

(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2014-529625

(P2014-529625A)

(43) 公表日 平成26年11月13日(2014.11.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/52 (2006.01)	A 6 1 K 9/52	4 B 0 3 3
A 6 1 K 47/04 (2006.01)	A 6 1 K 47/04	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2014-528430 (P2014-528430)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月15日 (2012. 8. 15)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年2月27日 (2014. 2. 27)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/050916
 (87) 国際公開番号 W02013/032709
 (87) 国際公開日 平成25年3月7日 (2013. 3. 7)
 (31) 優先権主張番号 61/529, 126
 (32) 優先日 平成23年8月30日 (2011. 8. 30)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 507044516
 プレジデント アンド フェローズ オブ
 ハーバード カレッジ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2
 1 3 8, ケンブリッジ, クインシー
 ストリート 1 7
 (71) 出願人 510015257
 ビーエイエスエフ・ソシエタス・エウロパ
 エア
 BASF SE
 ドイツ連邦共和国 6 7 0 5 6 ルートヴィヒ
 スハーフェン
 (74) 代理人 100081422
 弁理士 田中 光雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シェルカプセル化のためのシステムおよび方法

(57) 【要約】

本発明は、一般には、ドラッグデリバリーおよび他の用途のための粒子を含む粒子に関する。本発明の特定の態様は、一般には、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む粒子に向けられる。いくつかの実施形態において、例えば薬剤の内部への、または内部からの輸送を低減するために、粒子を処理して内部の閉じ込めを強化してもよい。当該粒子は、(例えば漏出が小さいため)薬剤をカプセル化する高い能力および/または長い貯蔵寿命を発揮することができる。例えば、特定の実施形態において、シェル内の亀裂、孔等の欠陥を封止するか、あるいはその輸送を低減するように例えば固体で処理してもよい。いくつかの実施形態において、例えば、粒子の内部の第1の反応物質が、粒子の外部の第2の反応物質と接触して、固体または他の好適な生成物を形成してもよい。特定の態様において、内部に含有される薬剤を放出させるために、例えば後の時点でシェルを処理してもよい。例えば、シェルを加熱して、粒子から薬剤を放出させてもよいし、シェルに化学分解もしくは酵素分解、または浸透圧の変化を受けさせて薬剤を

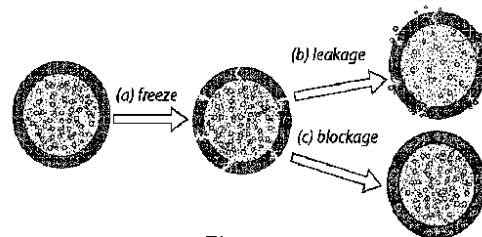


Fig. 5

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

シェル材料から形成されたシェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含有する流体を含む物品であって、内部が第1の反応物質を含有し、流体が第2の反応物質を含有し、第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が他方に向かって移動することが可能であり、第1の反応物質と第2の反応物質が反応して生成物を形成することが可能である物品。

【請求項 2】

第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が、シェル中に、またはシェルを移動して生成物を形成することが可能である請求項1に記載の物品。

10

【請求項 3】

生成物がシェルから外に実質的に移動できない請求項1または2のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 4】

生成物が流体および内部に実質的に不溶である請求項1から3のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 5】

生成物が固体である請求項1から4のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 6】

生成物が塩である請求項1から5のいずれか1項に記載の物品。

20

【請求項 7】

生成物がCaCO₃を含む請求項1から6のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 8】

シェルがポリマーを含む請求項1から7のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 9】

内部が薬剤をさらに含む請求項1から8のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 10】

薬剤が、生成物を含有しない同一の微粒子の漏出の半減期より少なくとも3倍遅い微粒子からの漏出の半減期を示す請求項9に記載の物品。

【請求項 11】

薬剤が、生成物を含有しない同一の微粒子の漏出の半減期より少なくとも10倍遅い微粒子からの漏出の半減期を示す請求項10に記載の物品。

30

【請求項 12】

生成物が、微粒子を加熱することによって微粒子から放出可能である請求項1から11のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 13】

生成物が、微粒子をシェル材料の溶融温度より高い温度に加熱することによって微粒子から放出可能である請求項12に記載の物品。

【請求項 14】

生成物が、微粒子をシェル材料のガラス転移温度より高い温度に加熱することによって微粒子から放出可能である請求項12または13のいずれか1項に記載の物品。

40

【請求項 15】

シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含有する流体を含む物品であって、シェルは、シェル材料から形成され、第1の反応物質、および第1の反応物質と反応して生成物を生成することが可能である第2の反応物質をシェル材料内に含有する物品。

【請求項 16】

シェル材料と生成物が組成により区別可能である請求項15に記載の物品。

【請求項 17】

シェルが、シェル内の第1の反応物質および第2の反応物質の質量の少なくとも3倍の質

50

量を有する生成物を含有する請求項15または16のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 1 8】

生成物がシェルから外に実質的に移動できない請求項15から17のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 1 9】

生成物が流体および内部に実質的に不溶である請求項15から18のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 2 0】

生成物が固体である請求項15から19のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 2 1】

生成物が塩である請求項15から20のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 2 2】

生成物がCaCO₃を含む請求項15から21のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 2 3】

シェルがポリマーを含む請求項15から22のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 2 4】

内部が薬剤をさらに含む請求項15から23のいずれか1項に記載の物品。

【請求項 2 5】

薬剤が、生成物を含有しない同一の微粒子の漏出の半減期より少なくとも3倍遅い微粒子からの漏出の半減期を示す請求項24に記載の物品。

【請求項 2 6】

シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含有する流体を含む物品であって、シェルは、シェル材料から形成され、生成物をシェル材料内に含有し、生成物は、第1の反応物質および第2の反応物質から形成され、第1の反応物質は内部に可溶であり、第2の反応物質は流体に可溶であり、生成物は、内部および流体の両方に不溶である物品。

【請求項 2 7】

シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含む物品であって、シェルが、シェル材料から形成され、シェル材料内にCaCO₃を含有する物品。

【請求項 2 8】

シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を用意し、内部が第1の反応物質を含有すること;および

第2の反応物質を含有する流体に微粒子を曝露することを含む方法であって、第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が、他方に向かって移動して、反応して生成物を形成する方法。

【請求項 2 9】

第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が、シェル中に、またはシェルを移動して生成物を形成する請求項28に記載の方法。

【請求項 3 0】

生成物が流体および内部に実質的に不溶である請求項28または29のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 3 1】

第1の反応物質および第2の反応物質の各々がシェル中に移動し、シェル内の他方と反応する請求項28から30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 2】

第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が、拡散によりシェル中に、またはシェルを移動する請求項28から31のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 3】

生成物が固体である請求項28から32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 3 4】

10

20

30

40

50

生成物が流体に対して約10重量%未満の溶解度を有する請求項28から33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

生成物が流体に対して約1重量%未満の溶解度を有する請求項34に記載の方法。

【請求項36】

生成物が流体に対して約0.1重量%未満の溶解度を有する請求項35に記載の方法。

【請求項37】

生成物が有機物である請求項28から36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項38】

生成物がポリマーを含む請求項28から37のいずれか1項に記載の方法。

10

【請求項39】

生成物がアルギン酸カルシウムを含む請求項28から38のいずれか1項に記載の方法。

【請求項40】

生成物が無機物である請求項28から36のいずれか1項に記載の方法。

【請求項41】

生成物が塩である請求項28から40のいずれか1項に記載の方法。

【請求項42】

生成物が CaCO_3 を含む請求項28から41のいずれか1項に記載の方法。

【請求項43】

生成物が PbCl_2 を含む請求項28から42のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項44】

生成物が Pb(OH)_2 を含む請求項28から43のいずれか1項に記載の方法。

【請求項45】

生成物が $\text{Ba}_3(\text{PO}_4)_2$ を含む請求項28から44のいずれか1項に記載の方法。

【請求項46】

生成物が BaSO_4 を含む請求項28から45のいずれか1項に記載の方法。

【請求項47】

生成物が AgCl を含む請求項28から46のいずれか1項に記載の方法。

【請求項48】

生成物が AgBr を含む請求項28から47のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項49】

生成物が ZnS を含む請求項28から48のいずれか1項に記載の方法。

【請求項50】

生成物が AgOH を含む請求項28から49のいずれか1項に記載の方法。

【請求項51】

生成物が MgCO_3 を含む請求項28から50のいずれか1項に記載の方法。

【請求項52】

生成物が沈殿剤である請求項28から51のいずれか1項に記載の方法。

【請求項53】

第1の反応物質を少なくとも部分的に内部に溶解させる請求項28から52のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項54】

第1の反応物質を少なくとも部分的に内部に懸濁させる請求項28から53のいずれか1項に記載の方法。

【請求項55】

第2の反応物質を少なくとも部分的に流体に溶解させる請求項28から54のいずれか1項に記載の方法。

【請求項56】

第2の反応物質を少なくとも部分的に流体に懸濁させる請求項28から55のいずれか1項に記載の方法。

50

- 【請求項 5 7】
第2の反応物質を少なくとも部分的にシェルに溶解させる請求項28から56のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 5 8】
第1の反応物質が第1の塩であり、第2の反応物質が第2の塩である請求項28から57のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 5 9】
内部が水を含む請求項28から58のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 0】
流体が水を含む請求項28から59のいずれか1項に記載の方法。 10
- 【請求項 6 1】
流体がアルコールを含む請求項28から60のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 2】
シェルがポリマーを含む請求項28から61のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 3】
シェルがグリセリドを含む請求項28から62のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 4】
微粒子を加熱することをさらに含む請求項28から63のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 5】
微粒子の加熱により、微粒子の内部に含有された薬剤が少なくとも部分的に放出される請求項64に記載の方法。 20
- 【請求項 6 6】
微粒子の内部に含有された薬剤を放出させることが可能な化学物質に微粒子を曝露することをさらに含む請求項28から65のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 7】
微粒子が約100マイクロメートル以下の平均直径を有する請求項28から66のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 6 8】
微粒子を紫外光に曝露することをさらに含む請求項28から67のいずれか1項に記載の方法。 30
- 【請求項 6 9】
微粒子を加熱して、第1の反応物質と第2の反応物質とを反応させて生成物を形成することをさらに含む請求項28から68のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 7 0】
シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を用意し、内部およびシェルの少なくとも一部が第1の反応物質を含有すること；および
微粒子を第2の反応物質に曝露することを含む方法であって、第2の反応物質は、第1の反応物質と反応して生成物を形成することが可能である方法。
- 【請求項 7 1】
生成物がシェル内に含有される請求項70に記載の方法。 40
- 【請求項 7 2】
生成物がシェルから外に実質的に移動できない請求項70または71のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 7 3】
第2の反応物質が第1の反応物質と反応して、生成物を形成する請求項70から72のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 7 4】
第2の反応物質がシェル中に移動して、第1の反応物質と反応する請求項70から73のいずれか1項に記載の方法。
- 【請求項 7 5】 50

第2の反応物質がシェル中に拡散して、第1の反応物質と反応する請求項70から74のいずれか1項に記載の方法。

【請求項76】

生成物が流体および内部に実質的に不溶である請求項70から75のいずれか1項に記載の方法。

【請求項77】

生成物が固体である請求項70から76のいずれか1項に記載の方法。

【請求項78】

生成物が塩である請求項70から77のいずれか1項に記載の方法。

【請求項79】

生成物がCaCO₃を含む請求項70から78のいずれか1項に記載の方法。

【請求項80】

シェルがポリマーを含む請求項70から79のいずれか1項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般には、ドラッグデリバリーおよび他の用途のための粒子を含む粒子に関する。

【0002】

関連出願の相互参照

本出願は、参照により本明細書に組み込まれている、Weitzらによる「シェルカプセル化のためのシステムおよび方法(Systems and Methods for Shell Encapsulation)」という名称の2011年8月30日に出願された米国特許出願第61/529,126号の有益性を主張するものである。

【0003】

政府出資

本発明の様々な態様に至る研究は、少なくとも一部が、NSF(授与番号DMR-1006546)およびMRSEC(授与番号DMR-0820484)によって後援された。米国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0004】

マイクロカプセルなどの微粒子は、農業、健康管理、化粧品および洗剤、建設化学品ならびに食品および飲料などの分野における薬剤のカプセル化、送達および放出を含む用途に大きな可能性を有する。噴霧乾燥、共押出、界面重合および複合コアセルベーションを含む多種多様な物理および化学的方法が、微粒子の高スループット製造に使用されてきた。例えば、種々なマイクロ流体技術を使用して、多種多様な薬剤が様々な二重または他の多重エマルジョンにカプセル化され、次いでそれらが、例えば、多重エマルジョンの1つまたは複数の相、例えば内相をカプセル化する中間相の界面重縮合、凍結または重合によって、固化されて固体微粒子または他のタイプの粒子が形成されてきた。しかし、薬剤の漏出がしばしば観察される。当該漏出は、カプセル化効率を低下させるか、または薬剤もしくは粒子の耐用寿命を縮め得る。したがって、粒子技術の改善が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、一般には、ドラッグデリバリーおよび他の用途のための粒子を含む粒子に関する。本発明の主題は、場合によっては、相互関連製品、特定の問題に対する代替的解決策、および/または1つまたは複数のシステムおよび/または物品の複数の異なる用途を含む。

