメイン（シート）となる（Luら、2009年）。例えば、絹バイオマテリアル中の広範囲な水溶性化合物およびタンパク質（酵素および増殖因子を含む）の封入が考察されてきた（NumataおよびKaplan；Pritchardら、2011年；Wenkら、2011年；Pritchardら、2012年）。しかし、発明者らは、絹バイオマテリアルの中に、香気放出物質および/または香味物質に対する分散相としてまたは溶媒として、油を封入することが考察されたことはないと認識している。

【0325】

絹溶液中の油の典型的マイクロエマルジョン（O/Wエマルジョン）

絹溶液と混合した、オイルレッドO充填ヒマワリ油溶液を手動で混合（およそ10分間の穏やかな振盪）することで、水中油（O/W）型の安定したエマルジョンを生成する（図2A）。ヒマワリ油の絹中エマルジョンを様々な絹濃度（例えば、約2%、約4%および約6%（w/v））および油対絹の体積比1:1、1:2および1:4で調製し、約4で少なくとも約48時間保存した後、1:1、1:2および1:4のヒマワリ油と蒸留水の混合物ではほぼ全部が相分離したのと比べて、絹エマルジョン中の油のいずれに対しても相分離は観察されなかった。

【0326】

超音波処理前、約1:3（v/v）の油：絹の比で約7%（w/v）の絹水溶液と混合したオイルレッドOを含有するヒマワリ油のエマルジョンは、液滴の平均直径 $419.5 \pm 126.9 \mu\text{m}$ を示した。O/Wエマルジョンの穏やかな超音波処理（例えば、10%振幅を5秒間）は、平均油粒径を $25 \mu\text{m}$ 未満に減少させた（Image Jで測定した図2Bの画像内の200個の粒子の試料は、平均直径 $24.6 \pm 11.4 \mu\text{m}$ を示した（ただし、直径 $10 \mu\text{m}$ 未満の多数の粒子は、Image Jを使用して正確に測定することができなかつたので、この平均に含めなかつた）。絹中のオイルレッドOをドープしたヒマワリ油の超音波処理により調製されたマイクロエマルジョンが図2Bおよび図3Aに示されている。超音波処理で生成されたマイクロスケールの油滴は、絹タンパク質が連続水相中に存在するときに安定化し、超音波処理の後の乾燥中の絹フィルムの自己集合中に（図3C~3F）または絹ヒドロゲル網状物の自己集合中に（図4B）維持することができる。

【0327】

例えば、超音波処理を介した油の絹溶液への分散後、安定したエマルジョンは、絹溶液（油なし）として処理することによって、例えば、当技術分野で考察されたような異なる形態の絹物品を形成することができる（例えば、OmenettoおよびKaplan、2010年；Kimら、2010年；Pritchardら、2012年；Hofmannら、2006年；Tsoriasら、2012年を参照されたい）。例えば、油/絹エマルジョンは、フィルム、急速に溶解するフィルム、バイオセンサーおよび診断剤用の作用物質を充填したフィルム、および薬物送達用の持続放出フィルムに成型することができる。TGA分析は、絹単独の場合と比較して、油のマイクロ粒子充填絹フィルムの耐熱性のわずかな低減を明らかにした（図3B）。しかし、絹のフィルムへの自己集合は、絹溶

10

20

30

40

50

液が油のマイクロ粒子を含有していた場合でも、テフロン（登録商標）コーティングした成形型（図3C～3D）およびパターン化した成形型、例えば、ホログラムパターン化した成形型（図3E～3F）の両方で行われる。絹フィルム中のミクロンスケールの油滴の存在は、フィルムに透明性ではなく不透明さを付与することができ、溶液中の油含有量がより高いことから結果として最終フィルムのより高い不透明さがもたらされる（図3C～3F）。

【0328】

フィルムは、環境条件の温度および圧力での一晚の乾燥（乾燥後のいかなるさらなる処理なしで）によって自己集合したが、これは、水性媒体（例えば、蒸留水およびリン酸緩衝食塩水）への曝露の際に再溶解することができ、このことは、組み込まれた油マイクロ粒子が、水性媒体への曝露の際に放出され得ることを示している。交互に、フィルムは、絹網状物中のシート含有量を増加させるシート化誘導プロセス、例えば、水アニーリングまたは水蒸気アニーリングでさらに処理して、絹単独からのフィルム成型に対して以前から考察されてきたように、これによってフィルムを水不溶性にすることができる（Jinら、2005年）。

【0329】

超音波処理した絹の油浴への滴下添加により生成された絹粒子

油のマイクロエマルジョンは絹水溶液中（O/Wエマルジョン）で安定であり、絹マトリクス集合を妨げないので、次に、これらの2つの構成成分をマイクロカプセル化のためのO/W/Oエマルジョンに最終的に統合することができるよう、油浴中で安定した絹粒子を生成する穏やかな、水性プロセスの評価に努めた。超音波処理は、調節可能な時間枠にわたり絹の物理的架橋を誘導する（Wangら、2008年b；米国特許第8,187,616号、その内容は全体として本明細書に参照により組み込まれる）。ゾル-ゲル転移の開始とゲル化の最終的な開始との間にこの制御可能な遅延がある結果、油浴へアリコートしたまたは自己安定化する油中水型エマルジョン中に懸濁させた、依然として溶液状態にある超音波処理済み絹は、加熱または化学的処置なしで物理的架橋を完了することができる（タンパク質マイクロスフェアの調製のための他のエマルジョンベースの方法とは異なる）。安定した、物理的に架橋した絹球状粒子（例えば、絹マクロスケール球状粒子）は、例えば、約6～7%の、脱ガム化時間30分間の絹溶液を、15%の振幅でおよそ30～45秒の間超音波処理し、モデルの水溶性小分子化合物（例えば、ドキシソルピシンまたは食品着色剤）を含有する蒸留水の溶液中で混合し、超音波処理した絹-薬物混合物をヒマワリ油浴にアリコートすることにより生成した。油浴内では、水性の絹液滴は、ゲル化が完了するまで、球状構造で保持される（図4C）。図4Aは、ゲル化完了以前の、油浴内の超音波処理した絹溶液を示し、図4Dは油浴内での一晚のインキュベーション後の同一の絹液滴を示す：絹網状物架橋が一旦完了すれば、絹液滴は、半透明（図4A）から不透明に転移し、油浴から除去する場合にこれらの球状の形状を保持している（図4D）。

【0330】

次いで、絹中へのオイルレッドO充填ヒマワリ油の、超音波処理誘導マイクロエマルジョンを油浴へと滴下添加した（図4B）が、次に、全体にわたり懸濁された微細なマイクロスケール油粒子である、架橋した絹球状粒子を生成し、赤色に着色した最終の絹マイクロ粒子が結果として生じる（図4E）。環境条件での一晚の乾燥による物理的に架橋された絹マイクロ粒子を脱水すると、より小さな、高密度の、ペレット様粒子を生成する（図4Fは油を充填したものの、図5Bは水溶性色素を充填したものの）。

【0331】

押し出し様プロセスは、公知の組成物の制御された体積を油浴へピペット操作で入れることから、粒径および組成物の充填量が正確に制御されていることを特徴とする。図5Aは、超音波処理した絹溶液（超音波処理後にドキシソルピシンを充填）の様々な体積-サイズの液滴（例えば、100 μ Lから1 μ Lまで）をヒマワリ油浴へとピペット操作で入れることにより生成した絹ヒドロゲルマイクロ粒子を示す。10 μ Lまたは50 μ Lの超音波処

理した絹溶液（超音波処理後に食品着色剤を充填）をピペット操作することで生成したマイクロ粒子、およびヒドロゲルマイクロ粒子を環境条件で一晩脱水した場合に生成する、より高密度、より固い、より小さな粒子が図5Bに示されている。

【0332】

色素充填した、超音波処理した絹溶液10 μ Lから調製した絹ヒドロゲルマイクロスフェアの平均直径は、乾燥前約2.8 \pm 0.2mmであり、乾燥後1.9 \pm 0.3mmに低減した。色素充填した、超音波処理した絹溶液50 μ Lから調製した絹ヒドロゲルマイクロスフェアの平均直径は、乾燥（during）前約4.6 \pm 0.1mmであり、乾燥後2.3 \pm 0.1mmに低減した。超音波処理を使用して、絹を油中に分散させることによって（W/Oエマルジョン）、より小さな絹マイクロ粒子（平均体積1 μ L未満）を生成した（図5C~5D）。いくつかの実施形態では、他のバイオマテリアルマイクロ粒子に対して記載されているように（Chura、2007年；TanおよびTakeuchi、2007年；Renら、2010年）、マイクロフルイデクスを使用し、より小さな、よりしっかりと制御された絹粒子を、上に記載された手法（絹超音波処理、続いて油浴への滴下添加）を使用して生成することができる。

10

【0333】

異なるサイズおよび充填量に加えて、これらの物理的に架橋した絹粒子は、架橋後の処理を介してさらに操作することができる。例えば、架橋した絹粒子は、（1）ゴム状、水和したゲル化状態で維持する、（2）脱水して高密度の、硬化したマトリクスを生成する（図4Fおよび図5B）または（3）凍結乾燥して、乾燥した、多孔質、スポンジ様材料を生成する（Klugerら、2010年）ことができる。これら異なる球状の絹粒子（穏やかなおよび食品安全性のある方法を使用してすべて生成された）は、一連の多様な、潜在的な用途に対して適切である、広範囲に及ぶ材料特性およびサイズに及ぶ。

20

【0334】

O/W/Oエマルジョン由来の、油を封入した絹マイクロ粒子

絹水溶液中の乳化したマイクロスケールの油液滴の安定化および油浴内でのマクロスケールヒドロゲル粒子の、超音波処理による絹の形成に基づき、マイクロ粒子は、O1/W/O2型二重エマルジョン（O1は、封入のための目的の油（例えば、この実施例で提示された、オイルレッドO充填ヒマワリ油）であり、Wは水性のゾル-ゲル絹溶液（例えば、絹溶液の超音波処理により生成）であり、O2は、絹粒子が分散することになる油浴（例えば、ヒマワリ油浴）である）を用いて調製した。水相を含む絹溶液は、これが二重エマルジョンを実施するのに十分なくらい長い間溶液相においてとどまり、次いで架橋を完了し、これによって内部の油相を封入するように、超音波処理する（このプロセスの概略的表示が図1に示されている）。絹はまた、天然の乳化安定剤としても作用し、内部の油相（目的の作用物質が充填されている）が分離し、作用物質が連続油相への浸出（leeching）を防ぐ。絹組成および超音波処理を変えた、超音波処理した絹から調製したO/W/Oエマルジョンの形態を光学顕微鏡法で試験し、絹封入マトリクスの拡散率を外部油浴の518nmでの吸光度（絹粒子の内部油相から外部連続油相へ拡散するオイルレッドOの指標）を測定することによって評価した。

30

【0335】

約60分間の脱ガム化時間の、再生された絹フィブロイン溶液で調製したO/W/Oエマルジョンが、図6A~6Bに示されている。水相中でより高い濃度の絹水溶液（例えば、約6%w/v）を使用すると、絹球全体が懸濁された油滴の分散液を生成することができる（この封入構成はマイクロスフェアと呼ばれ、またマトリクス系とも呼ばれる（Kuangら、2010年））（図6A）。より低い濃度の絹水溶液（例えば、約3%w/v）を使用してエマルジョンを調製すると、マイクロカプセル構成（microcapsule configuration）（貯蔵系とも呼ばれる（Kuangら、2010年））を結果として生じることができ、このマイクロカプセル構成では、絹カプセルで取り囲まれた1つの大きな油滴がそれぞれ個々の粒子の中に組み込まれている。これは、絹の濃度が、油を封入しているマイクロ粒子の形態にある程度影響を与え得ることを実証して

40

50

いる。理論に制約されることを望むことなく、絹の粘度の増加および/またはタンパク質濃度の増加（例えば、約6%（w/v））は、O/W/Oエマルジョン中のより低い濃度の絹（例えば、約3%（w/v））で観察されたような、個々の液滴が単一のコア液滴と合体するのを防ぐことを可能にし得る。

【0336】

超音波処理強度の増加は、絹ゲル化プロセスを促進できる（Wangら、2008年）。理論に制約されることを望むことなく、超音波処理振幅および/または継続時間の増加は、絹溶液の粘度を増加させることができる。絹溶液の粘度は、粒子形態および/または封入材料としての絹の浸透性に影響を与えることができる。30分間の脱ガム化時間を使用して調製した約6%（w/v）絹を使用して生成したO/W/Oエマルジョンの代表的な画像が図7A～7Dにおいて示されている。より低い粘度の絹エマルジョン（例えば、約60分の脱ガム化した絹溶液を使用）と比較して、絹粒子はあまり球状ではなく、油の封入はあまり規則的ではないようである。超音波処理強度が増加すると（例えば、図7C～7Dでの約15%で約15秒と比較して、図7A～7Bでは約10%で約15秒）、生成した絹粒子はさらにより伸長して、不規則である。理論に制約されることを望むことなく、より短い脱ガム化時間と超音波処理強度の増加が組み合わさると、早期の架橋を引き起こし、エマルジョン中の絹が内部の油滴を取り込むこと、および/または球状構造を取り入れることを妨げることがある。

