

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

膠囊

CAPSULES

本發明係關於有益試劑(特別是香味劑)之囊封。

相關技藝中已知核-殼膠囊。其一般係由環繞含有益試劑(諸如香味劑)之核形成之聚合物殼，及實際上應囊封之任何其他組分所組成。

核-殼膠囊通常係藉由形成分散於水性連續相中之核形成材料之液滴來形成。將應起反應環繞核液滴形成聚合物殼之單體包含於該等液滴及/或連續相中。其等可經製成爲起反應而環繞該等液滴形成聚合塗層，該等聚合塗層於後來藉由交聯反應固結(硬化)。依此方式可形成包含由胺基塑膠(aminoplast)及樹脂(特別是熱固性樹脂、聚脲、聚胺基甲酸酯、聚醯胺、明膠、聚丙烯酸及類似物)形成之殼之核-殼膠囊。

核-殼膠囊的功能極多。聚合物殼可具有障壁功能，保護核內容物不受膠囊外部環境影響，但其亦可充作以所需釋放速率調節香味劑釋放之手段。殼之性質及組成會影響諸如硬度、脆度及孔隙度及類似之膠囊特性，會影響有益試劑自其釋放之方式。透過原位聚合反應來形成殼的缺點爲形成之膠囊會包含顯著含量之未反應單體。舉例來說，在個人護理應用中，例如會尤其不想要單體之殘餘物與皮膚接觸。基於此原因通常會在高轉化聚合之後進行許多針對於膠囊之後處理以移除該等殘餘物，在界面聚合期間此作法係極難實現的。後處理技術可採用與另一分子後反應或後固化、揮發、蒸汽汽提、分子捕集

或利用適宜溶劑或離子交換樹脂萃取之形式。可惜，在膠囊包含揮發性有益試劑(諸如香味劑)之情況下，該等技術係不太適宜的。

仍有需要提供核-殼膠囊，其中殼係基於聚合物基礎，該等膠囊包含極低含量之單體殘餘物。

申請人已發現可環繞包含有益試劑(例如香味劑)之油滴形成基於多羧酸基礎之預形成聚合材料之殼。因該聚合材料係經預成形鋪放的，故可形成包含使用習知原位聚合技術迄今尚無法達成之極低含量的單體材料之膠囊。

本發明於第一態樣中提供包括含香味劑核及環繞該核形成之殼之核-殼膠囊，其中該殼係由具有1000至10 000 000道耳頓、更特定言之50 000至2 000 000道耳頓分子量之多羧酸形成。

本發明膠囊與習知聚丙烯酸膠囊的不同之處在於其殼係由預形成聚合材料形成，而非單體在原位起反應以形成殼之習知方法。於後項情況中，殼包含無明確或可測分子量之聚合物質量。

本發明存在若干優點。藉由利用預形成聚合物來形成殼，吾人可透過選擇組分聚合物之所需分子量對殼的機械性能發揮高度控制。另外，使用預形成聚合材料可實質上避免於膠囊中發現殘餘單體污染物之難題。

相應地，於另一態樣中提供包括含香味劑核及環繞該核形成之殼之核-殼膠囊，其中該殼係由多羧酸形成及其中任何羧酸單體係以100 ppm或更小、更特定言之10 ppm或更小、又更特定言之1 ppm或更小的量存在。

可藉由相關技藝中已知的技術，例如，藉由GC分析，來測量殘餘羧酸。通常，GC管柱可裝納聚二甲基矽氧烷及載氣可為氮氣。可利用適宜溶劑(諸如甲醇或類似物)萃取單體殘餘物。