【課題を解決するための手段】

10

20

30

40

50

【0006】

一態様において、本発明は、一般には物品に向けられる。1つの実施形態群によれば、物品は、シェル材料から形成されたシェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含有する流体を含む。内部は、第1の反応物質を含有し、流体は、第2の反応物質を含有してもよい。場合によっては、第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が、他方に向かって移動することが可能である。場合によっては、第1の反応物質と第2の反応物質は、反応して生成物を形成することが可能である。

【0007】

別の実施形態群において、物品は、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含む。シェルは、シェル材料から形成され、第1の反応物質、および第1の反応物質と反応して生成物を生成することが可能な第2の反応物質をシェル材料内に含有してもよい。

10

【0008】

別の実施形態群によれば、物品は、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含有する流体を含んでいてもよい。シェルは、シェル材料から形成され、シェル材料内に生成物を含有してもよい。場合によっては、生成物は、第1の反応物質および第2の反応物質から形成される。第1の反応物質は、内部に可溶であってもよく、第2の反応物質は、流体に可溶であってもよく、かつ/または生成物は、内部および流体の両方に不溶であってもよい。

【0009】

別の実施形態群によれば、物品は、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含み、シェルは、シェル材料から形成され、シェル材料内にCaCO₃を含有してもよい。

20

【0010】

別の態様において、本発明は、一般には方法に向けられる。1つの実施形態群によれば、方法は、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を用意する段階であって、内部が第1の反応物質を含有する段階と、第2の反応物質を含有する流体に微粒子を曝露する段階とを含む。いくつかの実施形態において、第1の反応物質および第2の反応物質の一方または両方が、他方に向かって移動して、反応して生成物を形成する。

30

【0011】

別の実施形態群によれば、方法は、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を用意する段階であって、内部およびシェルの少なくとも一部が第1の反応物質を含有する段階と、微粒子を第2の反応物質に曝露する段階とを含む。場合によっては、第2の反応物質は、第1の反応物質と反応して生成物を形成することが可能である。

【0012】

一態様において、本発明は、一般には自己封止微粒子に向けられる。別の態様において、本発明は、一般には、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を用意し、内部が薬剤を含有すること、および微粒子の内部からの薬剤の放出を遅らせるようにシェルの少なくとも一部を処理することを含む。

40

【0013】

別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている実施形態の1つまたは複数、例えば、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む粒子を製造する方法を包含する。さらに別の態様において、本発明は、本明細書に記載されている実施形態の1つまたは複数、例えば、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む粒子を使用する方法を包含する。

【0014】

本発明の他の利点および新規の特長は、添付の図面と併せて検討すると、本発明の様々な非限定的な実施形態の以下の詳細な説明から明らかになるであろう。本明細書と、参照

50

により組み込まれている文献が相反する、かつ/または矛盾する開示を含む場合は、本明細書が優先されるものとする。参照により組み込まれている2つ以上の文献が相反する、かつ/または矛盾する開示を含む場合は、最新の有効日を有する文献が優先されるものとする。

【0015】

本発明の非限定的な実施形態を、模式的であり、縮尺通りに描かれることを意図しない添付の図面を参照して、例示により説明する。図面において、図示されるそれぞれの同一またはほぼ同一の構成要素は、典型的には、単一の数字によって示される。明確にする目的で、当業者が本発明を理解することを可能にするために図示が必要でない場合は、すべての構成要素がすべての図面に標示されることはなく、本発明の各実施形態のすべての構成要素が示されることもない。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1A - 1C】本発明の特定の実施形態に係る様々な粒子の形成を示す図である。

【図2】時間の関数としての本発明の特定の粒子からの染料の漏出量を示す図である。

【図3】本発明の特定の実施形態における様々な時間後の粒子からの染料の漏出量を示す図である。

【図4A - 4F】放出が開始された後の粒子からの染料の当該放出を示す図である。

【図5】本発明の特定の実施形態に係る粒子における欠陥の封鎖を模式的に示す図である。

。

【図6】貯蔵時間の関数としての本発明の特定の粒子からの染料の漏出量を示す図である。

。

【図7A - 7B】本発明の特定の粒子のEDX分光を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明は、一般には、ドラッグデリバリーおよび他の用途のための粒子を含む粒子に関する。本発明の特定の態様は、一般には、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む粒子に向けられる。いくつかの実施形態において、例えば薬剤の内部への、または内部からの輸送を低減するために、粒子を処理して内部の閉じ込めを強化してもよい。当該粒子は、(例えば漏出が小さいため)薬剤をカプセル化する高い能力および/または長い貯蔵寿命を発揮することができる。例えば、特定の実施形態において、シェル内の亀裂、細孔等の欠陥を封止するか、あるいはその輸送を低減するように例えば固体で処理してもよい。いくつかの実施形態において、例えば、粒子の内部の第1の反応物質が、粒子の外部の第2の反応物質と接触して、固体または他の好適な生成物を形成してもよい。特定の態様において、内部に含有される薬剤を放出させるために、例えば後の時点でシェルを処理してもよい。例えば、シェルを加熱して、粒子から薬剤を放出させてもよいし、シェルに化学分解もしくは酵素分解、または浸透圧の変化を受けさせて薬剤を放出させてもよい。本発明のさらに他の態様は、一般には、当該粒子の製造または使用方法、または当該粒子を含むキットもしくはデバイス等に向けられる。

【0018】

本発明の様々な態様は、一般には、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含み、シェルを処理して、欠陥を低減し、かつ/または薬剤の粒子の内部への、かつ/または粒子の内部からの輸送を低減することができる微粒子などの粒子に向けられる。例えば、1つの実施形態群において、粒子は、シェルと、第1の反応物質を含有する内部とを含んでいてもよく、粒子は、第2の反応物質を含有する流体に曝露されてもよい。第1の反応物質および/または第2の反応物質は、例えば拡散により、例えば、亀裂、細孔もしくはチャンネルなどの欠陥、および/またはシェル材料そのものを通じてシェルの中へ、またはシェルを移動することが可能であってもよい。第1の反応物質および第2の反応物質は、それらの反応物質が互いに接触すると、反応が生じて生成物が生成されるように、選択されてもよい。生成物は、例えば、欠陥内および/またはシェル材料そのものの中に堆積

10

20

30

40

50

するか、あるいは収容されてもよい。例えば、生成物は、欠陥内に沈殿して、欠陥を少なくとも部分的に封止してもよく、かつ/またはシェル材料そのものの中で統合されて、粒子が内部に出入りする能力を低減してもよい。

【0019】

好適な反応物質の1つの非限定的な例は、互いに反応して、塩化ナトリウム(NaCl)および炭酸カルシウム(CaCO₃)を生成することができる炭酸ナトリウム(Na₂CO₃)および塩化カルシウム(CaCl₂)である。炭酸カルシウムは、水に容易に可溶でないため、例えば欠陥内および/またはシェル材料そのものの中に固体の形態で体積または沈殿し得る。反応物質および生成物の他の例については、以下に詳細に述べる。当該粒子を特定の実施形態において使用して、例えば、薬剤が、例えば拡散により、または欠陥を通過すること等により粒子の外に出ることができないようにすることによって、粒子がその中、例えば粒子の内部に薬剤を含有する能力を高めてもよい。当該粒子は、いくつかの実施形態において、(例えば、半減期または粒子からの薬剤の減少率を通じて測定される)粒子内の薬剤の寿命の増大を発揮することができる。特定の実施形態において、本明細書に述べられているように、粒子は、自己封止性である。すなわち、粒子内に形成された少量の欠陥を、何らかの制御を必要とすることなく再封止することができる。

10

【0020】

既に触れたように、本発明の特定の態様は、一般には微粒子などの粒子に向けられる。いくつかの実施形態群において、本明細書に述べられている粒子は、シェルと、少なくとも一部がシェルに含有された内部とを含む微粒子を含んでいてもよい。しかし、他の実施形態において、粒子は、以下に述べられるように、任意の他の好適な構成を有してもよい。非限定的な例として、粒子は、多数の内部領域、および/または内部領域を含有する1つを超えるシェルまたはシェル材料を有してもよい。場合によっては、粒子は、不規則な内部空洞を有してもよく、かつ/または粒子は、孔が粒子の内部分を画定する比較的多孔質のものであってもよい。いくつかの実施形態において、粒子は、例えば、薬剤を粒子内に実質的に均一に分散させるように、比較的均質であってもよい。したがって、本明細書の説明では、粒子の「内部」の言及は、単に便宜上の理由によるものであり、他の実施形態において、粒子は、1つを超える好適な内部領域を含有することができ、かつ/または粒子は、必ずしも球状でなく、粒子の内部によって画定される任意の好適な形状または体積であってもよい内部を含んでもよい。同様に、粒子の「シェル」は、必ずしも粒子上の外殻(例えば卵殻)のみで定義されなくてもよいが、シェルを形成する材料は、特定の実施形態において、例えば、粒子内の1つを超える内部領域を画定する粒子内の内壁を画定する粒子の内部分に伸びていてもよい。

20

30

【0021】

粒子は、その中、例えば粒子の内部領域に第1の反応物質を含んでいてもよい。第1の反応物質を含有する粒子を、第1の反応物質と反応して生成物を生成することが可能な第2の反応物質を含有する液体などの流体に曝露することができる。特定の実施形態において、第1の反応物質および第2の反応物質の両方が、例えば欠陥および/またはシェル材料そのものを通じて粒子のシェル内に、またはシェルを移動することが可能である。第1の反応物質および/または第2の反応物質は、同一の、または異なるメカニズム、例えば、拡散、浸透圧差、対流、濃度勾配、または温度差もしくは圧力差等により移動してもよい。例えば、第1の反応物質および第2の反応物質は、それぞれ粒子のシェルにおける欠陥(例えば、シェル内の亀裂、チャネル、穴、空隙、孔等)を通じて移動して、互いに直接物理的に接触してもよい。欠陥は、存在すれば、粒子が形成されるときに存在し、かつ/または後に、例えば粒子の使用時に導入され、かつ/または意図的に粒子に導入されてもよい。いくつかの実施形態において、粒子からの薬剤の放出の速度を、例えば粒子の内部と、粒子を取り囲む流体との例えば浸透圧差または濃度差によって制御してもよい。

40

【0022】

場合によっては、本明細書に述べられているように、反応物質の反応により形成された生成物が、少なくとも部分的に、または全面的に当該欠陥を閉塞させるか、または封止し

50

てもよい。例えば、生成物が、欠陥を完全に閉塞し、例えば薬剤の欠陥を通じたさらなる輸送から欠陥を封止するように、生成物を、例えば欠陥を通じた第1の反応物質および第2の反応物質の輸送により欠陥内に堆積させてもよい。しかし、いくつかの実施形態において、生成物は、必ずしも欠陥を完全に閉塞する必要はないが、例えば薬剤の欠陥を通じた輸送を閉塞または妨害することが可能であってもよい。特定の実施形態において、第1の反応物質および第2の反応物質は、それぞれ(例えば拡散により)シェル材料そのものを通じて移動して、シェル材料内で互いに直接物理的に接触してもよい。特定の実施形態において、1つを超える経路を使用してもよい。例えば、第1の反応物質および/または第2の反応物質は、欠陥およびシェル材料そのものの両方を通じて移動し、かつ/または一方が欠陥を通じて移動し、他方がシェル材料そのものを通じて移動してもよい。

10

【0023】

よって、特定の実施形態は、自己封止粒子に向けられる。すなわち粒子内に形成された欠陥は、例えば欠陥の形成に応答して、使用者による外的制御を必要とすることなく再放出され得る。したがって、特定の実施形態において、当該自己封止粒子に生じる欠陥は、第1の反応物質と第2の反応物質が(例えば欠陥内で)互いに接触することを可能にして、欠陥内に生成物を形成させることで、欠陥を封止させることができる。具体的な非限定的な例として、粒子は、第1の反応物質を含有する内部を含み、粒子が、第2の反応物質を含有する流体に曝露されてもよい。欠陥が存在しなければ、粒子のシェル材料は、第1の反応物質と第2の反応物質が互いに直接物理的に接触することを実質的に防止するため、生成物を生成し得る反応は生じない。しかし、欠陥の生成により、第1の反応物質と第2の反応物質が輸送経路を通じて互いに接触することによってそれらが反応し、欠陥内に堆積するか、あるいは欠陥内に収容され得る生成物を形成することを可能にすることによって、例えば欠陥の形成または検出に応答して、使用者による外的制御を必要とすることなく欠陥を部分的または全面的に封止することができる。

20

【0024】

しかし、いくつかの実施形態において、第1の反応物質および第2の反応物質の一方のみが、例えば、疎水性効果、サイズ限界、ねじれ限界、または気体もしくは流体の捕捉ポケット等により、シェル材料中に、またはシェル材料を移動することが可能である。例えば、一実施形態において、粒子の内部に含有された第1の反応物質のみがシェル材料中に、またはシェル材料を移動することが可能であり、第2の反応物質が存在する粒子の外部に達すると、第1の反応物質と第2の反応物質が反応して、生成物を生成することが可能である。生成物は、シェル材料内に存在(例えば溶解)しているか、あるいはシェル材料内(例えば、シェル材料内の孔または欠陥内)に含有されてもよい。別の非限定的な例として、別の実施形態において、粒子の内部に含有された第1の反応物質は、シェル材料を通じて粒子から実質的に出ることが不可能であり、第2の反応物質は、シェル材料中に、またはシェル材料を移動して、粒子の内部において第1の反応物質と接触することが可能であってもよい。