10

【0337】

マイクロカプセルの調製中の、材料の組成および/または封入しているマトリクス材料の拡散率が、コアの作用物質の保持程度をある程度決定することができる（Gharsallaouiら、2007年）。より高い溶液粘度において、外部の油相（例えば、ヒマワリ油浴）の518nmでの吸光度（オイルレッドO含有量の指標）が低減しているが、これは、絹カプセルの、内部の油相中のオイルレッドOへの浸透性（および結果として起こる、内部の相に充填された作用物質の「損失」）は、二重エマルジョン中の絹溶液の粘度が増加するにつれて、低減し得ることを示している。普通の蒸留水の水相と比較して、超音波処理していない絹は、内部の油相中に充填された作用物質（例えば、オイルレッドO）の外部の油相への損失を減少させることができる（図8A）。絹濃度を一定に保持し、超音波処理を一定に保持した場合、外部の相へのオイルレッドOの損失は、脱ガム化時間の低下（絹溶液粘度の増加）と共に低減する（図8B）。同様に、絹溶液濃度および脱ガム化時間を一定に保持（図8Cの約6%（w/v）、約30分間脱ガム化時間；および図8Dの約6%（w/v）、約60分間脱ガム化時間）するが、ただし超音波処理強度を増加させた場合（例えば、振幅もしくは継続時間により、またはこの両方により）、オイルレッドOの損失は一般的に低減する（ただし例外として、約6%（w/v）約30分間脱ガム化時間では、絹は、振幅約15%で約15秒超音波処理した絹溶液と比較して、超音波処理していない絹溶液についてオイルレッドO損失の変化を示さなかった。おそらくこれは、この超音波処理が粘度を有意に増加させないためである。）

20

30

【0338】

水相として絹を含有しない蒸留水で調製した、O/W/Oエマルジョン中の連続的な、外部の油相としてのヒマワリ油浴は、518nmにおいて最も高い吸光度（ 0.442 ± 0.014 ）を示したが、これは、内部の油カプセルから連続油相へのオイルレッドOの最も大きな損失を示している。水相として、60分間および30分間の脱ガム化時間を使用して調製した、超音波処理していない絹フィブリン水溶液を有する、O/W/Oエマルジョン中の連続油相は、518nmにおいてそれぞれ 0.12 ± 0.001 および 0.076 ± 0.001 の吸光度値を有した。水相中の絹の存在は、油相へのオイルレッドOの拡散を減少させているが（水相として水を単独で使用した場合と比較して）（図8A）、これは、絹の封入が外部の油相へのオイルレッドO拡散のバリアを提供できることを示している。絹溶液の粘度の増加（例えば、より短い脱ガム化時間を使用することによって、絹溶液中の絹のフラグメント長を増加させる）は、内部の油のコアの中への作用物質の保持をさらに増加させることができる（図8B）。絹加工パラメーターに加えて、内部の

40

50

油のコア中へのオイルレッドOの保持はまた、超音波処理および水相中の絹溶液の濃度（w/v）により制御することができる（図8C～8D、表1）。加えて、絹O/W/Oエマルジョンの形態は、水層中の絹が内部の油相をとりまいてカプセルへと集合することを示している：絹の「表皮（skin）」にひだおよびしわができていることがはっきり見える。（図9A-9B）。

【表1-1】

表1. 様々な超音波処理（処理継続時間および振幅）に曝露した、様々な特性（例えば、脱ガム化継続時間および絹濃度）を有する絹水溶液を含む水相を有するO/W/Oエマルジョン中の外部の油相の518nmにおける吸光度。

絹の特性		超音波処理		外部の油相（ヒマワリ油浴）の518nmにおける吸光度
脱ガム化継続時間（分）	絹濃度（w/v）	振幅	継続時間（秒）	
60	6%	なし	なし	0.12 ± 0.001
	6%	15%	30	0.098 ± 0.003

10

【表1-2】

	6%	15%	45	0.063 ± 0.002
	3%	15%	30	0.082 ± 0.002
30	6%	なし	なし	0.076 ± 0.001
	6%	10%	15	0.076 ± 0.001
	6%	15%	15	0.061 ± 0.001
	3%	15%	30	0.055 ± 0.001
	3%	15%	15	0.072 ± 0.016

20

30

【0339】

本明細書に記載されている油を封入した絹バイオマテリアルを調製するための穏やかな、食品安全性のある、水性の方法は、様々な用途、例えば、保護、安定化および/または制御放出が必要とされる食物製品または医薬用製品において使用することができる。多くの化学療法薬物、ステロイド、ホルモンおよび抗生剤/抗真菌剤は油溶性ではあるが、水溶性が高いわけではないので、現在ではクレモフォール（cremaphor）またはエタノールなどの製剤補助剤と共に投与しなければならず、これらの製剤補助剤は患者に副作用がある。

40

【0340】

一実施形態では、本発明者らは、ヒマワリ油の封入を実証したが、これは、油を単独で封入する能力（封入の安定化作用から利益があり得る）をあらわし、しかも疎水性物質、例えば、揮発性芳香族化合物（例えば、これらに限定されないが、食品香料および化粧品香料）および親油性ビタミンおよび薬物を保存および送達のために可溶化できる溶媒としての油の使用をモデル化している（Gharssallaouiら、2007年）。本明細書に記載されている封入システムは、制御放出/ドラッグデリバリーの用途に使用することができる。封入プロセスが、穏やかで、無毒性の、食品安全性のある性質であることを考えると（例えば、フィルムおよび球は環境条件の温度および圧力で調製することができ、第2の乳化剤または化学的架橋剤なしに安定したエマルジョンが生成される）、本明細

50

書に記載されているプロセスは、油に溶解することができる任意の作用物質、例えば、これらに限定されないが、食品香料、化粧品香料、食品添加物、油および油溶性化合物の保存および送達のために使用することができる。絹マイクロエマルジョン中に油を用いて調製した絹フィルムはまた、診断用の絹フィルムベースのプラットフォームへと、油溶性診断剤を、例えば、指標色素を組み込ませるために使用することもできる。

【0341】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている油を封入した絹組成物は、例えば、医薬品工業、食物製品工業および消費材製品工業、材料または成分（例えば、化粧品香料、食品添加物または食品香料）を食物製品工業および消費材製品業界に販売する販売元、ビタミン、栄養補助食品およびプロバイオティクスの生産者において；ならびに栄養失調に取り組むために、冷蔵が制限されている発展途上の世界の状況に、栄養補助食品、ビタミンなどを送達するのに使用することができる。

10

【0342】

食品、化粧品、消費材製品および薬における用途に加えて、タンパク質ネットワーク全体にわたる油の安定した分散は、油含有量の高いモデリング組織、例えば、脳において、単純なタンパク質ヒドロゲルよりもさらに生理学的代表であり得る。

【0343】

典型的材料および方法

材料。Bombyx moriカイコ絹の繭をTajima Shoji Co., LTD (Sumiyoshicho, Naka-ku, Yokohama, Japan) から購入した。ヒマワリ油、ドキソルピシンおよびオイルレッドOはSigma Aldrich (St. Louis, MO) から購入した。リモネンはFirmenich (Newark, New Jersey) により提供された。

20

【0344】

絹溶液および材料の調製。絹フィブロイン溶液を以前に記載されたB. mori繭から調製した (Sofiaら、2001年)。簡単に説明すると、0.02 Mの Na_2CO_3 溶液中で30分間または60分間のいずれかの間、繭を煮沸し、すすぎ、次いで環境条件で一晩乾燥させた。乾燥したフィブロインを9.3 MのLiBr水溶液中で、60 で2~4時間可溶化し、20% (w/v) 溶液を生成した。次いで、Slide-a-Lyzer透析カセット (MWCO3, 500, Pierce Thermo Scientific Inc., Rockford, IL) を使用して、蒸留水に対して2.5日間、溶液を透析することによって、絹からLiBrを除去した。公知の体積の溶液試料から水を蒸発させ、化学天秤を使用して秤量すること (massing) によって、絹フィブロインの濃度を決定した。絹溶液は使用するまで4~7 で保存した。

30

【0345】

絹フィルムの成型。絹フィルムを以前記載した通り成型した (Hofmannら、2006年)。簡単に説明すると、絹溶液をアリコートしてテフロン (登録商標) コーティングした成型型またはパターン化した成型型の中へ入れ、次いで環境条件で一晩乾燥させた。Branson Digital Sonifier 450を、例えば、約10~15% 振幅で、例えば、約5秒間使用して、様々な油：絹の体積比において、油を超音波処理して所望の濃度の絹溶液にし、次いでアリコートし、記載されているように成型することによって、油充填絹フィルムを調製した。

40

【0346】

超音波処理により誘導した絹ゲル化。超音波処理により誘導したゲル化を、Wangら、2008年b、および米国特許第8,187,616号において以前に記載されている通り行った。例えば、所望の濃度を有し、目的の脱ガム化継続時間で調製した絹溶液は、Branson Digital Sonifier 450を、約10~15% 振幅で、様々な継続時間で使用して超音波処理した (絹濃度、脱ガム化継続時間および超音波処理の振幅および継続時間の様々な条件は結果のセクション全体を通して特定されている)。上記に記載の超音波処理した絹または超音波処理していない絹を用いてエマルジョンを

50

調製した。

【0347】

熱重量分析。熱重量分析 (TGA) (TA Instruments Q500) を使用して、1% w/v 絹フィブロイン溶液から組み立てた絹フィルムの重量変化を測定した。気体流 50 mL/分の窒素大気下で TGA 曲線を得た。2 /分の速度、25 から 600 まで試料を加熱することによって、分析を最初に実施した。絹フィルムの重量の減少を温度の関数として記録した。

【0348】

(実施例 2)

絹中油型マイクロエマルジョンから調製したフィルム - 溶解およびその用途

室温で、およびさらなるシートを誘導する処理を受けない環境条件で一晩成型し、乾燥させた絹フィルムは、水性環境への曝露、例えば、緩衝液への浸漬の際に (図 10) または湿った組織、例えば、脳組織と接触させた場合に、溶解可能な絹フィルム基材上に固定した極薄の電子機器 (electronics) について以前に記載した通り (Kimra、2010 年) (これらのパターン化したフィルムは、脳組織の軟らかい、曲線の表面に適用されたときに、自発的な正角の包み込み (conformal wrapping) を示した)、急速に溶解することができる。色素充填フィルムの急速な溶解およびフィルムからの色素の放出は、フィルムを約 37 の緩衝液に浸した場合に生じる (図 10)。香気放出物質および/または香味物質 (例えば、0.2 mm² のフィルム当たり、約 0.5、0.25 または 0.125 mg のアデノシン) を充填した溶解可能な絹フィルムは、37 リン酸緩衝食塩水 (PBS) への曝露の 15 分以内に薬物含有量の大部分 (およそ 80%) を放出した (データは示されていない)。

【0349】

環境条件の温度および圧力での一晩の乾燥により自己集合した、油充填絹フィルムは、蒸留水またはリン酸緩衝食塩水への曝露により再溶解し、したがって組み込まれた油およびもしある場合には、油中で運ばれた任意の作用物質を放出した。水媒体への曝露の際に、油の微液滴を充填した水溶性の絹フィルムが再溶解する能力は、油を封入した絹組成物は、例えば、油溶性香気放出物質および/または香味物質、例えば、治療薬および栄養物のための保存プラットフォームとして使用できるだけでなく、化粧品工業および食品工業においても使用することができることを示しており、この場合、いくつかの実施形態では、本明細書に記載されている組成物は、光学的パターン、例えば、これらに限定されないが、ホログラム、虹色、および反射体パターンを含むことができる。例えば、食品香料を充填した油のマイクロエマルジョンを含有する絹フィルムは、舌の上、または頬部の内側に一旦適用されると、封入された食品香料を溶解および放出することができる。同様に、化粧品香料を充填した未処理の絹フィルムは、わずかに湿らせた皮膚に適用した場合、再溶解することができる。絹フィルムのパターンニングは、消費の経験によりさらに増強することができる。パターン化したプロトタイプの例が絹中の化粧品香料充填油のマイクロエマルジョンにおいて実証された (図 3E ~ 3F および図 11A ~ 11B)。例えば、油 - 絹マイクロエマルジョンは、ホログラム成型型、虹色の表面を有するプラスチックシート、または反射体をパターン化したシリコン成型型で成型することができ、生成した絹ベースの材料は、光学的特性 (例えば、ホログラム、虹色、光反射) を保持することができる。

【0350】

フィルムは、乾燥後の処理を行うことによって、絹フィブロインを架橋結合することができるので、いくつかの実施形態では、油溶性化合物 (例えば、診断用デバイスにおける使用に関連するもの) は、本明細書に記載されている類似の手法を使用して、診断用途のための上に記載された絹プラットフォームに統合することができる。

【0351】

(実施例 3)

ヒドロゲル絹球 (「絹パール」) - 充填およびその用途

制御可能なサイズを有する調節可能なヒドロゲル絹球が以前記載されている。これらの架橋した「絹パール」は、絹中油の、または水溶性化合物を充填したマイクロエマルジョンから調製することができる。球のサイズ/直径の制御、および/または任意選択の架橋後の処理を使用して、本明細書に記載されている絹組成物の機能性を広げることができる。例えば、様々な比の食品着色剤を使用するヒドロゲル絹パールは、球の充填量の制御を実証している（図12）。調製は油浴への絹溶液の押し出しを含み、溶液の体積および組成は制御されているので、油相および/または絹相に充填されることになる作用物質の封入効率は、100%までとすることができる（化合物が加工中に頻りに損失される他のマイクロカプセル化手法とは異なる）。充填量の制御および効率の高さは、食品着色剤充填絹ヒドロゲル球のプロトタイプにより実証されている。

10

【0352】

これらの絹ヒドロゲルパールは安定しているが、軟らかいため、例えば、食物製品（例えば、タピオカパールに相当）、パルプティーおよびビタミン（例えば、油溶性/水不溶性ビタミンおよび栄養補助食品、例えば、魚油、カロテンおよびビタミンEなど）においてこれらを使用することができる。絹ヒドロゲルパール中に封入された薬物は、飲み込みに困難を有する患者に対して代替の投与様式を示すことができる。食物製品および薬物送達様式においてゼラチンの代わりに絹を使用することによって、哺乳動物の供給源を使用することに関連する病原菌伝播に関する懸念を軽減するという追加の利点を提供することができる。絹ヒドロゲルは生体適合性であり、封入された細胞の生存を促進できるので（Wangら、2008年）、これらのヒドロゲルパールはまた、プロバイオティクス細菌（probiotic bacteria）を含有する製品に対して使用することもできる。加えて、絹組成物はまた、貯蔵中の安定性を改善し（例えば、プロバイオティクス入りの製品は一般的に現在冷蔵を必要とする）、胃という厳しい環境への曝露中に少なくともある程度の保護を提供し、プロバイオティクス細菌が消化管に沿ってさらに、これらの標的とする作用部位に到達する可能性を改善することができる。

