

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-507293

(P2022-507293A)

(43)公表日 令和4年1月18日(2022.1.18)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
B 0 1 J 13/02 (2006.01)	B 0 1 J 13/02	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/34 (2017.01)	A 6 1 K 47/34	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/89 (2006.01)	A 6 1 K 8/89	4 G 0 0 5
A 6 1 K 8/00 (2006.01)	A 6 1 K 8/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全62頁)

(21)出願番号	特願2021-525786(P2021-525786)	(71)出願人	521163477
(86)(22)出願日	令和1年11月12日(2019.11.12)		シリサイクル インコーポレイティド
(85)翻訳文提出日	令和3年7月7日(2021.7.7)		カナダ国, ケベック ジェ1ペ 4エス6
(86)国際出願番号	PCT/CA2019/051605		, ケベック, プールパール デュ パルク
(87)国際公開番号	WO2020/097717		- テクノロジク, 2 5 0 0
(87)国際公開日	令和2年5月22日(2020.5.22)	(74)代理人	100099759
(31)優先権主張番号	62/760,413		弁理士 青木 篤
(32)優先日	平成30年11月13日(2018.11.13)	(74)代理人	100123582
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 三橋 真二
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA ,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA( AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100108903
			弁理士 中村 和広
		(74)代理人	100128495
			弁理士 出野 知
		(74)代理人	100146466
			弁理士 高橋 正俊

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 疎水性/親水性を調整可能なオルガノシロキサンナノ/マイクロスフェア及びその製造方法

## (57)【要約】

本開示は、活性物質/ペイロード有り又は無しの疎水性/親水性の調節可能なオルガノシロキサンナノ/マイクロスフェア、及びそれらを作製するための界面活性剤を含まないワンポット多用途プロセスに関する。オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアの疎水性/親水性を調整することによって、その放出を制御することができる。調整プロセスは、i 0)加水分解媒体中で1種以上のシリカ前駆体を別々に加水分解する工程; i 1)予備加水分解された前駆体を合わせる工程; 又はi 2)揮発性溶媒の一部又は全部を除去する工程; 又はi 3)親水性溶媒を含む分散相を調製して分散相を提供する工程; i 4)連続相中で界面活性剤の非存在下で、工程i 1)、i 2)、又はi 3)の分散相を乳化して、油中水型エマルジョンを提供する工程; i 5)前記エマルジョンに縮合触媒を添加して前記ナノ/マイクロスフェアを提供する工程を含む。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の工程を含むオルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアの製造方法：

i 0) 加水分解媒体中で 1 種以上のシリカ前駆体を別々に加水分解して、1 種以上の予備加水分解シリカ前駆体を提供する工程；

i 1) 工程 i 0) の予備加水分解シリカ前駆体を合わせて、合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む分散相を提供する工程；

i 2) 前記合わせた予備加水分解シリカ前駆体から揮発性溶媒の一部又は全部を除去して、予備縮合されたシリカ前駆体を含む分散相を提供する工程；

i 3) 工程 i 1) で得られた合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む前記分散相に親水性溶媒を加えることにより、又は工程 i 2) で得られた予備縮合シリカ前駆体を含む前記分散相に親水性溶媒を加えることにより、親水性溶媒を含む分散相を調製する工程；

i 4) 連続相中で界面活性剤の非存在下で、工程 i 1)、i 2)、又は i 3) の分散相を乳化して、油中水型エマルジョンを提供する工程；

i 5) 縮合触媒を工程 i 4) のエマルジョンに添加して、前記オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアを提供する工程。

10

## 【請求項 2】

前記シリカ前駆体が式  $R_4 - x Si(L)_x$  又は式  $(L)_3 Si - R' - Si(L)_3$  を有する請求項 1 に記載の方法であって、ここで、

R は、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、アルキルアリール基としてのモノシリル化残基であり、これは、ハロゲン原子、グリシジルオキシ -、-OH、-SH、ポリエチレングリコール (PEG)、 $-N(R_a)_2$ 、 $-N^+(R_a)_3$  により任意選択的に置換され；

20

L は、ハロゲン、又はアセトキシド  $-O-C(O)R_a$ 、又はアルコキシド  $OR_a$  基であり；

R' は、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、アルキルアリール基としてのニシリル化残基であり、これは、ハロゲン原子、-OH、-SH、 $-N(R_a)_2$ 、 $-N^+(R_a)_3$  により任意選択的に置換され；

$R_a$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、及びアルキルアリールであり得；そして

30

X は、1 ~ 4 の整数、又は X は 1 ~ 3 の整数である、上記方法。

## 【請求項 3】

前記連続相に不溶性の活性物質/ペイロードが、工程 (i 1) で、前記合わせた予備加水分解シリカ前駆体に添加される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記連続相に不溶性の活性物質/ペイロードが、工程 (i 2) で、前記予備縮合シリカ前駆体に添加される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記連続相に不溶性の活性物質/ペイロードが、工程 (i 3) で、前記分散相に添加される、請求項 1 に記載の方法。

40

## 【請求項 6】

前記連続相に不溶性の活性物質/ペイロードが、工程 (i 4) で、前記連続相に添加される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記連続相に不溶性の活性物質/ペイロードが、工程 (i 4) で、前記エマルジョンに添加される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記連続相に不溶性の活性物質/ペイロードが、工程 (i 5) で、前記縮合触媒に添加される、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 9】

50

前記連続相に不溶性である前記活性物質/ペイロードが、液体状態の親水性分子である、請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記連続相に不溶性である前記活性物質/ペイロードが、固体状態の親水性分子である、請求項 3 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記連続相に不溶性である前記活性物質/ペイロードが、化粧品、薬用化粧品、又は医薬化合物である、請求項 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記連続相に不溶性である前記活性物質/ペイロードが、5 - フルオロウラシルである、請求項 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 13】

前記連続相に不溶性である前記活性物質/ペイロードが、糖又は誘導体である、請求項 3 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 14】

非焼成、アモルファスであり、界面活性剤を含まない、サブミクロンからミクロンサイズの粒子であって、任意選択的に活性物質/ペイロードを含む粒子である、オルガノシロキサンからなるネットワークを含むオルガノシロキサン球形ナノ/マイクロスフェア。

【請求項 15】

サブミクロンからミクロンサイズであり；

20

N<sub>2</sub> 物理吸着によって測定される細孔容積、細孔直径、及び比表面積によって評価されるように多孔性であり；

接触角測定によって評価される外部表面疎水性/親水性特性は、前記接触角が 90° よりも小さい場合は親水性であり、又は前記接触角が 90° よりも大きい場合は疎水性であり、又は前記接触角が 85° ~ 95° の場合は、バランスが取れている疎水性である、請求項 14 に記載のオルガノシロキサン球形ナノ/マイクロスフェア。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法により調製されたオルガノシロキサン球形ナノ/マイクロスフェア。

【請求項 17】

30

請求項 3 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法により、前記活性物質/ペイロードを前記ナノ/マイクロスフェアに取り込むことを含む、請求項 14、15、又は 16 に記載のナノ/マイクロスフェア全体に活性物質/ペイロードをその場で隔離するための方法。

【請求項 18】

請求項 14、15、又は 16 に記載のナノ/マイクロスフェアに前記活性物質/ペイロードを取り込むことを含むか、又は請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法によって、前記活性物質/ペイロードを取り込むことを含む、活性物質/ペイロードの放出を調節するための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本開示は、活性物質/ペイロード有り又は無しの疎水性/親水性の調節可能なオルガノシロキサンナノ/マイクロスフェア、及びそれを製造するための方法に関する。その放出は、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアの疎水性/親水性を調整することによって制御することができる。

【背景技術】

【0002】

活性物質/ペイロードの隔離は、揮発性の低減、不快な臭いの遮蔽、不安定なペイロードの保護、活性物質の早期放出の防止、ペイロード解放のより良好な取り扱いとより良好な制御の達成などの、この技術のいくつかの付随する魅力的な特性のために、過去数十年間

50

ますます多くの産業部門で、異なる目的（例えば、製薬、化粧品、食品、建設、農業、触媒作用）のために広く適応されてきた。

【0003】

オルガノシロキサン材料は、その固有の利点、例えば化学的不活性、機械的堅牢性、制御可能な形態、調整可能な多孔度、及び多様な機能のために、特に興味深い。さらに、オルガノシロキサン材料はGRAS（すなわち「一般に安全と認められる（Generally Recognized As Safe）」）と考えられている。

【発明の概要】

【0004】

1つの態様において、以下の工程を含むオルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアの製造方法が提供される： 10

i 0) 加水分解媒体中で1種以上のシリカ前駆体を別々に加水分解して、1種以上の予備加水分解シリカ前駆体を提供する工程；

i 1) 工程i 0)の予備加水分解されたシリカ前駆体を合わせて、合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む分散相を提供する工程；又は

i 2) 前記合わせた予備加水分解シリカ前駆体から揮発性溶媒の一部又は全部を除去して、予備縮合されたシリカ前駆体を含む分散相を提供する工程；又は

i 3) 工程i 1)で得られた合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む前記分散相に親水性溶媒を加えることにより、又は工程i 2)で得られた予備縮合シリカ前駆体を含む前記分散相に親水性溶媒を加えることにより、前記親水性溶媒を含む分散相を調製する工程； 20

i 4) 連続相中で界面活性剤の非存在下で、工程i 1)、i 2)、又はi 3)の分散相を乳化して、油中水型エマルジョンを提供する工程；

i 5) 縮合触媒を工程i 4)のエマルジョンに添加して、前記オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアを提供する工程。

【0005】

さらなる態様において、非焼成、アモルファスであり、界面活性剤を含まない、サブミクロンからミクロンサイズの粒子であって、任意選択的に活性物質/ペイロードを含む粒子である、オルガノシロキサンからなるネットワークを含むオルガノシロキサン球形ナノ/マイクロスフェアが提供される。

【0006】

さらに別の態様において、前記活性物質/ペイロードを本明細書で定義されるナノ/マイクロスフェアに取り込むか、又は前記活性物質/ペイロードを本明細書で定義されるプロセスに取り込むことを含む、活性物質/ペイロードの放出を調節するための方法が提供される。 30

【図面の簡単な説明】

【0007】

図面に対応する例の図は、以下のように列記される：

【図1】マイクロスフェアの例のSEM画像：A) 実施例1-1（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、B) 実施例1-2（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、C) 実施例1-3（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）。 40

【図2】マイクロスフェアの例のSEM画像：A) 実施例2-1（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、B) 実施例2-2（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）。

【図3】得られたマイクロスフェアの例のSEM画像。A) 実施例3（スケールバー = 40  $\mu\text{m}$ ）、B) 実施例4（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、C) 実施例5（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、D) 実施例6-1（スケールバー = 5  $\mu\text{m}$ ）、E) 実施例6-2（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、F) 実施例7（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、G) 実施例8（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、H) 実施例9（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、I) 実施例10（スケールバー = 3  $\mu\text{m}$ ）、J) 実施例11（スケールバー = 400  $\mu\text{m}$ ）、K) 実施例12（スケールバー = 5  $\mu\text{m}$ ）、L) 実施例13（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、M) 実施例14（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、N) 実施例15（スケールバー = 500  $\mu\text{m}$ ）、O 50

）実施例 16（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、P）実施例 17-1（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、Q）実施例 17-2（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、R）実施例 17-3（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、S）実施例 17-4（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、T）実施例 18（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）。

【図 4】接触角の写真。A）実施例 15、B）実施例 4、C）実施例 5。

【図 5】活性物質 / ペイロードを含むマイクロスフェアの例の SEM 画像。A）実施例 20-1（スケールバー = 200  $\mu\text{m}$ ）、B）実施例 20-2（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、C）実施例 20-3（スケールバー = 70  $\mu\text{m}$ ）。

【図 6】活性物質 / ペイロードを含むマイクロスフェアの例の SEM 画像。A）実施例 21-1（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、B）実施例 21-2（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、C）実施例 21-3（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、D）実施例 21-4（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）。

【図 7】活性物質 / ペイロードを含むマイクロスフェアの例の SEM 画像。A）実施例 22-1（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、B）実施例 22-2（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、C）実施例 22-3（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）。

【図 8】活性物質 / ペイロード投入マイクロスフェアの例の SEM 画像。A）実施例 23-1（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、B）実施例 23-2（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）。

【図 9】活性物質 / ペイロード投入マイクロスフェアの例の SEM 画像。A）実施例 24-1（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、B）実施例 24-2（スケールバー = 500  $\mu\text{m}$ ）、C）実施例 24-3（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、D）実施例 24-4（スケールバー = 10  $\mu\text{m}$ ）、E）実施例 24-5（スケールバー = 50  $\mu\text{m}$ ）、F）実施例 24-6（スケールバー = 50  $\mu\text{m}$ ）、G）実施例 24-7（スケールバー = 50  $\mu\text{m}$ ）、H）実施例 24-8（スケールバー = 50  $\mu\text{m}$ ）、I）実施例 24-9（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、J）実施例 24-10（スケールバー = 100  $\mu\text{m}$ ）、K）実施例 25（スケールバー = 120  $\mu\text{m}$ ）。

【図 10】pH 7（A、C、及び D）及び pH 5.5（B）で開発されたマイクロスフェアからのウラシルの放出プロフィール。

【発明を実施するための形態】

【0008】

詳細な説明

本開示は、多目的なプロセスに関する。このプロセスは、1) ワンポットプロセスと、2) その場の活性物質 / ペイロード投与 / 隔離法有り又は無しで、固体又は液体状態のオルガノシロキサン球形材料全体に有効成分を分布させることと、3) 有効成分と適合性のある、予備加水分解 / 予備縮合シリカ前駆体の調整可能な疎水性 / 親水性と、及び 4) オルガノシロキサン球形材料の外表面及び内面の疎水性及び親水性を調整することにより、活性物質 / ペイロード放出パラメータを制御することとを、提供する。

【0009】

本明細書のプロセスは界面活性剤なしで実施される。界面活性剤は、追加の洗浄工程の必要性和、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェア中に残っている潜在的な残留汚染のために、一連の欠点を示す。従って、界面活性剤の使用には追加のコスト / 製造時間が必要である。

【0010】

界面活性剤は、シロキサンネットワーク（Si-O-Si を形成する）結合に関与しない任意の薬剤であると理解される。本明細書で使用される特定のシリカ前駆体は両親媒性部分を有し得るが、しかしながら、これらはシロキサンネットワークの作成に参加するため、本明細書のプロセスから除外されない。

【0011】

本プロセス及びオルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、両親媒性シラン以外の界面活性剤を含まない。

【0012】

10

20

30

40

50

本明細書のプロセスは、好ましくは高い剪断力又は分散力の下で実施される。

【0013】

本明細書で使用される「シリカ前駆体」は、式  $R_4 - x Si(L)_x$  又は式  $(L)_3 Si - R' - Si(L)_3$  の化合物を指し、ここで、

Rは、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、アルキルアリール基としてのモノシリル化残基であり、これは、ハロゲン原子、-OH、-SH、-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(R<sub>a</sub>)<sub>3</sub>、-P(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>により任意選択的に置換される；

R<sub>a</sub>は、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、及びアルキルアリールでもよい；

Lは、ハロゲン、又はアセトキシド-O-C(O)R<sub>a</sub>、又はアルコキシドOR<sub>a</sub>基である； 10

Xは、1～4の整数である；そして

R'は、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、アルキルアリール基としてのニシリル化残基であり、これは、ハロゲン原子、-OH、-SH、-N(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(R<sub>a</sub>)<sub>3</sub>、-P(R<sub>a</sub>)<sub>2</sub>により任意選択的に置換される。

1つの実施態様において、シリカ前駆体  $R_4 - x Si(L)_x$  又は  $(L)_3 Si - R' - Si(L)_3$  は、例えばテトラアルコキシドシラン、モノアルキル-トリアルコキシシラン、又はジアルキルジアルコキシシラン、又はビス-トリアルコキシ架橋シランなどのシリコンアルコキシドである。さらなる態様において、シリカ前駆体は、シリコンアルコキシドの混合物、例えばテトラアルコキシシラン、及び/又はモノアルキル-トリアルコキシシラン、及び/又はジアルキル-ジアルコキシシラン、及び/又はビス-トリアルコキシ架橋シランである。 20

【0014】

1つの実施態様において、モノアルキルトリアルコキシシラン  $R Si(L)_3$  は、1～18個の炭素原子の線状又は分岐基であるモノアルキルを含み、トリアルコキシはトリエトキシ又はトリメトキシ基である。

【0015】

1つの実施態様において、ジアルキルジアルコキシシラン  $R_2 Si(L)_2$  は、1～18個の炭素原子の線状又は分岐基であるジアルキルを含み、ジアルコキシはジエトキシ又はジメトキシ基である。 30

【0016】

1つの実施態様において、トリアルキルモノアルコキシシラン  $R_3 Si(L)$  は、1～18個の炭素原子の線状又は分岐基であるトリアルキルを含み、モノアルコキシはモノエトキシ又はモノメトキシ基である。

【0017】

1つの実施態様において、トリアルコキシ架橋シラン  $(L)_3 Si - R' - Si(L)_3$  は、2～18個の炭素原子の架橋した線状アルキル又はアルケニル基を含み、トリアルコキシはトリエトキシ又はトリメトキシ基である。

【0018】

本開示で使用される加水分解媒体は、シリカ前駆体の加水分解から生成されるシラノール官能基  $Si - OH$  の形成を促進するであろう。そのような媒体の例には、水性媒体、例えばエタノール又はTHFなどの水混和性有機溶媒と任意選択的に混合される水、及びHCl、H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>、HNO<sub>3</sub>などの無機酸が含まれる。好ましくは加水分解媒体の濃度は、約0.01 mol/L～0.05 mol/Lであり、優先的には無機酸はHClである。 40

【0019】

縮合触媒は、重縮合を促進してシロキサン  $Si - O - Si$  結合を形成することが当技術分野で知られている任意の試薬を指し、これは懸濁液中で最終pH約9.0～11.5を達成する。縮合触媒は、限定されるものではないが、NH<sub>4</sub>OH、NaOH、KOH、LiOH、Ca(OH)<sub>2</sub>、NaF、KF、TBAF、TBAOH、TMAOH、トリエタノ 50

ールアミン、トリエチルアミン、プリメン、L-リジン、アミノプロピルシランでもよい。

【0020】

1つの実施態様において、縮合触媒は濃NH<sub>4</sub>OHである。1つの実施態様において、縮合触媒はNaOHである。

【0021】

本明細書で使用される「分散相」は、活性物質/ペイロード有り又は無しの、予備加水分解された、又は/及び予備縮合されたシリカ前駆体の混合物を意味する。予備加水分解シリカ前駆体は、加水分解媒体中でR<sub>4-x</sub>Si(L)<sub>x</sub>又は(L)<sub>3</sub>Si-R'-Si(L)<sub>3</sub>のL基を加水分解することによって得られる。予備縮合シリカ前駆体は、加水分解媒体中に存在する揮発性溶媒を蒸発させることにより、予備加水分解シリカ前駆体の部分的縮合によって得られる。分散相はまた1種以上の親水性溶媒を含み得る。