30

【0025】

いくつかの実施形態において、シェル材料内の第1の反応物質と第2の反応物質は、シェル材料内の未反応の第1の反応物質および/または第2の反応物質が比較的少量になるように反応して生成物を形成する。いくつかの実施形態において、例えば、シェル材料は、少なくとも第1の反応物質と第2の反応物質の質量の合計、場合によっては第1の反応物質と第2の反応物質の質量の合計の少なくとも3倍、少なくとも5倍、少なくとも7倍、少なくとも10倍または少なくとも25倍の質量を有する生成物を含有してもよい。したがって、いくつかの実施形態において、シェル材料は、比較的少量の生成物を含有し、比較的少量の未反応の反応物質を含有してもよい。しかし、他の実施形態において、粒子の内部と、粒子を取り囲む流体との間の第1の反応物質および第2の反応物質の濃度の差、反応速度(例えば、第1の反応物質と第2の反応との比較的遅い反応速度)、または時間により、シェル材料内により多量の第1の反応物質および/または第2の反応物質が存在してもよい。

40

【0026】

50

第1の反応物質および第2の反応物質は、それらの反応物質が互いに接触すると、生成物を生成する反応が生じるように、選択されてもよい。いくつかの実施形態において、反応は自発的であるか、または特定の実施形態において、反応は、触媒または酵素によって触媒されてもよい。生成物は、シェル材料上またはシェル材料中に形成され得る任意の好適な生成物であってもよく、例えば、生成物は、固体、塩(例えば、粒子を含有する流体および/または粒子の内部領域に実質的に不溶な塩)であってもよい。例えば、生成物は、例えば、シェル材料および/または粒子を含有する流体および/または粒子の内部領域への溶解度が約10重量%未満、約5重量%未満、約3重量%未満、約1重量%未満、約0.5重量%未満、約0.3重量%未満または0.1重量%未満であるものであってもよい。場合によっては、生成物の溶解度は、粒子、および/または粒子を形成する他の材料内に含有される少なくとも1つの薬剤(または場合によってはすべての薬剤)の溶解度より小さくなるように選択されてもよい。生成物は、反応に応じて有機物または無機物であり得る。同様に、第1の反応物質および/または第2の反応物質は、それぞれ独立に、例えば、塩または有機化合物等であってもよい。場合によっては、第1の反応物質および/または第2の反応物質を、例えば、内部領域、シェル材料および/または粒子を取り囲む流体に溶解および/または懸濁させてもよい。第1の反応物質と第2の反応物質の反応は、任意の好適な反応であってもよく、必ずしも共有結合の形成を伴わなくてもよい。例えば、反応は、沈殿、重合、分解、置換または他の好適なタイプの反応を含んでいてもよい。

10

【0027】

反応物質は、例えば、粒子を取り囲む流体、または流体の内部に任意の好適な形態で存在してもよい。例えば、反応物質は、溶解され、または分散体もしくは懸濁物等として担持されてもよい。反応物質を(例えば、粒子を取り囲む流体または粒子の内部に)含有させるために使用できる溶媒または他の流体の非限定的な例としては、エタノール、メタノール、1-プロパノールまたは2-プロパノール等のアルコールが挙げられる。好適な溶媒または他の流体の他の例としては、1,2-ブタンジオール、エチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールおよび/または水(すなわち、水が溶媒として使用される場合は水溶液を生成する)が挙げられるが、それらに限定されない。水は、例えば塩溶液として存在してもよい。さらに他の例としては、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルスルホキシドもしくはN,N-ジメチルホルムアミド等の極性の非プロトン性溶媒; 脂肪酸もしくは酢酸等の酸性化合物; またはグリコールジメチルエーテル、ジグリコールジメチルエーテル、グリコールメチルエーテル、ジグリコールメチルエーテルもしくは1-メトキシ-2-ブタノール等のエーテルが挙げられる。第1の反応物質および第2の反応物質は、別個の流体に含有されてもよく、流体は、同一の、または異なる組成を有してもよく、例えば、第1の反応物質が第1の流体に含有され、第2の反応物質が第2の流体に含有され、第1および第2の流体が、実施形態に応じて同一であるか、または異なってもよい。本明細書に使用されているように、「流体」は、一般には、流動し、その容器の輪郭に従う傾向のある物質、すなわち液体、気体、粘弾性流体等を指し、純粋な種のみならず、それぞれが任意の形態および任意の濃度で存在してもよい2つ以上の種の混合物を含むことを意図する。例えば、反応物質を含有する流体は、基本的には、水、溶解または懸濁した塩または他の化合物を含有する水、水とエタノールの混合物、溶解または懸濁した塩または他の化合物を含有する水とエタノールの混合物等からなるものであってもよい。

20

30

40

【0028】

1つの実施形態群において、反応物質を含有する流体は親水性である。本明細書に使用されているように、「親水性」流体は、少なくとも周囲温度(25)および気圧(1気圧)で水に対して実質的に混和性の流体であるため、親水性流体と水を混合すると、少なくとも1日の時間にわたって実質的な相分離が観察されない。(勿論、水はそれ自体に対して混和性であるため、水は親水性流体であることに留意されたい)。本明細書に使用されているように、2つの流体は、一方が他方に対して少なくとも10重量%レベルまで可溶でない場合は、互いに不混和性であるか、または混和性がない。いくつかの実施形態において、親水性流体は、高い温度および/または気圧において水に対して実質的に混和性であり得る。

50

例えば、親水性流体は、少なくとも約50、少なくとも約75、少なくとも約100、少なくとも約125、少なくとも約150、少なくとも約175または少なくとも約200の温度において、水に対して実質的に混和性であり得る。例えば、高い気圧、例えば少なくとも約2気圧、少なくとも約3気圧、少なくとも約4気圧、少なくとも約5気圧、少なくとも約6気圧、少なくとも約8気圧、少なくとも約10気圧、少なくとも約12気圧、少なくとも約14気圧、少なくとも約16気圧等の気圧において、比較的高い温度(例えば少なくとも約100)を達成することができる。

【0029】

既に触れたように、第1の反応物質と第2の反応物質が反応して、1つまたは複数の沈殿剤を形成し得る。特定の実施形態において、1つを超える沈殿剤が形成され、それぞれの沈殿剤は、別個に、かつ/または共に共沈殿してもよい(すなわち、同時に、かつ/または同一の流動条件により共沈殿する)。1つの実施形態群において、例えば、(例えば、粒子の内部に含有される)第1の反応物質が、(例えば、粒子を取り囲む流体に含有される)第2の反応物質と混ざり合ってもよい。

10

【0030】

混合すると第1の反応物質と第2の反応物質が反応して生成物を形成してもよい。場合によっては、反応は自発的である。生成物は、個別の相を形成してもよく、かつ/または沈殿するか、あるいは第1の流体と第2の流体の混合物から分離してもよい。例えば、生成物は、第1の反応物質を含有する第1の流体に実質的に不溶であってもよく、かつ/または生成物は、第2の反応物質を含有する第2の流体に不溶であってもよい。生成物は、場合によっては固体であってもよい。

20

【0031】

第1の反応物質と第2の反応物質の反応は、例えばイオン交換反応を含む任意の好適な化学反応であってもよい。1つの実施形態群において、反応は、一重置換反応(例えば、 $A + BX \rightarrow AX + B$ (各文字はイオンを表す))または二重置換反応(例えば、 $AX + BY \rightarrow AY + BX$)であってもよく、これらの生成物の1つが、例えば粒子を取り囲む流体、または粒子の内部領域に実質的に不溶であってもよい。別の例として、例えば、本明細書に述べられている $A + B \rightarrow AB$ (例えば、Aおよび/またはBはイオンである)のように、2つのイオンが溶液中で結合して、実質的に不溶の生成物を生成してもよい。いくつかの実施形態において、生成物を分離相または沈殿剤として回収することができる。場合によっては、反応は、第1の反応物質(すなわち、それぞれAまたはAX)が第1の流体(例えば粒子の内部)に溶解した状態で存在し、第2の反応物質(すなわち、それぞれBYまたはBX)が第2の流体(例えば粒子の外部)に溶解した状態で存在するイオン反応であってもよい。

30

【0032】

第1の流体と第2の流体の混合物から形成された生成物は、非限定的な例として、ポリマー、または無機塩などの無機化合物等であってもよい。しかし、1つの実施形態群において、生成物はポリマーでない。場合によっては、生成物は、例えば、約1000 Da(g/mol)未満、約500 Da未満、約300 Da未満、約200 Da未満、約150 Da未満または約100 Da未満の比較的低モル質量(すなわち分子量)を有するものであってもよい。しかし、他の実施形態において、生成物は、例えば本明細書に記載されているように、例えば、約50 Da超、約100 Da超、約1 kDa超、約10 kDa超、約100 kDa超等のより高モル質量を有してもよい。例えば、生成物は、ポリマー、アルギン酸塩等を含んでいてもよい。

40

【0033】

既に触れたように、一例として、第1の反応物質は炭酸ナトリウムであってもよく、第2の反応物質は塩化カルシウムであってもよく、またはその逆であってもよく、それらは互いに反応して炭酸カルシウムを形成することが可能である。しかし、本発明の他の実施形態において、炭酸ナトリウムおよび塩化カルシウムの代わりに、かつ/またはそれらと組み合わせる他の反応物質を使用してもよい。例えば、いくつかの実施形態において、第1の反応物質は、炭酸イオンを含有する任意の種を含んでいてもよく、第2の反応物質は、カルシウムイオンを含有する任意の種を含んでいてもよい(またはその逆であってもよい)

50

。炭酸イオンとカルシウムイオンが結合して、ある条件下で沈殿するCaCO₃を形成し得る。炭酸イオンは、任意の好適な形態で存在してもよい。例えば、Na₂CO₃、K₂CO₃、または(NH₄)₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、(NH₄)HCO₃等の炭酸塩を使用してもよい。同様に、カルシウムイオンは、任意の好適な形態で存在してもよく、例えば、(場合によりCaCl₂・2H₂Oなどの水和物の形態の)CaCl₂、Ca(NO₃)₂または酢酸カルシウムなどのカルシウム塩を使用してもよい。

【0034】

他の無機沈殿反応を使用して、例えばCaCO₃以外の(またはCaCO₃の他に)沈殿剤を生成してもよいことに留意されたい。例えば、他の好適な沈殿剤としては、塩化鉛(II)(PbCl₂)、水酸化鉛(II)(Pb(OH)₂)、リン酸バリウム(Ba₃(PO₄)₂)、硫酸バリウム(BaSO₄)、塩化銀(AgCl)、臭化銀(AgBr)、硫化亜鉛(ZnS)、水酸化銀(AgOH)もしくは炭酸マグネシウム(MgCO₃)および/またはこれらの組合せ、および/または他の好適な沈殿反応物が挙げられるが、それらに限定されない。これらのイオンを、互いに反応すると、これらを含む沈殿剤が形成されるように、第1の反応物質および第2の反応物質から結集させてもよい。さらに他の実施形態において、沈殿することが可能な塩を使用してもよい。

10

【0035】

具体的な非限定的な例として、塩化物イオン源(例えばNaCl、HCl、KCl、LiCl、MgCl₂等)と鉛(II)化合物(例えばPb(NO₃)₂、Pb(CH₃COO)₂、PbCO₃等)を含む溶液との反応により塩化鉛(II)が沈殿し、水酸化物源(例えばLiOH、NaOH、KOH等)と鉛(II)化合物(例えばPb(NO₃)₂、Pb(CH₃COO)₂、PbCO₃等)を含む溶液との反応により水酸化鉛(II)が沈殿し、バリウムイオン源(例えばBa(OH)₂、BaS、BaCl₂等)とリン酸塩(例えばH₃PO₄、(NH₄)₃PO₄、Na₂HPO₄、NaH₂PO₄等)を含む溶液との反応によりリン酸バリウムが沈殿し、バリウムイオン源(例えばBa(OH)₂、BaS、BaCl₂等)と硫酸塩(例えばH₂SO₄、Na₂SO₄、K₂SO₄、Li₂SO₄等)を含む溶液との反応により硫酸バリウムが沈殿し、銀イオン源(例えばAgNO₃)と塩化物イオン源(例えばNaCl、HCl、KCl、LiCl、MgCl₂等)との反応により塩化銀が沈殿し、銀イオン源(例えばAgNO₃)と臭化物イオン源(例えばNaBr、HBr、KBr、LiBr、MgBr₂等)との反応により臭化銀が沈殿し、亜鉛イオン源(例えばZnSO₄)と硫化物イオン源(例えばH₂S、Li₂S、Na₂S、K₂S等)との反応により硫化亜鉛が沈殿し、銀イオン源(例えばAgNO₃)と水酸化物源(例えばLiOH、NaOH、KOH等)との反応により水酸化銀が沈殿し、またはマグネシウムイオン源(例えばMg(OH)₂、MgSO₄、MgCl₂等)と炭酸塩源(例えばNa₂CO₃、K₂CO₃、(NH₄)₂CO₃、NaHCO₃、KHCO₃、(NH₄)HCO₃等)との反応により炭酸マグネシウムが沈殿し得る。

