(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-509537
(P2016-509537A)
(43)公表日　平成28年3月31日(2016.3.31)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
B01J 13/16	(2006.01)	B01J	13/16	4C076
A61K 9/51	(2006.01)	A61K	9/51	4G005
A61K 47/48	(2006.01)	A61K	47/48	
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 105 頁）

(21)出願番号　特願2015-555800 (P2015-555800)
(86)(22)出願日　平成26年1月30日 (2014.1.30)
(85)翻訳文提出日　平成27年9月29日 (2015.9.29)
(86)国際出願番号　PCT/GB2014/050259
(87)国際公開番号　WO2014/118553
(87)国際公開日　平成26年8月7日 (2014.8.7)
(31)優先権主張番号　1301648.0
(32)優先日　平成25年1月30日 (2013.1.30)
(33)優先権主張国　英国 (GB)

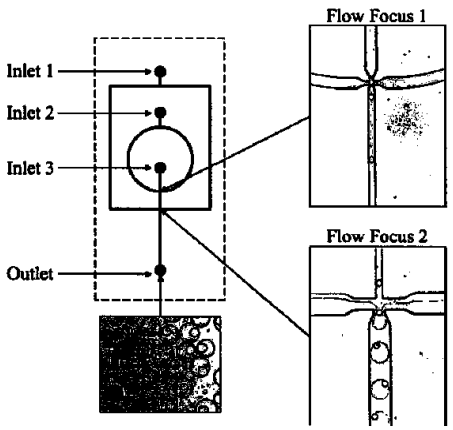
(71)出願人　508311226
ケンブリッジ・エンタープライズ・リミテッド
イギリス国　ケンブリッジ　シービー２１ティーエヌ，トリニティ・レイン，ジ・オールド・スクールズ
(74)代理人　100140109
弁理士　小野　新次郎
(74)代理人　100075270
弁理士　小林　泰
(74)代理人　100101373
弁理士　竹内　茂雄
(74)代理人　100118902
弁理士　山本　修

最終頁に続く

(54)【発明の名称】入れ子型超分子カプセル

(57)【要約】
第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルが提供される。第１及び第２のカプセルのそれぞれは、キューカービチュリル超分子架橋ネットワークのような超分子架橋ネットワークであるシェルを有する。それぞれのカプセルシェルは、キューカービチュリルのようなホスト、及びホストに対する好適なゲスト官能基を有する１以上のビルディングブロックを含む組成物を錯化し、それによって超分子架橋ネットワークを形成することによって得られるか、又は得ることができる。入れ子型カプセルは、封入物を１つの位置に送達及び選択的に放出するのに好適である。
【選択図】図２

Figure 2



【特許請求の範囲】
【請求項１】
第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークであるシェルを有する入れ子型カプセル。
【請求項２】
それぞれのシェルが、ホスト、及び好適なゲスト官能基を有する１以上のビルディングブロックを含む組成物を錯化して、それによって超分子架橋ネットワークを形成することによって得られる、請求項１に記載の入れ子型カプセル。
【請求項３】
ホストが、キューカービチュリル、シクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、及びクラウンエーテル化合物から選択され、１以上のビルディングブロックが、キューカービチュリル、シクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、及びクラウンエーテルホストに対する好適なゲスト官能基を有する、請求項２に記載の入れ子型カプセル。
【請求項４】
ホストがキューカービチュリル化合物であり、１以上のビルディングブロックが好適なキューカービチュリルゲスト官能基を有する、請求項３に記載の入れ子型カプセル。
【請求項５】
ホストがＣＢ［８］である、請求項４に記載の入れ子型カプセル。
【請求項６】
第１のカプセルのシェルが第２のカプセルのシェルと異なる、請求項２～５のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項７】
第１のカプセルのシェル中に存在するビルディングブロックが第２のカプセルのシェル中に存在しない、請求項６に記載の入れ子型カプセル。
【請求項８】
それぞれのカプセルシェルが、（ａ）ホスト、並びに（１）又は（２）を有する組成物；或いは（ｂ）複数の共有結合しているホスト、並びに（１）、（２）、又は（３）を有する組成物の錯化によって得られ、
（１）は、複数の第１のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロック、及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックを含み、ここで、第１のゲスト分子及び第２のゲスト分子は、ホストと一緒に三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり；
（２）は、複数の第１のゲスト分子及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロックを含み、ここで、第１及び第２のゲスト分子は、ホストと一緒に三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり、場合によっては、組成物は、１以上の第３のゲスト分子、１以上の第４のゲスト分子、又は両方に共有結合している第２のビルディングブロックを更に含み、ここで、第３及び第４の分子は、ホストと一緒に三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり、及び／又は第１及び第４の分子は、ホストと一緒に三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり、及び／又は第２及び第３の分子は、ホストと一緒に三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり；
（３）は、複数の第１のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロックを含み、ここで、第１のゲスト分子は、ホストと一緒に二元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である；請求項２～７のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項９】
それぞれのカプセルシェルが、ホスト及び（１）又は（２）を含む組成物の錯化によって得ることができる、請求項８に記載の入れ子型カプセル。
【請求項１０】
第１及び第２のカプセルの一方がアニオン性であるビルディングブロックを有し、第１及び第２のカプセルの他のものがカチオン性であるビルディングブロックを有する、請求項２～９のいずれかに記載の入れ子型カプセル。

【請求項１１】
第１及び第２のカプセルの一方が２つのアニオン性ビルディングブロックを有する、請求項２～１０のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項１２】
第１及び第２のカプセルの一方が２つのカチオン性ビルディングブロックを有する、請求項２～１０のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項１３】
第１及び第２のカプセルのそれぞれがポリマー分子であるビルディングブロックを有する、請求項２～１２のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項１４】
入れ子型カプセルがカプセル封入物を保持する、請求項１～１３のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項１５】
第１のカプセルが第１の封入物を保持し、第２のカプセルが第２の封入物を保持する、請求項１４に記載の入れ子型カプセル。
【請求項１６】
第１の封入物が第２の封入物と異なる、請求項１５に記載の入れ子型カプセル。
【請求項１７】
入れ子型カプセルが生体分子である封入物を保持する、請求項１４～１６のいずれかに記載の入れ子型カプセル。
【請求項１８】
生体分子が検出可能な標識を有する、請求項１７に記載の入れ子型カプセル。
【請求項１９】
（ｉ）請求項１４～１８のいずれかに記載の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；そして
（ｉｉｉ）その位置において、入れ子型カプセルから封入されている封入物を放出させる；
工程を含む、封入物を１つの位置に送達する方法。
【請求項２０】
封入物が第１のカプセル又は第２のカプセル或いは両方の中に保持されている、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
（ｉ）請求項１５～１７のいずれかに記載の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；
（ｉｉｉ）第１の位置において、第２のカプセルから第２の封入物を放出させ；そして
（ｉｖ）その後、第１の位置又は第２の位置において、第１のカプセルから第１の封入物を放出させる；
工程を含む、複数の封入物を１以上の位置に送達する方法。
【請求項２２】
（ｉ）請求項１５～１７のいずれかに記載の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；そして
（ｉｉｉ）第１の位置において、第２のカプセルから第２の封入物を放出させ、同時に第１のカプセルから第１の封入物を放出させ、それによって第１及び第２の封入物をその位置に送達する；
工程を含む、複数の封入物を１つの位置に送達する方法。
【請求項２３】
（ｉ）請求項１５～１７のいずれかに記載の入れ子型カプセルを与え、ここで第１及び第２の封入物は相互に作用することができ；
（ｉｉ）第１の封入物を第１のカプセルから第２のカプセル中に放出させ、それによって第１の封入物を第２の封入物と相互作用させて生成物を生成させ；そして

（ｉｉｉ）場合によっては、第２のカプセルから生成物を放出させる；
工程を含む合成方法。
【請求項２４】
（ｉ）超分子架橋ネットワークであるシェルを有する第１のカプセルを与え；
（ｉｉ）超分子架橋ネットワークである第２のカプセルのシェル内に第１のカプセルを封入し、それによって入れ子型カプセルを形成する；
工程を含む、入れ子型カプセルの製造方法。
【請求項２５】
（ｉ）第２の液滴内に第１の液滴を与え、ここで第１及び第２の液滴のそれぞれは、その界面において、超分子架橋ネットワークであるシェルを形成するのに好適な成分を有し；
（ｉｉ）第１及び第２の液滴の成分によって超分子架橋ネットワークを形成させ、それによって入れ子型カプセルを形成する；
工程を含む、入れ子型カプセルの製造方法。
【請求項２６】
ネットワークは、ホスト、及び好適なゲスト官能基を有する１以上のビルディングブロックを含む組成物を三元錯化して超分子架橋ネットワークを形成することによって超分子架橋ネットワークから得ることができ、共有架橋は三元錯体中に保持されているゲストの反応によって得ることができる、共有架橋ネットワークであるシェルを有するカプセル。
【請求項２７】
（ｉ）ビルディングブロック上に与えられている第１及び第２のゲスト分子を保持するホストの三元錯体から非共有結合が形成されている、非共有結合ビルディングブロック又はビルディングブロックを与え；
（ｉｉ）ビルディングブロックを反応させて、それによって１つ又は複数のビルディングブロックを連結する共有結合を形成する；
工程を含む、ビルディングブロックを共有結合又は架橋する方法。
【請求項２８】
請求項２７に記載の方法によって得られるか又は得ることができる共有結合又は架橋ビルディングブロック。
【請求項２９】
（ｉ）第２の流体の連続相中に第１の流体の第１の液滴を形成し；
（ｉｉ）第３の流体の連続相中に第２の流体の第２の液滴を形成し、ここで第２の液滴は第１の液滴又はそれから得られるカプセルを含み；
（ｉｉｉ）第１の流体と第２の流体の界面において、ゲスト官能基を有する第１のビルディングブロックを与え、界面において第１のビルディングブロックをホストと錯化させ；
（ｉｖ）第２の流体と第３の流体の界面において、ゲスト官能基を有する第２のビルディングブロックを与え、そして界面において第１のビルディングブロックをホストと錯化させる；
工程を含む、請求項１～１８のいずれかに記載の入れ子型カプセルを合成する方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０１３年１月３０日出願のＧＢ－１３０１６４８．０（その内容はその全部を参照として本明細書中に包含する）の利益及びそれに対する優先権を主張する。
本発明は、キューカービチュリルベースのような超分子架橋ネットワークをベースとする入れ子型カプセル、特にマイクロカプセル、及びかかるカプセルの製造方法、並びに封入されている成分を送達する方法におけるそれらの使用に関する。
【背景技術】
【０００２】

自己組織化中空微小球体による成分のマイクロカプセル封入は、ナノテクノロジー及び材料科学の重要な側面の１つである。材料特性に影響を与えるパラメーターである支持構造体の形状及び組成に対する制御は、診断、薬物送達、電子ディスプレイ、及び触媒反応のような多くの用途に関して重要である（Keら，Angew. Chem. 2011，123，3073；De Cockら，Angew. Chem. Int. Ed. 2010，49，6954；Yangら，Angew. Chem. 2011，123，497；Comiskeyら，Nature，1998，394，253；Peyratoutら，Angew. Chem. Int. Ed. 2004，43，3762を参照）。従来のポリマーマイクロカプセルの製造は、逆帯電した一連の高分子電解質層の逐次付加によって固体支持体を被覆する交互積層（Ｌ－ｂ－Ｌ）スキームによって進行される（Carusoら，Science 1998，282，1111；Donathら，Angew. Chem. Int. Ed. 1998，37，2201を参照）。この方法によって均一な材料が与えられるが、これは固体テンプレートに起因する減少した封入効率を起こす。別の方法は、液－液界面によってシェル成分の自己組織化を推進するコロイド状エマルジョンテンプレート法を用いる（Cuiら，Adv. Funct. Mater. 2010，20，1625を参照）。しかしながら、得られるマイクロカプセルの単分散度及び材料の多様性を制御することは困難であり、このために薬物送達及び検出用途におけるその機能性が制限されている。

【０００３】

一方で、コロイド状エマルジョンの下位集合である微小流体液滴は、マイクロカプセル製造のための大きな見込みを示している（Guntherら，Lab Chip 2006，6，1487；Huebnerら，Lab Chip 2008，8，1244；Thebergeら，Angew. Chem. Int. Ed. 2010，49，5846を参照）。狭い寸法分布のこれらの液滴（多分散指数＜２％）は、試薬の経済的な使用に伴って非常に高い頻度で生成する可能性がある（Xuら，AIChE Journal 2006，52，3005を参照）。微小液滴支援製造に基づいてカプセルを製造する当初の努力は、二重エマルジョンを用いる相分離及び液晶コアテンプレート法に集中している（Utadaら，Science 2005，308，537；Priestら，Lab Chip 2008，8，2182を参照）。また、ポリマーカプセルカプセルの形成は、微小流体装置表面処理及び高速重合技術を伴うアプローチにおいても記載されている（Zhouら，Electrophoresis 2009，31，2；Abrahamら，Advanced Materials 2008，20，2177を参照）。形成された有機溶媒液滴から溶媒が蒸発するにつれて壁が形成される。また最近において、金属－有機骨格カプセルも報告されている（Amelootら，Nat. Chem. 2011，3，382を参照）。しかしながら、現在のイオン又は共有架橋方法を用いる場合、カプセル製造における主要な課題は、同時に、高い搭載物装填効率を有する均一なカプセルを製造し、且つカプセルシェル中に多様な機能性を容易に導入することにある。

【０００４】

ここで本発明者らは、キューカービチュリルベースのホスト－ゲストネットワークをベースとするカプセルを達成した。多価性及び分子認識による協同性を用いて微細構造を設計することによって、調整可能な相互作用及び機能性を有するマイクロカプセルの製造における圧倒的な機会が与えられる。しかしながら、本明細書において記載するような超分子ホスト－ゲストのアプローチを用いてマイクロカプセルを製造する試みは多くはない（De Cockら，Angew. Chem. Int. Ed. 2010，49，6954を参照）。

【０００５】

従来の開示としては、エマルジョンテンプレート法によって製造されるβ－シクロデキストリン及び変性金ナノ粒子（ＡｕＮＰ）を含むコロイド状マイクロカプセル（Patraら，Langmuir 2009，25，13852）、及びＬ－ｂ－Ｌ合成を用いて製造されるシクロデキストリン及びフェロセンによって官能化されたポリマーを含むマイクロカプセル（Wangら，Chemistry of Materials 2008，20，4194）が挙げられる。

【０００６】

本発明者らの幾人かは、キューカービチュリル架橋ネットワークをベースとするカプセル、特にマイクロカプセルの製造を記載している（Zhangら，Science 2012，335，690；及びＷＯ－２０１３／０１４４５２を参照）（これらの内容はそれらの全部を参照として本明細書中に包含する）。この著作物においては、入れ子型カプセルの使用は記載も教示もされていない。

【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】ＷＯ－２０１３／０１４４５２
【非特許文献】
【０００８】
【非特許文献１】Keら，Angew. Chem. 2011, 123, 3073
【非特許文献２】De Cockら，Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6954
【非特許文献３】Yangら，Angew. Chem. 2011, 123, 497
【非特許文献４】Comiskeyら，Nature, 1998, 394, 253
【非特許文献５】Peyratoutら，Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3762
【非特許文献６】Carusoら，Science 1998, 282, 1111
【非特許文献７】Donathら，Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2201
【非特許文献８】Cuiら，Adv. Funct. Mater. 2010, 20, 1625
【非特許文献９】Guntherら，Lab Chip 2006, 6, 1487
【非特許文献１０】Huebnerら，Lab Chip 2008, 8, 1244
【非特許文献１１】Thebergeら，Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 5846
【非特許文献１２】Xuら，AIChE Journal 2006, 52, 3005
【非特許文献１３】Utadaら，Science 2005, 308, 537
【非特許文献１４】Priestら，Lab Chip 2008, 8, 2182
【非特許文献１５】Zhouら，Electrophoresis 2009, 31, 2
【非特許文献１６】Abrahamら，Advanced Materials 2008, 20, 2177
【非特許文献１７】Amelootら，Nat. Chem. 2011, 3, 382
【非特許文献１８】De Cockら，Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6954
【非特許文献１９】Patraら，Langmuir 2009, 25, 13852
【非特許文献２０】Wangら，Chemistry of Materials 2008, 20, 4194
【非特許文献２１】Zhangら，Science 2012, 335, 690
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
本発明は、第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは、超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有する入れ子型カプセルを提供する。
【課題を解決するための手段】
【００１０】
第２のカプセルは１以上の第１のカプセルを保持することができる。一態様においては、第２のカプセルは、２つ、３つ、４つ、又は５つの第１のカプセルを保持する。
超分子架橋ネットワークは、キューカービチュリルのようなホスト、及び好適なゲスト官能基を含む１以上のビルディングブロックの非共有錯体を含む。ゲストは、ホストによって例えばホストのキャビティ内に非共有的に保持されている。而して、錯体は、ビルディングブロックを非共有的に架橋させ、及び／又はビルディングブロックを他のビルディングブロックに非共有結合させて、それによってネットワークを形成する。
【００１１】
一態様においては、第２のカプセルのシェルは、第１のカプセルのシェルとは異なる反応性を有する。
一態様においては、第１のカプセルのネットワークは第２のカプセルのネットワークとは異なる。
【００１２】
一態様においては、第２のカプセルのネットワークは、第１のカプセルのネットワーク内に存在するビルディングブロックとは異なる、ポリマーのようなビルディングブロック

を含む。一態様においては、第２のカプセルのネットワーク内に存在する錯体は、第１のカプセルのネットワーク内に存在する錯体とは異なる。一態様においては、複数のゲストは異なっている。

【００１３】

一態様においては、ホストは、キューカービチュリル、シクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、及びクラウンエーテル化合物から選択される。

一態様においては、ホストは三元ホスト－ゲスト錯体を形成することができる。

【００１４】

一態様においては、ホストはキューカービチュリル化合物である。

一態様においては、ホストはＣＢ［８］である。

本発明の更なる態様においては、封入物を保持している上記記載の入れ子型カプセルが提供される。封入物は、第１のカプセル内に保持することができる。封入物は、第２のカプセル内に保持することができる。封入物はまた、第１及び第２のカプセルの両方の中に与えることもできる。

【００１５】

一態様においては、入れ子型カプセルは第１の封入物及び第２の封入物を保持し、ここで、第１の封入物は第１のカプセルによって保持され、第２の封入物は第２のカプセルによって保持される。第１及び第２の封入物は同一か又は異なっていてよい。

【００１６】

一態様においては、第２のカプセルは第３のカプセル内に保持され、第３のカプセルは、超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有する。第３のカプセルは１以上の第２のカプセルを保持することができる。一態様においては、第３のカプセルは、２つ、３つ、４つ、又は５つの第２のカプセルを保持する。更なる態様においては、入れ子型カプセルには、第４、第５、第１０、第１２、又はそれ以上のカプセルが与えられ、それぞれのカプセルはより下位世代の１以上のカプセルを保持する。

【００１７】

第１のカプセルは第１の封入物を保持することができる。第２のカプセルは、第１のカプセル内に保持されていない第２の封入物を保持することができる。第１のカプセルのシェルは、第１及び第２の封入物が相互作用するのを阻止することができる。第２のカプセルのシェルは、第２の封入物が第２のカプセルから放出されるのを阻止することができる。第２のカプセルのシェルは、第１のカプセルが第２のカプセルから放出されるのを阻止することができる。第２のカプセルのシェルは、第１の封入物が第２のカプセルから放出されるのを阻止することができる。

【００１８】

本発明の更なる形態においては、

（ｉ）超分子架橋ネットワークであるシェルを有する第１のカプセルを与え；

（ｉｉ）超分子架橋ネットワークである第２のカプセルのシェル内に第１のカプセルを封入し、それによって入れ子型カプセルを形成する；

工程を含む、入れ子型カプセルの製造方法が提供される。

【００１９】

また、

（ｉ）第２の液滴内に第１の液滴を与え、ここで第１及び第２の液滴のそれぞれは、その界面において、超分子架橋ネットワークであるシェルを形成するのに好適な成分を有し；

（ｉｉ）第１及び第２の液滴の界面において、成分によって超分子架橋ネットワークを形成させ、それによって入れ子型カプセルを形成する；

工程を含む、入れ子型カプセルの更なる製造方法が提供される。

【００２０】

更なる形態においては、本発明は、

（ｉ）封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；

（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；そして
（ｉｉｉ）その位置において、入れ子型カプセルから封入されている成分を放出させる；
工程を含む、成分を１つの位置に送達する方法を提供する。
【００２１】
一態様においては、封入物は、第１のカプセル又は第２のカプセル或いは両方の中に保持される。
更なる形態においては、本発明は、
（ｉ）第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、第１のカプセルは第１の封入物を保持し、第２のカプセルは第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；
（ｉｉｉ）第１の位置において、第２のカプセルから第２の封入物を放出させ；そして
（ｉｖ）その後、第１の位置又は第２の位置において、第１のカプセルから第１の封入物を放出させる；
工程を含む、複数の封入物を１以上の位置に送達する方法を提供する。
【００２２】
関連する形態においては、本発明は、
（ｉ）第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、第１のカプセルは第１の封入物を保持し、第２のカプセルは第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；そして
（ｉｉｉ）第１の位置において、第２のカプセルから第２の封入物を放出させ、同時に第１のカプセルから第１の封入物を放出させ、それによって第１及び第２の封入物をその位置に送達する；
工程を含む、複数の成分を１つの位置に送達する方法を提供する。
【００２３】
他の形態においては、本発明は、
（ｉ）第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、第１のカプセルは第１の封入物を保持し、第２のカプセルは第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）第１の封入物を第１のカプセルから第２のカプセル中に放出させ、それによって第１の封入物を第２の封入物と相互作用させて生成物を生成させ；そして
（ｉｉｉ）場合によっては、第２のカプセルから生成物を放出させる；
工程を含む合成方法を提供する。
【００２４】
本発明の別の形態においては、入れ子型カプセル内おけるカプセルのシェルは、ビルディングブロックを共有架橋させ、及び／又はビルディングブロックの他のビルディングブロックへ共有結合させて、それによってネットワークを形成することによって形成されるネットワークである。ホストはビルディングブロックに非共有結合される。より特には、１つ又は複数のビルディングブロックの複数のゲストの間に共有結合を形成することができる。複数のビルディングブロックを共有結合させることによって形成される生成物を、ホストによって非共有的に保持することができる。
【００２５】
本発明の入れ子型カプセルにおいて与えられるカプセルは、上記に記載の非共有及び共有結合を有する材料のシェルを有していてよい。
本発明の入れ子型カプセルは、シェルが上記に記載の共有結合を含むカプセルを有して

いてよい。一態様においては、本発明の入れ子型カプセルにおける他のカプセルは、上記に記載の非共有結合を含んでいてよい。別の態様においては、他のカプセルは上記に記載の共有結合を含むシェルも有していてよい。

【００２６】

また、ホスト、及び好適なゲスト官能基を有する１以上のビルディングブロックを含む組成物を三元錯化して、それによって超分子架橋ネットワークを形成することによる超分子架橋ネットワークから得ることができ、共有架橋は三元錯体内に保持されているゲストの反応から得ることができる共有架橋ネットワークであるシェルを有するカプセルも、本発明によって提供される。

【００２７】

本発明の他の形態においては、超分子及び共有架橋ネットワークである材料のシェルを有するカプセルが提供される。

本発明の一形態においては、

（ｉ）第２の流体の連続相中に第１の流体の第１の液滴を形成し；

（ｉｉ）第３の流体の連続相中に第２の流体の第２の液滴を形成し、ここで第２の液滴は第１の液滴又はそれから得られるカプセルを含み；

（ｉｉｉ）第１の流体と第２の流体の界面において、ゲスト官能基を有する第１のビルディングブロックを与え、そして界面において第１のビルディングブロックをホストと錯化させ；

（ｉｖ）第２の流体と第３の流体の界面において、ゲスト官能基を有する第２のビルディングブロックを与え、そして界面において第１のビルディングブロックをホストと錯化させる；

工程を含む、入れ子型カプセルを合成する方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【００２８】

【図１】図１は、本発明の一態様による、第１のカプセルが第２のカプセルによって保持されている入れ子型カプセルに関する２つの別の放出メカニズムの概略図である。カプセルのそれぞれは封入物（搭載物）を保持している。封入物は入れ子型カプセルから逐次放出することができ（上の経路）、或いは封入物は第２のカプセルの分解前に第１（内側）カプセルを分解することによって、それらの放出前に相互作用させることができる（下の経路）。

【図２】図２は、入れ子型カプセルの製造において用いるのに好適な流動装置の概略図である。流動装置は、３つの流体流を供給するための３つの入口を有し、これらを用いて二重エマルジョン液滴を形成することができ、これから、第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルを形成することができる。入口３は内側（第１）の液滴のための流体を供給し、入口２は外側（第２）の液滴のための流体を供給し、入口１は連続相のための流体を供給する。

【図３】図３は、流体流路内の二重エマルジョン液滴のイメージを示す。第２の液滴が４つ、３つ、２つ、又は１つの第１の液滴を保持している二重エマルジョン液滴を形成することができる。かかる液滴から、第２のカプセルが４つ、３つ、２つ、又は１つの第１のカプセルを保持している入れ子型カプセルを製造することができる。

【図４】図４は、（ａ）油－水－油二重エマルジョン微小液滴、及び（ｂ）水－油－水－油微小液滴三重エマルジョン（油が最も内側の相）の共焦点（それぞれの対の左側）及び蛍光（それぞれの対の右側）顕微鏡写真を示す。蛍光源は、超分子ネットワークを形成するのに利用することができる液滴の界面に局在化させたローダミン標識ポリマーである。外側の液滴は約１００μｍの直径を有する。

【図５】図５は、第２のカプセルが第１のカプセル及び蛍光標識デキストラン封入物を保持している本発明の一態様による乾燥した入れ子型カプセルの顕微鏡写真であり、（ａ）は入れ子型カプセルの顕微鏡写真であり；（ｂ）は乾燥後の入れ子型カプセルの蛍光顕微鏡写真であり、封入物が第２のカプセル内に配置されていることを示しており；（ｃ）は

再水和の１０分後の入れ子型カプセルの顕微鏡写真であり、カプセルの膨潤を示しており；（ｄ）は再水和後の入れ子型カプセルの蛍光顕微鏡写真であり、封入物が第２のカプセル内に保持されていることを示している。

【図６】図６は、入れ子型カプセルの製造において用いるための油－水－油二重エマルジョン液滴の概略図である。二重エマルジョン液滴は、第２（外側）の液滴及び第１（内側）の液滴内に搭載物（封入物）を保持している。

【図７】図７は、第２（外側）の液滴が陰荷電及び陽荷電ポリマーの混合物を保持し、第１（内側）の液滴が陽荷電界面活性剤を保持し、連続相が陰荷電界面活性剤を保持している入れ子型カプセルの製造において用いるための油－水－油二重エマルジョン液滴の概略図である。図７（ａ）は、二重エマルジョン液滴の形成直後において荷電ポリマーが第２の液滴内に均一に分布していることを示しており；図７（ｂ）は、荷電ポリマーが反対荷電の液滴の境界に拡散された後の二重エマルジョン液滴を示す。２つの油－水界面の不均一帯電によって、内側又は外側界面へのポリマーの拡散が制御される。陽荷電及び陰荷電ポリマーの両方の混合物を用いることにより、この差別効果によって異質のポリマーカプセルを形成することが可能になる。

【図８】図８は、連続相中に０．５重量％の陽性ドーパントが存在している単一のエマルジョン液滴、連続相中に０．２重量％の陰性ドーパントが存在している単一のエマルジョン液滴、及び連続相中にドーパントが存在していない単一のエマルジョン液滴中における、ローダミン標識陽荷電ポリマー（ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ）、ＦＩＴＣ標識陰荷電（ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏ）ポリマー、及びこれらのポリマーの混合物の分布を示す顕微鏡写真の群である。連続相には、それぞれの場合において４重量％の界面活性剤が与えられている。

【図９】図９は、単一のエマルジョン液滴中における、ＣＢ［８］ホストを用いるか又は用いない、ローダミン標識陽荷電ポリマーＡ（ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ）、ＦＩＴＣ標識陰荷電（ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏ）ポリマーＢ、及び弱陽荷電ポリマーＢ’（ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌ）の分布を示す顕微鏡写真の群である。連続相には、４重量％の界面活性剤、及び場合によっては０．２重量％の陰性ドーパントが与えられている。ポリマーＡは、ＣＢ［８］の存在下においてポリマーＢ及びＢ’の両方と錯体を形成することができる。混合系においては、ポリマーＡは専ら同じ界面特性を与えるポリマー；即ち、液滴界面が中性（微小球体をもたらす）である場合にはポリマーＢ、並びにそれが陰荷電（マイクロカプセルをもたらす）である場合にはポリマーＢ’と錯化することが分かる。

【図１０】図１０は、混合ポリマー中間水相を含む油－水－油二重エマルジョン微小液滴の一連の明光及び蛍光顕微鏡写真である。陽荷電ポリマー（ローダミン標識）は、内側の油相（第１の液滴）中に陰荷電カルボキシレート末端ドーパントが存在しているために内側の液滴の界面に拡散し、一方、陰荷電ポリマー（フルオレセイン標識）は、外側の油相中に陽荷電アミン末端ドーパントが存在しているために外側の液滴（第２の液滴）の界面に拡散する。上の画像は単一の第１の液滴を保持している第２の液滴のものであり、下の画像は２つの第１の液滴を保持している第２の液滴のものである。

【図１１】図１１は、（上図）MV^{2+}－ＡｕＮＰ（３ｃ）、コポリマー５、及びＣＢ［８］を含む組成物（［MV^{2+}］＝［ナフトール］＝［ＣＢ［８］］＝3×10^{-5}Ｍ）から材料のシェルを得るマイクロカプセルの概略図；（中図）$Na_2S_2O_4$の水溶液中において１２時間にわたる、マイクロカプセル内の封入５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランの蛍光画像；並びに（下図）水中において１２時間にわたる、マイクロカプセル内の封入５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランの蛍光画像；である。

【図１２】図１２は、（ａ）５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストラン（1×10^{-6}Ｍ）を含む、コポリマー５、１４、及びＣＢ［８］）を含む組成物（［MV^{2+}］＝［ナフトール］＝［ＣＢ［８］］＝2.5×10^{-5}Ｍ）から材料のシェルを得るマイクロカプセルの概略図；（ｂ）$Na_2S_2O_4$の水溶液中において５分間にわたる、マイクロカプセル内の封入５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランの明視野及び蛍光画像；並びに（ｃ）水中において５分間にわたる、マイクロカプセル内の封入５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキ

ストランの蛍光画像；である。
【図１３】図１３は、（ａ）［（トランス－アゾベンゼン）（ＭＶ$^{2+}$）⊂ＣＢ［８］］三元錯体の形成を示す概要図；（ｂ）トランス－アゾベンゼン官能化コポリマー１９Ｅ及びそのシス異性体１９Ｚの化学構造及び光化学的性質の概要図；（ｃ）それを３５０ｎｍの光を用いる照射に種々の時間曝露した後の１９Ｅの水溶液（３．７×１０$^{-7}$Ｍ、［トランス－アゾベンゼン］＝１．８４×１０$^{-4}$Ｍ）のＵＶ－可視スペクトル；（ｄ）乾燥したＡｕＮＰ埋封マイクロカプセルの光学顕微鏡画像；並びに（ｅ）コポリマー１９Ｅ、ＭＶ$^{2+}$－ＡｕＮＰ（３ｃ）、及びＣＢ［８］を含む組成物（［トランス－アゾベンゼン］＝［ＭＶ$^{2+}$］＝ＣＢ［８］＝６．１×１０$^{-5}$Ｍ）から得られたマイクロカプセルの概要図；である。
【図１４】図１４は、（ａ）トランス－アゾベンゼン部分における光化学的に誘発された空間的変化による［（トランス－アゾベンゼン）（ＭＶ$^{2+}$）⊂ＣＢ［８］］三元錯体の崩壊の概要図；（ｂ）３６０ｎｍの光を用いて種々の時間照射した後における再水和ＡｕＮＰ含有マイクロカプセルの明視野画像；並びに（ｃ）３６０ｎｍの光を用いて種々の時間照射した後における再水和ＡｕＮＰ埋封マイクロカプセルの対応する蛍光画像；である。マイクロカプセルは、コポリマー１９Ｅ、ＭＶ$^{2+}$－ＡｕＮＰ（３ｃ）、及びＣＢ［８］（［トランス－アゾベンゼン］＝［ＭＶ$^{2+}$］＝ＣＢ［８］＝６．１×１０$^{-5}$Ｍ）から製造した。
【図１５】図１５は、（ａ）５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストラン（１．３×１０$^{-6}$Ｍ）を含む、コポリマー１９Ｅ、ＭＶ$^{2+}$含有コポリマー１４、及びＣＢ［８］を含む組成物（［トランス－アゾベンゼン］＝［ＭＶ$^{2+}$］＝ＣＢ［８］＝６．１×１０$^{-5}$Ｍ）から得られたマイクロカプセルの概要図；（ｂ）封入物として５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランを含む脱水ポリマーマイクロカプセルの明視野及び蛍光画像；（ｃ）封入物として５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランを含む再水和ポリマーマイクロカプセルの明視野及び蛍光画像；並びに（ｄ）３６０ｎｍの光を用いて０分～２０分の種々の時間照射した後における再水和ポリマーマイクロカプセルの蛍光画像；である。
【図１６】図１６は、（ａ）末端官能化ＰＮＩＰＡｍを［（ＭＶ$^{2+}$）⊂ＣＢ［８］］によって連鎖末端錯化し、次に１－アミノアダマンタンの存在下において三元錯体の崩壊させることの概要（Rauwaldら，Chem. Comm. 2011, 47, 6000から再現）；及び（ｂ）１－アダマンタンアミンを用いるＣＢ［８］三元錯体の形成及び崩壊によるコア－シェルポリマー微小球体の可逆製造（Lanら，Chem. Comm. 2012, 48, 8757から再現）；である。
【図１７】図１７は、（ａ）コポリマー５、１４、及びＣＢ［８］からのマイクロカプセルの形成の概要図；（ｂ）５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストラン封入物を含む脱水したマイクロカプセルの明視野及び蛍光画像；（ｃ）１－アダマンタンアミンの水溶液（１００μＭ）中に再分散させた装填したマイクロカプセルの明視野及び蛍光画像；（ｄ）１－アダマンタンアミンによる［（ナフトール）（ＭＶ$^{2+}$）⊂ＣＢ［８］］三元錯体の崩壊の概要図；並びに（ｅ）ＦＩＴＣ標識搭載物の安定な放出を示す時間経過に伴うアダマンタンアミン含侵マイクロカプセルの蛍光画像；である。
【図１８】図１８は、（ａ）［（ＭＶ$^{2+}$）（ビフェニル）⊂ＣＢ［８］］三元錯体の形成の概要図；（ｂ）ビフェニル含有ＰＮＩＰＡｍベースのコポリマー２０の化学構造、並びにコポリマー１４、２０、及びＣＢ［８］からのポリマーマイクロカプセルの形成の概要図；（ｃ）微小液滴前駆体の脱水プロセスの明視野顕微鏡画像；並びに（ｄ）微小液滴からポリマーマイクロカプセルへの転換の形態の拡大画像；である。マイクロカプセルは、２０、１４、及びＣＢ［８］の水性混合物（［ビフェニル］＝［ＭＶ$^{2+}$］＝ＣＢ［８］＝３×１０$^{-5}$Ｍ）を含む微小液滴から製造した。
【図１９】図１９は、（ａ）二量体化実験において用いた化合物であるＣＢ［８］、小分子カチオン性アントラセン種１ａ、及びその巨大分子類縁体１ｂ（末端基官能化ポリ（エチレングリコール）ポリマー、ＰＥＧ）、及び１ｃ（側鎖官能化ヒドロキシエチルセルロース、ＨＥＣ）の化学構造；（ｂ）水中において２つのアントラセン種をface-to-faceπ－πスタックで一緒に「拘束」して１：２ホモ三元錯体を形成するＣＢ［８］の反応式；