20

【0353】

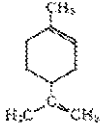
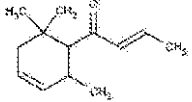
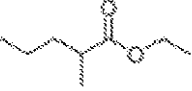
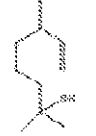
（実施例4）絹マイクロ粒子中への香粧品香料の封入

水性エマルジョンを使用して、5種の市販の香粧品香料：リモネン、デルタ-ダマスコン、アプリナート、ジヒドロミルセノール（dihydromyrcenol）を封入した（表2）。絹溶液の使用は、最終生成物が生体適合性でありおよび制御可能に分解できることを確実にするばかりでなく、また香粧品香料の油に悪影響をもたらすことが公知である熱および化学的クロスリンカーの使用を回避する。2種の封入技法および複数のコーティング方法を利用し、香粧品香料充填の効力、能力、安定性ならびに保持を評価した。

30

【表 2】

表 2. 4種の市販の化粧品香料の構造特性および化学特性

化合物	構造	蒸気圧	Log P
リモネン		133 pa	4.8
デルターダマスコン		4.29 pa	3.91
アブリナート		344.19 pa	2.76
ジヒドロミルセノール		22.13 pa	3.25

10

20

【0354】

結果および考察

二次絹 - 油混合物中の化粧品香料油のエマルジョン

絹ベースの油 - 水 - 油系の封入の有効性を決定するため、封入を標的とした化粧品香料油を、1 : 2 から 1 : 8 (v : v) までの範囲の比で絹 / ポリビニルアルコール (PVA) 水相に添加した。絹の化粧品香料油に対する比を、超音波処理および二次油相を加える前に変更した。絹比の増加に従い、最終粒径が 8.11 μm から 9.61 μm に増加したことが判明した (表 3)。この実施例で評価した比においては、粒径の変化は有意に異なることはなかった。表 4 および図 16 A ~ 16 C は、絹濃度を変えた場合、粒径分布における明白な傾向はなかったことを示している。化粧品香料充填絹マイクロ粒子の形成は、試験した化粧品香料のいずれに対しても約 1 % の絹濃度においてより困難であった。アブリナートなどの油は、絹濃度の増加と共に、8.49 ± 2.53 μm から 8.11 ± 1.76 μm へとより小さな粒子を生成したが、リモネンは、反対の傾向を示し、絹濃度の増加と共に、9.57 ± 2.70 μm から 12.40 ± 4.96 μm へと粒子サイズが増加した。約 1 ~ 5 % の絹溶液濃度の変化においても同様に、有意差は観察されなかった。

30

【表 3】

表 3. アブリナートおよび絹溶液を含む O/W エマルジョンの絹濃度および化粧品香料 : 絹の比を変えることによって得られたマイクロ粒子のサイズ (n = 3)

絹濃度	比 (化粧品香料 : 絹)		
	約 1:2	約 1:4	約 1:8
3%	8.49±2.53 μm	9.53±2.47 μm	9.22±2.79 μm
5%	8.11±1.96 μm	9.64±3.11 μm	9.61±2.40 μm

40

【表 4】

表 4. 絹／化粧品香料エマルジョンを介した、4種の異なる化粧品香料で作製されたマイクロ粒子サイズの分布。化粧品香料：絹の比はすべての化粧品香料に対して1：2で一定に保持した一方で、絹濃度は1%から5%（w/v）に変えた（n=3）

化粧品香料	絹濃度		
	約1%	約3%	約5%
アブリナート	--	8.49±2.53 μm	8.11±1.96 μm
リモネン	--	9.57±2.70 μm	12.40±4.76 μm
デルタダマスコン	--	7.60±2.71 μm	7.84±1.49 μm
ジヒドロミルセノール	--	--	7.71±1.82 μm

10

【0355】

表 3 および 4 は、粒径における傾向は存在し得るが、理論に制約されることを望むことなく、粒子の形成は、絹と個々の組み込まれた油との間の相互作用により強く規定されることを示している。例えば、ジヒドロミルセノール中のヒドロキシルまたはデルタ - ダマスコン中のケトンなどの親水基の存在は、主に疎水性絹タンパク質内で安定化する油の能力に大きく影響を与え得る。これは、より小さな粒径を結果として生成し得るか、または満足できる粒子を形成する能力に影響を及ぼし得る。より長い疎水性の - CH 骨格を有する化合物、例えば、アブリナートにおいて、または親水基を有さないもの、例えば、リモネンにおいて、粒径はより大きく、より低い絹濃度でさえも形成された。これは、安定した粒子を形成するために、親水性の特質を示す油は、より高い絹：油の比または増加した絹濃度のいずれかを介して、より多くの絹を必要としているようであることを示している。理論に制約されることを望むことなく、疎水性は安定性に影響を与える唯一の因子ではなく、疎水性は油と絹液体 - 液体界面の間の表面の界面張力にある役割を果たすことができる。

20

30

【0356】

O/W/O エマルジョン中の化粧品香料の封入

化粧品香料含有量を決定するために、化粧品香料充填絹 (s i l l) マイクロ粒子に対して熱重量分析 (TGA) を実施した。分析前、試料は 24 時間風乾させておいた。図 18 D ~ 18 F は 3 種の化粧品香料の封入に対する TGA の結果について描写している一方で、図 18 A ~ 18 C は個々のエマルジョンの構成成分を示す。温度の小さな増加は、エタノールの急速な揮発を引き起こす一方で、絹および植物油は、それぞれ 220 および 300 の温度でやっと分解を開始する。使用した化粧品香料は揮発性が高く、絹および油成分よりかなり前に気化することが予期された。図 18 D ~ 18 F に示されているように、化粧品香料成分をエタノールから区別することは困難であり、これらは両方とも同一の温度範囲においてマイクロ粒子から放出される。化粧品香料含有量を推定するため、23 から 100 への加熱中の重量の減少の速度の変化を、速度の変化前の主にエタノールの蒸発とその後の化粧品香料の損失との間の転移とみなした。これらの結果は、マイクロ粒子の化粧品香料含有量が 20 ~ 30 % の間の範囲にわたることを示している。

40

【0357】

エタノールと封入された化粧品香料との間の放出に伴う懸念に取り組むために、2 番目のセットの TGA 実行中に 50 での 250 分間のインキュベーションを利用した。このインキュベーションを追加することによって、任意の遊離の表面化粧品香料およびエタノールがさらなる温度ランピング前に気化することを確実にした。インキュベーション後、絹粒子は、化粧品香料が絹内に閉じ込められた場合、化粧品香料のみを含有する。図 19

50

Aは、リモネン試料についてのTGA試験の結果を示している。リモネンの大部分はインキュベーション期間中に喪失し、250分間のインキュベーション後のTGAを比較すると、絹の対照(図19B)および正規化された、封入されたりモネン(図19C)は、わずかではあるが、もしある場合には、50と220の間さらなる損失を示している。この知見は、O/W/Oエマルジョン系を化粧品香料ならびに他の小分子のための送達ビヒクルとして使用できることを示した。

【0358】

しかし、封入された化粧品香料を保持しながら、一次および二次エマルジョンの両方を作り出すおよび維持するのは自明ではない。粒子形状およびサイズならびにエマルジョン堅牢性を維持するのを助けるため、安定剤および界面活性剤の使用が評価された。いくつかの実施形態では、過剰の植物油を有機溶媒ですすぐこと、および長いインキュベーション時間の両方が、最終生成物の充填量に対して作用があるようであり得る。例えば、特に化粧品香料については、エタノールは悪影響をもたらすことが公知であり、したがって、エタノールの使用を削減または排除することによって、この系の性能が改善されるはずである。

【0359】

エマルジョンの安定化

粒子の不変性(constancy)および熱安定性を増加させ(およびしたがって長期的保存)、および/または化粧品香料放出を制御するために、乳化安定剤をこの系に添加した。一次エマルジョンを作り出す前に、約2.5%(v:v)のレシチン、他のマイクロ粒子系の安定化を助けることが示されている一般的に使用される乳化安定剤(Pichotら、2010年およびPasseriniら、2003年)を、化粧品香料に添加した。図20A~20Cに示されているように、レシチン添加物を使用して形成した粒子は、湿った状態および乾燥状態の両方でマイクロ粒子(図20A~20B)、ならびに少なくとも非レシチン含有群(図20C)の構造および完全性を維持することができる。しかし、TGAは、化粧品香料保持または熱安定性の改善はなかったことを明らかにした(データは示されていない)。

【0360】

次に、エタノールで結晶化を誘導する必要性を排除しながら、化粧品香料の周囲で絹をより完全に安定化させることによって、絹/化粧品香料エマルジョンを安定化させることができるかどうか決定することに努めた。一般的に、シート形成において結晶化した絹はより熱に安定であり(Huら、2011年)、拡散のためのより強いバリアを作り出すことができ(Wenkら、2008年)、理論に制約されることを望むことなく、これが次に、最初の低温加熱中の化粧品香料損失を減少させることができる。これを達成するために、二次油相を約1%のポリソルベート-20を含有する約20%NaCl溶液で置き換えた。NaClは絹中の高次構造変化を誘導することが公知である一方(Kimら、2005年)、ポリソルベート-20は溶液の間の界面張力を低下させる界面活性剤としての役目を果たすことができる(Wangら、2009年)。エマルジョン中に過剰の絹が存在すると絹のランダムな構成への凝集を生じることができ、かつNaClがシートを誘導できる。図21A~21Bは、NaCl改変を使用して形成されたマイクロ粒子を示す。絹タンパク質の凝集が存在するようにみえるが、安定した球状の微小粒が存在する。図21Bは、第3の水相がポリソルベート-20などの界面活性剤を含有するNaClである、改変O/W/W技法で作りに出した絹および絹/化粧品香料の両方のTGAプロットを示す。プロットを正規化して、揮発性の構成成分の脱出における差を描写している。TGAは、O/W/W技法を用いると、ほぼ10~15%の化粧品香料の封入があり、これはO/W/Oエマルジョンについての約20~30%よりも低いことを示している。ポリソルベート20により付与された表面張力の減少により、絹粒子が全部結晶化する前に化粧品香料が塩溶液に浸出する可能性がある。加えて、加熱プロセスの初期に放出された大きな画分が依然として50%まで存在し、これは封入が不完全であるか、または絹マイクロ粒子が有窓であるかのいずれかを示している。

10

20

30

40

50

【0361】

界面張力

絹と化粧品香料油の相互作用を明らかにするため界面張力を測定した。2種の液体の間の界面張力は、エマルジョン安定性、ならびに最終的にはマイクロ粒子サイズおよび分布を規定する(Terjungら、2012年)。様々な絹濃度を約60、約30および約10分間の脱ガム化時間に基づき、それぞれ3つの絹分子量の範囲：低、中、高と共に評価した。図23Aは、絹とリモネンとの間の界面張力を示す。絹タンパク質の分子量が低減すると、界面張力は低下する。これは、分子量および分子鎖の分岐に対する表面張力の依存性を示す他の研究と一致している(Dettreら、1966年およびLegrandら、1969年)。図23Aはまた、絹の濃度が2%から6%または8%まで増加すると、すべての絹分子量に対して界面張力が低下する傾向にあることも示している。約2%の濃度において最も低い分子量の絹についての最も高い界面張力は、 8.16 ± 0.57 mN/mであった。したがって、最も低い分子量および最も高い濃度を有する絹溶液は、最も低い界面張力、 4.59 ± 0.32 mN/mのいくつかを有することが判明した。Hungらは、短鎖分子の濃度の増加は水性系における界面張力の低減に一致し得ることを考察した(Lyら、2004年)。これは、乳化剤を示す挙動であり、乳化剤は混合物を安定化させる役目を慣習的に果たし、濃度が増加するにつれてより良い安定性を一般的に示す(Djakovicら、1987年)。

10

【0362】

分子のサイズおよび形状は、界面張力においてある役割を果たすことができることが公知である。したがって、NaClを絹-リモネン系に添加して、塩添加の効果ならびに任意の誘導した絹結晶化度を評価した(Legrandら、1969年；Lyら、2004年；Longoら、2004年)。図23Bは、塩化ナトリウムの添加と共に界面張力の明らかな低下を示している。界面張力は、変更なしの6%絹に対して 4.78 ± 0.28 mN/mであったものが、 $3.1 \mu\text{M}$ NaClでの絹に対して 1.82 ± 0.39 mN/mに低下し、これは、塩の添加が界面張力を減少させることができることを示唆している。化粧品香料と絹との間のこの界面張力を使用して、様々な化粧品香料または用途に対して粒径を最適化または調整することができる。

20

【0363】

(実施例5)

ポリビニルアルコールエマルジョン

化粧品香料封入のための絹ベースのマイクロ粒子を作り出す代替法は、ポリビニルアルコール(PVA)を含むことができる。従来のO/W/Oを使用して作製された粒子とは異なり、PVAで作製されたものは化粧品香料と共に形成されず、むしろ別個に作り出され、製作後に所望の化合物を充填する。PVA溶液中で1:4(v/v)の比で絹を混合することによって中空スポンジ様の粒子を作り出した。3時間のインキュベーション後、溶液を薄膜へと成型し、乾燥させる。薄膜を再可溶化し、過剰のPVAをすすいで除き、空の絹粒子を残す。PVAベースの相分離方法を使用した絹粒子製作の製作に関するさらなる情報については、国際出願第WO2011/041395号を参照されたい。