20

30

【0036】

しかし、本発明は、無機沈殿剤のみに限定されないことにも留意されたい(無機化合物は、C-H共有結合を含まないものであるが、場合によっては、無機化合物は、CaCO₃のように炭素原子を含み、かつ/またはHCl、Ca(HCO₃)₂もしくはH₂CO₃のように水素原子を含み得る)。有機化合物を含む沈殿剤の1つの非限定的な例は、アルギン酸カルシウムである。1つの実施形態群において、例えば、CaCl₂、Ca(NO₃)₂、酢酸カルシウム等のカルシウム源を含む第1(または第2)の反応物質と、アルギン酸塩(例えばアルギン酸ナトリウム)を含む第2(または第1)の反応物質とを組み合わせ、アルギン酸カルシウムを形成してもよい。別の例として、塩は、シュウ酸塩などの有機イオンを含んでもよい。具体的な非限定的な例としては、シュウ酸カルシウムまたはシュウ酸マグネシウムが挙げられる。例えば、アルカリ金属シュウ酸塩とカルシウムイオン源(例えばCaCl₂、Ca(NO₃)₂、酢酸カルシウム等)および/またはマグネシウムイオン源(例えばMg(OH)₂、MgSO₄、MgCl₂等)との反応によりシュウ酸塩が沈殿し得る。

40

【0037】

別の例として、沈殿剤はポリマーであってもよい。好適なポリマーの例としては、樹脂性ポリマー(例えばメラミンおよびホルムアルデヒド)、ラジカルポリマー(例えばメタクリル酸メチルもしくはメタクリル酸ヒドロキシエチルおよびラジカル開始剤)、またはポリウレタンもしくはポリ尿素反応物(例えば、2つ以上の機能性アルコールおよび/またはアミンを有する2つ以上の機能性イソシアネート)が挙げられるが、それらに限定されない

50

。さらに他の例としては、(例えば、水または酸もしくは塩基の存在によって誘発される)ゾル-ゲル型反応、または(例えば、溶媒、塩またはpHの変化によって誘発される)溶液に懸濁したナノ粒子などの粒子の沈殿が挙げられる。ゾル-ゲル反応物の例としては、シラン、例えばヘプタデカフルオロシランなどのフルオロシラン(すなわち、少なくとも1つのフッ素原子を含有するシラン)、あるいはメチルトリエトキシシラン(MTES)、またはオクタデシルシランもしくは他の $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ -シラン(n は、任意の好適な整数であり得る)などの、1つまたは複数の脂質鎖を含有するシランが挙げられるが、それらに限定されない。例えば、 n は、1超、5超または10超であり、約20未満、25未満または30未満であってもよい。シランは、例えばオクタデシルトリメトキシシランのように、アルコキシド基などの他の基を場合により含んでもよい。場合によっては、シランは、ゾル-ゲルをより高親水性にする他の基、例えばアミンなどの基を含有してもよい。非限定的な例としては、ジアミンシラン、トリアミンシランまたはN-[3-(トリメトキシシリル)プロピル]エチレンジアミンシランが挙げられる。場合によっては、1つを超えるシランがゾル-ゲルに存在してもよい。例えば、ゾル-ゲルは、ゾル-ゲルにより強い親水性を発揮させるフルオロシラン、および/またはポリマーの生成を促進する他のシラン(または他の化合物)を含んでもよい。場合によっては、重合を促進する SiO_2 化合物を生成することが可能な材料、例えばTEOS(テトラエチルオルトシラン)が存在してもよい。したがって、例えば、第1の反応物質がシランであり、第2の反応物質がTEOSであってもよく、その逆であってもよい。ゾル-ゲルは、シランのみを含むものに限定されず、シランに加えて、またはシランの代わりに他の材料が存在してもよいことも理解されるべきである。

10

20

【0038】

いくつかの態様において、粒子は、少なくとも一部がシェルに含有された内部を含む。いくつかの実施形態において、シェルは、亀裂、チャネル、穴、空隙、孔等の欠陥を含有してもよく、欠陥は、シェルが形成される時に存在し、かつ/または後にシェルに導入されてもよい。いくつかの実施形態において、内部は、液体または気体などの流体を含有してもよい。既に触れたように、場合によっては、粒子は、多数の内部領域、および/または内部領域を含有する1つを超えるシェルまたはシェル材料を含有してもよい。粒子のシェルは、任意の好適な材料から形成され得る。シェル材料の例を、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2009年5月21日付で米国特許出願公開第2009/0131543号として公開されたWeitzらによる「多重エマルジョンを形成するための方法および装置(Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions)」という名称の2007年8月29日出願された米国特許出願第11/885,306号に見いだすことができる。

30

【0039】

いくつかの実施形態において、例えば、シェルは、ワックスまたはゲルを含んでもよい。特定の場合において、本明細書に述べられているように、ワックスもしくはゲルを、流動相になるように加熱し、かつ/またはワックスもしくはゲルが固体相を形成して、例えば、カプセル、または内部を含有するシェルを得ることができるよう冷却してもよい。いくつかの実施形態において、シェル材料は、例えばシェル材料がワックスおよび/またはゲルを含む場合に、例えば、固体と液体の間の粘性および/または剛性を示す半固体または擬固体の特性を示し得る。シェル材料は、場合によって非晶質または結晶質であってもよい。

40

【0040】

ワックスおよび/またはゲルを含むシェル材料の例として、1つの実施形態群において、多重エマルジョン液滴を、ワックスまたはゲルが液体である条件下でワックスまたはゲルを使用する様々な技術(例えば、ワックスまたはゲルの融点より高い温度で多重エマルジョンを形成することによる技術)によって形成し、次いで多重エマルジョン液滴を、ワックスまたはゲルが少なくとも部分的に固化するように、例えばワックスまたはゲルの少なくとも一部が固体になるように冷却することによって、粒子のシェル材料を形成することができる。例えば、ワックスまたはゲルが少なくとも部分的に固化するように冷却したときにワックスまたはゲルが多重エマルジョン液滴の外相として形成されると、ワックスま

50

たはゲルが粒子の内部をカプセル化または含有するカプセルまたはシェルが形成され得る。好適なワックスまたはゲルの非限定的な例としては、ポリ(N-イソプロピルアクリルアミド)、脂肪グリセリドなどのグリセリド、パラフィン油、ノナデカン、エイコサンまたはアガロースなどが挙げられる。

【0041】

いくつかの実施形態群において、シェル材料は、本明細書に述べられているように、シェル材料をゲル状態からゾル状態に変換すると、薬剤が粒子のシェルの内部から放出されるように、ゾル状態およびゲル状態を有する材料を含んでいてもよい(または当該材料から形成されてもよい。加えて、粒子は、特定の実施形態において、ゾル状態およびゲル状態を有する材料を含有する液滴のゾル状態からゲル状態への変換を通じて形成されてもよい。非限定的な例として、液滴の外層の1つがゾル状態の材料を含む多重エマルジョン液滴を形成し、次いで任意の好適な技術(例えば冷却または化学反応)を用いてゾル状態をゲル状態に変換することによって、(それぞれ独立に任意の状態、例えば流動状態、ゲル状態、ゾル状態、固体状態等であってもよい)1つまたは複数の内部領域を含有するシェルを形成することができる。

10

【0042】

ゾル状態からゲル状態への変換は、当業者に既知の任意の技術、例えばゾル状態の材料の冷却、化学反応の開始等によって実施され得る。具体的な非限定的な例として、アガロースを使用する場合は、アガロースを含有する液滴をアガロースのゲル化温度より高い温度で生成した後、続いて冷却して、アガロースを、場合によっては1つまたは複数の内部領域付近に形成され得る(例えば、液滴が多重エマルジョン液滴である場合)ゲル状態にすることができる。別の非限定的な例として、アクリルアミドが使用される場合は、(例えば、APS(過硫酸アンモニウム)およびテトラメチルエチレンジアミンを使用して)アクリルアミドを重合して、粒子内にシェル材料を生成することができる。

20

【0043】

別の実施形態群において、圧力変化によって相変化を開始させて、内部領域を含有するシェル材料を生成することができる。例えば、(多重エマルジョン液滴などの)液滴を、液滴の一部が液体または流体になる第1の圧力で形成することができる。圧力を第2の圧力まで低下または上昇させて、その部分を少なくとも部分的に固化させることで、例えば内部領域を含有するシェル材料を粒子内に生成することができる。当該流体の非限定的な例としては、ポリスチレンとポリ(アクリル酸ブチル)またはポリ(2-エチルヘキスルアクリレート)とのコポリマーなどのパロプラスチックポリマーが挙げられる。

30

【0044】

別の実施形態群において、固化を生じさせる化学反応を使用して、液滴の一部を固化することによって、内部領域を含有するシェル材料を形成してもよい。例えば、流体液滴に添加された2つ以上の反応物質が反応して、例えばシェル材料として固体生成物を生成してもよい。別の例として、流体液滴中に含有された第1の反応物質と、液滴を取り囲む流体中の第2の反応物質とを反応させて固体を生成し、それにより、場合によっては内部領域を含有する固体の「シェル」内の液滴を被覆してもよい。当該反応の例としては、上記の反応が挙げられるが、それらに限定されない。

40

【0045】

さらに別の実施形態群において、シェル材料を重合反応によって形成してもよい。重合を、例えば、化学的に、熱、電磁放射線(例えば紫外線)等により触媒することができるプレポリマーまたはモノマーを使用することを含むいくつかの方法で実施して、粒子のシェル材料を形成することができる。例えば、(例えば流体液滴中に溶解および/または懸濁した)1つまたは複数のモノマーまたはオリゴマー前駆体を重合して、シェル材料としてポリマーを形成してもよい。重合反応は、自発的に生じてもよいし、例えば流体液滴の形成時または流体液滴の形成後に何らかの方式で開始されてもよい。例えば、開始剤を流体液滴に添加すること、または(例えば光重合反応を開始するための)光もしくは他の電磁エネルギーを流体液滴に加えること等によって重合反応を開始することで、重合およびシェル材

50

料の形成を行ってもよい。いくつかの実施形態において、レドックス開始反応を使用してもよい。例えば、レドックス開始反応中に、還元剤が粒子の内部に存在するとともに、粒子を取り囲む流体中に酸化剤を使用してもよい。例えば本明細書に記載されている酸化剤に対する還元剤の曝露を利用して、重合反応を開始してもよい。例えば、水酸基を含有する特定のモノマーは、セリウムイオンまたは他の酸化剤とレドックス反応して、重合反応を開始することが可能なラジカルを形成し得る。さらなる非限定的な例としては、アスコルビン酸または他の好適な酸と反応する過酸化物開始剤が挙げられる。

【0046】

固化反応の非限定的な例は、例えば塩化ジアシルおよびジアミンからのナイロン(例えばポリアミド)の製造を含む重合反応である。当業者は、様々な好適なナイロン製造技術を知っている。例えば、ナイロン-6,6は、塩化アジポイルと1,6-ジアミノヘキサンの反応によって製造され得る。例えば、反応して流体液滴の表面でナイロン-6,6を形成することができる連続相の塩化アジポイルと1,6-ジアミノヘキサンとを流体液適中で反応させることによって、流体液滴またはその一部を固化させることによって、例えば内部を含有するシェル材料を形成してもよい。

10

【0047】

また、いくつかの実施形態において、シェル材料のポリマーを分解して、ポリマーを実質的に流体状態に戻して、例えば、本明細書に記載されているように粒子内に含有された薬剤を放出することができる。例えば、ポリマーを加水分解、酵素分解、光分解等によって分解してもよい。いくつかの実施形態において、ポリマーは、固相または「ガラス」相から「ゴム」相への相変化を示し、場合によっては、薬剤は、ポリマーがゴム相であってポリマーがガラス相でないときに、より大量にポリマーを透過することが可能であり得る。例えば、ポリマーは、少なくともそのガラス転移温度まで加熱されると当該相変化を示し、いくつかの実施形態において、当該加熱を所望により実施して、粒子内に含有された薬剤を放出させてもよい。

20

【0048】

1つの実施形態群において、シェルは、約1 mm以下、約300マイクロメートル以下、約100マイクロメートル以下、約30マイクロメートル以下、約10マイクロメートル以下、約3マイクロメートル以下、約1マイクロメートル以下等である平均厚さ(粒子全体の平均として測定)を有してもよい。場合によっては、シェルは、粒子の平均直径に対して相対的に定められる平均厚さを有してもよい。例えば、シェルの平均厚さは、粒子の平均直径の約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、約5%未満、約3%未満、約2%未満、または約1%未満であってもよい。

30

【0049】

薬剤は、例えばシェルに含有された粒子の内部に含有することが可能な任意の好適な薬剤であってもよい。例えば、厳密な量の薬物、薬品または他の薬剤を粒子内、例えばシェルの内部に含有させることが可能であり、場合によっては、薬剤は、粒子内に含有される細胞であってもよい。粒子内に含有することができる他の薬剤としては、例えば、siRNA、RNAiおよびDNAなどの核酸、タンパク質、ペプチドまたは酵素などの生化学種が挙げられる。本発明の粒子内に含有することができるさらなる薬剤としては、ナノ粒子、量子ドット、芳香剤、タンパク質、指示薬、染料、蛍光種、化学物質、両親媒性化合物、洗剤または薬物等が挙げられるが、それらに限定されない。本発明の粒子内に含有することができる薬剤のさらなる例としては、除草剤、殺真菌剤、殺虫剤、成長調節剤および殺微生物剤などの農薬が挙げられるが、それらに限定されない。粒子は、場合によっては、化学反応の制御、またはインビトロ転写および翻訳、例えば指向性進化技術のための反応容器としても機能することができる。粒子が有用であることが証明され得る分野の非限定的な例としては、食品、飲料、健康および美容助剤、塗料およびコーティング、家庭用製品(例えば洗剤)並びに薬物およびドラッグデリバリーが挙げられる。

