



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105188905 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 23

(21) 申请号 201480012267. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2014. 02. 28

B01J 13/20(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/10(2006. 01)

2013-041186 2013. 03. 01 JP

A61K 31/555(2006. 01)

2013-176068 2013. 08. 27 JP

A61K 47/30(2006. 01)

A61K 47/42(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

C08G 69/00(2006. 01)

2015. 09. 01

C08G 81/00(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C08L 77/00(2006. 01)

PCT/JP2014/055186 2014. 02. 28

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/133172 JA 2014. 09. 04

(71) 申请人 国立研究开发法人科学技术振兴机构

地址 日本琦玉县

(72) 发明人 片冈一刚 岸村显广 安乐泰孝
后藤晃范

(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283
代理人 薛琦 钟华

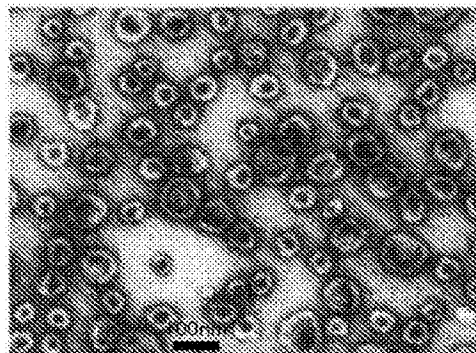
权利要求书5页 说明书66页 附图36页

(54) 发明名称

物质包封微囊及其制备方法

(57) 摘要

本发明提供了将相比于现有的高浓度的物质封入的物质包封微囊的单分散体。通过将由第1和/或第2聚合物交联的预定聚合物形成的交联微囊的单分散体,在水性介质中和含有目标物质的混合液混合,在交联微囊中包封目标物质。其中,所述的第1聚合物为具有不带电亲水性嵌段以及第1带电嵌段的嵌段聚合物,和所述的第2聚合物具有带与第1带电聚合物相反电荷的嵌段。



(尺寸: 97.2nm, PDI:0.087)

1. 一种物质包封交联微囊的单分散体,其特征在于,
其含有交联膜和由所述交联膜包围成的内水相的并且在所述内水相中包封有目标物质的物质包封交联微囊的单分散体,

其中所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成;

所述内水相中含有的目标物质的浓度为,

在所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物未交联以及所述目标物质未包封下,将与所述物质包封交联微囊的单分散体不同的空的非交联微囊的单分散体、混合在含有与所述物质包封交联微囊的内水相同浓度的所述目标物质、以及水性介质的混合液中的情况下,

阻碍包封所述目标物质的物质包封非交联微囊的单分散体的形成的浓度。

2. 根据权利要求 1 中所述的物质包封交联微囊的单分散体,其特征在于,其具有 0.2 以下的多分散指数。

3. 根据权利要求 1 或 2 中所述的物质包封交联微囊的单分散体,其特征在于,所述目标物质的重均分子量为 10000 ~ 40000,所述内水相中含有的所述目标物质的浓度超过 5mg/mL。

4. 根据权利要求 3 中所述的物质包封交联微囊的单分散体,其特征在于,所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物,是通过选自由阳离子基团间形成的交联键、阴离子基团间形成的交联键、以及阳离子基团和阳离子基团间形成的交联键组成的组中的 1 种或 2 种以上的交联键交联而成,所述交联键的形成比例为所述交联膜中含有的阳离子基团和 / 或阴离子基团的总摩尔数的 35% 以上。

5. 一种物质包封交联微囊,其特征在于,

其含有交联膜和由所述交联膜包围成的内水相的并且在所述内水相中包封有第 1 目标物质和比所述第 1 目标物质分子量小的第 2 目标物质的物质包封交联微囊,

所述第 1 目标物质,相比所述第 2 目标物质不存在且包含在所述内水相的情况是稳定的;

其中所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成。

6. 根据权利要求 5 中所述的物质包封交联微囊,其特征在于,所述第 2 目标物质是群集剂。

7. 一种物质包封微囊的制备方法,其特征在于,

其包含将空的交联微囊的单分散体、混合在含有所述目标物质、以及水性介质的混合液,形成物质包封交联微囊的单分散体的工艺;其中所述空的交联微囊的单分散体含有交联膜和由所述交联膜包围成的内水相,并且在所述内水相中未包封有目标物质;所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成;

其中所述物质包封交联微囊的单分散体包含含有所述第 1 和所述第 2 聚合物的且由所

述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物交联而成的交联膜,和由所述交联膜包围成的内水相,并在所述内水相中包封有所述目标物质。

8. 根据权利要求 7 中所述的方法,其特征在于,所述空的交联微囊的单分散体、所述物质包封交联微囊的单分散体、所述空的非交联微囊的单分散体、以及所述物质包封非交联微囊的单分散体具有 0.2 以下的多分散指数。

9. 根据权利要求 7 或 8 中记载的方法,其特征在于,所述目标物质的重均分子量为 10000 ~ 40000,所述混合液中含有的所述目标物质的浓度为超过 5mg/mL。

10. 根据权利要求 9 中所述的方法,其特征在于,所述空的交联微囊以及所述物质包封微囊中,所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物,通过选自由阳离子基团间形成交联键、阴离子基团间形成交联键、以及阳离子基团和阳离子基团间形成交联键组成的组中的 1 种或 2 种以上的交联键交联而成,形成的所述交联键的比例为,所述交联膜中含有的阳离子基团和 / 或阴离子基团的总摩尔数的 35% 以上。

11. 根据权利要求 7-10 任一项中所述的方法,其特征在于,该方法还包括使所述物质包封交联微囊的单分散体和能与所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物反应得到的交联剂进行反应的工艺。

12. 一种物质包封微囊的制备方法,其特征在于,

其包含将含有第 1 物质包封交联微囊,混合在含有比所述第 1 目标物质分子量小的第 2 目标物质、以及水性介质的混合液中,并形成第 2 物质包封交联微囊的工艺;

其中所述第 1 物质包封交联微囊含有交联膜、和由所述交联膜包围成的内水相,并在所述内水相中包封有第 1 目标物质,所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成;

其中所述第 2 物质包封交联微囊包含含有所述第 1 和所述第 2 聚合物的并由所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物交联而成的交联膜,以及由所述交联膜包围成的内水相,在所述内水相中包封有所述第 1 和所述第 2 目标物质。