30

【0364】

O/W/Oエマルジョンと同様に、生成した絹粒子のサイズは、絹濃度および分子量により規定される。絹とPVAの比を約1:4(v/v)で一定に保持する一方で、絹濃度および分子量を変更した。30分間脱ガム化した分子量の絹については、粒子のサイズは濃度と共に、約1%および約5%絹について、それぞれ $2.04 \pm 0.74 \mu\text{m}$ から $5.17 \pm 1.51 \mu\text{m}$ に増加した。同様に高分子量の絹は、約1%絹濃度で $3.37 \pm 1.11 \mu\text{m}$ および約5%の絹濃度で $7.00 \pm 2.15 \mu\text{m}$ の粒子を生成した。表5は、すべての絹濃度および分子量ならびに対応するマイクロ粒子サイズについての結果を要約している。

40

【表 5】

表 5. PVA/絹エマルジョンで作製したマイクロ粒子のサイズ分布に対する絹パーセント濃度 (w/v) の効果。(n=3)

脱ガム化時間	1% 絹	3% 絹	5% 絹
30 分	2.04±0.70 μm	4.12±1.28 μm	5.17±1.51 μm
60 分	3.37±1.11 μm	5.16±1.37 μm	7.00±2.15 μm

10

【0365】

予め形成された絹マイクロ粒子中の化粧品香料油の取込み

PVAエマルジョン粒子中に化粧品香料を取り込むため、中空マイクロ粒子を化粧品香料油溶液中でインキュベートする。これらのマイクロ粒子の半硬質の、多孔質網状物 (Wang Xら、2010年) は、化粧品香料が空隙空間を占め、したがって、完全に飽和した粒子に対してさえも高度の膨潤が予測されないことを規定する。化粧品香料は、24時間の浸漬後であっても任意の顕著な膨潤なしに受動的に取り込まれた (図 24A ~ 24D)。マイクロ粒子の浸漬時間を変えることによって、および TGA による化粧品香料含有量の分析によって、完全な化粧品香料の取込みのための時間を決定した。図 24C ~ 24D は、リモネン油中に約 1 時間または約 24 時間浸漬したマイクロ粒子に対する TGA

20

【0366】

(実施例 6)

PVA マイクロ粒子中の化粧品香料の保持およびコーティング

図 24A ~ 24D において示されているように、化粧品香料取込みおよびこれらの予め形成されたマイクロ粒子からの放出は両方とも、室温から始まって急速である。封入された化粧品香料を安定化し、保持を増加させ、放出速度を長引かせるため、マイクロ粒子

30

【0367】

絹コーティング

約 30 分間脱ガム化した絹を使用して、化粧品香料含有絹マイクロ粒子をコーティングした。絹溶液を介して粒子を穏やかに混合することによって、マイクロ粒子の周囲に外部の絹層を作り出した。過剰の絹を脱イオン水ですすいだ。約 0.1%、約 8% および約 30% の絹濃度を使用して、球をコーティングし、TGA を作動してコーティングの成功を評価した。絹マイクロ粒子を 0.1% 絹で簡単にコーティングしたが、化粧品香料保持における増加はなかった (図 25B)。約 8% の絹コーティングは粒子を生成し、これらの粒子はその形状を維持し、凝集のわずかな徴候を示したが (図 25C)、化粧品香料の保持は改善しなかったようであった (データは示されていない)。約 30% の絹コーティングは凝集の増加を示し (図 25D)、これは、強いコーティングの存在を示した。しかし、化粧品香料保護における変化は観察されないようであった (データは示されていない)。理論に制約されることを望むことなく、より高い絹濃度でコーティングした、化粧品香料充填絹粒子の凝集は、これらが結晶化するにつれて、一緒に融合する別個の粒子上に新しく適用された絹が原因である可能性がある。化粧品香料保護の明らかな欠如は、例えば、絹コーティングを水中ですすぐことに起因し得る。したがって、いくつかの実施形態では、適用した絹バリアは、化粧品香料を保護するのに十分となり得ない。

40

【0368】

次いで、上記コーティングスキームを修正して、粒子およびコーティング安定性の両方

50

を増加させた。例えば、封入された同一の化粧品香料を使用して、リンスステップにおいて水と置き換えた。この場合リモネン、すなわち絹タンパク質中でさらなるシートを誘導することが示された化粧品香料を使用した。コーティングした粒子は、結晶化したコーティングの徴候である強い粒子凝集を示したが、シンク条件 (sink condition) の排除後であっても (例えば水中でのすすぎ)、化粧品香料保持の改善はなかった (図 25 E)。しかし、不均一なコーティングが、TGA の最初の加熱段階中に検出された化粧品香料の損失の主な原因となる可能性があった。

【0369】

粒子のコーティング品質を改善するため、本プロセスを修正して、コーティング用に使
用される絹溶液へのレシチンの添加を含めた。生成した粒子はこれらの球状の形状を維持
した；しかし化粧品香料保持における改善は判定されなかった (図 25 F)。これは、香
化粧品香料が大量の絹溶液中で損失していることを示している。

10

【0370】

コーティング技法

例えば、ピペットを使用せずに、粒子をより多量に、より効率的にコーティングするた
めに、2つの技法が開発された。1つの技法は、コーティングを目的とする絹溶液の表面
上に粒子を配置することを含んだ。粒子は、これらが急速な遠心分離サイクルを介して底
に沈ませられるまで、溶液の表面上にとどまった。粒子が管を介して流動する間に粒子を
コーティングした。過剰の絹をデカントし、エタノールを介したさらなる遠心分離サイ
クルにより粒子を結晶化した (図 26 A)。このコーティングスキームを使用して、粒子は
容易にかつ迅速に、最大4つの絹コーティングを有する層状になった。粒子はその形状お
よびサイズを維持し、凝集の最小の徴候を示した (図 26 B)。TGA は、化粧品香料の
保護において改善がないことを明らかにした (データは示されていない)。この技法は、
多量の粒子が比較的少量の (1 ~ 5 mL) の絹を同時に層状にすることを可能にするが、
これは化粧品香料のシンク条件を排除しない。

20

【0371】

シンク条件を排除しながら遠心分離の有効性および速度を維持するため、多孔質膜を使
用してマイクロ粒子を含有した。大量の溶液を通してマイクロ粒子を流動させるより、フ
ィルターが粒子を静止させて保持し、少量の溶液がこれらの上を通過させた。図 26 C は
手順を例示している。約 8 μm の孔サイズを有するフィルター内にマイクロ粒子を配置す
る。これらの小さな孔は、液体が流動するのを可能にするが、8 μm サイズより上の粒子
の通過を妨げる。絹、エタノールおよび水は粒子上を流動し、各粒子の周囲に均一なコー
ティングを作り出す (図 26 D)。この方法を使用すると、粒子を溶液に浸さず、したが
ってシンク条件を排除することができる。図 26 E は、1つ、3つおよび5つの層の絹コ
ーティングを有する、化粧品香料をコーティングした絹粒子の TGA 結果を描写している
。複数のコーティングを有していても、絹は化粧品香料保持に対して十分ではないように
みえる。これらの技法は高速であり、他の封入された生成物を層状にするのに有用となり
得る。

30

【0372】

絹 - ポリエチレンオキシドコーティング

水和したバリアは、水性の絹、ヒアルロン酸、ゼラチン、およびアルギネート構築物か
らの化合物の放出の速度を変更することができることが以前考察された (Guziewiczら、2011年；Eliaら、2011年；Omiら、1991年；Sriamornsakら、2007年；Chanら、2007年；およびLiら、2006年)。化粧品香料の疎水性の性質と組み合わせて、湿気を維持するように設計した保護バリアが望ましいこともある。コーティングスキームが図 27 A において例示されている。各コーティングは、絹フィブロインフィルムで取り囲まれたポリエチレンオキシド (PEO) 層を含む。粒子を1つ、3つ、または5つのコーティングでコーティングし、改変 TGA を実施して化粧品香料の保持を評価した。コーティングした粒子は球状の形状を維持し、絹フィルムの沈着 (deposition) を示す膜剥離の徴候を示した。図 27 B ~ 27 D は

40

50

これらの粒子の走査型浸透電子顕微鏡写真を描写している。図 27E および表 6 は、TGA の知見を要約しており、わずか 1 つの水和したコーティングでも、50 での 250 分間インキュベーション後であっても、全封入化粧品香料の 8.2% まで保持するのに十分であることを示している。

【0373】

3 つのコーティングを有する粒子は、対照試料と比較して、化粧品香料保護におけるいかなる有意な改善を示さなかった。これは、これらに限定されないが、乏しい初期の封入、コーティング中の化粧品香料の損失、乏しい層沈着、不完全な絹結晶化、およびこれらの任意の組合せを含めたいくつかの要因が原因である可能性があった。5 つの層でコーティングした粒子は、温度を 70 ~ 200 に増加させると、16.8% までの化粧品香料の保持の増加および明確な化粧品香料のバースト放出を示し (図 27E)、これは、絹 / PEO の組合せが、たとえ高温でも、粒子中で封入された化粧品香料を維持するのに有効であることを示していた。リモネンの封入は特に困難であることが報告されており、認識されているように、これが、このような高温でリモネン安定化を示す、最初の完全に生分解性の、生体適合性の封入系である。

【0374】

PEO は粘性が高く、良好な水保持バリアとして機能するが、絹コーティングは、封入された化合物の保護を提供することができる。絹層なしの PEO コーティングは水性の環境に浸した場合、すばやく分散することができる。加えて、加熱に供した場合、PEO 単独では水の蒸発を妨げるのに十分ではない。絹層は、PEO の拡散を制限する役目を果たし、急速な水の損失を妨げることができる。これらの 2 つの機能の組合せは、マイクロ粒子の周囲に水和を維持し、早期の化粧品香料の脱出を妨ぐのを助けることができる。

【表 6】

表 6. 1 つ、3 つまたは 5 つの PEO / 絹コーティングを有する、絹のみ、およびリモネンを含むマイクロ粒子に生じた重量の減少。20°C / 分の速度で、20°C の間隔で段階的に TGA 温度を増加させ、増加と増加の間の 30 分間は等温で維持した

1 つのコーティング 3 つのコーティング 5 つのコーティング
重量の損失 (%) 重量の損失 (%) 重量の損失 (%)

等温セグメント	対照	リモネン	対照	リモネン	対照	リモネン
70 °C	0.071	0.179	-0.042	0.035	0.3583	1.535
90 °C	0.217	1.024	0.0657	-0.019	-0.702	3.531
110 °C	0.230	0.154	0.158	0.091	-0.706	3.579
130 °C	0.200	0.342	0.247	-0.102	0.934	2.391
150 °C	0.205	0.323	0.283	0.056	-0.442	1.549
170 °C	0.291	0.367	0.325	0.288	0.420	1.314
190 °C	0.603	2.465	0.604	0.328	1.680	1.278
210 °C	1.339	3.3201	1.092	0.478	0.470	1.615
全損失	3.2%	8.2%	2.7%	1.2%	2.0%	16.8%

【0375】

化粧品香料の損失を追跡記録する

絹 / PEO コーティングは全封入化粧品香料の 17% まで保持することができた。他の化粧品香料の損失を目視により追跡記録するために、粒子の浸漬前にオイルレッド O をリモネン化粧品香料に組み込んだ。オイルレッド O の疎水性の性質により、オイルレッド O

は、コーティングスキームの各ステップにおいてこれが分配するにつれて、リモネン内へ選択的保持され、化粧品香料と共に移動することが可能となる。オイルレッドOピンク色の色を追跡記録することは、第1のコーティングならびに第2のコーティングの各ステップにおいて化粧品香料損失の徴候を示す。引く続くコーティングは、大量の溶液のいずれにも色の証拠を示さず、このことは、化粧品香料の損失が最初の2層の生成中に主に生じていることを示している。以前のコーティングスキームと同様に、例えば、不完全コーティングまたは多孔質コーティングから化粧品香料特有の揮発性までのいくつかの要因が、化粧品香料のこの初期の損失に関与している可能性があった。コーティング中の化粧品香料損失は、例えば、PEO粘度および/または絹濃度を最適化することによって、ならびにエタノールおよび/または水の体積を低減することによって制御することができる。

10

【0376】

本明細書で提示されているのは、揮発性化合物ならびに可溶性分子の封入のための異なるサイズのマイクロ粒子を生成する、少なくとも2種の明確なまた高度に調節可能な生体適合性の方法である。他の粒子系のうちのいくつにでも適用できる様々な絹ベースのコーティングスキームが記載された。封入された絹マイクロ粒子は、他の封入方法に共通するような毒性架橋剤の使用、または高温への曝露を行わずに作製された。水和した絹コーティングは、封入されたマイクロ粒子からの化粧品香料の脱出を妨げる能力を示した。加えて、オイルレッドOを使用して、目的の化合物に染色し、定性的な視覚的追跡記録、および定量的な分光法記録の両方を可能にする、疎水性の溶媒を追跡記録するための迅速な技法が記載された。コーティングした絹粒子からの異なる化粧品香料の放出特質は、例えば

20

【0377】

(実施例7)

実施例4~6において使用された典型的な材料および方法

材料。B. moriカイコ繭はTajima Shoji Co (Yokohama, Japan)により供給された。炭酸ナトリウム、臭化リチウム、ポリエチレンオキシド(PEO)、オイルレッドO、ポリビニルアルコール(PVA)。コーニングトランスウエルは、Sigma-Aldrich, Inc. (St. Louis, MO)から購入した。Slide-a-Lyzer透析カセット(MWCO3500)はPierce, Inc. (Rockford, IL)から購入した。リモネン、デルタ-ダマスコン、アブリナートおよびジヒドロミルセノールはFirmenich (Plainsboro, New Jersey)により提供された。

30

【0378】

溶液の調製。例えば、Liら、2006年において以前に記載されている通り、B. mori絹繭を0.02Mの水性炭酸ナトリウム中で約10分間、約30分間または約60分間のいずれかの間煮沸して、セリシン構成成分を抽出し、絹フィブロインタンパク質を単離した。次いで、単離した絹フィブロインを脱イオン水中で3回すすぎ、24時間乾燥させておいた。乾燥した絹を、60で3時間約9.3MのLiBrに溶解し、生成した20%w/v溶液を脱イオン水に対して3日間透析して、塩を除去した。水性絹フィブロインの最終濃度は、約6.0~8.0重量%の範囲にわたり、これは、乾燥後、残りの固体を秤量することによって計算した。