並びに（ｃ）数分以内にほぼ定量的な［４＋４］光二量体化を導く３５０ｎｍの光源を用いる１：２三元錯体の光照射の反応式；である。
【図２０】図２０（ａ）は、３５０ｎｍの光源を用いる光照射を行ったＨ$_2$Ｏ中０．５当量のＣＢ［８］の存在下での１ａ（１０μＭ）のＵＶ／可視スペクトルである。スペクトルは１５秒間隔でとった。差し込み図は、ＣＢ［８］ホストの不存在下及びＣＢ［７］の存在下における対照実験と比較した動的データを示す。実線は、動的データの最良単一指数フィッティングを示す。図２０（ｂ）は、１５分間の光照射の前（下）及び後（上）におけるＣＢ［８］・１ａ$_2$（Ｄ$_2$Ｏ中５００μＭ）の^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルである。差し込み図は芳香族ピーク領域を示す。
【図２１】図２１（ａ）は、Ｈ$_2$Ｏ中１．０重量％における１ｃの一連の写真である。左から右へ、光照射前の１ｃ；３５０ｎｍにおいて１５分間光照射した後；ＣＢ［８］の存在下（アントラセン種あたり０．５当量）における１ｃ；３５０ｎｍにおいて１５分間光照射した後；である。図２１（ｂ）は、ＣＢ［８］を１ｃに加えることによって非共有ネットワークを形成（ゲル化）し、次にアントラセン二量体化によって光架橋することの概要図である。
【図２２】図２２は、荷電ビルディングブロック（＋及び－）、並びに荷電（＋及び－）及び非荷電（０）の界面活性剤を用いて形成することができる考えられるカプセル構造を示す概略図である。ビルディングブロックを入れ子型液滴の溶媒界面に選択的に引き寄せることによって本発明の入れ子型カプセルを製造することができる。
【図２３】図２３は、油連続相中において陰荷電界面活性剤の存在下で液滴を生成させた後の油－水界面への陽荷電ポリマー（ローダミン標識）の迅速な拡散を示す、液滴形成の一連の３つのレーザー走査共焦点顕微鏡写真である。微小流体チャンネル内で４ｍｍ未満移動した後に、界面への拡散は完了した（右の画像）。
【図２４】図２４は、（ａ）油－水－油、及び（ｂ）クロロホルム－水－油系における入れ子型微小液滴の形成を示す一連の顕微鏡写真である。顕微鏡写真は、その後に、好適なゲスト官能基を有するポリマー分子（ＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ、及びＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌ）によってＣＢ［８］ホストを錯化することによって入れ子型微小液滴から入れ子型カプセルを形成することを示す。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
本発明は、第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有する入れ子型カプセルを提供する。超分子架橋ネットワークは、キューカービチュリルのようなホスト、及び好適なゲスト官能基を含む１以上のビルディングブロックの非共有錯体を含む。
【００３０】
入れ子型カプセルに超分子ホスト－ゲスト化学を適用することにより、一定範囲の刺激によってカプセルシェルを分解して、それによってカプセルの内容物（又は搭載物）を放出する潜在能力を与える動的な系が提供される。放出刺激の例としては、光、ｐＨ、酸化還元化学、温度、及び競合分子が挙げられる。カプセル内カプセルの形態に関しては、かかる貯蔵の多成分性によって、多段階誘発放出、放出前の予備混合、及び放出を行う前に幾つかの条件を全て満足しなければならない二重パラメーター放出など（しかしながら、これらに限定されない）のより複雑な放出機構の有利性が与えられる。かかる放出機構の例を図１に示す。図１では、刺激Ａ及びＢへの逐次曝露によって、第１及び第２のカプセル内に保持されている２つの搭載物の段階的誘発放出、或いは放出前におけるカプセル内の２つの搭載物の混合のいずれかを引き起こすことができる。この第２の経路によって、異なる搭載物を局所的なカプセル環境に閉じ込めながらそれらの間の相互作用を研究する機会も与えられる。
【００３１】
本発明者らの幾人かは、ＷＯ－２００９／０７１８９９において、ポリマー分子がキューカービチュリルホスト－ゲスト化学によって他の成分に結合されているポリマー系の製

造を記載した。この公報は、超分子架橋ネットワークであるシェルを有するカプセルの形成は記載も示唆もしていない。本明細書に記載するような入れ子型カプセルを形成することができたか、又は形成されたという示唆はない。

【００３２】

ＵＳ－２００８／０１９９５１９においては、外側カプセルが内側カプセルを封入している多層マイクロカプセルが記載されている。内側カプセルは、架橋ポリマー（例えばアルギネート）とセルの混合物である。ポリマーは超分子ネットワークではなく、カプセル材料を一緒に保持するゲスト－ホスト結合の言及はない。更に、内側カプセルが内部空間を有するカプセルであることは明らかではない。内側カプセルは、架橋ポリマーのより大きい外側カプセル内に保持される。外側カプセルは、材料（更なるポリマー及び内側マイクロカプセル）で完全に満たされているように見える。それぞれのカプセルは超分子架橋ネットワークであるシェルを有することができたか、又は有していたという示唆はない。

【００３３】

Hoogら（Soft Matter 2012, 8, 4552）は、複数の水性区画を有する自己組織化構造を記載する総説である。著者は、液体多区画を形成するために（多くの系の中でも）複数のエマルジョン系を用いることを議論している。これが超分子架橋ネットワークであるシェルを有する入れ子型カプセルを製造するために有用であるという示唆はない。

【００３４】

入れ子型カプセル：

本発明は、入れ子型カプセルの系を提供する。而して、基本配置においては、第１のカプセルは第２のカプセルによって保持される。カプセルのそれぞれは、超分子ネットワークであるシェルを有する。本発明の入れ子型カプセルは、封入物（又は搭載物）を保持及び貯蔵し、これらの封入物を好ましい時点で放出するために選択された位置に送達するために好適である。

【００３５】

カプセルシェル材料は安定であり、カプセルのそれぞれの内部に封入されている材料を移送及び貯蔵することを可能にする。更に、カプセルの入れ子型配置によって、封入されている材料を別々に保持し、したがって相互作用することを阻止することが可能である。カプセルシェルは、必要に応じて崩壊させて封入されている材料を放出することができる。

【００３６】

入れ子型カプセル系は、第２のカプセル内において区画化を与えることに関して魅力的である。第１のカプセル内に保持されている封入物（搭載物）が第１のカプセルから排出されて第２のカプセルの残りの内部空間に入るのを阻止することができる。同様に、第２のカプセル内の内部空間内（しかしながら第１のカプセル内ではない）に保持されている封入物が第１のカプセルの空間中に入るのを阻止することができる。

【００３７】

このように、入れ子型カプセルは、それぞれの区域が、シェルによって他の隣接する区域中に移動することが阻止される封入物を有する複数の区域を有するものとみなすことができる。

【００３８】

第１のカプセルは、第２のカプセルに共有結合していない。第２のカプセルは第１のカプセルの表面上の層としては与えられていないことが認識される。而して、第１及び第２のカプセルは、一緒に多層材料を形成していない。

【００３９】

第１及び第２のカプセルは寸法のみが異なっていてよい。而して、第２のカプセルは第１のカプセルを保持することができなければならない。カプセルは、シェル材料の組成において異なっていてよい。カプセルシェルは細孔を有し、第１及び第２のカプセルの細孔径は同一又は異なっていてよい。

【００４０】

本明細書に記載する実施例及び引用した従来技術を考慮すると、基本配置のバリエーションが可能であることは明らかである。而して、本発明の更なる態様においては、複数の第１のカプセルが第２のより大きいカプセル内に保持されている。第１のカプセルのそれぞれは同一であってよく、或いはこれらは異なっていてよい。

【００４１】

「異なる」という用語は、第１のカプセルの間の任意の差異を示すように用いられる。而して、第１のカプセルはシェル材料と寸法、組成の点で異なっていてよく、及び／又は第１のカプセルは保持されている封入物（搭載物）に関して異なっていてよい。

【００４２】

本発明の更なる態様においては、第２のカプセルそれ自体は第３のより大きいカプセル内に保持される。第２のカプセルと第３のカプセルの間の関係は、第１のカプセルと第２のカプセルの間の関係と同じである。更に、第４、第５、第１０、第１２、又はより多いカプセルのような外側カプセルを与えることができ、それぞれのカプセルは一連のより低次のカプセルを保持している。

【００４３】

入れ子型カプセルの形成は、流体化学における最近の進歩によって可能になる。（例えば）流体技術による二重及び三重エマルジョンの形成によって、本明細書において記載する入れ子型カプセルの製造を可能にする基礎が形成される。

【００４４】

一態様においては、本発明は、第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルを提供する。第１及び第２のカプセルのシェルは同一又は異なっていてよい。第１及び第２のカプセルのシェルは異なっていることが好ましい。これは、これによってシェルを直交様式で操作することが可能であるからである。

【００４５】

一態様においては、本発明は、２つ、３つ、４つ、又は５つ、或いはそれ以上のような複数の第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルを提供する。ここでは、第１のカプセルのそれぞれのシェルは同一又は異なっていてよい。第１のカプセルのそれぞれのシェルを同一にして、第１のカプセルを全て同じように操作することを可能にすることができる。複数の第１のカプセルからの個々の第１のカプセルのシェルを相違させて、第１のシェルを直交様式で操作することを可能にすることができる。

【００４６】

封入物に関連して下記に記載するように、複数の第１のカプセルからの個々の第１のカプセルは、同じか又は異なる封入物を保持することができる。第１の封入物が異なっていてよい一方で、第１のカプセルのそれぞれのシェル材料は同一であってよい。これによって、例えば全ての異なる封入物を、同時に第１のカプセルから放出させることができる。第１の封入物が異なる場合もあり得、第１のカプセルのそれぞれのシェル材料は異なっていてよい。これにより、例えば異なる封入物の全部を、第１のカプセルから逐次的に放出させることができる。

【００４７】

一態様においては、本発明は、第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されており、第２のカプセルが第３のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルを提供する。第２及び第１のカプセルは、上記に記載したようなカプセルであってよい。

【００４８】

上記から明らかなように、それぞれのカプセルは、適当なゲスト分子、即ちホストと非共有錯体を形成することができる分子に共有結合しているビルディングブロックとのホストの錯化から形成される超分子ネットワークである材料のシェルを含む。

【００４９】

それぞれのシェルは、中空空間と呼ぶことができる内部空間を画定する。第２のカプセルの中空空間は、１つ以上の第１のカプセル、及び場合によっては更に１つ以上の封入物も保持するのに好適である。第１のカプセルの中空空間は、１つ以上の封入物を保持する

のに好適である。而して、本発明においては、カプセルとは内部空間を有しない粒子を指さない。カプセルの内部空間はドメインと呼ぶことができる。

【００５０】

而して、一態様においては、本発明のカプセルは、シェル内に成分を封入しているカプセルまで拡張される。シェルは、その中に封入されている材料の放出を制限又は抑止するバリヤを形成することができる。

【００５１】

シェルは細孔を有する。通常は、これらの細孔は、封入物が放出されるのを阻止するのに十分に小さい。シェルを構成するネットワークは、崩壊条件に応答して崩壊（少なくとも部分的に分解）して、それによって封入物をシェル内から放出させることができる。ホスト－ゲスト錯体の崩壊によって、任意の細孔を拡大させることができる。したがって、かかる脱錯化によって細孔が生成し、それを通して封入されている成分をシェル内から放出させることができる。本発明の幾つかの態様においては、その後に、シェル成分を再び組織化することによって、シェル材料を再形成することができる。

【００５２】

細孔は、溶媒及び競合分子のような小さい成分がカプセルの中又はそれから外へ通過することを可能にする特定の寸法のものであってよい。

一態様においては、カプセルは、水のような溶媒をシェル内に保持している。溶媒は、クロロホルムのような有機溶媒、或いはフッ素化オイルのようなオイルであってよい。溶媒は、超分子シェルの製造において用いるための１種類以上の試薬、即ち未反応の試薬を含む溶液又は懸濁液であってよい。シェル内には、シェルを生成させるのに用いた試薬の錯化から形成されるネットワークも存在する可能性がある。溶媒は、通常は、カプセルを形成するのに用いる流体流中の主キャリアである流体である。

【００５３】

溶媒は、本ケースの意味の範囲内においては封入物ではない。

カプセルが成分を封入していると言及している場合には、この封入されている成分はシェルによって画定される内部空間内に存在することができると理解される。一態様においては、封入物はまた、少なくとも部分的にシェルの細孔内にも存在する。

【００５４】

シェル内及び／又はシェルの細孔内における成分の存在は、シェル材料と封入物を識別することができる好適な分析技術を用いて求めることができる。例えば、シェル材料及び成分のそれぞれに、検出可能な標識、或いは他のものの標識又は官能基に対して（直交様式で）独立して検出することができる好適な官能基を与えることができる。一態様においては、シェル及び成分のそれぞれに直交型蛍光標識を与える。例えば、１つにローダミン標識を与え、他のものにフルオレセイン標識を与える。レーザー走査共焦点顕微鏡法を用いてそれぞれの標識の蛍光を独立して検出し、それによってシェル及び封入物のそれぞれの位置を求めることができる。成分の信号がシェルからの信号と同じ箇所に位置している場合には、その成分はシェルの細孔内に存在していると理解される。

【００５５】

本明細書において説明するように、カプセルシェルは標識することができる。一態様においては、第１及び第２のカプセルシェルは異なって標識することができる。

シェルの一般的形状、及びしたがってカプセルの形状は特に制限されない。しかしながら、実際には、カプセルの形状はその製造方法によって決定することができる。本明細書に記載する製造方法においては、カプセルシェルは流体液滴形成技術を用いて製造することができる。通常は、シェル材料は連続相中における別々（又は不連続）の相の境界において形成される。例えば、１つの相は水相であってよく、他のものは水非混和性の相であってよい。別々の領域は、実質的に球状の形状を有する液滴であってよい。したがって形成されるシェルもまた実質的に球状である。

【００５６】

幾つかの態様においては、第２のカプセルのシェルのような外側シェルが実質的に球状

の形状を有する場合に、入れ子型カプセルを得ることができる。このカプセルは乾燥工程にかけることができ、これによってカプセル内及びその周りの溶媒（例えば水）の量が減少する。この工程の結果として、カプセルは寸法が収縮する。当初は、シェルは実質的に球状の形状を維持する。更に乾燥した後は、カプセル球状体自体を部分的か又は完全に崩壊させることができる。カプセルの構造的完全性は維持され、シェルは単純に変形して内部容積が変化する。而して、本発明のカプセルには、第２のカプセル及び／又は第１のカプセルのシェルが少なくとも部分的に崩壊している球状体であるカプセルが含まれる。

【００５７】

別々の領域（例えば液滴）の境界においてカプセルシェルが形成されるとすると、液滴の寸法とはカプセルの寸法を指すと解釈することもできる。カプセルシェルは、乾燥工程の前に形成することができる。

【００５８】

本発明者らは、例えば脱溶媒和によって収縮した入れ子型カプセルは、その後に、例えばカプセルを再び溶媒和することによってそれらの元の実質的に球状の形状に戻すことができる。

【００５９】

入れ子型カプセルの形状は、明視野顕微鏡法、走査電子顕微鏡法、又は透過型電子顕微鏡法のような顕微鏡法を用いて形成されたカプセルを単純に観察することによって求めることができる。シェル材料が標識を含む場合には、シェルを通して標識を検出することによってカプセルの形状が明らかになる。例えば、標識が蛍光標識である場合には、レーザー走査共焦点顕微鏡法を用いてシェル材料の位置及びその形状を求めることができる。

【００６０】

入れ子型カプセルの寸法は特に制限されない。一態様においては、入れ子型カプセルは入れ子型マイクロカプセル及び／又は入れ子型ナノカプセルである。

一態様においては、第２のカプセルのような入れ子型カプセルの外側カプセルは、直径が少なくとも０．１、０．２、０．５、０．７、１、５、１０、２０、３０、４０、５０、１００、又は２００μｍの平均寸法を有する。

【００６１】

一態様においては、第２のカプセルのような入れ子型カプセルの外側カプセルは、直径が最大で４００、２００、１００、７５、又は５０μｍの平均寸法を有する。

一態様においては、入れ子型カプセルの寸法は、最小及び最大直径が上記の幾つかの態様から選択される範囲内である。例えば、入れ子型カプセルの寸法は直径が１０～１００μｍの範囲である。

【００６２】

平均寸法とは、カプセルの試料に関して測定される直径の数値平均を指す。通常は、試料中の少なくとも５つのカプセルを測定する。断面測定値は、シェルの最も外側の端からとる。

【００６３】

一態様においては、外側カプセルは第２のカプセルである。一態様においては、第２のカプセルの直径は、第２のカプセルの直径の少なくとも１．５、２、５、１０倍、又はそれ以上である。同様の関係が、より下位世代のカプセルに対する第３、第４、第５、第１０、又は第１２のカプセルに適用される。

【００６４】

入れ子型カプセル内のカプセルの断面は、形成される入れ子型カプセルの単純顕微鏡分析を用いて求めることができる。例えば、形成される入れ子型カプセルを顕微鏡のスライド上に配置してカプセルを分析することができる。或いは、カプセルの寸法は、製造プロセス中において、例えば入れ子型カプセルが流体装置のチャンネル内（例えばライン内）で形成される際に測定することができる。

【００６５】

断面の測定はまた、シェル材料内に存在する検出可能な標識又は官能基の検出に関連す

る技術を用いて行うこともできる。封入されている成分の検出及び位置決定に関連して上記で言及したように、シェル材料には、レーザー走査共焦点顕微鏡法によって検出することができる蛍光標識を含ませることができる。カプセルシェル内及びその周囲に複数の標識を存在させることによって、断面形状を求めて最も大きい断面を測定することが可能になる。

【００６６】

本明細書に記載する製造方法において、入れ子型カプセルは流体液滴生成技術を用いて製造する。それぞれのカプセルシェルは、液滴相と連続相の境界において、流体液滴生成装置のチャンネル内において形成される液滴界面において形成される。したがって、カプセルの寸法は、それがその中で形成される液滴のものと実質的に同等である。

【００６７】

本発明者らは、入れ子型カプセルにおけるカプセルのそれぞれは低い寸法分布を有して製造することができることを立証した。これは、それぞれが予測できる物理的及び化学的特性を有する多数のカプセルを製造することができるので特に有利である。

【００６８】

一態様においては、それぞれのカプセルの直径は、最大で０．５％、最大で１％、最大で１．５％、最大で２％、最大で４％、最大で５％、最大で７％、又は最大で１０％の相対標準偏差（ＲＳＤ）を有する。

【００６９】

相対標準偏差は、標準偏差を数値平均で割って１００をかけることによって算出される。カプセルの寸法とは、いずれのセクションにおいてもカプセルの最も大きい断面を指す。実質的に球状のカプセルの断面は直径である。

【００７０】

シェルは、成分を封入するのに好適な内部キャビティを画定する。内部空間の寸法は、一般にカプセル自体の寸法に対応する。而して、内部空間の寸法、例えば直径は、シェル自体に関して上記に与えた直径値のいずれかから選択することができる。

【００７１】

カプセルの寸法を測定する場合には、直径とは、上述したように２つの向かい合う箇所のシェル材料の最も外側の端から最も外部の端までの距離を指す。内部空間の寸法を測定する場合には、直径とは、２つの向かい合う箇所のシェル材料の最も内側の端から最も内側の端までの距離を指す。本発明者らは、シェルの外側及び内側の端を求めることを可能にする技術を確立した。例えば、シェル材料内に検出可能な標識を存在させることによって、シェルの最も外側及び最も内側の端を求めることが可能になる。これらの端を検出することができれば、シェルの厚さを求めることができる。

【００７２】

通常は、最も外側から最も外側の端までで測定される直径は、最も内側から最も内側の端までで測定される直径と大きくは相違しない。この差は、２つの向かい合う箇所におけるシェルの厚さである。

【００７３】

一態様においては、シェルは、少なくとも０．０２、少なくとも０．０５、少なくとも０．１、少なくとも０．５、少なくとも１．０、少なくとも２．０、又は少なくとも５．０μｍの厚さを有する。

【００７４】

上述したように、カプセルシェルは細孔を有する。細孔は、通常は、非常に小さくて封入物がそれを通って通過することができない寸法のものである。例えば、カプセル内に封入されている成分がシェルの細孔を通って通過するのを阻止することができ、したがってカプセルから放出することができない。かかる材料は、例えばシェルを一緒に保持しているホスト－ゲスト錯体を崩壊させることによってカプセルから放出させることができる。このようなシェルの崩壊によって、材料がそれを通って通過することができるより大きな細孔が生成する。

【００７５】
細孔の寸法は、従前に脱溶媒和したカプセルを溶媒和することによって増加させることができる。カプセルが収縮するにつれて、シェル材料が折り重なるのでカプセルの多孔度が減少して、それによって細孔の一部が少なくとも部分的に閉塞される可能性がある。
【００７６】
細孔の寸法は、それぞれが異なる直径のような異なる断面を有する一定範囲の封入されている成分を用いて実験によって測定することができる。断面は、成分の考えられる構造の理解に基づいて知ることができるか又は予測することができる。細孔の寸法は、カプセルから成分が放出されること、及び放出されないことに基づいて求めることができる。
【００７７】
成分の断面、通常は直径は、それぞれの封入されている成分に関する算出旋回半径に基づいて予測することができる。かかる計算は小さい球形粒子の寸法を求めるために最も好適であり、ポリペプチド、ポリヌクレオチド、及び多糖のようなポリマー系に関して用いることができる。旋回半径を計算する方法は、Andrieuxら，Analytical Chemistry 2002，74，5217（参照として本明細書中に包含する）に記載されている。
【００７８】
封入されている成分を含む入れ子型カプセルは、本明細書に記載する方法を用いて製造することができる。カプセル（封入物を含む）を形成したら、カプセル及びその水性の周囲を、シェルの内部から外部相（より大きなカプセル、例えば第２のカプセルの内部相、或いは入れ子型カプセルの外部環境であってよい）への材料の損失に関して分析することができる。封入されている化合物には、検出を補助するための分析標識を与えることができる。好適な標識としては、標準的な蛍光顕微鏡法を用いて検出することができる蛍光標識が挙げられる。
【００７９】
一態様においては、形成されるカプセルの細孔寸法を求めるための試験化合物として、異なる分子量のデキストラン化合物を用いることができる。デキストランは、好ましくは蛍光標識によって標識することができる。
【００８０】
異なる分子量のデキストラン化合物は、例えばSigma Aldrichなどの商業的供給源から容易に入手できる。１，０００～５００，０００の平均分子量を有するデキストランが入手可能である。７０ｋＤａの分子量を有するデキストランは約８ｎｍの旋回半径を有し、一方、１５０ｋＤａの分子量を有するデキストランは約１１ｎｍの旋回半径を有する（Granath Journal of Colloid Science 1958，13，308を参照）。フルオレセインイソチオシアネートのような蛍光標識を有するデキストラン化合物も、ここでもSigma Aldrichなどの商業的供給源から入手することができる。
【００８１】
一態様においては、細孔の寸法は、最大で２０、最大で１５、最大で１０、最大で５、最大で１、又は最大で０．５μｍである。
一態様においては、細孔の寸法は、最大で５００、最大で２００、最大で１００、最大で５０、又は最大で２０ｎｍである。
【００８２】
一態様においては、細孔の寸法は、少なくとも０．５、少なくとも１、又は少なくとも５ｎｍである。
一態様においては、細孔の寸法は、最小及び最大細孔寸法が上記の幾つかの態様から選択される範囲内である。例えば、細孔の寸法は１～２０ｎｍの範囲である。
【００８３】
デキストランに代わるものとして、タンパク質標準物質を代わりに用いることができる。上記に記載の標識化合物に代わるものとして、質量分光法又はタンパク質ゲル電気泳動（タンパク質標準物質に関して）を用いてカプセルから放出される化合物を検出することも可能である。

【００８４】
表面積、多孔度、及び細孔寸法はまた、ＢＥＴガス吸収法を用いて実験によって求めることもできる。
予測されるように、シェルの細孔寸法は、それからカプセルを製造することができる錯化可能な組成物中に存在するキューカービチュリルの量によって影響を受ける。錯化可能な組成物中に存在するキューカービチュリルの量を増加させると、ネットワークとの架橋の量が増加し、それによって形成されるシェル材料中の細孔の寸法が減少すると考えられる。
【００８５】
予測されるように、シェルの細孔寸法は、それからカプセルを製造することができる錯化可能な組成物中に存在するキューカービチュリルのようなホストの量によって影響を受ける。錯化可能な組成物中に存在するホストの量を増加させると、ネットワークとの架橋の量が増加し、それによって形成されるシェル材料中の細孔の寸法が減少すると考えられる。
【００８６】
上記で議論したように、シェル材料には検出可能な標識又は検出可能な官能基を含ませることができる。上述したように、第１及び第２のカプセルのシェルを標識することができ、これらは異なって標識することができる。
【００８７】
検出可能な官能基は、カプセルの他の成分中に存在する特徴に加えて検出することができる特徴を有するカプセルシェル成分の官能基、或いは更には同じ成分の他の官能基である。検出可能な官能基とは、例えばＩＲ、ＵＶ－可視、ＮＭＲ、又はラマン分析において特有の信号を生じさせる特定の化学基を指すことができる。官能基は放射性元素であってよい。
【００８８】
選択される標識を導入することによって、測定される特性に関して最も適当な技術を用いることが可能になるので、通常はシェル材料又は封入物の一部に検出可能な標識を与える。ここでは、蛍光性の検出可能な標識を有するビルディングブロックを記載する。ここではまた、表面増強共鳴効果を与えることができるビルディングブロックも記載する。
【００８９】
シェルは、その内表面及び／又は外表面上に更なる官能基を有していてよい。ここでは、中でも、溶解性を向上させ、検出を助ける官能基、その後にシェルを合成するための反応性官能基、及び触媒を有するビルディングブロックを記載する。かかる官能基は、入れ子型カプセルの第１及び／又は第２のカプセル上に与えることができる。
【００９０】
一態様においては、第２のカプセルのような入れ子型カプセルの外側シェルに、入れ子型カプセルを表面に接続するための官能基をその外表面上に与える。
カプセルシェルは安定であり、シェル構造を損失することなく貯蔵することができる。したがって、シェルの完全性によって、カプセルを封入物のための貯蔵容器として用いることが可能になる。本発明のカプセルは熱的に安定であり、シェルは少なくとも５０℃、及び幾つかの錯体に関してはより高い温度までその完全性を維持することが分かっている。本発明のカプセルは、減少した圧力（即ち大気圧より低い圧力）においても安定である。カプセルシェルは、少なくとも２０Ｐａまでその完全性を維持することが分かっている。
【００９１】
本発明のカプセルは長い貯蔵寿命を有する。本発明者らは、構造的完全性が少なくとも１０月間維持されることを確認した。
シェルの構造的完全性は、部分的にはキューカービチュリルゲスト－ホスト錯体の強度に起因し、これを下記においてより詳細に説明する。
【００９２】

本発明の入れ子型カプセルの記載は、第１のカプセルを保持している第２のカプセルについて言及する。上記で説明したように、更なる態様においては、入れ子型カプセルに１以上の第２のカプセルを保持している第３のカプセルを与えることができ、及び同様に、それぞれのカプセルが１以上の下位世代のカプセルを保持している第４及び第５のカプセルを与えることができる。第２のカプセルと第１のカプセルの間の関係に関する言及は、必要に応じて、第３のカプセルと第２のカプセルの間の関係、及び第４のカプセルと第３のカプセルの間の関係などに適用することができる。

【００９３】

本発明の入れ子型カプセルは、カプセル内に複数の一連のカプセルを有することができることが認識される。本発明の記載は、第１のカプセルが第２のカプセル内に与えられている基本的な入れ子型カプセルについて言及する。本発明の入れ子型カプセルは、カプセル内に例えば３、４、５、１０、又は２０、或いはそれ以上の世代のカプセルを有する入れ子型カプセルに拡張される。

【００９４】

第１及び第２のカプセルは幾つかの点で異なっていてよいことが上記において示されている。第１及び第２のカプセルのシェル内に存在するビルディングブロックは異なっていてよい。第１及び第２のシェルがそれぞれポリマー分子ビルディングブロックを含む場合には、ポリマーは異なっていてよい。

【００９５】

一態様においては、第１及び第２のカプセルの一方のシェルは陽荷電している基を含み、第１及び第２のカプセルの一方の他のシェルは陰荷電している基を含む。而して、シェルは、必要に応じて陽又は陰の電荷を有するとみなすことができる。シェルの電荷は、シェル及び／又はゲスト分子（ホストではない）を構成するビルディングブロック上に存在する基によって与えることができる。一態様においては、シェルの電荷はポリマー分子ビルディングブロックによって与えられる。而して、ポリマー分子に陽荷電基又は陰荷電基を含ませることができる。この場合の実施例は、カプセルシェルの形成において陽及び陰荷電基を有するポリマー分子を用いることを示す。例えば、ポリマーのＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶは、メチルビオロゲン及びローダミン基の上に陽電荷を有する。ポリマーのＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏキャリアは、フルオレセイン基の上に陰電荷を有する。

【００９６】

錯体：

それぞれのカプセルシェルは、超分子拘束構造によって一緒に保持されているネットワークを含む。この超分子拘束構造を形成する錯体は、１つのゲスト（二元錯体）又は２つのゲスト（三元錯体）を受容するキューカービチュリルのようなホストをベースとする。ホストは、それぞれのゲストへの非共有結合を形成する。本発明者らは、温和な条件下においてホスト－ゲスト錯体が容易に形成され、ビルディングブロックの間に強固な非共有結合を与えることを立証した。非共有錯体の形成は、ビルディングブロック内の多くの官能基に対して耐性である。本発明者らの一人は、キューカービチュリル拘束構造を用いてポリマーネットワークを形成することができることを示した。しかしながら、現在までのところ、キューカービチュリルのようなホストを用いて入れ子型カプセルのような正確なポリマー構造を形成することは記載されていない。

【００９７】

一態様においては、カプセルのシェルは、それぞれの錯体が第１のゲスト分子及び第２のゲスト分子を受容するホストを含む複数の錯体を有するネットワークである。第１及び第２のゲスト分子は、第１のビルディングブロック、或いは第１ビルディングブロック及び第２のビルディングブロックに共有結合している。

【００９８】

錯体がキューカービチュリルキャビティ内に２つのゲストを含んでいる場合には、この錯体に関する結合定数K_aは、少なくとも$10^3 M^{-2}$、少なくとも$10^4 M^{-2}$、少なくとも$10^5 M^{-2}$、少なくとも$10^6 M^{-2}$、少なくとも$10^7 M^{-2}$、少なくとも１

$10^{8}M^{-2}$、少なくとも$10^{9}M^{-2}$、少なくとも$10^{10}M^{-2}$、少なくとも$10^{11}M^{-2}$、又は少なくとも$10^{12}M^{-2}$である。

【００９９】

ホストが２つのゲスト分子を非共有的に保持している場合には、ゲスト分子は同一であってよく、或いはそれらは異なっていてよい。２つのゲスト分子を受容することができるホストはまた、単一のゲストと安定な二元錯体を形成することもできる。三元ゲスト－ホスト錯体の形成は、中間体の二元錯体を介して進行すると考えられる。シェル内において、ゲスト分子とホストの間に形成される二元錯体が存在する可能性がある。二元錯体は、他のゲスト分子に対する非共有結合を未だ形成していない、部分的に形成された三元錯体とみなすことができる。

【０１００】

一態様においては、シェルは、それぞれの錯体が１つのゲスト分子を受容するホストを含み、それぞれのホストが少なくとも１つの他のホストに共有結合している複数の錯体を有するネットワークである。ゲスト分子は、第１のビルディングブロック、或いは第１のビルディングブロック及び第２のビルディングブロックに共有結合している。

【０１０１】

錯体がキューカービチュリルキャビティ内に１つのゲストを含んでいる場合には、この錯体に関する結合定数K_aは、少なくとも$10^{3}M^{-1}$、少なくとも$10^{4}M^{-1}$、少なくとも$10^{5}M^{-1}$、少なくとも$10^{6}M^{-1}$、少なくとも$10^{7}M^{-1}$、少なくとも$10^{8}M^{-1}$、少なくとも$10^{9}M^{-1}$、少なくとも$10^{10}M^{-1}$、少なくとも$10^{11}M^{-1}$、又は少なくとも$10^{12}M^{-1}$である。

【０１０２】

一態様においては、ゲストは、10^{4}～$10^{7}M^{-1}$の範囲の結合定数を有する錯体を形成することができる化合物である。

錯体の形成は可逆的である。錯体を脱錯化して１つ又は複数のゲストを分離することは、例えば競合ゲスト化合物などの外部刺激に応答して起こすことができる。かかる脱錯化は、それを通して封入されている材料を通過させることができるカプセル内に更なる細孔又はより大きい細孔を与えるために誘発させることができる。

【０１０３】

カプセルシェルに関して上記したように、ホストと１つ又は２つのゲストとの錯体は、ビルディングブロックを結合及び／又は連結して材料の超分子ネットワークを形成する非共有結合である。錯体は、シェルに関して説明したように、周囲温度において長時間概して安定であり、減圧下において分離しない。

【０１０４】

シェルには、上記に記載の二元及び三元錯体の混合物を含ませることができる。第１及び第２のカプセルは異なる錯体を使用することができ、或いはこれらは同じ錯体を使用することができる。

【０１０５】

ネットワーク：

超分子錯体の形成は、ビルディングブロックを結合及び／又は連結して、それによって材料のネットワークを形成するように働く。これがカプセルシェルである。

【０１０６】

シェルにおいて２つのタイプのネットワークを用いることができる。第１のタイプは、それぞれの錯体がホストを第１のゲスト分子及び第２のゲスト分子と共に含む複数の三元錯体を形成することに基づく。第２のタイプは、それぞれの錯体がホストを第１のゲスト分子と共に含む複数の二元錯体を形成することに基づく。この第２のタイプにおいては、それぞれのホストは少なくとも１つの他のホストに共有結合している。これらのタイプのネットワークをシェルと組み合わせることができる。

【０１０７】

ビルディングブロックに複数のゲスト分子が与えられている場合には、全てのゲスト分

子がホストとの錯体に関与する必要はない。ネットワークが三元構造の間の結合に基づく場合には、ビルディングブロックのゲスト分子はホストとの二元錯体中であってよい。二元錯体は、三元形態を生成させる更なるゲスト分子と未だ組み合わさっていない部分的に形成された三元錯体とみなすことができる。

【０１０８】

本記載の全体にわたって、ビルディングブロック、第１のビルディングブロック、及び第２のビルディングブロックについて言及する。これらに関する言及は、ビルディングブロックである個々の分子、粒子、ポリマー等の群を指すことが理解される。個々のビルディングブロック分子、粒子等について言及することを意図する場合には、単一という用語は、ビルディングブロック、例えば単一の第１のビルディングブロックに関して用いる。下記に記載するネットワークは、記載する組成物から得ることができる基本的なネットワークである。本発明は、更なるビルディングブロックを含む組成物から得ることができるより複雑なネットワークに拡張されることが理解される。

【０１０９】

三元錯体のネットワーク：

このネットワークは、第１のゲスト分子及び第２のゲスト分子をホストと一緒に組織化することによって得ることができる。ゲスト分子は、下記に記載するように１つ又は２つ（又はそれ以上）のビルディングブロック上に与えることができる。

【０１１０】

一態様においては、ネットワークは、ホスト、複数の第１のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロック、及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックを含み、第１のゲスト分子及び第２のゲスト分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である組成物の錯化から得ることができるか、又は得られる。

【０１１１】

三元錯体は、第１及び第２のビルディングブロックを非共有結合するように働く。単一の第１のビルディングブロックが、複数の第２のビルディングブロックへの複数の非共有結合を形成することができる。同様に、単一の第２のビルディングブロックが、複数の第１のビルディングブロックへの複数の非共有結合を形成することができる。このようにして材料のネットワークが確立される。

【０１１２】

幾つかの態様においては、第１及び第２のゲスト分子は同一であってよいことが留意される。したがって、第１及び第２のビルディングブロックは、それらの組成において異なっていてよい。幾つかの態様においては、第１及び第２のビルディングブロックは同一であってよい。この場合には、第１及び第２のゲスト分子は異なる。

【０１１３】

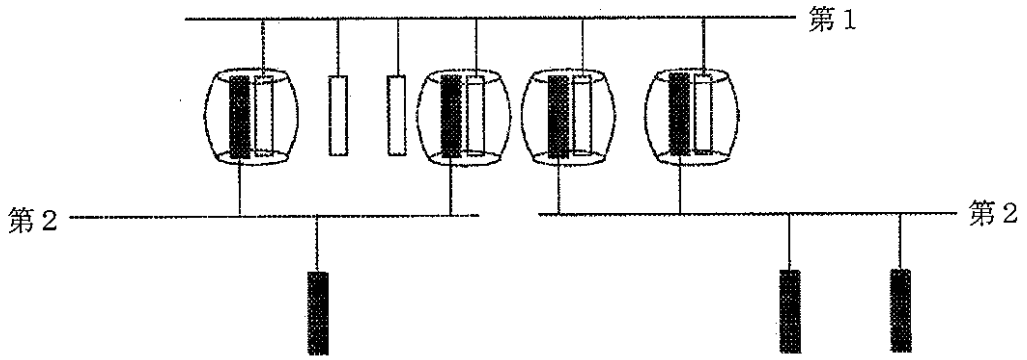
ホスト、単一の第１のビルディングブロック、及び２つの単一の第２のビルディングブロックの間に形成される基本的ネットワークの基本的な構造を下記に示す。この明細書に含まれる図においては、ゲスト分子は、ビルディングブロック（水平線）に共有結合（垂直線）している長方形として示される。垂直線は、直接共有結合、或いはビルディングブロックへの接続部を示すことができる。ビルディングブロックは、本明細書に記載するようにポリマー分子、粒子などであってよい。

【０１１４】

下記の図において、第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子（陰影なし長方形）の一部はホスト（樽形）及び第２のビルディングブロックの第２のゲスト分子（陰影付き長方形）と錯化している。

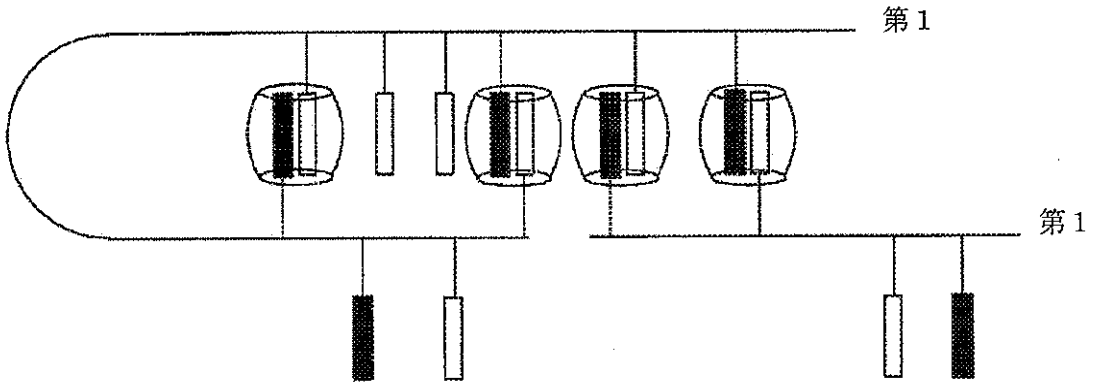
【０１１５】

【化１】



【０１１６】
存在するゲスト分子の全部が最終的なネットワーク中において錯体に関与していないことが明らかである。第１及び第２のビルディングブロックのそれぞれは、それぞれ他の第２及び第１のビルディングブロックと錯体を形成することができる。ゲスト分子は、理解を容易にするために陰影を付けている。しかしながら、本明細書において説明するように、第１及び第２のビルディングブロックのゲスト分子は同一であってよい。
【０１１７】
別の態様においては、ネットワークは、ホスト、及び複数の第１のゲスト分子及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロックを含み、第１及び第２のゲスト分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である組成物の錯化から得ることができるか、又は得られる。
【０１１８】
三元錯体は、第１のビルディングブロックを非共有的に結合及び／又は連結するように働く。単一の第１のビルディングブロックが、複数の他の第１のビルディングブロックへの複数の非共有結合を形成することができる。更に、又は或いは、単一の第１のビルディングブロックがそれ自体と複数の非共有連結を形成して、それによって単一の第１のビルディングブロックを架橋させることができる。上記と同様に、第１及び第２のゲスト分子は同一であってよい。
【０１１９】
ホスト、並びにそれぞれが複数の第１及び第２のゲスト分子を有する２つの単一の第１のビルディングブロックの間で形成される基本的なネットワークの基本構造を下記に示す。第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子（陰影なし長方形）の一部は、ホスト（樽形）及び他の第１のビルディングブロックの第２のゲスト分子（陰影付き長方形）と錯化している。示されているネットワークから、第１のビルディングブロックが分子内錯体を形成して、それによって単一の第１のビルディングブロックを架橋させることができることが分かる。
【０１２０】