10

【0022】

本明細書で使用される「連続相」は、分散相と比較して反対の極性を有するため、逆相エマルジョン(油中水)を生成することが当技術分野で知られている溶媒を意味する。

【0023】

連続相は、限定されるものではないが、例えばトルエン、キシレン、ベンゼン、ヘキサン、シクロヘキサン、ペンタン、ヘプタン、2-ブタノン、トリクロロエチレン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、酢酸エチル、1,2-ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸ブチル、n-ブタノール、n-ペンタノールであり得る。1つの実施態様において、連続相は、優先的にはトルエン、キシレン、ヘキサン、又はシクロヘキサンである。

20

【0024】

1つの実施態様において、連続相と、予備加水分解/予備縮合シリカ前駆体を含む分散相との体積比は、5対500、好ましくは10対100である。

【0025】

本明細書で使用される「エマルジョンプロセス」は、通常は非混和性である2種以上の液体を混合して、連続相の体積における液滴の分散(分散相)をもたらすために使用される実験室機器又は産業機器の一部に関連するプロセスをさす。好ましくは、ローターステーターホモジナイザー及び音波破壊器である。

30

【0026】

1つの実施態様において、ローターステーターホモジナイザーがエマルジョンプロセスに使用される。通常、ホモジナイザーの速度は約4,000rpm~20,000rpmである。好ましくは、約12,000rpm又は20,000rpmである。

【0027】

1つの実施態様において、エマルジョンプロセスには音波破壊ホモジナイザーが使用される。一般的には、ホモジナイザー電動ポテンシオメーターは約50%~100%であり、オン/オフサイクルは50%~100%の時間オンである。好ましくは、電力ポテンシオメーターは約100%で、サイクル時間の100%でオンである。

【0028】

マイクロスフェアのサイズは、乳化法によって変更することができる。ローターステーターホモジナイザーは、平均直径が一般に1~200µmのマイクロスフェアの形成を誘導する。音波破壊器は、平均直径が一般に0.05~10µmのナノスフェアの形成を誘導する。ナノ/マイクロスフェアのサイズは、他のパラメーター、例えば連続相と分散相の比率によって変更することができる。この比率が高いほど、ナノ/マイクロスフェアは小さくなる。ナノ/マイクロスフェアのサイズについては、ローターステーターホモジナイザーの速度又は音波破壊器の出力を考慮することが重要である。速度又は出力が高いほど、ナノ/マイクロスフェアは小さくなる。

40

【0029】

本明細書で使用される「活性物質/ペイロード」は、ナノ/マイクロスフェアに捕捉され

50

る対象化合物を指す。活性物質/ペイロードは、好ましくは連続相に不溶性である。活性物質/ペイロードは、固体形態でも液体形態でもよい。これらは、分散相での可溶化、分散、又は乳化によって取り込むことができる。

【0030】

1つの実施態様において、活性物質/ペイロードは、水性及び/又は極性溶媒に溶解することができる親水性分子である。

【0031】

1つの実施態様において、活性物質/ペイロードは、化粧品、薬用化粧品、及び医薬化合物である。

【0032】

1つの実施態様において、ウラシルが活性物質/ペイロードとして使用される。1つの実施態様において、5-フルオロウラシルが活性物質/ペイロードとして使用される。1つの実施態様において、前記活性物質/ペイロードは、糖、又は誘導体、好ましくはマンノース（特にD-マンノース）及びグルコース（特にD-グルコース）などの単糖である。1つの実施態様において、活性物質はビタミン（例えばビタミンC）である。

10

【0033】

本開示によれば、一般的なプロセスは、活性物質/ペイロードを含む場合も含まない場合もある。A) 1つの実施態様において、活性物質/ペイロードはどのプロセス工程でも使用されない。B) さらなる実施態様において、少なくとも1つの活性物質/ペイロードが、少なくとも1つのプロセス工程で使用される。

20

【0034】

（方法A）1つの実施態様において、活性物質/ペイロードを含まないシリカナノ/マイクロスフェアの製造方法は、A0) 加水分解媒体中で1種以上のシリカ前駆体を別々に加水分解して、1種以上の予備加水分解シリカ前駆体を提供する工程；A1) 工程A0)の予備加水分解されたシリカ前駆体を合わせて、合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む分散相を提供する工程；又はA2) 前記合わせた予備加水分解シリカ前駆体から揮発性溶媒の一部又は全部を除去して、予備縮合シリカ前駆体を含む分散相を提供する工程；又はA3) 前記親水性溶媒を、工程A1)で得られた合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む前記分散相に加えることにより、又は前記親水性溶媒を、工程A2)で得られた予備縮合シリカ前駆体を含む前記分散相に加えることにより、親水性溶媒を含む分散相を調製する工程；A4) 界面活性剤の非存在下で、工程A1)、A2)、又はA3)の分散相を連続相で乳化して、油中水型エマルジョンを提供する工程；A5) 工程A4)のエマルジョンに縮合触媒を加えて、前記オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアを提供する工程；A6) 任意選択的に懸濁液をエージングする工程；A7) ナノ/マイクロスフェアを任意選択的に分離、洗浄、及び/又は乾燥する工程、を含む。

30

【0035】

1つの実施態様において、すべてのシリカ前駆体は、室温で少なくとも500rpmの攪拌速度で最低1時間攪拌しながら独立して加水分解され、1つの容器に合わされる(A0)。

【0036】

1つの実施態様において、すべての予備加水分解シリカ前駆体(A0)は1つの容器に合わされ、さらなる処理（例えば溶媒除去、予備縮合）なしで前記分散相として使用される(A1)。

40

【0037】

1つの実施態様において、加水分解媒体からの所望の量の揮発性溶媒は、i) 室温~70でロータリーエバポレーターによる減圧下での蒸発、又はii) 90~120の好ましい温度で、必要であれば、より低い温度及びより高い温度を適用して、蒸留することにより、除去することができる(A2)。

【0038】

1つの実施態様において、水混和性溶媒、例えばジメチルスルホキシド(DMSO)が分

50

散相に導入される ( A 3 )。

【 0 0 3 9 】

1つの実施態様において、連続相における分散相 ( A 1 又は A 2 又は A 3 ) の乳化は、安定な微小液滴を生成するローターステーターホモジナイザーを用いて実現することができる。1つの実施態様において、連続相における分散相 ( A 1 又は A 2 又は A 3 ) の乳化は、安定なナノ液滴を生成する音波破壊器を用いて行うことができる ( A 4 )。

【 0 0 4 0 】

1つの実施態様において、乳化中に、縮合触媒がエマルジョンに添加され、乳化プロセスが 15 ~ 60 秒間維持されて、ナノ/マイクロスフェア懸濁液が得られる。縮合触媒量を加えられ、懸濁液の pH が 9 . 0 ~ 11 . 5 に達する ( A 5 )。

10

【 0 0 4 1 】

1つの実施態様において、工程 ( A 5 ) の後に、遅延した外部外面官能化のために、予備加水分解有り又は無しでシリカ前駆体が任意選択的に添加される。

【 0 0 4 2 】

1つの実施態様において、ナノ/マイクロスフェア懸濁液は、安定した懸濁を維持し、凝集を回避するために、攪拌又は振とうしながら室温で 12 ~ 24 時間エージングされる ( A 6 )。

【 0 0 4 3 】

1つの実施態様において、ナノ/マイクロスフェアは、マイクロスフェアについては濾過によって単離され、又はナノスフェアについては好ましくは 5 , 000 ~ 100 , 000 G、例えば 15 , 000 G で 10 分間の遠心分離によって単離される。1つの実施態様において、ナノ/マイクロスフェアは、上清が中性 (すなわち pH 約 7 ) に達するまで、有機溶媒と水で交互に洗浄される。最後に、得られた材料は、室温又は最大 70 °C で、大気圧又は減圧下で、例えば 1 日以上乾燥させることができる ( A 7 )。

20

【 0 0 4 4 】

(方法 B) 1つの実施態様において、活性物質/ペイロードを有するシリカナノ/マイクロスフェアの調製プロセスは、B0) 加水分解媒体中で 1 種以上のシリカ前駆体を別々に加水分解して、1 種以上の予備加水分解シリカ前駆体を提供する工程 ; B1) 工程 B0) の予備加水分解されたシリカ前駆体を合わせて、合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む分散相を提供する工程 ; 又は B2) 前記合わせた予備加水分解シリカ前駆体から揮発性溶媒の一部又は全部を除去して、予備縮合シリカ前駆体を含む分散相を提供する工程 ; 又は B3) 前記親水性溶媒を、工程 B1) で得られた合わせた予備加水分解シリカ前駆体を含む前記分散相に加えることにより、又は前記親水性溶媒を、工程 B2) で得られた予備縮合シリカ前駆体を含む前記分散相に加えることにより、親水性溶媒を含む分散相を調製する工程 ; B4) 界面活性剤の非存在下で、工程 B1) 、 B2) 、又は B3) の分散相を連続相で乳化して、油中水型エマルジョンを提供する工程 ; B5) 工程 B4) のエマルジョンに縮合触媒を加えて、前記オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアを提供する工程 ; B6) 任意選択的に懸濁液をエージングする工程 ; B7) ナノ/マイクロスフェアを任意選択的に分離、洗浄、及び/又は乾燥する工程、を含む。活性物質/ペイロードの溶解度に応じて、これらをプロセスの工程 ( B1 ) 、 ( B2 ) 、 ( B3 ) 、 ( B4 ) 、又は及び ( B5 ) で導入することができる。

30

40

【 0 0 4 5 】

1つの実施態様において、すべてのシリカ前駆体は、室温で少なくとも 500 r p m の攪拌速度で最低 1 時間攪拌することにより独立して加水分解され、1つの容器に合わされる。活性物質/ペイロードは、分散相で可溶化、分散、又は乳化することができる ( B0 ) 。

【 0 0 4 6 】

1つの実施態様において、すべての予備加水分解シリカ前駆体 ( B0 ) は 1つの容器に合わされ、さらなる処理 (例えば溶媒除去、予備縮合) なしで前記分散相として使用される ( B1 ) 。

50

## 【 0 0 4 7 】

1つの実施態様において、所望の量の揮発性溶媒は加水分解媒体から、i) 室温 ~ 70 でロータリーエバポレーターによる減圧下での蒸発、又はii) 90 ~ 120 の好ましい温度で、必要であれば、より低い温度及びより高い温度を適用して、蒸留することにより、除去することができる。活性物質/ペイロードは、結果として生じる分散相で可溶化、分散、又は乳化することができる ( B 2 )。

## 【 0 0 4 8 】

1つの実施態様において、水混和性溶媒、例えばジメチルスルホキシドが分散相 ( B 1 又は B 2 ) に導入される。活性物質/ペイロードは、結果として生じる分散相で可溶化、分散、又は乳化することができる ( B 3 )。

10

## 【 0 0 4 9 】

1つの実施態様において、連続相に活性物質/ペイロードを任意選択的に含む分散相 ( B 1 又は B 2 又は B 3 ) の乳化は、安定な微小液滴を生成するローターステーターホモジナイザーで実現することができる。1つの実施態様において、連続相に活性物質/ペイロードを任意選択的に含む分散相 ( B 1 又は B 2 又は B 3 ) の乳化は、安定なナノ液滴を生成する音波破壊器を用いて行うことができる。1つの実施態様において、活性物質/ペイロードは、固体状態として連続相に分散することができる。別の実施態様において、水混和性溶媒に可溶化された活性物質/ペイロードをエマルジョンに加えることができる ( B 4 )。

## 【 0 0 5 0 】

1つの実施態様において、活性物質/ペイロードは縮合触媒に可溶化することができる。乳化中に、縮合触媒はエマルジョンに添加され、乳化プロセスが15 ~ 60秒間維持されてナノ/マイクロスフェア懸濁液が得られる。縮合触媒量が添加されて、懸濁液のpHが9.0 ~ 11.5に達する ( B 5 )。

20

## 【 0 0 5 1 】

1つの実施態様において、工程 ( B 5 ) の後に、遅延した外部外面官能化のために、予備加水分解有り又は無しでシリカ前駆体を任意選択的に添加する。

## 【 0 0 5 2 】

1つの実施態様において、ナノ/マイクロスフェア懸濁液は、安定した懸濁を維持し、凝集を回避するために、攪拌又は振とうしながら室温で12 ~ 24時間エージングされる ( B 6 )。

30

## 【 0 0 5 3 】

1つの実施態様において、ナノ/マイクロスフェアは、マイクロスフェアについては濾過によって単離され、又はナノスフェアについては好ましくは5,000 ~ 100,000 G、例えば15,000 Gで10分間の遠心分離によって単離される。ナノ/マイクロスフェアは、浸出を避けるために、活性物質/ペイロードに対して溶解度が最も低い溶媒を用いて洗浄される。最後に、得られた材料は、活性物質/ペイロードの特性に応じて、室温又は最大70 で、大気圧又は減圧下で、例えば1日以上乾燥される ( B 7 )。

## 【 0 0 5 4 】

ナノ/マイクロスフェアに捕捉された活性物質/ペイロードの量は、高速液体クロマトグラフィー ( H P L C )、元素分析 ( E A )、熱重量分析 ( T G A ) などの分析方法によって決定される。

40

## 【 0 0 5 5 】

隔離収率は以下の式 ( 式 1 ) で定義される。実験的な活性物質量は、分析法によって定量化された活性物質に対応する。理論的な活性物質量は、最初に導入された量に対応する。隔離収率は70 ~ 100%である。

## 【 数 1 】

50

$$\text{隔離収率} = \frac{m_{\text{活性物質(実験)}}}{m_{\text{活性物質(理論)}}} \times 10 \quad (\text{式1})$$

## 【0056】

充填能力は以下の式（式2）で定義される。実験的な活性物質量は、分析法によって定量化された活性物質に対応する。合計質量は、水分量は除外した、得られたナノ/マイクロスフェアの質量に対応する。充填能力は活性物質/ペイロードに依存する。1つの実施態様において、充填能力は、0.1重量%～80重量%である。

10

## 【数2】

$$\text{充填能力} = \frac{m_{\text{活性物質(実験)}}}{m_{\text{合計}}} \times 100 \quad (\text{式2})$$

## 【0057】

すべての実施態様において、ナノ/マイクロスフェアの多孔質構造は組織化されていない。窒素の吸着/脱着等温線は、ナノ/マイクロスフェアの表面積を決定し、これは通常、最大1,000 m<sup>2</sup>/gである。

20

## 【0058】

ナノ/マイクロスフェアの外表面の疎水性/親水性は、シリカ前駆体又はシリカ前駆体の混合物の混合の結果である。

## 【0059】

1つの実施態様において、ナノ/マイクロスフェアの疎水性/親水性特性は、シリカ前駆体、例えばテトラメトキシシラン（TMOS）、テトラエトキシシラン（TEOS）、メチルトリエトキシシラン（C1-TEOS）、ブチルトリエトキシシラン（C4-TEOS）、オクチルトリエトキシシラン（C8-TEOS）、オクタデシルトリエトキシシラン（C18-TEOS）、ジメチルオクタデシル[3-(トリメトキシシリル)プロピル]塩化アンモニウム（DOAPS）、及び3-ジメチルアミノプロピルトリメトキシシラン（DMAM）の組成によって制御することができる。

30

## 【0060】

1つの実施態様において、活性物質/ペイロード充填なしでTEOSのみがシリカ前駆体として使用される場合、対応するナノ/マイクロスフェアの接触角は0°～40°であり、これは完全に親水性の外表面特性を示す。別の実施態様において、C4-TEOS及び/又はC8-TEOS及び/又はC18-TEOSが使用され、他のシリカ前駆体と混合されるか又は混合されない場合、得られるナノ/マイクロスフェアは80°～150°の範囲の接触角を示し、これは、親水性から疎水性までのこれらのマトリックスの調整可能な外表面特性を確認する。

40

## 【0061】

上記の観察を確認するために、X線光電子分光法（XPS）によって分析されるナノ/マイクロスフェアの外表面組成を、ナノ/マイクロスフェア全体の元素組成と比較して、外表面の疎水性/親水性バランスを確認する。

## 【0062】

1つの実施態様において、C18アルキル鎖を有する正に荷電したシリカ前駆体であるDOAPSが使用され、他のシリカ前駆体と混合される。典型的には+10～+55 eVの正のゼータ電位が観察され、これは、ナノ/マイクロスフェアの外表面に疎水性のC18アルキル鎖が存在するため、正に荷電したアンモニウム官能基にアクセスできることを証明

50

している。

【0063】

活性物質 / ペイロードのないオルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアの調製

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には5% / 95%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。

【0064】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には5% / 95%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。

10

【0065】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には5% / 95%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50% ~ 100%キシレン及び50% ~ 0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。

20

【0066】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には5% / 95%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50% ~ 100%キシレン及び50% ~ 0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。

【0067】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には5% / 95%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはヒマワリである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。

30

【0068】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C18 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。

40

【0069】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C8 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。

【0070】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8 - TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には10

50

% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は好ましくはトルエンである； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは  $\text{NH}_4\text{OH}$  である。

【0071】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES 及び TEOS シリカ前駆体は、好ましくは 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には 10% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は好ましくはトルエンである； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは TEA である。

【0072】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C18 - TES 及び TEOS シリカ前駆体は、好ましくは 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には 10% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は、好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは  $\text{NH}_4\text{OH}$  である。

10

【0073】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES 及び TEOS シリカ前駆体は、好ましくは 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には 10% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は、好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは TEA である。

20

【0074】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES、C18 - TES、及び TEOS シリカ前駆体は、1% ~ 75% / 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、好ましくは 5% / 5% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は好ましくはトルエンである； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは  $\text{NH}_4\text{OH}$  である。

【0075】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES、C18 - TES、及び TEOS シリカ前駆体は、1% ~ 75% / 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、好ましくは 5% / 5% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は好ましくはトルエンである； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは TEA である。

30

【0076】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES、C18 - TES、及び TEOS シリカ前駆体は、1% ~ 75% / 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、好ましくは 5% / 5% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は、好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは  $\text{NH}_4\text{OH}$  である。

40

【0077】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで： 1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES、C18 - TES、及び TEOS シリカ前駆体は、1% ~ 75% / 1% ~ 75% / 99% ~ 25%、好ましくは 5% / 5% / 90% のモル比で使用される； 2) 連続相は、好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される； 及び 3) 縮合触媒は好ましくは TEA である。