40

【0379】

油/水/油エマルジョン。5:1(v:v)絹フィブロイン溶液を3%(w/v)PVA溶液と合わせることで水相を作り出した。封入を標的とする油の化粧品香料を水相に手作業で添加した。安定した一次O/Wエマルジョンを超音波処理して(20%で20秒)、油を分散させ、油粒子の直径を減少させ、シートの形成を開始した。一次エマルジョンに対して10:1の体積比で、植物油(ヒマワリ油)を二次油相として添加した。O/W/Oエマルジョンを高速で30秒間ボルテックスし、室温で一晩インキュベートした。遠心分離を介してマイクロ粒子を収集し、引き続き2回エタノールですすぐことによって過剰の油を除去した。単離した粒子を脱イオン水中に再懸濁し、室温で保存した

50

。

【0380】

熱重量分析 (Thermogravimetric analysis)。熱重量分析 (TGA) (TA Instruments Q500) を使用してマイクロ粒子の重量変化を測定した。マイクロ粒子組成物の迅速な推定のために、TGAは約20 / 分の速度で23 から500 までの加熱を行った。表面化粧品香料を封入化粧品香料と区別するため、加熱を継続する前に50 で約250分間のインキュベーションを入れて試料を試験した。化粧品香料保護の分析のため、TGAは、70 から210 まで、20 ごとの間隔で30分間等温を保持した。各セグメントに対して、マイクロ粒子からのフレグランス放出に起因する重量の減少をモニターした。

10

【0381】

界面張力。DROPI image Standard分析ソフトウェアを実行するRame-Hartゴニオメーター (Model 200) を使用して界面張力測定を行った。た、既知の体積の絹溶液の滴を針の先端につるし、それを化粧品香料の油に浸して垂滴 (pendent drop) を作り出した。DROPI imageソフトウェアは垂滴画像ならびに公知の密度値を使用して液体 - 液体界面での界面張力を計算した。

【表7 - 1】

参考文献

Altman GH, Diaz F, Jakuba C et al. Silk-based biomaterials. *Biomaterials* 2003; 24: 401-16.

20

Altman GH, Horan RL, Lu H, Moreau J, Martin I, Richmond JC, Kaplan DL. Silk matrix for tissue engineered anterior cruciate ligaments. *Biomaterials* 2002;23:4131-4141.

Arshady R. Albumin microspheres and microcapsules: methodology of manufacturing techniques. *J Control Release* 1990;14:111-131.

Augustin MA, Sanguansri L, Margetts C, Young B. Microencapsulation of food ingredients. *Food Aust* 2001; 53: 220-3.

Baines D, Knights J. Applications I: Flavors. In: Rowe DJ, ed. *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*: Blackwell Publishing 2005.

30

【表 7 - 2】

- Baranauskienė R, Venskutonis PR, Dewettinck K, Verhé R. Properties of oregano (*Origanum vulgare* L.), citronella (*Cymbopogon nardus* G.) and marjoram (*Majorana hortensis* L.) flavors encapsulated into milk protein-based matrices. *Food Research International*. 2006;39:413–425.
- Bayraktar O, Malay O, Özgür Y, Batigün A. Silk fibroin as a novel coating material for controlled release of theophylline. *Eur J Pharm Biopharm* 2005;60:373–381. 10
- Berthier DL, Schmidt I, Fieber W, Schatz C, Furrer A, Wong K, Lecommandoux S. Controlled release of volatile fragrance molecules from PEO-*b*-PPO-*b*-PEO block copolymer micelles in ethanol-water mixtures. *Langmuir* 2010;26:7953–7961.
- Boh B, Knez E, Staresinic M. Microencapsulation of higher hydrocarbon phase change materials by in situ polymerization. *Journal of Microencapsulation* 2005; 22: 715-35
- Calabrese R, Kaplan DL. Silk ionomers for encapsulation and differentiation of human MSCs. *Biomaterials* 2012; 33: 7375-85. 20
- Chan LW, Ching AL, Liew CV, Heng PWS. Mechanistic Study on Hydration and Drug Release Behavior of Sodium Alginate Compacts. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33: 667-76.
- Chourpa I, Duce V, Richard J, Dubois P, Boury F. Conformational modifications of a gliadin and globulin proteins upon complex coacervates formation with gum Arabic as studied by Raman microspectroscopy. *Biomacromolecules* 2006;7:2616–2623.
- Chu L-Y, Utada AS, Shah RK, Kim J-W, Weitz DA. Controllable monodisperse multiple emulsions. *Angew Chem Int Ed* 2007;46:8970 –8974. 30
- Crowley MM, Zhang F, Repka MA et al. Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33: 909-26.
- Desobry SA, Netto FM, Labuza TP. Comparison of spray-drying, drum-drying and freeze-drying for β -carotene encapsulation and preservation. *Journal of Food Science* 1997;62:1158-1162.
- Dettre RH, Johnson Jr RE. Surface properties of polymers. I. The surface tensions of some molten polyethylenes. *J Colloid Interf Sci* 1966; 21: 367-77. 40

【表 7 - 3】

- Diab T, Pritchard EM, Uhrig BE, Boerckel JD, Kaplan DL, Guldberg RE. A silk hydrogel-based delivery system of bone morphogenetic protein for the treatment of large bone defects. *J Mech Behav Biomed Mater*. In press
- Dickinson E. Double emulsions stabilized by food biopolymers. *Food Biophysics* 2011;6:1–11.
- Djakovic L, Dokic P, Radivojevic P et al. Action of Emulsifiers during Homogenization of O/W Emulsions. *Colloid Polym Sci* 1987; 265: 993-1000. 10
- Edris A, Bergstahl B. Encapsulation of orange oil in a spray dried double emulsion. *Food / Nahrung* 2001; 45: 133-7.
- Ehrlich H, Bastone L, eds. The use of odour in the study of emotion. Barking Essex: Elsevier Science Publishers 1992.
- Elia R, Newhide DR, Pedevillano PD et al. Silk–hyaluronan-based composite hydrogels: A novel, securable vehicle for drug delivery. *Journal of Biomaterials Applications* 2011. 20
- Elzoghby AO, Samy WM, Elgindyoghby NA, Samy WM, Elgindy NA. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *J Control Release* 2012;157:168–182.
- Esposito E, Cortesi R, Nastruzzi C. Gelatin microspheres: influence of preparation parameters and thermal treatment on chemico-physical and biopharmaceutical properties. *Biomaterials* 1996;17:2009-2020.
- Feng T, Xiao Z, Tian H. Recent patents in flavor microencapsulation. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture* 2009; 1: 10. 30
- Fukumoto S, Sawasaki E, Okuyama S et al. Flavor components of monoterpenes in citrus essential oils enhance the release of monoamines from rat brain slices. *Nutritional Neuroscience* 2006; 9: 73-80.
- Gaonkar AG. Effects of Salt, Temperature, and Surfactants on the Interfacial-Tension Behavior of a Vegetable Oil-Water System. *J Colloid Interf Sci* 1992; 149: 256-60.
- Gharsallaoui A, Roudaut G, Chambin O, Voilley A, Saurel R. Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food Research International* 2007;40:1107–1121. 40

【表 7 - 4】

- Gibbs BF, Kermasha S, Alli I, Mulligan CN. Encapsulation in the food industry: a review. *Int J Food Sci Nutr* 1999;50:213-224.
- Gouin S. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends in Food Sci Technol* 2004;15:330-347.
- Guziewicz N, Best A, Perez-Ramirez B, Kaplan DL. Lyophilized silk fibroin hydrogels for the sustained local delivery of therapeutic monoclonal antibodies. *Biomaterials* 2011; 32: 2642-50. 10
- Hanawa T, Watanabe A, Tsuchiya T, Ikoma R, Hidaka M, Sugihara M. New oral dosage form for elderly patients. II. release behavior of benfotiamine from silk fibroin gel. *Chem Pharm Bull* 1995;43:872-876.
- Hofmann S, Wong Po Foo CT, Rossetti F, Textor M, Vunjak-Novakovic G, Kaplan DL, Merkle HP, Meinel L. Silk fibroin as an organic polymer for controlled drug delivery. *J Control Release* 2006;111: 219-227. 20
- Horan RL, Antle K, Collette AL, Wang Y, Huang J, Moreau JE, Volloch V, Kaplan DL, Altman GH. *In vitro* degradation of silk fibroin. *Biomaterials* 2005;26:3385-3393
- Hu X, Shmelev K, Sun L et al. Regulation of Silk Material Structure by Temperature-Controlled Water Vapor Annealing. *Biomacromolecules* 2011; 12: 1686-96.
- Imsombut T, Srisuwan Y, Srihanam P, Baimark Y. Genipin-cross-linked silk fibroin microspheres prepared by the simple water-in-oil emulsion solvent diffusion method. *Powder Technol* 2010;203:603-608. 30
- Irvin-Hamilton RJ. *The Effect of the Essential Oil of Rosemary and Lemon on Memory Ability in Eighth Graders*. Knoxville, TN: University of Tennessee 2000.
- Ishii A, Furukawa M, Matsushima A, Kodera Y, Yamada A, Kanai H, Inada Y. Alteration of properties of natural pigments by conjugation with fibroin or polyethylene glycol. *Dyes and Pigments* 1995;27:211-217.
- Jackson LS, Lee K. MICROENCAPSULATION AND THE FOOD-INDUSTRY. *Food Sci Technol-Lebensm-Wiss Technol* 1991; 24: 289-97. 40
- Jayakrishnan A, Knepp WA, Goldberg EP. Casein microspheres: preparation and evaluation as a carrier for controlled drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 1994;106:221-228.

【表 7 - 5】

- Jin H-J, Park J, Karageorgiou V, Kim UJ, Valluzzi R, Cebe P, Kaplan DL. Water-insoluble silk films with reduced β -sheet content. *Adv Funct Mater* 2005;15:1241–1247.
- Jose RR, Elia R, Firpo MA et al. Seamless, axially aligned, fiber tubes, meshes, microbundles and gradient biomaterial constructs. *J Mater Sci Mater Med* 2012.
- Jun-xia X, Hai-yan Y, Jian Y. Microencapsulation of sweet orange oil by complex coacervation with soybean protein isolate/gum Arabic. *Food Chemistry* 2011;125:1267–1272. 10
- Kanakdande D, Bhosale R, Singhal RS. Stability of cumin oleoresin microencapsulated in different combination of gum arabic, maltodextrin and modified starch. *Carbohydrate Polymers* 2007;67:536–541.
- Karlberg A-T, Magnusson K, Nilsson U. Air oxidation of d-limonene (the citrus solvent) creates potent allergens. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 332-40.
- Kasaju N, Bora U. Silk Fibroin in Tissue Engineering. *Advanced Healthcare Materials* 2012; 1: 393-412. 20
- Kim D-H, Viventi J, Amsden JJ, Xiao J, Vigeland L, Kim Y-S, Blanco JA, Panilaitis B, Frechette ES, Contreras D, Kaplan DL, Omenetto FG, Huang Y, Hwang K-C., Zakin MR, Litt B, Rogers JA. Dissolvable films of silk fibroin for ultrathin, conformal bio-integrated electronics. *Nat Mater* 2010;9:511-517.
- Kim UJ, Park J, Joo Kim H et al. Three-dimensional aqueous-derived biomaterial scaffolds from silk fibroin. *Biomaterials* 2005; 26: 2775-85.
- Kim UJ, Park J, Li C et al. Structure and properties of silk hydrogels. *Biomacromolecules* 2004; 5: 786-92. 30
- Kluge JA, Rosiello NC, Leisk GG, Kaplan DL, Dorfmann AL. The consolidation behavior of silk hydrogels. *J Mech Behav Biomed Mater* 2010;3:278-89.
- Kuang SS, Oliveira JC, Crean AM. Microencapsulation as a tool for incorporating bioactive ingredients into food. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2010;50:951-968.
- Leal-Egaña A, Scheibel T. Silk-based materials for biomedical applications. *Biotechnol Appl Biochem* 2010;55:155–167. 40
- Legrand DG, Gaines Jr GL. The molecular weight dependence of polymer surface tension. *J Colloid Interf Sci* 1969; 31: 162-7.

【表 7 - 6】

- Li C, Vepari C, Jin H-J et al. Electrospun silk-BMP-2 scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2006; 27: 3115-24.
- Longo ML, Ly HV, Maddox MW, Block D. Partitioning of short-chain alcohols and peptides into oil bilayers: Experiment and computer simulation. *Abstr Pap Am Chem S* 2004; 227: U824-U.
- Lorig TS. Cognitive and non-cognitive effects on odour exposure: Electrophysiological and behavioral evidence. In: Dodd GH, Toller SV, eds. *Fragrance: The Psychology and Biology of Perfume*. Barking Essex: Elsevier Science Publishers 1992. 10
- Ly HV, Longo ML. The influence of short-chain alcohols on interfacial tension, mechanical properties, area/molecule, and permeability of fluid oil bilayers. *Biophys J* 2004; 87: 1013-33.
- Madene A, Jacquot M, Scher J, Desobry S. Flavour encapsulation and controlled release – a review. *Int J Food Sci Technol* 2006;41:1–21. 20
- Matsumoto A, Chen J, Collette AL, Kim U-J, Altman GH, Cebe P, Kaplan DL. Mechanisms of silk fibroin sol-gel transitions. *J Phys Chem B* 2006;110:21630-21638.
- Matura M, Sköld M, Börje A et al. Not only oxidized R-(+)- but also S-(-)-limonene is a common cause of contact allergy in dermatitis patients in Europe. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 274-9.
- Meinel L, Hofmann S, Karageorgiou V, Kirker-Head C, McCool J, Gronowicz G, Zichner L, Langer R, Vunjak-Novakovic, Kaplan DL. The inflammatory responses of silk films *in vitro* and *in vivo*. *Biomaterials* 2005;26:147-155. 30
- Milotic D. The impact of fragrance on consumer choice. *Journal of Consumer Behaviour* 2003; 3: 179-91.
- Numata K, Kaplan DL. Silk-based delivery systems of bioactive molecules. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62:1497-1508.
- Omenetto FG, Kaplan DL. New opportunities for an ancient material. *Science* 2010;329:528-531. 40
- Omi S, Umeki N, Mohri H, Iso M. Microencapsulation of pheromone-analogue and measurement of the sustained release. *Journal of Microencapsulation* 1991; 8: 465-78.