【化２】



【０１２１】
存在するゲスト分子の全部が最終的なネットワーク中において錯体に関与する必要はないことが明らかである。第１のビルディングブロックのそれぞれは、他の第１のビルディングブロック、或いは同じビルディングブロックの他の部分と錯体を形成することができる。本明細書において説明するように、第１及び第２のゲスト分子は同一であってよい。

【０１２２】
場合によっては、本組成物は、１以上の第３のゲスト分子、１以上の第４のゲスト分子、又は両方に共有結合している第２のビルディングブロックを更に含み、ここで第３及び第４の分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であるか、又は第１及び第４のゲスト分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であるか、或いは第２及び第３のゲスト分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。

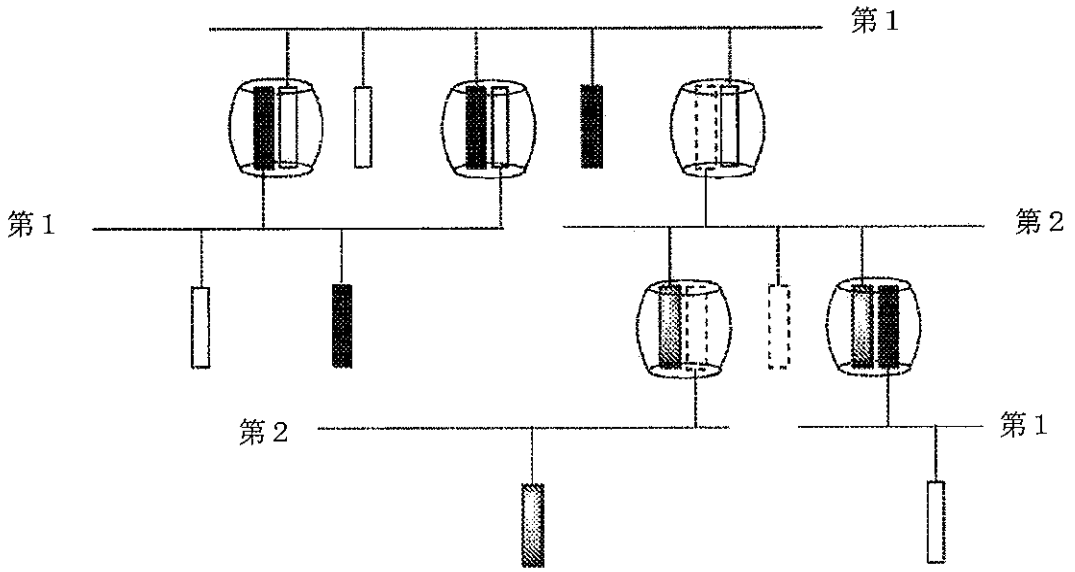
【０１２３】
第２のビルディングブロックに複数の第３及び第４のゲスト分子が与えられている場合には、三元錯体は第２のビルディングブロックを非共有的に結合及び／又は連結するように働く。単一の第２のビルディングブロックが、複数の他の第２のビルディングブロックへの複数の非共有結合を形成することができる。更に、又は或いは、単一の第２のビルディングブロックがそれ自体と１以上の非共有連結を形成して、それによって単一の第２のビルディングブロックを架橋させることができる。

【０１２４】
第３及び第４のゲスト分子は、第１のビルディングブロックの第１及び第２のゲスト分子と錯体を形成するのに好適である可能性がある。一態様においては、第１及び第３のゲスト分子は同一である。一態様においては、第２及び第４のゲスト分子は同一である。ここで、三元錯体は、例えば第１及び第４のゲスト分子の錯体を介して、及び／又は第２及び第３のゲスト分子の錯体を介して、第１及び第２のビルディングブロックを非共有結合するように働く。

【０１２５】
而して、単一の第１のビルディングブロックが、複数の第２のビルディングブロックへの複数の非共有結合を形成することができる。同様に、単一の第２のビルディングブロックが、複数の第１のビルディングブロックへの複数の非共有結合を形成することができる。このようにして材料のネットワークが構築される。ビルディングブロックはまた、上記に記載したように分子間非共有結合を形成することもできる。

【０１２６】
第２のビルディングブロックが１以上の第３のゲスト分子又は１以上の第４のゲスト分子に共有結合している場合には、第１及び第４の分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり、第２及び第３の分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。而して、三元錯体は、第２のビルディングブロックを第１のビルディングブロックに非共有結合するように働く。

【０１２７】
ホスト、それぞれが複数の第１及び第２のゲスト分子を有する３つの単一の第１のビルディングブロック、及びそれぞれが複数の第３及び第４のゲスト分子を有する２つの第２のビルディングブロックの間に形成される基本的なネットワークの基本構造を下記に示す。第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子（陰影なしの長方形）の一部は、ホスト（樽形）、及び他の第１のビルディングブロックの第２のゲスト分子（陰影付きの長方形）と錯化している。第２のビルディングブロックの第３のゲスト分子（部分的に陰影付きの長方形）の一部は、ホスト（樽形）、及び他の第２のビルディングブロックの第４のゲスト分子（破線の長方形）と錯化している。第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子は、ホスト、及び第２のビルディングブロックの第４のゲスト分子（破線の長方形）と錯化している。第１のビルディングブロックの第２のゲスト分子は、ホスト、及び第２のビルディングブロックの第３のゲスト分子と錯化している。
【０１２８】
【化３】

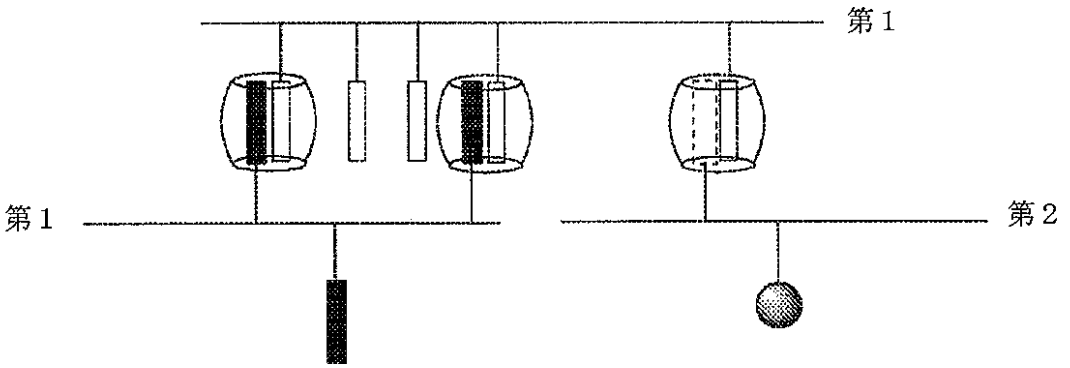


【０１２９】
第１及び第３のゲスト分子は同一であってよい。第２及び第４のゲスト分子は同一であってよい。
第２のビルディングブロックは、１つのゲスト分子（第３又は第４のゲスト分子であってよい）に共有結合していてよい。この態様においては、第２のビルディングブロックは、他のビルディングブロックへの複数の結合を形成することはできない。したがって、このビルディングブロックはネットワーク内の架橋の形成に寄与しない。しかしながら、第２のビルディングブロックは、第２のビルディングブロックが有する特定の物理的又は化学的特性をネットワーク中に導入するために与えることができる。例えば、第２のビルディングブロックに、検出可能な標識、又は可溶化基のような官能基を含ませることができる。したがって、第２のビルディングブロックをネットワーク中に導入することによって、ネットワーク全体の物理的又は化学的特性を変性することが可能になる。
【０１３０】
キューカービチュリル、それぞれが複数の第１及び第２のゲスト分子を有する２つの単一の第１のビルディングブロックの間で形成され、１つの第４のゲスト分子及び検出可能な標識に共有結合している単一の第２のビルディングブロックも含む基本的なネットワークの基本構造を下記に示す。第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子（陰影なしの長方形）の一部は、キューカービチュリルホスト（樽形）、及び他の第１のビルディングブロックの第２のゲスト分子（陰影付きの長方形）と錯化している。第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子は、キューカービチュリルホスト及び第４のゲスト分子と

錯化している。検出可能な標識（部分的に陰影付きの円形）は、得られるネットワークの同定を可能にするために与えることができる。

【０１３１】

【化４】



【０１３２】

複数の共有結合しているホストをベースとする二元錯体のネットワーク：

このネットワークは、１以上の他のホストに共有結合しているホストと一緒に第１のゲスト分子を組織化することによって得ることができる。ゲスト分子は、本明細書に記載するような１つ又は２つ（或いはそれ以上）のビルディングブロック上に与えることができる。

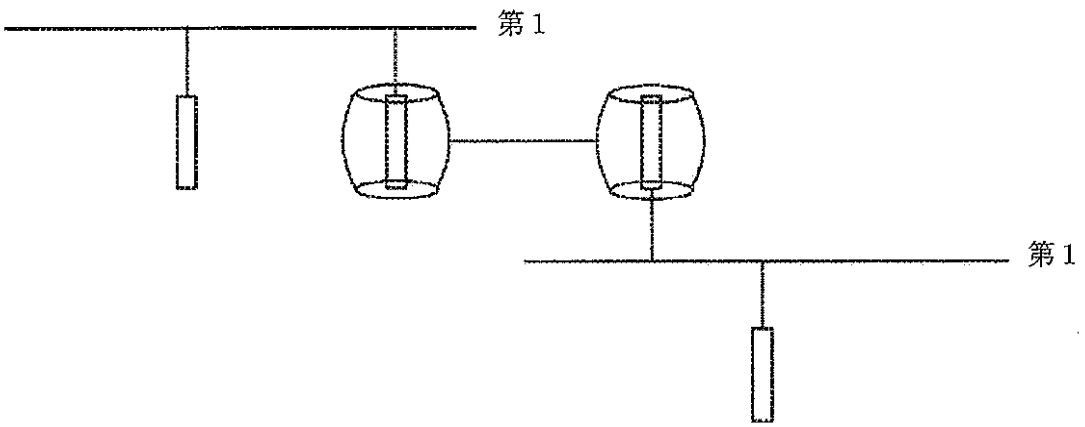
【０１３３】

共有結合しているホストは、それぞれの共有結合しているホスト内に形成されている複数の錯体を介してビルディングブロック分子を結合するように働く。

複数の共有結合しているホスト、及びそれぞれが複数の第１のゲスト分子を有する２つの単一の第１のビルディングブロックの間で形成される基本的なネットワークの基本構造を下記に示す。それぞれの単一の第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子（陰影なしの長方形）の一部は、キューカービチュリルホスト（樽形）と二元錯化している。ホストは結合されており、それによってそれぞれの第１のビルディングブロックの間に結合を形成している。

【０１３４】

【化５】



【０１３５】

存在する全てのゲスト分子が最終的なネットワークにおいて錯体に関与する必要はないことが明らかである。単一の第１のビルディングブロックのそれぞれは、それぞれ他の第１のビルディングブロックと錯体を形成することができ、或いは同じビルディングブロックの他の部分と分子内架橋を形成することができる。本明細書において説明するように、第１及び第２のビルディングブロックのゲスト分子は同一であってよい。上記の式におい

て、第１のビルディングブロックの１つを、第２のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックで置き換えることができる。第２のゲスト分子は、ホストと二元錯体を形成することができるものである。第２のゲスト分子は第１のゲスト分子と同じであってよい。

【０１３６】

式においては、一緒に結合している２つのホストが示されている。本発明は、２つより多いホストが一緒に結合している系の使用を包含する。例えば、複数のホストをポリマー分子に懸垂させることができる。

【０１３７】

複数の共有結合しているホストをベースとする三元錯体のネットワーク：

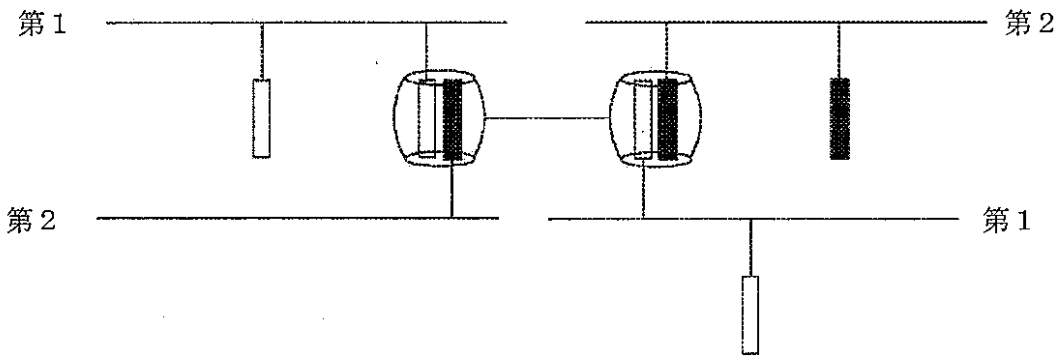
上記のネットワークの記載から、複数の共有結合しているホストにおけるホストのそれぞれは、三元錯体を形成するのに好適である可能性があることが明らかである。而して、複数の共有結合しているホストを、三元錯体のネットワークにおいて用いるように記載されているホストに代えて用いることができる。

【０１３８】

複数の共有結合しているホスト、それぞれが複数の第１のゲスト分子を有する２つの単一の第１のビルディングブロック、及びそれぞれが複数の第２のゲスト分子を有する２つの単一の第２のビルディングブロックの間で形成される基本的なネットワークの基本構造を下記に示す。第１のビルディングブロックの第１のゲスト分子（陰影なしの長方形）の一部は、ホスト（樽形）、及び第２のビルディングブロックの第２のゲスト分子（陰影付きの長方形）と三元錯化している。ホストは結合しており、それによって第１及び第２のビルディングブロックのそれぞれの間の結合を形成している。

【０１３９】

【化６】



【０１４０】

上記と同様に、第１及び第２のゲスト分子は同一であってよい。第１及び第２のビルディングブロックのそれぞれは、それぞれ他の第２及び第１のビルディングブロックと錯体を形成していてよい。例えば複数の共有結合しているホストが２つより多いホストを有している場合には、他の順列も可能である。

【０１４１】

他のネットワーク：

記載されている組成物から得られるか又は得ることができる本発明の基本的なネットワークを上記に記載した。記載されている組成物には、それぞれが１以上のゲスト分子に結合している更なるビルディングブロック、例えば第３及び第４のビルディングブロックを含ませることができることは当業者に明らかであろう。本発明はまた、シェルが上記に記載したネットワークのいずれかの混合物を含むカプセルもカバーする。このようなものは、必要に応じて適当に選択されるホスト、共有結合しているホスト、第１のビルディングブロック、及び第２のビルディングブロックを含む組成物から得ることができる。

【０１４２】

本発明はまた、異なるホストを含むネットワークであるシェルを有するカプセルにも関する。三元及び二元錯体をベースとするネットワークを得るために、異なるホストを選択することができる。同じか又は異なるビルディングブロック上に存在させることができる異なるゲスト分子に対するそれぞれのホストの選択的錯化から得られるネットワークを生成させるために、異なるホストを選択することができる。

【０１４３】

錯化：

一態様においては、シェルは、（ａ）ホスト及び（１）又は（２）を含む組成物；或いは（ｂ）複数の共有結合しているホスト、及び（１）、（２）、又は（３）を含む組成物；の錯化から得ることができる。

【０１４４】

一態様においては、シェルは、ホスト及び（１）又は（２）を含む組成物の錯化から得ることができる。

一態様においては、シェルは、ホスト及び（１）を含む組成物の錯化から得ることができる。

【０１４５】

一態様においては、入れ子型カプセルにおけるそれぞれのカプセルのシェルは、ホスト及び（１）又は（２）を含む組成物の錯化から得ることができる。

一態様においては、入れ子型カプセルにおける第１又は第２のカプセルの一方のシェルはホスト及び（１）を含む組成物の錯化から得ることができ、入れ子型カプセルにおける第１又は第２のカプセルの他のもののシェルは、ホスト及び（２）を含む組成物の錯化から得ることができる。

【０１４６】

（１）は、複数の第１のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロック、及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックを含み、ここで第１のゲスト分子及び第２のゲスト分子は、ホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。

【０１４７】

（２）は、複数の第１のゲスト分子及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロックを含み、ここで第１及び第２のゲスト分子は、ホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。場合によっては、この組成物は、１以上の第３のゲスト分子、１以上の第４のゲスト分子、又は両方に共有結合している第２のビルディングブロックを更に含み、ここで第３及び第４の分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり、及び／又は第１及び第４の分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適であり、及び／又は第２及び第３の分子はホストと一緒になって三元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。

【０１４８】

（３）は、複数の第１のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロックを含み、ここで第１のゲスト分子は、ホストと一緒になって二元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。場合によっては、この組成物は、１以上の第２のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックを更に含み、ここで第２のゲスト分子は、ホストと一緒になって二元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに好適である。

【０１４９】

一態様においては、カプセルはマイクロカプセルである。

一態様においては、カプセルは成分を封入する。

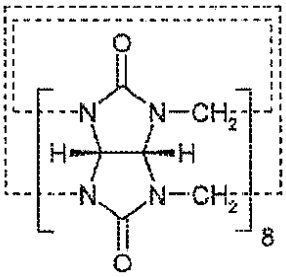
キューカービチュリルのような好適なホストを下記に記載する。

【０１５０】

ゲストが三元ホスト錯体を形成することができる場合には、第１及び第２のゲストは同一であってよいことが認識される。

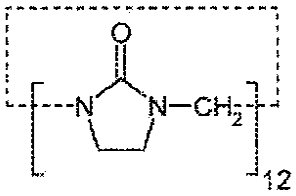
ホスト：
ここでは、適当なゲスト分子に共有結合しているビルディングブロックとのホストの超分子錯化によって得ることができるシェルを有するカプセルを記載する。
【０１５１】
一態様においては、ホストはキューカービチュリルである。
キューカービチュリルゲスト－ホスト錯体に代えて、或いはキューカービチュリルゲスト－ホスト錯体に加えて、他のゲスト－ホスト錯体を用いることができる。例えば一例においては、ホストは、シクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、クラウンエーテル、及びキューカービチュリルから選択され、１以上のビルディングブロックは、それぞれシクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、クラウンエーテル、又はキューカービチュリルホストに対して好適なホストゲスト官能基を有する。
【０１５２】
一態様においては、ホストは、シクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、及びクラウンエーテルから選択され、１以上のビルディングブロックは、それぞれシクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、又はクラウンエーテルに対して好適なホストゲスト官能基を有する。
【０１５３】
したがって、本発明は、１つ又は２つのゲストを非共有的に受容して、それによってゲストがそれに共有結合しているビルディングブロックを架橋させることができるゲストの使用を包含する。
【０１５４】
キューカービチュリルの使用は、得られる高い結合定数、及びそれによって錯体及びカプセルを組織化することができる容易さのために好ましい。
一態様においては、第１及び第２のカプセルのネットワークは、非共有錯体中において同じホストを使用する。
【０１５５】
一態様においては、第１及び第２のカプセルのネットワークは、非共有錯体中において異なるホストを使用する。
キューカービチュリル：
本発明は、ビルディングブロックを結合及び／又は架橋する超分子拘束構造としてのキューカービチュリルの使用を提供する。キューカービチュリルは、１以上のビルディングブロック上に存在する第１及び第２のゲスト分子と三元錯体を形成するために用いることができる。かかる錯体が形成されることによって、個々のビルディングブロックが結合し、それによって材料のネットワークが形成される。このネットワークがカプセルのシェルである。
【０１５６】
更に、又は或いは、複数の共有結合しているキューカービチュリルが与えられ、それぞれのキューカービチュリルは、１以上のビルディングブロック上に存在するゲスト分子と二元錯体を形成するために用いることができる。共有結合しているキューカービチュリルのそれぞれとの二元錯体が形成されることによって、材料のネットワークが形成される。このネットワークがカプセルのシェルである。
【０１５７】
一態様においては、キューカービチュリルは三元錯体を形成することができる。例えば、ＣＢ［８］は三元錯体を形成することができる。
一態様においては、キューカービチュリルは二元錯体を形成することができる。例えば、ＣＢ［７］は二元錯体を形成することができる。
【０１５８】
一態様においては、キューカービチュリルは三元及び二元錯体を形成することができる。例えば、ＣＢ［８］は、ゲストの性質に応じて三元又は二元錯体を形成することができる。

【０１５９】
一態様においては、キューカービチュリルは、ＣＢ［５］、ＣＢ［６］、ＣＢ［７］、ＣＢ［８］、ＣＢ［９］、ＣＢ［１０］、ＣＢ［１１］、又はＣＢ［１２］化合物である。
【０１６０】
一態様においては、キューカービチュリルは、ＣＢ［６］、ＣＢ［７］、又はＣＢ［８］化合物である。
一態様においては、キューカービチュリルはＣＢ［８］化合物である。
【０１６１】
一態様においては、キューカービチュリル化合物とは、その変形体及び誘導体を指す。
キューカービチュリル化合物は、それらの水溶性において異なる。カプセル製造方法は、下記において記載するように、この溶解性を考慮して適合させることができる。したがって、キューカービチュリル化合物の選択は、その水溶解性によって限定されない。
【０１６２】
一態様においては、キューカービチュリル化合物は、少なくとも０．０１ｍｇ／ｍＬ、少なくとも０．０２ｍｇ／ｍＬ、少なくとも０．０５ｍｇ／ｍＬ、又は少なくとも０．１０ｍｇ／ｍＬの溶解度を有する。
【０１６３】
一態様においては、溶解性とは水溶解性（即ち水相）を指す。
一態様においては、溶解性とは、油相又は有機相のような水非混和性の相中における溶解性を指す。
【０１６４】
キューカービット［８］ウリル（ＣＢ［８］：ＣＡＳ２５９８８６－５１－６）は、８つの繰り返しグリコルリル単位、及び４７９Ａ^{3}の内部キャビティ寸法を有する樽形の容器分子である（下記の構造を参照）。ＣＢ［８］は標準的な技術を用いて容易に合成され、商業的に入手できる（例えば、Sigma Aldrich, MO,米国）。
【０１６５】
【化７】



【０１６６】
本発明の他の形態においては、ＣＢ［８］の変形体が与えられ、本明細書に記載する方法における使用が見出される。
ＣＢ［８］の変形体は、グリコルリルに構造的に類似している１以上の繰り返し単位を有する構造を含んでいてよい。繰り返し単位はエチル尿素単位を含んでいてよい。全ての単位がエチル尿素単位である場合には、変形体はヘミキューカービチュリルである。変形体は、ヘミキューカービット［１２］ウリルであってよい（下記に示す；また、Lagonaら, Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 4844も参照）。
【０１６７】

【化８】

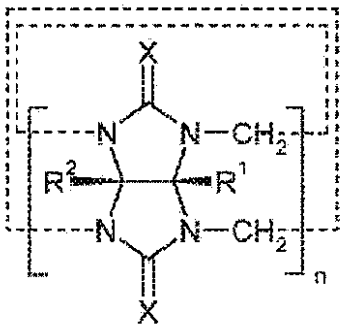


【０１６８】

本発明の他の形態においては、キューカービチュリル誘導体が与えられ、本明細書に記載する方法における使用が見出される。キューカービチュリルの誘導体は、１つ、２つ、３つ、４つ、又はそれ以上の置換グリコルリル単位を有する構造体である。置換キューカービチュリル化合物は、下記の構造によって表すことができる。

【０１６９】

【化９】



【０１７０】

（式中、

ｎは少なくとも５の整数であり；

それぞれのグリコルリル単位に関して、

それぞれのＸは、Ｏ、Ｓ、又はＮＲ^{3}であり、そして

－Ｒ^{1}及び－Ｒ^{2}は、それぞれ独立して、－Ｈ、及び次の場合によって置換されている基：－Ｒ^{3}、－ＯＨ、－ＯＲ^{3}、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{3}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{3}、及び－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$から選択され、ここで－Ｒ^{3}は、独立してＣ$_{1\sim20}$アルキル、Ｃ$_{6\sim20}$カーボアリール、及びＣ$_{5\sim20}$ヘテロアリールから選択され、或いは－Ｒ^{1}及び／又は－Ｒ^{2}は－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$であり、両方の－Ｒ^{3}は一緒になってＣ$_{5\sim7}$複素環式環を形成しているか、或いは－Ｒ^{1}及び－Ｒ^{2}は一緒になって、ウラシル骨格と一緒にＣ$_{6\sim8}$炭素環式環を形成しているＣ$_{4\sim6}$アルキレンである。

【０１７１】

一態様においては、グリコルリル単位の１つは置換グリコルリル単位である。而して、－Ｒ^{1}及び－Ｒ^{2}は、それぞれ独立して、ｎ－１個のグリコルリル単位に関して－Ｈである。

【０１７２】

一態様においては、ｎは、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。

一態様においては、ｎは、５、６、７、８、１０、又は１２である。

一態様においては、ｎは８である。

【０１７３】

一態様においては、それぞれのＸはＯである。

一態様においては、それぞれのＸはＳである。

一態様においては、Ｒ^{1}及びＲ^{2}は、それぞれ独立してＨである。

【０１７４】

一態様においては、それぞれの単位に関して、Ｒ^{1}及びＲ^{2}の一方はＨであり、他方は

、独立して、－Ｈ、並びに以下の場合によって置換されている基：－Ｒ^{3}、－ＯＨ、－ＯＲ^{3}、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{3}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{3}、及び－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$から選択される。一態様においては、１つの単位に関して、Ｒ^{1}及びＲ^{2}の一方はＨであり、他方は、独立して、－Ｈ、並びに以下の場合によって置換されている基：－Ｒ^{3}、－ＯＨ、－ＯＲ^{3}、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{3}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{3}、及び－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$から選択される。この態様においては、残りのグリコルリル単位は、Ｒ^{1}及びＲ^{2}がそれぞれ独立してＨであるようなものである。

【０１７５】

好ましくは、－Ｒ^{3}はＣ$_{1\sim20}$アルキル、最も好ましくはＣ$_{1\sim6}$アルキルである。Ｃ$_{1\sim20}$アルキル基は線状及び／又は飽和であってよい。それぞれの基－Ｒ^{3}は、独立して非置換又は置換であってよい。好ましい置換基は、－Ｒ^{4}、－ＯＨ、－ＯＲ^{4}、－ＳＨ、－ＳＲ^{4}、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{4}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{4}、及び－Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$から選択され、ここでＲ^{4}は、Ｃ$_{1\sim20}$アルキル、Ｃ$_{6\sim20}$カーボアリール、及びＣ$_{5\sim20}$ヘテロアリールから選択される。置換基は、独立して－ＣＯＯＨ及び－ＣＯＯＲ^{4}から選択することができる。

【０１７６】

幾つかの態様においては、－Ｒ^{4}は－Ｒ^{3}と同じではない。幾つかの態様においては、－Ｒ^{4}は好ましくは非置換である。

－Ｒ^{1}及び／又は－Ｒ^{2}が、－ＯＲ^{3}、－ＮＨＲ^{3}、又は－Ｎ（Ｒ^{3}）$_{2}$である場合には、－Ｒ^{3}は好ましくはＣ$_{1\sim6}$アルキルである。幾つかの態様においては、－Ｒ^{3}は、置換基の－ＯＲ^{4}、－ＮＨＲ^{4}、又は－Ｎ（Ｒ^{4}）$_{2}$で置換されている。それぞれの－Ｒ^{4}はＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、それ自体は好ましくは置換されている。

【０１７７】

本発明の幾つかの態様においては、複数の共有結合しているキューカービチュリルの使用が提供される。かかる共有結合しているキューカービチュリルは、キューカービチュリルのビルディングブロックのゲスト分子との錯化に基づいてネットワークを形成するのに好適である。形成される錯体は三元又は二元錯体である。

【０１７８】

キューカービチュリルは、上記に示す構造において示されているように、キューカービチュリル中のグリコルリル単位の１つにおけるＲ^{1}又はＲ^{2}の位置における置換基である連結基を介して他のキューカービチュリルに共有結合していてよい。キューカービチュリルの間の共有結合に関しては特に制限はない。連結基は、単純なアルキレン基、ポリオキシアルキレン基、或いはビルディングブロックにおいて用いるように本明細書において記載されているポリマー分子のようなポリマーの形態であってよい。連結基がポリマー分子である場合には、キューカービチュリルはそのポリマーに懸垂していてよい。

【０１７９】

キューカービチュリルゲスト：

上述したように、キューカービチュリルゲストは、キューカービチュリルとゲスト－ホスト錯体を形成することができる化合物である。したがって、錯化という用語はゲスト－ホスト錯体を形成することを指す。

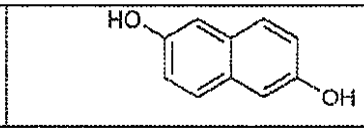
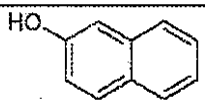
【０１８０】

本発明の幾つかの態様においては、ゲストホスト錯体は、キューカービチュリルホスト、並びに第１のゲスト分子及び第２の分子を含む三元錯体である。通常は、かかる錯体はＣＢ［８］並びにその変形体及び誘導体をベースとする。

【０１８１】

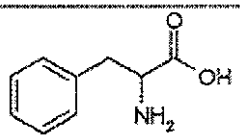
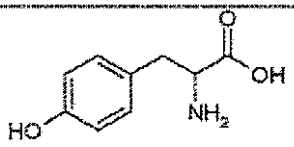
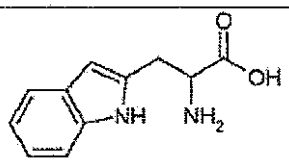
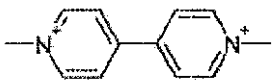
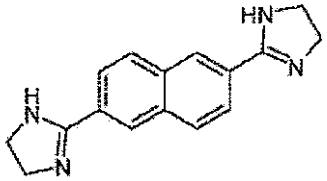
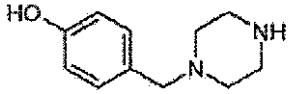
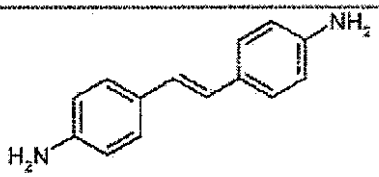
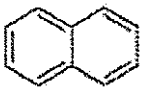
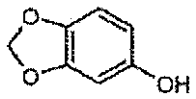
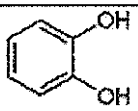
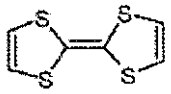
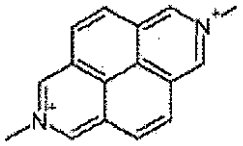
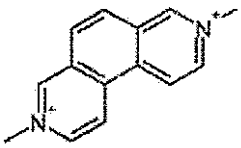
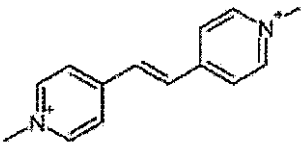
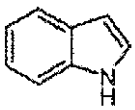
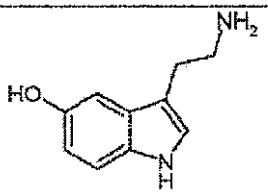
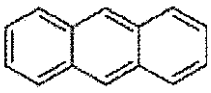
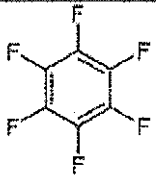
本発明の幾つかの態様においては、ゲストホスト錯体は、キューカービチュリルホスト及び第１のゲスト分子を含む二元錯体である。通常は、かかる錯体は、ＣＢ［５］又はＣＢ［７］、並びにこれらの変形体及び誘導体をベースとする。本発明においては、二元錯体は複数の共有結合しているキューカービチュリルから得ることができる。ＣＢ［８］並びにこれらの変形体及び誘導体も、二元錯体を形成することができる。

【０１８２】
始めに、好適な結合親和力を有する任意の化合物を本発明方法において用いることができる。用いる化合物は、キューカービチュリルのキャビティと相互作用すると考えられる基の寸法に基づいて選択することができる。これらの基の寸法は、より大きいキューカービチュリル形態としか錯化を可能にしないのに十分に大きくてよい。
【０１８３】
キューカービチュリルゲスト分子は当該技術において周知である。用いるゲスト化合物の例としては、ＷＯ－２００９／０７１８９９、Jiaoら（Jiaoら，Org. Lett. 2011，13，3044）、Jiaoら（Jiaoら，J. Am. Chem. Soc. 2010，132，15734）、及びRauwaldら（Rauwaldら，J. Phys. Chem. 2010，114，8606）に記載されているものが挙げられる。
【０１８４】
カプセルシェルの形成において用いるのに好適なゲスト分子を下記に記載する。かかるゲスト分子は、標準的な合成技術を用いてビルディングブロックに結合させることができる。
【０１８５】
キューカービチュリルゲスト分子は、下表からの構造体から誘導することができ、或いはこれらを含んでいてよい。
【０１８６】
【表１－１】

ゲスト分子			
A1		A2	

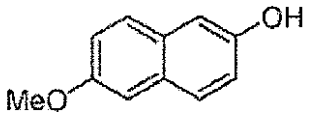
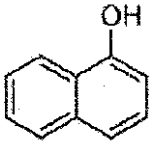
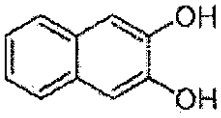
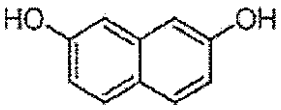
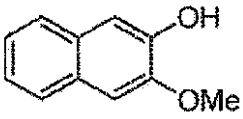
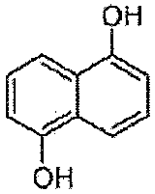
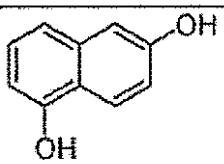
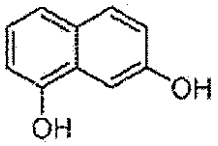
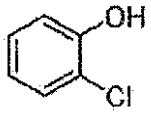
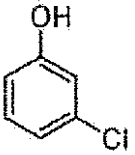
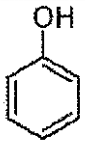
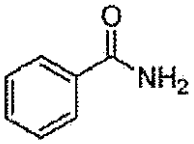
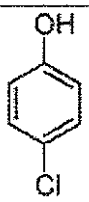
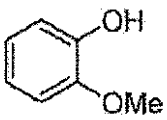
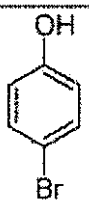
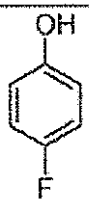
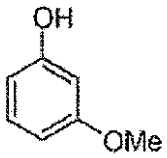
【０１８７】

【表１－２】

ゲスト分子			
A3		A4	
A5		B1	
A6		A7	
A8		A9	
A10		A11	
A12		B2	
B3		B4	
A13		A14	
A15		A16	

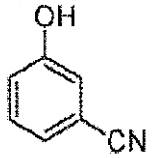
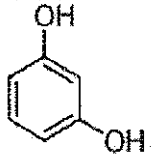
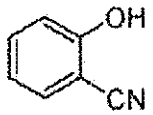
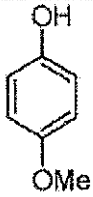
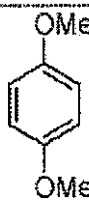
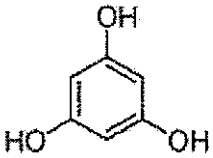
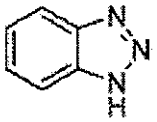
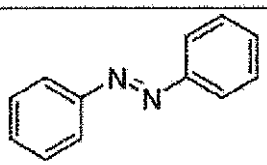
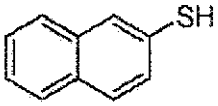
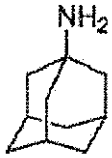
【０１８８】

【表１－３】

ゲスト分子			
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23		A24	
A25		A26	
A27		A28	
A29		A30	
A31		A32	
A33		A34	

【０１８９】

【表１－４】

ゲスト分子			
A35		A36	
A37		A38	
A39		A40	
A41		A42	
A43		A44	
A45		A46	

【０１９０】

ここで、構造体は、適当な場合にはプロトン化形態を含む塩であってよい。一態様においては、ゲスト分子はＣＢ［８］に対するゲスト分子である。

一態様においては、ゲスト分子は、上表における構造体Ａ１～Ａ４３、Ａ４６、又はＢ１～Ｂ４であるか、又はこれから誘導されるか、或いはこれを含む。

【０１９１】

一態様においては、ゲスト分子は、上表における構造体Ａ１、Ａ２、又はＡ１３であるか、又はこれから誘導されるか、或いはこれを含む。

一態様においては、ゲスト分子は、構造体Ｂ１であるか、又はこれから誘導されるか、或いはこれを含む。

【０１９２】

更に、ゲスト分子は、アダマンタン、フェロセン、又はシクロオクタン（ビシクロ［２．２．２］オクタンを含む）であるか、又はこれから誘導されるか、或いはこれを含む。これらはMoghaddamらによって記載されている（J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 3570を参照）。