【0078】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載

50

された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 4 - T E S 及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 0 % ~ 5 0 % / 9 0 % ~ 5 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくは N H 4 O H である。

【0079】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 4 - T E S 及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 0 % ~ 5 0 % / 9 0 % ~ 5 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくは T E A である。

10

【0080】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 4 - T E S 及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 0 % ~ 5 0 % / 9 0 % ~ 5 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 5 0 % ~ 1 0 0 % キシレン及び 5 0 % ~ 0 % シクロヘキサン、優先的には 1 0 0 % キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくは N H 4 O H である。

【0081】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 4 - T E S 及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 0 % ~ 5 0 % / 9 0 % ~ 5 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 5 0 % ~ 1 0 0 % キシレン及び 5 0 % ~ 0 % シクロヘキサン、優先的には 1 0 0 % キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくは T E A である。

20

【0082】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) D O A P S (予備加水分解されているか又はされていない)及び予備加水分解 T E O S シリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 % ~ 2 0 % / 9 9 % ~ 8 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくは N H 4 O H である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

30

【0083】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) D O A P S (予備加水分解されているか又はされていない)及び予備加水分解 T E O S シリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 % ~ 2 0 % / 9 9 % ~ 8 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくは T E A である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

40

【0084】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) D O A P S (予備加水分解されているか又はされていない)及び予備加水分解 T E O S シリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは 1 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 1 % ~ 2 0 % / 9 9 % ~ 8 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 5 0 % ~ 1 0 0 % キシレン及び 5 0 % ~ 0 % シクロヘキサン、優先的には 1 0 0 % キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくは N H 4 O H である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

50

## 【0085】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) DOAPS (予備加水分解されているか又はされていない) 及び予備加水分解TEOSシリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には1%~20%/99%~80%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とする。

## 【0086】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/1%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とする。

## 【0087】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とする。

## 【0088】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とする。

## 【0089】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とする。

## 【0090】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典

10

20

30

40

50

型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

【 0 0 9 1 】

1 つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 8 - T E S、D O A P S、及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 0 % ~ 7 5 % / 0 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 5 % / 5 % / 9 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはトルエンである；及び 3) 縮合触媒は好ましくはトルエンである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

【 0 0 9 2 】

1 つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 8 - T E S、D O A P S、及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 0 % ~ 7 5 % / 0 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 5 % / 5 % / 9 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 5 0 % ~ 1 0 0 % キシレン及び 5 0 % ~ 0 % シクロヘキサン、優先的には 1 0 0 % キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくは N H <sub>4</sub> O H である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

【 0 0 9 3 】

1 つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C 8 - T E S、D O A P S、及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 0 % ~ 7 5 % / 0 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 5 % / 5 % / 9 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 5 0 % ~ 1 0 0 % キシレン及び 5 0 % ~ 0 % シクロヘキサン、優先的には 1 0 0 % キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくは T E A である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴とする。

【 0 0 9 4 】

1 つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合 C 1 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 1 0 % ~ 2 0 % / 2 . 5 % ~ 7 . 5 % / 9 0 % ~ 6 0 %、優先的には 2 2 . 5 % / 7 . 5 % / 7 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；及び 3) 縮合触媒は好ましくは N H <sub>4</sub> O H である。

【 0 0 9 5 】

1 つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合 C 1 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 0 % ~ 7 5 % / 0 % ~ 7 5 % / 9 9 % ~ 2 5 %、優先的には 2 2 . 5 % / 7 . 5 % / 7 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；及び 3) 縮合触媒は好ましくは T E A である。

【 0 0 9 6 】

1 つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 A に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合 C 1 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S シリカ前駆体は、好ましくは 1 0 % ~ 2 0 % / 2 . 5 % ~ 7 . 5 % / 9 0 % ~ 6 0 %、優先的には 2 2 . 5 % / 7 . 5 % / 7 0 % のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；3) 縮合触媒は好ましくは N H <sub>4</sub> O H である；及び 4) D O A P S シリカ前駆体が、ナノ/マイクロスフェアの懸濁液中に、0 . 5 ~ 5 %、好ましくは 2 % の重量比（D O A P S の重量と予備縮合シリカ前駆体の重量の比）で添加される。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には + 1 0 ~ + 5 5 e V の正のゼータ電位を特徴と

10

20

30

40

50

する。

【0097】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C1-TES、C8-TES、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には22.5%/7.5%/70%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはTEAである；及び4) DOAPSシリカ前駆体が、ナノ/マイクロスフェアの懸濁液中に、0.5~5%、好ましくは2%の重量比(DOAPSの重量と予備縮合シリカ前駆体の重量の比)で添加される。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55eVの正のゼータ電位を特徴とする。

10

【0098】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。

【0099】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。

20

【0100】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくは、50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。

30

【0101】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Aに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくは、50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。

【0102】

活性物質/ペイロードを有するオルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアの調製

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には5%/95%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである；及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的

40

50

には隔離収率が70～90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0103】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%～75%/99%～25%、優先的には5%/95%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはTEAである；及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである

10

【0104】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%～75%/99%～25%、優先的には5%/95%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%～100%キシレン及び50%～0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はe) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70～90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

30

【0105】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%～75%/99%～25%、優先的には5%/95%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%～100%キシレン及び50%～0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。

40

50

親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0106】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には5%/95%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはヒマワリである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

10

【0107】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備縮合分散相への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備縮合分散相への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMFである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

30

【0108】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C18-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；3) 縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備縮合分散相への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備縮合分散相への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMFである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

40

【0109】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質

50

ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)縮合触媒への可溶化。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである

【0110】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合C8-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%/90%のモル比で使用される；2)連続相は好ましくはトルエンである；3)縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質ノペイロードを含む。この親水性活性物質ノペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

10

【0111】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合C8-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%/90%のモル比で使用される；2)連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3)縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質ノペイロードを含む。この親水性活性物質ノペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd)親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大100%、優先的には5%の5-FUである；又はe)縮合触媒への可溶化。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

30

【0112】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合C8-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%/90%のモル比で使用される；2)連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3)縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質ノペイロードを含む。この親水性活性物質ノペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質ノペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUで

40

50

ある；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0113】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、C18-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、1%~75%/1%~75%/99%~25%、好ましくは5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

10

【0114】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、C18-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、1%~75%/1%~75%/99%~25%、好ましくは5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；b) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

20

30

【0115】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、C18-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、1%~75%/1%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はe) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填

40

50

能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0116】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、C18-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、1%~75%/1%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

10

【0117】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C4-TEOS及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%~50%/90%~50%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

30

【0118】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C4-TEOS及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%~50%/90%~50%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；3) 縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；b) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

40

【0119】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C4-TEOS及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%~50%/90%~50%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~

50

100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3)縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd)親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はe)縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

10

**【0120】**

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合C4-TES及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には10%~50%/90%~50%のモル比で使用される；2)連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3)縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd)親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

30

**【0121】**

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)DOAPS(予備加水分解されているか又はされていない)及び予備加水分解TEOSシリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には1%~20%/99%~80%のモル比で使用される；2)連続相は好ましくはトルエンである；及び3)縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

40

**【0122】**

50

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) DOAPS (予備加水分解されているか又はされていない) 及び予備加水分解TEOSシリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には1%~20%/99%~80%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

10

#### 【0123】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) DOAPS (予備加水分解されているか又はされていない) 及び予備加水分解TEOSシリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には1%~20%/99%~80%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はe) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

30

#### 【0124】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) DOAPS (予備加水分解されているか又はされていない) 及び予備加水分解TEOSシリカ前駆体は、予備縮合なしで、好ましくは1%~75%/99%~25%、優先的には1%~20%/99%~80%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、好ましくは100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填

40

50

能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0125】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは1%~75%/1%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

10

20

【0126】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

30

【0127】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、好ましくは100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には+10~+55 eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優

40

50

先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。又はe) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0128】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C18-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、好ましくは100%キシレンで構成される；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には+10~+55eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はd) 親水性共溶媒、優先的にはDMSOへの可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0129】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には+10~+55eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

【0130】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合C8-TEOS、DOAPS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には5%/5%/90%のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくはトルエンである；及び3) 縮合触媒は好ましくはTEAである。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的

には +10 ~ +55 eV の正のゼータ電位を特徴とし、及び 4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - FU である；又は b) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - FU である

【0131】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 B に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES、DOPAS、及び TEOS シリカ前駆体は、好ましくは 0% ~ 75% / 0% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には 5% / 5% / 90% のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される；及び 3) 縮合触媒は好ましくは NH<sub>4</sub>OH である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には +10 ~ +55 eV の正のゼータ電位を特徴とし、及び 4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - FU である；又は b) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒は DMSO である。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - FU である；又は c) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - FU である；又は d) 親水性共溶媒、優先的には DMSO への可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - FU である；又は e) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 70 ~ 90%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - FU である。

【0132】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法 B に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 C8 - TES、DOPAS、及び TEOS シリカ前駆体は、好ましくは 0% ~ 75% / 0% ~ 75% / 99% ~ 25%、優先的には 5% / 5% / 90% のモル比で使用される；2) 連続相は、好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される；及び 3) 縮合触媒は好ましくは TEA である。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液（水及びリン酸緩衝化生理食塩水）に懸濁されると、典型的には +10 ~ +55 eV の正のゼータ電位を特徴とし、及び 4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - FU である；又は b) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒は DMSO である。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - FU である；又は c) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - FU である；又は d) 親水性共溶媒、優先的には DMSO への可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - FU である。

【0133】

10

20

30

40

50

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C1-TEOS、C8-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは10%~20%/2.5%~7.5%/90%~60%、優先的には22.5%/7.5%/70%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備縮合分散相への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備縮合分散相への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

10

#### 【0134】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C1-TEOS、C8-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99%~25%、優先的には22.5%/7.5%/70%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；3) 縮合触媒は好ましくはTEAであり、4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備縮合分散相への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備縮合分散相への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

20

#### 【0135】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C1-TEOS、C8-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは10%~20%/2.5%~7.5%/90%~60%、優先的には22.5%/7.5%/70%のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくはシクロヘキサンである；3) 縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHである；及び4) DOAPSシリカ前駆体は、ナノ/マイクロスフェアの懸濁液中に、0.5~5%、好ましくは2%の重量比(DOAPSの重量と予備縮合されたシリカ前駆体の重量の比)で添加される。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55eVの正のゼータ電位を特徴とする。4) ここで、このナノ/マイクロスフェアは、親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備縮合分散相への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb) 親水性共溶媒の助けによる予備縮合分散相への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

30

40

#### 【0136】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び予備縮合C1-TEOS、C8-TEOS、及びTEOSシリカ前駆体は、好ましくは0%~75%/0%~75%/99

50

% ~ 25%、優先的には22.5% / 7.5% / 70%のモル比で使用される；2)連続相は好ましくはトルエンである；3)縮合触媒は好ましくはTEAである；及び4)DOAPSシリカ前駆体は、ナノ/マイクロスフェアの懸濁液中に、0.5~5%、好ましくは2%の重量比(DOAPSの重量と予備縮合されたシリカ前駆体の重量の比)で添加される。得られるナノ/マイクロスフェアは、水溶液(水及びリン酸緩衝化生理食塩水)に懸濁されると、典型的には+10~+55eVの正のゼータ電位を特徴とし、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは、親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備縮合分散相への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)親水性共溶媒の助けによる予備縮合分散相への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

10

#### 【0137】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOS前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2)連続相は好ましくはトルエンである；3)縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは、親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)縮合触媒への可溶化。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が70~90%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである。

20

#### 【0138】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOS前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2)連続相は好ましくはトルエンである；3)縮合触媒は好ましくはTEAであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは、親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである。

30

#### 【0139】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ/マイクロスフェアは、方法Bに記載された方法に従って合成され、ここで：1)予備加水分解及び非予備縮合SH-TES及びTEOS前駆体は、好ましくは0%~100%/100%~0%のモル比で使用される；2)連続相は好ましくは50%~100%キシレン及び50%~0%シクロヘキサン、優先的には100%キシレンで構成される；3)縮合触媒は好ましくはNH<sub>4</sub>OHであり、及び4)ここで、このナノ/マイクロスフェアは、親水性活性物質/ペイロードを含む。この親水性活性物質/ペイロードは、以下によって導入することができる：a)予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大10%、優先的には5%の5-FUである；又はb)親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒はDMSOである。親水性活性物質/ペイロードは、優先的には隔離収率が100%、充填能力が最大50%、優先的には20%の5-FUである；又はc)乳化プロセス

40

50

前の連続相への分散。親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - F U である；又は d) 親水性共溶媒、優先的には D M S O への可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - F U である；又は e) 縮合触媒への可溶化。親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 70 ~ 90%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - F U である。

【0140】

1つの実施態様において、オルガノシロキサンナノ / マイクロスフェアは、方法 B に記載された方法に従って合成され、ここで：1) 予備加水分解及び非予備縮合 S H - T E S 及び T E O S 前駆体は、好ましくは 0% ~ 100% / 100% ~ 0% のモル比で使用される；2) 連続相は好ましくは 50% ~ 100% キシレン及び 50% ~ 0% シクロヘキサン、優先的には 100% キシレンで構成される；3) 縮合触媒は好ましくは T E A であり、及び 4) ここで、このナノ / マイクロスフェアは、親水性活性物質 / ペイロードを含む。この親水性活性物質 / ペイロードは、以下によって導入することができる：a) 予備加水分解シリカ前駆体への可溶化又は分散、親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - F U である；又は b) 親水性共溶媒の助けによる予備加水分解シリカ前駆体への可溶化、及び優先的には親水性共溶媒は D M S O である。親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - F U である；又は c) 乳化プロセス前の連続相への分散。親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 50%、優先的には 20% の 5 - F U である；又は d) 親水性共溶媒、優先的には D M S O への可溶化、及びエマルジョンへの添加。親水性活性物質 / ペイロードは、優先的には隔離収率が 100%、充填能力が最大 10%、優先的には 5% の 5 - F U である。

【0141】

方法 A で得られたナノ / マイクロスフェアの例（すなわち活性物質 / ペイロードが存在しない場合）：

実施例 1

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない C 1 8 - T E S 及び T E O S を有するマイクロスフェアの調製（方法 A）

【0142】

実施例 1 ~ 1 : C 1 8 - T E S / T E O S モル比 = 1% / 99% のマイクロスフェア典型的には、11.02 g ( 57.7 mmol ) の T E O S を、6.18 g の 0.01 N H C l の酸性条件下で 1 時間攪拌しながら予備加水分解した。一方、2.45 g の C 1 8 - T E S の予備加水分解を、0.69 g の 0.05 N H C l 、4.99 g の T H F の混合物中で、及び / 又は別のバイアル中で 0.5 mL の E t O H なしで、1 時間攪拌しながら実施した。次に、予備加水分解された C 1 8 - T E S シリカ前駆体を予備加水分解された T E O S に加え、室温で 15 ~ 30 分間攪拌し、加水分解された 1% / 99% の C 1 8 - T E S / T E O S シリカ前駆体を形成させた。この得られた分散相を、連続相としての 200 g のトルエンに、Ultra-Turrax ホモジナイザー（S 25 N - 18 G を組合わせた Ultra-Turrax（登録商標）T 25）で（7,000 ~ 15,000）rpm の高速で混合しながら添加した。混合物を 5 分間攪拌して、均一なエマルジョンを生成した。次に、1 g の濃 N H 4 O H を縮合触媒として加えた。1 分後、Ultra-Turrax を停止し、懸濁液を少なくとも一晩穏やかに攪拌し続けた。その後、マイクロスフェアの懸濁液を濾過し、トルエン及びエタノールで洗浄し、最後に室温で 3 日間乾燥させた。得られた球体の形態的及びテクスチャー特徴は図 1 と表 1 に示される。

【0143】

実施例 1 ~ 2 : C 1 8 - T E S / T E O S のモル比 = 10% / 90% のマイクロスフェア

【0144】

x% の C 1 8 - T E S と y% の T E O S とを含むシリカマイクロスフェアを、実施例 1 -

1に記載されているものと同じ方法を使用して調製した。得られた球体の主な特徴を図1と表1に要約する。

【0145】

実施例1~3：C18-TEOS/TEOSのモル比=75%/25%のマイクロスフェア

【0146】

75%のC18-TEOSと25%のTEOSとを含むシリカマイクロスフェアを、実施例1-1に記載されているものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの主な特徴は図1と表1に報告される。

【表1】

表1. マイクロスフェアの例のサイズと多孔度のデータ：

実施例	粒子サイズ		多孔度		
	d50 (μm)	d90/d10	表面積 (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	孔体積 (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	平均孔径 (nm)
実施例 1-1	23	8	358	0.53	6.1
実施例 1-2	19	8	405	0.73	7.2
実施例 1-3	12	4	80	0.44	21.8

10

20

30

40

50

【0147】

実施例2

他の連続相中の、完全に加水分解され、予備縮合されていないC18-TEOSとTEOS（モル比：7%/93%、方法A）とを有するマイクロスフェアの調製

【0148】

実施例2-1：75%キシレン/25%シクロヘキサン中

【0149】

実施例1-1に記載されたものと同じ方法を使用して、7%のC18-TEOSと93%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを調製したが、ただし、ここで加水分解されたシランの混合物はキシレンとシクロヘキサンの混合物（それぞれ75%と25%）中に乳化された。マイクロスフェアの主な特徴を図2と表2に要約する。

【0150】

実施例2-2：ひまわり油中

【0151】

実施例1-1に記載されたものと同じ方法を使用して、7%のC18-TEOSと93%のTEOSとを含むシリカマイクロスフェアを調製したが、ここで、加水分解されたシランの混合物はひまわり油に乳化された。マイクロスフェアの主な特徴を図2と表2に要約する。

## 【表 2】

表 2. マイクロスフェアの形態学的及びテクスチャー特徴：

実施例	粒子サイズ		多孔度		
	d50 (μm)	d90/d10	表面積 (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	孔体積 (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	平均孔径 (nm)
実施例 2-1	45	15	81	0.26	13
実施例 2-2	12	6	16	0.07	17

10

## 【0152】

## 実施例 3

ヘキサン中の、完全に加水分解され、予備縮合された C18-TEOS と TEOS (モル比 : 72% / 28%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