40

【0050】

したがって、既に触れたように、いくつかの実施形態において、薬剤を含有する粒子を

50

処理して、粒子、例えば粒子の内部領域からの薬剤の漏出を遅らせることができる。具体的な例として、特定の実施形態において、粒子からの薬剤の漏出の半減期を、粒子を処理しない場合の粒子からの薬剤の漏出の半減期と比較して少なくとも約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5倍、少なくとも約10倍、少なくとも約20倍、少なくとも約30倍、少なくとも約50倍、少なくとも約100倍等に増大させて、粒子からの薬剤の漏出を遅らせることができる。任意の好適な技術を用いて、粒子(または粒子の一部)を処理して、粒子の内部領域からの薬剤の漏出を遅らせることができる。例えば、亀裂、孔等のあらゆる欠陥を例えば本明細書に述べられているように固体もしくは他の製品で封止すること、および/またはシェル材料そのもの内に固体もしくは他の製品を堆積することによって粒子を処理することによって、例えば、その気孔率を減少させ、その密度を高め、あるいは薬剤が(例えば拡散により)シェル材料そのものを移動する能力を低下させることができる。本発明の他の実施形態において、例えばこれらの技術に加えて、かつ/またはこれらの技術の代わりに、他の技術を用いて、粒子の内部領域からの薬剤の漏出を遅らせることもできる。例えば、(例えば欠陥を封止するために)粒子を加熱するか、または粒子の外側に塗料を添加することによって粒子を処理してもよい。

10

20

30

40

50

【0051】

一態様において、粒子(例えば内部領域)内に含有された薬剤を所望により放出または「発射」させてもよい。したがって、例えば、薬剤は、好適な外的刺激に曝露することにより、または好適な時間もしくは場所で放出されてもよい。刺激の例としては、粒子を(溶解温度またはガラス転移温度より高いに)加熱すること、またはシェルと反応する化学物質に粒子を曝露して、例えば加水分解、化学分解、酵素分解もしくは光分解を生じさせることが挙げられるが、それらに限定されない。別の例として、粒子を浸透圧変化させて、薬剤を放出させてもよい。場合によっては、粒子を取り囲む流体を(例えば、純水、希薄塩溶液等で)希釈しても、粒子から薬剤を放出させるのに十分な浸透圧の変化をもたらすのに十分であり得る。他の実施形態において、粒子から薬剤を放出させるために、例えば、より高い塩濃度を含有する流体に粒子を曝露すること、および/または粒子を含有する流体を乾燥して流体を蒸発させ、流体中の塩の濃度を高めること等によって浸透圧を上昇させてもよい。

【0052】

場合によっては、例えば、薬剤を含有する粒子は、薬剤を放出し得ない(または例えば漏出により薬剤がいくらか放出し得る)が、好適な外的刺激、例えば温度変化により、粒子が、薬剤の放出を開始してもよい(または粒子が有意により大きな速度で薬剤を放出してもよい)。例えば、温度変化は、薬剤を含有する粒子内のシェル材料を少なくとも部分的に液状化させるか、またはゲル状態にすることで、粒子からの薬剤の放出を可能にする(または増大する)ことができる。粒子からの薬剤の放出を誘発するための好適な刺激の他の例は、本明細書に記載のもの、例えば濃度、浸透圧等である。いくつかの実施形態において、粒子が曝露される外的刺激を制御することによって、例えば、薬剤の放出をより早く、またはより遅くするように制御してもよい。例えば、本明細書に述べられているような濃度、温度等のより大きな変化は、薬剤をより早く放出させ得るのに対して、濃度、温度等のより小さな変化は、薬剤をより遅く放出させ得る。

【0053】

特定の態様において、本明細書に述べられているように複数の液滴または粒子を生成してもよく、いくつかの実施形態において、液滴、またはそれから形成された粒子は、具体的な用途に応じて、実質的に同じ形状および/または大きさ(すなわち「単分散」)であっても、異なる形状および/または大きさであってもよい。

【0054】

1つの実施形態群は、一般には、液滴または粒子の単分散分布に向けられる。流体液滴、またはそれから生成される粒子の形状および/または大きさを、例えば、液滴または粒子の平均直径または他の特徴的寸法を測定することによって求めることができる。本明細書に述べられているように、液滴を少なくとも部分的に固化させて、固体粒子を形成し、

例えば、粒子の内部を取り囲むシェルを形成してもよい。複数の、または一連の液滴または粒子の「平均直径」または「平均寸法」は、液滴または粒子の各々の平均直径の算術平均である。当業者は、例えば、レーザー光散乱、顕微鏡検査または他の既知の技術を用いて、複数の、または一連の液滴または粒子の平均直径(または他の特徴的寸法)を求めることが可能であろう。非球形粒子における単一の液滴または粒子の平均直径は、液滴または粒子と同じ体積を有する完全な球体の直径である。液滴または粒子(および/または複数の、または一連の液滴または粒子)の平均直径は、場合によっては、例えば約1 mm未満、約500マイクロメートル未満、約200マイクロメートル未満、約100マイクロメートル未満、約75マイクロメートル未満、約50マイクロメートル未満、約25マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満または約5マイクロメートル未満であってもよい。平均直径は、場合によっては、少なくとも約1マイクロメートル、少なくとも約2マイクロメートル、少なくとも約3マイクロメートル、少なくとも約5マイクロメートル、少なくとも約10マイクロメートル、少なくとも約15マイクロメートルまたは少なくとも約20マイクロメートルであってもよい。

10

20

30

40

50

【0055】

場合によっては、液滴または粒子の最大寸法は、約50マイクロメートル以下、約30マイクロメートル以下、約10マイクロメートル以下、約5マイクロメートル以下、約3マイクロメートル以下、約1マイクロメートル以下、約500 nm以下、約300 nm以下、約100 nm以下、約50 nm以下、約30 nm以下または約10 nm以下になるように選択されてもよい。一実施形態において、粒子は、少なくとも約5 nm、少なくとも約10 nm、少なくとも約30 nm、少なくとも約100 nm、少なくとも約300 nm、少なくとも約1000 nm等の最大寸法を有する。粒子の大きさまたは直径を、任意の好適な技術、例えば視覚的もしくは電子顕微鏡法、レーザー光散乱またはBET等を用いて測定することができる。別の実施形態群において、複数の液滴または粒子は、全体平均直径、ならびに粒子の約5%以下、約2%以下または約1%以下が、複数の粒子の全体平均直径の約90%未満(または約95%未満もしくは約99%未満)および/または約110%超(または約105%超もしくは約101%超)の直径を有するような直径の分布を有する。いくつかの実施形態群において、複数の粒子は、全体平均直径、および粒子の断面直径の変動係数が約10%未満、約5%未満、約2%未満、約1%から約10%、約1%から約5%または約1%から約2%になるような直径の分布を有する。変動係数を当業者によって求めることができ、平均値で除した標準偏差と定義することができる。

【0056】

液滴(または粒子)の生成速度は、いくつかの実施形態において、約100 Hzから10,000 Hz、または特定の実施形態において約100 Hzから5,000 Hzであってもよい。場合によっては、液滴生成速度は、少なくとも約200 Hz、少なくとも約300 Hz、少なくとも約500 Hz、少なくとも約750 Hz、少なくとも約1,000 Hz、少なくとも約2,000 Hz、少なくとも約3,000 Hz、少なくとも約4,000 Hz、少なくとも約5000Hz、少なくとも約10,000Hz等であってもよい。加えて、大量の液滴または粒子の生成を、場合によっては多数のデバイスの併用によって促進することができる。場合によっては、比較的多数のデバイスを併用してもよく、例えば少なくとも約10個のデバイス、少なくとも約30個のデバイス、少なくとも約50個のデバイス、少なくとも約75個のデバイス、少なくとも約100個のデバイス、少なくとも約200個のデバイス、少なくとも約300個のデバイス、少なくとも約500個のデバイス、少なくとも約750個のデバイス、または少なくとも約1,000個以上のデバイスを並行して動作させてもよい。デバイスは、異なるチャネル、オリフィス、マイクロ流体等を含んでもよい。場合によっては、デバイスを水平および/または垂直に積み重ねることによって当該デバイスのアレイを形成してもよい。用途に応じて、デバイスを共通に制御しても個別に制御してもよく、共通または個別の流体源を設けることができる。

【0057】

既に触れたように、「流体」という用語は、一般には、流動し、その容器の輪郭に従う傾向のある物質、すなわち液体、気体、粘弾性流体等を指す。しかし、本明細書の別の箇所では述べられているように、流体は、(例えば、液体から固体への)相変化を生じることを

当業者なら認識するであろう。典型的には、流体は、静的剪断応力に耐えることが不可能な物質であり、剪断応力が加わると、流体は、連続的かつ永久的に変形する。流体は、流動を可能にする任意の好適な粘度を有してもよい。2つ以上の流体が存在する場合は、当業者がそれらの流体の関係の関係を考慮することによって、各流体を実質的にすべての流体(液体および気体等)の中から独立に選択してもよい。場合によっては、液滴または粒子が、キャリア流体、例えば液体中に含有されてもよい。

【0058】

本発明の一態様において、液体を、1つまたは複数の導管を流動させることによって多重エマルジョンを形成する。このシステムは、マイクロ流体システムである。本明細書に使用されている「マイクロ流体」は、断面寸法が約1ミリメートル(mm)未満であり、場合によっては最大断面寸法に対する長さの比が少なくとも3:1である少なくとも1つの流体チャネルを含むデバイス、装置またはシステムを指す。システムの1つまたは複数の導管は、キャピラリー管であってもよい。場合によっては、多数の導管が設けられ、いくつかの実施形態において、本明細書に記載されているように少なくとも一部が入れ子になっている。導管は、マイクロ流体サイズの範囲であってもよく、例えば、平均内径、または内径を有する部分が、約1ミリメートル未満、約300マイクロメートル未満、約100マイクロメートル未満、約30マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満、約3マイクロメートル未満または約1マイクロメートル未満であることによって、同等の平均直径を有する液滴を提供してもよい。1つまたは複数個の導管は、断面において、同一地点で幅と実質的におなじである高さを有してもよい(ただし、必ずしもそうでない)。導管は、導管の平均直径より小さいか、大きいか、または同じ大きさであり得る開口部を含んでいてもよい。例えば、導管開口部は、約1 mm未満、約500マイクロメートル未満、約300マイクロメートル未満、約200マイクロメートル未満、約100マイクロメートル未満、約50マイクロメートル未満、約30マイクロメートル未満、約20マイクロメートル未満、約10マイクロメートル未満、約3マイクロメートル未満等の直径を有してもよい。断面において、導管は矩形であっても、円形または楕円形などの実質的に非矩形であってもよい。本発明の導管は、別の導管内に配置されるか、または入れ子にされてもよく、場合によっては多重入れ子構造が可能である。いくつかの実施形態において、1つの導管が別の導管の中に同心保持されてもよく、それら2つの導管は同心であると見なされる。しかし、1つの同心導管が、周囲導管である別の導管に対して偏心配置されていてもよい。すなわち、「同心」は、必ずしも、厳密に同軸の管を指すものではない。

【0059】

多重エマルジョン液滴を含む液滴を生成するためのシステムの非限定的な例を、それぞれその全体が参照により本明細書に組み込まれているLinkらによる「流体種の形成および制御(Formation and Control of Fluidic Species)」という名称の2004年4月9日に出願された国際特許公開第WO2004/091763号;Stoneらによる「流体分散方法および装置(Method and Apparatus for Fluid Dispersion)」という名称の2003年6月3日に出願された国際特許公開第WO2004/002627号;Weitzらによる「多重エマルジョンを形成するための方法および装置(Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions)」という名称の2006年3月3日に出願された国際特許公開第WO2006/096571号;Linkらによる「流体種の電子制御(Electronic Control of Fluidic Species)」という名称の2004年8月27日に出願された国際特許公開第WO2005/021151号;Weitzらによる「多重エマルジョンを含むエマルジョンの制御生成の方法(Method for the Controlled Creation of Emulsions, Including Multiple Emulsions)」という名称の2010年3月12日に出願された国際特許公開第WO2010/104604号;Weitzらによる「接続を用いて生成された多重エマルジョン(Multiple Emulsions Created Using Junctions)」という名称の2010年9月1日に出願された国際特許公開第WO2011/028760号;およびWeitzらによる「噴射および他の技術を用いて生成された多重エマルジョン(Multiple Emulsions Created Using Jetting and Other Techniques)」という名称の2010年9月1日に出願された国際特許公開第WO2011/028764号に見いだすことができる。

【0060】

本発明の特定の態様によれば、多種多様な材料および方法を使用して、本明細書に記載の多重エマルジョンおよび/または粒子を製造するように構成されたシステム(上記のシステムなど)を形成することができる。場合によっては、選択された様々な材料が、様々な方法に役立つ。例えば、本発明の様々な構成要素が固体材料から構成され、導管は、微細加工、回転塗布および化学蒸着などの製膜法、レーザー加工、フォトリソグラフィ技術、湿式化学法またはプラズマ法を含むエッチング法、射出成形ならびにホットエンボッシング等により構成される。例えば、Scientific American、248:44-55、1983年(Angellら)を参照されたい。一実施形態において、流体システムの少なくとも一部が、シリコンチップにおける特徴をエッチングすることによってシリコンで形成される。シリコンから本発明の様々な流体システムおよびデバイスを厳密かつ効率的に作製するための技術が知られている。別の実施形態において、本発明のシステムおよびデバイスの様々な構成要素はポリマー、例えばポリジメチルシロキサン(「PDMS」)またはポリテトラフルオロエチレン(「PTFE」またはTeflon(登録商標))等のエラストマーポリマーで構成される。