13. 根据权利要求 12 中所述的方法,其特征在于,所述第 1 物质包封交联微囊是其单分散体,所述第 2 物质包封交联微囊是其单分散体。

14. 根据权利要求 13 中所述的方法,其特征在于,所述混合液中含有的所述第 2 目标物质的浓度为,

在所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物未交联的情况下,将与所述第 1 物质包封交联微囊的单分散体不同的第 1 物质包封非交联微囊的单分散体,混合在所述混合液中的情况下,

阻碍包封有所述第 1 以及所述第 2 目标物质的物质包封非交联微囊的单分散体形成的浓度。

15. 根据权利要求 12-14 任一项中所述的方法,其特征在于,

该方法还包括将空的交联微囊,混合在含有所述第 1 目标物质、以及水性介质的混合液中,根据需要,使其与能够和所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物反应的交联剂反应,形成所述第 1 物质包封交联微囊的工艺;

其中所述空的交联微囊含有交联膜、和由所述交联膜包围成的内水相,在所述内水相中未包封有所述第 1 和所述第 2 的目标物质的任一项;

其中所述交联膜含有所述第 1 和所述第 2 的聚合物,由所述第 1 和 / 或第 2 的聚合物交联而成。

16. 根据权利要求 15 中所述的方法,其特征在于,所述空的交联微囊是其单分散体,所述第 1 物质包封交联微囊是其单分散体。

17. 根据权利要求 16 中所述的方法,其特征在于,所述混合液中含有的所述第 1 目标物质的浓度为,

在所述第 1 和 / 或第 2 聚合物未交联的情况下,将与所述空的包封交联微囊的单分散体不同的空的包封非交联微囊的单分散体混合在所述混合液中的情况下,

阻碍包封有所述第 1 目标物质的物质包封非交联微囊的单分散体形成的浓度。

18. 根据权利要求 12-17 任一项所述的方法,其特征在于,所述第 2 目标物质为群集剂。

19. 一种吸附材料包封微囊,其特征在于,

其包括由包含作为具有不带电亲水性嵌段以及第 1 带电嵌段的嵌段聚合物的第 1 聚合物,以及,具有带所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物的膜形成的微囊,和该微囊中包封的吸附材料颗粒,所述第 1 以及第 2 聚合物的至少一方吸附于所述吸附材料颗粒。

20. 根据权利要求 19 中所述的吸附材料包封微囊,其特征在于,所述第 1 和 / 或第 2 聚合物是交联的。

21. 根据权利要求 19 或 20 中所述的吸附材料包封微囊,其特征在于,所述吸附材料颗粒是二氧化硅粒子。

22. 根据权利要求 19-21 任一项中所述的吸附材料包封微囊,其特征在于,所述吸附材料颗粒的平均粒径为 40nm ~ 10 μm。

23. 根据权利要求 19 ~ 22 任一项中所述的吸附材料包封微囊,其特征在于,对所述吸附材料颗粒进行表面处理。

24. 根据权利要求 19-23 任一项中所述的吸附材料包封微囊,其特征在于,所述吸附材料颗粒能够吸附小分子化合物。

25. 一种吸附材料包封微囊的制造方法,其特征在于,

在由膜形成的微囊上包封有吸附材料颗粒;其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物;

含有:

(a) 将所述第 1 和第 2 聚合物的一方与所述吸附材料颗粒混合,吸附于所述吸附材料颗粒的工序;

(b) 将所述工序 (a) 的混合物与所述第 1 或第 2 聚合物的另一方继续混合,在所述吸附材料颗粒的周围形成由含有第 1 和第 2 聚合物的膜形成的微囊,制作吸附材料包封微囊的工序。

26. 根据权利要求 25 中所述的方法,其特征在于,该方法还包括

(c):交联所述工序 (b) 的微囊中的所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物的工序。

27. 根据权利要求 25 或 26 中所述的方法,其特征在于,所述吸附材料颗粒是二氧化硅颗粒。

28. 根据权利要求 25-27 任一项中所述的方法,其特征在於,所述吸附材料颗粒的平均粒径为 40nm ~ 10 μm。

29. 根据权利要求 25-28 任一项中所述的方法,其特征在於,该方法还包括对所述吸附材料颗粒进行表面处理的工序。

30. 根据权利要求 25-29 任一项中所述的方法,其特征在於,小分子化合物吸附于所述吸附材料颗粒上。

31. 一种物质包封微囊的制备方法,其特征在於,

在由膜形成的微囊上包封有目标物质,其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物;

含有:

(a) 能够将相比所述目标物质水溶性高的前体转换为所述目标物质的酶,包封在含有所述第 1 以及第 2 聚合物的膜形成的微囊中,准备酶包封微囊的工艺,以及,

(b) 相比于所述前体,在对于目标物质低溶解性的条件下,所述前体向所述酶包封微囊内渗透,通过所述酶,所述前体向所述目标物质转换,所述目标物质析出,包封在所述酶包封微囊,制备物质包封微囊的工艺。

32. 根据权利要求 31 中所述的方法,其特征在於,在所述工艺 (b) 中,通过将所述酶包封微囊和所述前体的水溶液混合,使所述前体向所述酶包封微囊内渗透。

33. 根据权利要求 32 中所述的方法,其特征在於,在所述工艺 (b) 之前,还包括交联所述酶包封微囊的所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物的工艺。

34. 一种物质包封微囊,其是通过权利要求 31-33 任一项中所述的方法而制备。

35. 一种低水溶性物质包封微囊,其特征在於,

从比所述目标物质水溶性高的前体转变得到的低水溶性物质与能将所述前体转变成所述低水溶性物质的酶一起被包封于由膜形成的微囊中,

其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物。

36. 根据权利要求 34 或 35 中记载的低水溶性物质包封微囊,其特征在於,所述低水溶性物质在以相对于内水相的超过所述低水溶性物质的溶解度的浓度下包封。

37. 根据权利要求 34-36 任一项中所述的低水溶性物质包封微囊,其特征在於,所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物是交联的。

38. 一种含有权利要求 1-4 任一项中所述的微囊的单分散体,和 / 或,权利要求 5、6、19-22 以及 34-37 任一项中所述的微囊的药物传递系统。

39. 一种用于将药物递送至对象的方法,其特征在於,其包括,

(a) 在由膜形成的微囊中,包封能够将所述药物的前体转换为所述药物的酶的酶包封微囊的准备工序,其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,以及,

(b) 在对象特定的部位,使所述前体向所述酶包封微囊内渗透,通过所述酶,将所述前体转换为所述药物,形成所述药物的工序。

40. 根据权利要求 39 中所述的方法, 其特征在于, 相比于所述药物所述前体的水溶性低, 所述步骤 (b) 中, 相比于所述前体在所述药物表现出相对低的溶解性的条件下, 所述前体向所述酶包封微囊内渗透。