## 【0153】

典型的には、250 mL の丸底フラスコに、最初に 0.12 g の 0.01 N 塩酸及び 0.55 g のエタノールを投入し、続いて 1.23 g (5.9 mmol) の TEOS を添加した。30 mL のバイアル内で、0.96 g (2.3 mmol) の C18-TEOS を、それぞれ 0.14 g の 0.05 N HCl 及び 1.3 g の THF と混合した。これらの 2 つの混合物を約 1.5 時間攪拌し、続いて 250 mL の丸底フラスコに合わせた。加水分解プロセス中に添加及び生成されたエタノールを、減圧下、40 °C で徐々に蒸発させて、粘度が約 25 cP の分散相を生成した。その後、3 g (38.3 mmol) の DMSO を加えた。油中水型 (W/O) エマルジョンを生成するために、別の容器内の 150 mL のヘキサンを Ultra-Turrax ホモジナイザーを用いて 18,000 rpm で攪拌し、次に分散相を添加した。18,000 rpm で 5 分間連続的に攪拌後、1.6 mL (11.2 mmol) の NH<sub>4</sub>OH (メタノール中 7 N) を、縮合触媒として攪拌しながらエマルジョンに滴下して導入した。混合を 1 分間続けた。得られた懸濁液を、シェーカー内で室温で 2000 rpm の速度で一晩さらにエージングさせた。生成物を濾別し、室温で 3 日間乾燥させた。得られた球体の平均粒子サイズは d50 = 9 μm で、d90 / d10 = 9 (図 3 - A) である。

20

30

## 【0154】

## 実施例 4

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない C8-TEOS と TEOS (モル比 : 10% / 90%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

## 【0155】

10% の C8-TEOS と 90% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを、実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均直径は 23 μm (d50) で、d90 / d10 = 9 であった (図 3 - B)。

40

## 【0156】

## 実施例 5

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない C4-TEOS と TEOS (モル比 : 10% / 90%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

## 【0157】

10% の C4-TEOS と 90% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを、実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均直径は d50 = 70 μm で、d90 / d10 = 8 である (図 3 - C)。

## 【0158】

50

実施例 6 : トルエン中の、DOAPS と、完全に加水分解され、予備縮合されていない TEOS (モル比 : 10% / 90%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

【0159】

実施例 6 . 1 : 完全に加水分解され、予備縮合されていない DOAPS を使用する。実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して、10% の DOAPS と 90% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを調製した。ある比率の約 200 nm のナノスフェア ( $d_{90} / d_{10} = 1.8$ ) の存在を含む平均粒子サイズが 1.8  $\mu\text{m}$  ( $d_{50}$ ) のマイクロスフェアが得られた (図 3 - D)。水 ( $\text{pH} = 6$ ) に懸濁すると、ゼータ電位値が +55 mV で正に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、マイクロスフェアの外部外面に DOAPS 分子が存在することを示している。

10

【0160】

実施例 6 . 2 : 加水分解されておらず予備縮合されていない DOAPS を使用する。実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して、10% の DOAPS と 90% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを調製した。ある比率の約 200 nm のナノスフェア ( $d_{90} / d_{10} = 1.8$ ) の存在を含む平均粒子サイズが 1.5  $\mu\text{m}$  ( $d_{50}$ ) のマイクロスフェアが得られた (図 3 - E)。水 ( $\text{pH} = 6$ ) に懸濁すると、ゼータ電位値が -20 mV の負に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、結果として得られた球体中に DOAPS が存在することを確認する CNS の結果 ( $\%C(\text{CNSにより得られた}) = 28.5\%$  対  $\%C(\text{理論値}) = 29\%$ 、及び  $\%N(\text{CNSにより得られた}) = 1.3\%$  対  $\%C(\text{理論値}) = 1.5\%$ ) と、疎水性接触角の値 ( $131^\circ$ ) とを考慮すると、DOAPS の受動電荷がマイクロスフェアの外部外面でアクセスできないことを示唆している。

20

【0161】

実施例 7

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない DMAM 及び TEOS (モル比 : 10% / 90%、方法 A) を有するマイクロスフェアの調製

【0162】

10% の DMAM と 90% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを、実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは 6.7  $\mu\text{m}$  ( $d_{50}$ ) で、 $d_{90} / d_{10} = 4.5$  (図 3 - F) であった。

【0163】

30

実施例 8

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない SH-TEOS (メルカプトプロピルトリエトキシシラン) と TEOS (モル比 : 19% / 81%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

【0164】

19% の SH-TEOS と 81% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを、実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均直径は  $d_{50} = 3.4 \mu\text{m}$  で、 $d_{90} / d_{10} = 2.9$  (図 3 - G) である。

【0165】

実施例 9

40

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない 7-プロモヘプチルトリメトキシシラン (BrC<sub>7</sub>-TEOS) と TEOS (モル比 : 50% / 50%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

【0166】

50% の BrC<sub>7</sub>-TEOS と 50% の TEOS とを含むシリカマイクロスフェアを、実施例 1 - 1 に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは 1.1  $\mu\text{m}$  ( $d_{50}$ ) で、 $d_{90} / d_{10} = 5$  (図 3 - H) であった。

【0167】

実施例 10

ヘキサン中の、完全に加水分解され、予備縮合されたトリエトキシ (トリフルオロメチル

50

) シラン (CF<sub>3</sub>-TES) と TEOS (モル比: 60% / 40%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

【0168】

60%のCF<sub>3</sub>-TESと40%のTEOSとを含むシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。これにより、平均サイズが40 μm (d<sub>50</sub>)で、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 4 (図3 - I)のマイクロスフェアが形成される。

【0169】

実施例 1 1

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていないジPh-DES (2 - (ジフェニルホスフィノ)エチルトリエトキシシラン) と TEOS (モル比: 50% / 50%、方法 A) とを有するマイクロスフェアの調製

10

【0170】

50%のジPh-DESと50%のTEOSとを含むシリカマイクロスフェアを、実施例1 - 1に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。これにより、平均直径68 μm (d<sub>50</sub>)で、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 2 (図3 - J)のマイクロスフェアが得られる。

【0171】

実施例 1 2

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていないC1-TES (100%、方法 A) を有するマイクロスフェアの調製

【0172】

100%のC1-TESを含むシリカマイクロスフェアを、実施例1 - 1に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均直径はd<sub>50</sub> = 3.5 μmで、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 11 (図3 - K)であった。

20

【0173】

実施例 1 3

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていない100%のBTES-エタン (100%、方法 A) を有するマイクロスフェアの調製

【0174】

100%のBTES-エタンを含むシリカマイクロスフェアを、実施例1 - 1に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均直径は45 μm (d<sub>50</sub>)で、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 39 (図3 - L)であった。

30

【0175】

実施例 1 4

ヘキサン中の、完全に加水分解され、予備縮合された100%のBTES-エチレン (100%、方法 A) を有するマイクロスフェアの調製

【0176】

100%のBTES-エチレンを含有するシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均サイズは37 μm (d<sub>50</sub>)で、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 9 (図3 - M)であった。

40

【0177】

実施例 1 5

トルエン中の、完全に加水分解され、予備縮合されていないTEOS (100%、方法 A) を有するマイクロスフェアの調製

【0178】

100%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例1 - 1に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均直径は104 μm (d<sub>50</sub>)で、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 111 (図3 - N)であった。

【0179】

実施例 1 6

ヘキサン中の、完全に加水分解され、予備縮合されたTEOS (100%、方法 A) を有

50

するマイクロスフェアの調製

【0180】

100%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは $37\mu\text{m}$  ( $d_{50}$ )で、 $d_{90}/d_{10} = 3$  (図1-O)であった。

【0181】

実施例17

いくつかのオルモシル(2)の組合わせを有するマイクロスフェアの調製

【0182】

実施例17-1: トルエン中で、完全に加水分解され、予備縮合されていないC8-TEOS、C18-TEOS、及びTEOS(モル比5%/5%/90%、方法A)を使用する。 10

【0183】

5%のC8-TEOS、5%のC18-TEOS、及び90%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例1.1に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは $d_{50} = 22\mu\text{m}$ で、 $d_{90}/d_{10} = 6$  (図3-P)であった。

【0184】

実施例17-2: ヘキサン中で、完全に加水分解され、予備縮合されたTMS(トリメチルシラン)、C8-TEOS、及びTEOS(モル比22.5%/7.5%/70%、方法A)を使用する。 20

【0185】

22.5%のTMS、7.5%のC8-TEOS、及び70%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは $d_{50} = 18\mu\text{m}$ で、 $d_{90}/d_{10} = 2$  (図3-Q)であった。

【0186】

実施例17-3: ヘキサン中で、完全に加水分解され、予備縮合されたC1-TEOS、DOAPS、及びTEOS(モル比22.5%/7.5%/70%、方法A)を使用する。

【0187】

22.5%のC1-TEOS、7.5%のDOAPS、及び70%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは $d_{50} = 19\mu\text{m}$ で、 $d_{90}/d_{10} = 3$  (図3-R)であった。 30

【0188】

実施例17-4: ヘキサン中で、完全に加水分解され、予備縮合されたBTES-エチレン、C1-TEOS、及びC8-TEOS(モル比70%/22.5%/7.5%、方法A)を使用する。

【0189】

22.5%のC1-TEOS、7.5%のDOAPS、及び70%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載されたものと同じ方法を使用して調製した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは $d_{50} = 19\mu\text{m}$ で、 $d_{90}/d_{10} = 3$  (図3-S)であった。 40

【0190】

実施例18

ヘキサン中の、完全に加水分解され、予備縮合されたC1-TEOS、C8-TEOS、及びTEOS(モル比22.5%/7.5%/70%、方法A)を有する、有機塩基としてプリメンを使用するマイクロスフェアの調製

【0191】

22.5%のC1-TEOS、7.5%のC8-TEOS、及び70%のTEOSを含むシリカマイクロスフェアを、実施例3に記載したものと同じ方法を使用して調製したが、ただ 50

し、縮合触媒としてNH<sub>4</sub>OHの代わりにプリメンを使用した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズはd<sub>50</sub> = 18 μmで、d<sub>90</sub> / d<sub>10</sub> = 2 (図3 - T)であった。

【0192】

実施例19

マイクロスフェアの物理化学的特性解析の例

【0193】

熱重量分析(TGA)は、180~500での有機基の熱分解を示し、これは、使用されたオルガノシランに対応する有機分子の存在を確認する。

【0194】

XPSは、数ナノメートルの最大深さでのみ元素の存在を検出するため、Si(2s)、C(1s)、O(1s)、及びN(1s)ピークの分析は、ナノ/マイクロスフェアの外面上のオルガノシランの官能基の存在を確認する。これらのデータ(表3)は、アルキル鎖が長いほど、炭素原子百分率(%C)及び炭素対ケイ素比(C/Si)が高いことを示している。興味深いことに、DOAPSを使用すると、XPSは定量化可能量の窒素元素の出現を示す(表3、実施例6-1)。さらに、Cピークの高分解能分析により、実施例4に示されたマイクロスフェア(10%のC8-TEOSを有する)のC8アルキル官能基に関連するC-C及びC-H結合(285 eVのバンド)の存在のみが確認された。

【0195】

さらに、XPS(外面の分析、深さ5nm)によって得られたC/Si比を、元素分析(CNS及びXRF、全ナノ/マイクロスフェアの分析)によって得られたものと比較することによって、元素分析によって発見された有意に低いC/Si比は、使用されたオルガノシランのアルキル鎖が主にナノ/マイクロスフェアの外面にあることが確認している。

【表3】

表3. 元素分析

実施例	XPS 分析* (深さ5 nm)				CNS 分析	XRF 分析	C/Si (XPS)	C/Si (全体)
	%C	%N	%Si	%O				
実施例 5 C4-TEOSとTEOS有り (10%/90%)	20.4	-	21.2	58.4	6.3	35.2	0.96	0.17
実施例 4 C8-TEOSとTEOS有り (10%/90%)	34.9	-	17.2	47.6	13.3	28.8	2.03	0.46
実施例 6-1 DOAPSとTEOS有り (10%/90%)	47.2	1.6	12.3	38.5	26.3	26.6	3.31	0.99

\* 他の元素の痕跡が存在する。

【0196】

測定された接触角は、マイクロスフェアの外面の調整可能な疎水性/親水性特性を確認している。実際、1)マイクロスフェアの完全に親水性の外面は、40°未満の接触角(図4 - A)を有する100%TEOS(例15)で得られ、2)完全に疎水性の外面は、接

触角  $120 \sim 150^\circ$  (図 4 - B) を有する C<sub>8</sub>-TEOS で得られ (実施例 4)、及び 3) バランスの取れた親水性 / 疎水性の外表面は、接触角  $80 \sim 90^\circ$  (図 4 - C) の C<sub>4</sub>-TEOS (実施例 5) で得られた。

【0197】

方法 B で得られたナノ / マイクロスフェアの例 (すなわち活性物質 / ペイロードが存在する場合) :

実施例 20

分散相 (B1) に活性物質 / ペイロードを添加する方法による、マイクロスフェアを含む活性物質 / ペイロードの調製 ; 可溶化状態で捕捉された活性物質 / ペイロード

【0198】

実施例 20 - 1 : 完全に加水分解され、予備縮合されていない C<sub>18</sub>-TEOS 及び TEOS (モル比 : 5% / 95%、方法 B) を有する D-グルコース含有マイクロスフェアの調製

【0199】

D-グルコースが分散相 (B1) に可溶化されたことを除いて、実施例 1.1 に記載された方法を使用して、33 重量% D-グルコースの充填能力を有するマイクロスフェア (表 4) を調製した。得られたマイクロスフェアは、50  $\mu\text{m}$  の平均粒子サイズを有する (図 5 - A)。活性物質 (すなわち D-グルコース) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 4 に要約する。

【0200】

実施例 20 - 2 : 完全に加水分解され、予備縮合されていない C<sub>18</sub>-TEOS、C<sub>8</sub>-TEOS、及び TEOS (モル比 : 5% / 5% / 90%、方法 B) を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

【0201】

実施例 1.1 に記載された方法を使用して、5 重量% ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア (表 4) を調製したが、ただし、ウラシルは水混和性溶媒として DMSO に可溶化され、次にキシレンが連続相として使用される乳化工程の前に、分散相 (B3) に添加された。得られたマイクロスフェアは、28  $\mu\text{m}$  の平均粒子サイズを有する (図 5 - B)。活性物質 (すなわちウラシル) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 4 に要約する。

【0202】

実施例 20 - 3 : 完全に加水分解され、予備縮合された C<sub>1</sub>-TEOS、C<sub>8</sub>-TEOS、及び TEOS (モル比 : 22.5% / 7.5% / 70%、方法 B) を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

【0203】

実施例 3 に記載された方法を使用して、9 重量% ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア (表 4) を調製したが、ただし、ウラシルは、予備縮合後かつ乳化工程 (B2) の前に分散相に可溶化された ; ここでシクロヘキサンが連続相として使用された。得られたマイクロスフェアは、9  $\mu\text{m}$  (d<sub>50</sub>) の平均粒子サイズを有する (図 5 - C)。活性物質 (すなわちウラシル) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 4 に要約する。

10

20

30

40

【表 4】

表 4. 得られたマイクロスフェアの形態学的及びテクスチャー特性:

実施例	活性物質充填性能		粒子サイズ (d50, μm)	多孔度		
	充填率 (wt %)	隔離収率 %		表面積 (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	孔体積 (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	平均孔径 (nm)
実施例 20-1	33	100	53	420	0.80	7.7
実施例 20-2	5	99	28	744	0.61	3.3
実施例 20-3	9	99	9	413	0.36	3.4

10

## 【0204】

## 実施例 2 1

分散相に活性物質 / ペイロードを添加する方法による活性物質 / ペイロードを含むマイクロスフェアの調製 ; 固体状態で捕捉された活性物質 / ペイロード

## 【0205】

実施例 2 1 - 1 : 完全に加水分解され、予備縮合されていない C 1 8 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S (モル比 : 5 % / 5 % / 9 0 %、方法 B ) を有する 5 - F U 含有マイクロスフェアの調製

20

## 【0206】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、20 重量 % ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア (表 5 ) を調製したが、ただし、5 - F U 粉末は分散相 ( B 1 ) に懸濁され、次に乳化工程の前に D M S O を添加した ( B 3 )。ここでキシレンを連続相として使用した。得られた球体は、21 μ m の平均粒子サイズを有する ( 図 6 - A )。活性物質 ( すなわちウラシル ) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 5 に要約する。

## 【0207】

実施例 2 1 - 2 : 完全に加水分解され、予備縮合された C 1 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S (モル比 : 2 2 . 5 % / 7 . 5 % / 7 0 %、方法 B ) を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

30

## 【0208】

実施例 3 に記載された方法を使用して、20 重量 % ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア (表 5 ) を調製したが、ただし、ウラシル粉末は乳化工程の前に分散相 B 2 に懸濁された ; ここでシクロヘキサンを連続相として使用した。得られたマイクロスフェアは、48 μ m の平均粒子サイズを有する ( 図 6 - B )。活性物質 ( すなわちウラシル ) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 5 に要約する。

## 【0209】

実施例 2 1 - 3 : 完全に加水分解され、予備縮合された C 1 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S (モル比 : 2 2 . 5 % / 7 . 5 % / 7 0 %、方法 B ) の、ならびに非加水分解及び非予備縮合 T M A P S を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

40

## 【0210】

実施例 3 に記載された方法を使用して、48 重量 % ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア (表 5 ) を調製したが、ただし、1 ) ウラシル粉末は乳化工程の前に分散相 ( B 2 ) に懸濁され、2 ) ここでシクロヘキサンが連続相として使用され、及び 3 ) マイクロスフェアの懸濁液を一晩エージングした後、10 mL の非加水分解及び非縮合 T M A P S (メタノール中 5 0 %) を添加し、混合物をさらに一晩保持した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは 40 μ m である ( 図 6 - C )。活性物質 ( すなわちウラシル ) の

50

抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表5に要約する。水(pH=6)に懸濁すると、+50mVのゼータ電位値で正に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、TMAPS分子がマイクロスフェアの外部外面に局在していることを確認している。

【0211】

実施例21-4：完全に加水分解され、予備縮合されたC1-TEES、C8-TEES、及びTEOS（モル比：22.5%/7.5%/70%、方法B）の、ならびに非加水分解及び非予備縮合DOAPSを有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

【0212】

実施例3に記載された方法を使用して、46重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表5）を調製したが、ただし、1）ウラシル粉末は乳化工程の前に分散相（B2）に懸濁され、2）ここでシクロヘキサンが連続相として使用され、3）マイクロスフェアの懸濁液を一晩エージングした後、11mLの非加水分解及び非縮合DOAPS（エタノール中60%）を添加し、混合物をさらに一晩保持した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは35μmである（図6-D）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表5に要約する。水(pH=6)に懸濁すると、+55mVのゼータ電位値で正に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、マイクロスフェアの外部外面にDOAPS分子が存在していることを確認している。