10

20

30

40

50

【0061】

異なる構成要素が異なる材料で作製され得る。例えば、底壁および側壁を含む基部をシリコンまたはPDMSなどの不透明材料から作製することができ、上部を、流動過程の観察および/または制御のために、ガラスまたは透明ポリマー等の透明または少なくとも部分的に透明な材料から形成することができる。基礎支持材料が厳密な所望の機能性を有さない場合は、内部導管壁に接触する流体に所望の化学的機能性を付与するように構成要素をコーティングすることができる。例えば、構成要素を図示するように作製し、内部導管壁を別の材料でコーティングすることができる。本発明のシステムおよびデバイスの様々な構成要素を作製するのに使用される材料、例えば流体導管の内部壁をコーティングするのに使用される材料は、望ましくは、流体システムを流れる流体に悪影響を及ぼさない、または当該流体に影響されない材料、例えば、デバイス内で使用される流体の存在下で化学的に不活性である材料の中から選択され得る。当該コーティングの非限定的な例を以下に開示する。さらなる例は、参照により本明細書に組み込まれている2009年10月1日付の国際公開第WO2009/120254号として公開されたWeitzらによる「制御された湿潤特性を有する、マイクロ流体チャネルを含む表面(Surfaces, Including Microfluidic Channels, With Controlled Wetting Properties)」という名称の2009年2月11日に公開された国際特許出願第PCT/US2009/000850号に開示されている。

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明の様々な構成要素をポリマー材料および/または軟質材料および/またはエラストマー材料から作製し、便利には硬化性流体から形成して、成形(例えば、レプリカ成形、射出成形、注型成形等)による作製を促進することができる。硬化性流体は、流体ネットワークでの使用および流体ネットワークとの使用に企図される流体を含有および/または輸送することが可能な固体に固化するように誘発され得るか、または自発的に固化する実質的に任意の流体であってもよい。いくつかの実施形態において、硬化性流体は、ポリマー液または液体ポリマー前駆体(すなわち「プレポリマー」)を含む。好適なポリマー液としては、例えば、熱可塑性ポリマー、熱硬化性ポリマー、またはそれらの融点以上に加熱された当該ポリマーの混合物が挙げられる。別の例として、好適なポリマー液には、好適な溶媒中1つまたは複数のポリマーの溶液が含まれてもよく、その溶液は、例えば蒸発によって溶媒が除去されると固体のポリマー材料を形成する。例えば溶融状態から、または溶媒の蒸発により固化することができる当該ポリマー材料は、当業者に周知である。その多くがエラストマーである多種多様なポリマー材料が好適であり、金型マスターの一方または両方がエラストマー材料で構成される実施形態のための金型または金型マスターの形成にも適する。当該ポリマーの例の非限定的なリストは、一般的な種類のシリコンポリマー、エポキシポリマーおよびアクリレートポリマーのポリマーを含む。エポキシポリマーは、一般にエポキシ基、1,2-エポキシドまたはオキシランと称する三員環式エーテル基の存在によって特徴づけられる。例えば、芳香族アミン、トリアジンおよび脂環式骨格に基づく化合物に加えて、ビスフェノールAのジグリシジ

ルエーテルを使用することができる。別の例としては、周知のノボラックポリマーが挙げられる。本発明に係る使用に好適なシリコンエラストマーの非限定的な例としては、メチルクロロシラン、エチルクロロシラン、フェニルクロロシラン等のクロロシランを含む前駆体から形成されたものが挙げられる。

【0063】

いくつかの実施形態において、シリコンポリマー、例えばシリコンエラストマーポリジメチルシロキサンが利用される。PDMSポリマーの非限定的な例としては、ミシガン州MidlandのDow Chemical Co.によるSylgard、特にSylgard 182、Sylgard 184およびSylgard 186の商品名で市販されているものが挙げられる。PDMSを含むシリコンポリマーは、本発明のマイクロ流体構造体の作製を単純化するいくつかの有益な特性を有する。例えば、当該材料は、安価で、容易に入手可能であり、熱による硬化を介するプレポリマー液から固化され得る。例えば、PDMSは、典型的には、プレポリマー液を例えば約65 から約75 の温度に、例えば約1時間の曝露時間にわたって曝露することによって硬化可能である。また、PDMSなどのシリコンポリマーは、エラストマーであるため、本発明の特定の実施形態において必要な比較的高アスペクト比の非常に小さな特徴を形成するのに有用であり得る。軟質(例えばエラストマー)の金型またはマスターは、この点において有利であり得る。

10

【0064】

PDMSなどのシリコンポリマーから本発明のマイクロ流体構造体などの構造体を形成する利点は、例えば、酸化構造体が、それらの表面に、他の酸化シリコンポリマー表面、または多種多様な他のポリマーおよび非ポリマー材料の酸化表面に架橋することが可能な化学基を含有するように、空気プラズマなどの酸素含有プラズマに曝露することによって当該ポリマーが酸化される能力である。したがって、構成要素を作製し、次いで酸化し、別途接着剤または他の封着手段を必要とすることなく、他のシリコンポリマー表面、またはシリコンポリマー表面と反応性を有する他の基板の表面に実質的に不可逆的に封着することができる。たいていの場合、封着物を形成するための補助的な圧力をかけることを必要とせず、単に酸化シリコン表面を別の表面に接触させることによって、封着を完了することができる。すなわち、酸化前のシリコン表面は、好適な接合表面に対する触圧接着剤として作用する。具体的には、酸化PDMSなどの酸化シリコンは、それ自体に対して不可逆的に封着可能であるのに加えて、例えば、PDMS表面と同様にして(例えば、酸素含有プラズマへの曝露により)酸化されたガラス、シリコン、酸化珪素、石英、窒化珪素、ポリエチレン、ポリスチレン、ガラス状炭素およびエポキシポリマーを含むそれ以外の一連の酸化材料に対しても不可逆的に封着可能である。本発明の構成、ならびに全体的な成形技術において有用な酸化および封着方法は、当該技術分野、例えば参照により本明細書に組み込まれている「マイクロ流体システムの高速度プロトタイプングおよびポリジメチルシロキサン(Rapid Prototyping of Microfluidic Systems and Polydimethylsiloxane)」Anal.Chem., 70:474-480, 1998年(Duffyら)に記載されている。

20

30

【0065】

いくつかの実施形態において、本発明の特定のマイクロ流体構造体(または内部、流体接触表面)を特定の酸化シリコンポリマーから形成してもよい。当該表面は、エラストマーポリマーの表面より高親水性であってもよい。したがって、当該親水性導管表面は、より容易に水溶液で見たし、湿潤することができる。したがって、未酸化エラストマーポリマーより高親水性の表面を有する本発明の特定のデバイスを製造することができる。

40

【0066】

いくつかの実施形態において、チャンネル表面を疎水性にすることが望ましいこともある。チャンネル表面を疎水性にするための1つの非限定的な方法は、チャンネル表面と、チャンネル表面に疎水性を付与する薬剤とを接触させることを含む。例えば、いくつかの実施形態において、チャンネル表面と、Aquapel(市販の自動ガラス処理剤)(ペンシルベニア州PittsburghのPPG Industries)とを接触(例えば、フラッシュ)させてもよい。いくつかの実施形態において、続いて、疎水性を付与する薬剤と接触したチャンネル表面を空気でパージし

50

てもよい。いくつかの実施形態において、チャンネルを加熱(例えば、焼成)して、疎水性を付与する薬剤を含有する溶媒を蒸発させてもよい。

【0067】

したがって、本発明の一態様において、マイクロ流体チャンネルの表面を改質して、多重エマルジョンなどのエマルジョンの製造を促進してもよい。場合によっては、ゾル-ゲルをマイクロ流体チャンネルの少なくとも一部にコーティングすることによって表面を改質してもよい。当業者に知られているように、ゾル-ゲルは、ゾルまたはゲル状態であり得る材料であり、典型的にはポリマーを含む。ゲル状態は、典型的には、液相を含有するポリマーネットワークを含有し、例えば乾燥または加熱技術によりゾルから溶媒を除去することによって、ゾル状態から生成され得る。場合によっては、以下に述べられるように、ゾルを、使用する前に、例えばゾル中に何らかの重合を生じさせることによって前処理してもよい。

10

【0068】

例として、ゾル-ゲルに疎水性ポリマーを含めることによってゾル-ゲルコーティングをより高疎水性にしてもよい。例えば、ゾル-ゲルは、1つまたは複数のシラン、例えば、ヘプタデカフルオロシランなどのフルオロシラン(すなわち、少なくとも1つのフッ素原子を含有するシラン)、あるいはメチルトリエトキシシラン(MTES)、またはオクタデシルシランもしくは他の $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n$ -シラン(n は任意の好適な整数であり得る)などの、1つまたは複数の脂質鎖を含有するシランを含有してもよい。例えば、 n は、1超、5超または10超であり、約20未満、25未満または30未満であってもよい。シランは、例えばオクタデシルトリメトキシシランのように、アルコキシド基などの他の基を場合により含んでいてもよい。概して、たいていのシランはゾル-ゲル状態で使用され、特定のシランを疎水性などの所望の特性に基づいて選択することができる。本発明の他の実施形態において、(例えば、より短い、またはより長い鎖長を有する)他のシランを所望の相対的疎水性または親水性などの因子に応じて選択してもよい。場合によっては、シランは、他の基、例えば、ゾル-ゲルをより高親水性にするアミンなどの基を含有してもよい。場合によっては、シランは、ゾル-ゲルをより高親水性にする他の基、例えばアミンなどの基を含有してもよい。非限定的な例としては、ジアミンシラン、トリアミンシランまたはN-[3-(トリメトキシシリル)プロピル]エチレンジアミンシランが挙げられる。シランを反応させて、ゾル-ゲル中にオリゴマーまたはポリマーを形成してもよく、例えば、温度または存在する酸の量等を制御することにより反応条件を制御することによって重合度(例えばオリゴマーまたはポリマーの長さ)を制御してもよい。場合によっては、1つを超えるシランがゾル-ゲルに存在してもよい。例えば、ゾル-ゲルは、ゾル-ゲルにより強い親水性を発揮させるフルオロシラン、および/またはポリマーの生成を促進する他のシラン(または他の化合物)を含んでいてもよい。場合によっては、重合を促進する SiO_2 化合物を生成することが可能な材料、例えばTEOS(テトラエチルオルトシラン)が存在してもよい。

20

30

【0069】

ゾル-ゲルは、シランのみを含むものに限定されず、シランに加えて、またはシランの代わりに他の材料が存在してもよいことが理解されるべきである。例えば、コーティングは、 SiO_2 、バナジウム(V_2O_5)、チタニア(TiO_2)および/またはアルミナ(Al_2O_3)などの1つまたは複数の金属酸化物を含んでいてもよい。

40

【0070】

場合によっては、マイクロ流体チャンネルは、ゾル-ゲルを受容するのに好適な材料、例えば、ガラス、金属酸化物、またはポリジメチルシロキサン(PDMS)および他のシロキサンポリマーなどのポリマーから構成される。例えば、場合によっては、マイクロ流体チャンネルは、珪素原子を含有するものであってもよく、場合によっては、マイクロ流体チャンネルは、シラノール(Si-OH)基を含有するように選択されてもよく、またはシラノール基を有するように改質され得る。例えば、マイクロ流体チャンネルを酸素プラズマ、酸化剤または強酸に曝露して、マイクロ流体チャンネル上にシラノール基を形成させてもよい。

【0071】

50

ゾル-ゲルは、マイクロ流体チャネル上にコーティングとして存在してもよく、コーティングは、任意の好適な厚さを有してもよい。例えば、コーティングは、約100マイクロメートル以下、約30マイクロメートル以下、約10マイクロメートル以下、約3マイクロメートル以下または約1マイクロメートル以下の厚さを有してもよい。場合によっては、例えばより高度な耐薬品性が所望される用途では、より厚いコーティングが望ましいこともある。しかし、他の用途、例えば比較的小さなマイクロ流体チャネル内の用途ではより薄いコーティングが望ましいこともある。

【0072】

1つの実施形態群において、ゾル-ゲルコーティングの疎水性を、例えば、ゾル-ゲルコーティングの第1の部分が比較的疎水性になり、ゾル-ゲルコーティングの第2の部分が比較的疎水性になるように制御することができる。コーティングの疎水性は、当業者に既知の技術、例えば以下に述べられるもののような接触角測定を用いて測定され得る。例えば、場合によっては、マイクロ流体チャネルの第1の部分は、水より有機溶媒に有利な疎水性を有してもよく、第2の部分は、有機溶媒より水に有利な疎水性を有してもよい。

10

【0073】

例えば、ゾル-ゲルコーティングの少なくとも一部を重合反応させて、ポリマーをゾル-ゲルコーティングに対して反応させることによって、ゾル-ゲルコーティングの疎水性を改質することができる。ゾル-ゲルコーティングに対して反応するポリマーは、任意の好適なポリマーであってもよく、特定の疎水性特性を有するように選択されてもよい。例えば、ポリマーは、マイクロ流体チャネルおよび/またはゾル-ゲルコーティングより高疎水性または高親水性になるように選択されてもよい。例として、使用され得る親水性ポリマーはポリ(アクリル酸)である。