41. 根据权利要求 39 或 40 中记载的方法, 其特征在于, 所述工序 (b) 中, 还包括使所述药物析出并包封在所述酶包封微囊中, 形成药物包封微囊的工序。

物质包封微囊及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及新型物质包封微囊及其制备方法。

背景技术

[0002] 众所周知,通过使一级结构被精密控制的高分子自组装,可以形成并获得微囊。由于这样的微囊能够多样化的分子设计,同时有呈现高分子固有性质之外新性能的可能性,因此研究了作为药物传递系统 (Drug Delivery System:DDS) 的载体、生物材料·功能材料等的使用。

[0003] 在专利文献 1(日本特开平 8-188541 号公报)中,根据本发明人等的一部分人,公开了:具有不带电链段和带电链段的嵌段共聚物自组装而形成的静电结合型高分子胶束药物载体。

[0004] 在非专利文献 1(Schlaad H. et al., Macromolecules, 2003, 36(5), 1417-1420)中,公开了:由聚(1,2-丁二烯)嵌段和聚(甲基丙烯酸铯)嵌段形成的嵌段共聚物与由聚苯乙烯嵌段和聚(1-甲基-4-乙烯基吡啶碘化物)嵌段形成的嵌段共聚物自组装而形成的被称为聚合物囊泡的微囊。

[0005] 在专利文献 2(国际公开第 2006/118260 号小册子)中,根据本发明人等的一部分人,公开了:具有不带电亲水性链段和阳离子性链段的第 1 嵌段共聚物(例如 PEG-聚阳离子等),与具有不带电荷的亲水性链段和阴离子段的第 2 嵌段共聚物(如 PEG-聚阴离子等)自组装而形成的微囊。

[0006] 在非专利文献 2(Anraku Y. et al., J. Am. Chem. Soc., 2010, 132(5), 1631-1636)中,根据本发明者等的一部分人,公开了:具有不带电亲水性链段和带电链段的嵌段共聚物(例如 PEG-聚阳离子等),和带与所述带电链段相反电荷的共聚物(如聚阴离子等)自组装而形成的微囊。

[0007] 通常认为由高分子的自组装而得到的所述各种微囊利用其空隙部包含、负载各种物质。(关于概论,参照非专利文献 3(H. Nyin et al. Soft Matter, 2006, 2, 940-949)以及非专利文献 4(“脂质体应用的新开展”、秋吉一成等主编、NTS、2005 年))。

[0008] 作为制备在空隙部中包封物质的微囊(以下有表示为“物质包封微囊”的情况)的方法,其代表为:将应该包封的物质(以下有表示为“被包封物质”的情况)与成为膜构成要素的高分子,或预先形成的高分子膜共同混合,经自组装,同时进行微囊的形成和向空隙部中的物质的封入的方法(以下有表示为“同时混合法”的场合)。作为具体例,可以列举出乳液聚合法(参照非专利文献 5(F. Szoka, Jr et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 197875(9)4194-4198))、脂质有机溶液滴落法(参照非专利文献 6(Batzri, S. et al., Biochim. Biophys Acta 1973, 298, 1015-1019))等。

[0009] 但是,在同时混合法中,有被包封物质的存在对由自组装而形成的微囊造成影响、阻碍微囊形成的情况,或即使微囊形成但在空隙部未包封物质的情况。此外,成膜时使用的有害有机溶剂的场合较多,也存在过程变得复杂,同时存在由有机溶剂造成的被包封物质

易受损伤的问题。进而,难以形成具有均一的粒径、结构的微囊,为了确保这样的均一的粒径、结构不得不增加其他的工序,也有过程容易变得复杂的问题。因此,本方法通用性差,作为制造各种物质的包封微囊的方法没有实用性。

[0010] 另一方面,作为主要在向中空粒子中包封物质中使用的方法,存在将被包封物质导入现有中空粒子的空隙部之后,使其包封、负载的方法(以下有表示为[后负载法]的情况)(参照非专利文献7(W. Tong et al. J. Phys. Chem. B, 2005, 109, 13159-13165)),也考虑将这样的方法应用于微囊。

[0011] 但是,在将后负载法应用于微囊的情况下,需要设法穿越空微囊的膜,将被包封物质导入空隙部。例如,可以想到将空微囊溶胀,使膜松弛,从产生的膜的间隙将被包封的物质渗透地导入空隙部后,使膜收缩并防止被包封物质脱落的方法,或在空微囊上形成孔,通过该孔将被包封物质导入空隙部后,封锁该孔并防止被包封物质脱落的方法等,然而任意一个都是极其复杂的,对于实用化非常地不利。此外,考虑在封入或负载被包封物质时,造成现有空微囊的粒径、结构紊乱的可能性高,非常没有实用性。

[0012] 另外,关于脂质体等的脂质双层膜微囊,也报告了在脂质双层膜上嵌入通道蛋白等的方法(参照非专利文献8(Ranquin A, Versees W, Miere W, Steyaert J, Gelder PV. Therapeutic Nanoreactors: Combining Chemistry and Biology in a Novel Triblock Copolymer Drug Delivery System. Nano Lett. 2005 ;5:2220-4)),然而过程仍然是极其复杂的,而且通用性极低,还是没有实用性。

[0013] 针对以上的背景技术,本发明者等提出了极其意外的见解:通过在空微囊应包封的目标物质存在下,在水性介质中混合同时具有膜和由膜包围形成的空隙部的空微囊的方法(相当上述“后负载法”),且通过第1及第2聚合物的自组装,能够简便且效率地制备在空隙部(内水相)中包封了目标物质的物质包封微囊,其中,所述膜为包含作为具有不带电亲水性嵌段以及第1带电嵌段的嵌段共聚物的第1聚合物,和具有带与第1电荷性嵌段相反电荷的第2电荷性嵌段的第2聚合物,并进行了专利申请(专利文献3:国际公开第2011/145745号小册子)。

[0014] 现有技术文献

[0015] 专利文献

[0016] 专利文献1:日本特开平8-188541号公报

[0017] 专利文献2:国际公开第2006/118260号小册子

[0018] 专利文献3:国际公开第2011/145745号小册子

[0019] 非专利文献

[0020] 非专利文献:1Schlaad H. et al., Macromolecules, 2003, 36(5), 1417-1420

[0021] 非专利文献:2Anraku Y. et al., J. Am. Chem. Soc., 2010, 132(5), 1631-1636

[0022] 非专利文献:3H. Nyin et al. Soft Matter, 2006, 2, 940-949

[0023] 非专利文献:4“脂质体应用的新开展”、秋吉一成、辻井薰主编、NTS、2005年非专利文献:5F. Szoka, Jr. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1978 75(9)4194-4198