作為殼形成材料使用之多羧酸可選自由以下組成之群：聚甲基

丙烯酸、聚丙烯酸、苯乙烯-馬來酸共聚物、聚(衣康酸)、聚(衣康酸單甲酯)、聚(甲基丙烯酸甲酯-共聚-甲基丙烯酸)、聚(丙烯酸-共聚-馬來酸)、聚(丙烯酸-共聚-甲基丙烯酸)、聚(甲基乙烯醚-交替-馬來酸)、聚(丙烯酸-共聚-甲基丙烯酸)、聚(丙烯酸-共聚-馬來酸)、聚(2-丙基丙烯酸)、聚(2-乙基丙烯酸)、聚(苯乙烯-交替-馬來酸)、聚(乙烯-共聚-丙烯酸)、聚(丙烯醯胺-共聚-丙烯酸)、聚(乙烯-共聚-甲基丙烯酸)、聚(異丁烯-共聚-馬來酸)、或聚(苯乙烯-共聚-馬來酸)；或在形成膠囊的條件下轉化成酸之酸酐聚合物，諸如乙烯-馬來酸酐共聚物、聚(乙烯-交替-馬來酸酐)、聚(馬來酸酐-交替-1-十八烯)、聚(異丁烯-交替-馬來酸酐)、聚(苯乙烯-共聚-馬來酸酐)、聚(甲基乙烯醚-交替-馬來酸酐)、聚(苯乙烯-交替-馬來酸酐)、聚[(異丁烯-交替-馬來醯亞胺)-共聚-(異丁烯-交替-馬來酸酐)]、或Isobam型聚酸酐(由Kuraray供應)。

於本發明之一實施例中，殼包含不同於上文所揭示多羧酸之一或多種其他聚合材料。

於本發明之一實施例中，殼係由多層多羧酸、更特定言之至少2層、又更特定言之5至10層或更多層所組成。

於本發明之一實施例中，殼係由多層多羧酸聚合材料所組成，及其中各層多羧酸間插入一層該額外聚合材料。

於一較具體實施例中，形成該(等)插入層之額外聚合材料係基於其可透過與其形成物理或化學鍵與相鄰多羧酸層相互作用之特性來選擇。

又更特定言之，形成該(等)插入層之聚合材料可透過形成氫鍵與相鄰多羧酸層相互作用。

以上提及之該一或多層額外聚合材料可選自聚(乙烯吡咯啉酮)、聚(乙烯醇)、包含內醯胺基之聚合物(例如PVP或聚(N-乙基己內醯

胺))、包含醚基之聚合物(包含於主鏈中(聚環氧乙烷、聚丙二醇)或呈側基形式(聚(乙烯基甲醚))、丙烯酸系聚合物(諸如聚丙烯醯胺、聚(N-異丙基丙烯醯胺)及聚(N,N-二甲基丙烯醯胺))、聚合醇(諸如PVA、聚(丙烯酸2-羥基乙酯)及聚(2-羥乙基乙烯醚))、其他合成聚合物(諸如聚(2-乙基-2-噁唑啉)及聚(N-乙醯基亞胺基乙烯))及水溶性非離子多醣(諸如甲基纖維素、羥乙基纖維素、羥丙基纖維素及羥丙基甲基纖維素)。

典型之組合包括聚(甲基丙烯酸)/聚(乙烯吡咯啉酮)、聚(乙酸乙烯酯)/乙烯-馬來酸酐共聚物及聚(乙烯醇)/乙烯-馬來酸酐共聚物。

藉由選擇所需數量的層，可密切控制膠囊殼之厚度。於本發明之一具體實施例中，殼之厚度為5至150 nm。藉由選擇殼厚度以及形成殼之預形成聚合材料之性質，可定製膠囊殼有關孔隙度、堅固性(耐受嚴格之製造、混練、輸送及貯藏)以及易碎性(在使用時使膠囊於所需的時間破碎以釋放其香味劑)方面之特性。

核-殼膠囊對高pH條件稍微敏感。實際上，於6.5或更高的pH水平下，殼將開始解離回形成其之聚合材料。

因此，本發明於其另一態樣中提供一種藉由將其儲存於pH小於約5、更特定言之pH約2至4之適宜介質中來穩定該等核-殼顆粒之方法。

於本發明之另一態樣中提供一種包含本文所述核-殼膠囊之水性漿液，其中該漿液具有小於約5、更特定言之2至4之pH。

該漿液可包含5至50重量%、更特定言之10至40重量%、又更特定言之20至30重量%之核-殼膠囊。該漿液可視需要包含具穩定作用之聚合物。常在含膠囊漿液中使用具穩定作用之聚合物，及熟習此項技藝者當瞭解可使用之具穩定作用之聚合物的常見類型。一特定之具穩定作用之聚合物為Keltrol。該具穩定作用之聚合物可以約0.05至5