【表5】

表5. 得られたマイクロスフェアの形態学的及びテクスチャー特性：

実施例	活性物質充填性能		粒子サイズ (d50, μm)	多孔度		
	充填率 (wt %)	隔離収率 %		表面積 (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	孔体積 (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	平均孔径 (nm)
実施例 21-1	20	100	21	421	0.73	7.1
実施例 21-2	20	100	48	540	0.55	4.5
実施例 21-3	48	95	40	420	0.24	2.7
実施例 21-4	46	100	35	435	0.29	3.0

【0213】

実施例22

連続相に活性物質/ペイロードを添加する方法による活性物質/ペイロード投入マイクロスフェアの調製；固体状態で隔離された活性物質/ペイロード（B4）

【0214】

実施例22-1：完全に加水分解され、予備縮合されていないC18-TEES、C8-TEES、及びTEOS（モル比：5%/5%/90%、方法B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製

【0215】

実施例1.1に記載された方法を使用して、20重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表6）を調製した（B4）が、ただし、ウラシル粉末は連続相（すなわちトルエン）に懸濁された。得られたマイクロスフェアの平均サイズは23μmである（図7-A）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表6に要約する。

【0216】

実施例22-2：完全に加水分解され、予備縮合されていないC18-TEES及びTEOS（モル比：5%/95%、方法B）を有する5-FU投入マイクロスフェアの調製

【0217】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、13 重量% 5 - F U の充填能力を有するマイクロスフェア（表 6）を調製したが、ただし、5 - F U 粉末は連続相（すなわちトルエン）（B 4）に懸濁された。得られたマイクロスフェアは14  $\mu\text{m}$  の平均サイズを有する（図 7 - B）。活性物質（すなわち 5 - F U）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 6 に要約する。

【 0 2 1 8 】

実施例 2 2 - 3：完全に加水分解され、予備縮合されていない D O A P S 及び T E O S（モル比：5 % / 9 5 %、方法 B）を有する 5 - F U 投入マイクロスフェアの調製

【 0 2 1 9 】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、20 重量%の 5 - F U を含むマイクロスフェア（表 6）を調製したが、ただし、5 - F U 粉末は連続相（すなわちトルエン）（B 4）に懸濁された。得られたマイクロスフェアは14  $\mu\text{m}$  の平均サイズを有する（図 7 - C）。活性物質（すなわち 5 - F U）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 6 に要約する。

10

【表 6】

表 6. 得られたマイクロスフェアの形態学的及びテクスチャー特性：

実施例	活性物質充填性能		粒子サイズ (d50, $\mu\text{m}$ )	多孔度		
	充填率 (wt %)	隔離収率 (%)		表面積 ( $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )	孔体積 ( $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )	平均孔径 (nm)
実施例 22-1	20	99	23	350	0.55	9.0
実施例 22-2	13	100	14	520	0.50	3.5
実施例 22-3	19	99	15	432	0.50	3.5

20

【 0 2 2 0 】

実施例 2 3

活性物質 / ペイロードをエマルジョンに添加する方法による活性物質 / ペイロード投入マイクロスフェアの調製；活性物質 / ペイロードは水混和性溶媒に可溶化された状態で隔離される（B 3）

30

【 0 2 2 1 】

実施例 2 3 - 1：完全に加水分解され、予備縮合されていない C 1 8 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S（モル比：5 % / 5 % / 9 0 %、方法 B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製

【 0 2 2 2 】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、5 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 7）を調製したが、ただし、ウラシルは、乳化工程の後かつ縮合触媒の添加（B 3）の前に D M S O に可溶化され、エマルジョンに添加された；ここでキシレンを連続相として使用した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは16  $\mu\text{m}$  である（図 8 - A）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 7 に要約する。

40

【 0 2 2 3 】

実施例 2 3 - 2：完全に加水分解され、予備縮合されていない D O A P S 及び T E O S（モル比：3 % / 9 7 %、方法 B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製

【 0 2 2 4 】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、5 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 7）を調製したが、ただし、ウラシルは、乳化工程の後かつ縮合触媒の添加（B 3）前に D M S O に可溶化され、エマルジョンに添加された；ここでキシレンを連

50

続相として使用した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは7  $\mu\text{m}$ である（図8 - B）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表7に要約する。

【表7】

表7. 得られたマイクロスフェアの形態学的及びテクスチャー特性：

実施例	活性物質充填性能		粒子サイズ (d50, $\mu\text{m}$ )	多孔度		
	充填率 (wt %)	隔離収率 (%)		表面積 ( $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )	孔体積 ( $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )	平均孔径 (nm)
実施例 23-1	5	100	16	674	1.09	6.4
実施例 23-2	5	99	7	456	0.91	8.5

10

【0225】

実施例 24

活性物質 / ペイロードをエマルジョンに添加する方法による活性物質 / ペイロード投入マイクロスフェアの調製；活性物質 / ペイロードは縮合触媒に可溶化された状態で隔離される（B5）

20

【0226】

実施例 24 - 1：完全に加水分解され、予備縮合されたC1 - TES、C8 - TES、及びTEOS（モル比：22.5% / 7.5% / 70%、方法B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製

【0227】

実施例3に記載された方法を使用して1重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェアを調製したが、ただし、ウラシルは、使用された縮合触媒（すなわちここでNaOHが使用された）に可溶化された（B5）；ここでシクロヘキサンを連続相として使用した。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは9  $\mu\text{m}$ である（図9 - A）。

【0228】

実施例 24 - 2：完全に加水分解され、予備縮合されていないC4 - TES及びTEOS（モル比：35% / 65%、方法B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製

30

【0229】

実施例 1.1に記載された方法を使用して、4重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここでNH<sub>4</sub>OHが添加された）に可溶化された（B5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは34  $\mu\text{m}$ である（図9 - B）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表8に要約する。

【0230】

実施例 24 - 3：完全に加水分解され、予備縮合されていないC8 - TES及びTEOS（モル比：10% / 90%、方法B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製

40

【0231】

実施例 1.1に記載された方法を使用して、4重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここでNH<sub>4</sub>OHが添加された）に可溶化された（B5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは14  $\mu\text{m}$ である（図9 - C）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表8に要約する。

【0232】

実施例 24 - 4：完全に加水分解され、予備縮合されていないC18 - TES、C8 - TES、及びTEOS（モル比：5% / 5% / 90%、方法B）を有するウラシル含有マイ

50

## クロスフェアの調製

## 【0233】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、2 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここで  $\text{NH}_4\text{OH}$  が添加された）に可溶化された（B 5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは  $2.1 \mu\text{m}$  である（図 9 - D）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。

## 【0234】

実施例 2.4 - 5：完全に加水分解され、予備縮合されていない C 18 - T E S、C 8 - T E S、及び T E O S（モル比：10% / 10% / 90%、方法 B）を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

10

## 【0235】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、2 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここで  $\text{NH}_4\text{OH}$  が添加された）に可溶化された（B 5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは  $2.1 \mu\text{m}$  である（図 9 - E）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。

## 【0236】

実施例 2.4 - 6：完全に加水分解され、予備縮合されていない D O A P S 及び T E O S（モル比：3% / 97%、方法 B）を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

20

## 【0237】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、2 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここで  $\text{NH}_4\text{OH}$  が添加された）に可溶化された（B 5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは  $5 \mu\text{m}$  である（図 9 - F）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。水（ $\text{pH} = 6$ ）に懸濁すると、+ 55 mV のゼータ電位値で正に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、マイクロスフェアの外部外面に D O A P S 分子が存在することを示している。

## 【0238】

実施例 2.4 - 7：完全に加水分解され、予備縮合されていない D O A P S、C 8 - T E S、及び T E O S（モル比：3% / 5% / 93%、方法 B）を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

30

## 【0239】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、2 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここで  $\text{NH}_4\text{OH}$  が添加された）に可溶化された（B 5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは  $1.2 \mu\text{m}$  である（図 9 - G）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。水（ $\text{pH} = 6$ ）に懸濁すると、ゼータ電位値が + 10 mV で正に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、マイクロスフェアの外部外面に D O A P S 分子が存在することを示している。

40

## 【0240】

実施例 2.4 - 8：完全に加水分解され、予備縮合されていない D O A P S、C 18 - T E S、及び T E O S（モル比：3% / 5% / 93%、方法 B）を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製

## 【0241】

実施例 1 . 1 に記載された方法を使用して、2 重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア（表 8）を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液（すなわちここで  $\text{NH}_4\text{OH}$  が添加された）に可溶化された（B 5）。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは  $1.8 \mu\text{m}$  である（図 9 - H）。活性物質（すなわちウラシル）の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。水（ $\text{pH} = 6$ ）に懸濁すると、ゼ

50

ータ電位値が + 29 mV で正に荷電したマイクロスフェアが生成された。これは、マイクロスフェアの外部外面に DOAPS 分子が存在することを示している。

【0242】

実施例 24-9 : 完全に加水分解され、予備縮合されていない C18-TEOS 及び TEOS (モル比 : 5% / 95%、方法 B) を有する 5-FU 含有マイクロスフェアの調製

【0243】

実施例 1.1 に記載された方法を使用して、7 重量% 5-FU の充填能力を有するマイクロスフェア (表 8) を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液 (すなわちここで熱 NH<sub>4</sub>OH が添加された) に可溶化された (B5)。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは 15 μm である (図 9-I)。活性物質 (すなわち 5-FU) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。

10

【0244】

実施例 24-10 : 完全に加水分解され、予備縮合されていない 100% TEOS を有するウラシル含有マイクロスフェアの調製 (方法 B)

【0245】

実施例 1.1 に記載された方法を使用して、5 重量% ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェア (表 8) を調製したが、ただし、ウラシルは縮合触媒溶液 (すなわちここで熱 NH<sub>4</sub>OH が添加された) に可溶化された (B5)。得られたマイクロスフェアの平均粒子サイズは 27 μm である (図 9-J)。活性物質 (すなわちウラシル) の抽出後、得られたマイクロスフェアの多孔度データを表 8 に要約する。

20

【0246】

最初に活性物質 / ペイロードを含むマイクロスフェアの多孔度データは、活性物質 / ペイロードが存在しない対応するマイクロスフェアの多孔度データよりも常に高い。

【表 8】

表 8. 得られたマイクロスフェアの形態学的及びテクスチャー特性 :

実施例	活性物質充填性能		粒子サイズ (d <sub>50</sub> , μm)	多孔度		
	充填率 (wt %)	隔離収率 (%)		表面積 (m <sup>2</sup> .g <sup>-1</sup> )	孔体積 (cm <sup>3</sup> .g <sup>-1</sup> )	平均孔径 (nm)
実施例 24-2	4	80	34	68	0.10	8.0
実施例 24-3	4	90	14	115	0.28	8.5
実施例 24-4	2	80	21	133	0.30	8.1
実施例 25-5	1	70	13	70	0.09	7.9
実施例 24-6	2	75	5	220	0.69	10.2
実施例 24-7	2	77	12	261	0.50	6.1
実施例 24-8	2	70	18	261	0.71	10.1
実施例 24-9	7	95	15	330	0.51	6.3
実施例 24-10	5	75	27	605	0.99	6.5

30

40

【0247】

実施例 25

2 つ以上の活性物質 / ペイロード添加戦略の組合せによる活性物質 / ペイロード投入マイ

50

クロスフェアの調製：例えば分散相と縮合触媒溶液の両方に可溶化状態の活性物質/ペイロードを添加する

【0248】

完全に加水分解され、予備縮合されたC1-TEOS、C8-TEOS、及びTEOS（モル比：22.5% / 7.5% / 70%、方法B）を有するウラシル投入マイクロスフェアの調製。実施例3に記載された方法を使用して、10重量%ウラシルの充填能力を有するマイクロスフェアが調製したが、ただし、1)ウラシルは分散相(B2)に可溶化され、また2)ウラシルは、縮合触媒溶液（すなわちNH<sub>4</sub>OH）(B5)にも可溶化された；ここで、連続相としてシクロヘキサンを使用した。得られたマイクロスフェアのテクスチャー及び構造特性を図9-K及び表9に要約する。

【表9】

表9. 得られたマイクロスフェアのテクスチャー及び構造特性

実施例	活性物質充填性能		平均粒子サイズ ( $\mu\text{m}$ )	多孔度		
	充填率 (wt %)	隔離収率 (%)		表面積 ( $\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ )	孔体積 ( $\text{cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$ )	孔径 (nm)
実施例 25	10	100	46	433	0.30	2.9

【0249】

実施例26

得られたマイクロスフェアで達成された制御放出性能の例

【0250】

活性物質/ペイロード放出の制御は、図10に示されるように、マトリックス及び外面の疎水性/親水性の機能において達成することができる。

【0251】

ペイロード/活性物質と表面との相互作用は、動力学的放出に大きな影響を与える。球体の外部表面は、活性物質放出速度に大きな影響を与える拡散バリアの役割を果たすことができる。バリアは、外層からの反発作用（この場合は親水性/疎水性反発）又は/及び立体的閉じ込め（この場合は長鎖オルガノシラン）の結果であり得る。マトリックス内の疎水性基が多いほど、放出は遅くなる。マトリックスの組成に応じて、1時間後、マイクロスフェアに存在する活性物質/ペイロードの初期量の5~80%が放出されたことが証明されている。さまざまな活性物質含量の充填について同様の結果が得られている。従って、マイクロスフェアマトリックス用のオルガノシランの選択は、活性物質/ペイロードの放出動態を調整するために非常に重要である。

【0252】

試料の特性評価

比表面積(BET)及び多孔度：シリカマイクロスフェアの表面積及び多孔度は、Micrometrics TriStar(商標)3000 V4.01及びMicrometrics TriStar(商標)3020 V3.02を用いて77Kで特性評価される。採取されたデータは、標準のBrunauer-Emmett-Teller(BET)を使用して表面積を取得し、孔径は等温線の吸着分岐を使用してBarrett-Joyner-Halenda(BJH)法により計算された孔径分布曲線の最大値から得られる。

【0253】

粒子サイズ分布：粒子サイズ分布を測定するために、シリカナノ/マイクロスフェア(約50mg)を超音波浴中の約5mLのメタノールに5分間分散させて十分に分散した溶液を得て、次にこれを、Malvern Mastersizer 2000(Hydro 2000S、モデルAWA2001)の超音波処理浴に、信号の妨害が約5~8%になるまで加える。

10

20

30

40

50

## 【0254】

シリカ球中の活性物質の定量：シリカ球に隔離された活性物質の充填は、約100mgの活性物質を含む一定量の隔離シリカ球を10mLの10%アンモニア水溶液に懸濁し、次にブランソン8800超音波浴で30分間超音波処理した後、IKA HS-501水平シェーカーを用いて200mot/分で2時間振盪して完全な放出を達成することにより、測定される。シリカ球を0.22μmフィルターで濾過すると、HPLC分析用の透明な溶液が得られる。

## 【0255】

上記で得られた溶液の活性物質の濃度を測定するために使用されるHPLCは、4成分系溶媒送達システム(G1311A)、真空脱気ユニット(G1322A)、UVフォトダイオードアレイ検出器(G1314A)、標準オートサンプラー(G1313A)、及びサーモスタットカラムコンパートメント(G1316A)を備えたAgilent 1100である。活性物質を検出するために、3×150mm内径、5μm、100のSiliaChrom DtC18カラムが使用される。水を含む0.1%ギ酸を移動相MPAとして使用し、移動相MPBはアセトニトリルを含む0.1%ギ酸である。注入量は2μLである。開始時の移動相は95%MPAと5%MPBであり、4分で95%MPBで終了し、さらに2分間保持される。流速、カラム温度、及び検出器は、それぞれ0.5mL/分、23、及び260nmに設定される。ウルシル保持時間は1.88分で、5-FU保持時間は2.39分である。検量線は、Sigma Aldrichから購入される純粋な化合物を使用して作成される。

10

## 【0256】

走査型電子顕微鏡(SEM)：マイクロスフェアのSEM画像は、コーティングなしの3.0kVのFEI Quanta-3D-FEG、又は金コーティングのある15kVのJEOL 840-Aで記録される。

20

## 【0257】

シリカ中の水分定量(カールフィッシャー)：水の割合は、Mettler Toledoからの滴定装置Compact V20sを使用して推定される。

## 【0258】

ゼータ電位：ナノ/マイクロスフェアのゼータ電位を測定するために、懸濁液は、最初に10mgのナノ/マイクロスフェアを10mLの水に分散させ、続いて10分間超音波処理し、1分間ボルテックス混合することによって調製される。混合液をさらに10倍希釈し、Capillary Zeta Cellに入れて、Malvern, Zetasizer Nano ZSを用いてゼータ電位を測定する。

30

## 【0259】

接触角：数ミリグラムのナノ/マイクロスフェアをMicro-Tec D12両面非導電性接着剤の片面に沈着させ、これを顕微鏡のスライドガラスに固定する。試料層を可能な限り平滑化する。次に接触角はVCA 2500XEシステムを用いて特性評価する。

## 【0260】

元素分析(CNS及びICP-ES)：炭素、窒素、及び硫黄含有量は、Perkin Elmer 2400シリーズII CHNS/O分析器を用いて測定される。ケイ素含有量はICP-ESを用いて測定される。

40

## 【0261】

X線光電子分光法(XPS)：外部表面の化学組成は、Axis-Ultra de Kratos(UK)を使用してX線光電子分光法によって、最大深さ5ナノメートルで調べた。メインXPSチャンバーは、 $< 5 \cdot 10^{-8}$  Torrのベース圧力に維持した。250Wの単色アルミニウムX線源( $Al\ k = 1486.6\ eV$ )を使用して、調査スペクトル(1400~0eV)及び電荷中和を伴う高分解能スペクトルを記録した。検出角度は表面の法線に対して45°に設定し、分析された領域は0.016cm<sup>2</sup>(開口部5)であった。

## 【0262】

熱重量分析-示差走査熱量分析(TGA-DSC)：測定は、Netzsch STA 449C 熱重量分析器を使用して、20mL/分の気流速度、10/分の加熱速度で、35~70