[0024] 非专利文献:6Batzri, S. et al., Biochim. Biophys Acta 1973, 298, 1015-1019

[0025] 非专利文献:7W. Tong et al., J. Phys. Chem. B, 2005, 109, 13159-13165

[0026] 非专利文献:8Ranquin A et al., Nano Lett. 2005, 5:2220-4

发明内容

[0027] 发明要解决的课题

[0028] 然而,在后负载法等现有技术中,水性介质中存在的目标物质的浓度超过一定浓度时,对于空微囊的单分散体,由于在维持其单分散性的同时,不能封入目标物质,因此形成的物质包封微囊成为多分散体。

[0029] 此外,由于目标物质向空微囊的封入,作为依赖于水性介质中存在的目标物质的浓度的概率事件而产生,在后负载法等现有技术,难以控制封入量地向空微囊中封入两种以上的目标物质。

[0030] 此外,通过现有技术制备的静电相互作用型微囊,在可包封物质的尺寸方面具有限制。具体而言,被包封物质的直径的上限,最大限定为2~30nm程度,无法获得包封更大尺寸(例如,超过30nm)粒子的微囊。此外,由于通常的静电相互作用型微囊具有半透膜的性质,即使被包封物质的直径的下限限定为数千分子量的程度,也极其难以对具有更小分子量的小分子化合物进行包封。

[0031] 此外,现有的静电相互作用型微囊的物质包封率,虽然也取决于被包封物质的物理化学性质,但是受微囊和被包封物质混合时的溶液中的浓度对应的概率论的水平限制,因此极其难以以更高效率地向微囊中包封物质。特别是,在相对于微囊的被包封物质的尺寸比较大的情况下(例如对直径100nm程度的微囊包封10nm(十分之一)以上的直径的粒子的场合),包封率极其低,通常具有不仅大量的被包封物质未被包封剩余下来,而且空的微囊大量地残留的问题。

[0032] 此外,在通过现有的方法制备的静电相互作用型微囊中,由于是通过微囊(或成为其构成要素的聚合物)和被包封物质在水性介质中混合,将被包封物质包封到微囊中,因此,极其难以将对于水溶性介质溶解性低的物质(低水溶性物质)有效地包封在微囊中。

[0033] 此处,本发明的第一目的在于提供一种物质包封微囊的制造方法,即,封入了与现有技术相比高浓度(例如,在后负载法中阻碍物质包封微囊的单分散集合体形成的浓度)的目标物质的物质包封微囊的单分散集合体,以及,在水性介质中存在的目标物质的浓度即使为高浓度(例如,在后负载法中阻碍物质包封微囊的单分散体形成的浓度),也可以形成物质包封微囊的单分散集合体。

[0034] 此外,本发明的第二目的在于提供一种物质包封微囊的制造方法,即将2种以上的目标物质控制其封入量地封入的物质包封微囊,以及,能够将2种以上物质控制封入量地封入方法。

[0035] 此外,本发明的第三目的在于提供一种物质包封微囊的制备方法,即在通过高分子的自组装的静电相互作用型微囊中,与以往相比,能够有效地包封较大直径的粒子或较小的小分子化合物,或与现有技术相比,能够提高物质的包封率。

[0036] 此外,本发明的第四目的在于提供一种物质包封微囊的制造方法,即在通过高分子自组装的静电相互作用型微囊中,能够有效地将在水性介质中不溶性或低水溶性的物质包封在微囊中。

[0037] 解决课题的手段

[0038] 本发明的主旨如下。

[0039] [1] 一种所述物质包封交联微囊的单分散体，

[0040] 是含有交联膜和所述交联膜包围成的内水相的并且在所述内水相中包封有目标物质的物质包封交联微囊的单分散体，

[0041] 其中所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物，以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物，并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成；

[0042] 所述内水相中含有的目标物质的浓度为，

[0043] 在所述第 1 和 / 或第 2 聚合物未交联以及所述目标物质未包封下，将与所述物质包封交联微囊的单分散体不同的空的非交联微囊的单分散体、混合在含有与所述物质包封交联微囊的内水相同浓度的所述目标物质、以及水性介质的混合液中的情况下，

[0044] 阻碍包封所述目标物质的物质包封非交联微囊的单分散体的形成的浓度。

[0045] [2] 根据上述 [1] 中记载的物质包封交联微囊的单分散体，具有 0.2 以下的多分散指数。

[0046] [3] 根据上述 [1] 或 [2] 中记载的物质包封交联微囊的单分散体，所述目标物质的重均分子量为 10000 ~ 40000，所述内水相中含有的所述目标物质的浓度超过 5mg/ml。

[0047] [4] 根据上述 [3] 中记载的物质包封交联微囊的单分散体，所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物，是通过选自由阳离子基团间形成的交联键、阴离子基团间形成的交联键、以及阳离子基团和阳离子基团间形成的交联键的组成的组的 1 种或 2 种以上的交联键交联而成，所述交联键的形成比例为所述交联膜中含有的阳离子基团和 / 或阴离子基团的总摩尔数的 35% 以上。

[0048] [5] 一种所述物质包封交联微囊，

[0049] 是含有交联膜和由所述交联膜包围成的内水相的并且在所述内水相中包封有第 1 目标物质和比所述第 1 目标物质分子量小的第 2 目标物质的物质包封交联微囊，

[0050] 所述第 1 目标物质，相比所述第 2 目标物质不存在且包含在所述内水相的场合是稳定的。

[0051] 其中所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物，以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物，并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成；

[0052] [6] 根据上述 [5] 中记载的物质包封交联微囊，所述第 2 目标物质是群集剂。

[0053] [7] 一种物质包封微囊的制备方法，

[0054] 包含将空的交联微囊的单分散体、混合在含有所述目标物质、以及水性介质的混合液，形成物质包封交联微囊的单分散体的工艺；其中所述空的交联微囊的单分散体含有交联膜和所述交联膜包围成的内水相，并且在所述内水相中未包封有目标物质；所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物，以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物，并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成；

[0055] 其中所述物质包封交联微囊的单分散体包含含有所述第 1 和所述第 2 聚合物的且由所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物交联而成的交联膜，和由所述交联膜包围成的内水相，并在所述内水相中包封有所述目标物质。