重量%、更特定言之0.1至0.3重量%的量使用。漿液之其餘質量通常由水構成。

在本發明核-殼膠囊之pH敏感性方面，較佳係將其用於周圍介質之pH為2至7之應用中之情況。本發明之核殼膠囊尤其適用於洗衣應用，包括柔軟劑；個人護理及頭髮保養應用，包括洗髮精、調理劑、促進梳理之霜劑、可停留型調理劑、造型乳霜、肥皂、體霜；除臭劑及止汗劑；家庭應用，微細香味劑；及口腔護理。

本發明於其另一態樣中提供一種囊封有益試劑(特別是香味劑)之方法，該方法包括以下步驟：

(a)將包含該有益試劑之油滴分散於包含具有小於6之pH之水性介質之外相中，以形成分散相；

(b)環繞該分散相液滴沉積包含多羧酸及不同於該多羧酸之至少一種額外聚合材料之殼

其中該多羧酸具有1000至10 000 000道耳頓之分子量。

於一具體實施例中，提供一種囊封有益試劑(特別是香味劑)之方法，該方法包括以下步驟：

(a)將包含該有益試劑之油滴分散於包含具有小於6之pH之水性介質之外相中，以形成分散相；

(b)環繞該分散相液滴沉積沉積包含多羧酸之層，

其中該多羧酸具有1000至10 000 000道耳頓之分子量。

於一較具體實施例中提供一種囊封有益試劑(特別是香味劑)之方法，該方法包括以下步驟：

(a)將包含該有益試劑之油滴分散於包含具有小於6之pH之水性介質之外相中，以形成分散相；

(b)環繞該分散相液滴沉積包含多羧酸之層及包含不同於該多羧酸之額外聚合材料之交錯層

其中該多羧酸具有1000至10 000 000道耳頓之分子量。

相關技藝中已知藉由環繞該核連續沉積聚合物之層之環繞核形成殼之技術。然而，此技術過去曾涉及交錯施覆兩種聚電解質至犧牲性模版核(通常係二氧化矽)以堆積一系列藉由靜電吸引固持在一起之層。當在獲得所需數量的層時，接著將該核溶解可提供中空膠囊，該中空膠囊可接著負載所需的有益試劑。該技術提供前所未有的控制釋放性能之可能性，及已受到醫藥工業的極大關注(參見(例如)Kozlovskaya等人，*Chem. Mater.* 2006年，18，328-336)。

根據本發明，已發現可無需任何類型模版或犧牲性核地環繞包含有益試劑之液滴製得核-殼膠囊。環繞液滴形成膠囊殼相對環繞固體核形成殼而言更具挑戰性，此乃因前者為更易移動之相及在形成殼之過程中組分會分佈在液滴與外相之間。依此方式來囊封香味劑尤具挑戰性，此乃因其總體特性係取決於由其組分具有不同物理性質及以不同比率及不同程度分配之複雜、多組分混合物組成之其等。

根據本發明形成之核-殼膠囊除了有用的有益試劑外還適用於囊封香味劑成分。該等膠囊可經形成使得核材料損耗最小及維持由香料製成之香味劑核之愉悅性特徵(hedonic character)。

在藉由使聚合材料之層鋪放於分散相液滴上來形成核-殼膠囊中，一旦環繞該等液滴施覆最初兩層時，後續各層不需選自與最初兩層相同的材料。僅要求後續各層可與和其相鄰的層進行物理或化學相互作用。此容許在可製得膠囊以獲致特定所需結果之方式中存在相當多樣性。

可透過在容許聚合材料沉積於液滴上之條件下引入欲沉積之聚合材料至環繞該等液滴之外相中來將聚合材料施覆至分散相液滴。例如，聚合材料可以在外相中約0.2至10% w/w、更特定言之1至5重量%的量及在約2至6之pH下引入外相中。引入之聚合材料的量將隨其分