【表 7 - 7】

- Ouali L, Léon G, Normand V, Johnsen H, Dyrli A, Schmid R, Benczedi D. Mechanism of Romascone[®] release from hydrolyzed vinyl acetate nanoparticles: thermogravimetric method. *Polym Adv Technol* 2006;17:45–52.
- Panilaitis B, Altman G, Chen J, Jin HJ, Karageorgiou V, Kaplan, DL. Macrophage responses to silk. *Biomaterials* 2003;24:3079–3085.
- Park S-H, Gil ES, Cho H et al. Intervertebral Disk Tissue Engineering Using Biphasic Silk Composite Scaffolds. *Tissue Engineering Part A* 2012; 18: 447-58. 10
- Passerini N, Perissutti B, Albertini B et al. Controlled release of verapamil hydrochloride from waxy microparticles prepared by spray congealing. *Journal of Controlled Release* 2003; 88: 263-75.
- Pichot R, Spyropoulos F, Norton IT. O/W emulsions stabilised by both low molecular weight surfactants and colloidal particles: The effect of surfactant type and concentration. *J Colloid Interf Sci* 2010; 352: 128-35. 20
- Pritchard EM, Dennis PB, Omenetto F, Naik RR, Kaplan DL. Physical and chemical aspects of stabilization of compounds in silk. *Biopolymers* 2012. 97: 479–498.
- Pritchard EM, Kaplan DL. Silk fibroin biomaterials for controlled release drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2011; 8: 797-811.
- Qian J, Liu Y, Liu H, Yu T, Deng J. An amperometric new methylene blue N-mediating sensor for hydrogen peroxide based on regenerated silk fibroin as an immobilization matrix for peroxidase. *Anal Biochem* 1996;236:208-214. 30
- Ren P-W, Ju X-J, Xie R, Chu L-Y. Monodisperse alginate microcapsules with oil core generated from a microfluidic device. *Journal of Colloid and Interface Science* 2010;343:392–395.
- Rockwood DN, Preda RC, Yucel T et al. Materials fabrication from Bombyx mori silk fibroin. *Nat Protoc* 2011; 6: 1612-31.
- Rudin J, Wasan DT. Mechanisms for Lowering of Interfacial-Tension in Alkali Acidic Oil Systems - Effect of Added Surfactant. *Ind Eng Chem Res* 1992; 31: 1899-906. 40
- Sansukcharearnpon A, Wanichwecharungruang S, Leepipatpaiboon N et al. High loading fragrance encapsulation based on a polymer-blend: Preparation and release behavior. *International Journal of Pharmaceutics* 2010; 391: 267-73.

【表 7 - 8】

- Sofia S, McCarthy MB, Gronowicz G, Kaplan DL. Functionalized silk-based biomaterials for bone formation. *J Biomed Mater Res* 2001;54:139-148.
- Sohail A, Turner MS, Coombes A, Bostrom T, Bhandari B. Survivability of probiotics encapsulated in alginate gel microbeads using a novel impinging aerosols method. *Int J Food Microbiol* 2011;145:162–168.
- Sriamornsak P, Sungthongjeen S. Modification of theophylline release with alginate gel formed in hard capsules. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8: E51. 10
- Tan W-H, Takeuchi S. Monodisperse alginate hydrogel microbeads for cell encapsulation. *Adv Mater* 2007;19:2696–2701.
- Terjung N, Loffler M, Gibis M et al. Influence of droplet size on the efficacy of oil-in-water emulsions loaded with phenolic antimicrobials. *Food & Function* 2012; 3: 290-301.
- Toller SV, Dodd GH. Introduction. In: Dodd GH, Toller SV, eds. *Fragrance: The Psychology and Biology of Perfume*. Barking Essex: Elsevier Science Publishers 1992. 20
- Wang K, Lu YC, Xu JH, Luo GS. Determination of Dynamic Interfacial Tension and Its Effect on Droplet Formation in the T-Shaped Microdispersion Process. *Langmuir* 2009; 25: 2153-8.
- Wang X, Kluge JA, Leisk GG, Kaplan DL. Sonication-induced gelation of silk fibroin for cell encapsulation. *Biomaterials* 2008b;29:1054–1064.
- Wang X, Sun L, Maffini MV et al. A complex 3D human tissue culture system based on mammary stromal cells and silk scaffolds for modeling breast morphogenesis and function. *Biomaterials* 2010; 31: 3920-9. 30
- Wang X, Yucel T, Lu Q et al. Silk nanospheres and microspheres from silk/pva blend films for drug delivery. *Biomaterials* 2010; 31: 1025-35.
- Wang Y, Kim H-J, Vunjak-Novakovic G, Kaplan DL. Stem cell-based tissue engineering with silk biomaterials. *Biomaterials* 2006;27:6064-6082.
- Wang Y, Rudym DD, Walsh A, Abrahamsen L, Kim HJ, Kim HS. *In vivo* degradation of three-dimensional silk fibroin scaffolds. *Biomaterials* 2008a;29: 3415-3428. 40
- Weinbreck F, Minor M, de Kruif CG. Microencapsulation of oils using whey protein/gum arabic coacervates. *Journal of Microencapsulation* 2004; 21: 667-79.

【表 7 - 9】

Wenk E, Merkle HP, Meinel L. Silk fibroin as a vehicle for drug delivery applications. *J Control Release* 2011;150:128-141.

Wenk E, Wandrey AJ, Merkle HP, Meinel L. Silk fibroin spheres as a platform for controlled drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2008; 132: 26-34.

Whateley TL. *Microencapsulation of Drugs*: Harwood Academic Publishers 1992.

Wray LS, Hu X, Gallego J et al. Effect of processing on silk-based biomaterials: reproducibility and biocompatibility. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011; 99: 89-101.

10

Zhang WJ, Wang XL, Wang SY et al. The use of injectable sonication-induced silk hydrogel for VEGF(165) and BMP-2 delivery for elevation of the maxillary sinus floor. *Biomaterials* 2011; 32: 9415-24.

Zhang X, Reagan MR, Kaplan DL. Electrospun silk biomaterial scaffolds for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev* 2009;61:988-1006.

20

【 0 3 8 2 】

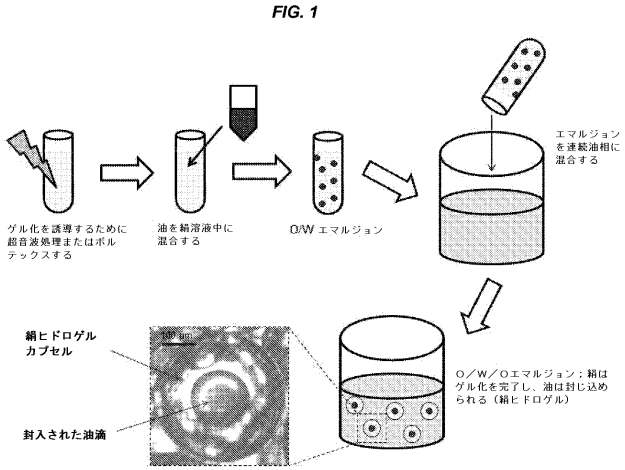
本明細書および実施例において特定されたすべての特許および他の刊行物は、すべての目的のために、明示的に本明細書に参照により組み込まれる。本出願の出願期日以前のこれらの刊行物は、これらの開示のためだけに提供されている。これに関連するいかなるものも、以前の発明に基づいて、または他のいずれかの理由によって、本発明者らがこのような開示に先行する権利を有さないという承認として解釈されるべきではない。これらの文献の内容に関する期日または提示に関するすべての記載は出願人に利用可能な情報に基づき、これらの文献の期日または内容の正確さについてのいかなる承認を構成するものではない。

30

【 0 3 8 3 】

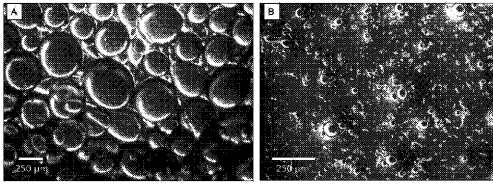
好ましい実施形態が本明細書で詳細に描写され、記載されてきたが、本発明の趣旨から逸脱することなく、様々な修正、追加、置換などを行うことができ、したがってこれらは以下に続く特許請求の範囲で定義された本発明の範囲内にあるとみなされることが当業者には明らかである。さらに、すでに示されていない範囲まで、本明細書に記載および例示されている様々な実施形態のいずれか1つをさらに修正して、本明細書で開示されている他の実施形態のいずれかに示されている特徴を取り込むことができることを当業者であれば理解されたい。