[0056] [8] 根据上述 [7] 中记载的方法,所述空的交联微囊的单分散体、所述物质包封交联微囊的单分散体、所述空的非交联微囊的单分散体、以及所述物质包封非交联微囊的单分散体具有 0.2 以下的多分散指数。

[0057] [9] 根据上述 [7] 或 [8] 中记载的方法,所述目标物质的重均分子量为 10000 ~ 40000,所述混合液中含有的所述目标物质的浓度为超过 5mg/mL。

[0058] [10] 根据上述 [9] 中记载的方法,所述空的交联微囊以及所述物质包封微囊中,所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物,通过选自由阳离子基团间形成交联键、阴离子基团间形成交联键、以及阳离子基团和阳离子基团间形成交联键组成的组中的 1 种或 2 种以上的交联键交联而成,形成的所述交联键的比例为,所述交联膜中含有的阳离子基团和 / 或阴离子基团的总摩尔数的 35% 以上。

[0059] [11] 根据上述 [7] ~ [10] 任一项中记载的方法,还包括使所述物质包封交联微囊的单分散体和能与所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物反应得到的交联剂进行反应的工艺。

[0060] [12] 一种物质包封微囊的制备方法,

[0061] 包含将含有第 1 物质包封交联微囊,混合在含有比所述第 1 目标物质分子量小的第 2 目标物质、以及水性介质的混合液中,并形成所述第 2 物质包封交联微囊的工艺;

[0062] 其中所述第 1 物质包封交联微囊含有交联膜、和所述交联膜包围成的内水相,并在所述内水相中包封有第 1 目标物质,所述交联膜包含作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,并且由所述第 1 和 / 或第 2 聚合物交联而成;

[0063] 其中所述第 2 物质包封交联微囊包含含有所述第 1 和第 2 聚合物的并由所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物交联而成的交联膜,以及所述交联膜包围成的内水相,在所述内水相中包封有所述第 1 和第 2 目标物质。

[0064] [13] 根据上述 [12] 中记载的方法,所述第 1 物质包封交联微囊是其单分散体,所述第 2 物质包封交联微囊是其单分散体。

[0065] [14] 根据上述 [13] 中记载的方法,所述混合液中含有的所述第 2 目标物质的浓度为,

[0066] 在所述第 1 和 / 或第 2 聚合物未交联的情况下,将与所述第 1 物质包封交联微囊的单分散体不同的第 1 物质包封非交联微囊的单分散体,混合在所述混合液中的情况下,

[0067] 阻碍包封有所述第 1 以及所述第 2 目标物质的物质包封非交联微囊的单分散体形成的浓度。

[0068] [15] 根据上述 [12] ~ [14] 任一项中记载的方法,

[0069] 还包括将空的交联微囊,混合在含有所述第 1 目标物质、以及水性介质的混合液中,根据需要,使其与能够和所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物反应的交联剂反应,形成所述第 1 物质包封交联微囊的工艺;

[0070] 其中所述空的交联微囊含有交联膜、和所述交联膜包围成的内水相,在所述内水相中未包封有所述第 1 和所述第 2 的目标物质的任一项;

[0071] 其中所述交联膜含有所述第 1 和所述第 2 的聚合物,由所述第 1 和 / 或第 2 的聚合物交联而成。

[0072] [16] 根据上述 [15] 中记载的方法,所述空的交联微囊是其单分散体,所述第 1 物

质包封交联微囊是其单分散体。

[0073] [17] 根据上述 [16] 中记载的方法,所述混合液中含有的所述第 1 目标物质的浓度为,

[0074] 在所述第 1 和 / 或第 2 聚合物未交联的情况下,将与所述空的包封交联微囊的单分散体不同的空的包封非交联微囊的单分散体混合在所述混合液中的情况下,

[0075] 阻碍包封有所述第 1 目标物质的物质包封非交联微囊的单分散体形成的浓度。

[0076] [18] 根据上述 [12] ~ [17] 任一项记载的方法,所述第 2 目标物质为群集剂。

[0077] [19] 一种吸附材料包封微囊,

[0078] 包括由包含作为具有不带电亲水性嵌段以及第 1 带电嵌段的嵌段聚合物的第 1 聚合物,以及,具有带所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物的膜形成的微囊,和该微囊中包封的吸附材料颗粒,所述第 1 以及第 2 聚合物的至少一方吸附于所述所述吸附材料颗粒。

[0079] [20] 根据上述 [19] 中记载的吸附材料包封微囊,所述第 1 和 / 或第 2 聚合物是交联的。

[0080] [21] 根据上述 [19] 或 [20] 中记载的吸附材料包封微囊,所述吸附材料颗粒是二氧化硅粒子。

[0081] [22] 根据上述 [19] ~ [21] 任一项中记载的吸附材料包封微囊,所述吸附材料颗粒的平均粒径为 40nm ~ 10 μ m。

[0082] [23] 根据上述 [19] ~ [22] 任一项中记载的吸附材料包封微囊,对所述吸附材料颗粒进行表面处理。

[0083] [24] 根据上述 [19] ~ [23] 任一项中记载的吸附材料包封微囊,所述吸附材料颗粒能够吸附小分子化合物。

[0084] [25] 一种吸附材料包封微囊的制造方法,

[0085] 在由膜形成的微囊上包封有吸附材料颗粒;其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物;

[0086] 含有:

[0087] (a) 将所述第 1 和第 2 聚合物的一方与所述吸附材料颗粒混合,吸附于所述吸附材料颗粒的工序;

[0088] (b) 将所述工序 (a) 的混合物与所述第 1 或第 2 聚合物的另一方继续混合,在所述吸附材料颗粒的周围形成由含有第 1 和第 2 聚合物的膜形成的微囊,制作吸附材料包封微囊的工序。

[0089] [26] 根据上述 [25] 中记载的方法,还包括

[0090] (c):交联所述工序 (b) 的微囊中的所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物的工序。

[0091] [27] 根据上述 [25] 或 [26] 中记载的方法,所述吸附材料颗粒是二氧化硅颗粒。

[0092] [28] 根据上述 [25] ~ [27] 任一项中记载的方法,所述吸附材料颗粒的平均粒径为 40nm ~ 10 μ m。

[0093] [29] 根据上述 [25] ~ [28] 任一项中记载的方法,还包括对所述吸附材料颗粒进行表面处理的工序。

[0094] [30] 根据上述 [25] ~ [29] 任一项中记载的方法,小分子化合物能吸附于所述吸附材料颗粒。

[0095] [31] 一种物质包封微囊的制备方法,

[0096] 在由膜形成的微囊上包封有目标物质,其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物;