20

【0074】

ポリマーをモノマー(またはオリゴマー)の形態で(例えば溶液中で)ゾル-ゲルコーティングに供給し、ポリマーとゾル-ゲルの間で重合反応を生じさせることによって、ポリマーをゾル-ゲルコーティングに添加してもよい。例えば、遊離ラジカル重合を用いて、ポリマーをゾル-ゲルコーティングに結合させてもよい。いくつかの実施形態において、反応物質を、場合により光に曝露すると(例えば分子開裂により)遊離ラジカルを生成することが可能な光開始剤の存在下で、熱および/または紫外(UV)光などの光に曝露することによって、遊離ラジカル重合などの反応を開始してもよい。当業者は、多くの当該光開始剤を認識しており、その多くが、Irgacur 2959(Ciba Specialty Chemicals)または2-ヒドロキシ-4-(3-トリエトキシシリルプロポキシ)-ジフェニルケトン(SIH6200.0、ABCR GmbH & Co. KG)などの商業的に入手可能なものである。

30

【0075】

光開始剤を、ゾル-ゲルコーティングに添加されるポリマーと共に含めてもよく、または場合によっては、光開始剤は、ゾル-ゲルコーティング中に存在してもよい。例えば、光開始剤は、ゾル-ゲルコーティング中に含有され、光に曝露されると活性化されてもよい。光開始剤は、ゾル-ゲルコーティングの構成要素、例えばシランに結合(conjugated)または結合(bonded)されてもよい。例として、Irgacur 2959などの光開始剤がウレタン結合を介してシラン-イソシアネートに結合されてもよく、光開始剤上の一級アルコールが、イソシアネート基の求核付加に関与し、ウレタン結合を生成し得る。

40

【0076】

本発明のいくつかの実施形態において、ゾル-ゲルコーティングの一部のみがポリマーと反応し得ることに留意されたい。例えば、モノマーおよび/または光開始剤がマイクロ流体チャネルの一部のみに曝露されてもよく、またはマイクロ流体チャネルの一部においてのみ重合反応が開始されてもよい。特定の例として、マイクロ流体チャネルの一部を光に曝露し、例えばマスクまたはフィルタの使用により、他の部分が光に曝露されるのを防止してもよい。よって、重合がマイクロ流体チャネル上のあらゆる箇所で生じるわけではないためマイクロ流体チャネルの異なる部分が異なる疎水性を示してもよい。別の例として、曝露パターンの縮小画像をマイクロ流体チャネル上に投射することによって、マイク

50

口流体チャネルをUV光に曝露してもよい。場合によっては、投射技術により小さな解像度(例えば1マイクロメートル以下)を達成することができる。いくつかの実施形態において、本発明のマイクロ流体デバイスの底壁は、1つまたは複数の側壁または上壁と異なる材料、または他の構成要素で形成される。例えば、いくつかの実施形態において、底壁の内部表面は、シリコンウェハもしくはマイクロチップまたは他の基板の表面を含む。他の構成要素は、上述のように。当該代替的な基板に封着されてもよい。シリコンポリマー(例えばPDMS)を含む構成要素を異なる材料の基板(底壁)に封着することが所望される場合は、基板は、酸化シリコンポリマーを不可逆的に封着することが可能な材料群(例えば、ガラス、シリコン、酸化珪素、石英、窒化珪素、ポリエチレン、ポリスチレン、エポキシポリマー、および酸化されたガラス状炭素表面)から選択されてもよい。あるいは、当業者に明らかなように、個別の接着剤の使用、結合、溶剤結合、超音波溶接等を含むが、それらに限定されない他の封着技術を用いてもよい。

10

20

30

40

50

【0077】

以下の文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。その全体が参照により本明細書に組み込まれている、2009年5月21日付で米国特許出願公開第2009/0131543号として公開されたWeitzらによる「多重エマルジョンを形成するための方法および装置(Method and Apparatus for Forming Multiple Emulsions)」という名称の2007年8月29日出願された米国特許出願第11/885,306号; Chuらによる「エマルジョンおよび形成技術(Emulsions and Techniques for Formation)」という名称の2010年8月17日に発行された米国特許第7,776,927号; Shumらによる「溶融乳化(Melt Emulsification)」という名称の2011年3月17日出願された米国特許出願第13/049,957号; およびKimらによる「カプセル化液滴を含む液滴を形成するためのシステムおよび方法(Systems and Methods for Forming Droplets, Including Encapsulated Droplets)」という名称の2011年6月6日出願された米国特許出願第61/504,990号。Weitzらによる2011年8月30日出願された米国仮特許出願第61/529,126号も参照により本明細書に組み込まれている。

【0078】

以下の実施例は、本発明の特定の実施形態を説明することを意図するものであり、本発明の全範囲を例示するものではない。

【実施例1】

【0079】

本実施例では、液体中間相を有するW/O/W(水/油/水)二重エマルジョンを、特定の微粒子または「マイクロカプセル」の作製に使用した。並行流と、図1Aに示される流れ集束構造とを組み合わせるガラスのマイクロキャピラリーマイクロ流体デバイスを用いて単分散二重エマルジョンを生成した。並行流構造の注入管を使用して、薬剤(ここでは染料)を含有する内部液滴水性流体を「滴下」方式で形成し、内部液滴を含有する中間油相を反対側の末端から外部水性連続相によって流れ集束した。その結果、噴流が分裂して、二重エマルジョン液滴が形成された。内相が中間油相と接触したため、内相と連続相(ともに水性)との合体が防止された。したがって、エマルジョン生成時に、薬剤の外部連続相への漏出が生じなかった。例えば、流体相の流量および/またはデバイスにおけるキャピラリーの直径を調整することによって、二重エマルジョンの全体的な大きさおよびシェルの厚さを調整することが可能であった。

【0080】

二重エマルジョンの中間相をその融点未満に冷却することにより、中間相に固体を形成させることによって、固体のマイクロカプセルを得た。二重エマルジョンは熱力学的に不安定であるため、それらは迅速に冷却されるべきであり、得られた固相(またはシェル)の浸透圧は、最小限に抑えられるべきである。最内相および中間またはシェル相は、密度が整合しないことがあるため、シェルの固化の遅延は、回収、および4で1%のPVAを含むバイアルにおける遅延固化(約20秒)後に得られた固体のマイクロカプセルの光学顕微鏡写真である図1Bに示されるように、有意に偏心した内部液滴をもたらす得ることがあった。カプセル化された薬剤は、特にシェルのより薄い領域を通じて当該マイクロカプセルから迅

速に漏出する傾向があり、それによってそれらのカプセル化効率が有意に低下し得る。したがって、いくつかの実験では、回収管の直ぐ内側の二重エマルジョンを冷却し、固化した粒子を、氷-水混合物、または最内相の浸透圧と概ね整合する浸透圧を有する冷却塩溶液に回収することによってマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセルは、ほぼ形成直後に固化したため、図1Cに示されるように内部液滴の偏心が最小限に抑えられ、シェルを通じた漏出によるカプセル化効率の低下は生じなかった。この図は、回収、および低温水中での約5秒以内の固化後の固体のマイクロカプセルの光学顕微鏡写真である。スケールバーは、100マイクロメートルを表す。

【0081】

(薬剤を表す)染料がエマルジョン生成時にグリセリドによって十分にカプセル化され、観察期間全体を通じてシェルが崩壊しなかったが、染料漏出は依然として認められることが可能であった。この漏出を視覚化するために、モデル化合物のアルラレッドAC食品染料を脂肪酸グリセリドマイクロカプセルにカプセル化し、連続相の紫外/可視(「UV-vis」)吸光度を検出することによって、マイクロカプセルからの染料の漏出を監視した。カプセル懸濁物の写真における連続相の漸進的な着色、および保存時間の関数としての純粋なマイクロカプセルからのアルラレッドAC食品染料漏出率のプロットを示す図2におけるUV-vis吸光度の増加によって示されるように、4週間の時間以内に染料の16.3%の平均漏出が認められた。挿入図は、異なる貯蔵時間後の容器におけるマイクロカプセルの写真を示す。マイクロカプセルのグリセリドシェルの厚さを大きくすることによって、シェルと内相との異なる体積比に対する貯蔵時間の関数としてのグリセリドマイクロカプセルからの染料のアルラレッドACの漏出率のプロットである図6に示されるように、カプセル化された食品染料の漏出が低減された。上から下にかけて、比率は、それぞれ1:1、2:1、4:1および6:1である。しかし、シェルが厚くなると、カプセル化された薬剤の充填量が低下し得る。

【0082】

この望ましくない漏出を効果的に低減するために、沈殿反応の2つの反応物質のうち、1つの反応物質をマイクロカプセルの内相に、2つ目の反応物質をマイクロカプセルの連続相外側に添加した。これらの反応物質は、シェルを拡散することが可能であった。2つの反応物質は、シェル内で接触すると、図5に示されるように拡散経路を効果的に閉塞する固体沈殿物を形成することが可能であった。図5の(a)において、例えば凍結誘発固化時に生成された小さなチャンネルがマイクロカプセルのシェルに存在していた。(b)は、カプセル化された薬剤がシェル内の孔および/またはチャンネルから漏出可能であることを示し、(c)は、孔およびチャンネルの閉塞をもたらす沈殿のための反応物質の導入を示す。

【0083】

このコンセプトを具現化するために、2つの一般的な塩、すなわち炭酸ナトリウムおよび塩化カルシウムを内相および連続溶液に溶解させた。漏出を評価するために、グリセリドとカプセル化された内部液滴との体積比を2:1としてマイクロカプセルを調製した。マイクロカプセルのグリセリドシェルが固化した後に、内部液滴および外部回収物の溶液中の塩は、シェルを拡散することが可能であった。それらの塩は接触すると、反応して固体炭酸カルシウムを形成する。

【0084】

この手法を使用することにより、図3におけるUV-vis吸光度の低下によって示されるように、マイクロカプセルにおける染料の漏出が、4週間以内に約16%からわずかに約3%まで有意に低減された。この図は、貯蔵時間の関数としてのグリセリドマイクロカプセルからの食品染料漏出率のプロットを示す。四角形は、カプセルの内側および外側にそれぞれ炭酸ナトリウム溶液および純水を含むマイクロカプセルを表し、星形は、カプセルの内側および外側にそれぞれ炭酸ナトリウム溶液および塩化ナトリウム溶液を含むマイクロカプセルを表し、三角形は、カプセルの内側および外側にそれぞれ炭酸ナトリウム溶液および塩化カルシウム溶液を含むマイクロカプセルを表す。線は、目に対するガイドである。

【0085】

対照として、反応物質を同じ濃度の非反応性の塩に換えてこれらの実験を繰り返した。

塩化カルシウムを連続相に添加せずに内相に炭酸ナトリウムのみを添加した場合は、4週間にわたって染料の約35%が漏出した。この場合、漏出は、内相と連続相との大きな浸透圧の差によって漏出が悪化すると思われた。しかし、シェルに浸透圧がない状態でこれら2つの相に炭酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを添加した場合でも、4週間にわたって染料の約22%が漏出した。これらのプロファイルにより、マイクロカプセルからの活性物の漏出を防止する上での沈殿手法の効力が確認された。

【0086】

別の実施形態群において、マイクロカプセル剤のシェルにおける沈殿物を、元素分析を用いて調査した。図7のエネルギー分散型X線(EDX)分光法のデータによって示されるように、マイクロカプセルの固体のシェルにカルシウムが検出された。この図には、純粋なマイクロカプセル(上)および沈殿反応によるマイクロカプセル(下)のシェルのエネルギー分散型X線(EDX)分光法がそれぞれ図示されており、シェルにおけるカルシウムの存在が示される。これらの結果は、染料分子が、シェルの急速な固化により形成し、沈殿物で閉塞され得る細孔を通じてカプセルから漏出することを示唆するものであった。孔は、マイクロカプセルのSEM画像によって確認されるように、実際、カプセルの表面に観察され得る。異なる薬剤およびシェル材料に対するこの手法の汎用性を証明するために、代替的な薬剤およびシェルとしてそれぞれタートラジンおよびウイテップゾールH15油を使用して、これらの実験を繰り返した。これらの実験では、含有された薬剤の漏出が有意に低減された。

10

【0087】

薬剤は、粒子内に含有されているにもかかわらず、誘発されると粒子から容易に放出され得た。いくつかの実験では、マイクロカプセル粒子をそれらの溶融温度以上に加熱した後、シェルが溶融し始め、マイクロカプセルが安定でなくなった。図4に示されるように、内部液滴が連続相と合体して、薬剤(染料)を放出することが可能であった。図4A~4Eは、加熱時の3つのマイクロカプセルからの染料放出を示す明視野顕微鏡画像である。放出の全課程には約2分かかる。図4Fの光学顕微鏡写真に示されるように、放出は、再凍結後のマイクロカプセルでなく固体のワックス球体の形成によって確認された。図4Fは、染料の誘発放出後の再凍結マイクロカプセルの明視野画像であり、残留する固体粒子を示す。したがって、これらの結果は、沈殿反応の導入により薬剤のカプセル化が増強される一方で、薬剤の放出を自由に行うことができることを示している。