【 図 1 】

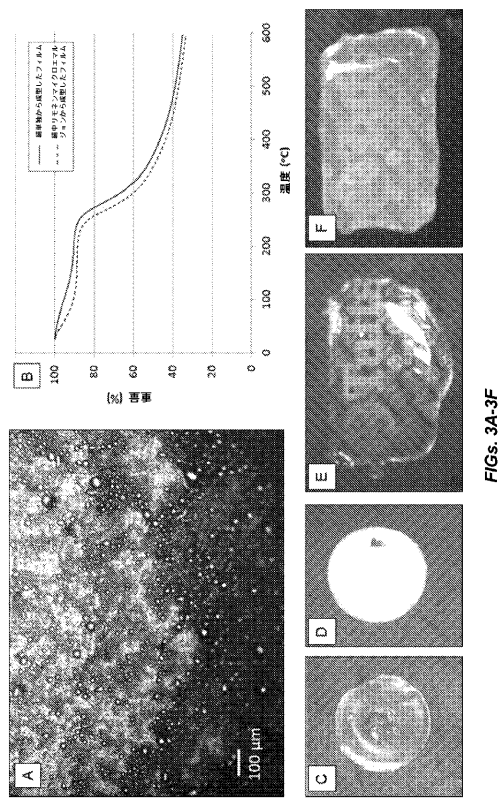


【 図 2 A - 2 B 】

FIGs. 2A-2B

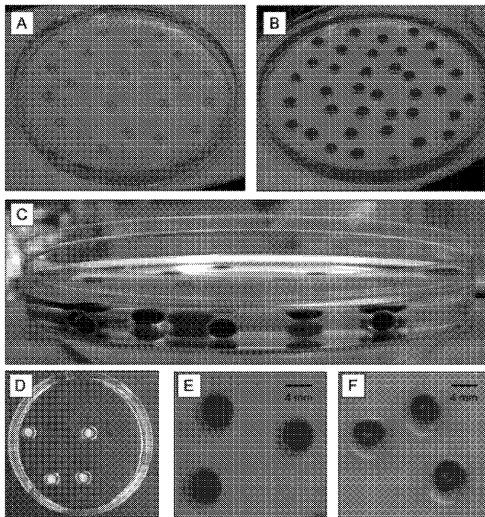


【 図 3 】



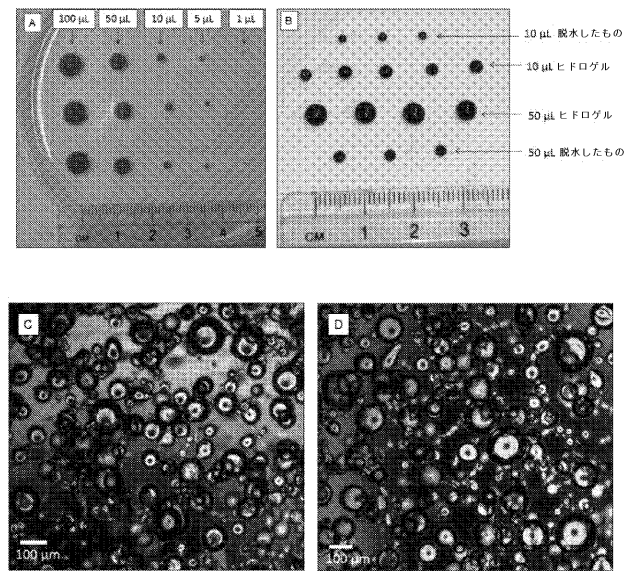
【 図 4 A - 4 F 】

FIGs. 4A-4F



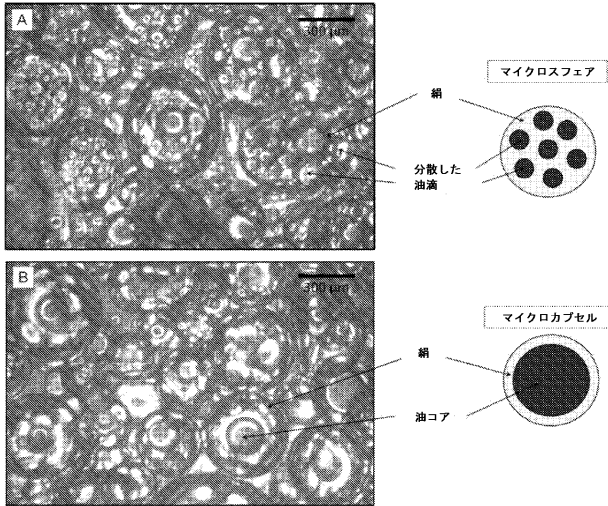
【 図 5 】

FIGs. 5A-5D



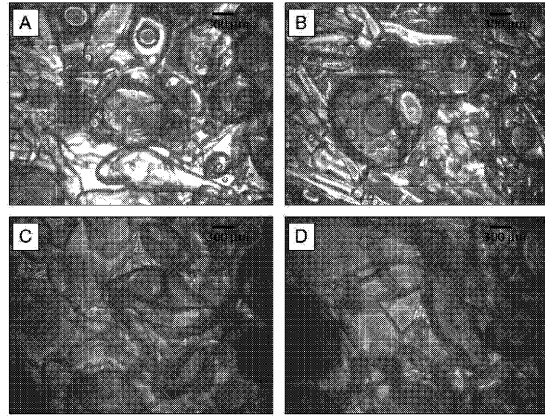
【 図 6 】

FIGs. 6A-6B



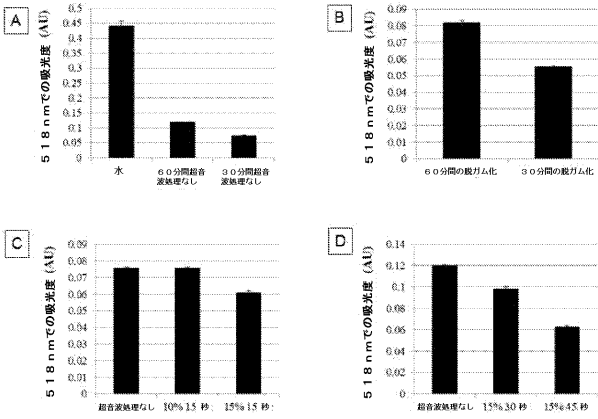
【 図 7 A - 7 D 】

FIGs. 7A-7D



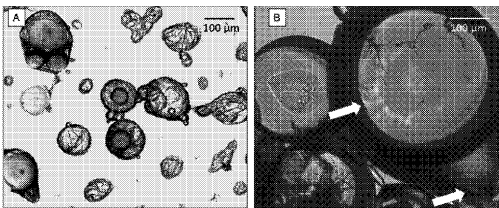
【 図 8 】

FIGs. 8A-8D



【 図 9 A - 9 B 】

FIGs. 9A-9B



【 図 10 】

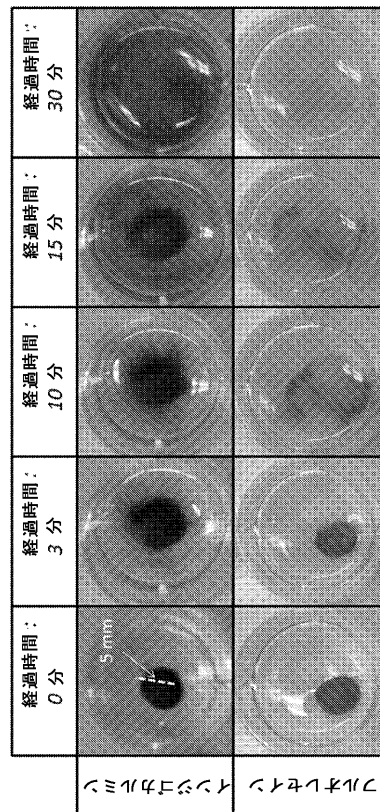
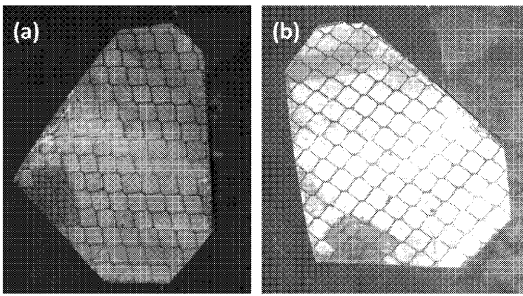


FIG. 10

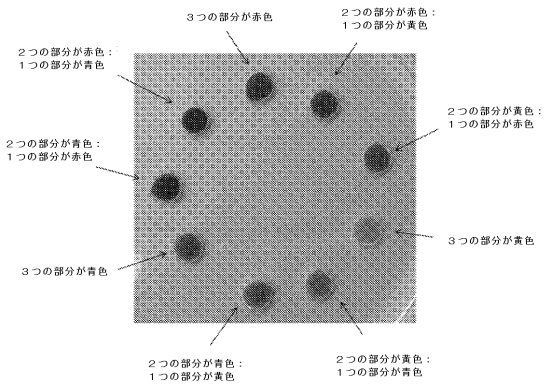
【 図 1 1 A - 1 1 B 】

FIGs. 11A-11B



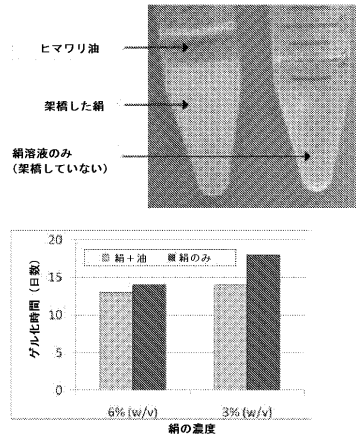
【 図 1 2 】

FIG. 12



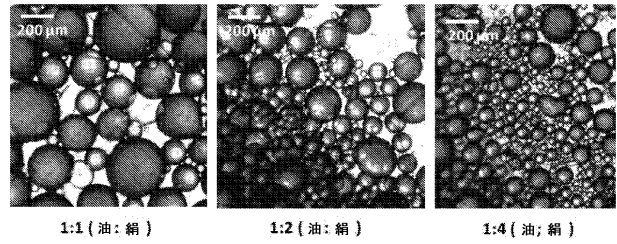
【 図 1 3 】

FIG. 13



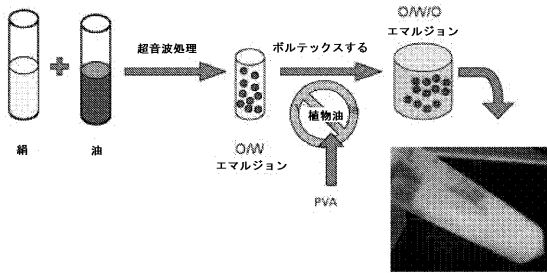
【 図 1 4 】

FIG. 14



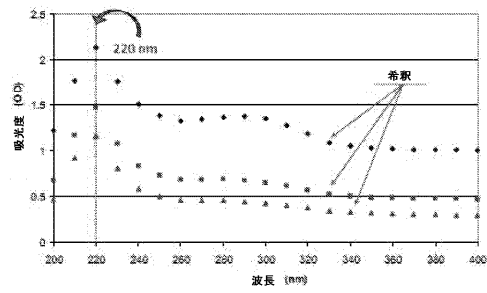
【 図 1 5 】

FIG. 15



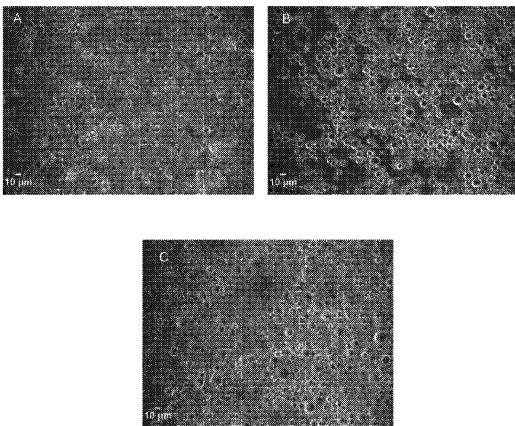
【 図 1 7 】

FIG. 17



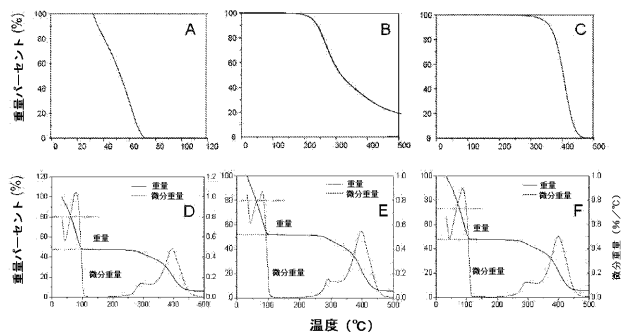
【 図 1 6 A - 1 6 C 】

FIGs. 16A-16C

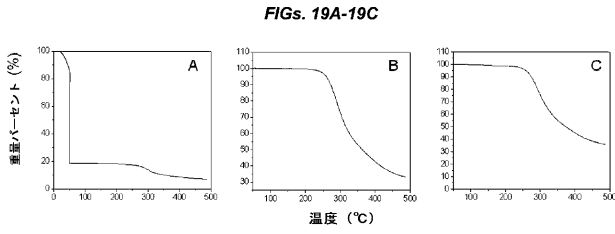


【 図 1 8 】

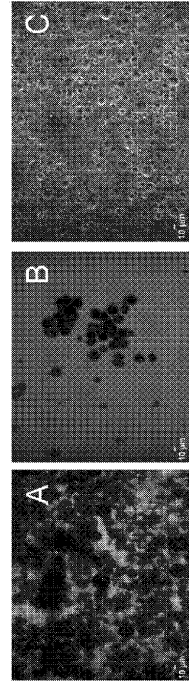
FIGs. 18A-18F



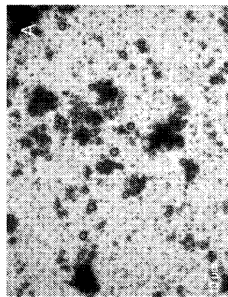
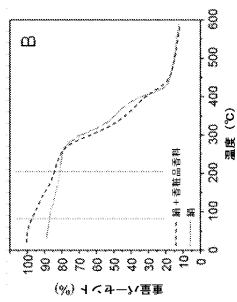
【 図 19 】



【 図 20 A - 20 C 】

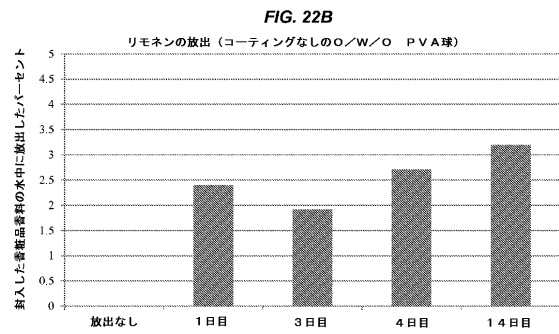
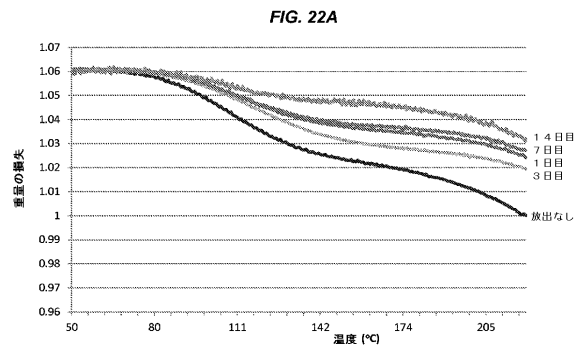


【 図 21 】



FIGs. 21A-21B

【 図 22 】



【 図 2 3 】

FIG. 23A

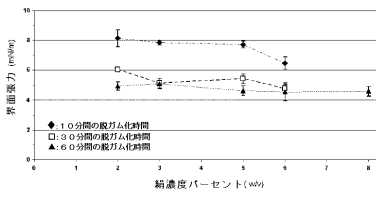
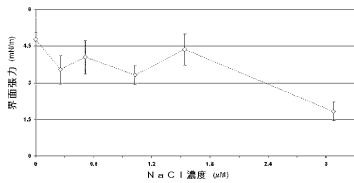
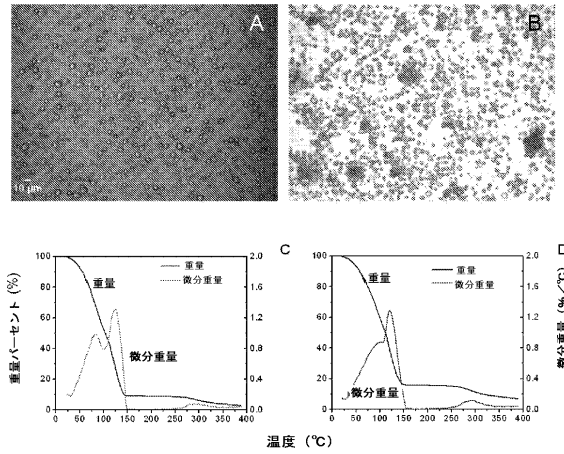


FIG. 23B

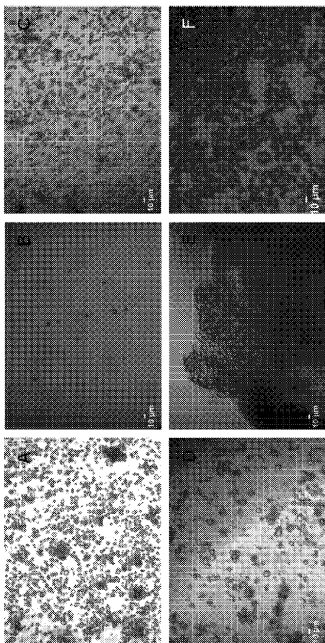


【 図 2 4 】

FIGs. 24A-24D



【 図 2 5 A - 2 5 F 】



FIGs. 25A-25F

【 図 2 6 】

FIGs. 26A-26D

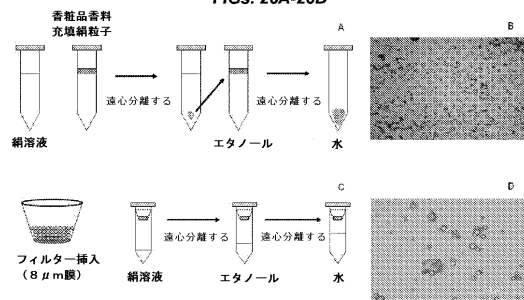
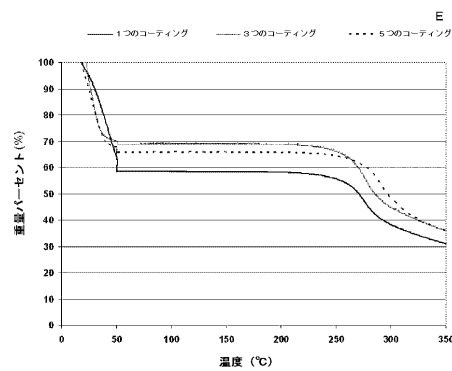