【０１９３】

幾つかの態様においては、第１及び第２のゲスト分子は、キューカービチュリルのキャ

ビティ内において相互作用して安定な三元ホスト－ゲスト錯体を形成することができる対を形成する。キューカービチュリルのキャビティ内に適合する任意のゲスト対を用いることができる。幾つかの態様においては、ゲスト分子の対は、電子が豊富な化合物及び電子不足化合物を含む電荷移動対を形成していてよい。ＣＴ対において、第１及び第２のゲスト分子の一方は電子受容体として、他方は電子供与体として作用する。例えば、第１のゲスト分子は電子受容体として作用する電子不足分子であってよく、第２のゲスト分子は電子供与体として作用する電子が豊富な分子であってよく、逆もまた同様である。一態様においては、キューカービチュリルはＣＢ［８］である。

【０１９４】

好適な電子受容体としては、４，４’－ビピリジニウム誘導体、例えばＮ，Ｎ’－ジメチルジピリジリウミルエチレン、並びにジアザピレン及びジアザフェナントレンをベースとするもののような他の関連する受容体が挙げられる。アルキルビオロゲンなどのビオロゲン化合物は、本発明において用いるのに特に好適である。アルキルビオロゲン化合物の例としては、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－４，４’－ビピリジニウム塩（Paraquatとしても知られている）が挙げられる。

【０１９５】

好適な電子供与体としては、電子が豊富な芳香族分子、例えば１，２－ジヒドロキシベンゼン、１，３－ジヒドロキシベンゼン、１，４－ジヒドロキシベンゼン、テトラチアフルバレン、２，６－ジヒドロキシナフタレン及び２－ナフトールのようなナフタレン類、インドール類、及びセサモール（３，４－メチレンジオキシフェノール）が挙げられる。多環式芳香族化合物は、一般に本発明における好適な電子供与体としての使用を見出すことができる。かかる化合物の例としては、アントラセン及びナフタセンが挙げられる。

【０１９６】

トリプトファン、チロシン、及びフェニルアラニンのようなアミノ酸は、電子供与体として用いるのに好適な可能性がある。それらの末端においてこれらのアミノ酸を含むペプチド配列を用いることができる。例えば、アミノ酸配列のＮ－ＷＧＧ－Ｃ、Ｎ－ＧＧＷ－Ｃ、又はＮ－ＧＷＧ－Ｃを含む供与体を用いることができる。

【０１９７】

幾つかの態様においては、ゲスト分子は、複数の化合物、例えば第１及び第２のゲスト分子の対であり、対の一方は上表において示すＡ化合物（例えば、Ａ１、Ａ２、Ａ３等）であり、対の他方は上表において示すＢ化合物（例えば、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３等）である。一態様においては、Ａ化合物はＡ１～Ａ４３及びＡ４６から選択される。一態様においては、Ｂ化合物はＢ１である。

【０１９８】

他の好適なゲスト分子としては、ＷＧＧのようなペプチドが挙げられる（Bush, M.E.ら, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 14511-14517）。

電子が豊富なゲスト分子は、電子が不足しているＣＢ［８］ゲスト分子と対を形成することができる。本明細書に記載するように用いるための複数のゲスト分子、例えば第１及び第２のゲスト分子の好適な対の例としては、

ビオロゲンとナフトール；
ビオロゲンとジヒドロキシベンゼン；
ビオロゲンとテトラチアフルバレン；
ビオロゲンとインドール；
メチルビオロゲンとナフトール；
メチルビオロゲンとジヒドロキシベンゼン；
メチルビオロゲンとテトラチアフルバレン；
メチルビオロゲンとインドール；
Ｎ，Ｎ’－ジメチルジピリジリウミルエチレンとナフトール；
Ｎ，Ｎ’－ジメチルジピリジリウミルエチレンとジヒドロキシベンゼン；
Ｎ，Ｎ’－ジメチルジピリジリウミルエチレンとテトラチアフルバレン；

Ｎ，Ｎ’－ジメチルジピリジリウミルエチレンとインドール；
２，７－ジメチルジアザピレニウムとナフトール；
２，７－ジメチルジアザピレニウムとジヒドロキシベンゼン；
２，７－ジメチルジアザピレニウムとテトラチアフルバレン；及び
２，７－ジメチルジアザピレニウムとインドール；
を挙げることができる。

【０１９９】

特に、本明細書に記載するようにして用いるのに好適なゲスト分子の対としては、２－ナフトールとメチルビオロゲン、２，６－ジヒドロキシナフタレンとメチルビオロゲン、及びテトラチアフルバレンとメチルビオロゲンを挙げることができる。

【０２００】

一態様においては、ゲスト対は２－ナフトールとメチルビオロゲンである。

一態様においては、ゲスト対とは、ＣＢ［８］と三元錯体を形成するのに好適なゲスト分子の対を指す。

【０２０１】

一態様においては、ゲスト分子は好ましくはイオン性液体である。通常は、かかるゲストはＣＢ［７］と錯体を形成するのに好適である。しかしながら、これらはまた、ＣＢ［８］と共に、二元錯体、或いは他の小さいゲスト分子又は溶媒と一緒に三元錯体のいずれかの形態の錯体を形成することもできる（Jiaoら，Org. Lett. 2011，13，3044を参照）。

【０２０２】

イオン性液体は、通常は、芳香族窒素複素環（ヘテロアリール）又は非芳香族窒素複素環であってよいカチオン性有機窒素複素環を含む。イオン性液体はまた、通常はカチオン性有機窒素複素環に対する対アニオンも含む。窒素ヘテロアリール基は、好ましくは窒素$Ｃ_{５～１０}$ヘテロアリール基、最も好ましくは窒素$Ｃ_{５～６}$ヘテロアリール基であり、ここで下付き数字は炭素及び窒素原子を含む１つ又は複数の環中の原子の総数を指す。非芳香族窒素複素環は好ましくは窒素$Ｃ_{５～６}$複素環であり、ここで下付き数字は炭素及び窒素原子を含む１つ又は複数の環中の原子の総数を指す。窒素複素環の環中の窒素原子は４級化されている。

【０２０３】

対アニオンは、ハロゲン化物、好ましくは臭素であってよい。用いるのに好適な他の対アニオンは、水中に可溶性の錯体を与えるものである。

ゲストは、好ましくは、イミダゾリウム基；ピリジニウム基；キノリニウム基；ピリミジニウム基；ピロリウム基；及び第４級ピロリジン基；からなるリストから選択される基の１つを含む化合物（塩を含む）である。

【０２０４】

好ましくは、ゲストはイミダゾリウム基を含む。特に好ましいゲストは、アルキル基が場合によって置換されている１－アルキル－３－アルキルイミダゾリウムである。

アルキル基が非置換の１－アルキル－３－アルキルイミダゾリウム化合物は、ＣＢ［７］と錯体を形成するのに特に好適である。

【０２０５】

アルキル基が非置換の１－アルキル－３－アルキルイミダゾリウム化合物は、ＣＢ［６］と錯体を形成するのに特に好適である。

アルキル基がアリール（好ましくはナフチル）で置換されている１－アルキル－３－アルキルイミダゾリウム化合物は、ＣＢ［８］と錯体を形成するのに特に好適である。

【０２０６】

１－アルキル及び３－アルキル置換基は同一又は異なっていてよい。好ましくは、これらは異なっている。

一態様においては、３－アルキル置換基はメチルであり、好ましくは非置換である。

【０２０７】

一態様においては、１－アルキル置換基はエチル又はブチルであり、それぞれは好ましくは非置換である。

一態様においては、随意的な置換基はアリール、好ましくは$C_{5\sim10}$アリールである。アリールとしては、カーボアリール及びヘテロアリールが挙げられる。アリール基としては、フェニル、ナフチル、及びキノリニルが挙げられる。

【０２０８】

一態様においては、ここで記載するアルキル基は線状アルキル基である。それぞれのアルキル基は、独立して$C_{1\sim6}$アルキル基、好ましくは$C_{1\sim4}$アルキル基である。

アリール置換基それ自体は、他の１－アルキル－３－置換イミダゾリウム基（アルキル基は環の３位に結合している）であってよい。

【０２０９】

他の態様においては、化合物は好ましくはピリジニウム基を含む。

上記に記載したイオン性液体分子は、二元ゲスト－ホスト錯体を形成するのに特に有用である。キューカービチュリルホスト内にゲストとして２つのイオン性液体分子を含む錯体も本発明に包含される。

【０２１０】

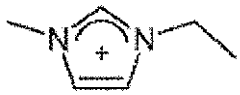
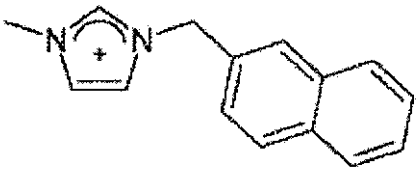
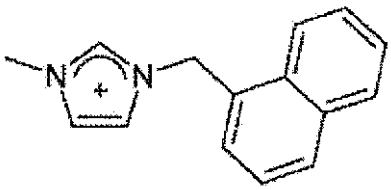
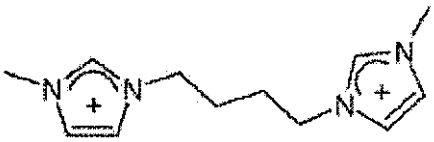
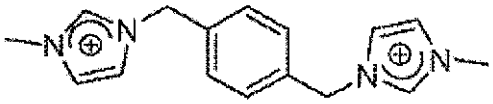
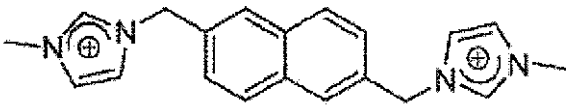
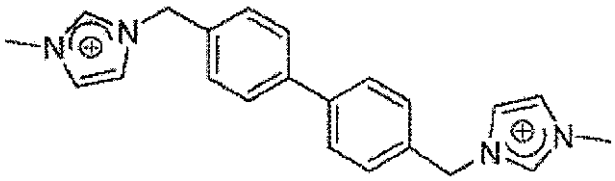
キューカービチュリルは、二元及び三元錯体の両方を形成することができる可能性がある。例えば、ＣＢ［６］化合物は短鎖１－アルキル－３－メチルイミダゾリウムゲスト分子と三元錯体を形成し、一方、より長鎖の１－アルキル－３－メチルイミダゾリウムゲスト分子はキューカービチュリルホストと二元錯体を形成することが、従前に指摘されている。

【０２１１】

本発明において用いるのに好適なゲストはH^+X^-の形態のものであり、ここでH^+は次のカチオンの１つであり；

【０２１２】

【表２】

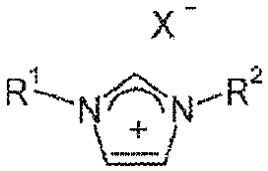
カチオン	構造
A	
B	
C	
D	
E	
F	
G	
H	
I	

【０２１３】

Ｘ⁻は、上記に規定する好適な対アニオンである。好ましい対アニオンはハロゲン化物アニオン、好ましくはＢｒ⁻である。

好ましい態様においては、カチオンＡ又はカチオンＢを用いて、ＣＢ［７］又はＣＢ［６］と錯体を形成することができる。

【０２１４】
好ましい態様においては、カチオンＤ又はカチオンＥを用いて、ＣＢ［８］と錯体を形成することができる。
カチオンＡ及びＢは、それぞれ１－エチル－３－メチルイミダゾリウム及び１－ブチル－３－メチルイミダゾリウムと呼ぶことができる。
【０２１５】
カチオンＤ及びＥは１－ナフタレニルメチル－３－メチルイミダゾリウムと呼ぶことができ、ここで、Ｄは１－ナフタレン－２－イルメチル－３－メチルイミダゾリウムであり、Ｅは１－ナフタレン－１－イルメチル－３－メチルイミダゾリウムである。
【０２１６】
或いは又は更には、ゲスト化合物は、式（Ｉ）：
【０２１７】
【化１０】



【０２１８】
（式中、X^-は対アニオンであり；
R^1は、独立してＨ及び飽和$C_{1\sim6}$アルキルから選択され；
R^2は、独立して、場合によっては１以上の二重又は三重結合を含んでいてよく、場合によっては－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、及び－Ｂ－から選択されるヘテロ原子が介在していてもよく、場合によっては置換されていてもよい$C_{1\sim10}$アルキルである）
のイミダゾリウム塩であってよい。
【０２１９】
一態様においては、X^-は、独立して、Cl^-、Br^-、I^-、BF_4^-、PF_6^-、OH^-、SH^-、HSO_4^-、HCO_3^-、NTf_2、$C_2N_5O_4$、$AlCl_4^-$、Fe_3Cl_{12}、NO_3^-、$NMeS_2^-$、$MeSO_3^-$、SbF_6^-、$PrCB_{11}H_{11}^-$、$AuCl_4^-$、HF_2^-、NO_2^-、$Ag(CN)_2^-$、及び$NiCl_4^-$からなる群から選択される。一態様においては、X^-は、Cl^-、Br^-、及びI^-から選択される。
【０２２０】
一態様においては、R^1は、Ｈ及び線状の飽和$C_{1\sim6}$アルキルから選択される。
一態様においては、R^2は、場合によっては１以上の二重結合を含んでいてよく、場合によっては－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、及び－Ｂ－から選択されるヘテロ原子が介在していてもよく、場合によっては置換されていてもよい線状の$C_{1\sim10}$アルキルである。
【０２２１】
一態様においては、R^2は、場合によっては１以上の二重結合を含んでいてよく、場合によっては置換されていてもよい線状の$C_{1\sim10}$アルキルである。
一態様において、二重又は三重結合が存在する場合には、これはイミダゾリウム基と共役していてもよい。或いは、二重又は三重結合はイミダゾリウム基と共役していなくてもよい。
【０２２２】
一態様においては、随意的な置換基は、独立して、ハロ、場合によって置換されている$C_{5\sim20}$アリール、$-OR^3$、$-OCOR^3$、＝Ｏ、$-SR^3$、＝Ｓ、$-BR^3$、$-NR^3R^4$、$-NR^3COR^3$、$-N(R^3)CONR^3R^4$、$-COOR^3$、$-C(O)R^3$、$-C(=O)SR^3$、$-CONR^3R^4$、$-C(S)R^3$、$-C(=S)SR^3$、及び$-C(=S)NR^3R^4$からなる群から選択され；
ここで、R^3及びR^4のそれぞれは、独立して、Ｈ、並びに場合によって置換されてい

る飽和$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{5\sim20}$アリール、及び$C_{1\sim6}$アルキレン－$C_{5\sim20}$アリールから選択され；

或いは、R^3及びR^4は、一緒になって、場合によっては基－R^3で置換されている、場合によって飽和の５、６、又は７員の複素環を形成していてよい。

【０２２３】

一態様においては、随意的な置換基は、独立して、ハロ、場合によって置換されている$C_{5\sim20}$アリール、－OR^3、－$OCOR^3$、－NR^3R^4、－NR^3COR^3、－$N(R^3)CONR^3R^4$、－$COOR^3$、－$C(O)R^3$、及び－$CONR^3R^4$からなる群から選択され、ここでR^3及びR^4は上記に規定した通りである。

【０２２４】

それぞれの$C_{5\sim20}$アリール基は、独立して$C_{6\sim20}$カーボアリール基又は$C_{5\sim20}$ヘテロアリール基から選択することができる。

$C_{6\sim20}$カーボアリール基の例としては、フェニル及びナフチルが挙げられる。

【０２２５】

$C_{5\sim20}$ヘテロアリール基の例としては、ピロール（アゾール）（C_5）、ピリジン（アジン）（C_6）、フラン（オキソール）（C_5）、チオフェン（チオール）（C_5）、オキサゾール（C_5）、チアゾール（C_5）、イミダゾール（１，３－ジアゾール）（C_5）、ピラゾール（１，２－ジアゾール）（C_5）、ピリダジン（１，２－ジアジン）（C_6）、及びピリミジン（１，３－ジアジン）（C_6）（例えば、シトシン、チミン、ウラシル）が挙げられる。

【０２２６】

それぞれの$C_{5\sim20}$アリールは、好ましくは、場合によって置換されているフェニル、ナフチル、及びイミダゾリウムから選択される。

それぞれの$C_{5\sim20}$アリール基は場合によっては置換されている。随意的な置換基は、独立して、ハロ、$C_{1\sim6}$アルキル、－OR^3、－$OCOR^3$、－NR^3R^4、－NR^3COR^3、－$N(R^3)CONR^3R^4$、－$COOR^3$、－$C(O)R^3$、及び－$CONR^3R^4$から選択され、ここでR^3及びR^4は上記に規定した通りである。

【０２２７】

一態様においては、それぞれの$C_{5\sim20}$アリール基は、場合によっては$C_{1\sim6}$アルキルで置換されている。

$C_{5\sim20}$アリール基がイミダゾリウムである場合には、これは好ましくは窒素において基R^1で置換されている（それによって第４級窒素が形成される）。

【０２２８】

式（Ｉ）の化合物は、１位において置換基R^2、及び３位において置換基R^1を有するイミダゾリウム基を含む。本発明の更なる形態においては、式（Ｉ）の化合物は、場合によっては、２、４、又は５位において基R^A（ここで、R^AはR^1と同じ意味を有する）で更に置換されていてよい。

【０２２９】

上記の複数の態様は、必要に応じて任意の組み合わせで組み合わせることができる。

他のホスト及びゲスト：

幾つかの態様においては、ホストは、シクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、及びクラウンエーテルから選択され、１以上のビルディングブロックは、それぞれシクロデキストリン、カリックス［ｎ］アレーン、又はクラウンエーテルに対する好適なホストゲスト官能基を有する。

【０２３０】

一態様においては、ホストはシクロデキストリンであり、１以上のビルディングブロックは好適なシクロデキストリンゲスト官能基を有する。

ホストは、ゲストと二元錯体を形成することができる。かかる場合においては、ホストは、１以上の他のゲスト分子に共有結合してビルディングブロックの間に架橋を形成することができる。

【０２３１】
一態様においては、ホストはシクロデキストリンである。シクロデキストリン化合物は、商業的供給源から容易に入手できる。シクロデキストリンと共に用いるための多くのゲスト化合物も公知である。シクロデキストリンは、Ｄ－グルコピラノースの非対称樽形形状の環式オリゴマーである。通常は、シクロデキストリンは疎水性の非荷電ゲストを受容することができる。例えば、ゲストとしては、アダマンタン、アゾベンゼン、及びスチルベン誘導体のような炭化水素及び芳香族官能基を有する分子が挙げられる。シクロデキストリンに対する他のゲスト分子としては、キシロース、トリプトファン、エストリオール、エストロン、及びエストラジオールのような生体分子が挙げられる。
【０２３２】
一態様においては、シクロデキストリンは、α－、β－、又はγ－シクロデキストリンである。一態様においては、シクロデキストリンはβ－シクロデキストリンである。通常は、より大きなゲストはγ－シクロデキストリンと一緒に用いる。
【０２３３】
シクロデキストリンはトロイド形状を有し、Ｄ－グルコピラノースの第２級ヒドロキシル基がより大きな開口に位置し、第１級ヒドロキシル基がより小さい開口に位置している。１以上のヒドロキシ基（第２級又は第１級ヒドロキシ基であってよい）は官能化されていてよい。通常は、第１級ヒドロキシル基は官能化されている。一態様においては、シクロデキストリン化合物とはその誘導体を指す。例えば、シクロデキストリンの１つ又は２つの第１級ヒドロキシル基は、アルキルアミン含有置換基で官能化されている。他の例においては、それぞれのＤ－グルコピラノース単位内のヒドロキシル基の１つ、２つ、又は３つは、アルキルエーテル基、例えばメトキシ基で置き換えられている。複数の共有結合しているシクロデキストリンを、ヒドロキシル基を介して接続することができる。
【０２３４】
非官能化及び官能化シクロデキストリンの例はRekharskyら（Chem. Rev. 1998, 98, 1875）の図１において示されており、ゲストとして用いるための化合物の例は表１～３及び図２にわたって示されている。Rekharskyらは参照として本明細書中に包含する。
【０２３５】
この製造方法においては、シクロデキストリンは、本明細書に記載するように第２の相、例えば水相中に存在させることができる。
一態様においては、ホストはカリックス［ｎ］アレーンである。カリックス［ｎ］アレーン化合物は商業的供給源から容易に入手でき、或いはフェノール、レゾルシノール、及びピロガロールアルデヒド、例えばホルムアルデヒドの縮合によって製造することができる。
【０２３６】
カリックス［ｎ］アレーンと共に用いるための多くのゲスト化合物が公知である。通常は、カリックス［ｎ］アレーンは、アミノ含有分子を受容することができる。ピペリジンベースの化合物及びアミノ官能化シクロヘキシル化合物は、ゲストとしての使用を見出すことができる。ゲストの更なる例としては、中でもアトロピン、クリプタンド、フェノールブルー、及びアントロールブルーが挙げられる。
【０２３７】
非官能化及び官能化シクロデキストリンの例は、Danil de Namorら（Chem. Rev. 1998, 98, 2495-2525）（参照として本明細書中に包含する）の図１において示されている。ゲストとして用いるための化合物の例は、Danil de Namorらの表２、３、５、及び１０にわたって示されている。
【０２３８】
一態様においては、カリックス［ｎ］アレーンは、カリックス［４］アレーン、カリックス［５］アレーン、又はカリックス［６］アレーンである。一態様においては、カリックス［ｎ］アレーンはカリックス［４］アレーンである。
【０２３９】

好適な官能化カリックス［ｎ］アレーンは、適当に官能化されているヒドロキシアリールアルデヒドを用いることによって製造することができる。例えば、ヒドロキシル基を、アルキルエーテル含有基又はエチレングリコール含有基で置き換えることができる。複数の共有結合しているカリックス［ｎ］アレーンを、ヒドロキシル基を介して接続することができる。

【０２４０】

この製造方法においては、カリックス［ｎ］アレーンは、本明細書に記載するように、第２の相、例えば水相又は水非混和性の相の中に存在させることができる。

一態様においては、ホストはクラウンエーテルである。クラウンエーテル化合物は商業的供給源から容易に入手でき、或いは容易に製造することができる。

【０２４１】

クラウンエーテルと共に用いるための多くのゲスト化合物も公知である。例えば、アミノ及びピリジニウム官能化分子のようなカチオン性ゲストは、好適なゲスト分子である可能性がある。

【０２４２】

非官能化及び官能化シクロデキストリンの例は、Gokelら（Chem Rev. 2004, 104, 2723-2750）（参照として本明細書中に包含する）の全体にわたって示されている。ゲストとして用いるための化合物の例は、この文献の全体にわたって記載されている。

【０２４３】

一態様においては、クラウンエーテルは、１８－クラウン－６、ジベンゾ－１８－クラウン－６、ジアザ－１８－クラウン－６、及び２１－クラウン－７からなる群から選択される。本発明においては、より大きいクラウンエーテルが好ましい。より小さいクラウンエーテルは、小さい金属イオンとしか結合することができない可能性がある。より大きいクラウンエーテルは、官能基と分子を結合することができる。

【０２４４】

幾つかの態様においては、ホストは、クラウンエーテル及びカリックス［ｎ］アレーン官能基を有するゲストである。かかるホストはカリックス［ｎ］クラウンと呼ばれる。

この製造方法においては、クラウンエーテルは、本明細書に記載するように、第２の相、例えば水非混和性の相の中に存在させることができる。

【０２４５】

当業者に明らかなように、他のゲスト－ホストの関係を用いることができる。本発明において用いるための他のゲスト－ホスト錯体としては、Dsouzaら（Chem. Rev. 2011, 111, 7941-7980）（参照として本明細書中に包含する）によって脚光が当てられたもの、特にキューカービチュリル、シクロデキストリン、及びカリックスアレーン、並びにシクロファンＡＶＣｙｃ、カリックスピリジンＣ４Ｐ、及びスクアルイミドＳＱＡＭなどの、式６及び７において示されているホストが挙げられる。

【０２４６】

シクロデキストリンを使用することは、クラウンエーテル及びカリックス［ｎ］アレーンホストよりも好ましい。

ビルディングブロック：

ホストは、１以上のビルディングブロックを一緒に接合するための超分子拘束構造として用いる。ホストと、ビルディングブロックに結合している好適なゲスト成分との錯体を形成することによって、材料のネットワークが形成される。この材料はカプセルシェルを与える。この錯体は、ビルディングブロックを非共有的に架橋し、或いはビルディングブロックを他のビルディングブロックに非共有結合させる。

【０２４７】

上記から、ビルディングブロックは形成されるネットワークに構造を与えるように機能する構成要素であることが理解される。ビルディングブロックはまた複数のゲスト分子の間の接続としても機能し、これはしたがって接続部と呼ぶこともできる。幾つかの態様においては、ビルディングブロックは、形成されるネットワークに所望の物理的又は化学的

特性を導入する目的で与える。ネットワークに関して上述したように、ビルディングブロックには、シェルの検出及び特性分析を助ける官能基を含ませることができる。かかるビルディングブロックは、必ずしも架橋に関与する必要はない。

【０２４８】

第１のビルディングブロックのようなビルディングブロックは、キューカービチュリルゲスト分子のような複数のホストゲスト分子に共有結合させることができる。したがって、ビルディングブロックを複数のホストに非共有結合させ、このホストを他のビルディングブロックに非共有結合させ、それによって材料のネットワークを形成する。

【０２４９】

第１のビルディングブロック又は第２のビルディングブロックのようなビルディングブロックは、複数のゲスト分子に共有結合させることができる。一態様においては、ビルディングブロックは、少なくとも３つ、少なくとも４つ、少なくとも５つ、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも５０、少なくとも１００、少なくとも５００、少なくとも１，０００、少なくとも２，０００、少なくとも５，０００、又は少なくとも１０，０００のゲスト分子に共有結合させる。

【０２５０】

幾つかの態様においては、１以上のキューカービチュリルゲスト分子に共有結合しているビルディングブロックを用いることができる。しかしながら、かかるビルディングブロックは、少なくとも２つのゲスト分子に共有結合している他のビルディングブロックと組み合わせてのみ用いられる。

【０２５１】

一態様においては、複数の第１のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロック、及び複数の第２のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックが与えられる。第１及び第２のビルディングブロックのそれぞれは、少なくとも上記に記載した数のゲスト分子に共有結合させることができる。

【０２５２】

一態様においては、複数の第１のゲスト分子に共有結合しており、複数の第２のゲスト分子に共有結合している第１のビルディングブロックが与えられる。第１のビルディングブロックは、少なくとも所定数（この数は、独立して第１のゲスト分子の数及び第２のゲスト分子の数を指すことができる）の上記に記載のゲスト分子に共有結合させることができる。

【０２５３】

一態様においては、１以上の第３のゲスト分子に共有結合しており、及び／又は１以上の第４のゲスト分子に共有結合している第２のビルディングブロックが与えられる。一態様においては、第２のビルディングブロックは、少なくとも所定数（この数は、独立して第３のゲスト分子の数及び第４のゲスト分子の数を指すことができる）の上記に記載のゲスト分子に共有結合している。かかる第２のビルディングブロックは、上記のパラグラフにおいて記載した第１のビルディングブロックと一緒に用いることができる。

【０２５４】

この記載全体にわたっては、第１及び第２のビルディングブロックについて述べる。幾つかの態様においては、第１及び第２のビルディングブロックは、少なくともビルディングブロック自体の構造における差によって互いと識別することができる。幾つかの態様においては、第１及び第２のビルディングブロックの構造は同一である。この場合には、ビルディングブロックは、少なくとも第１及び第２のゲスト分子のそれぞれに共有結合しているゲスト分子における差によって互いと識別することができる。而して、第１及び第２という用語は、そのゲスト分子と合わせた第１のビルディングブロックと、そのゲスト分子と合わせた第２のビルディングブロックと間の差を伝えることを意図している。

【０２５５】

本発明の入れ子型カプセルは、第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを有する。それぞれのカプセルは、キューカービチュリルのようなホスト、及び好適なゲスト

官能基を含む１以上のビルディングブロックの非共有錯体を有する超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有する。本明細書において記載するように、それぞれのカプセルに関するネットワークには、第１又は第２のビルディングブロック、及び場合によっては更なるビルディングブロックを含ませることができ、それぞれのビルディングブロックには好適なゲスト官能基が与えられている。

【０２５６】

第１のカプセルのシェル内に存在するビルディングブロックは、第２のカプセルのシェル内に存在していてよい。

第１のカプセルのシェル内に存在するビルディングブロックは、第２のカプセルのシェル内に存在していなくてよい。

【０２５７】

第１のカプセルのシェルは、１つ又は２つのビルディングブロックを有していてよい。

第２のカプセルのシェルは、１つ又は２つのビルディングブロックを有していてよい。

ビルディングブロックは特に限定されず、ビルディングブロックは化合物及び粒子を包含し、これらのいずれかの組織化物を包含することができる。ゲスト分子は、ビルディングブロックの一部に共有結合している。

【０２５８】

最も簡単な形態では、ビルディングブロックはゲスト分子を接続するための接続部である。一態様においては、ビルディングブロックはポリマー分子又は粒子である。

有利には、ビルディングブロックに、カプセルシェルの形成を助け、或いはその物理的又は化学的特性を向上させる幾つかの官能基を与えることができる。一態様においては、ビルディングブロックに、水溶性を変化、又は好ましくは向上させる官能基を与える。官能基は、ポリエチレングリコール官能基を含む基のような可溶化基の形態を取ることができる。他の例としては、アミノ、ヒドロキシ、チオール、及びカルボキシ官能基を含む基が挙げられる。

【０２５９】

一態様においては、ビルディングブロックに、ビルディングブロックの検出又は分析を助け、形成されるシェルの検出又は分析を助ける官能基を与えることができる。有利には、かかる官能基はまた、シェル内に封入されている材料の検出を助けることもできる。官能基は、蛍光標識のような検出可能な標識の形態を取ることができる。

【０２６０】

一態様においては、ビルディングブロックはアニオン性又はカチオン性である。

一態様においては、第１及び第２のカプセルの一方はアニオン性であるビルディングブロックを有し、第１及び第２のカプセルの他方はカチオン性であるビルディングブロックを有する。

【０２６１】

一態様においては、第１及び第２のカプセルの一方は２つのアニオン性ビルディングブロックを有する。

一態様においては、第１及び第２のカプセルの一方は２つのカチオン性ビルディングブロックを有する。

【０２６２】

好ましい合成方法においては、ビルディングブロックは陽荷電又は陰荷電していることが有用である。電荷の引き寄せは、製造方法において、所望の相間境界（液滴の端）へのビルディングブロックの分配を確保するために有用に用いることができる。

【０２６３】

ゲスト分子は、陽荷電又は陰荷電している官能基を有していてよい。アニオン性又はカチオン性ビルディングブロックという記載は、必要に応じて、陽荷電又は陰荷電している官能基を有するゲスト分子に結合しているビルディングブロックへの言及も包含することができる。

【０２６４】

更には又は或いは、ビルディングブロック自体は、陽荷電又は陰荷電している基を有していてよい。ビルディングブロックがポリマー分子である場合には、陽荷電又は陰荷電基は、モノマー単位の側鎖内に存在させることができる。ポリマー分子自体の骨格も、陽荷電又は陰荷電基を有していてよい。

【０２６５】

このケースは、ポリマーのＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶがメチルビオロゲン基（ゲスト分子）及びローダミン基上に陽電荷を有することを一例として包含する。ポリマーのＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏは、フルオレセイン基上に陰電荷を有する。ここで、Ａｚｏゲスト分子は荷電されていない。ＲＣ－ＰＨＥＡｍ－ＡｍＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏも、フルオレセイン基上に陰電荷を有する。

【０２６６】

一態様においては、ビルディングブロックに、シェル材料をその後に作成する際に用いるための反応性官能基が与えられている。反応性官能基は、シェル形成反応に関して保護して、その後に脱保護して官能基を顕出させることができる。官能基は、アミノ、ヒドロキシ、チオール、及びカルボキシ官能基を含む基であってよい。

【０２６７】

ビルディングブロックに反応性官能基が与えられている場合には、この官能基はビルディングブロック（及びしたがって形成されるカプセル）を表面に結合させるのに好適である可能性がある。一態様においては、ビルディングブロックに、その後にシェル表面又はその付近における反応の触媒作用において用いるための触媒が与えられる。触媒は、シェルの内側又は外側の端部に与えて、それによって内部及び／又は外部の反応を触媒することができる。

【０２６８】

一態様においては、ビルディングブロックは、封入物の光電子特性に影響を与えるその能力で選択される。更には又は或いは、ビルディングブロックは、封入物によって影響を受けるその能力で選択することができる。ビルディングブロックは、信号を封入物から外部環境に伝達するために好適である可能性がある。一態様においては、ビルディングブロックは表面増強共鳴効果を与えることができる。

【０２６９】

官能基を与える場合には、これはシェルの外側、内側、及び／又はシェル内に配置することができる。而して、官能基は、シェルの外部、シェルの内部空間（封入物を保持するための空間）内、及び／又はシェル内（シェル材料のネットワーク内）の環境に関係する向上に関連して与えることができる。

【０２７０】

本明細書に記載する方法の目的のためには、ビルディングブロックは、それが共有結合しているゲスト分子と一緒に、例えば流体相中に可溶でなければならない。

一態様においては、ビルディングブロックは、少なくとも０．０１ｍｇ／ｍＬ、少なくとも０．０２ｍｇ／ｍＬ、少なくとも０．０５ｍｇ／ｍＬ、又は少なくとも０．１０ｍｇ／ｍＬの溶解度を有する。

【０２７１】

一態様においては、溶解性とは水溶解性（即ち水相）を指す。

一態様においては、溶解性とは、油相又は有機相のような水非混和性の相中における溶解性を指す。

【０２７２】

ビルディングブロックは、共有結合によって１つ又は複数のキューカービチュリルゲスト分子に結合する。共有結合は、炭素－炭素結合、炭素－窒素結合、炭素－酸素結合であってよい。結合は、エステル又はアミドのような連結基の一部、及び／又はアルキレン若しくはアルコキシレン官能基を含む基の一部であってよい。

【０２７３】

それぞれのゲスト分子は、定型的な化学結合技術を用いてビルディングブロックに結合

させることができる。例えば、ゲスト分子は、適当な解離基を有するビルディングブロックのアルキル化；エステル化反応；アミド化反応；エーテル形成反応；オレフィン交差メタセシス；又はポリマー鎖が開始ゲスト分子によって成長する小ゲスト分子開始反応；によってビルディングブロックに結合させることができる。

【０２７４】

一態様においては、場合によってゲスト分子と合わせたビルディングブロックの平均分子量は、少なくとも１，０００、少なくとも５，０００、少なくとも１０，０００、又は少なくとも２０，０００である。一態様においては、場合によってゲスト分子と合わせたビルディングブロックの平均分子量は、最大で３０，０００、最大で５０，０００、最大で１００，０００、最大で２００，０００、最大で５００，０００、最大で１，０００，０００、又は最大で２，０００，００である。

【０２７５】

平均分子量とは、数平均分子量又は重量平均分子量を指すことができる。

一態様においては、ビルディングブロックの平均分子量は、最小量及び最大量が上記の幾つかの態様から選択される範囲内である。例えば、平均分子量は１，０００～１００，０００の範囲である。

【０２７６】

一態様においては、ビルディングブロックは表面増強共鳴効果を与えることができる。通常は、かかる能力は、粒子、最も特には金属含有粒子によって与えられる。好適な粒子は、例えば本明細書に記載するものである。表面増強ラマン分光法のための表面増強効果を与えることができる粒子が最も好適である。

【０２７７】

ポリマー分子、及びナノ粒子などの粒子をベースとするビルディングブロックを下記に記載する。

一態様においては、第１及び第２のビルディングブロックを含む組成物からネットワークを得ることができる場合には、第１のビルディングブロックはポリマー分子であり、第２のビルディングブロックは粒子又はポリマー分子である。一態様においては、第１及び第２のビルディングブロックを含む組成物からネットワークを得ることができる場合には、第１のビルディングブロックはポリマー分子であり、第２のビルディングブロックは粒子である。一態様においては、第１のビルディングブロックを含む組成物からネットワークを得ることができる場合には、第１のビルディングブロックはポリマー分子である。

【０２７８】

一態様においては、第１及び第２のカプセルのそれぞれは、ポリマー分子であるビルディングブロックを有する。

一態様においては、第１のカプセルは１つ又は２つのビルディングブロックを有し、ここでそれぞれのビルディングブロックはポリマー分子である。

【０２７９】

一態様においては、第２のカプセルは１つ又は２つのビルディングブロックを有し、ここでそれぞれのビルディングブロックはポリマー分子である。

ポリマー分子：

一態様においては、ビルディングブロックはポリマー分子である。

【０２８０】

キューカービチュリルゲスト分子に共有結合しているポリマー化合物は、ＷＯ－２００９／０７１８９９（参照として本明細書中に包含する）から公知である。

ポリマー分子は、共有結合によって接続されている複数の繰り返し構造単位（モノマー）を含む。ポリマー分子には、単一のタイプのモノマー（ホモポリマー）、或いは１つより多いタイプのモノマー（コポリマー）を含ませることができる。ポリマー分子は直鎖又は分岐であってよい。ポリマー分子がコポリマーである場合には、これは、ランダム、交互、周期、統計、又はブロックコポリマー、或いはこれらの混合物であってよい。コポリマーはまた、グラフトポリマーであってもよい。