50

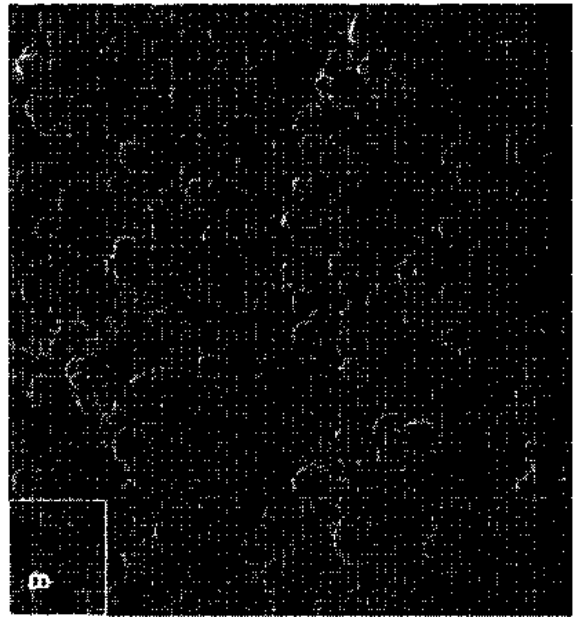
0 で行った。

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



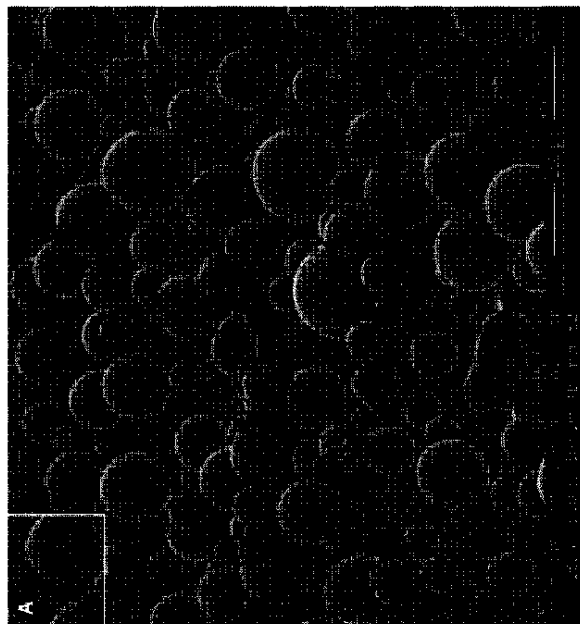
10

20

【図 1 C】



【図 2 A】

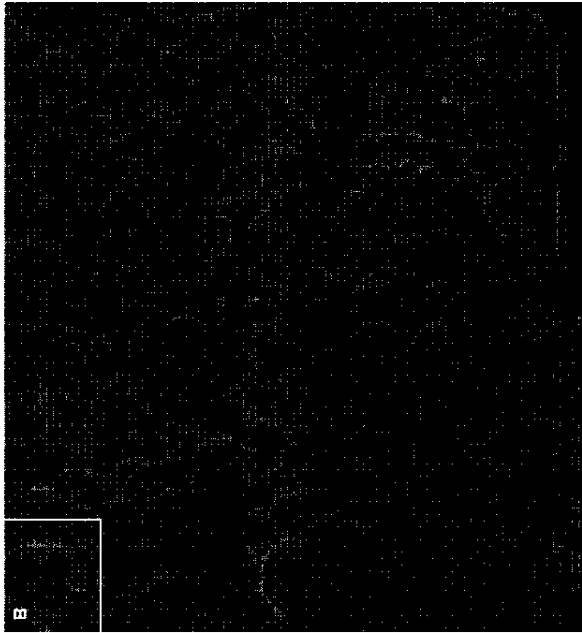


30

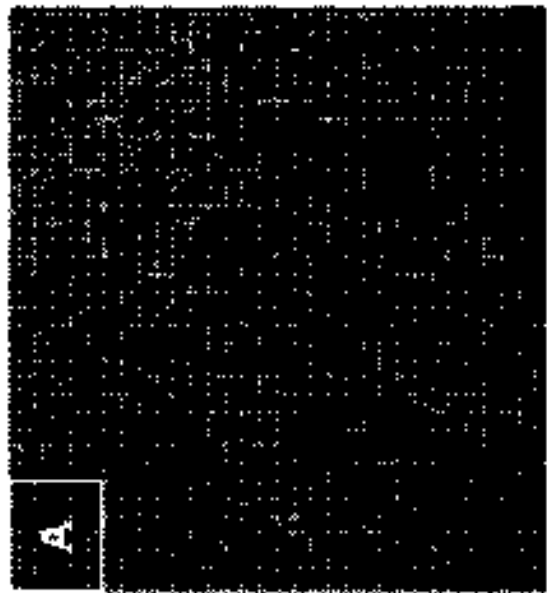
40

50

【 図 2 B 】



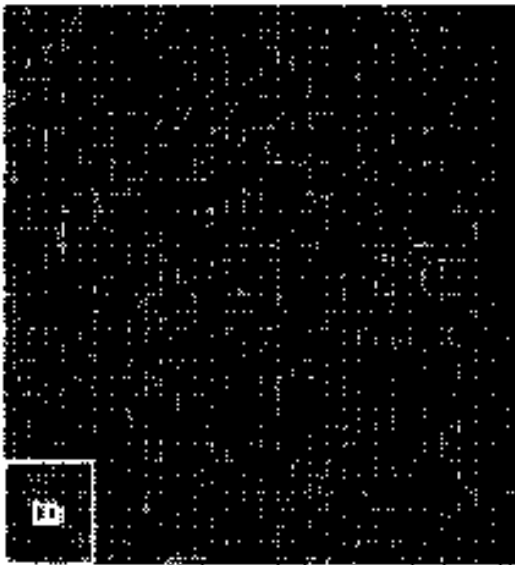
【 図 3 A 】



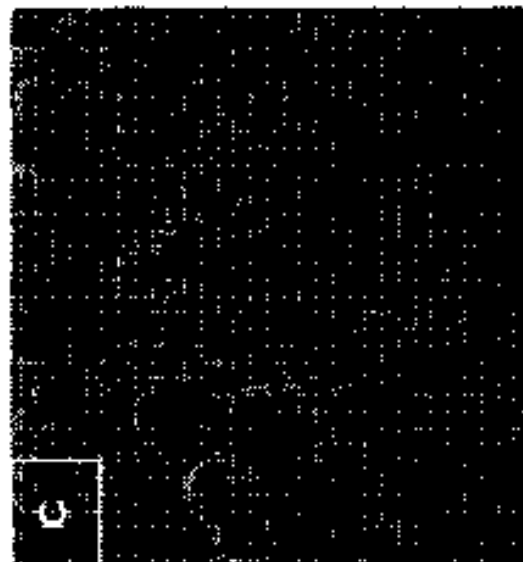
10

20

【 図 3 B 】



【 図 3 C 】

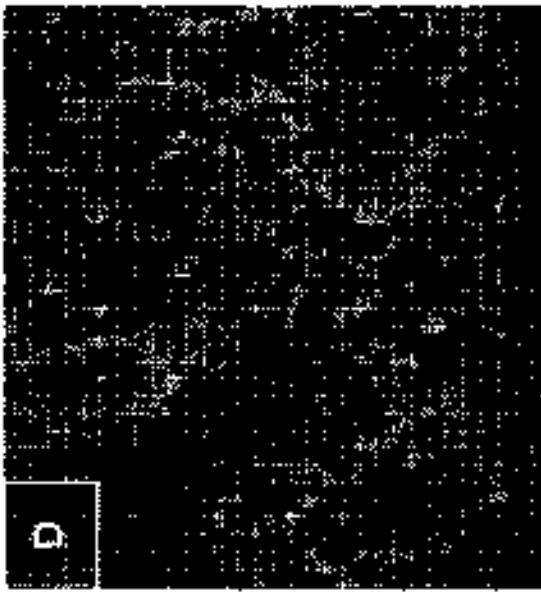


30

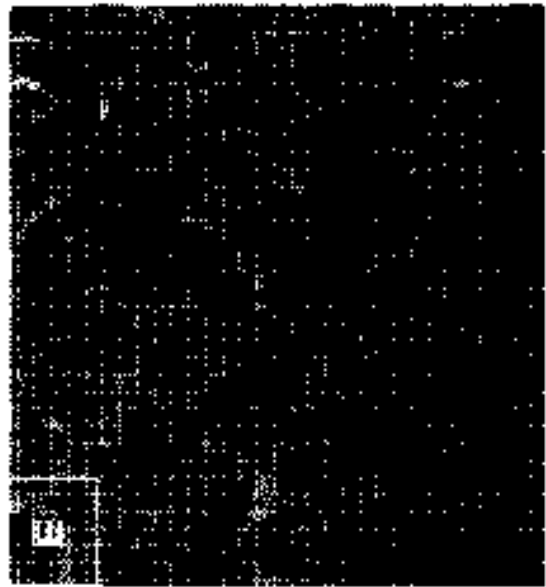
40

50

【 図 3 D 】



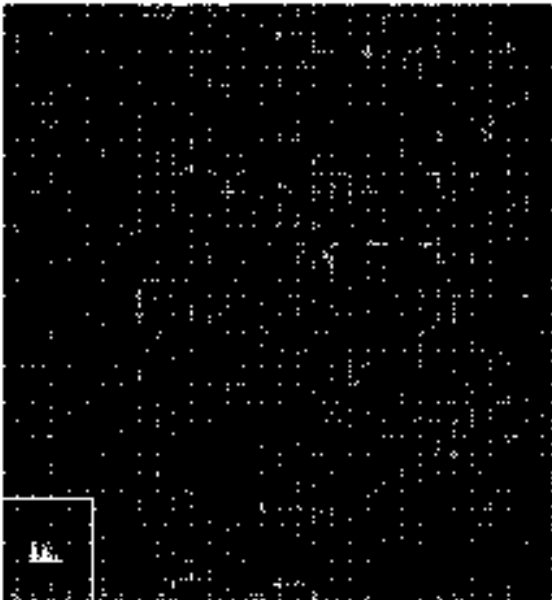
【 図 3 E 】



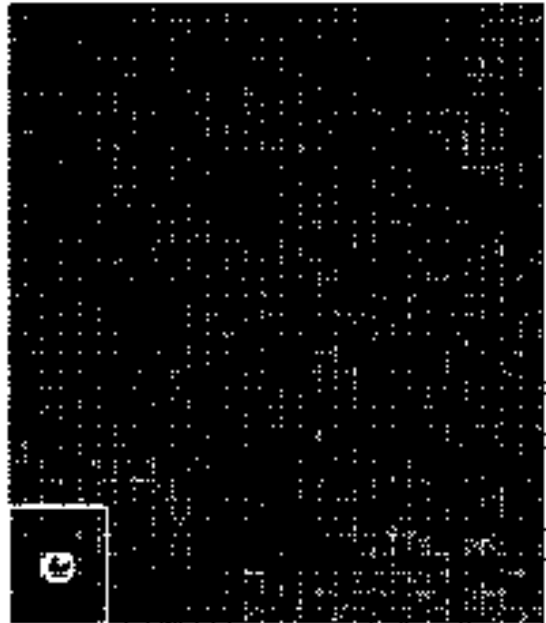
10

20

【 図 3 F 】



【 図 3 G 】

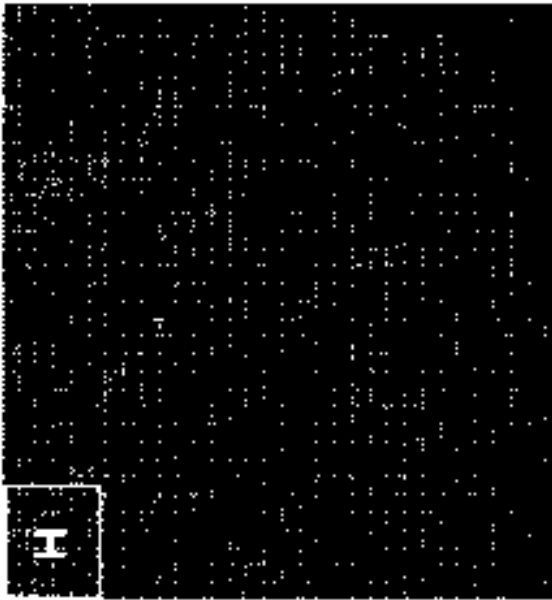


30

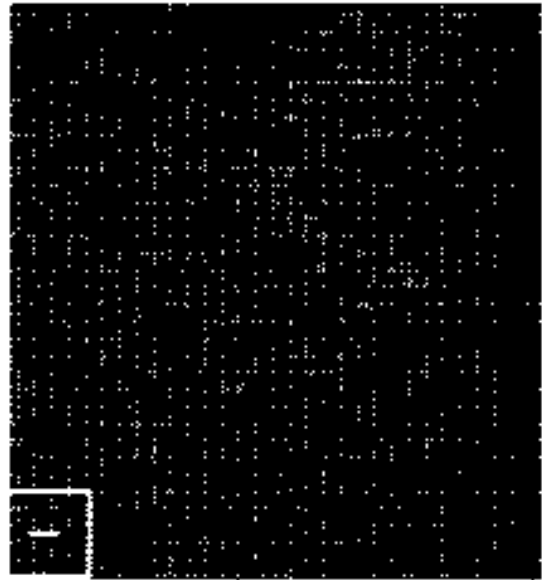
40

50

【 図 3 H 】



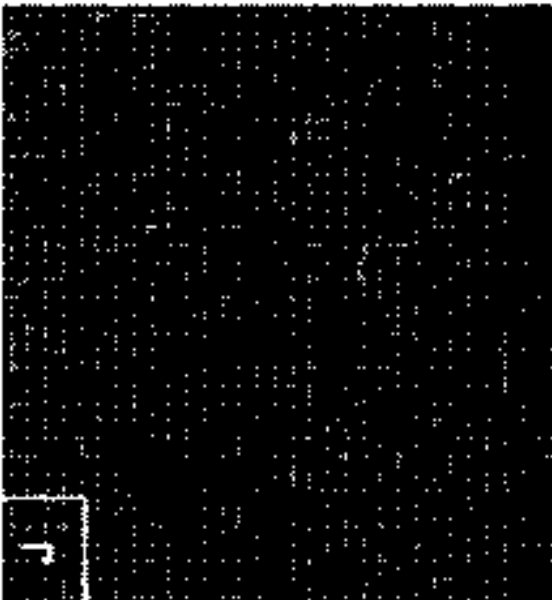
【 図 3 I 】



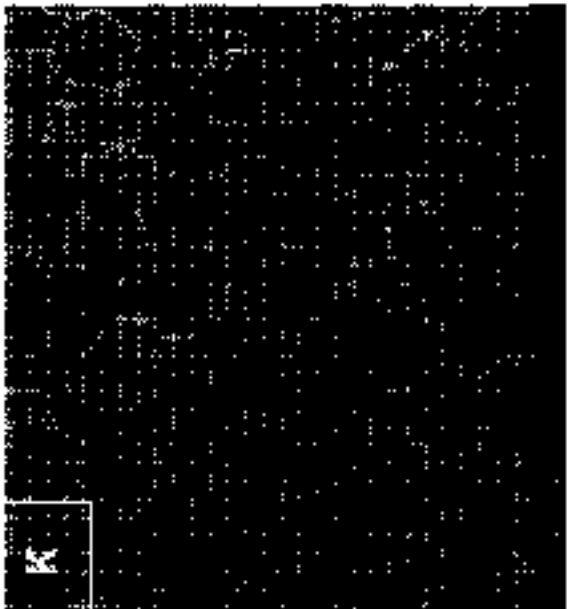
10

20

【 図 3 J 】



【 図 3 K 】

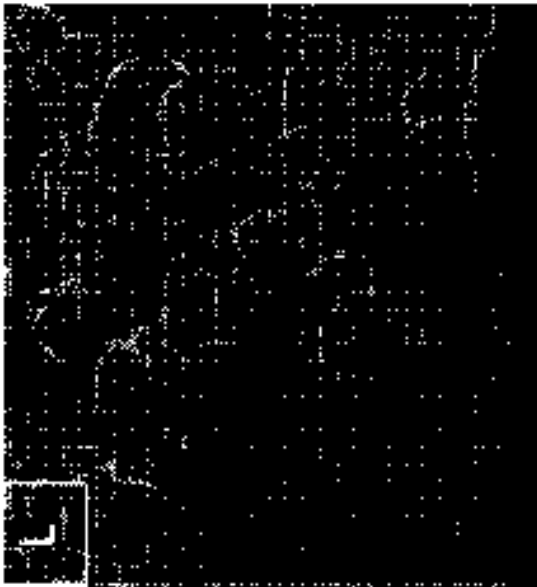


30

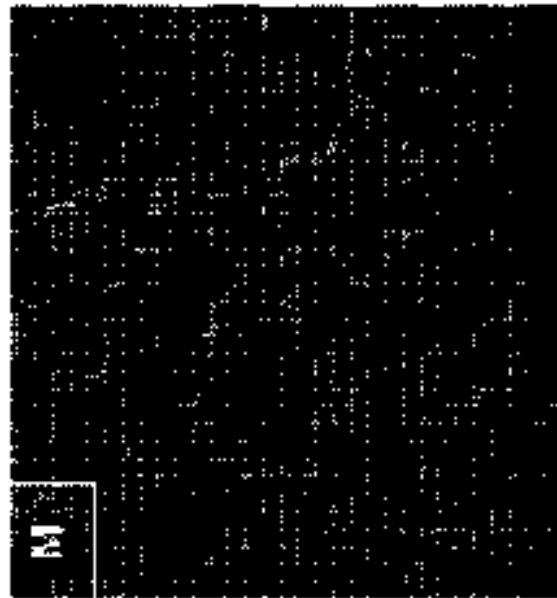
40

50

【 図 3 L 】



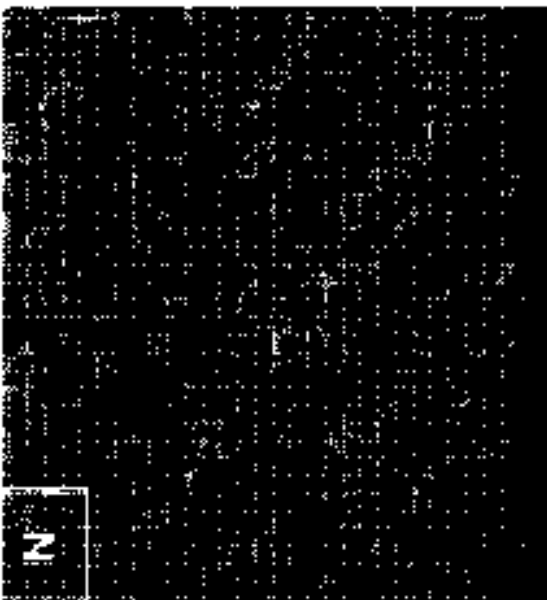
【 図 3 M 】



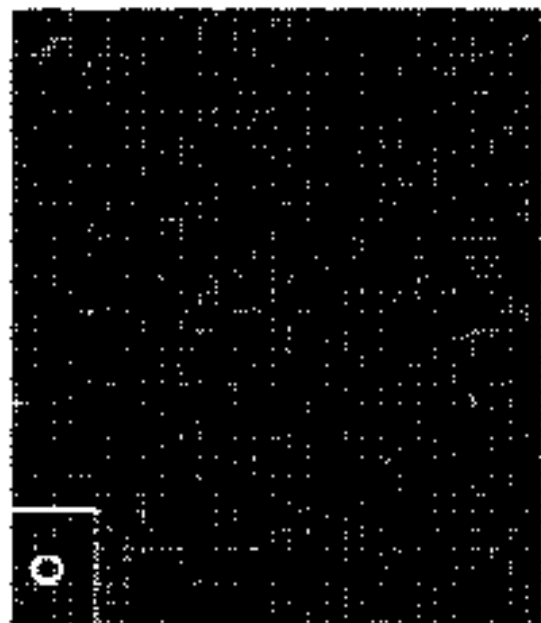
10

20

【 図 3 N 】



【 図 3 O 】

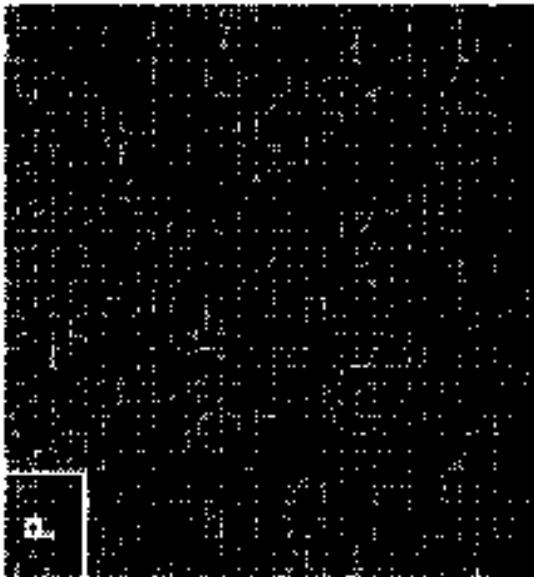


30

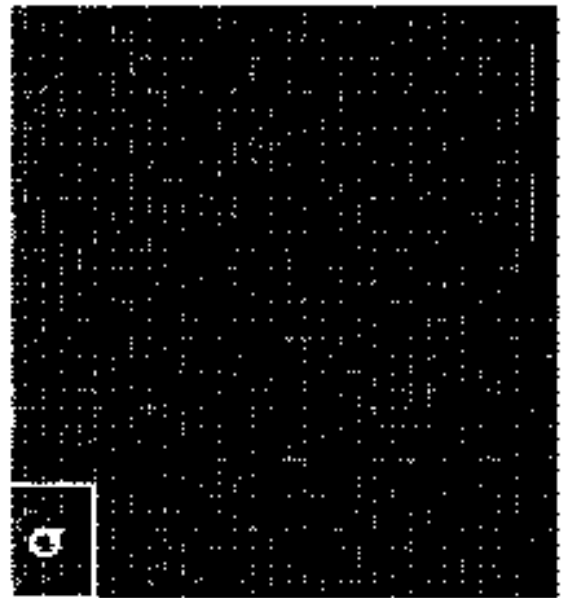
40

50

【図 3 P】



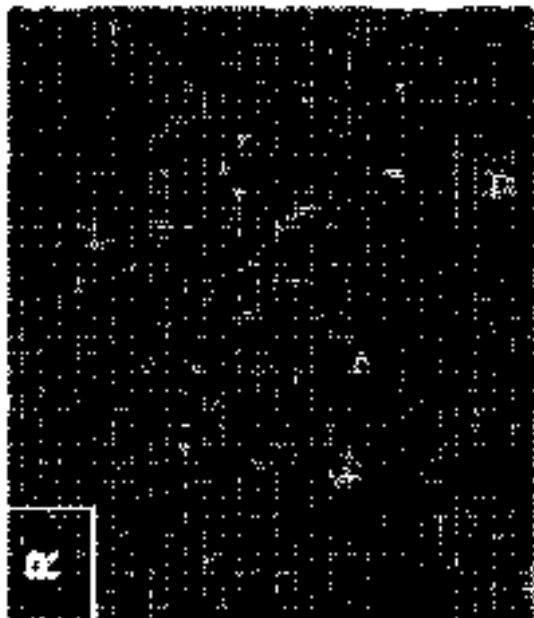
【図 3 Q】



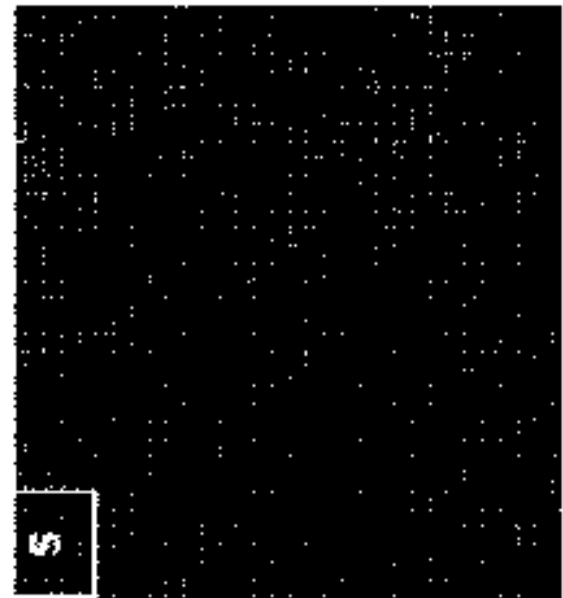
10

20

【図 3 R】



【図 3 S】

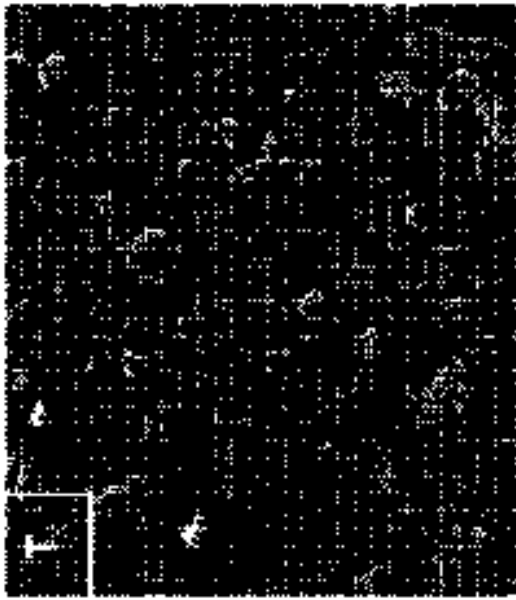


30

40

50

【 図 3 T 】



【 図 4 】

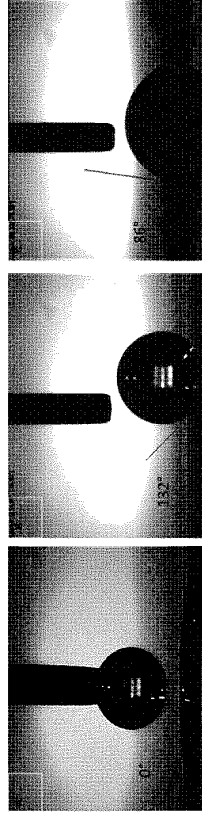
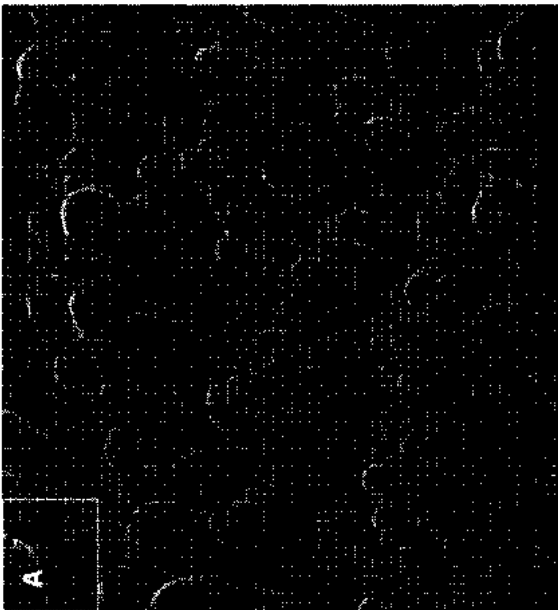