FIG. 26E



【 図 27 】

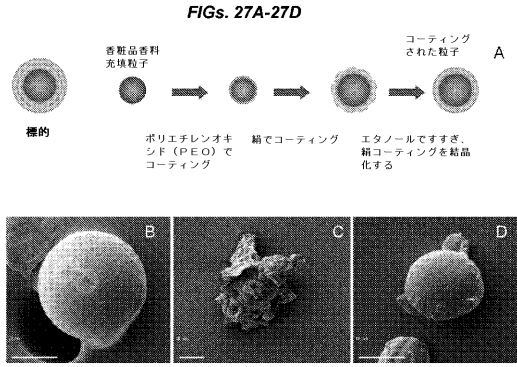
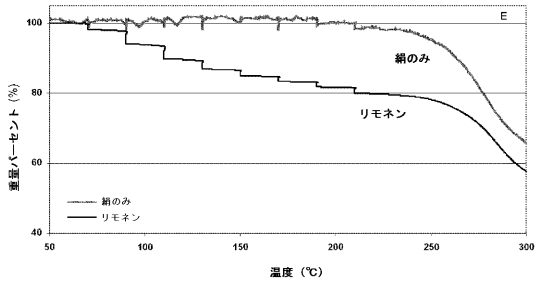
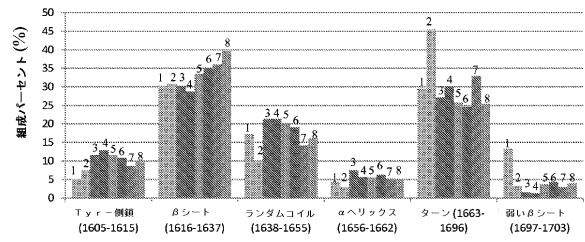


FIG. 27E



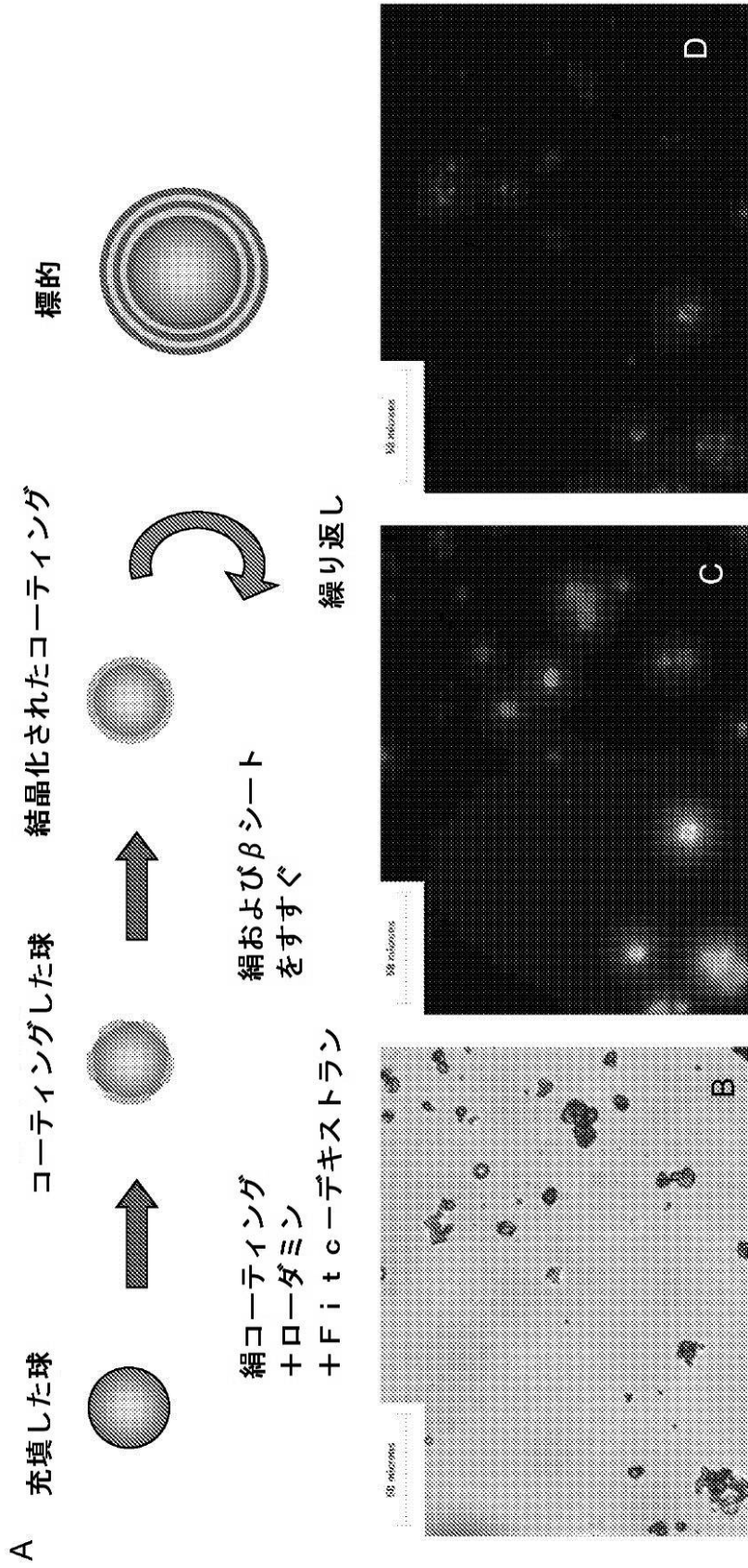
【 図 29 】

FIG. 29





- 1: 純粋なマイクロスフェア
- 2: 球+香粉品香料のみ
- 3: 処理なしのコーティング
- 4: 1.5時間水アニリングで処理したコーティング
- 5: 6時間水アニリングで処理したコーティング
- 6: 12時間水アニリングで処理したコーティング
- 7: エタノールで処理したコーティング
- 8: 2重コーティング

【 図 2 8 】



FIGs. 28A-28D

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2013/050518
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 8/64(2006.01)i, A61K 8/02(2006.01)i, A61K 9/06(2006.01)i, A61K 9/08(2006.01)i, A61Q 13/00(2006.01)j		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 8/64; C07K 14/00; A61K 38/16; A61K 7/46; A61K 8/02; A61K 9/06; A61K 9/08; A61Q 13/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: silk, fragrance, flavor, oil, encapsulation		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BINGCAN, CHEN et al., `Improvement of physicochemical stabilities of emulsions containing oil droplets coated by non-globular protein-beet pectin complex membranes`, Food Research International, 2011, Vol. 44, Issue 5, pp. 1468-1475. See abstract; pp. 1469-1471; and Fig. 1.	1, 42-44, 47-49
Y A		2-4, 30-31, 64-67 32-33, 97-99 , 125-127, 156-159 , 167-170, 173-175 , 182-186
Y	DHAWAN, S. et al., `Applications of poly (ethylene oxide) in drug delivery systems`, Pharmaceutical Technology, Vol. 29, 2005, pp. 82-96. See pp. 82-92.	2-4, 30-31, 64-67
A	US 2010-0056438 A1 (SCHEIBEL, THOMAS et al.) 04 March 2010 See abstract; paras. 0013 and 0060-0065; and claims 1-6.	1-4, 30-33, 42-44 , 47-49, 64-67, 97-99 , 125-127, 156-159 , 167-170, 173-175 , 182-186
<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 application or patent 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 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 14 October 2013 (14.10.2013)		Date of mailing of the international search report 15 October 2013 (15.10.2013)
Name and mailing address of the ISA/KR  Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon Metropolitan City, 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-472-7140		Authorized officer HEO Joo Hyung  Telephone No. +82-42-481-8150

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2013/050518

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.	<input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: (See extra sheet) 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: (See extra sheet)
3.	<input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: (See extra sheet) 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:	
1.	<input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	<input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	<input type="checkbox"/> 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.	<input type="checkbox"/> 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.:
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> 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. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2013/050518

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAO, JIA-JIA et al., 'Modulation and stabilization of silk fibroin-coated oil-in-water emulsions', Food Technology and Biotechnology, 2009, Vol. 47, No. 4, pp. 413-420. See summary; and pp. 414, 416 and 419.	1,42-44,47-49
A	US 2004-0072719 A1 (BENNETT, SYDNEY WILLIAM et al.) 15 April 2004 See abstract; para. 0033; and claims 1-14.	1-4,30-33,42-44 ,47-49,64-67,97-99 ,125-127,156-159 ,167-170,173-175 ,182-186

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2013/050518

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
US 2010-0056438 A1	04/03/2010	AT 374018 T	15/10/2007		
		CA 2617530 A1	08/02/2007		
		CN 101309676 A	19/11/2008		
		CN 101309676 B	29/02/2012		
		DE 602005002654 D1	08/11/2007		
		DE 602005002654 T2	19/06/2008		
		DK 1757276 T3	04/02/2008		
		EP 1757276 A1	28/02/2007		
		EP 1757276 B1	26/09/2007		
		ES 2294606 T3	01/04/2008		
		JP 2009-502492 A	29/01/2009		
		JP 5129746 B2	30/01/2013		
		PT 1757276 E	02/01/2008		
		US 2013-0136779 A1	30/05/2013		
		US 8372436 B2	12/02/2013		
		WO 2007-014755 A1	08/02/2007		
		US 2004-0072719 A1	15/04/2004	CN 1497008 A	19/05/2004
				EP 1407753 A1	14/04/2004
				EP 1407753 B1	07/03/2007
US 2004-0072720 A1	15/04/2004				
US 2004-0138093 A1	15/07/2004				
US 2007-0004610 A1	04/01/2007				
US 2009-0042759 A1	12/02/2009				
US 7122512 B2	17/10/2006				
US 7125835 B2	24/10/2006				
US 7196049 B2	27/03/2007				
US 7491685 B2	17/02/2009				
US 7632789 B2	15/12/2009				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2013/050518

2: Claims Nos.: 15, 23, 25, 35, 37, 46, 51, 53, 55, 58, 61, 63, 70-71, 75, 80-81, 83, 87, 92, 102, 104, 107-108, 110, 113, 117, 134, 143, 145, 147, 151-152, 154, 163, 179

because they relate to parts of the national application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international-type search can be carried out, specifically:

- Claims 15, 23, 25, 35, 37, 46, 51, 53, 55, 58, 61, 63, 70-71, 75, 80-81, 83, 87, 92, 102, 104, 107-108, 110, 113, 117, 134, 143, 145, 147, 151-152, 154, 163 and 179 are unclear since they are referring to the multiple dependent claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).

3: Claims Nos.: 5-14, 16-22, 24, 26-29, 34, 36, 38-41, 45, 50, 52, 54, 56-57, 59-60, 62, 68-69, 72-74, 76-79, 82, 84-86, 88-91, 93-96, 100-101, 103, 105-106, 109, 111-112, 114-116, 118-124, 128-133, 135-142, 144, 146, 148-150, 153, 155, 160-162, 164-166, 171-172, 176-178, 180-181, 187

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 K 47/42 (2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	
A 6 1 K 9/70 (2006.01)	A 6 1 K 9/70	
A 6 1 K 9/14 (2006.01)	A 6 1 K 9/14	
A 6 1 K 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10 (2006.01)	A 6 1 K 9/10	
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	
A 6 1 K 9/12 (2006.01)	A 6 1 K 9/12	
A 6 1 Q 1/06 (2006.01)	A 6 1 Q 1/06	
A 6 1 Q 1/04 (2006.01)	A 6 1 Q 1/04	
A 6 1 Q 11/00 (2006.01)	A 6 1 Q 11/00	
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	
A 6 1 Q 5/00 (2006.01)	A 6 1 Q 5/00	
A 6 1 Q 19/10 (2006.01)	A 6 1 Q 19/10	
A 6 1 K 9/19 (2006.01)	A 6 1 K 9/19	
A 2 3 L 1/22 (2006.01)	A 2 3 L 1/22	C
D 0 6 M 15/15 (2006.01)	D 0 6 M 15/15	
D 0 6 M 15/53 (2006.01)	D 0 6 M 15/53	
D 0 6 M 13/00 (2006.01)	D 0 6 M 13/00	
D 0 6 M 13/148 (2006.01)	D 0 6 M 13/148	
D 0 6 M 15/333 (2006.01)	D 0 6 M 15/333	

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP (AL, 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, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, 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, H R, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 カブラン, デイビッド エル.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01742, コンコード, ポンド ストリート 46

(72) 発明者 オメネット, フィオレンゾ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02421, レキシントン, コンコード アベニュー 503

(72) 発明者 プリチャード, エレナー エム.

アメリカ合衆国 ルイジアナ 70124, ニューオーリンズ, キルディア ストリート 15

(72) 発明者 ノーマンド, バレリー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08520, イースト ウィンザー

(72) 発明者 ブディジョノ, ステファニー

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08536, プレインズボロ

(72) 発明者 オウアリ, ラハウシン

フランス国 7 4 1 0 0 ベトラ モントゥー, ルート モントゥー 4 0

F ターム(参考) 4B047 LB02 LB09 LG05 LG06 LG36 LG50 LP14 LP20
4C076 AA06 AA09 AA11 AA16 AA17 AA24 AA29 AA36 AA53 AA71
EE41A GG06
4C083 AB331 AC071 AC121 AC211 AC441 AD071 AD411 AD412 AD571 BB01
BB11 BB22 BB25 CC02 CC13 CC23 CC31 CC41 DD08 DD11
DD12 DD15 DD17 DD21 DD22 DD23 DD27 DD31 DD39 DD41
KK02
4L033 AB01 AB04 AC15 BA00 BA12 CA08 CA29 CA48