【０２８１】
ビルディングブロックは、２つ、３つ、４つ、又は５つの繰り返し単位を有していてよい。便宜上、かかるビルディングブロックはオリゴマーと呼ぶことがある。
ポリマー分子は、少なくとも８、少なくとも１５、少なくとも１００、又は少なくとも１，０００のモノマー単位を有する。単位の数は単位の平均数である。
【０２８２】
他の態様においては、ポリマー分子は、１０～２００、５０～２００、５０～１５０、又は７５～１２５から選択される範囲のモノマー単位の平均数を有する。
ポリマー分子ビルディングブロックあたりのゲスト分子の数は上記に示した通りである。或いは、ゲスト分子の数は、ポリマー分子内に存在する全部のモノマーの合計としての、ゲスト分子に結合しているポリマー内に存在しているモノマーの割合として表現することができる。これは、官能基パーセントと呼ぶことができる。
【０２８３】
一態様においては、ポリマー分子の官能基は、少なくとも１％、少なくとも２％、又は少なくとも５％である。
一態様においては、ポリマー分子の官能基は、最大で５０％、最大で４０％、最大で２０％、最大で１５％、又は最大で１０％である。
【０２８４】
一態様においては、官能基は、最小量及び最大量が上記の幾つかの態様から選択される範囲内である。例えば、官能基は５～４０％の範囲である。
官能基パーセントは、ポリマー試料のプロトンＮＭＲ測定によって求めることができる。
【０２８５】
一態様においては、ポリマー分子は、５００より大きく、１０００より大きく、２０００より大きく、３０００より大きく、又は４０００より大きい分子量（Ｍｗ）を有する。分子量は、重量平均分子量又は数平均分子量であってよい。ポリマーの数平均及び重量平均分子量は通常の技術によって求めることができる。
【０２８６】
一態様においては、ポリマーは合成多分散ポリマーである。多分散ポリマーは、一定範囲の複数の分子量を有するポリマー分子を含む。多分散ポリマーの多分散指数（ＰＤＩ）（重量平均分子量を数平均分子量で割った値）は１より大きく、５～２０の範囲であってよい。ポリマー分子の多分散度は、ゲル透過又はサイズ排除クロマトグラフィーのような通常の技術によって求めることができる。
【０２８７】
比較的低い多分散度を有するポリマー分子が、本発明において用いるのに好適である。かかるポリマー分子は、１～５、１～３、又は１～２から選択される範囲の多分散度を有していてよい。かかるポリマーは、それらの比較的低い分散度を考慮して低又は単分散と呼ぶことができる。
【０２８８】
低又は単分散ポリマー分子を使用することは、個々の分子の反応性が比較的均一で、それらを用いることによって得られる生成物も物理的及び化学的に比較的均一にすることができ、比較的低又は単分散にすることができるので特に魅力的である。低又は単分散ポリマーを製造する方法は当該技術において周知であり、ＲＡＦＴ（可逆的付加開裂連鎖移動）重合などのラジカル開始重合に基づく重合反応が挙げられる（例えば、Chiefariら，Macromolecules 1998，31，5559を参照）。低い分散度を有するポリマーの合成例も本明細書に与える。
【０２８９】
多くのポリマー分子は当該技術において公知であり、本明細書に記載するシェル材料を製造するために用いることができる。ポリマー分子の選択は、カプセルの特定の用途によって定まる。好適なポリマー分子としては、タンパク質、オリゴペプチド、核酸、グリコ

サミノグリカン、又は多糖（セルロース、並びにグアー、キトサン、キトサン、アガロース、及びアルギネート、並びにこれらの官能化誘導体のようなその関連する形態を含む）のような天然ポリマー、或いはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、シス－１，４－ポリイソプレン（ＰＩ）、ポリ（メタ）アクリレート、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、及びポリビニルアルコールのような合成ポリマーが挙げられる。ポリマーはホモ又はコポリマーであってよい。

【０２９０】

ポリマー分子は、２種類以上の天然及び／又は合成ポリマーを含んでいてよい。これらのポリマーは、線状構造、環状構造、櫛形又はグラフト構造、（超）分岐構造、或いは星形構造で配置することができる。

【０２９１】

好適なポリマー分子としては、親水性を有するポリマー分子が挙げられる。而して、ポリマーの一部（中でもモノマー単位、骨格自体、側鎖、又はグラフトポリマーを指すことができる）は親水性である。一態様においては、ポリマー分子は水のような極性溶媒中で水素結合を形成することができる。ポリマー分子は、水中に溶解させて連続相を形成することができる。

【０２９２】

一態様においては、ポリマー分子は両親媒性である。

第１及び第２のビルディングブロックのように２種類以上のビルディングブロックが与えられている場合には、それぞれのビルディングブロックは、独立して上記に記載のポリマー分子から選択することができる。一態様においては、第１及び第２のビルディングブロックは異なる。一態様においては、第１及び第２のビルディングブロックは同一である。この後者の場合には、ビルディングブロック自体は、それぞれに共有結合しているゲスト分子に関してのみ相違する。

【０２９３】

一態様においては、ポリマー分子は、ポリ（メタ）アクリレート、ポリスチレン、及び／又はポリ（メタ）アクリルアミドポリマーであるか、又はこれらを含む。

一態様においては、ポリマーは、ポリ（メタ）アクリレートポリマー（ポリアクリレートポリマーであってよく、或いはこれを含んでいてよい）であるか、又はこれを含む。

【０２９４】

（メタ）アクリレートのアクリレート官能基は、所望の官能基を接続するため、例えば可溶化基又は検出可能な標識を接続するための部位になることができる。

一態様においては、ポリマー分子は、

（ｉ）キューカービチュリルゲスト分子に結合している（メタ）アクリレート又はスチレンのようなモノマー；

を含み、

並びに場合によっては

（ｉｉ）検出可能な標識に結合している（メタ）アクリレート又はスチレンのようなモノマー；及び／又は

（ｉｉｉ）水性可溶化基のような可溶化基に結合している（メタ）アクリレート又はスチレンのようなモノマー；

を更に含む重合可能な組成物から得られるか、又はこれから得ることができる。

【０２９５】

一態様においては、それぞれのモノマーは（メタ）アクリレートモノマーである。

一態様においては、それぞれのモノマーはスチレンモノマーである。

【０２９６】

（ｉ）が（ｉｉ）又は（ｉｉｉ）のような他の成分と共に存在する場合には、それは少なくとも１、少なくとも５、少なくとも１０、又は少なくとも２０モル％で重合可能な組成物中に存在する。（ｉ）が（ｉｉ）又は（ｉｉｉ）のような他の成分と共に存在する場

合には、それは最大で９０、最大で５０、最大で４０、又は最大で３０モル％で重合可能な組成物中に存在する。一態様においては、存在する（ｉ）の量は、最小量及び最大量が上記の幾つかの態様から選択される範囲内である。例えば、存在する量は１０～５０モル％の範囲である。

【０２９７】

一態様においては、（ｉ）は、それぞれの単一のポリマー分子に結合している複数のキューカービチュリルゲスト分子を有するポリマー分子を与えるのに十分なレベルで存在させる。

【０２９８】

一態様においては、（ｉ）は、それぞれの単一のポリマー分子に結合している単一のキューカービチュリルゲスト分子を有するポリマー分子を与えるのに十分なレベルで存在させる。

【０２９９】

一態様においては、（ｉ）は、上記に記載の官能基パーセントを有するポリマー分子を与えるのに十分なレベルで存在させる。

（ｉｉ）が存在する場合には、それは少なくとも０．５、少なくとも１、又は少なくとも２モル％で重合可能な組成物中に存在する。

【０３００】

（ｉｉ）が存在する場合には、それは最大で２０、最大で１０、又は最大で５モル％で重合可能な組成物中に存在する。

一態様においては、存在する（ｉｉ）の量は、最小量及び最大量が上記の複数の態様から選択される範囲内である。例えば、存在する量は１～５モル％の範囲である。

【０３０１】

（ｉｉｉ）が存在する場合には、それは少なくとも０．５、少なくとも１、少なくとも２、少なくとも５、少なくとも１０、少なくとも２０、又は少なくとも５０モル％で重合可能な組成物中に存在する。

【０３０２】

（ｉｉｉ）が存在する場合には、それは最大で９０、最大で８０、又は最大で７０モル％で重合可能な組成物中に存在する。

一態様においては、存在する（ｉｉｉ）の量は、最小量及び最大量が上記の複数の態様から選択される範囲内である。例えば、存在する量は１０～８０モル％の範囲である。

【０３０３】

モル％に言及する場合には、これは（ｉ）、並びに存在する場合には（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）、並びに存在する場合には任意の他の重合可能なモノマーの全量（モル）に対する存在する成分の量を指す。言及する成分は、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、又は任意の他の重合可能なモノマーの１つであってよい。

【０３０４】

一態様においては、この組成物は、１種類以上の更なる（メタ）アクリレートモノマーを更に含む。１つのモノマーは（メタ）アクリレートモノマーであってよい。１以上のモノマーは、エステル基において置換されている（メタ）アクリレートモノマーであってよい。

【０３０５】

モル％に言及する場合には、これは（ｉ）、並びに存在する場合には（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）、並びに存在する場合には任意の他の重合可能なモノマーの全量（モル）に対する存在する成分の量を指す。言及する成分は、（ｉ）、（ｉｉ）、（ｉｉｉ）、又は任意の他の重合可能なモノマーの１つであってよい。言及する成分は、下記に記載するような連鎖移動剤又はラジカル開始剤であってよい。

【０３０６】

結合という用語は、アクリレート（エステル）基又はスチレンのフェニル基が示される基に直接か又は間接的のいずれかで結合していることを指す。間接的に結合している場合

には、接続基によってアクリレートと示される基との間の結合を形成することができると理解される。
一態様においては、接続基は（ポリ）エチレングリコール（ＰＥＧ）基を含んでいてよい。
【０３０７】
一態様においては、検出可能な標識は蛍光標識である。蛍光標識はフルオレセイン又はローダミン標識であってよい。標識の「色」は特に制限されず、緑、赤、黄、シアン、及び橙の標識が使用するのに好適である。
【０３０８】
一態様においては、水性可溶化基はＰＥＧ基である。ＰＥＧ基は、少なくとも２、３、４、５、又は１０の繰り返しエチレングリコール単位を有していてよい。ＰＥＧ基は、最大で５０、４０、２０、又は１５の繰り返しエチレングリコール単位を有していてよい。
【０３０９】
一態様においては、水性可溶化基は、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、又はスルホン酸であるか、又はこれを含む。
一態様においては、アミノ基は、第４級アミノ基、例えばトリメチルアミノ基である。
【０３１０】
一態様においては、この組成物は連鎖移動剤を更に含む。
一態様においては、連鎖移動剤はチオカルボニルチオ化合物である。
連鎖移動剤が存在する場合には、それは少なくとも０．１、少なくとも０．５、又は少なくとも１モル％で重合可能な組成物中に存在する。
【０３１１】
連鎖移動剤が存在する場合には、それは最大で１０、最大で５、又は最大で２モル％で重合可能な組成物中に存在する。
一態様においては、存在する連鎖移動剤の量は、最小量及び最大量が上記の複数の態様から選択される範囲内である。例えば、存在する量は０．５～２モル％の範囲である。
【０３１２】
一態様においては、この組成物はラジカル開始剤を更に含む。
ラジカル開始剤が存在する場合には、それは少なくとも０．０１、少なくとも０．０５、少なくとも１モル％で重合可能な組成物中に存在する。
【０３１３】
ラジカル開始剤が存在する場合には、それは最大で５、最大で２、最大で１、又は最大で０．５モル％で重合可能な組成物中に存在する。
一態様においては、存在するラジカル開始剤の量は、最小量及び最大量が上記の複数の態様から選択される範囲内である。例えば、存在する量は０．１～０．５モル％の範囲である。
【０３１４】
一態様においては、ラジカル開始剤は、ＡＩＢＮ（アゾビスイソブチロニトリル）、ＡＣＰＡ（４，４’－アゾビス（４－シアノペンタン酸））、及びＡＣＶＡ（４，４’－アゾビス（４－シアノ吉草酸）からなる群から選択される。
【０３１５】
一態様においては、ポリマー分子は、記載されている連鎖移動剤及び／又はラジカル開始剤を用いて、（ｉ）、並びに場合によっては（ｉｉ）及び／又は（ｉｉｉ）を含む組成物を重合することによって得られるか又は得ることができる。
【０３１６】
一態様においては、ポリマー分子は、ラジカル重合プロセスを用いて、本明細書に記載する組成物から得られるか又は得ることができる。
一態様においては、重合反応は昇温温度において行う。反応は、少なくとも３０、少なくとも４０、又は少なくとも５０℃の温度において行うことができる。反応は、最高で１００、最高で９０、又は最高で８０℃の温度において行うことができる。一態様において

は、重合反応は有機溶媒中で行う。元の溶媒は、エーテル溶媒、例えば１，４－ジオキサン、又はアルキルアルコール溶媒、例えばエタノールであってよい。重合反応は還流温度において行うことができる。

【０３１７】

有機溶媒中における重合可能な混合物の濃度は、最大で５．０、最大で２．０、又は最大で１．５Ｍであってよい。

有機溶媒中における重合可能な混合物の濃度は、少なくとも０．０５、少なくとも０．１、少なくとも０．５Ｍ、又は少なくとも１．０Ｍであってよい。

【０３１８】

一態様においては、この濃度は、最小量及び最大量が上記の複数の態様から選択される範囲内である。例えば、この濃度は１．０～２．０Ｍの範囲である。

一態様においては、重合反応は、少なくとも１、少なくとも５、又は少なくとも１０時間行う。

【０３１９】

一態様においては、重合反応は、最大で７２、又は最大で４８時間行う。

重合反応は、当業者によく知られている技術を用いて停止させることができる。工程には、反応混合物の希釈及び又は温度の低下を含ませることができる。

【０３２０】

一態様においては、重合反応は、本明細書に記載する分子量を有するポリマー分子を得るのに十分な時間行う。

一態様においては、重合反応は、複数のゲスト分子を有するポリマー分子を得るのに十分な時間行う。

【０３２１】

一態様においては、重合反応は、１つのゲスト分子を有するポリマー分子を得るのに十分な時間行う。

重合可能な混合物の濃度とは、単位体積の有機溶媒中において（例えばリットルあたりに）存在するモノマー（（ｉ）、並びに存在する場合には（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）、並びに存在する場合には任意の他の重合可能なモノマーを含む）の全量(モル）を指す。

【０３２２】

一態様においては、ポリマーは粒子として形成することができる。

粒子：

一態様においては、ビルディングブロックは粒子である。本発明において用いるための粒子のタイプは特に限定されない。

【０３２３】

一態様においては、粒子は第１のビルディングブロックであり、粒子は複数のキューカービチュリルゲスト分子に結合している。

一態様においては、粒子は第２のビルディングブロックであり、粒子は１以上のキューカービチュリルゲスト分子に結合している。

【０３２４】

一態様においては、粒子は第２のビルディングブロックであり、粒子は複数のキューカービチュリルゲスト分子に結合している。

通常は、粒子は、カプセルの寸法よりも１０の１乗、２乗、３乗、又は４乗小さい寸法を有する。

【０３２５】

一態様においては、粒子はナノ粒子である。ナノ粒子は、直径が少なくとも１、少なくとも５、又は少なくとも１０ｎｍの平均寸法を有する。ナノ粒子は、直径が最大で９００、最大で５００、最大で２００、又は最大で１００ｎｍの平均寸法を有する。

【０３２６】

一態様においては、ナノ粒子は直径が１～１００ｎｍ又は５～６０ｎｍの範囲の平均寸法を有する。

平均とは数値平均を指す。粒子の直径は、ＴＥＭなどの顕微鏡法を用いて測定することができる。

【０３２７】

一態様においては、粒子は、最大で０．５％、最大で１％、最大で１．５％、最大で２％、最大で４％、最大で５％、最大で７％、最大で１０％、最大で１５％、最大で２０％、又は最大で２５％の相対標準偏差（ＲＳＤ）を有する。

【０３２８】

一態様においては、粒子は、直径が少なくとも１、少なくとも５、又は少なくとも１０ｎｍの流体力学直径を有する。

一態様においては、粒子は、直径が最大で９００、最大で５００、最大で２００、又は最大で１００ｎｍの流体力学直径を有する。

【０３２９】

流体力学直径とは、数平均又は体積平均を指すことができる。流体力学直径は、粒子試料の動的光散乱（ＤＬＳ）測定によって求めることができる。

一態様においては、粒子は金属粒子である。

【０３３０】

一態様においては、粒子は遷移金属粒子である。

一態様においては、粒子は貴金属粒子である。

一態様においては、粒子は、銅、ルテニウム、パラジウム、白金、チタン、酸化亜鉛、金、又は銀、或いはこれらの混合物であるか、又はこれらを含む。

【０３３１】

一態様においては、粒子は、金、銀粒子、又はこれらの混合物であるか、又はこれらを含む。

一態様においては、粒子は、金又は銀粒子、或いはこれらの混合物である。

【０３３２】

一態様においては、粒子は金ナノ粒子（ＡｕＮＰ）である。

一態様においては、粒子はシリカ又は炭酸カルシウムであるか、又はこれらを含む。

一態様においては、粒子は量子ドットである。

【０３３３】

一態様においては、粒子はポリマーであるか、又はこれを含む。ポリマーは、ポリスチレン又はポリアクリルアミドポリマーであってよい。ポリマーは、例えばポリペプチド又はポリヌクレオチドなどの生体高分子であってよい。

【０３３４】

一態様においては、粒子は、表面増強ラマン分光法（ＳＥＲＳ）において用いるのに好適な材料を含む。金及び／又は銀及び／又は他の遷移金属の粒子は、かかる使用のために好適である。

【０３３５】

金及び銀粒子は、当該技術において公知の技術を用いて製造することができる。製造法の例としては、Coulstonら（Chem. Commun. 2011, 47, 164）、Martinら（Martinら, Langmuir 2010, 26, 7410）、及びFrens（Frens Nature Phys. Sci. 1973, 241, 20）（これらの全部を参照として本明細書中に包含する）によって記載されているものが挙げられる。

【０３３６】

粒子は、必要に応じて１以上のゲスト分子に結合している。通常は、粒子が第１のビルディングブロックである場合には、これは少なくとも複数のゲスト分子と共に与えられる。粒子が第２のビルディングブロックである場合には、これは１以上のゲスト分子に与えられる。

【０３３７】

一態様においては、ゲスト分子は接続基を介して粒子に共有結合していてよい。接続基は、ゲスト分子と粒子バルクの間に距離を与えるスペーサー部材であってよい。接続基に

は、ビルディングブロックとゲスト分子の組み合わさった構造体の水溶性を向上させるための官能基を含ませることができる。接続基は、粒子表面への結合を可能にする官能基を有する。例えば、粒子が金粒子である場合には、接続基は、金－イオウを接続する結合を形成するためのチオール官能基を有する。

【０３３８】

或いは、ゲスト分子は、好適な官能基によって粒子表面に直接結合していてよい。例えば、粒子が金粒子である場合には、ゲスト分子は、ゲスト分子のチオール官能基を介して金表面に結合していてよい。

【０３３９】

一態様においては、粒子は、粒子が、そのゲスト分子と一緒に水中に可溶になるか、或いは水非混和相中に可溶になるような可溶化基を含む。

可溶化基は、粒子の表面に結合している。可溶化基は、好適な官能基によって粒子に共有結合していてよい。粒子が金粒子である場合には、可溶化基はイオウ結合によって金表面に結合している。可溶化基は、ポリエチレングリコール、或いはアミン、ヒドロキシ、カルボキシ、又はチオール官能基であってよく、或いはこれらを含んでいてよい。

【０３４０】

一態様においては、ビルディングブロックは、

（ｉ）金粒子；

（ｉｉ）チオール官能基を有する接続基と一緒にゲスト分子；及び

（ｉｉｉ）チオール官能基を有する可溶化分子；

を含み、場合によっては

（ｉｖ）チオール官能基を有する接続基と一緒に更なるゲスト分子；

を更に含む組成物から得られるか、又は得ることができる。

【０３４１】

一態様においては、組成物中に存在するゲスト分子の量は、少なくとも１、少なくとも５、少なくとも１０、又は少なくとも１５モル％である。

一態様においては、組成物中に存在するゲスト分子の量は、最大で８０、最大で５０、又は最大で２５モル％である。

【０３４２】

モル％とは、組成物中の（ｉｉ）及び（ｉｉｉ）、並びに存在する場合には（ｉｖ）の合計量の割合としての存在するゲスト分子の量を指す。

組成物中に存在する（ｉｉ）の量は、複数のゲスト分子を有する粒子ビルディングブロックの生成を可能にするようなものであってよい。

【０３４３】

封入物：

本発明の入れ子型カプセルは、成分（封入物）を封入するために用いることができる。一態様においては、封入物を含む入れ子型カプセルが提供される。入れ子型カプセルは成分を貯蔵するのに好適であり、この成分は、その後に、必要に応じて選択された位置において放出させることができる。

【０３４４】

一態様においては、第１のカプセルは封入物（第１の封入物）を保持する。

一態様においては、第２のカプセルは封入物（第２の封入物）を保持する。かかる封入物は第１のカプセル内には保持されず、第１のカプセルによって占められていない残りの内部空間内に保持される。第１の封入物が第１のカプセル内にも存在していなければならないことを除いて、第１の封入物はまた第２のカプセルによっても保持されることが認識される。

【０３４５】

第３又は任意の更なる封入物は、第３又は更なるカプセル内に保持される封入物である。第３の封入物は第２のカプセル内には保持されず、第２のカプセルによって占められていない残りの内部空間内に保持される。

【０３４６】
封入物という用語は、本明細書で記載する第１のカプセルのような超分子カプセルを包含することは意図しない。封入物を保持する第２のカプセルとは、第１のカプセルに加えて成分を保持する第２のカプセルを指す。
【０３４７】
封入されている成分とは溶媒分子を指さないことが理解される。例えば、封入されている成分は水ではなく、或いはオイル又は有機溶媒ではない。また、封入されている成分とは、カプセルシェルの製造において用いるためのホスト又はビルディングブロックを指さないことも理解される。それ以外の点では、この成分は特に限定されない。
【０３４８】
一態様においては、入れ子型カプセルにおけるカプセルのそれぞれは溶媒を保持する。溶媒は水又はオイルであってよく、溶媒はそれからカプセルシェルを形成した微小液滴を形成するのに用いる相であってよい。溶媒は、クロロホルムのような有機溶媒であってよい。
【０３４９】
したがって、封入物は、シェル内に存在する可能性がある溶媒に加えて与えられるカプセルの一成分である。
本発明方法においては、カプセルシェルは、必要に応じてホスト及び１以上のビルディングブロックを含む組成物から製造される。ホスト及び１以上のビルディングブロックの全部が反応してシェル材料を形成するわけではない。更に、ホスト及び１以上のビルディングブロックを反応させてネットワークを形成することができるが、このネットワークはカプセルを形成するシェル内に含まれない可能性がある。これらの未反応又は部分的に反応した試薬及び生成物がシェル内に含まれる可能性があり、封入物に加えて含まれる可能性がある。而して、封入物は、シェル内に存在する可能性がある未反応又は部分的に反応した試薬及び生成物に加えて与えられるカプセルの成分である。
【０３５０】
一態様においては、封入物は、少なくとも１００、少なくとも２００、少なくとも３００、少なくとも１，０００、少なくとも５，０００（１ｋ）、少なくとも１０，０００（１０ｋ）、少なくとも５０，０００（５０ｋ）、少なくとも１００，０００（１００ｋ）、又は少なくとも２００，０００（２００ｋ）の分子量を有する。
【０３５１】
一態様においては、封入物は治療化合物である。
一態様においては、封入物は、ポリヌクレオチド（例えばＤＮＡ及びＲＮＡ）、ポリペプチド、又は多糖のような生体分子である。
【０３５２】
一態様においては、封入物は、上述したポリマーのような生体高分子を包含するポリマー分子である。
一態様においては、封入物は細胞である。
【０３５３】
一態様においては、封入物はインクである。
一態様においては、封入物はカーボンナノチューブである。
一態様においては、封入物は粒子である。粒子は金属粒子であってよい。
【０３５４】
カプセルの寸法は、封入物の寸法を収容するように選択される。而して、内径（最も内側の壁から最も内側の壁までの距離）は、封入物の最大寸法よりも大きい。本発明方法は、入れ子型カプセルにおけるそれぞれのカプセルの寸法を所望の寸法で製造することを可能にするように適合させることができる。
【０３５５】
第２のカプセルの寸法は、第２の封入物（存在する場合）及び１以上の第１のカプセルを収容するように選択することができる。

一態様においては、封入物は検出可能な標識である。検出可能な標識は、封入物を定量及び／又は位置確認するために用いることができる。標識は、カプセル内に含まれる封入物の量を求めるために用いることができる。

【０３５６】

一態様においては、検出可能な標識はルミネセンス標識である。一態様においては、検出可能な標識は蛍光標識又はリン光標識である。

一態様においては、検出可能な標識は視認できる。

【０３５７】

一態様においては、蛍光標識はローダミン又はフルオレセイン標識である。

一態様においては、封入物は、有毒分子（例えば神経剤及び重金属）、ホルモン、除草剤、殺虫剤、抗体、病原体（例えばウィルス）、アジュバント、ゲル、ナノ粒子（金属又は非金属粒子を包含する）、ポリマー（合成ポリマー及び天然ポリマーを包含する）、触媒（有機、無機、及び有機金属）、接着剤、及びシーラントからなる群から選択される。

【０３５８】

病原体は、宿主において疾病を引き起こすことができる作用物質である。病原体は、ウィルス、バクテリア、菌類、又はプリオンであってよい。

一態様においては、封入物はウィルスである。

【０３５９】

ウィルスは、アデノウィルス科（アデノウィルス）、ヘルペスウィルス科（例えば、単純ヘルペスウィルス－タイプ１及びタイプ２、並びにエプスタイン・バーウィルス）、パピローマウィルス科（例えばヒト乳頭腫ウィルス）、ヘパドナウィルス科（例えばＢ型肝炎ウィルス）、フラビウィルス科（例えば、Ｃ型肝炎ウィルス、黄熱病ウィルス、デング熱ウィルス、西ナイル熱ウィルス）、レトロウィルス科（例えば免疫不全ウィルス（ＨＩＶ））、オルトミクソウィルス科（例えばインフルエンザウィルス）、パラミクソウィルス科（例えば麻疹ウィルス、流行性耳下腺炎ウィルス）、ラブドウィルス科（例えば狂犬病ウィルス）、及びレオウィルス科（例えばロタウィルス）からなる群から選択される科から選択されるウィルスであってよい。

【０３６０】

一態様においては、封入物は微生物である。

上述したように、一態様においては、封入物は細胞である。細胞は、原核細胞又は真核細胞であってよい。

【０３６１】

細胞は、ヒト細胞、齧歯動物細胞（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ウサギ目細胞（例えばウサギ）、鳥類細胞（例えば鳥）、イヌ科細胞（例えばイヌ）、猫科細胞（例えばネコ）、ウマ科細胞（例えばウマ）、ブタ科細胞（例えばブタ）、ヒツジ科細胞（例えばヒツジ）、ウシ亜科細胞（例えば雌牛）、サル科細胞（例えばサル又は類人猿）、サル細胞（例えばマーモセット、ヒヒ）、類人猿細胞（例えばゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）、或いはカモノハシ科細胞（例えばカモノハシ）のような哺乳動物細胞であってよい。細胞は腫瘍細胞であってよく、これは良性又は悪性腫瘍細胞であってよい。真核細胞の例としては、中でも上皮細胞、内皮細胞、神経細胞、骨格細胞、及び線維芽細胞が挙げられる。

【０３６２】

一態様においては、封入物は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌のようなバクテリアである。

グラム陽性菌の例としては、コリネバクテリア、マイコバクテリア、ノカルジア菌、ストレプトマイセス、ブドウ球菌（例えば黄色ブドウ球菌）、連鎖球菌（例えば肺炎連鎖球菌）、腸球菌（例えばエンテロコッカス・フェシウム）、バチルス、クロストリジウム（例えばクロストリジウム・ディフィシル）、及びリステリア菌が挙げられる。

【０３６３】

グラム陰性菌の例としては、ヘモフィルス、クレブシエラ菌、レジオネラ菌、シュード

モナス菌、エシェリキア（例えば大腸菌）、プロテウス、エンテロバクター、セラチア、ヘリコバクター（例えばピロリ菌）、及びサルモネラ菌が挙げられる。

【０３６４】

一態様においては、封入物は抗体である。

本発明においては、「抗体」という用語は最も広い意味で用いられ、それらが所望の生物学的活性を示す限りにおいて、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば二重特異性抗体）、及び抗体フラグメントを具体的にカバーする。抗体は、ネズミ科、ヒト、ヒト化、キメラ、又は他の種から誘導されるものであってよい。抗体は、特異性抗原を認識してそれに結合することができる免疫系によって生成するタンパク質である。標的抗原は、一般に、複数の抗体上でＣＤＲによって認識されるエピトープとも呼ばれる数多くの結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合するそれぞれの抗体は異なる構造を有する。而して、１つの抗原は１つより多い対応する抗体を有する可能性がある。抗体は、全長イムノグロブリン分子又は全長イムノグロブリン分子の免疫学的に活性な部分、即ち、癌細胞又は自己免疫疾患に関係する自己免疫抗体を産生する細胞など（しかしながらこれらに限定されない）の目標のような対象目標の抗原又はその一部に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を含む。イムノグロブリンは、任意のタイプ（例えば、ＩｇＧ、ＩｇＥ、ＩｇＭ、ＩｇＤ、及びＩｇＡ）、クラス（例えば、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４、ＩｇＡ１、及びＩｇＡ２）、又はサブクラスのイムノグロブリン分子であってよい。イムノグロブリンは、ヒト、ネズミ科、又はウサギ由来などの任意の種から誘導することができる。

【０３６５】

「抗体フラグメント」は、全長抗体の一部、一般にその抗原結合又は可変領域を含む。抗体フラグメントの例としては、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、及びＦｖフラグメント；ダイアボディ；線状抗体；Ｆａｂ発現ライブラリーによって産生されるフラグメント；抗イディオタイプ(抗Ｉｄ）抗体、ＣＤＲ（相補性決定領域）、並びに、癌細胞抗原、ウィルス抗原、又は微生物抗原に免疫特異的に結合する上記の任意のもののエピトープ結合フラグメント、一本鎖抗体分子；並びに抗体フラグメントから形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【０３６６】

本明細書において用いる「モノクローナル抗体」という用語は、実質的に均一な抗体の母集団から得られる抗体を指し、即ち、母集団を構成する個々の抗体は、少量で存在する可能性がある考えられる自然発生突然変異体を除いて同一である。モノクローナル抗体は、非常に特異的で、単一の抗原部位に対して作られる。更に、異なる決定基（エピトープ）に対して作られた異なる抗体を含むポリクローナル抗体の製造とは異なり、それぞれのモノクローナル抗体は抗原上の単一の決定基に対して作られる。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、他の抗体によって汚染されずに合成することができるという点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、抗体の実質的に均一な母集団から得られるという抗体の特徴を示すものであり、特定の方法によって抗体を製造することを必要とするものとは解釈されない。例えば、本発明にしたがって用いられるモノクローナル抗体はハイブリドーマ法によって製造することができ、或いは組換えＤＮＡ法によって製造することができる。モノクローナル抗体はまた、ファージ抗体ライブラリーから単離することもできる。

【０３６７】

ここでは、モノクローナル抗体として、それらが所望の生物学的活性を示す限りにおいて、重鎖及び／又は軽鎖の部分が、特定の種から誘導されるか又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一又は相同であり、一方で１つ又は複数の鎖の残りが、他の種から誘導されるか又は他の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体における対応する配列と同一又は相同である「キメラ」抗体、並びにかかる抗体のフラグメントが具体的に挙げられる。

【０３６８】

一態様においては、抗体は抗体－薬物複合体（ＡＤＣ）である。
抗体は、カプセル内に保持されている間、その後の使用の際に抗体を放出する時点のいずれかで検出及び分析するために好適に標識することができる。
【０３６９】
一態様においては、封入物はホルモンである。ホルモンは、インシュリン又は成長ホルモンのようなペプチドホルモン、或いはステロイドホルモン、例えばプロスタグランジン及びエストロゲンのような脂質ホルモンであってよい。
【０３７０】
一態様においては、封入物はポリペプチドである。一態様においては、ポリペプチドはタンパク質である。一態様においては、タンパク質は触媒活性を有し、例えばリガーゼ、イソメラーゼ、リアーゼ、ヒドロラーゼ、トランスフェラーゼ、又はオキシドレダクターゼ活性を有する。
【０３７１】
一態様においては、封入物はポリマーである。幾つかの態様においては、本発明のカプセルシェルは官能化ポリマーであるビルディングブロックを含む。かかるビルディングブロックが存在する場合には、封入物であるポリマーはビルディングブロックとは異なる。一態様においては、封入物のポリマーはキューカービチュリルと非共有結合を形成するのには好適ではない。
【０３７２】
一態様においては、封入物は金属粒子である。
一態様においては、ナノ粒子は貴金属であるか、又はこれを含む。
一態様においては、ナノ粒子は遷移金属であるか、又はこれを含む。
【０３７３】
幾つかの態様においては、本発明のカプセルシェルは官能化粒子であるビルディングブロックを含む。かかるビルディングブロックが存在する場合には、封入物である粒子はビルディングブロックとは異なる。一態様においては、封入物の粒子はキューカービチュリルと非共有結合を形成するのには好適ではない。
【０３７４】
一態様においては、ナノ粒子は、金ナノ粒子（ＡｕＮＰ）又は銀ナノ粒子（ＡｇＮＰ）、或いは銀及び金の両方を含むナノ粒子である。
一般に、粒子は実質的に球状である。しかしながら、適切か又は所望の場合には他の形状を有する粒子を用いることができる。
【０３７５】
一態様においては、ナノ粒子は、最大で５００ｎｍ、最大で２００ｎｍ、最大で１５０ｎｍ、最大で１００ｎｍ、最大で８０ｎｍ、又は最大で７０ｎｍの直径を有する。
一態様においては、ナノ粒子は、少なくとも１ｎｍ、少なくとも２ｎｍ、少なくとも５ｎｍ、少なくとも１０ｎｍ、少なくとも１５ｎｍ、少なくとも２０ｎｍ、少なくとも３０ｎｍ、又は少なくとも４０ｎｍの直径を有する。
【０３７６】
一態様においては、粒子の直径は、最小及び最大の比が上記の複数の態様から選択される範囲内である。例えば、直径は１～１００ｎｍの範囲、又は例えば１０～１００ｎｍの範囲である。例えば、直径は２～５００ｎｍの範囲である。
【０３７７】
一態様においては、ナノ粒子は約２０ｎｍの直径を有する。
平均とは数値平均を指す。粒子の直径は、ＴＥＭなどの顕微鏡法を用いて測定することができる。
【０３７８】
本発明において用いる粒子は、実質的に単分散であるか、又は非常に低い分散度を有する。一態様においては、粒子は、最大で０．５％、最大で１％、最大で１．５％、最大で２％、最大で４％、最大で５％、最大で７％、最大で１０％、最大で１５％、最大で２０

％、又は最大で２５％の相対標準偏差（ＲＳＤ）を有する。

【０３７９】

一態様においては、粒子は、少なくとも５ｎｍ、少なくとも１０ｎｍ、少なくとも１５ｎｍ、少なくとも２０ｎｍ、少なくとも３０ｎｍ、少なくとも４０ｎｍの流体力学直径を有する。

【０３８０】

一態様においては、粒子は、最大で５００ｎｍ、最大で２００ｎｍ、最大で１５０ｎｍ、最大で１００ｎｍ、最大で８０ｎｍ、又は最大で７０ｎｍの流体力学直径を有する。

流体力学直径とは、数平均又は体積平均を指すことができる。流体力学直径は、粒子試料の動的光散乱（ＤＬＳ）測定によって求めることができる。

【０３８１】

粒子の寸法及び粒子の組成は、最も適切又は有益な表面増強効果を与えるように選択することができる。

金及び銀粒子は、当該技術において公知の技術を用いて製造することができる。製造法の例は、Coulston（Coulstonら，Chem. Commun. 2011，47，164）、及びMartin（Martinら，Langmuir 2010，26，7410）、並びにFrens（Frens Nature Phys. Sci. 1973，241，20）（これらの全部を参照として本明細書中に包含する）によって記載されているものが挙げられる。

【０３８２】

一態様においては、封入物はポリマーである。一態様においては、ポリマーはカプセルシェル中においてビルディングブロックとして存在するポリマーではない。それ以外の点では、ポリマーは特に限定されない。

【０３８３】

一態様においては、封入物は芳香性化合物又は芳香性組成物である。芳香性化合物又は組成物は、香料において用いるために好適な匂い特性を有する。

一態様においては、封入物は風味剤化合物又は風味剤組成物である。風味剤は、甘味料のような風味向上剤であってよく、又はこれを包含する。

【０３８４】

一態様においては、封入物はエッセンシャルオイルのようなオイルである。エッセンシャルオイルの例としては、中でもスイートオレンジ、ペパーミント、レモン、及びクローブから得られるか又は得ることができるものが挙げられる。

【０３８５】

一態様においては、封入物は、それ自体封入物をその中に保持するための容器である。例えば、封入物は、リポソーム、ミセル、又はベシクルであってよい。リポソーム、ミセル、又はベシクルは、本明細書に記載する封入物の１つのような封入物を保持することができる。好適に装填されたリポソーム、ミセル、又はベシクルは、当該技術において公知の標準的な技術を用いて製造することができる。装填されたリポソーム、ミセル、又はベシクルは、次に本明細書に記載する方法を用いて本発明の超分子カプセル中に封入することができる。

【０３８６】

リポソーム、ミセル、又はベシクルは、本明細書に記載するようなカプセルではない。リポソーム、ミセル、又はベシクルは、超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有しない。

【０３８７】

本明細書に記載するように、本発明の入れ子型カプセルは反応器として用いるのに好適である。本明細書に記載するカプセルの製造方法によって、第２のカプセルの区画化が可能になる。而して、第１の封入物を第１のカプセル内に与えることができ、これは第２のカプセル内に保持されている第２の封入物とは別に保持する。第１のカプセルのシェルによって、第１及び第２の封入物の間のバリヤが与えられる。第１のカプセルは、本明細書に記載するように分解させて、それによって第１の封入物を第１のカプセルから放出させ

て、より大きい第２のカプセルの空間中に導入することができる。ここで、これを第２の封入物と相互作用、例えば反応させて生成物を形成することができる。この生成物は、その後に第２のカプセルシェルを崩壊させることによってカプセルから放出させることができる。