子量而定(分子量越高，則將用於外相中的量通常越低)。

可依序鋪放不同聚合材料層，若在完成一層聚合材料之沉積後，利用水將過量的該聚合材料從外相中洗出及將新(後續的)聚合材料引入該外相中。重複此製程直到已沉積所需數量的層。該製程的優點在於不需使用特定比例之聚合物，故不需遵守精確的組成限制。可如此地利用包括噴塗或微流之技術來形成該等核-殼膠囊。

一旦形成殼，即可視需要將其交聯。此可藉由任何簡便方式達成。例如，具有胺基或羥基之聚合物可藉由添加諸如聚醛、多官能異氰酸酯或環氧化物或任何其他適宜交聯劑之材料交聯。

期望可使用如此形成之殼作為可環繞其進行化學反應來形成胺基塑膠、聚脲、聚胺基甲酸酯、聚丙烯酸、無機微膠囊或複合膠囊的模板劑。

參照以下非限制性實例來進一步論述本發明。

實例1：

製造含香味劑膠囊

將5 mL 1%(重量)聚(甲基丙烯酸)[PMAA](分子量為100'000 g/mol)水溶液調整至pH為3。取5 mL專用香味劑添加至該溶液。維持這兩種溶液接觸24小時，且接著使用Ultra-turrax™混合器於24000 rpm下乳化2分鐘。將該乳液添加至分液漏斗及利用pH 3(10^{-3} M HCl)之水洗滌可提供10%香味劑溶液。

該溶液經過溫和混合且接著讓其沉降24小時。

移除下層水相及利用pH=3之水洗滌四次以萃取過量的聚合物。在輕輕攪拌之下將該經洗滌之相添加至1(重量)%之40,000 g/mol分子量之PVP(聚(乙烯吡咯啉酮))水溶液(pH 3)。讓該相沉降24 h及其接著利用如在前步驟中所述的pH 3之水洗滌。重複該等沉降、下層之移除及洗滌步驟。

利用PMAA溶液重複前一步驟，且接著再次利用PVP溶液重複該前一步驟。持續這種交替直至沉積到5層。

最終的含香味劑膠囊具有31 μm 之平均直徑及約14 nm之壁厚度。

實例2：

製造含香味劑膠囊

用於本實例中之聚合物為50,000 g/mol分子量之聚(丙烯酸)[PAA]及40,000 g/mol分子量之聚(乙烯吡咯啉酮)。

將5 mL 1%(重量)PAA水溶液調整至pH為3。取5 mL專用香味劑添加至該溶液。維持這兩種溶液接觸24小時，且接著使用Ultra-turrax™混合器於24000 rpm下乳化2分鐘。將該乳液添加至分液漏斗及利用pH 3(10^{-3} M HCl)之水洗滌可提供10%香味劑溶液。該溶液經過溫和混合且接著讓其沉降24小時。

移除下層水相及利用pH=3之水洗滌四次以萃取過量的聚合物。在輕輕攪拌之下將該經洗滌之相添加至1(重量)%之40,000 g/mol分子量之PVP(聚(乙烯吡咯啉酮))水溶液(pH 3)。讓該相沉降24 h及其接著利用如在前一步驟中所述的pH 3之水洗滌。重複該等沉降、下層之移除及洗滌步驟。

利用PAA溶液重複前一步驟，且接著再次利用PVP溶液重複該前一步驟。持續這種交替直到獲得5層。

最終的含香味劑膠囊具有31 μm 之平均直徑及約18 nm之壁厚度。

實例3：

聚合物之恢復

在緩慢攪拌之下分別將來自實例1及實例2之1 g膠囊分散液引入pH=8至9的100 g水。如此形成之白色分散液先變半透明且接著變透明

而當在停止攪拌時於容器表面上出現油相。

依粒徑篩析層析法利用PL Aquagel-OH 8 μm (300 $\times$ 7.5 mm)及使用作為溶離劑之pH=7之水與0.2 M NaNO_3 +0.01 M NaH_2PO_4 、PEG作為校準曲線，來分析水相。亦分析用於製造膠囊之純聚合物：