[0097] 含有:

[0098] (a) 能够将相比所述目标物质水溶性高的前体转换为所述目标物质的酶,包封在含有所述第 1 以及第 2 聚合物的膜形成的微囊中,准备酶包封微囊的工艺,以及,

[0099] (b) 相比于所述前驱体,对于目标物质低溶解性的条件下,所述前体向所述酶包封微囊内渗透,通过所述酶,所述前体向所述目标物质转换,所述目标物质析出,包封在所述酶包封微囊,制备物质包封微囊的工艺。

[0100] [32] 根据上述 [31] 中记载的方法,在所述工艺 (b) 中,通过将所述酶包封微囊和前体的水溶液混合,使所述前体向所述酶包封微囊内渗透。

[0101] [33] 根据上述 [32] 中记载的方法,在所述工艺 (b) 之前,还包括交联所述酶包封微囊的所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物的工艺。

[0102] [34] 一种物质包封微囊,其是通过上述 [31] ~ [33] 任一项中记载的方法而制备。

[0103] [35] 一种低水溶性物质包封微囊,

[0104] 从比所述目标物质水溶性高的前体转变得到的低水溶性物质与能将所述前体转变成所述低水溶性物质的酶一起被包封于由膜形成的微囊中,

[0105] 其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物。

[0106] [36] 根据上述 [34] 或 [35] 中记载的低水溶性物质包封微囊,所述低水溶性物质在以相对于内水相的超过所述低水溶性物质的溶解度的浓度下包封。

[0107] [37] 根据上述 [34] ~ [36] 任一项中记载的低水溶性物质包封微囊,所述第 1 和 / 或所述第 2 聚合物是交联的。

[0108] [38] 一种含有上述 [1] ~ [4] 任一项中记载的微囊的单分散体,和 / 或,上述 [5]、[6]、[19] ~ [22] 以及 [34] ~ [37] 任一项中记载的微囊的药物传递系统。

[0109] [39] 一种用于将药物递送至对象的方法,包括,

[0110] (a) 在由膜形成的微囊中,包封能够将所述药物的前体转换为所述药物的酶的酶包封微囊的准备工序,其中所述膜含有作为具有不带电亲水性嵌段和第 1 带电嵌段的嵌段共聚物的第 1 聚合物,以及具有带与所述第 1 带电嵌段相反电荷的第 2 带电嵌段的第 2 聚合物,以及,

[0111] (b) 在对象特定的部位,使所述前驱体向所述酶包封微囊内渗透,通过所述酶,将所述前驱体转换为所述药物,形成所述药物的工序。

[0112] [40] 根据上述 [39] 中记载的方法,相比于所述药物所述前驱体的水溶性低,所述步骤 (b) 中,相比于所述前驱体在所述药物表现出相对低的溶解性的条件下,所述前体向所述酶包封微囊内渗透。

[0113] [41] 根据上述 [39] 或 [40] 中记载的方法,所述工序 (b) 中,还包括使所述药物析

出并包封在所述酶包封微囊中,形成药物包封微囊的工序。

[0114] 发明的效果

[0115] 根据本发明,第一,提供了一种物质包封微囊的制备方法,与现有方法相比,可以形成高浓度(例如,在后负载法中阻碍物质包封微囊的单分散体形成的浓度)的目标物质封入的物质包封微囊的单分散体,以及,即使在水性介质中存在的目标物资的浓度为高浓度(例如,在后负载法中阻碍物质包封微囊的单分散体形成的浓度),也可以形成物质包封微囊的单分散体。

[0116] 根据本发明,第二,提供了一种物质包封微囊的制备方法,能将2种以上目标物质控制其封入量地封入的物质包封微囊,以及,能够将2种以上物质控制封入量地封入。

[0117] 根据本发明,第三,提供了一种方法,在提供了包封相对于微囊大小比较大的吸附材料颗粒,具有从所未有的新构造的物质包封微囊(吸附材料包封微囊),同时使极其效率地制备这种的吸附材料包封微囊称为可能。

[0118] 根据本发明,第四,可以效率地制备在现有方法中难以包封水溶性低的目标物质的微囊。

附图说明

[0119] [图1]图1(a)以及(b)为用于说明本发明的方法的图。

[0120] [图2]图2为用于说明空微囊结构的图。

[0121] [图3]图3(a)以及(b)为用于说明空微囊的膜结构的一种方式图。

[0122] [图4]图4(a)以及(b)为用于说明空微囊的膜结构的其他方式图。

[0123] [图5A]图5A为表示实施例I-1制得的FITC-Dex40k包封交联微囊的透射电子显微镜(TEM)的图像的图。

[0124] [图5B]图5B为表示对比例I-1(同时混合法)制得的FITC-Dex40k包封非交联微囊的透射电子显微镜(TEM)的图像的图。

[0125] [图5C]图5C为表示对比例I-2(后负载法)制得的FITC-Dex40k包封非交联微囊的透射电子显微镜(TEM)的图像的图。

[0126] [图6]图6为表示为了确认封入在微囊内部的FITC-Dex40k释药行为而实施的GPC(凝胶渗透色谱法)的测试结果的图。

[0127] [图7]图7(a)为表示空微囊的GPC测试结果的图,图7(b)为表示实施例I-2制得的精制后的细胞色素c包封交联微囊的GPC测试结果的图。

[0128] [图8]图8(a)为表示实施例I-2制得的细胞色素c包封交联微囊的吸收光谱的图,图8(b)为表示实施例I-2制得的细胞色素c以及FITC-Dex4k包封交联微囊的吸收光谱的图。

[0129] [图9]图9为表示圆二色谱的测试结果的图。

[0130] [图10(A)]图10(A)为表示实施例I-3以及对比例I-3制得的微囊基于AlPcS2a吸收色的比色实验的结果的图。

[0131] [图10(B)]图10(B)为表示实施例I-3以及对比例I-3制得的微囊的吸收光谱的图。

[0132] [图11]图11为表示添加5mM、10mM或20mM的NaCl后微囊的透射电子显微镜

(TEM) 图像的图。

[0133] [图 12] 图 12 为表示实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊的透射电子显微镜 (TEM) 图像的图。

[0134] [图 13] 图 13 为表示实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊中从 5-FC 到 5-FU 的转变速度的图表。

[0135] [图 14] 图 14 为表示实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊中从 5-FC 到 5-FU 的转变酶活性的稳定性的图表。