【０３８８】

カプセルがマイクロリアクターとして用いるためのものである場合には、第２のカプセルの内部空間の組成は、試薬が反応して生成物を、存在する場合には関係する副生成物と一緒に形成するにつれて時間と共に変化すると理解される。明らかなように、試薬の量は反応が進行するにつれて減少する。

【０３８９】

製造方法－入れ子型カプセル：

超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有するカプセルの製造は、Zhangら，Science 2012，335，690及びＰＣＴ／ＧＢ２０１２／０５１７８７（両方の内容はそれらの全部を参照として本明細書に包含する）において本発明者らの幾人かによって記載されている。

【０３９０】

単一のカプセルを形成するための技術を、本明細書に記載する入れ子型カプセルの形成において用いるように適合させることができる。

本発明者らは、上記に記載したもののような超分子カプセル自体を、より大きい超分子カプセル中に導入することができることを立証した。或いは、より小さい超分子カプセルである搭載物を保持するか又は封入するために超分子カプセルを製造することができる。

【０３９１】

而して、一例においては、本発明の入れ子型カプセルは、Zhangらの研究におけるフロー流に適当な成分を投入することによって製造することができる。

Zhangらは、ナフトールゲスト分子（第１のゲスト）を有するポリマービルディングブロック、及びメチルビオロゲンゲスト分子（第２のゲスト）で修飾された金ナノ粒子ビルディングブロックとのＣＢ［８］の三元錯化から形成されるネットワークである材料のシェルを有するカプセルの製造を記載している。金ナノ粒子は、ポリマービルディングブロックのような他のビルディングブロックで置き換えることができることが認められる。同様に、ポリマービルディングブロックに更なる第２のゲスト分子を与えることができる。ここで、ポリマーによって分子内及び分子間結合を形成して、それによってネットワークを生成させることができる。第２のビルディングブロックはここでは随意的である。

【０３９２】

ビルディングブロック及びＣＢ［８］の別々の溶液を、混合した流体流中で接触させる。この混合流を、次にＴ字型接合部において非混和性の流れと接触させて、非混和相中の混合溶液の分散液を生成させる。液滴の非混和相との界面においてネットワークが形成される。

【０３９３】

かかる技術を用いて、ビルディングブロック、ゲスト、及びホストに対する適当な適合性を有する第１のカプセルのようなカプセルを形成することができる。

Zhangらはまた、デキストランをカプセル中に封入することも記載している。また、大腸菌細胞をカプセル中に導入することも記載している。封入物を混合流中に供給し、液滴中に存在させて、その周りにカプセルシェル材料が形成される。而して、この技術を用いて、封入物を保持する第１のカプセルのようなカプセルを形成することができる。

【０３９４】

封入物自体が第１のカプセルのようなカプセルであってよいことが認識される。而して、この方法において、第１のカプセルを液滴中に導入して第２のカプセル材料をその周りに形成することによって、入れ子型カプセルを形成することができる。

【０３９５】

第１のカプセルは、予備製造において、Zhangらによって記載されている技術を用いて

製造することができる。第１のカプセルを製造し、必要になるまで貯蔵することができる。或いは、第１のカプセルを流動系中に展開させた後に、直ちに第２のカプセルを製造するための流動系中に供給することができる。これはインライン合成と呼ぶことができる。

【０３９６】

第１のカプセルを流体流中に供給する際に、第１のカプセルは第１の封入物を保持していてよい。この第１のカプセルは、第２の封入物、及び第２のカプセルを形成するための成分と共に混合流体流中に供給することができる。したがって、第２の封入物を液滴中に存在させ、その周りに第２のカプセルシェル材料が形成される。而して、この技術を用いて、第２の封入物及び第１のカプセル（それ自体は第１の封入物を保持する）を保持する第２のカプセルを形成することができる。第１のカプセルを含む流体流の相対流速及び濃度を変化させて、それによって複数の第１のカプセルを液滴中に導入させて、これによってそれぞれの第２のカプセル内に複数の第１のカプセルを存在させることができる。

【０３９７】

明らかなように、これらの技術を繰り返して第２のカプセル（それ自体は第１のカプセルを保持する）を保持する第３のカプセル（それぞれのカプセルはそれぞれ必要に応じて第３、第２、及び第１のカプセルを保持する）を与えることができる。

【０３９８】

第１のカプセルは予め形成することができる。これを次に、第２のカプセルシェルの形成中に第２のカプセル中に単純に封入することができる。

第１のカプセルは、第２のカプセルと実質的に同時に形成することができる。実際には、第１のカプセルは、第２のカプセルが形成された後に形成することができる。両方のシナリオにおいて、第１のカプセルを形成するための試薬は、第２のカプセルシェルの形成中に第２のカプセル中に封入する。

【０３９９】

原則として、入れ子型カプセルは簡単なバルク製造方法によって製造することができる。而して、流体流を用いて材料を混合して液滴を生成させるのではなく、相を混合する撹拌技術によって材料を単純に分散させることができる。

【０４００】

バルク製造方法は、大規模に生成物を生成させるのに有用である。しかしながら、製造される生成物に関して大きな多様性がある。而して、カプセルはそれらの寸法に関して大きく異なっていてよく、例えば保持される封入物の量及び保持されるより小さいカプセルの量などのそれぞれのカプセルが保持する材料に関して大きく異なっていてよい。

【０４０１】

流動システムによって、ユーザーに精巧な制御が与えられ、所望の寸法（実質的に単分散）、組成、及び搭載物を有するカプセルの再現可能な形成が可能になる。現在の流動システムはまた、液滴及び二重エマルジョンを大規模に製造することも可能にする。

【０４０２】

入れ子型超分子カプセルの製造は、超分子カプセルの製造と同様に、微小液滴技術を用いて、例えばZhangら，Science 2012，335によって記載されている方法の改変形を用いて行うことができる。単一のカプセルを形成するための基本工程は、第１の流体を第２の流体の連続相中に液滴として分散させることである。シェル材料を形成するための成分は第２の溶媒内に与えることができ、第１の溶媒と第２の溶媒の間の境界においてシェルが形成される。例えば蒸発によって第１の流体を少なくとも部分的に除去するために液滴を乾燥することによって、溶媒境界におけるシェルの形成を助けることができる。

【０４０３】

この基本工程において形成されるカプセル自体をより大きな第２のカプセル中に導入して、それによって本発明の入れ子型カプセルを形成することができる。より大きいカプセルの形成は、第３の流体の連続相中に分散している第１のカプセル（又は分散している第１の液滴）を含む第２の流体を分散させる工程を含む。シェル材料を形成するための成分は第２の流体内に与えることができ、第２の流体と第３の流体の間の境界においてシェル

が形成される。ここでも、例えば蒸発によって第２の溶媒を少なくとも部分的に除去するために第２の液滴を乾燥させることによって、溶媒境界におけるシェルの形成を助けることができる。

【０４０４】

カプセルシェルを形成する段階は、この方法において用いる流体（溶媒と呼ぶこともある）によって定めることができる。第１（内側）カプセルのシェルは、第２のカプセル中に封入する前に形成することができる。第１（内側）カプセルのシェルは、第２（外側）カプセルのシェルの前に形成することができる。第２（外側）カプセルのシェルは、第１（内側）カプセルのシェルの前に形成することができる。これらは、本発明の実施例において示す。

【０４０５】

必要に応じて封入物を第１及び第２の流体中に含ませて、封入物を保持している入れ子型カプセルを与えることができる。

第１及び第２の流体は非混和性である。第２及び第３の流体は非混和性である。

【０４０６】

第１及び第３の流体は同じであってよいが、これは必須ではない。

通常は、第１、第２、及び第３の流体の少なくとも１つは、水性溶媒(水）である。第１又は第２の流体は水性溶媒（水）であってよい。

【０４０７】

第１、第２、及び第３の流体のそれぞれは液体である。

第１の溶媒は、第２の溶媒の沸点よりも低い沸点を有していてよい。例えば、第１の溶媒はクロロホルム、又は他の低沸点の有機溶媒であってよく、第２の溶媒は水であってよい。この場合には、第２（外側）カプセルの前に第１（内側）カプセルを優先的に形成することができる。第２の溶媒は、第３の溶媒の沸点よりも低い沸点を有していてよい。例えば、第２の溶媒は水であってよく、第３の溶媒はフッ素化オイルであってよい。

【０４０８】

第１の溶媒は、第２の溶媒の沸点よりも高い沸点を有していてよい。例えば、第１の溶媒は水であってよく、第２の溶媒はクロロホルム、又は他の低沸点の有機溶媒であってよく、或いは第１の溶媒はオイルであってよく、第２の溶媒は水であってよい。この場合には、第１（内側）カプセルの前に第２（外側）カプセルを優先的に形成することができる。

【０４０９】

一態様においては、少なくとも１つの溶媒は、ペルフッ素化オイルのようなフッ素化オイルである。第３の流体は通常はオイルである。

上記の結果、本発明にしたがって製造される入れ子型カプセルには、それらの内部キャビティ内に溶媒を保持しているカプセルを含ませることができる。製造プロセス中において、例えば液滴及びカプセルを乾燥させることによって、カプセル内の溶媒を少なくとも部分的に除去することができる。第１のカプセルのような内側カプセルは第１の溶媒を保持することができ、一方、第２のカプセルのような外側カプセルは第２の溶媒を保持することができ、内側カプセルは第２の溶媒内に分散されている。而して、入れ子型カプセルは、２つの別々の領域（又はドメイン）を与えることができる。

【０４１０】

本発明方法は、第１及び第２のシェルがそれらの組成において異なり、例えばビルディングブロックの特質において異なる入れ子型カプセルを製造するために有利に用いることができる。本発明方法によって、このような入れ子型カプセルを製造することが可能になる。

【０４１１】

本発明者らは、連続的な第２の流体中における分散されている第１の流体（液滴）の間の境界におけるカプセルシェルの形成を制御することができる。本発明者らは、場合によっては他のビルディングブロックを排除して、幾つかのビルディングブロックをこの境界

に移動させることができることを示した。この制御は、ビルディングブロックの物理的及び化学的特性を利用する。より具体的には、境界は、幾つかのポリマー分子がその境界に引き寄せられ、一方、他のポリマー分子は引き寄せられないか又は拒絶されるように設計される。例えば、ポリマー分子を境界へ（又は境界から）引き寄せる（又は拒絶する）ための基礎として、電荷相互作用を用いることができる。

【０４１２】

例えば、荷電官能基を有するビルディングブロックが第２の流体中に与えられている場合、第１の流体が反対の電荷の官能基を含むか、或いは反対の電荷の化合物が流体中に存在する場合には、これは第２の流体と第１の流体の境界に引き寄せられる。錯化反応におけるビルディングブロックの反応によって、第１の流体と第２の流体の境界においてシェルが形成される。第２の溶媒が非荷電又は反対荷電である他のビルディングブロックも含む場合には、これらのビルディングブロックは第１の流体と第２の流体の間の境界に集合するとは予測されない。

【０４１３】

荷電官能基を有するビルディングブロックを第１の流体中に与えることができ、第２の流体が反対荷電の官能基を有するか、或いは反対荷電の化合物が流体中に存在する場合には、これを第２の流体との境界に引き寄せることができることが認識される。

【０４１４】

流体は、ビルディングブロック（他の流体中に保持されている）を境界に引き寄せるのに好適な官能基を本来有していてよい。例えば、溶媒のクロロホルムを（例えば第１の流体として）用いて、水溶液（第２の流体）中に保持されている陽荷電基を有するビルディングブロックを流体境界に引き寄せることができる。

【０４１５】

また、荷電されている界面活性剤を用いて、ビルディングブロックを流体界面に選択的に引き寄せることもできる。第２の流体のような流体の１つが界面活性剤を含む場合には、これは液滴形成工程中に第１の流体と第２の流体の境界に配置される。この界面活性剤が陽荷電基を有する場合には、第１の流体中に存在しているビルディングブロックのような陰荷電ビルディングブロックを境界に引き寄せることができる。同様に、界面活性剤が陰荷電基を有する場合には、陰荷電ビルディングブロックを境界に引き寄せることができる。中性の界面活性剤を用いる場合には、荷電ビルディングブロックの界面への選択的引き寄せはない。本明細書に記載するように、本発明者らは、連続相中に分散されている液滴の界面を横切ってビルディングブロックを選択的に分布させることを示すことができた。

【０４１６】

上記の電荷相互作用という記載には、必要に応じて他の静電相互作用に関する言及を包含させることもできる。

本発明者らは、液滴内の荷電ビルディングブロックの、反対に荷電している界面活性剤を有する液滴境界表面への移動は、微小流体実験の時間スケール内で非常に迅速であることを見出した。本発明者らはまた、界面を横切るビルディングブロックの引き寄せ分布は可逆であり、即ち界面活性剤を除去するとビルディングブロックがその界面から分散することも見出した。

【０４１７】

流体界面にビルディングブロックを配置することによって、カプセルを形成することができることが確保される。ビルディングブロックが溶媒内に均一に分配されている場合には、このビルディングブロックを錯化すると、カプセルではなくヒドロゲル状のネットワークが形成される可能性がある。

【０４１８】

一例においては、第１のカプセルのシェル中に陽荷電ビルディングブロック、及び第２のカプセルのシェル中に陰荷電ビルディングブロックを有する入れ子型カプセルを形成することができる。この製造方法は、第１の流体を、第２の流体の連続相中に液滴として分

散させる工程を含む。第１の流体は陰荷電している界面活性剤を含む。第２の流体は、陽荷電ビルディングブロック及び陰荷電ビルディングブロックを含む。第２の流体（第１の流体を液滴として含む）を、第３の流体の連続相中に液滴として分散させる。第３の流体は陽荷電している界面活性剤を含む。

【０４１９】

第１の流体中の界面活性剤によって、陽荷電ビルディングブロックが第１の流体と第２の流体の界面に引き寄せられる。第３の流体中の界面活性剤によって、陰荷電ビルディングブロックが第２の流体と第３の流体の界面に引き寄せられる。したがって、第２の流体中に分散しているビルディングブロックは少ししか存在しないか又は全く存在せず、ビルディングブロックは界面に配置される。而して、好適なホストを供給し、ビルディングブロックが好適なゲスト官能基を有する場合には、ビルディングブロックを錯化することによって界面において材料のシェルが与えられ、それによって入れ子型カプセルが形成される。

【０４２０】

荷電している界面活性剤の位置を変化させると、荷電ビルディングブロックの位置が変化する。第１のカプセルのシェル内に陰荷電ビルディングブロック、及び第２のカプセルのシェル内に陽荷電ビルディングブロックを有する入れ子型カプセルを形成するためには、単純に、第１の溶媒中に陽荷電している界面活性剤、そして第３の流体内に陰荷電している界面活性剤を配置することが必要である。

【０４２１】

このような入れ子型カプセルの形成を図２２において図式的に示す。

本発明の一形態においては、

（ｉ）第２の流体の連続相中に第１の流体の第１の液滴を形成し；

（ｉｉ）第３の流体の連続相中に第２の流体の第２の液滴を形成し、ここで第２の液滴は第１の液滴又はそれから得られるカプセルを含み；

（ｉｉｉ）第１の流体と第２の流体の界面にゲスト官能基を有する第１のビルディングブロックを与えて、界面において第１のビルディングブロックをホストと錯化させ；

（ｉｖ）第２の流体と第３の流体の界面にゲスト官能基を有する第２のビルディングブロックを与えて、界面において第１のビルディングブロックをホストと錯化させる；

工程を含む、入れ子型カプセルを合成する方法が提供される。

【０４２２】

ホストは第２の流体内に与えることができる。したがって、これは第２の流体と第１及び第２の流体の界面において錯体を形成するのに利用することができる。

工程（ｉｉｉ）における超分子錯体の形成は、工程（ｉｖ）において超分子錯体を形成する前、形成した後、又はそれと同時に行うことができる。

【０４２３】

第１のビルディングブロックは、第１又は第２の流体中に与えることができる。第２のビルディングブロックは、第２又は第３の流体中に与えることができる。

第１及び第２のビルディングブロックは、それぞれ、錯化の時点において流体の界面に与えられる。流体中のビルディングブロックは、界面におけるビルディングブロックと他の流体（例えば親水性－親水性又は疎水性－疎水性相互作用）、或いは界面における他の流体内の化合物（例えば界面活性剤）との間の引き寄せに基づいて界面に配置することができる。

【０４２４】

ビルディングブロックは、錯化の時点においては溶媒中に分散されていない。ビルディングブロックは主として界面に配置される。而して、錯化によって界面において超分子ネットワークが形成され、それによって材料のシェルが生成する。ポリマーが流体全体にわたって分散されている場合には、錯化反応によってヒドロゲルのような材料のゲルが生成する。

【０４２５】

ビルディングブロックは界面に引き寄せることができる。例えば、ビルディングブロックは、界面における溶媒、又は界面に配置されている界面活性剤のような化合物と静電相互作用を有することができる。

【０４２６】

第１及び第２のビルディングブロックは、第２の流体内に与えることができる。

ゲスト官能基を有する更なるビルディングブロックをそれぞれの界面に与えることができる。

【０４２７】

この場合において流体の選択は特に制限されない。明らかに、上記で議論した分散相及び連続相は、問題となる流体の非混和性によって生じる。通常は、第１又は第２の流体のような１つの流体は水相である。而して、他の相はこの水相と非混和性である。上述したように、その中でカプセルシェルが形成される順番を制御するために用いることができるので、それぞれの沸点に基づいて流体（液体）を選択することの利益が存在する。

【０４２８】

水非混和相は、主成分としてオイルを有していてよい。一態様においては、オイルは炭化水素ベースのオイルである。一態様においては、オイルはペルフッ素化オイルである。一態様においては、オイルはシリコーンオイルである。

【０４２９】

水非混和相は、主成分として有機溶媒を有していてよい。例えば、有機溶媒はクロロホルム及びオクタンから選択される。

この場合の実施例によって与えられる教示を、Zhangら，Science 2012，335，690と組み合わせることによって、他の変形処理法が明らかになるであろう。

【０４３０】

入れ子型カプセルの使用：

本発明の入れ子型カプセルは、１以上の封入物を保持するために用いることができる。それぞれの封入物は個々のカプセル内に保持することができ、入れ子型カプセルの他のカプセル内に保持されている封入物と相互作用するのが阻止される。このように、入れ子型カプセルは、相互に反応性である複数の封入物を貯蔵及び分離するのに用いることができる。本発明の入れ子型カプセルは安定であり、必要な時点（入れ子型カプセルを製造した数時間後、一日後、又は一週間後であってよい）まで封入物を貯蔵するのに用いることができる。

【０４３１】

本発明の入れ子型カプセルは、封入物を所望の位置に移送するのに用いるのに好適である。

而して一形態においては、本発明は、

（ｉ）封入物を含む本発明の入れ子型カプセルを与え；

（ｉｉ）カプセルを所定位置に送達し；そして

（ｉｉｉ）その位置で封入物をカプセルから放出させる；

工程を含む、封入物を所定位置に送達する方法を提供する。

【０４３２】

更なる形態においては、本発明は、

（ｉ）第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、第１のカプセルは第１の封入物を保持し、第２のカプセルは第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；

（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；

（ｉｉｉ）第１の位置において、第２のカプセルから第２の封入物を放出させ；そして

（ｉｖ）その後、第１の位置又は第２の位置において、第１のカプセルから第１の封入物を放出させる；

工程を含む、複数の封入物を１以上の位置に送達する方法を提供する。

【０４３３】
関連する形態においては、本発明は、
（ｉ）第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、第１のカプセルは第１の封入物を保持し、第２のカプセルは第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）入れ子型カプセルを１つの位置に送達し；そして
（ｉｉｉ）第１の位置において、第２のカプセルから第２の封入物を放出させ、同時に第１のカプセルから第１の封入物を放出させ、それによって第１及び第２の封入物をその位置に送達する；
工程を含む、複数の封入物を１つの位置に送達する方法を提供する。
【０４３４】
他の形態においては、本発明は、
（ｉ）第２のカプセル内に保持されている第１のカプセルを含み、第１及び第２のカプセルのそれぞれは超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、第１のカプセルは第１の封入物を保持し、第２のカプセルは第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルを与え；
（ｉｉ）第１の封入物を第１のカプセルから第２のカプセル中に放出させ、それによって第１の封入物を第２の封入物と相互作用させて生成物を生成させ；そして
（ｉｉｉ）場合によっては、第２のカプセルから生成物を放出させる；
工程を含む合成方法を提供する。
【０４３５】
一態様においては、位置は生体内である。
一態様においては、位置は生体外である。
一態様においては、封入されている成分の放出は外部刺激に応答して行われる。
【０４３６】
一態様においては、外部刺激は、競合ゲスト化合物、光、温度変化、酸化剤、及び還元剤からなる群から選択される。
一態様においては、封入されている成分の放出は、局所条件の変化に応答して行われる。
【０４３７】
一態様においては、局所条件の変化は、ｐＨの変化、温度の変化、酸化レベルの変化、濃度の変化、又は反応性化学物質の出現であってよい。
入れ子型カプセル内のカプセルから封入物の放出させるためは、カプセルシェルのネットワークを崩壊させることが必要である。ネットワークを少なくとも部分的に崩壊させることによって好適に大きな細孔がシェル内に生成して、封入物をカプセルから排出することが可能になる。適当な条件下においては、ネットワークの崩壊を全体的にして、シェル、及びしたがってカプセルを完全に分解することができる。入れ子型カプセルから封入物を放出させるためには、第２のカプセルのシェルのような外側シェルを崩壊させることが必要である。
【０４３８】
一態様においては、封入物の放出は、ホストと１つ又は複数のゲスト分子の間で形成されている錯体を崩壊させることによって行う。一態様においては、競合ゲスト分子に共有結合している化合物を放出位置において与える。競合ゲスト分子がビルディングブロックのゲスト分子に置き換わって、それによってカプセルシェルを形成しているネットワークを崩壊させる。このような崩壊によってシェル内に細孔を出現させることができ、それを通して封入されている化合物を通過及び放出させることができる。一態様においては、競合ゲスト分子によってカプセルシェルの大きな崩壊が引き起こされる。
【０４３９】
本発明の好ましい態様においては、封入物は、生体高分子（例えば、ポリヌクレオチド

、ポリペプチド、又は多糖）或いは細胞のような比較的大きい成分である。シェル内の細孔は、通常はかかる封入物がシェルを通過するのを阻止するのに十分な寸法である。

【０４４０】

本発明の幾つかの態様においては、第１及び第２のカプセルのネットワークは同一又は非常に類似していてよく、或いは少なくともホストと１つ又は複数のゲストの錯体は同一又は非常に類似していてよい。而して、第１のカプセルのネットワークを崩壊させるのに必要な条件はまた、第２のカプセルのネットワークの崩壊も引き起こす。同様に、第２のカプセルのネットワークの崩壊を引き起こすのに必要な条件はまた、第１のカプセルのネットワークの崩壊も引き起こす。而して、一工程で入れ子型カプセル内の全部のカプセルのネットワークを崩壊させて、それによって第１のカプセル及び第２のカプセルによって保持されている封入物を同時に放出させることができる。このようにすると、封入物は入れ子型カプセルから実質的に同時に放出される。

【０４４１】

非常に類似しているカプセルとは、崩壊条件に対して実質的に同じ反応性を有するカプセルである。

或いは、第１及び第２のカプセルのネットワークは非同一であってよく、例えばホストと１つ又は複数のゲストの錯体は非同一であってよく、或いはより特には１つ又は複数のゲストは異なっていてよい。したがって、第１及び第２のカプセルは異なる反応性を有し、これを利用して、他のカプセルシェルの崩壊を引き起こすことなく１つのカプセルシェルを選択的に崩壊させることを可能にすることができる。この態様においては、カプセルは直交型と呼ぶことができる。

【０４４２】

ここで示すように、異なる錯体は、光、熱、酸化還元条件、及び／又はゲスト競合に対して異なる応答を有する。これらの応答は、第１及び第２のカプセルの逐次崩壊を可能にするために有利に用いることができる。したがって、これによって封入物を順次放出させることができる。

【０４４３】

一態様においては、第１のカプセルは、光、熱、酸化還元条件、又はゲスト競合から選択される崩壊条件に応答して崩壊可能である。この態様においては、第２のカプセルは選択された崩壊条件で崩壊不能である。

【０４４４】

一態様においては、第２のカプセルは、光、熱、酸化還元条件、又はゲスト競合から選択される崩壊条件に応答して崩壊可能である。この態様においては、第１のカプセルは選択された崩壊条件で崩壊不能である。

【０４４５】

第１及び第２のカプセルは１つの崩壊条件に応答して異なる反応性を有することができるが、他の崩壊条件に応答して同様の反応性を有することができる。

本発明の一態様においては、（ｉ）第２のカプセルのシェルを崩壊させて、それによって第２の封入物を放出させ；（ｉｉ）その後、第１のカプセルのシェルを崩壊させて、それによって第１の封入物を放出させる；工程を含む、第１のカプセルが第１の封入物を保持し、第２のカプセルが第２の封入物を保持している本発明の入れ子型カプセルから封入物を逐次放出させる方法が提供される。

【０４４６】

工程（ｉｉ）は、必要に応じて且つ必要な時点で行うことができる。例えば、工程（ｉｉ）は、第２の封入物を放出した５分後、１０分後、１５分後、３０分後、１時間後、１２時間後、１日後、又は１週間後に行うことができる。

【０４４７】

第１及び第２の封入物が異なっている必要はなく、これらは同一であってよい。第１及び第２のカプセルのそれぞれの中に同じ封入物を有することが有用である可能性がある。入れ子型カプセルによって、封入物の徐放が可能である。而して、同じ封入物を選択され

た時間において同じ位置で放出させることができ、或いは封入物を１つの位置において第２のカプセルから放出させることができ、残りのカプセルを更なる位置に移送することができ、封入物を更なる位置において第１のカプセルから（及び最終的には第２のカプセルからも）放出させることができる。

【０４４８】

本発明の一態様においては、（ｉ）第１のカプセルのシェルを崩壊させて、それによって第１の封入物を第２のカプセル中に放出させ；（ｉｉ）その後、第２のカプセルのシェルを崩壊させて、それによって第２のカプセルの内容物を放出させる；工程を含む、第１のカプセルが第１の封入物を保持し、第２のカプセルが第２のカプセルを保持している本発明の入れ子型カプセルから内容物を放出させる方法が提供される。

【０４４９】

工程（ｉ）によって第１の封入物を第２の封入物と相互作用させることを可能にすることができる。例えば、第１及び第２の封入物の間に共有又は非共有結合を形成して新しい生成物を生成させることができる。他の態様においては、第１及び第２の封入物の一方は、他のものの反応のための触媒であってよい。

【０４５０】

第１及び第２のカプセルの一方に複数の異なる封入物を与えることができることが認識される。これらの異なる封入物は、他のカプセルから供給される封入物の存在下においてのみ反応性であってよい。

【０４５１】

工程（ｉｉ）は、必要に応じて且つ必要な時点で行うことができる。例えば、工程（ｉｉ）は、第２の封入物を放出した５分後、１０分後、１５分後、３０分後、１時間後、１２時間後、１日後、又は１週間後に行うことができる。例えば、第２のシェルの崩壊は、第１及び第２の封入物の反応から好適な量の生成物が形成されるにつれて、或いは形成された時点で行うことができる。

【０４５２】

本明細書に記載するように、封入物には検出可能な標識を与えることができる。検出可能な標識によって封入物の位置を求めることが可能になり、またこれを用いて封入物が反応したか否かを求めることもできる。

【０４５３】

第１又は第２の封入物の分布によって、カプセルシェルが崩壊したかどうかをユーザーに示すことができる。例えば、第１のカプセルの崩壊前においては、第１の封入物は第２のカプセルの内部空間の一部の中に局在化して保持されている。第１のカプセルが崩壊した後は、第１の封入物はより大きい第２のカプセルの空間中に分布することができる。同様に、第２の封入物の分布の変化によって第１のカプセルの崩壊を示すことができる。

【０４５４】

第２のカプセルが崩壊している場合には、第２の封入物のより広い環境中への分布によってその崩壊を示すことができる。同様に、第１の封入物のより広い環境中への分布によって第２のカプセルの崩壊が（及び第１のカプセルの崩壊も）示される。

【０４５５】

カプセルシェルが崩壊しているかどうかを伝えるために封入物を標識することは必須ではない。カプセルシェルを標識することができ、シェルの崩壊はシェル構造の損失から求めることができる。また、肉眼によってカプセルの崩壊を視認することもできる。

【０４５６】

共有結合及び架橋：

上記に記載したように、カプセルのシェルは、非共有結合によって結合又は架橋しているビルディングブロックを含む。例えば、ＣＢ［８］のようなホストを、同じか又は異なるビルディングブロックからの第１及び第２のゲスト分子を保持するための拘束構造として用いることができる。

【０４５７】

非共有結合に代えて、又はこれに加えて、ビルディングブロックを共有結合によって結合又は架橋させることができる。ネットワーク内に共有結合を存在させることによって、非共有的相互作用のみから形成されるネットワークを凌ぐより大きい強度を有するシェル材料を与えることができる。一態様においては、共有結合は、ビルディングブロックのゲスト分子の間に形成される。

【０４５８】

本発明者らは、ビルディングブロックの間の共有結合の形成は、ゲスト－ホスト中間体を介して行うことができることを見出した。而して、第１工程においては、ホストを有する三元錯体が同じか又は異なるビルディングブロックからの第１及び第２のゲスト分子を非共有的に保持している超分子ポリマーを形成することができる。第１及び第２のゲスト分子を反応させて、それによってビルディングブロックを接続する共有結合を形成する。超分子ポリマーは、２つのビルディングブロックが非共有錯体によって一緒に保持されているポリマーである。

【０４５９】

本発明の好ましい態様においては、三元錯体中のホストは、分子内の貫通チャンネルであるキャビティを有する。而して、ゲスト分子は複数のチャンネル開口の１つからキャビティに侵入することができる。例えば、ＣＢ［８］のようなキューカービチュリル化合物は中心のキャビティへの２つの開口を有し、それぞれの開口は接近可能である。

【０４６０】

このような貫通チャンネルを有するホストは、２つのゲストを頭－尾又は頭－頭配置で三元錯体内に収容することができる。頭－頭配置においては、２つのゲストは同じ開口に侵入してそれを占有する。頭－尾配置においては、２つのゲストはホスト内の異なる開口に侵入する。

【０４６１】

一態様においては、ゲストはホストのキャビティ内に頭－尾配置で保持される。したがって、ゲストの間に共有結合が形成されることによって、ホストが結合したビルディングブロック上に捕捉される。ホストは、第１及び第２のゲストの反応から形成されるゲストに引き続き共有結合することができる。

【０４６２】

第１及び第２のゲストを有するビルディングブロックのようなビルディングブロックは、光、熱、又はｐＨの変化のような外部刺激に応答して反応する。一態様においては、反応は、光照射、例えばＵＶ光照射によって開始される。

【０４６３】

第１及び第２の試薬をペリサイクリック反応に関与させて、それによって共有結合を形成することができる。

第１及び第２のゲスト分子を付加環化反応に関与させて、それによって共有結合を形成することができる。例えば、付加環化反応は、［４＋４］又は［２＋２］付加環化反応であってよい。

【０４６４】

一形態においては、

（ｉ）ビルディングブロック上に与えられている第１及び第２のゲスト分子を保持しているホストの三元錯体から非共有結合が形成されている、非共有結合ビルディングブロック又はビルディングブロックを与え；

（ｉｉ）ビルディングブロックを反応させて、それによって１つ又は複数のビルディングブロックを接続する共有結合を形成する；

工程を含む、ビルディングブロックを共有結合又は架橋する方法が提供される。

【０４６５】

而して一態様においては、

（ｉ）ホスト、並びにビルディングブロック上に与えられている第１及び第２のゲスト分子の三元錯化によってシェルを得ることができる、１つ又は複数のビルディングブロッ

クの超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有するカプセルを与え；
（ｉｉ）ビルディングブロックを反応させて、それによって１つ又は複数のビルディングブロックを接続する共有結合を形成する；
工程を含む、ビルディングブロックの共有架橋、及び／又はビルディングブロックの他のビルディングブロックへの共有結合によってネットワークが形成されている架橋ネットワークである材料のシェルを有するカプセルを製造する方法が提供される。

【０４６６】

一態様においては、工程（ｉ）によって、第１及び第２のカプセルの一方が１つ又は複数のビルディングブロックの超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、シェルが、ホスト、及びビルディングブロック上に与えられている第１及び第２のゲスト分子の三元錯化によって得ることができる、第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルが提供される。工程（ｉｉ）を行った後に、第１及び第２のカプセルの一方が共有結合しているネットワークであるシェルを有する入れ子型カプセルが製造される。

【０４６７】

一態様においては、工程（ｉ）によって、第１及び第２のカプセルのそれぞれが１つ又は複数のビルディングブロックの超分子架橋ネットワークである材料のシェルを有し、シェルが、ホスト、及びビルディングブロック上に与えられている第１及び第２のゲスト分子の三元錯化によって得ることができる、第１のカプセルが第２のカプセル内に保持されている入れ子型カプセルが提供される。工程（ｉｉ）を行った後に、第１及び第２のカプセルのそれぞれが共有架橋しているネットワークであるシェルを有する入れ子型カプセルが製造される。

【０４６８】

一態様においては、上記の方法のいずれにおいても、工程（ｉｉ）によって第１及び第２のゲスト分子を反応させて、それによって１つ又は複数のビルディングブロックを接続する共有結合を形成する。

【０４６９】

一態様においては、上記の方法のいずれにおいても、ホストはキューカービチュリル化合物である。

一態様においては、上記の方法のいずれにおいても、ホストはＣＢ［８］である。

【０４７０】

工程（ｉｉ）においては、全ての第１及び第２のビルディングブロックが反応することは必要ない。生成物は、ホストが第１及び第２のゲスト分子を保持している幾らかの三元錯体を保有していてよい。

【０４７１】

一態様においては、第１及び第２のゲスト分子は、ホストのキャビティ内に頭－尾配置で保持される。

一態様においては、第１及び第２のゲスト分子は付加環化反応することができ、又はこれに関与する。

【０４７２】

一態様においては、第１及び第２のゲスト分子のそれぞれはアントラセン基を含む。本明細書において示すように、三元錯体中にホストによって保持されている２つのアントラセン含有ゲスト分子を付加環化反応にかけて、それによってゲスト分子の間に共有結合を形成することができる。第１及び第２のゲスト分子の反応から形成される生成物は、付加生成物と呼ぶことができる。

【０４７３】

一態様においては、第１及び第２のゲスト分子のそれぞれは桂皮酸基を含む。

付加生成物は、ホストと一緒に二元錯体内に非共有的に保持されているゲストになることができる。而して、付加生成物はホストのキャビティ内に留まることができる。

【０４７４】

付加生成物及びホストを分離（解離）することができることが認められる。これは、ネットワークへの構造的完全性の損失を与えない。第１及び第２のゲスト分子の間に共有結合を形成することによって、ビルディングブロックの間に接続が与えられる。したがって、ホストはもはやビルディングブロックを一緒に接続するために必要ではない。

【０４７５】

付加生成物からのホストの解離及び移動は、実施上は制限することができる。付加生成物の形成は架橋ビルディングブロック上のホストを有効に含み、その移動は、付加生成物の構造的及び官能的特徴、或いはビルディングブロックの他の特徴によって制限又は阻止することができる。

【０４７６】

第１のゲスト分子と第２のゲスト分子の間に共有結合を形成することによって単一のゲストが与えられ、得られる錯体は二元錯体と呼ぶことができる。

共有結合している第１及び第２のゲスト分子が高い結合定数を有することは必要ではない。共有結合が生成したら、ホストが付加生成物に非共有結合する必要はなく、共有結合によって解離しないビルディングブロックの間の構造的接続が与えられ、ホストはもはやビルディングブロックの間の接続の完全性を維持するために必要ではない。

【０４７７】

一態様においては、反応は光又は熱開始反応である。

光はＵＶ又は可視光を指すことができる。熱とは、超分子架橋ネットワークを形成するための反応温度より高い反応温度を指す。熱とは、室温より高い反応温度を指すことができる。熱とは、５０℃以上、６０℃以上、又は７０℃以上の反応温度を指すことができる。

【０４７８】

ネットワークは、ビルディングブロックを共有架橋し、及び／又はビルディングブロックを他のビルディングブロックに共有結合して、それによってネットワークを形成することによって形成される。

【０４７９】

他の選択：

上記に記載の複数の態様のありとあらゆる適合性のある組み合わせは、ありとあらゆる組み合わせが個々に且つ明確に示されたように本明細書において明確に開示される。

【０４８０】

本発明の種々の更なる形態及び態様は、本開示を考慮すれば当業者に明らかになるであろう。

「及び／又は」とは、本明細書において用いる場合には、他のものを有するか又は有しない２つの特定の特徴又は成分のそれぞれを具体的に開示するものと解釈される。例えば、「Ａ及び／又はＢ」とは、（ｉ）Ａ、（ｉｉ）Ｂ、及び（ｉｉｉ）Ａ及びＢのそれぞれを、丁度それぞれが本明細書において個々に示されているように具体的に開示するものと解釈される。

【０４８１】

記載が他に示していない限りにおいて、上記に示す特徴の記載及び規定は、本発明のいかなる特定の形態又は態様にも限定されず、記載されている全ての形態及び態様に等しく適用される。

【０４８２】

ここで例として、上記に記載の図面を参照して本発明の幾つかの形態及び態様を示す。

「％」は、文脈が示すように重量％又はモル％を指すことができる。

結果及び議論：

入れ子型カプセル：

本明細書において記載するように、第１のカプセルが第２のカプセルによって保持されている基本的な入れ子型カプセルは、図２に示すような微小流体プラットホーム内で生成される微小流体二重エマルジョン液滴から製造することができる。液滴の最も内側の部分