樣本	峰值1之Mw(g/mol)	峰值2之Mw(g/mol)
純PMAA	109,000	-
純PVP	45,000	-
純PAA	55,000	-
實例1，於恢復後	44,000	108,000
實例2，於恢復後	45,000	55,000(重疊)

此表證實用於形成微膠囊之聚合物在膠囊於8至9之pH下被破壞之後恢復。此可建立由明確分子量的離散型聚合單位所組成之膠囊殼。

實例4：

製造包含實例1之10層PMAA/PVP微膠囊之口味轉變型冰淇淋(flavour-shifting ice cream)。

冰淇淋係藉由在pH 5下含香草口味之冰淇淋調配物中混合含櫻桃口味之微膠囊製得。

最初的味覺係香草，接著在膠囊於嘴中更高pH下融解後很快變為櫻桃口味。

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

※ 申請案號： 102137016

※ 申請日： 102/10/14

※IPC 分類： A61K 8/11 (2006.01)
A61K 8/81 (2006.01)

【發明名稱】

膠囊

CAPSULES

【中文】

本發明係關於包括含香味劑之核及環繞該核形成之殼之核-殼膠囊，其中該殼係由具有1'000至10'000'000道耳頓分子量之多羧酸形成。

【英文】

Core-shell capsules comprising a fragrance-containing core and a shell formed around said core, wherein the shell is formed of polycarboxylic acid having a molecular weight of 1'000 to 10'000'000 Daltons

【代表圖】

【本案指定代表圖】： 無

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

申請專利範圍

公告本

1. 一種核-殼膠囊，其包括基本上由一或多種含香味劑之液滴所組成之核及環繞該核形成之殼，其中該殼係環繞該核所形成，其中該殼係由其間插入聚(乙烯吡咯啉酮)層之具有 1,000 至 10,000,000 道耳頓分子量之多層聚甲基丙烯酸所形成。
2. 一種包含如請求項1之核-殼膠囊之水性漿液，其中該漿液具有不大於約6之pH。
3. 如請求項2之水性漿液，其包含核-殼膠囊、穩定劑及緩衝劑。
4. 一種具有小於6之pH之消費產品組合物，其係選自洗衣清潔劑及柔軟劑；個人護理及頭髮保養產品，其包括洗髮精、調理劑、促進梳理之霜劑、可停留型調理劑、造型乳霜、肥皂、體霜；除臭劑及止汗劑；家庭應用；微細香味劑及口腔護理產品，其中該消費產品組合物包括如請求項1之核-殼膠囊。
5. 一種穩定如請求項1之核-殼膠囊之方法，該方法包括將其儲存在pH小於約6之適宜介質中之步驟。
6. 一種囊封有益試劑之方法，該方法包括以下步驟：
 - a)將包含該有益試劑之油滴分散於包含具有小於6之pH之水性介質之外相中，以形成分散相；及
 - b)環繞該分散相形成一系列連續之層，
其中至少一種頭兩層中之一層為具有1,000至10,000,000道耳頓分子量之聚甲基丙烯酸，及
至少一種其他聚合層為聚(乙烯吡咯啉酮)。
7. 如請求項2之水性漿液，其中該漿液具有約2至6之pH。
8. 如請求項7之水性漿液，其中該漿液具有約2至4之pH。
9. 一種具有小於6之pH之消費產品組合物，其係選自洗衣清潔劑及

柔軟劑；個人護理及頭髮保養產品，其包括包括洗髮精、調理劑、促進梳理之霜劑、可停留型調理劑、造型乳霜、肥皂、體霜；除臭劑及止汗劑；家庭應用；微細香味劑及口腔護理產品，其包括如請求項2之水性漿液。

10. 如請求項6之方法，其中該有益試劑為香味劑組合物。
11. 如請求項1之核-殼膠囊，其中該核係由含香味劑之液滴所組成。