[0136] [图 15] 图 15(a) ~ (d) 为表示使用了实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊的治疗所产生的肿瘤生长抑制效果的图表。

[0137] [图 16] 图 16(a) ~ (d) 为表示使用了实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊的治疗所产生的副作用 (体重减少) 得图表。

[0138] [图 17] 图 17(a) ~ (d) 为表示使用了实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊的治疗所产生的生存数的图表。

[0139] [图 18] 图 18 为表示实施例 I-4 制得的 CD 封入交联微囊的血中滞留性的图表。

[0140] [图 19] 图 19 为表示含有实施例 II-1 制得的 MSN 包封交联微囊的溶液的粒径分布的图表。

[0141] [图 20] 图 20 为实施例 II-1 制得的 MSN 包封交联微囊的 TEM 照片。

[0142] [图 21] 图 21 为实施例 II-1 制得的 MSN 包封交联微囊的毛细管电泳的色谱图。

[0143] [图 22] 图 22 为包含表示实施例 II-2 制得的 MSN 包封交联微囊溶液的粒径分布的图表。

[0144] [图 23] 图 23 为实施例 II-2 制得的 MSN 包封交联微囊的 TEM 照片。

[0145] [图 24] 图 24 为实施例 II-2 制得的 MSN 包封交联微囊的毛细管电泳的色谱图。

[0146] [图 25] 图 25 为表示含有参考例 II-1 制得的 MSN 包封交联微囊的溶液的粒径分布的图表。

[0147] [图 26] 图 26 为参考例 II-1 制得的 MSN 包封交联微囊的 TEM 照片。

[0148] [图 27] 图 27 为参考例 II-1 制得的 MSN 包封交联微囊的毛细管电泳的色谱图。

[0149] [图 28] 图 28(a) 为实施例 II-3A 中使用的未处理 MSN 包封微囊的 TEM 照片, 图 28(b) 为实施例 II-3A 制得的胺化 MSN 包封微囊的 TEM 照片。

[0150] [图 29] 图 29(a) 为实施例 II-3B 中使用的未处理 MSN 包封微囊的 TEM 照片, 图 29(b) 为实施例 II-3B 制得的磺酰化 MSN 包封微囊的 TEM 照片。

[0151] [图 30] 图 30 为实施例 II-3B 中使用的未处理 MSN 包封微囊以及制得的磺酰化 MSN 包封微囊的 X 射线分析光谱。

[0152] [图 31] 图 31 为表示实施例 II-4A 制得的孟加拉玫瑰红吸附胺化 MSN 包封微囊中玫瑰红的释放特性的图表。

[0153] [图 32] 图 32 为表示实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊中吉西他滨的释放特性的图表。

[0154] [图 33] 图 33(a) 以及 (b) 为表示实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的对于 A549 细胞的细胞摄取特性的图表。图 33(a) 表示在不存在台盼蓝时全细胞内 Cy3 荧光量的测试结果, 图 33(b) 表示存在台盼蓝染色时活细胞内 Cy3 荧光量的测试

结果。

[0155] [图 34] 图 33(a) 以及 (b) 为表示实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的对于 A549 细胞的细胞杀伤效果的图表。图 34(a) 表示培养 48 小时后的结果, 图 34(b) 表示培养 72 小时后的结果。

[0156] [图 35] 图 35(a) 以及 (b) 为通过实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的对于 C26 细胞的细胞摄取特性图。图 35(a) 表示在不存在台盼蓝时全细胞内 Cy3 荧光量的测试结果, 图 35(b) 表示存在台盼蓝染色时活细胞内 Cy3 荧光量的测试结果。

[0157] [图 36] 图 36(a) 以及 (b) 为表示实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的对于 C26 细胞的细胞杀伤效果的图表。图 36(a) 表示培养 48 小时后的结果, 图 36(b) 表示培养 72 小时后的结果。

[0158] [图 37] 图 37(a) 以及 (b) 为表示使用实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的肿瘤治疗效果的图表。(a) 表示肿瘤增大抑制效果, (b) 表示副作用 (体重减少) 降低效果。

[0159] [图 38] 图 38 为表示实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的血中滞留性的图表。

[0160] [图 39] 图 39 为表示实施例 II-4B 制得的吉西他滨吸附磺酰化 MSN 包封微囊的肿瘤累积性的图表。

[0161] [图 40] 图 40 为表示含有实施例 III-1 制得的 β -半乳糖苷酶包封交联微囊溶液的粒径分布的图表。

[0162] [图 41] 图 41 为表示含有实施例 III-1 制得的靛蓝染料包封微囊溶液的粒径分布的图表。

[0163] [图 42] 图 42 为实施例 III-1 制得的靛蓝染料包封微囊 TEM 照片。

[0164] [图 43] 图 43 为实施例 III-1 制得的靛蓝染料包封微囊的高分辨率的 TEM 照片。

[0165] [图 44] 图 44 为表示含有比较例 III-1 制得的交联空微囊溶液的粒径分布的图表。

[0166] [图 45] 图 45 为表示含有比较例 III-1 制得的靛蓝染料产生后的空微囊溶液的粒径分布的图表。

[0167] [图 46] 图 46 为表示比较例 III-1 制得的靛蓝染料产生后的空微囊的 TEM 照片。

具体实施方式

[0168] 以下根据具体的实施方式对本发明进行详细地说明。但本发明绝不受限于以下的实施方式, 能在适宜变更的基础上进行实施。

[0169] [A] 定义

[0170] 本说明书中所谓的微囊, 是指具有单层结构的膜, 和由所述膜包围成的空隙部 (内水相) 的基本结构体。

[0171] 本发明中, 基团的名称或作为其一部分的“烷基”表示一价的脂肪族饱和烃基。除非另有说明, 烷基可以是链状、环状, 也可以是链状和环状的结合。链状烷基可以是直链状也可以是支链状。环状烷基可以是单环式也可以是复环式, 复环式的情况可以是连接环、缩合环、螺环。

[0172] 本说明书中的基团的名称或作为其一部分的“烷氧基”表示所述的烷基与二价的氧原子的一方的结合成键而形成的基团。

[0173] 本说明书中的基团的名称或作为其一部分的“芳基”表示一价的芳香族烃基。除非另有说明，芳基可以使单环式也可以是复环式，在复环式的情况下可以是连接环、缩合环，也可以是螺环。