、及びしたがってカプセルの最も内側の部分になると意図される相は、図２における入口３のような入口から第１の流体流として与えられる。この第１の流体流を、Ｔ型接合部又はＸ型接合部において非混和性の第２の相の中に流入させる。第２の相は液滴の中央部になると意図される。第２の相は、入口２のような入口から与えられる。第１の流体流を第２の相の流れの中に導入することによって、第２の相中に第１の相の液滴（第１の液滴）が形成される。第１の相の液滴を保持している第２の相の流れを、更なるＴ型接合部又はＸ型接合部において非混和性の第３の相の中に流入させる。第３の相は、入口１のような入口から与えられる。第２の流体流を第３の相の流れの中に導入することによって、第３の相中に第２の相の液滴（第２の液滴）が形成される。このようにして、１つの流体流手順で第１の相の液滴を保持している第２の相の液滴を形成することができる。

【０４８３】

好適なホスト、及び好適なゲスト官能基を有するビルディングブロックを、必要に応じて相中に与える。それぞれの液滴界面において、カプセルシェルを構成する超分子ネットワークが形成される。而して、第１のカプセルのシェルは、第１の液滴と第２の相との界面において形成される。第１のカプセルのシェルは、第２の液滴と第３の相との界面において形成される。

【０４８４】

カプセルシェルを液滴の生成の直後に形成することは必要なく、シェルは、その後の二重エマルジョン液滴を回収した後の時点において、例えば二重エマルジョン液滴を乾燥した後に形成することができる。

【０４８５】

Zhangらによって従前に議論されているように、このタイプの流体製造方法では、単分散液滴、及びしたがって単分散カプセルが生成する。したがって、かかる方法によって製造される入れ子型カプセルも実質的に単分散になる。而して、入れ子型カプセルの基本的な配置においては、第１及び第２のカプセルは実質的に単分散である。

【０４８６】

第１及び第２のカプセルの寸法は、元の二重エマルジョン液滴の寸法を変動させることによって、例えば微小流体チャンネル内の３つの相のそれぞれの流速を変化させることによって容易に操作することができる。

【０４８７】

同様に、第２のカプセル内における第１のカプセルの個体数は、３つの相の流速の比によって制御することができる。かかる変更によって、所望の数の第１の液滴を保持している第２の液滴を形成することができる。これは図３に示されており、ここでは、第２の液滴中の第１の液滴の個体数は、第２の液滴の寸法とは無関係に１つから４つに増加させることができる。上記で議論したように、それぞれの液滴界面においてシェル材料を形成して、それによって第２のカプセルが複数の第１のカプセルを保持している入れ子型カプセルを与えることができる。

【０４８８】

当該技術においては、油－水－油二重エマルジョン液滴を形成することが通常的である。しかしながら、非混和相の任意の組合せを用いることができる。好適な組み合わせとしては、水－油－水、水－水－油、及び溶媒－水－油が挙げられる。

【０４８９】

互いと非混和性の水溶液を形成することができることは当該技術から公知である。例えば、それぞれの水相に加える適当な添加剤を用いて全ての水性区画化を行うことができ、例えば１つの水相中にデキストラン、及び他の水相中にゼラチンを用いると、非混和性である２つの水溶液が与えられる（Ziemecaksら, Proceedings of the 3rd European Conference on Microfluidics - Microfluidics 2012を参照）。

【０４９０】

上記の一般的な方法論は、装置内に更なる接合部を含ませることによって、より高次のエマルジョン多重度（例えば三重エマルジョン）の製造に拡張することができる。これに

よって、それぞれの第２のカプセルが１以上の第１のカプセルを保持している１以上の第２のカプセルを保持している第３のカプセルを有する入れ子型カプセルを製造することができる。三重エマルジョンは図４（ｂ）において示されている。

【０４９１】

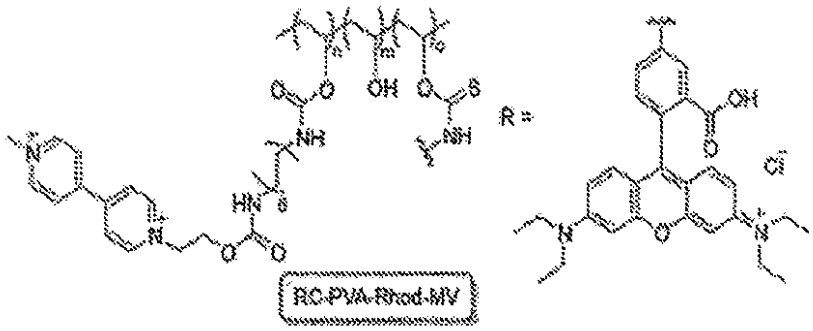
シェルネットワーク中に導入されるビルディングブロックは、第１及び第２の流体流のような流体流中に与えられる。ビルディングブロックは、通常は液滴界面、即ちエマルジョンのそれぞれの相の間の界面に拡散する。これは、標識ビルディングブロックを用いて容易に観察することができる。

【０４９２】

例えば、上記に記載の技術を用いて、ローダミン標識ポリマーが第２の水相中に与えられている油－水－油二重エマルジョン液滴を形成した。二重エマルジョン液滴の蛍光画像によって、ポリマーが液滴の界面に配置されることが示された。ローダミン標識ポリマーは、ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ：

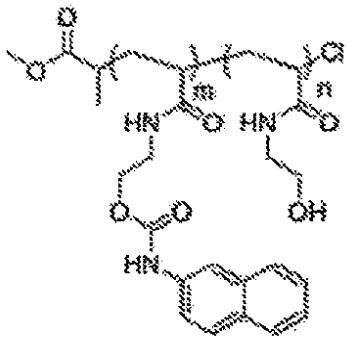
【０４９３】

【化１１】



【０４９４】

【化１２】



【０４９５】

の構造のポリマーである。

非混和相としてFC-40オイル（Fluorinert FC-40ペルフッ素化オイル）及び水を用いて、二重エマルジョン液滴から入れ子型マイクロカプセルを製造した。オイルは第１及び第３の相として、水は第２の相として用いた。

【０４９６】

油相は、２重量％の界面活性剤XL171及び０．２重量％の市販のカルボン酸界面活性剤Krytox 157FSLを含んでいた。

水相は、等モル量（６０μＭ、ポリマー上の官能性ゲストに対して計算した）のキューカービット［８］ウリル並びにポリマーのＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＰＨＥＡｍ－ＮＰ（上記に示す）を含んでいた。ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶはローダミン標識メチルビオロゲン官能化ポリビニルアルコールであり、ＰＨＥＡｍ－ＮＰはナフトール標識ポリ（２－ヒドロキシエチルアクリルアミド）である。メチルビオロゲン及びナフトールゲストは、Ｃ

Ｂ［８］ホストと三元錯体を形成して、超分子架橋ネットワークを生成させることができる。液滴相中にあるポリマーの位置を可視化して、それによりポリマーの界面特性を予測することを可能にするために、ローダミン蛍光標識を用いる。

【０４９７】

上記で議論した一般的な方法にしたがって、顕微鏡観察のために大きな「貯留容器」領域を含む第２の微小流体チップ内に回収する前に、微小流体装置内の一連の流動集中部を通して油相及び水相を交互に流して最も内側の液滴をまず生成させることによって、二重エマルジョン液滴を生成させた。三重エマルジョン液滴は、流動システム中に更なる入口を含ませることによって形成した。かかる液滴は図４に示されており、この画像は蛍光ポリマーが液滴界面に配置されていることを示している。

【０４９８】

それぞれの連続相を加えると共に流速を増加させて、それぞれの液滴及び最終的なカプセルの表面積のために必要な流体のより大きな体積を補償する。例えば、二重エマルジョンに関しては、４０／１７５／５００μＬ時$^{-1}$の３つの相に関する流速が代表的であり、流速の比を変動させると、第２（外側）の液滴内の第１（内側）の液滴の数が変化する。絶対流速の変化を用いて、液滴の体積、及びしたがってカプセルの体積を変化させた。本発明者らは、第１の液滴が約５０μｍの直径を有し、第２の液滴が約１００μｍの直径を有する二重エマルジョン液滴を製造した。本発明者らはまた、これよりも相当に大きい直径を有する液滴も製造した。

【０４９９】

得られる入れ子型カプセルにおけるカプセルの寸法は、それからそれぞれのカプセルを形成する液滴の寸法によって決定される。カプセルシェルが液滴の界面において形成されるならば、カプセルの寸法は一般に液滴のものに合致する。例えばカプセル製造中又はその後に行う随意的な乾燥工程の結果として、カプセルは、それからカプセルが形成される液滴よりも小さい可能性があることが認められる。

【０５００】

別の製造法においては、上記に記載する水相は、９０μＭのキューカービット［８］ウリル並びにポリマーのＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＰＨＥＡｍ－ＮＰ（ポリマー上の官能性ゲストに対して計算した）を含んでいた。水相はまた、封入する搭載物として２．５μＭの５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストリンも含んでいた。ＦＩＴＣは搭載物を検出するための蛍光標識である。

【０５０１】

上記に記載のようにして二重エマルジョン液滴を形成し、ペルフッ素化ガラススライド上に回収した。液滴を乾燥させて、崩壊した二重エマルジョンマイクロカプセル、即ち入れ子型カプセルを形成した。これらの入れ子型カプセルは、下記に記載するように図５に示される。次に、入れ子型カプセルを引き続き脱イオン水で１０分間再水和した。３５／２４０／２５０μＬ時$^{-1}$の流速で二重エマルジョン液滴が生成した。第１（内側）の液滴は約５０μｍの直径を有しており、第２（外側）の液滴は約１００μｍの直径を有していた。脱水後、第２（外側カプセル）は、２０～３０μｍの範囲の直径を有しており、これは再水和することによって４０～６０μｍに増加した。

【０５０２】

図５は、乾燥した入れ子型カプセルの顕微鏡写真（ａ）、及び蛍光標識デキストリン搭載物が第２のカプセル内に配置されることを示す蛍光顕微鏡写真（ｂ）を示す。カプセルを水中で１０分間再水和した後において、カプセルは顕微鏡写真（ｃ）において示されるように膨潤しているように観察された。蛍光搭載物は、蛍光顕微鏡写真（ｄ）において示されるように外側カプセル内に留まっていることが分かり、これにより第１（内側）のカプセルを可視化することができた。

【０５０３】

入れ子型カプセルの形態の中に存在する２つの別個の環境によって、複数の化学的に異なるか又は非適合性の搭載物を単離して貯蔵することが可能になる。これらの封入搭載物

は、カプセル壁によって互い及び外部環境から物理的に分離され、それによって封入物の寿命を向上させる（封入物を環境／他の封入物から保護する）観点、及び封入物の取扱性を向上させる（封入物から環境を保護する）観点の両方において、化学的又は生物学的貯蔵において適用することが可能になる。

【０５０４】

図６は、代表的な油－水－油二重エマルジョン微小液滴の画像であり、区画化された封入物がそれぞれの相内に配置されていることを示している。この液滴からカプセルを生成させることによって、化学的に異なるか又は非適合性の搭載物を、他の層とは独立してカプセルのそれぞれの層内に含ませることが可能になる。

【０５０５】

直交型入れ子型カプセルを製造するための１つのアプローチは、ポリマーの混合物を二重エマルジョン液滴の第２の相（中央相）に導入することから構成される。第１の相（内側相）及び第３の相（外側相）中に存在させる界面活性剤を選択することによって、第１の相と第２の相の間、並びに第２の相と第３の相の間の界面を化学的に別個に形成することができる。２つの界面の１つに関して優先性を有する複数のポリマーを第２の相内において用いるように選択することができる。而して、１つのポリマーを第１の相と第２の相の間の界面に選択的に配置することができ、他のポリマーを第２の相と第３の相の間の界面に選択的に配置することができる。これらの界面のそれぞれにおいて形成されるシェルは、したがって相違するようになる。

【０５０６】

これは図７において示されており、これによると反対に荷電しているドーパントを、油－水－油二重エマルジョン微小液滴の第１（内側）及び第３（外側）の油相に導入する。水相（第２又は中央の相）は、複数の荷電ポリマーのような複数の荷電ビルディングブロックの混合物を含む。油相内のドーパントは液滴界面に拡散して、それによって局在化表面電荷が与えられ、これは水相中の反対に荷電しているビルディングブロックを引き寄せる。ドーパントと同じ電荷を有するビルディングブロックは界面において不安定になり、一般的にそこには配置されない。ビルディングブロックとホストの適当な組合せを用いることにより、識別効果によって入れ子型カプセル内において異質のカプセルを形成することが可能になる。

【０５０７】

識別効果は、油相内でそれぞれ陰荷電（カルボキシレート）及び陽荷電（アンモニウム）液滴界面を形成するカルボン酸及びアミン末端ヘキサフルオロプロピレンオキシドオイル（DuPont Krytox 157 FSLから誘導）を用いることによって実験的に示された。

【０５０８】

示されているこの液滴界面へのポリマーの選択的局在化を、キューカービチュリル架橋ネットワークである材料のシェルを有するカプセルの製造において、Zhangら（Science 2012, 335, 690）によって記載されている液滴のような単純な単一のエマルジョン液滴を用いて研究した。

【０５０９】

而して、フッ素系オイル連続相中の一定範囲の水性液滴を形成した。オイル中の異なる電荷の界面活性剤と、水相中の異なる荷電ポリマーとの間の相互作用を調べた。

約５０μｍの直径を有する単一エマルジョン液滴を形成した。水相中のポリマーは、ゲスト分子（例えば、メチルビオロゲン：MV^{+2}、又はナフトー：Ｎｐ）の濃度に対して３０μＭで存在させた。

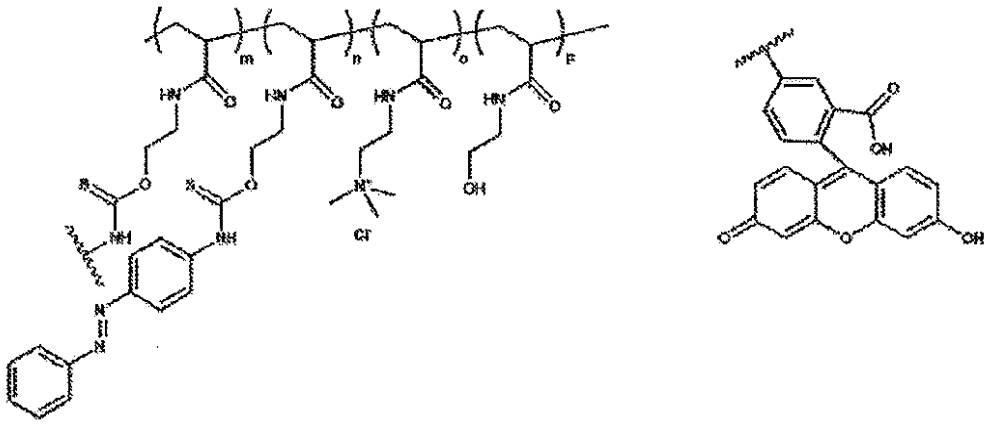
【０５１０】

陽荷電ポリマーはＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ（上記に示す）であった。陽電荷は、ローダミン基及びメチルビオロゲン並びにMV^{+2}ゲスト上に見られる。陰荷電ポリマーはＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏ　であった。陰電荷は、フルオレセイン（ＦＩＴＣ）基の上に見られる。ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏポリマーを下記に示す。ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏに関連するポリマーのＲＣ－ＰＨＥＡｍ－ＡｍＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏを下

記に示す。ＲＣ－ＰＨＥＡｍ－ＡｍＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏは、ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏに代えて用いることができる。ＡｍＡｍ基は更なる溶解性を与える。

【０５１１】

【化１３】



【０５１２】

ポリマーのＲＣ－ＰＨＥＡｍ－ＡｍＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏは、１０％のＡｍＡｍ、１０％のＡｚｏ、１％のＦＩＴＣを有し、残りはＨＥＡｍである。

油相に関する陰荷電ドーパントはKrytox 157FSLであり、これは水溶液中においてカルボキシレート（－）官能基を生成する。油相に関する陽荷電ドーパントはKryton 157FSLから製造されたKryton 157FSLのアミン末端誘導体であり、これは水溶液中においてアンモニウム（＋）官能基を生成する。

【０５１３】

いずれの荷電ポリマーに関しても、丁度中性の界面活性剤を用いる場合には界面に対する優先性は観察されないが、少量の荷電ドーパントをこの界面中に導入すると明確な傾向が観察され、陽荷電ポリマーは陰荷電界面に引き寄せられ、逆もまた同様である。混合ポリマー系を用いる場合には、ポリマーは上記の傾向に合致して応答し、電荷最小化又は他のファクターによって起こるポリマー間の相互作用に関する兆候はなかった。

【０５１４】

ポリマーは反対に荷電している液滴界面に引き寄せられ、混合系の実験においては、反対に荷電しているポリマーも存在している場合であってもこれは優勢であることが示される。共焦点蛍光画像を逐次収集したが、２つの染料に関して重なって示されていない。中性系に関しては、いずれのポリマーも液滴界面において安定化（又は不安定化）しなかった。顕微鏡写真画像を図８に示す。

【０５１５】

キューカービット［８］ウリルをこの混合系中に導入すると、ポリマーは好適に官能化され、超分子錯化を起こすことができる。競合試薬として作用することができる第３のポリマーを系に加えると、ポリマー自体の上の電荷に関係なく、同じ界面特性を有するポリマーと錯体を形成する優先性が優勢であることが分かる。混合系においては、架橋ヒドロゲルを形成する優先性は、荷電界面に拡散することによって導入される更なる安定性の優先性よりも大きく、図８に例示する界面活性剤のシナリオにおいては、カプセルではなくポリマー微小球体が形成された。

【０５１６】

一連の実験を行って、フッ素系オイル連続相中にＡ、Ｂ、及びＢ’を含む水性液滴を形成し、幾つかの実験においてはキューカービチュリルホストを与えた。陽荷電ポリマーＡ（この場合にはＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ）は、超分子錯体によって、陰荷電ポリマーＢのＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏ、又は弱陽荷電ポリマーＢ’のＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌ（これはＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶと事実上同一であるが、ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－ＡｚｏのＡｚｏゲストと競合してホストＣＢ［８］内にＭＶとの三元錯体を形成することがで

きる中性のスチルベン基でＭＶ$^{2+}$ゲストが置き換えられている）のいずれかと架橋することができる。弱陽電荷ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌは、界面において界面活性剤単独によって安定化されている（XL171は非常に弱く陰荷電しており、ここではこれで界面を安定化させるのに十分であると考えられる）。

【０５１７】

中性液滴界面が存在する場合には、ポリマーＡ及びＢはバルク内に留まり、一方、ポリマーＢ’は界面に拡散する。ＣＢ［８］の存在下においては、ポリマーＡとＢの間にポリマー微小球体が形成される。これに対して、（例えばカルボキシレート界面活性剤を用いることによって）陰荷電界面が生成する場合には、ポリマーＡ及びＢ’は液滴界面において安定化し、ポリマーＢは液滴の内部に留まる。この２番目の場合においては、ＡとＢ’の間にマイクロカプセルが形成され、Ｂは有効に得られるカプセル内の搭載物（封入物）になる。

【０５１８】

この傾向は、図９において、再水和の前後におけるＣＢ［８］の存在下における蛍光標識ポリマーの位置及び対照的な得られる超分子生成物の出現の両方によって示される。

具体的には、適当なカプセル形成性界面活性剤を用いるとより大きい皺のよった生成物がもたらされ、これは界面活性剤単独を用いて形成される平滑で小さい微小球体状の粒子と比べて崩壊したカプセルを示す。脱イオン水で再水和すると、マイクロカプセルは微小球体よりも遙かに大きい程度まで膨潤し、蛍光顕微鏡写真は外側のカプセル外皮の存在を示す。

【０５１９】

この実験によって、ＭＶ含有ポリマーは、ＣＢ［８］の存在下において三元錯体を形成し、これはいずれのポリマーによっても同じ界面特性を示しており、界面活性剤の含有に応じてカプセル又は粒子のいずれかを形成することが示される。而して、電荷の単純考察を用いて油相中の界面活性剤を選択することによって形状を制御することができ、一方、第３のポリマーの存在は錯体形成を妨げないことが示される。

【０５２０】

連続油相（－ｖｅ界面）中に陰荷電界面活性剤が存在している混合水性系においては、ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌポリマーは界面に移動して、そこでこれらは適当なホストと超分子ネットワークを形成することができる。このネットワークの形成によって、ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏポリマーを有効に含有し、ネットワークに関与しないシェルが与えられる。液滴が荷電されていないと、単一のポリマー系は、ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏが固体の微小球体を形成すると予測する。微小球体及びカプセルの形態は、上述したように乾燥状態の出現における差、及び再水和による膨潤における差によって示される。

【０５２１】

二重エマルジョン型内においては、ポリマーの界面特性を制御する能力によって、混合水相から異質のポリマーカプセルを形成することが可能になる。これは図１０に示され、ここでは、反対荷電液滴界面を用いることによって、異なる組成の内側及び外側の液滴を含む二重エマルジョン微小液滴が単一の水性混合物から製造された。更に、この方法論は、単純な「１つの中に１つ」の二重エマルジョン微小液滴モチーフを超える広範囲の液滴形態に拡大されることが示される。

【０５２２】

図１０は、混合ポリマー中央水相を含む二重エマルジョン（油－水－油）微小液滴の明光及び蛍光顕微鏡写真を含む。第２の液滴を与える水性系は、ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏを含んでいた。この実験はポリマーの液滴界面への分布を研究するようにデザインしたので、ホストはこの段階においては水相に加えなかった。第１（内側）の液滴は、FC-40中に４重量％のXL171及び０．２重量％のKrytoxを含んでいた。これは陰荷電界面を与え、陽荷電ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶポリマーを引き寄せた。外側（連続）相は、FC-40中に４重量％のXL171及び０．５重量％のアミン末端Krytox誘導体

を含んでいた。これは陽電荷界面を与え、陽荷電ＰＨＥＡｍ－ＦＩＴＣ－Ａｚｏポリマーを引き寄せた。１つ又は２つの第１（内側）液滴を有する二重エマルジョン液滴が形成された。

【０５２３】

図１０は、混合ポリマー中央水相を含む二重エマルジョン微小液滴の明光及び蛍光顕微鏡写真を示す。陽荷電ポリマー（ローダミン標識）は、内側の油相中の陰荷電カルボキシレート末端ドーパントの存在のために内側液滴の界面に拡散し、一方、陰荷電ポリマー（フルオレセイン標識）は、外側の油相中の陽荷電アミン末端ドーパントの存在のために外側液滴の界面に拡散する。

【０５２４】

ポリマー組成物：

上記に記載したポリマーの組成を下表に示す。

【０５２５】

【表３】

ポリマー	ポリマー骨格	ゲスト	M_w	ポリマーあたりのモノマー単位の数	ポリマー中のモノマーの割合
PVA-Rhod-MV	ポリビニルアルコール	MV	109,000	MV = 100 Rhod = 10	MV = 10% Rhod = 1%
PVA-Rhod-Stil	ポリビニルアルコール	スチルベン	72,730	Stil = 100 Rhod = 10	Stil = 10% Rhod = 1%
PHEAm-FITC-Azo	ポリ(N-シクロヘキシルアクリルアミド)	Azo	143,254	Azo = 74 FITC = 10	Azo = 7% FTIC = 1%
PHEAm-Np	ポリ(N-シクロヘキシルアクリルアミド)	Np	24,600	Np = 200	Np = 20%

【０５２６】

入れ子型カプセルに関する更なる調製作業：

リアルタイム共焦点顕微鏡法を用いてポリマーの吸引性界面への移動を研究した。これを図２３に示す。陽荷電ポリマー（ローダミン標識，赤）を含む水性流体流を、陰荷電界面活性剤を含むオイル連続相中に液滴として分散させた。ポリマーの界面への拡散はほぼ即時であったことが観察され、液滴形成の直ぐ後に特徴がはっきりした環が観察された。液滴がチップの出口に到達した時点（≪１秒）までに、ポリマーは専ら液滴界面に配置された。

【０５２７】

水性液滴は専ら６０μＭのＲＣ－ＰＶａ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ（ＣＢ［８］はなし）を含んでおり、連続油相は、４％の中性界面活性剤のXL171及び０．２％のカルボキシレートを介して陰電荷を導入したカルボン酸末端Krytoxを含むFC-40ペルフッ素化オイルであった。

【０５２８】

この界面への迅速な拡散は可逆性であることが示され、予め形成された液滴の周囲の界面活性剤を、中性か又は反対に荷電されている界面活性剤のいずれかと置き換えると、ポリマーが液滴バルクに分散することが示された。更に、直交型荷電ポリマーを含む液滴においては、これを用いてポリマーが界面又はバルクのどちらに存在するかを動的に切り替えることができる。

【０５２９】

入れ子型カプセルの更なる形成：

図２４は、（ａ）油－水－油、及び（ｂ）クロロホルム－水－油系中における入れ子型微小液滴の形成を示す一連の顕微鏡写真である。顕微鏡写真によって、ＣＢ［８］ホスト

を好適なゲスト官能基を有するポリマー分子（ＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌ）と錯化することによる、入れ子型微小液滴から入れ子型カプセルのその後の形成が示される。

【０５３０】

用いたオイルはFC40ペルフッ素化オイルであった。

油－水－油系（ａ）においては、３つのオイル液滴（カルボキシレート及びXL171界面活性剤を介してKrytox(-ve)ドーパントを含む）を、オイル連続相（油相はKrytox及びXL171を含む）中にＣＢ［８］及びコポリマーのＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－ＭＶ及びＲＣ－ＰＶＡ－Ｒｈｏｄ－Ｓｔｉｌを含む水性液滴中に封入した。乾燥すると、水相が徐々に蒸発することによって外側界面においてカプセル外皮の形態が形成されたが、内側のオイル液滴の蒸発は最小である(画像２を参照）。水の大部分が蒸発すると、内側の油相は水性液滴を通して蒸発／拡散することができ、これによって内側界面においてカプセルを形成して、元の液滴の構造に類似しているカプセル内カプセルの構造体を形成することが可能になる(画像３を参照）。

【０５３１】

クロロホルム－水－油系（ｂ）においては、油－水－油系（ａ）の内側の油相に代えてクロロホルムを用いる。乾燥すると、（この比較的揮発性の溶媒から予測されるように）クロロホルムは水相を通して徐々に蒸発する。カプセルの形成が実際に内側界面において起こっているならば、これによりまず内側のカプセルが形成される（左の画像）。水相は徐々に蒸発して、外側界面においてカプセル外皮が生成する（中央、次に右の画像）。

【０５３２】

上記の入れ子型カプセルのセクションにおいて記載した界面活性剤及びポリマーを用いた。

直交型カプセル：

本ケースの記載する好適な超分子カプセルと共に用いるための幾つかの誘発放出機構を下記に記載する。例示の目的で、ＣＢ［８］三元錯体をベースとするカプセルを記載する。

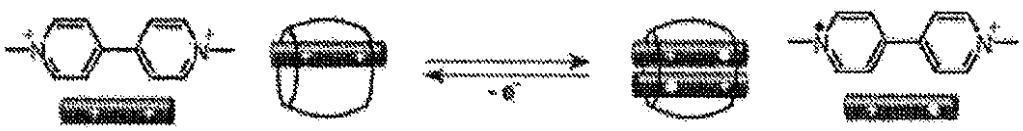
【０５３３】

酸化還元誘発放出：

第１の放出機構は酸化還元（レドックス）化学に基づく。これは、ＣＢ［８］三元錯体からのメチルビオロゲンカチオンラジカルの放出で例示される。従前に記載されているように（Jeonら，Chem. Commun. 2002，38，1828）、メチルビオロゲン（MV^{2+}）は基の１つの電子の還元を速やかに受けてラジカルカチオン種（MV^{+*}）を生成することが知られている。これは、水溶液中においてモノマー形態及び二量体形態の平衡混合物として存在する。しかしながら、ＣＢ［８］の存在下においては、平衡は二量体種に向かって大きく偏り、安定な２：１［$(MV^{+*})_2$⊂ＣＢ［８］］包接錯体が形成される。これは、下式においてＣＢ［８］及びメチルビオロゲンカチオンラジカル（MV^{+*}）の２つの分子から構成される２：１［$(MV^{+*})_2$⊂ＣＢ［８］］錯体の形成で示される。

【０５３４】

【化１４】



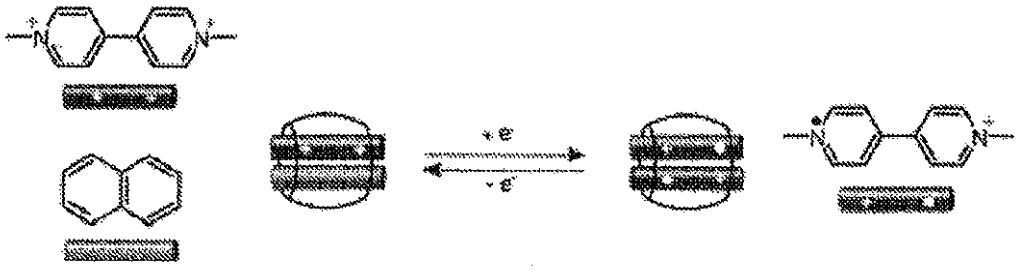
【０５３５】

酸化還元活性ビオロゲン基は、ＣＢ［８］ベースの超分子系のための電気化学的トリガーとして特に有用である。［（MV^{2+}）⊂ＣＢ［８］］錯体の存在下における第２のゲスト（ナフトール）の結合に関する結合定数は、$8\times10^{4}M^{-1}$～$2\times10^{5}M^{-1}$の範囲である（Appelら，J. Am. Chem. Soc.，2010，132，14251）が、等モル量のＣＢ［８］の存在下におけるMV^{+*}の二量体化定数は$2\times10^{7}M^{-1}$と概算され、これはMV

$^{+}$＊単独のものよりも約１０５倍大きく、ナフトールのものよりも約１００倍大きい。かかる大きな差によって、下記の式（還元剤の存在下における［（ＭＶ$^{2+}$）（ナフトール）⊂ＣＢ［８］］三元錯体を凌ぐ２：１［（ＭＶ$^{+}$＊）$_2$⊂ＣＢ［８］］包接錯体の優先的形成を示す）において示されるように、ヘテロゲスト三元錯体を犠牲にして還元剤を加えることによる２：１［（ＭＶ$^{+}$＊）$_2$⊂ＣＢ［８］］錯体の優先的形成がもたらされる。

【０５３６】

【化１５】



【０５３７】

この特性は、ＣＢ［ｎ］ベースの化学において、特に亜ジチオン酸ナトリウム（$Na_2S_2O_4$）を用いるＡｕＮＰ表面の上首尾な官能化を調べる際に幅広く利用されている。

マイクロカプセルにおけるこの刺激応答機構の適用を研究した。時間経過に伴う搭載物のその場での放出を監視するためには、単一の電子還元を起こすための酸素を含まない環境、並びに長期間の監視中における試料の脱水を阻止するための密封したチャンバーなどの実験の設定に関する幾つかの要件を満足する必要がある。これらの目的のために、哺乳動物細胞の培養用にデザインされているフラスコを用いて、簡単であるが有効な実験チャンバーを構築した。これらの細胞培養フラスコは光学的に透明であり、内部の気体を容易に置き換えることを可能にするフィルターキャップが備えられている。

【０５３８】

乾燥したカプセルを含むガラススライドを、顕微鏡台上の細胞培養フラスコ内に配置した。次に、窒素ガスをチャンバー中に連続的に供給することによって酸素を含まない環境を生成させた後、フィルターキャップを貫通させた針を用いて一滴の$Na_2S_2O_4$溶液又は水を投入することによってカプセルを再水和した。窒素ガスの連続流は試料の加速脱水を引き起こすと思われたので、長期間貯蔵のために、針を取り外してフラスコのキャップを密閉した。

【０５３９】

最初に、ＡｕＮＰ埋封マイクロカプセルの崩壊を研究した（図１１）。$Na_2S_2O_4$の酸素を含まない溶液（１ｍＭ）の存在下において、時間経過に伴うＦＩＴＣ蛍光の制御された消失が観察された（図１１）。僅か１時間後において蛍光輪郭のぼやけが観察され、一方、全体のバックグラウンドは１２時間後にゆっくりとした拡散によって蛍光を呈した。不活性雰囲気を維持しなかったか、又は$Na_2S_2O_4$の不存在下であった場合（図１１）には、時間経過に伴う局在化ＦＩＴＣ蛍光によって示されるように、マイクロカプセルは封入されている５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランを放出しなかった。ここでは、５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランのような大分子量の搭載物は、化学的トリガーが適用されるまでその内容物に対して過度に大きい。

【０５４０】

１２時間にわたる比較的遅いが持続した放出によって、ＡｕＮＰとコポリマーの間の多価相互作用によるカプセルシェルの強度に関する証拠が与えられる。

また、この酸化還元刺激を、ＡｕＮＰ埋封マイクロカプセルのポリマー同等物に関しても研究した。コポリマー５及び１４からポリマーマイクロカプセルを製造し、ＣＢ［８］によって架橋した（図１２（ａ））。これらの材料及びＦＩＴＣ－標識搭載物の水性混合物を含む微小液滴を回収し、上記に記載したようにガラススライド上で乾燥して窒素チャ

ンバー内に配置した。$Na_2S_2O_4$に曝露する前においては、マイクロカプセルはＦＩＴＣ－蛍光を保有していたことが示された。

【０５４１】

$Na_2S_2O_4$の酸素を含まない溶液と接触させると、マイクロカプセルからの蛍光の広範囲の拡散が瞬時に観察された（図１２（ｂ））。ＡｕＮＰ埋封及びポリマーマイクロカプセルにおける搭載物放出のタイムスケールにおける差は完全には理解されなかった。しかしながら、この迅速な効果は、MV^{2+}含有コポリマー及び小分子錯化系の観察と合致している。

【０５４２】

蛍光の強度は次の５分間にわたって僅かに増加し、一方、マイクロカプセルはフラグメント化したと思われ、これは対応する明視野画像において視認できた。$Na_2S_2O_4$が存在していない場合には、再水和したマイクロカプセルは時間経過と共に相互作用したと思われ、ＦＩＴＣ標識搭載物の漏出は最小であった（図１２（ｃ））。したがって、MV^{2+}のそのラジカルカチオンへの１電子還元は、ポリマーマイクロカプセルの分解を犠牲にしてMV^{2+}含有コポリマーの自己会合を誘発するために用いることもできる。この結果は系の多用途性を示しており、具体的な用途にしたがってマイクロカプセルのビルディングブロックを変化させることができ、一方、錯体中に好適な酸化還元活性ゲストが存在している場合には、酸化還元刺激を用いて放出を誘発する能力が維持される。

【０５４３】

光誘発放出：

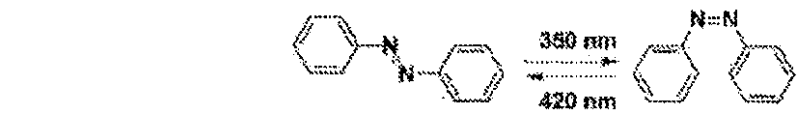
カプセルシェルにおける非共有相互作用において用いる光化学スイッチの僅かな例の１つがXiaoらによって報告されている（J. Phys. Chem. B2011, 115, 13796）。シェルはシクロデキストリン－アゾベンゼン包接錯体によって連結されている２つのコポリマーの混合物から構成されており、これはＵＶ光を照射すると解離してカプセルシェルが分解し、封入されている内容物が放出される。

【０５４４】

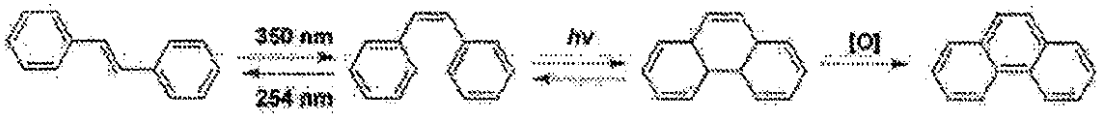
アゾベンゼンは、超分子化学において通常的に用いられている光トリガーの１つである。その疎水性、電子豊富性、及び適当な寸法によって、これは数多くのホスト分子のための好適なゲストになる（Xiaoら, J. Phys. Chem. B2011, 115, 13796；Wu Chem. Eur. J. 2009, 15, 11675)。ＵＶ光を照射すると、これはまたトランス異性体からシス異性体（これは概して非常に嵩高なのでホスト分子のキャビティ内に留まることができず、したがって超分子錯体から解離される）への光異性化を起こす。シス－アゾベンゼンはまた、照射下において競合反応を起こすことが知られているその構造類縁体のスチルベンとは異なり、副生成物又は分解なしに光又は熱刺激のいずれかによって異性化してそのトランス種へ戻り（Waldeck Chem. Rev. 1991, 91, 415）、光異性化の複数サイクルの後にシス異性体が失われる。

【０５４５】

【化１６】



トランス－アゾベンゼン　　シス－アゾベンゼン



トランス－スチルベン　　シス－スチルベン

【０５４６】

通常の超分子ホストとして、ＣＢ［ｎ］はまた、これらの感光性官能基と併せて適用さ

れている。ＣＢ［７］は、おそらくは（ＣＢ［７］のプロトン化アミノ基と入口部分の酸素原子との間のサイズ相補及びイオン双極子相互作用による）ＣＢ［７］との錯化によるシス異性体の安定化の結果として、ジアミノアゾベンゼン誘導体の自発的な熱によるトランスからシスへの異性化を促進することが観察されている（Wu Chem. Eur. J. 2009, 15, 11675）。

【０５４７】

より大きい内部キャビティを有するＣＢ［８］類縁体はスチルベンの２つの分子を収容することができ、速度の大きな加速及び高い立体選択性でそのトランス種の［２＋２］光反応を促進する（Jonら, Chemical Communications 2001）。アゾベンゼン及びスチルベンとナフトールの間の構造類似性を考慮して、これらはMV^{2+}及びＣＢ［８］との１：１：１ヘテロゲスト錯化における適当な第２のゲストとして用いることができると考えられてきた。電子に富むゲストとしてのトランス－スチルベン及びトランス－アゾベンゼンの使用に関する初期研究が行われ、その結果は、これはＣＢ［８］中においてMV^{2+}基と安定な１：１：１三元錯体（$K_a = 10^5 M$）を形成する際にナフトールに代わるものとして働かせることができることを示唆している。