Figure 4

10

20

【 図 5 A 】



【 図 5 B 】

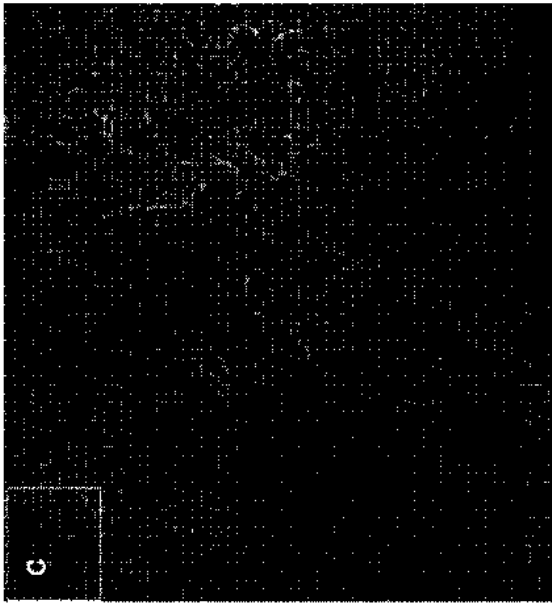


30

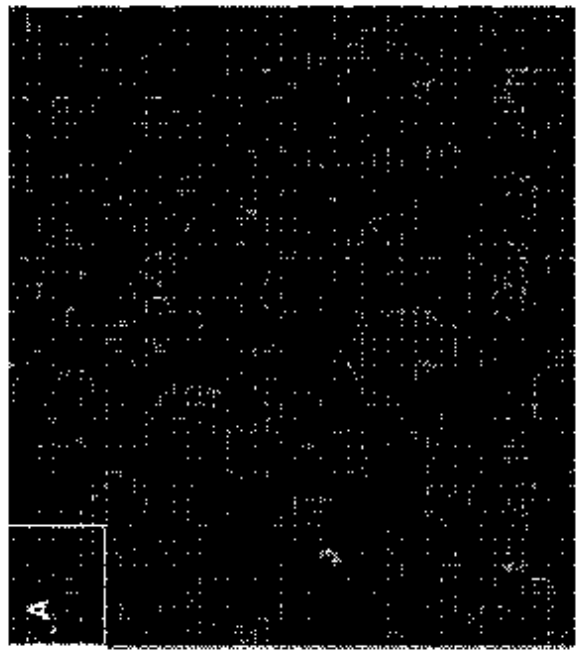
40

50

【 図 5 C 】



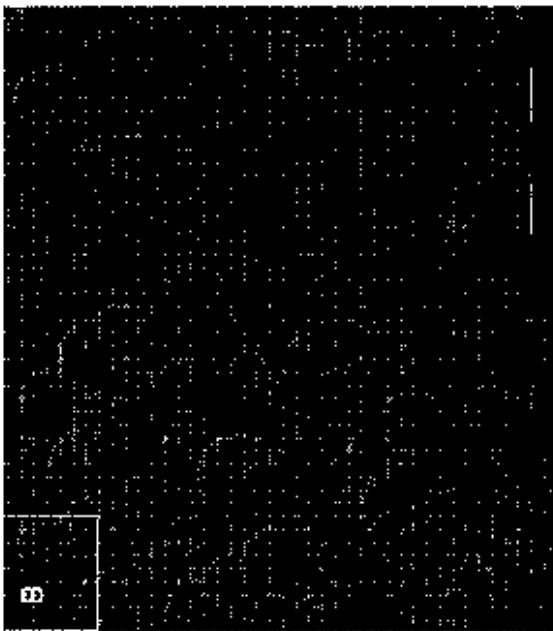
【 図 6 A 】



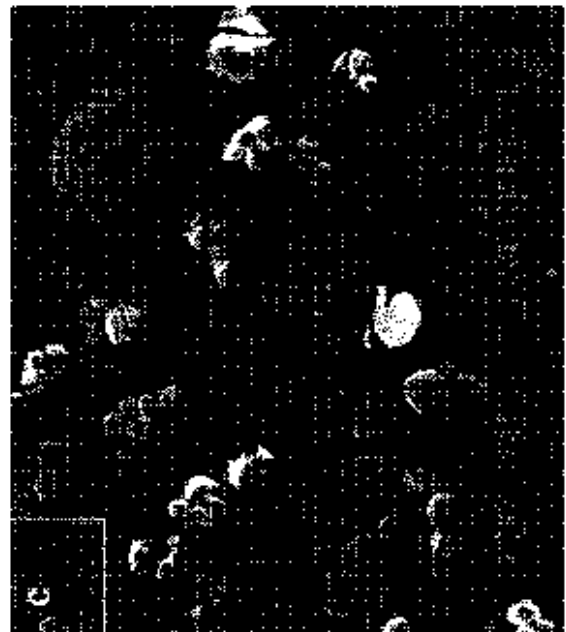
10

20

【 図 6 B 】



【 図 6 C 】

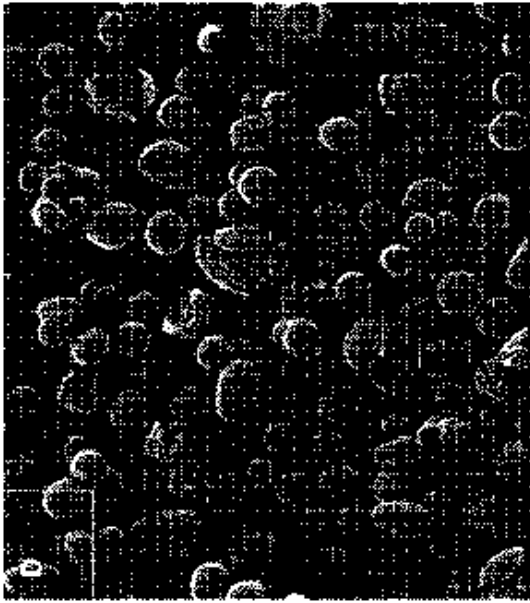


30

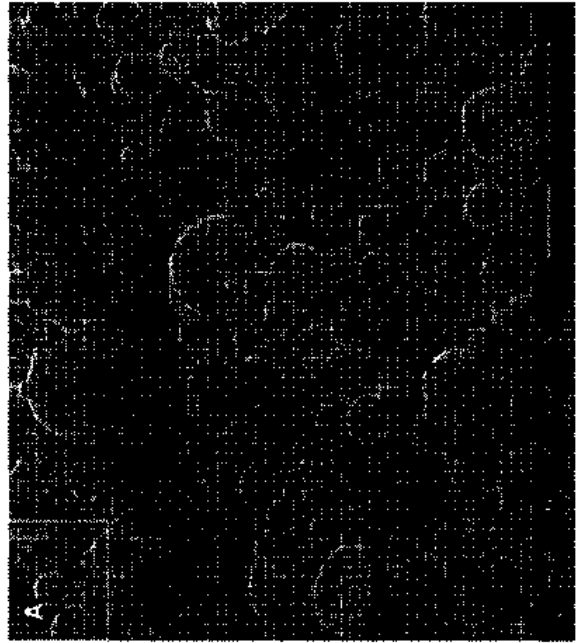
40

50

【 図 6 D 】



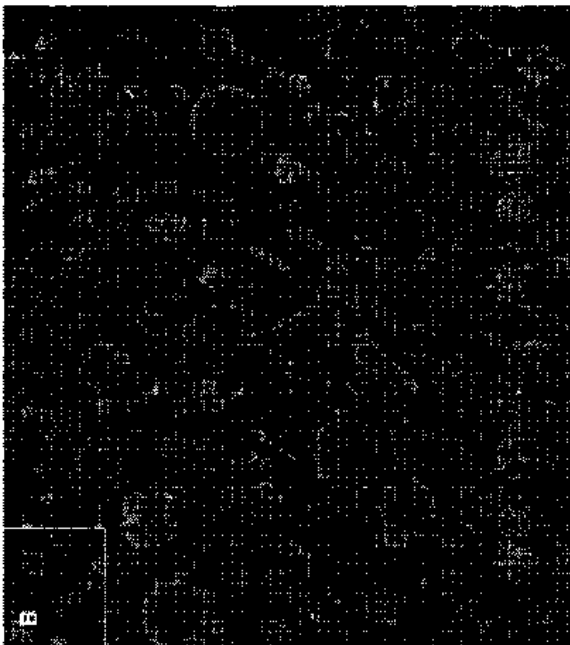
【 図 7 A 】



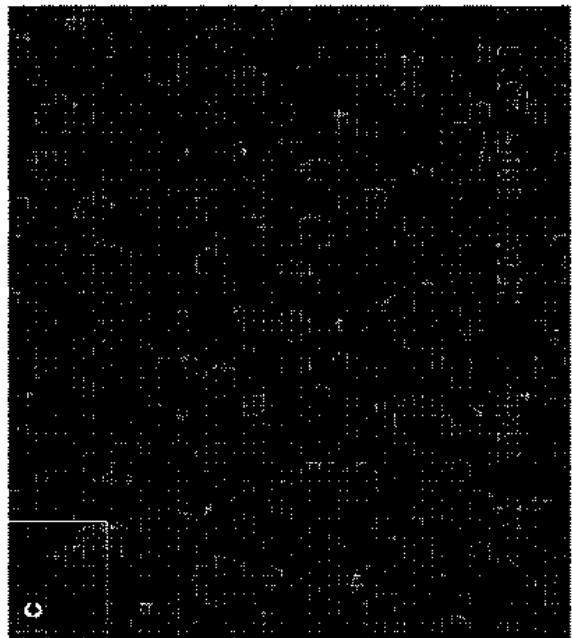
10

20

【 図 7 B 】



【 図 7 C 】



30

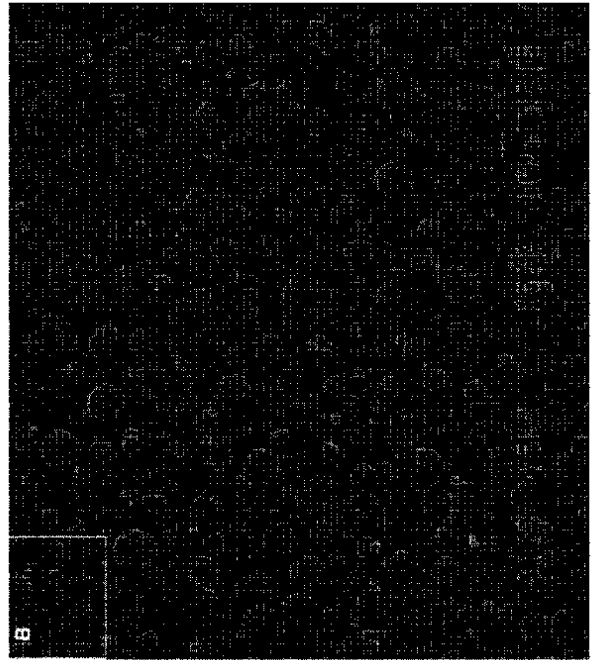
40

50

【 図 8 A 】



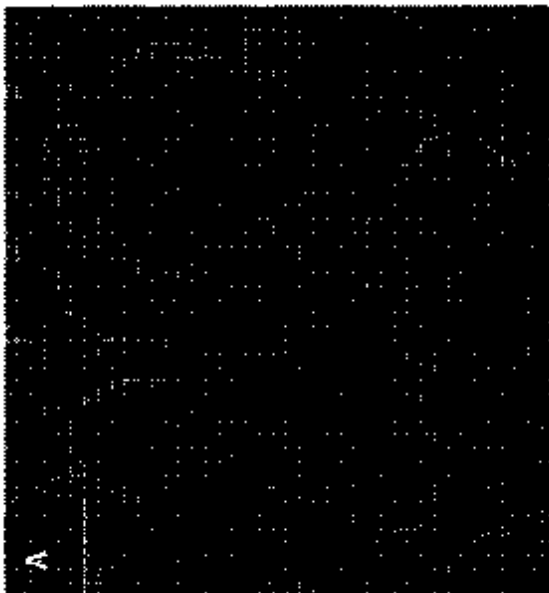
【 図 8 B 】



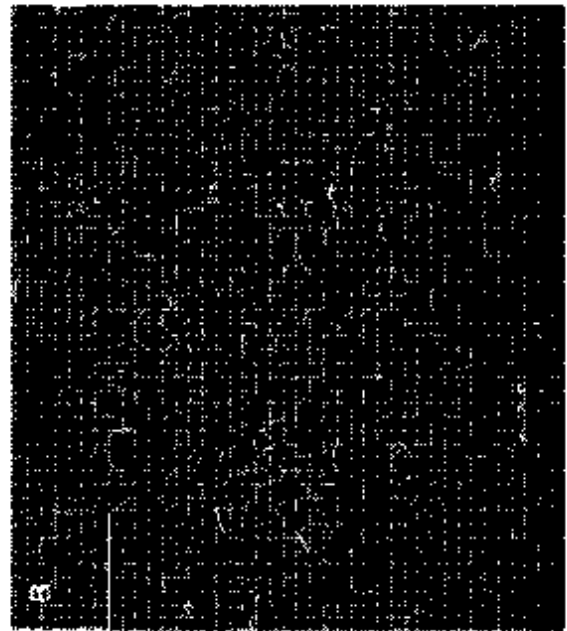
10

20

【 図 9 A 】



【 図 9 B 】

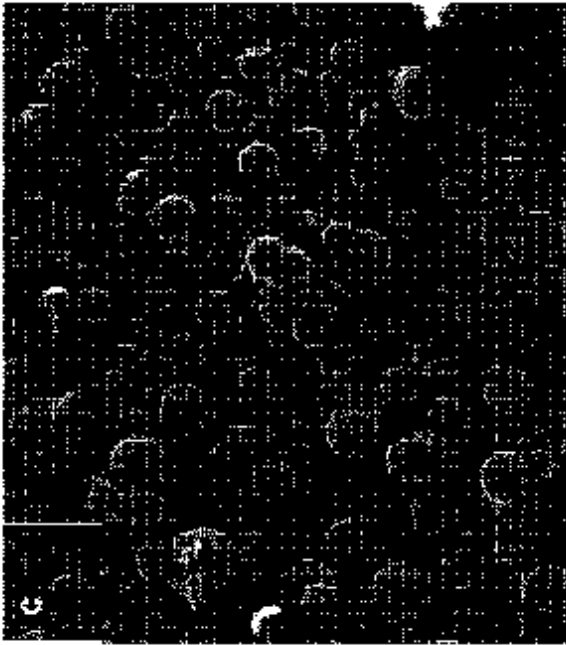


30

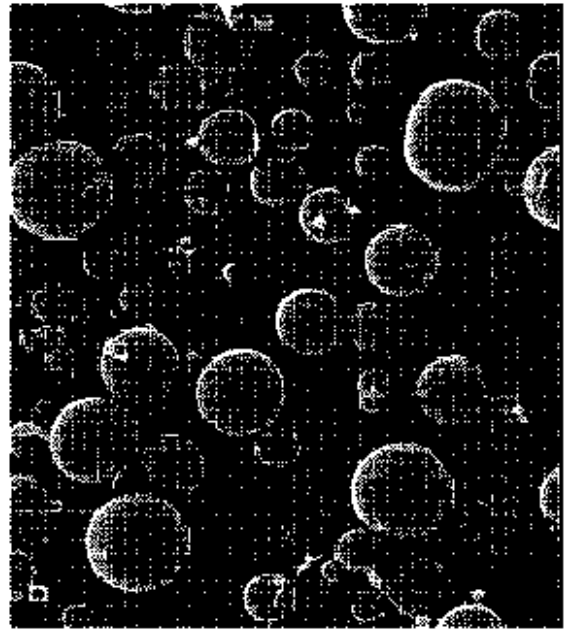
40

50

【図 9 C】



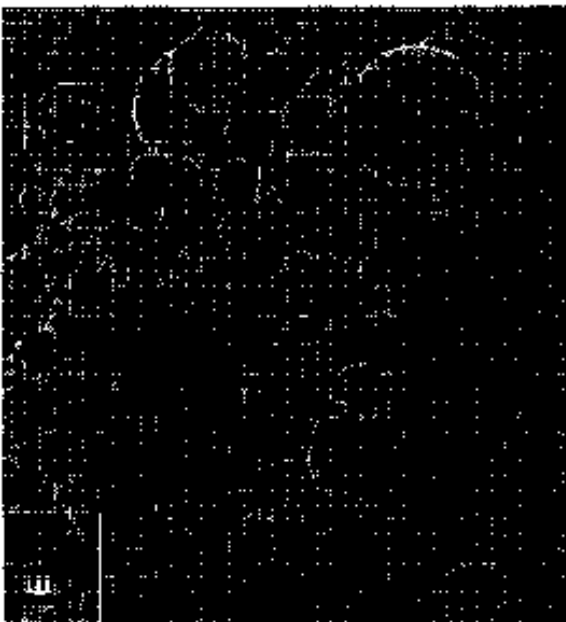
【図 9 D】



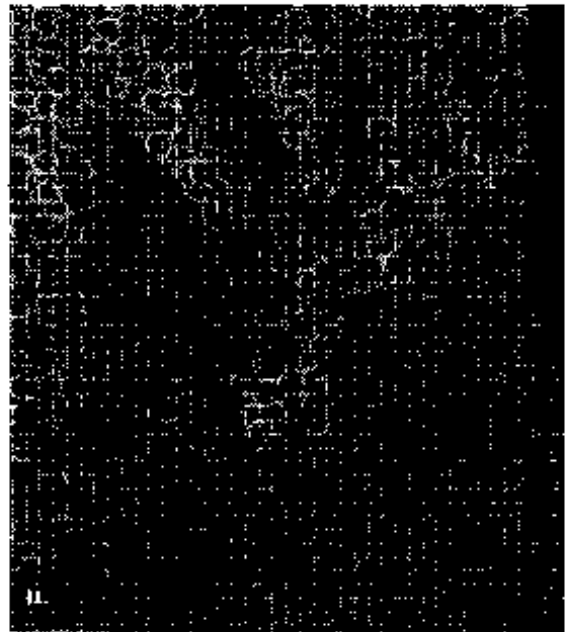
10

20

【図 9 E】



【図 9 F】

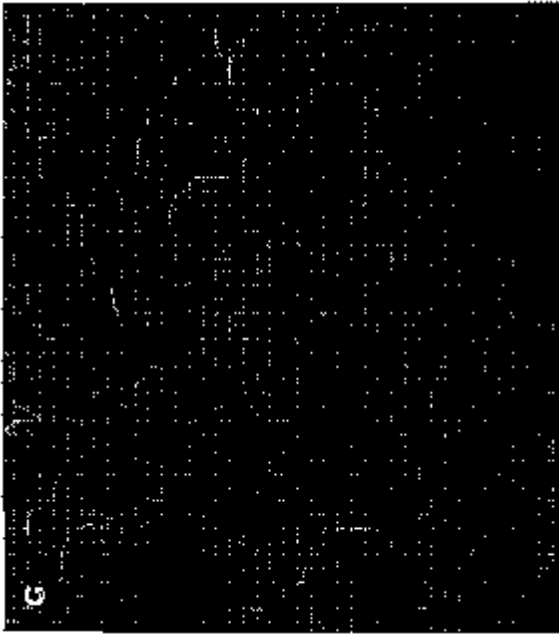


30

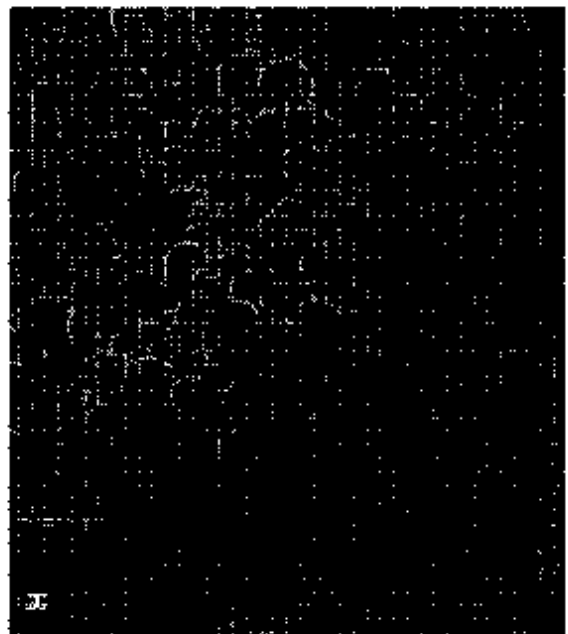
40

50

【 図 9 G 】



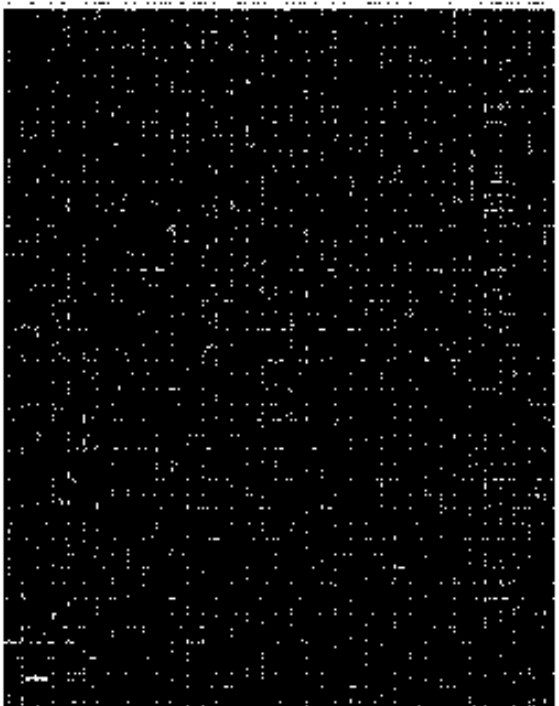
【 図 9 H 】



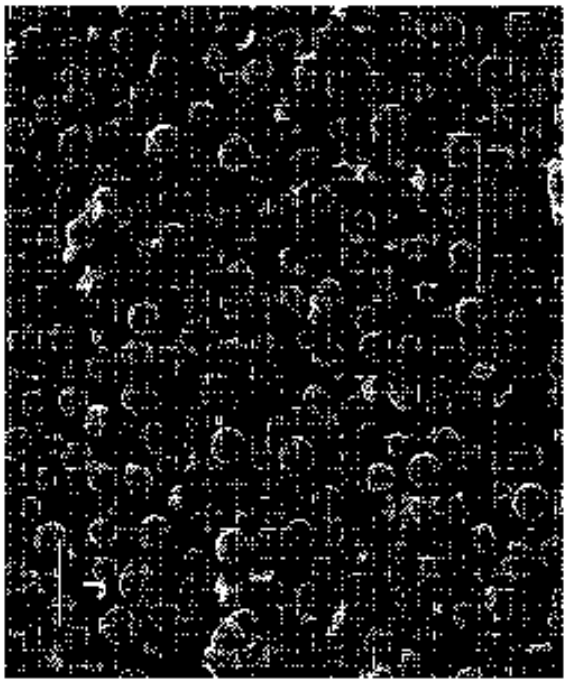
10

20

【 図 9 I 】



【 図 9 J 】



30

40

50

【 図 10 】

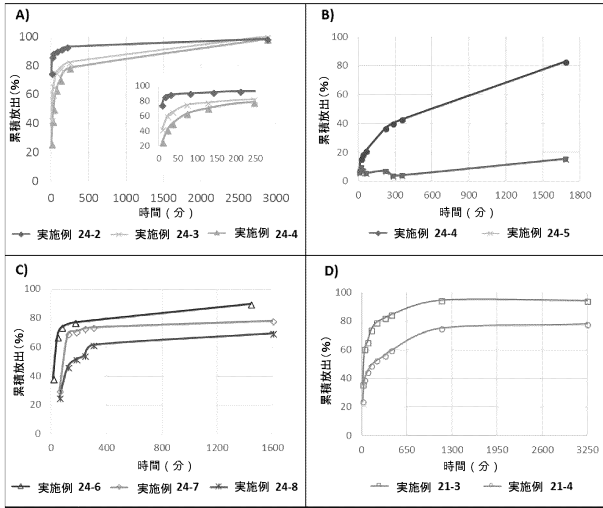


图10

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/CA2019/051605</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <i>B01J 13/02</i> (2006.01), <i>A61K 47/34</i> (2017.01), <i>A61K 9/14</i> (2006.01), <i>C08J 3/16</i> (2006.01), <i>C08L 83/04</i> (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: <i>B01J-013/*</i> , <i>A61K-047/34</i> , <i>A61K-009/14</i> , <i>C08J-003/16</i> , <i>C08L-083/04</i> , <i>C01B-033/113</i> , <i>C01B-033/12</i> , <i>C01B-033/14*</i>		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used) FAMPAT (Questel), Scopus, Google Scholar +CAPSULE+/+PARTICLE+/SHELL+/+SPHERE+, +SILIC+/+SILOXANE, +HYDROLY+, +EMULSI+, PRE_CURSOR/TEOS/TMOS/APTES, SURFACTANT/SURFACE_ACTIVE, FREE/WITHOUT/ABSENCE/NO		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO2011131644A1 (DREHER et al.) 27 October 2011 (27-10-2011)	14
X	ZHANG, Y. et al. (April 2018). "Surfactant-free synthesis of silica aerogel microspheres with hierarchically porous structure." <i>Journal of colloid and interface science</i> , 515, 1-9. – X 14-15 – teaches a new method to synthesize porous silica aerogel microspheres via ambient pressure drying (APD) process without applying any surfactants and mechanical stirring	14-15
X	KUMAR, K. et al. (2015). "CPMV-induced synthesis of hollow mesoporous SiO <sub>2</sub> nanocapsules with excellent performance in drug delivery." <i>Dalton Transactions</i> , 44(9), 4308-4317.	14, 17-18