[0174] 本说明书中的基团碳原子数表示为例如“C₁₋₁₂烷基”的方式。在这里，“C₁₋₁₂”意味着该烷基的碳原子数为 1 ~ 12 个。

[0175] 本说明书中的“卤素原子”意味着氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子。

[0176] 本说明书中的有的基团“可以被取代”意味着该基团具有的 1 个或 2 个以上的氢原子可以被 1 个或 2 个以上的取代基（2 个以上时可以相同也可以不同）取代。取代基的最大数与该基团具有的结构以及能够取代的氢原子数有关，若是本领域技术人员能够容易地确定。

[0177] 本说明书中的“取代基”，除非另有说明，可以选自由卤素原子、芳基、羟基、氨基、羧基、氰基、甲酰基、二甲基缩醛甲酰基、二乙基缩醛甲酰基、C₁₋₆烷氧羰基、C₂₋₇酰胺基、硅氧基、三-(C₁₋₆烷基)硅氧基（其中 C₁₋₆烷基可以相同也可以不同）以及甲硅烷氨基组成的组。

[0178] 本说明书中的有关各种微囊使用的用语“单分散体”意味着粒径分布狭窄的微囊集合体。粒径分布的宽窄，优选基于多分散指数 (polydispersity index :PDI) 判断，单分散体具有优选 0.2 以下，更优选 0.15 以下，进一步优选 0.1 以下的分散指数。

[0179] 本说明书中的有关各种微囊使用的用语“多分散指数”意味着表示粒径分布广度的无量纲指标，用语“平均粒径”意味着依据散射光强度基准的调和平均粒径（直径）。多分散指数以及平均粒径都是通过动态光散射法 (dynamic light scattering) 测定。动态光散射法能够依据 JISZ8826:2005 (粒径分析 - 光子相关光谱法 (Particle size analysis-Photon correlation spectroscopy)) 实施。JISZ8826:2005 由于是对应于稀颗粒浓度分散液体的标准，为了实现即使在高浓度样品中也能够测定其多分散指数以及平均粒径，在 JISZ8826:2005 上可以增加适当的变更。例如，能够采用后向散射检测替代侧向散射检测。通过采用后向散射检测，能够排除或降低多重散射的影响，据此，即使是在高浓度的样品中，也能够测定其多分散指数以及平均粒径。作为通过动态光散射法用于测定多分散指数以及平均粒径的市售设备可以列出例如 Malvern 社制 Zetasizer Nano-ZS。该设备采用后向散射检测，在低浓度 ~ 高浓度的广泛浓度范围的样品中，能够测定其多分散指数以及平均粒径。

[0180] [B] 物质包封微囊及其制备方法

[0181] 首先，对作为本发明基础的物质包封微囊以及制备方法进行说明。有关本发明的各微囊及其制备方法的特征，将在章 [C] ~ [E] 中重新说明，但关于这些章中没有特别注明的事项，适用本章的记载。

[0182] [B1 :物质包封微囊的制备方法]

[0183] 如上所述，作为物质包封微囊的主要的制备方法可以列出，(i) 将被包封物质、成为膜构成要素的高分子、或预先形成的高分子膜一同混合，同时进行通过自组装的微囊的形成和将物质封入空隙部的方法（同时混合法）和，(ii) 将预先形成的空微囊和被包封物

质混合,向空微囊的空隙部中导入被包封物质,从而进行包封、负载的方法(后负载法)。

[0184] 本发明中,有关各个微囊的制备条件,除非另有说明,能够使用含有同时混合法或后负载法的任意方法。但是,作为本发明人等开发的方法的后负载法(详细参照上述专利文献3(国际公开第2011/145745号公报))具有,能以简便的方法有效地将包封物质导入微囊内,导入前后也几乎不损害微囊的结构,而且能够包封在同时混合法中包封困难的带电荷物质等的种种优点,因此是令人满意的。

[0185] 下面,有关物质包封微囊的制备方法,将后负载法作为前提进行说明,但本发明中,物质包封微囊的制备方法并不限于后负载法,在不违反后述的各物质包封微囊的特征的限制下,能够使用包含同时混合法的其他任意的的方法。此外,在使用后负载法以外的方法向微囊中包封物质的情况下,作为其具体的条件,能够比照适用后述的后负载法的条件。例如,在同时混合法的情况下,除了并不按照后负载法预先制备空微囊,将作为空微囊的材料的聚合物等与被包封物质一同混合以外,基本上可以使用和后负载法相同的条件。

[0186] (B1-1:后负载法的概要)

[0187] 关于后负载法的概要,下面使用图1进行说明。然而,图1是模型图,本发明并不限于图1。

[0188] 如图1(a)所示,准备具有由膜1a包围了的空隙部1b的特定构造的空微囊,将其和被包封物质9一同在水性介质中混合。据此,如图1(b)所示,被包封物质9穿过空微囊1的膜1a被导入到空隙部1b中,制得被包封物质9被包封在空隙部1b中的物质包封微囊1'。

[0189] 以下,对后负载法进行详细叙述,在章节中对空微囊及被包封物质的详细情况进行重新叙述,此处对其他的条件及顺序进行说明。

[0190] (B1-2:空微囊以及被包封物质的混合)

[0191] 后负载法包含空微囊以及将被包封物质在水性介质中混合的工序(应当指出,此处具有将成为混合对象的在水性介质中含有空微囊以及被包封物质的液体,此后称为“混合对象液”的情况)。

[0192] 进行混合的方法没有特别的限制,在水性介质中施加外力的方法进行。即,排除了将空微囊以及被包封物质添加到水性介质中静置,使其自然扩散混合的方法(此后有称为“静置、扩散混合”的场合)。作为在水性介质中施加外力的混合方法的例子,可以列出搅拌、振荡、冲击等。

[0193] 作为搅拌的方法的例子,可以列出,将含有混合对象液的容器通过涡流混合器等回旋搅拌的方法,或将溶液通过搅拌翼等直接搅拌的方法等。

[0194] 作为振荡的方法的例子,可以列出,将含有对象混合液的容器通过振荡器等振荡的方法。

[0195] 作为冲击的方法的例子,可以列出,对混合对象液通过超声波照射等含有振动的各种给与冲击的方法。

[0196] 通过这样的混合,物质被包封在微囊空隙部中,可以制备物质包封微囊。

[0197] 通过混合形成物质包封微囊的原因不明确,但通过向水性介质施加外力,剪切应力作用到空微囊上(因此,可以将在水性介质中施加外力的混合称为剪切应力下的混合)。通过这样的剪切应力,空微囊的结构被扰乱,分解成大致均匀的小聚集体,可以认为在这些