20

30

【0088】

要約すると、本実施例は、マイクロカプセルまたは他の粒子内の薬剤のカプセル化を増強するための新規の手法を示す。沈殿反応のための反応物質をマイクロカプセルの内相および連続相に別々に添加することによって、漏出を有意に低減することができる。シェル内に沈殿物が形成されると、孔が閉塞され、漏出速度が遅くなる。この手法は、さらなる処理工程を必要とせず、高度に効率的な薬剤のカプセル化による自己封止マイクロカプセルの作製を可能にする。

【0089】

これらの実験に関するさらなる情報を以下に示す。

【0090】

材料。マイクロ流体において使用された内相は、1重量%のアルラレッドACまたはタートラジン(Sigma-Aldrich Co.)および1重量%の炭酸ナトリウムを含んでいた。中間油相は、70の一定温度に維持された溶融スボシレAIM油(C8-C18の飽和脂肪酸のグリセリドの混合物、融点33-35、Gatefosse)またはウイテップゾールH15(融点33.5-35.5、飽和脂肪グリセリドC10-C18、Sasol)であった。外相は、10重量%のポリ(ビニルアルコール)(PVA;MW:13,000-23,000 g/mol、加水分解率87-89%、Sigma-Aldrich Co.)。溶液をガラスのマイクロキャピラリーデバイスへの導入前にすべて濾過した。18.2 M /cm(メガオーム/cm)の抵抗率の水をMillipore Milli-Qシステムから取得した。

40

【0091】

マイクロカプセルの作製。マイクロカプセルをW/O/W二重エマルジョンから形成した。マ

50

イクロキャピラリーデバイスを使用して均一な二重エマルジョンを調製した。内径および外径が0.58 mmおよび1.0 mmであるその丸形キャピラリーは、World Precision Instruments, Inc. から購入され、マイクロピペットプーラー(P-97、Sutter Instrument, Inc.)およびマイクロフォージュ(Narishige International USA, Inc.)により所望の径まで先細りされていた。その先細りした丸形キャピラリーを、心合せのために内径1.0 mmの正方形のキャピラリー(Atlantic International Technology, Inc.)に嵌め込んだ。二重エマルジョンの作製時において、外相、中間相および内相に対する典型的な流量群は、それぞれ15,000、2,000および1,000マイクロメートル/時であった。シリンジポンプ(Harvard PHD 2000シリーズ)を使用してキャピラリーマイクロ流体デバイスにすべての流体を送り込んだ。生成した二重エマルジョンを、氷-水混合物または1重量%の塩化カルシウム溶液が充填されたボトルに回収した。

10

【0092】

特徴付け。高速カメラ(Phantom V9、Vision Research)に接続された倒立光学顕微鏡(DM-IRB、Leica)を使用して、マイクロ流体デバイスにおける二重エマルジョン生成過程を監視した。デジタルカメラ(QImaging、QICAM、12ビット)を備えた蛍光(Leica、DMIRBE)による自動倒立顕微鏡を使用して、室温にて5倍、10倍および20倍の対物レンズで明視野画像を得た。アルラレッドACおよびタートラジンの放出プロファイルを、UV-vis分光光度計(Nanodrop、ND 1000)を使用して監視した。プラチナおよびパラジウムの薄層で被覆された乾燥マイクロカプセルの走査型顕微鏡(SEM)画像を、3 kVの加速電圧でZeiss Supra 55VP電界放射型走査型電子顕微鏡(ドイツCarl ZeissのFESEM)を使用して撮影した。

20

【0093】

本発明のいくつかの実施形態を本明細書に説明および例示したが、機能を実施し、かつ/または本明細書に記載されている結果および/または1つまたは複数の利点を得るための多種多様な他の手段および/または構造を当業者なら容易に想像し、当該変更および修正の各々が本発明の範囲内にあると見なされる。より一般的には、本明細書に記載されているすべてのパラメータ、寸法、材料および構成は例示的であることを意図し、実際のパラメータ、寸法、材料および/または構成は、本発明の教示が使用される具体的な1つまたは複数の用途に応じて決まることを当業者なら容易に理解する。当業者は、本明細書に記載されている本発明の具体的な実施形態の多くの同等物を認識するか、または日常の実験を使用するだけで確認することが可能である。したがって、前述の実施形態は、例としてのみ提示されており、添付の請求項およびその同等物の範囲内で、具体的に記載および主張されているとは異なる方法で本発明を実施できることが理解されるべきである。本発明は、本明細書に記載されているそれぞれの個々の特徴、システム、物品、材料、キットおよび/または方法に向けられる。加えて、当該特徴、システム、物品、材料、キットおよび/または方法の組合せも、当該特徴、システム、物品、材料、キットおよび/または方法が互いに矛盾するものでなければ本発明の範囲内に含まれる。

30

【0094】

本明細書に定義および使用されているすべての定義は、辞書の定義、参照により組み込まれている文献における定義、および/または定義された用語の通常の意味を総轄しているものと理解されるべきである。

40

【0095】

明細書および特許請求の範囲において本明細書に使用されている不定冠詞「a」および「an」は、相反することを明確に指示する場合を除いて、「少なくとも1つ」を意味するものと理解されるべきである。

【0096】

明細書および特許請求の範囲において本明細書に使用されている語句「および/または」は、そのように連合された要素、すなわちある場合は连接的に存在し、他の場合は離散的に存在する要素の「いずれかまたは両方」を意味するものと理解されるべきである。「および/または」を伴って列挙されている多数の要素、すなわちそのように連合された要素の「1つまたは複数」も同様に構成されるべきである。「および/または」表現によって

50

【 図 1 】

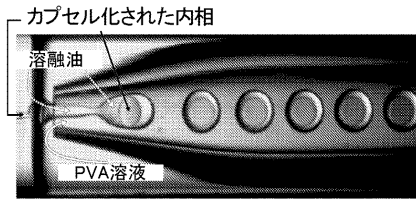


Fig. 1A

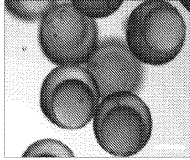


Fig. 1B

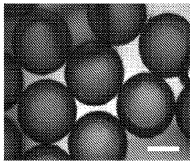


Fig. 1C

【 図 2 】

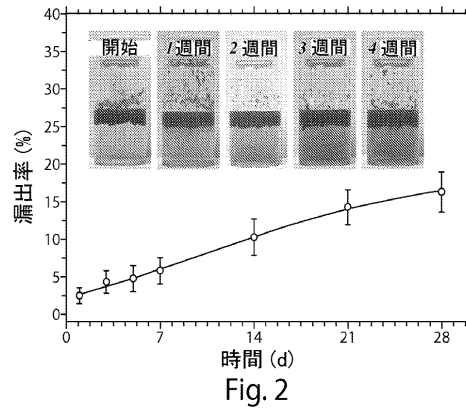


Fig. 2

【 図 3 】

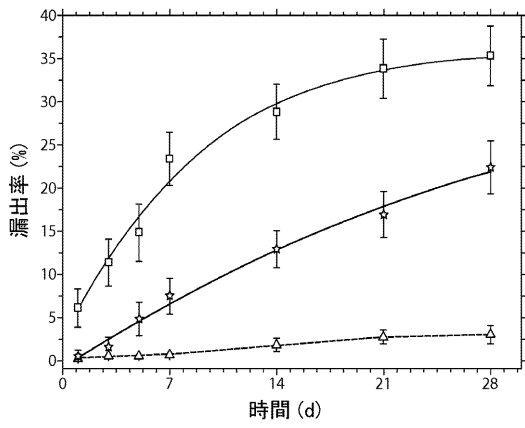


Fig. 3

【 図 4 D - 4 F 】

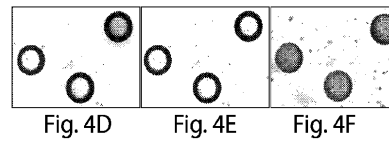


Fig. 4D

Fig. 4E

Fig. 4F

【 図 5 】

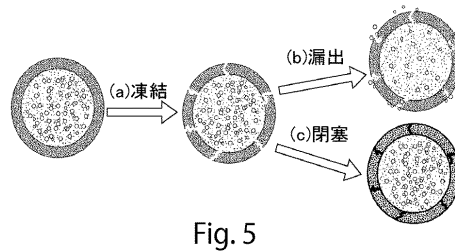


Fig. 5

【 図 4 A - 4 C 】

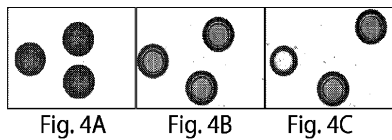


Fig. 4A

Fig. 4B

Fig. 4C

【 図 6 】

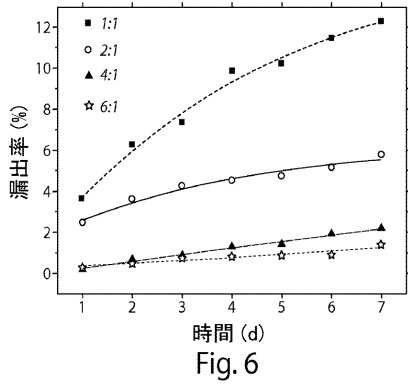


Fig. 6

【 図 7 】

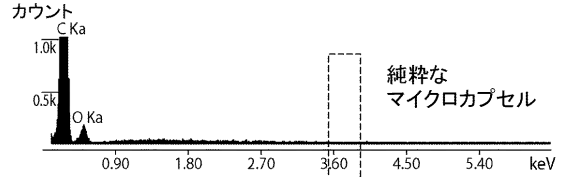


Fig. 7A

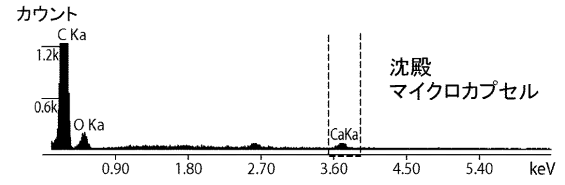


Fig. 7B

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2012/050916
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	B01J13/20 A01N25/28 A23P1/04 A61K9/50 C09B67/00	
ADD.	C11D3/50 C11D17/00	
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) B01J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FUJIWARA ET AL: "Calcium carbonate microcapsules encapsulating biomacromolecules", CHEMICAL ENGINEERING JOURNAL, ELSEVIER SEQUOIA, LAUSANNE, CH, vol. 137, no. 1, 13 February 2008 (2008-02-13), pages 14-22, XP022481081, ISSN: 1385-8947, DOI: 10.1016/J.CEJ.2007.09.010 page 15, paragraph 2.2 figure 1	1-14
X	JP S54 107880 A (PENDEL KK) 24 August 1979 (1979-08-24) abstract	1-7,9-14
<input 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 another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 22 May 2013		Date of mailing of the international search report 06/11/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hackenberg, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/050916**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-14

Remark on Protest

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

International Application No. PCT/US2012/050916

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-14

an article comprising a fluid containing i) a micro-particle comprising a shell and an interior containing a first reactant, and ii) a second reactant

2. claims: 15-25

an article comprising a micro-particle comprising a shell containing within the shell material a first reactant and a second reactant and an interior

3. claim: 26

an article comprising a fluid containing a micro-particle comprising a shell containing within the shell material a product and an interior, wherein the product is insoluble in the interior and in the fluid

4. claim: 27

an article comprising a micro-particle comprising a shell containing within the shell material CaCO_3 and an interior

5. claims: 28-69

a method comprising the steps of a) providing a micro-particle comprising a shell and an interior containing a first reactant and b) exposing the micro-particle of step a) to a fluid containing a second reactant to form a product

6. claims: 70-80

a method comprising the steps of a) providing a micro-particle comprising a shell and an interior wherein the interior and at least a portion of the shell contains a first reactant and b) exposing the micro-particle of step a) to a second reactant wherein the second reactant is able to react with the first reactant to form a product

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/050916

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(a)	Publication date
JP S54107880 A	24-08-1979	JP S5857973 B2	22-12-1983
		JP S54107880 A	24-08-1979

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
 C 1 2 N 11/04 (2006.01) C 1 2 N 11/04

(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, TM), 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, 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, VN

(74) 代理人 100084146

弁理士 山崎 宏

(74) 代理人 100156122

弁理士 佐藤 剛

(72) 発明者 デイビッド・エイ・ウェイツ

アメリカ合衆国 0 1 7 4 0 マサチューセッツ州ボルトン、グリーン・ロード 2 1 3 番

(72) 発明者 シュム・ホ・チャン

ホンコン、チャイ・ワン・ロード 1 1 1 番、コウェイ・コート、ブロック 3、2 3 エイチ

(72) 発明者 ジャオ・ユエンジン

中華人民共和国 2 1 0 0 9 6 ナンキン、シパイルウ、イフケジグアン・ナン 2 0 1、サウスイースト・ユニバーシティ、ステイト・キー・ラボラトリー・オブ・バイオエレクトロニクス

(72) 発明者 スン・ビンジエ

中華人民共和国 2 0 0 4 3 3 シャンハイ、グオニエン・ロード 2 ナンバー 2 0 5、レイン 2 5 0

(72) 発明者 クリスティアン・ホルツェ

ドイツ、デー - 6 0 3 2 5 フランクフルト、パッティナープラッツ 4 番

F ターム (参考) 4B033 NA22 NA42 NA45 NB22 NC06 ND12

4C076 AA64 AA67 AA94 AA95 DD21H DD25H DD38H DD46H EE01H FF31

GG50

【要約の続き】

放出させてもよい。本発明のさらに他の態様は、一般には、当該粒子の製造または使用方法、または当該粒子を含むキットもしくはデバイス等に向けられる。