<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 "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" 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 26 January 2020 (26-01-2020)		Date of mailing of the international search report 31 January 2020 (31-01-2020)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476		Authorized officer  Jay Fothergill (819) 639-8455

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/CA2019/051605**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO03002633A1 (TRAU et al.) 09 January 2003 (09-01-2003)	14
A	CHEN, F.W. et al. (2016). "One-pot synthesis of polyvinyl alcohol/silica composite microspheres in a surfactant-free system for biomedical applications." Journal of Sol-Gel Science and Technology, 79(3), 525-529	
A	CN105344334A (CHEN et al.) 24 February 2016 (24-02-2016)	

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
**PCT/CA2019/051605**

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
CN105344334A	24 February 2016 (24-02-2016)	CN105344334B	04 July 2017 (04-07-2017)
WO03002633A1	09 January 2003 (09-01-2003)	WO03002633A9 AT519803T AU2002330668B2 CA2491110A1 EP1412413A1 EP1412413A4 EP1412413B1 US2003124564A1 US7754646B2	26 August 2004 (26-08-2004) 15 August 2011 (15-08-2011) 15 November 2007 (15-11-2007) 09 January 2003 (09-01-2003) 28 April 2004 (28-04-2004) 30 March 2005 (30-03-2005) 10 August 2011 (10-08-2011) 03 July 2003 (03-07-2003) 13 July 2010 (13-07-2010)
WO2011131644A1	27 October 2011 (27-10-2011)	BR112012026758A2 BR112012026758B1 CN102858449A CN102858449B EP2560752A1 EP2560752B1 JP2013531614A JP6054289B2 JP2015129116A KR20130029401A KR101457287B1 US2013040817A1 US2019282990A1	10 October 2017 (10-10-2017) 28 May 2019 (28-05-2019) 02 January 2013 (02-01-2013) 25 November 2015 (25-11-2015) 27 February 2013 (27-02-2013) 19 June 2019 (19-06-2019) 08 August 2013 (08-08-2013) 27 December 2016 (27-12-2016) 16 July 2015 (16-07-2015) 22 March 2013 (22-03-2013) 04 November 2014 (04-11-2014) 14 February 2013 (14-02-2013) 19 September 2019 (19-09-2019)

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,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,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 リリ アボシャン - ソルゴー  
カナダ国, ケベック ジェ1ベ 3イクス9, ケベック, リュ モンシニョール - グランディン 4  
- 884
- (72)発明者 フランソワ ベラン  
カナダ国, ケベック ジェ2ウ 6エル4, ランシエンヌ - ロレット, リュ デュ ジロン 928
- (72)発明者 メルイエム ブシュシャ  
カナダ国, ケベック ジェ1ジ 4エム1, ケベック, アブニユ シャンフルリ 1635
- (72)発明者 デルフィーヌ デスプランティエ - ジスカール  
カナダ国, ケベック ジェ0キュ 2エール0, ケベック, リュ レオン ボードリー 749
- (72)発明者 シモン ジレ  
カナダ国, ケベック ジェ1エヌ 1セ2, ケベック, リュ サン - バリエ ウエスト 531, ア  
バルトマン 4
- (72)発明者 ミシェル モラン  
カナダ国, ケベック ジェ3ア 3ベ9, サン - トギュスタン - ド - デモール, リュ ジュヌピエー  
ブ - ティノン 125
- (72)発明者 バレリカ パンダラス  
カナダ国, ケベック ジェ1イグレック 3エル3, ケベック, リュ デュ トラセル 1443
- (72)発明者 シアオウェイ ウー  
カナダ国, ケベック ジェ1イクス 3ウ1, ケベック, アブニユ ドゥ ブルゴーニユ 878, ア  
バルトマン 2
- F ターム (参考) 4C076 AA61 BB01 EE27 FF31  
4C083 AD151  
4G005 AA04 AB06 AB25 BA12 BB02 DA05Y DA05Z DB12X DD47Y DD47Z  
DD52Z DD54Z DD56Z DD69Z DD75Z EA01 EA03