【０５４８】

したがって、ポリヒドロキシエチルアクリルアミド（ＰＨｅＡｍ）ポリビニルアルコール（ＰＶＡ）ベースの骨格を有するアゾベンゼン官能化コポリマー１９Ｅを製造した（図１３（ｂ））。３５０ｎｍの光を照射すると、トランスアゾベンゼン基の光異性化が起こって、シス－アゾベンゼン含有コポリマー１９Ｚが生成する。種々の時間光照射した後のコポリマー１９Ｅの水溶液のＵＶ－可視スペクトルを得ることによって、このコポリマーの光化学的性質を研究した。図１３（ｃ）に示されるように、１９Ｅはトランス－アゾベンゼン種の特徴である約３５０ｎｍにおける大きい吸収ピークを示す。照射時間を長くするにつれてトランス－アゾベンゼンの吸光度の減少が観察され、平衡に到達するまで、シス－アゾベンゼンに特有の約４３０ｎｍにおける吸光度の増加が付随して起こる。

【０５４９】

コポリマー１９Ｅを用いて、コポリマーのMV^{2+}－ＡｕＮＰ（３ｃ）及びＣＢ［８］の水性混合物を含む微小流体液滴からマイクロカプセルを製造した（図１３（ｅ））。図１３（ｄ）において示されるように、脱水すると、突起部及びひだ部を有する平坦な構造を示すマイクロカプセルがうまく製造された。ＦＩＴＣ－デキストラン装填マイクロカプセルを再水和することによってカプセルの完全性が示され、これは漏出なしに上首尾に搭載物を保持した（図１４（ｂ）及び（ｃ）、０分）。水銀ランプからの濾波光を用いて水中に分散させたマイクロカプセルを照射することによって、マイクロカプセルの一部としてのコポリマー１９Ｅの光化学的性質を研究した。照射の僅か１分後に、ＦＩＴＣ蛍光の大きな漏出が観察され（図１４（ｂ）及び（ｃ）、１分）、これは照射時間が増加するにつれて持続且つ増大した。一連の対応する明視野画像においては、より顕著な変化が観察された。照射前の未処理のマイクロカプセル（図１４（ｂ）及び（ｃ）、０分）は、露出後に完全に分解したように見え、ランダムな分布の暗色のクラスターが残された（図１４（ｂ）及び（ｃ）、２０分）。これはＣＢ［８］を介して連結したＡｕＮＰのクラスターであると考えられる。

【０５５０】

これらの結果は、超分子マイクロカプセルにおける光トリガーとしてのトランス－アゾベンゼンの有効性を明確に示している。照射すると、トランスアゾベンゼン種はそのシス種に異性化し、これは非常に嵩高なのでMV^{2+}種と一緒にＣＢ［８］のキャビティ内に収容できなかった（図１４（ａ））。この空間的変化によって三元錯体が実質的に崩壊し、したがってマイクロカプセルシェルの分解及び封入されている搭載物の放出が行われた。

【０５５１】

ポリマーマイクロカプセルに対しても同じ原理を適用することができ、これによれば、ＣＢ［８］の存在下におけるMV^{2+}含有コポリマー１４とトランス－アゾベンゼン変性

コポリマー１９Ｅの組み合わせによって、光化学的刺激に対して感受性のポリマーマイクロカプセルが上首尾に形成された。図１５（ａ）に示すように、このマイクロカプセルは蛍光搭載物のＦＩＴＣ－デキストラン（５００ｋＤａ）を封入することができた。再水和すると、マイクロカプセルの完全性が保持された一方で、内容物が保持された（図１５（ｂ））。３６０ｎｍの光を異なる時間照射した後のマイクロカプセルの蛍光画像を記録することによって、その光化学的性質を調べた。しかしながら、光分析指標としてのＡｕＮＰが存在しなかったために、対応する明視野画像は更なる情報を与えることができず、したがって記録しなかった（図１５（ｂ）、明視野）。

【０５５２】

水和したポリマーマイクロカプセルを、それらのＡｕＮＰ埋封同等物に関するものと同じＵＶ照射手順にかけた。結果を図１５（ｃ）に示し、これは約４分間の照射後にマイクロカプセルの周囲のＦＩＴＣ蛍光が僅かに消失したことを示す。引き続く照射によって、蛍光指示薬のより大きな漏出がもたらされる。僅か１分間の照射後に最初のカプセルシェルの分解を示したそのＡｕＮＰ埋封同等物と比べて、このポリマーマイクロカプセルは光刺激に対するより長い曝露が必要であった。

【０５５３】

マイクロカプセルシェルの感光性をより詳細に示すために、レーザー走査共焦点顕微鏡法（ＬＳＣＭ）（カプセルシェル及び蛍光搭載物の放出のより高品質の画像が与えられると期待された）を用いた光異性化実験も行った。ＬＳＣＭにはＵＶ光源が備えられていなかったので、別の照射源として８．９×１０$^{-3}$Ｗ／ｃｍ^{2}の低い強度を有する３６５ｎｍの手持ち型ＵＶランプを用いた。５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストランを含むマイクロカプセルをＵＶ光に曝露する前に再水和し、種々の時間の後に断面画像を撮った。完全なカプセルシェル及びＦＩＴＣ蛍光の局在化（画像は示していない）によって示されるように、カプセルシェルは１３分間の長い照射にもかかわらず損傷を受けてないと思われた。かかる結果は、図１５（ｄ）において示す従前の実験（ここでは僅か４分間の照射後にＦＩＴＣ－デキストランの漏出が観察された）と比べて大いに異なっていた。これは、水銀ランプ（２２．８Ｗ／ｃｍ^{2}）によって生成する白色光のＵＶ部分のものと比べた手持ち型ＵＶランプの強度における差によって説明することができる。

【０５５４】

照射中においてカプセルシェルを示すローダミン－Ｂ蛍光を詳細に分析することによって、ポリマーシェルの分解のプロセスが明確に示された（画像は示していない）。時間経過に伴うローダミン蛍光の拡がりは、光刺激によって超分子三元錯体の連結しているネットワークから放出されたローダミン含有コポリマーがゆっくりと拡散していることを示している。かかるゆっくりとしたプロセスはカプセルシェルの完全な解離又は封入されている搭載物の放出は示さないが、これは超分子によって保持されているポリマーマイクロカプセルシェルの光で刺激された分解の証拠を与える。これらの感光性マイクロカプセルはまた、ＵＶ照射なしで時間経過と共に水中に再分散した。浸透力で駆動される膨潤にもかかわらず、ローダミン蛍光の消失は観察されなかった。

【０５５５】

競合ゲスト誘発放出：

これらのマイクロカプセルに適用することができる更なる刺激は、カプセルシェル内の超分子化学のために競合ゲストを使用することによるものである。包接錯体を崩壊させるために競合ゲストを使用することは、多くのホスト－ゲストに基づく超分子構造において通常的な作業である（Patraら，Langmuir 2009，25，13852；Lanら，Chem. Comm. 2012，48，8757）。

【０５５６】

しかしながら、マイクロカプセルの製造及び刺激応答性において競合ゲストを用いる僅かな例しか発見することができない。シクロデキストリン－アダマンタン包接錯体によって連結しているコロイド状マイクロカプセルの寸法を操作する試みにおいて、Patraらは、競合両親媒性ゲストとしてアダマンタン変性ポリエチレングリコールを使用することを

報告した（Patraら，Langmuir 2009，25，13852）。その後、競合ゲストはシクロデキストリンホストとアダマンタンジチオールゲストとの間のホスト－ゲスト認識を妨げて、不安定化したコロイド状マイクロカプセルの凝集を引き起こす。この特定の例においては、コロイドソームは非常に不安定であるので単離することができず、したがって封入されている内容物を制御して放出するためのトリガーとしての競合ゲストの役割は研究されなかった。

【０５５７】

用いる競合ゲストは１－アダマンタンである。これはアダマンタンの大きな分子群に属し、主としてその構造適合性及び疎水性の結果として、多くの超分子ホスト分子の基礎的研究及び応用開発において広く利用されているゲスト及び競合ゲストである（Liuら，J. Am. Chem. Soc. 2005，127，15959；Chenら,Chem. Soc. Rev. 2011，40，2254）。中でも、水溶性の類縁体である１－アダマンタンアミンは水溶液中において用いることができ、ＣＢ［８］のキャビティに対して高い結合親和性（８．２×１０^{8}Ｍ$^{-1}$）を有する。ＣＢ［８］－ビオロゲン錯体による官能化ポリ（Ｎ－イソプロピル－アクリルアミド）（ＰＮＩＰＡｍ）の連鎖末端錯化において、競合ゲストとしてアダマンタンアミンを使用することが研究された（Rauwaldら，Chem. Comm. 2011，47，6000）。ジベンゾフラン末端基は水溶液中でＣＢ［８］及びＭＶ$^{2+}$と三元錯体を形成するが、アダマンタンアミンを加えると錯体が崩壊してＰＮＩＰＡｍ末端が放出される（図１６（ａ））。アダマンタンアミンはまた、ＣＢ［８］と競合的に結合することによって［（ナフトール）（ＭＶ$^{2+}$）⊂ＣＢ［８］］錯体によるポリマー微小球体のシェル外皮を開裂させる際にも用いられた。

【０５５８】

したがって、ナフトール及びＭＶ$^{2+}$基とのＣＢ［８］錯体の解離を誘発させる際の競合ゲストとして、１－アダマンタンアミンを調べた。コポリマー５及び１４から、これらの水溶液を微小液滴中でナフトール及びＭＶ$^{2+}$含有モノマーと等モル量（２．５×１０$^{-5}$Ｍ）のＣＢ［８］と混合することによって、ポリマーマイクロカプセルを製造した（図１７（ａ））。蛍光指示薬として５００ｋＤａ－ＦＩＴＣ－デキストラン（１×１０$^{-6}$Ｍ）を封入し、これらのマイクロカプセルを回収し、ガラス表面上で脱水させた後に、明視野及び蛍光画像を得た（図１７（ｂ））。内部支持材が存在しなかったために、カプセルはドーナツ型の形状に崩壊し、より強いＦＩＴＣ蛍光によって示されるように、ＦＩＴＣ－デキストランの大部分は扁平なマイクロカプセルの端部の周囲に配置された。

【０５５９】

乾燥したマイクロカプセルを１－アダマンタンアミンの水溶液（１００μＭ）中に再分散させると、瞬時にＦＩＴＣ蛍光の拡散が観察された（図１７（ｃ））。マイクロカプセルは、それらの透明性のために明視野画像においては観察するのが困難であったが、一方で、バックグラウンド及びマイクロカプセルの蛍光強度の差によって搭載物漏出の初期段階を視認できた。かかる漏出のメカニズムを図１７（ｄ）に図式的に示した。これはＣＢ［８］と１－アダマンタンアミンの錯化によってナフトール及びＭＶ$^{2+}$とのＣＢ［８］の三元錯体が崩壊して、コポリマー５及び１４の解離及びカプセルシェルの分解が引き起こされたことを示す。ＦＩＴＣ標識搭載物の放出を更に１５分間監視したところ、マイクロカプセル及びバックグラウンドの蛍光のぼやけが示された。これはマイクロカプセルの徐々にではあるが完全な分解を示唆している。全体として、競合ゲストを使用すると、カプセルシェル中のＣＢ［８］三元錯体の解離、及びしたがって封入されている搭載物の放出を誘発することが示された。

【０５６０】

温度誘発放出：

温度は、多くのタイプのマイクロカプセルの搭載物放出のための多用途のトリガーである。最も広く利用されているビルディングブロックの１つは、下限臨界溶解温度（ＬＣＳＴ）（３２℃）においてコイル状から小球体への転移を起こす熱応答性ポリマーであるポリ（Ｎ－イソプロピルアクリルアミド）（ＰＮＩＰＡｍ）である（Wuら，Phys. Rev. Let

t．1998，80，4092）。ＬＣＳＴより低い温度においては、ＰＮＩＰＡｍは水溶性であり、ＰＮＩＰＡｍのそれぞれのモノマー中のイソプロピル基のためにコイル状の両親媒性ポリマーとして挙動する。ＬＣＳＴより高い温度においては、ＰＮＩＰＡｍ相は分離してコロイド状の寸法の小球体を形成し、これは非常に不溶性なので水中に留まることはできない。この温度依存性の相分離は、多くの系のトリガー機構の基礎であった。単分散シリカ粒子で形作られたＮ，Ｎ－メチレンビスアクリルアミド（ＭＢＡ）架橋ＮＩＰＡｍの層から製造された微小容器が報告されている（Zhaら，Adv．Mater．2002，14，1090）。ＬＣＳＴより高い温度におけるＰＮＩＰＡｍの温度誘発相転移によって、粒子の寸法及びＦＩＴＣ分子を閉じ込めることができる細孔の寸法が大きく減少し、一方、ＬＣＳＴより低い温度においてＰＮＩＰＡｍシェルを膨潤させると搭載物が放出された（Gaoら，Polymer 2005，46，1087）。ＰＮＩＰＡｍはまた、プラズマグラフト細孔充填重合を用いて製造されたポリマーシェルの細孔中に線状ＰＮＩＰＡｍ鎖をグラフトすることによって、コポリマーの混合物中に存在させてカプセルを形成することもできる。（Chuら，Langmuir 2002，18，1856）。ＰＮＩＰＡｍは温度がＬＣＳＴよりも高い場合には収縮するので、他のポリマーが未損傷状態で保持され、したがって細孔が生成して封入されている内容物が放出される。感熱性マイクロカプセルはまた、二重エマルジョン法を用いて、中央の液相にＰＮＩＰＡｍのマイクロゲルを充填することによって製造することもできる（Yangら，Lab Chip 2009，9，961）。昇温温度におけるヒドロゲルの収縮によって、シェルが崩壊して搭載物が放出された。

【０５６１】

したがって、マイクロカプセルの搭載物を放出するための熱トリガーとしてＰＮＩＰＡｍを用いることを調べた。カプセルシェルにおける超分子化学のモジュール性の結果として、ビフェニル官能基を用いてMV^{2+}との別のヘテロ原子の組み合わせを形成した。他の電子に富むゲスト官能基に対するビフェニル基の構造的類似性の結果として、１：１：１［（MV^{2+}）（ビフェニル）⊂ＣＢ［８］］三元錯体の形成は、図１９（ａ）に示すものと同じ二段階機構にしたがう（Biedermannら，Chem．Eur．J．2010，16，13716）。したがって、コポリマー２０は、ＰＮＩＰＡｍ骨格、及び多価懸垂基としてビフェニル基を用いて合成した。ＣＢ［８］の存在下において、コポリマー２０とMV^{2+}含有コポリマー１４の水性混合物を用いて微小液滴前駆体を形成した（図１７（ｂ）。液滴を脱水することによって、高い単分散度を有する縮んだカプセル状の構造体が得られた（図１７（ｃ）。マイクロカプセル形成の拡大図は、脱水の種々の段階における形態の相違を示している（図１７（ｄ））。これらのカプセル状の構造体の先に検証されたポリマーマイクロカプセルに対する類似性によって、安定なカプセルの形成が確認される。

【０５６２】

次に、温度制御顕微鏡台上で再水和したカプセルを監視することによって、ＰＮＩＰＡｍベースのマイクロカプセルの温度依存性挙動を研究した。温度は、２５℃の周囲温度から６０℃まで５℃／分で上昇するように設定した。ＰＮＩＰＡｍのＬＣＳＴが約３２℃であることを考慮して、マイクロカプセルの熱安定性閾値を調べるためにＬＣＳＴよりも高い温度を計画した。温度が一定速度で上昇するにつれて、マイクロカプセルの徐々にではあるが大きな膨潤が観察された。４５℃において４分間加熱した後において、ほぼ全てのマイクロカプセルは、それらの元々の縮んだ構造とは反してそれらの球状の形状を取り戻した。更に加熱して６０℃に到達させた後においては、マイクロカプセルにおいてクラスター状の灰色点が出現した。これは長期間の照射の後の感光性マイクロカプセルの形態によく似ている。

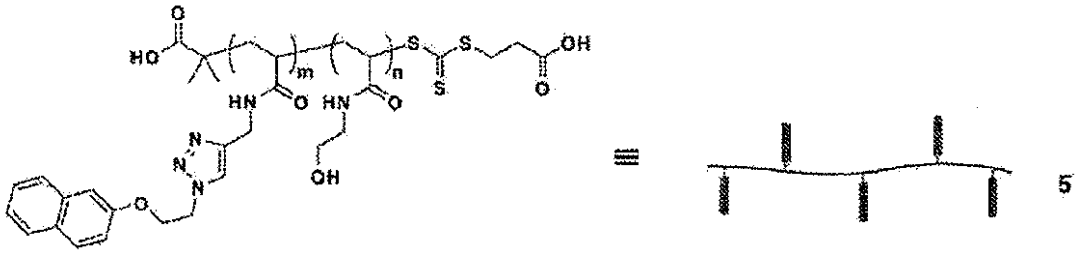
【０５６３】

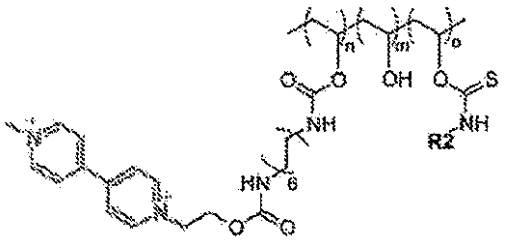
感熱性ポリマー骨格を有しないコポリマー５及び１４の組み合わせを用いて陰荷電対照試料を製造した。カプセルの明視野顕微鏡画像は、上昇する温度を用いて再水和した場合にマイクロカプセルの外観への大きな変化がなかったことを示した。室温において、両方の配合物のマイクロカプセルを水中に５時間維持したが、マイクロカプセルの完全性に対する明らかな変化は観察されなかった。

【０５６４】
これらの観察によって、これらのＰＮＩＰＡｍベースのマイクロカプセルの熱応答性に関する有望な証拠が与えられる。２つのタイプのマイクロカプセルに関するＬＣＳＴより高い温度における膨潤の程度の差異を示すこの予備結果は、マイクロカプセル配合物中におけるＰＮＩＰＡｍベースのコポリマー２０の役割を示す。昇温温度における搭載物を装填したＰＮＩＰＡｍマイクロカプセルの挙動を監視するために更なる実験データが必要であり、ここでは細孔寸法における変化が搭載物の保持又は漏出によって影響を受ける。また、両方のコポリマーがＰＮＩＰＡｍ官能基を含む場合には、遙かに大きな応答が観察されるであろうことも考えられる。

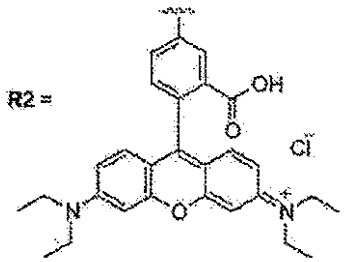
【０５６５】
カプセルの製造：
ＣＢ［８］、コポリマー５、MV^{2+}ＡｕＮＰ（３ｃ）、コポリマー５及び１４からマイクロカプセルを製造した。５及び３ｃはZhangら，Science 2012，335，690の研究から公知である。他のポリマーは、Zhangらによって記載されている技術を用いて容易に製造される。

【０５６６】
【化１７】





14



【０５６７】
１つの入口の装置のデザインを用い、ポリエチレン管を取り付けた針を用いて、フッ素系オイル相及びカプセル形成成分の水性混合物をシリンジ中に装填した。シリンジをシリンジポンプ上に載置し、一方、管の他の端を装置の水性入口中に挿入した。まずオイルを２００μＬ／時で装置中にポンプで送り込んで適当なチャンネルを満たした時点で、液滴の形成が開始された。次に、水性分散相を１００μＬ／時で装置中にポンプで送り込んだ。フッ素系界面活性剤（２％ｗ／ｗ）をFC-40オイル中に溶解して、キャリア相として用いた。

【０５６８】
通常の実験においては、試薬の貯蔵溶液中における三元錯体形成性官能基の濃度は１００μＭであり、混合（１：１：１ｖ：ｖ：ｖ）すると、最終的な濃度は個々の試薬に関して３３μＭであった。形成された後、液滴は、下流のＰＤＭＳ貯留容器中に回収したか、又は顕微鏡スライドに移した。回収したら、マイクロカプセルを完全に形成するために液滴を徐々に脱水させた。脱水した構造体に関して光学顕微鏡（IX71, Olympus）画像を得た。

【０５６９】
モデル搭載物のフルオレセインイソチオシアネート（ＦＩＴＣ）標識デキストラン（５００ｋＤａ）を封入するために、デキストランの貯蔵溶液を調製し（５μＭ又は１０μＭ）、カプセル形成試薬の水性混合物と混合し（１：３ｖ：ｖ）、微小流体装置中にポンプで送り込んだ。液滴中のデキストランの最終的な濃度は、１．３μＭ又は２．５μＭのいずれかであった。これらのデキストラン封入液滴前駆体を回収し、それらの空の同等物と同様の方法で乾燥した。

【０５７０】
酸素を含まない環境中におけるマイクロカプセルの長期間監視を可能にするために、改造した組織培養フラスコ（４０ｍＬ、GreinerTM）を用いて単純顕微鏡に適合性のチャンバーを組み立てた。ガラススライドの小片上のマイクロカプセルの試料をフラスコの内部に配置した後、キャップのフィルターを通して貫通させた針を用いて、窒素ガスをフラスコに２時間連続的に導入した。その一方で、窒素ガスを１時間バブリングすることによって小さいバイアル中の１ｍＬの水を同様の方法で脱酸素化した後、０．５ｇの$Na_2S_2O_4$を加えた。バイアルを迅速に旋回させて$Na_2S_2O_4$を完全に溶解し、次に溶液をシリンジに装填した。チャンバーから酸素を除去した後、キャップをParafilm（登録商標）で密封し、蛍光顕微鏡上に載置して焦点及び光強度に関して調節できるようにした。最初に、脱水したマイクロカプセルの明視野及び蛍光画像を得た。$Na_2S_2O_4$溶液を用いてマイクロカプセルを再水和するために、予め充填したシリンジを用いて、キャップ内のフィルターを通して数滴の水性試薬を脱水したカプセルの上に施した。次に、シリンジを引き抜き、更なるParafilm（登録商標）を用いてキャップを再び密封して酸素を含まない環境を確保した後に、異なる時間において再水和したマイクロカプセルの明視野及び蛍光画像をとった。同じ手順で、しかしながら$Na_2S_2O_4$溶液をMilli-Q水に置き換えて陰性対照実験を行った。

【０５７１】
アゾベンゼン官能化コポリマー１９Ｅの水溶液（3.7×10^{-7}Ｍ、［トランス－アゾベンゼン］＝1.84×10^{-4}Ｍ）を調製し、石英製のキュベット中に装填した。当初の紫外／可視（ＵＶ／可視）吸収スペクトルを得た後に、１０個のＵＶ－Ａ蛍光ランプ（３５０ｎｍの照射用）を有するLuzchem光反応器内において、溶液に３５０ｎｍの光を種々の時間照射した。各光照射の後に溶液のＵＶ／可視スペクトルを得て、傾向を可視化するためにスペクトルを重ね合わせた。

【０５７２】
ＣＢ［８］、コポリマー１９Ｅ、及びMV^{2+}－ＡｕＮＰ（３ｃ）、或いはＣＢ［８］並びにコポリマー１７Ｅ及び１４を用いて、上記に概説した手順にしたがってマイクロカプセルを製造した。蛍光顕微鏡のセットアップを下記に記載する。ガラススライド上のマイクロカプセルの脱水した試料を蛍光顕微鏡の上に載置した後に、その明視野及び蛍光画像を得た。一滴のMilli-Q水を用いて試料を再水和し、ＤＡＰＩ励起フィルター（３５０ｎｍ、２５の帯域幅を有する）を用いて種々の時間ＵＶ照射にかけた。各ＵＶ照射の終了時に、明視野及びＦＩＴＣ蛍光画像を記録した。

【０５７３】
ＬＳＣＭ実験を下記に記載する。簡潔に言うと、顕微鏡のカバースライド上に脱水したマイクロカプセルを回収した。それぞれＦＩＴＣ－デキストラン及びローダミン含有コポリマーを励起させるために、４８８ｎｍ又は５４３ｎｍのいずれかのレーザー線で試料を

照射した。マイクロカプセルを再水和して元の球状の形状に膨潤させた後、照射のために手持ち型のＵＶランプ（３６５ｎｍ、Blak-Ray（登録商標））を用いた。試料を種々の時間照射し、各照射の終了時に蛍光断面画像を得た。全ての画像は５１２×５１２ピクセルでとった。蛍光強度プロファイル及び二色重ね合わせ蛍光画像を、Leicaソフトウエアによって処理した。

【０５７４】

ＣＢ［８］並びにコポリマー５及び１４を用いて、上記に概説した手順にしたがってマイクロカプセルを製造した。蛍光顕微鏡のセットアップを下記に記載する。ガラススライド上のマイクロカプセルの脱水した試料を蛍光顕微鏡の上に載置した後に、その明視野及び蛍光画像を得た。一滴の１－アダマンタンアミン（１ｍＭ）を用いて試料を再水和した後、直ちに蛍光画像を記録した。

【０５７５】

ＣＢ［８］並びにコポリマー２０及び１４、或いはＣＢ［８］並びにコポリマー５及び１４を用いて、上記に概説した手順にしたがってマイクロカプセルを製造した。蛍光顕微鏡のセットアップを下記に記載する。ガラススライド上のマイクロカプセルの脱水した試料を、熱制御台を備えた光学顕微鏡の上に載置した。試料をMilli-Q水で再水和した後、温度を５℃／分の速度で６０℃に達するまで上昇させながら、その明視野画像を得た。

【０５７６】

画像処理：

自動顕微鏡台（ProScan II, Prior Scientific）を搭載した、落射蛍光モードで運転する倒立顕微鏡（I×71, Olympus）に接続したＥＭ－ＣＣＤカメラ（Xion+, Pixelinkandからの Andor Technologiesモデル A247）を用いて蛍光画像を記録した。広範囲スペクトル照射を行うために、水銀ランプ（U-LH100HG, Olympus）に、蛍光励起及び放射光を分離するように適合させた適当なフィルター及び二色鏡（BrightLine（登録商標）, Semrock）を取り付けた。コンピューター制御のシャッターを励起路に加えて、試験片を励起させる時間を減少させて光退色を最小にした。カメラ、台、及びシャッターは特注のソフトウエア（LabVIEW8.2, National Instruments）によって制御し、これは明視野及び蛍光画像を記録及び分析するために用いた。

【０５７７】

蛍光顕微鏡法を用いてマイクロカプセルの完全性を調べた。

ＦＩＴＣ－デキストラン（５００ｋＤａ）を封入する種々の配合物の微小液滴前駆体を製造し、ガラススライド上で脱水させた。まず、脱水した構造体の明視野及び蛍光画像を記録した。次に、一滴のMilli-Q水を用いて構造体を再水和した後、直ちに蛍光及び明視野画像を記録した。カプセルシェルを機械力誘発崩壊させるために、水滴が垂下しているカバースライドを試料の上に配置することによって、脱水した構造体の再水和を行った。

【０５７８】

ＬＣＭＳ画像処理のための試料の調製は、顕微鏡カバースライド上に載置したＰＤＭＳ貯留容器内のFC-40オイル中に水性液滴を回収することによって開始した。それぞれＦＩＴＣ－デキストラン及びローダミン含有コポリマーを励起させるために、４８８ｎｍ又は５４３ｎｍのいずれかのレーザー線で試料を照射した。５２０ｎｍにピークを有する（製品データシート）ＦＩＴＣ－デキストランの発光、及び５８２ｎｍにピークを有するローダミン含有コポリマーの発光を、それぞれ５５０～５４０ｎｍ及び５６０～６５０ｎｍの発光帯域通過にわたって採取した。試料を、貯留容器内で異なる時間間隔で焦点面において画像処理して、脱水の異なる段階におけるカプセルを捕捉した。また、１．５μｍあたり０．１３μｍの刻み幅で、ｚ軸に沿って液滴前駆体及び得られたマイクロカプセルの断面画像も得た。獲得中は、レーザーの強度、ゲイン及びオフセット、ライン平均化、並びにフレーム平均化を調節することによって所望の蛍光強度を得て、この設定は残りの時間の間一定に保持した。

【０５７９】

共有結合及び架橋：

キューカービット［８］ウリル（ＣＢ［８］）は、図１９（ｂ）において示されるようにそのキャビティの内部に２つまでの芳香族ゲスト分子を同時に収容して、モノカチオン性ゲストと１：２ＣＢ［８］・（ゲスト）$_2$ホモ三元錯体、或いはジカチオン性及び中性ゲストの両方と１：１：１ヘテロ三元錯体を形成することができる。ＣＢ［８］のキャビティ内で２つのアントラセン基をface-to-faceのπ－πスタックで予備組織化する（図１９（ａ）を参照）ことによって、２つのアントラセンの間の光二量体化の速度が劇的に上昇し、これは更にポリマーを光化学的に結合及び架橋するために用いることができる。これを下記において議論及び例証する。

【０５８０】

アントラセン分子は、ＣＢ［８］との強固な錯化を可能にするために芳香族コアに直接隣接して陽電荷を保持するようにデザインした。立体的な理由のために、アントラセンの９位を置換すると、ＣＢ［８］との三元錯体を形成する能力が妨げられるであろう。而して、２位に置換基を有するアントラセン誘導体を用いた。商業的に入手できる２－アミノ－アントラセンを、パラホルムアルデヒド及びシアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いる還元的アミノ化にかけたところ、これはスムーズに進行して、Ｎ，Ｎ’－ジメチル－２－アミノ－アントラセンを良好な収率で且つ更なる精製の必要なしに高い純度で与えた。その後、ヨウ化メチル（１ａを与える）及び臭化プロパルギル（１ｂ及び１ｃへの「クリック」できる前駆体を与える）のような強力なアルキル化試薬を用いて、第４級アンモニウム塩を中程度の収率で得た。

【０５８１】

しかしながら、精製工程（濾過）及び塩化物塩を生成させるためのイオン交換は、最小の努力しか必要でなかった。容易に入手できる末端基官能性アジドポリ（エチレングリコール）（ＰＥＧ）及び側鎖官能性アジドヒドロキシエチルセルロースから銅促進付加環化反応を行うことによってかかるアントラセン基による巨大分子の標識を行い、次に透析によって精製した。

【０５８２】

アントラセン１ａのホスト－ゲスト錯化及び光二量体化：

最初に、^{1}Ｈ－ＮＭＲ、ＵＶ／可視及び蛍光分光法、ＥＳＩ－ＭＳ、並びに等熱滴定熱量測定（ＩＴＣ）によって、小分子１ａのＣＢ［８］との結合特性を研究した。他のホモ三量体である１：２ＣＢ［８］・（ゲスト）$_2$錯体の文献の報告（Jiaoら，J. Am. Chem. Soc. 2010，132，15734；Liuら，Chem. Eur. J.，2011，17，9930）にしたがって、ＣＢ［８］を加えることによる^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルにおける芳香族プロトンピークの特性シフトを観察した。ＵＶ／可視滴定実験（図示せず）によって、１：２錯体化学量論に関する証拠が与えられた（図１９（ｂ）を参照）。更に、ＣＢ［８］を加えると強いエキシマーバンドが１ａの発光スペクトル中に現れた。これは、ホストのキャビティ中におけるアントラセン基のface-to-faceのπ－πスタックを示している（Liuら，Chem. Eur. J.，2011，17，9930-9935）。ＥＳＩ－ＭＳスペクトルにおける優先種はＣＢ［８］・１ａ$_2$錯体に割り当てることができ、これにより示唆されるＣＢ［８］の１ａとの１：２ホモ三元錯体の形成が更に確認される。

【０５８３】

更に、ＩＴＣ実験においては、ＣＢ［８］と１ａとの１：２の比において等温線の屈曲点が観察され、これは溶液中における示唆される１：２錯体の化学量論に合致した。全水性三元結合定数：K_a（三元）＝（１．０±０．５）×$10^{12}$$M^{-2}$は、最近報告されたアントラセンピリジニウムゲストのK_a（三元）と実質的に同等である。K_a（三元）の個々の結合定数K_a（１）及びK_a（２）への解析：K_a（１）＝（４±１）×$10^4$$M^{-1}$及び$K_a$（２）＝（２±１）×$10^7$$M^{-1}$は、数値的に多少不確かではある（Heitmannら，J. Am. Chem. Soc.，2006，128，12574）が、構造的に同様のゲストの従前の報告（Heitmannら，J. Am. Chem. Soc.，2006，128，12574；Jiaoら，J. Am. Chem. Soc.，2010，132，15734）とは対照的に、強い正の協同性を明らかに示している。最後に、１ａと、芳香族ゲストと１：１錯体しか形成することができないキューカービット［ｎ］ウ

リル類のより小さい化合物であるＣＢ［７］（Kimら，Ｊ．Am．Chem．Soc．，2000，122，540；Lagonaら，Angew．Chem．Int．Ed．，2005，44，4844）との結合も上述の技術を用いて調べたところ、最も重要なことには、ＣＢ［７］及び１ａの水性溶液の発光スペクトルにおいてはエキシマーバンドは観察されなかった。

【０５８４】

ＣＢ［８］がそのキャビティ内に１ａのアントラセン単位を効率的にπ－πスタックさせることが立証されたので、光照射によるこれらの基の二量体化に対する研究を行った。ＣＢ［８］の存在下においてアントラセン－カルボン酸及びこれらのｇ－シクロデキストリン付加エステルを光二量体化することによって、ＣＢ［８］ホストが存在しない場合とは完全に異なる生成物分布が得られたことが、Inoueらによって従前に示された（Yangら，Ｊ．Am．Chem．Soc．，2008，130，8574）。報告されている結合定数：K_a（１）＝２．４×１０^{5}Ｍ$^{-1}$及びK_a（２）＝１．４×１０^{4}Ｍ$^{-1}$から、ＣＢ［８］ホストが、用いた実験条件（５０μＭのＣＢ［８］及びアントラセン種）において中性又は陰荷電アントラセンの両方の分子を定量的に予備組織化するとは考えられず、１：１錯体が溶液中の主要な種であった可能性が遙かに高い。更に、シクロデキストリンをホストとして用いた従前の報告（Tamaki Chem．Lett．1984，53；Nakamuraら，Ｊ．Am．Chem．Soc．，2003，125，966）と対照的に、ＣＢ［８］の存在下においては光二量体化速度の加速は報告されなかった。より最近では、同じ基によって共有結合している中性のアントラセン－π－π－スタック二量体が用いられて、ＣＢ［８］の存在下での光二量体化によって、非対称二量体の印象的に高いｅｅ値が与えられた。本発明者らは、陽荷電アントラセン誘導体のＣＢ［８］との協同的結合から得られる非共有テンプレート効果によって完全な転化に達するのに約１時間かかると従前に報告された（Yangら，Ｊ．Am．Chem．Soc．，2008，130，8574）アントラセン誘導体のために必要な光二量体化時間が短くなると期待していた。実際、１ａ（１０μＭ）及び０．５当量のＣＢ［８］の希水溶液に３５０ｎｍの光源を用いて光照射すると、約２５４ｎｍ及び３６６ｎｍに中心を有し、２２２ｎｍに等吸収点を有するバンドの吸光度が迅速に減少して、３分間以内に完全転化に達した（図２０（ａ））。

【０５８５】

更に、蛍光発光強度は光照射によって減少した。ＵＶ／可視及び蛍光動的データの両方とも、単一指数フィッティングから２×１０$^{-2}$秒$^{-1}$の同じ速度定数を与えた。１．０当量のＣＢ［７］の存在下、又はホストの不存在下のいずれかにおいて同じ条件下で対照実験を行ったところ、同じタイムスケールで１０％の転化率しか与えられず、いずれの場合も、速度定数は光二量体化をＣＢ［８］の存在下で行った場合よりも１０倍のオーダーで低かった（表１を参照）。ＣＢ［８］の不存在下又は存在下のいずれかで１ａを光照射した際に形成された生成物のＵＶ／可視スペクトル特徴はほぼ同一であった。これはいずれの場合においても構造的に類似している生成物が形成されたことを示唆している。提案される光二量体化反応に関する更なる確認は、ＵＶ光で処理した１ａ及びＣＢ［８］の混合物のＥＳＩ－ＭＳ測定によってもたらされた。

【０５８６】

【表４】

化合物	１の濃度 (μM)	k_{photo}^{a} (10^{-3}秒$^{-1}$)
1a	10	3
1a + CB[7] (1:1)	10	2
1a + CB[8] (2:1)	10	21
1a	1	2
1a + CB[8] (2:1)	1	17
1b	10	2[b]
1b + CB[8] (2:1)	6	9
1c	10	9[b]
1c + CB[8] (2:1)	6	13

【０５８７】

[a] 光化学反応速度（３５０ｎｍの照射）は２５４ｎｍにおける吸光度と照射時間との単一指数フィッティングから求めた。全ての場合において、同一の試料体積及び形状、キュベット、並びに光源を用いた。

[b] 副反応が起こる。

【０５８８】

１５分間の光照射の後においてはＥＳＩ－ＭＳスペクトルにおいて１つの種しか観察されず、これは正しいｍ／ｚ値及び荷電状態を有しており、「ＣＢ［８］・２ａ］$^{2+}$錯体と同定され；光照射の前は、ＥＳＩ－ＭＳにおいて１：１二元錯体［ＣＢ［８］・１ａ］$^{+}$などの更なるピークが存在したが、光照射後は観察されなかった。次に、三元ＣＢ［８］錯体からアントラセン二量体を放出させるために、アセトニトリルをＥＳＩ－ＭＳ試料に加えた。光照射の後において２３６Ｄａのｍ／ｚ値における種は光二量体２ａの特徴である＋２の電荷を有しており、これに対して、光照射の前においては、＋１の電荷を有するモノマー１ａが同じｍ／ｚ値において観察された。

【０５８９】

^{1}Ｈ－ＮＭＲ実験から構造情報が得られた（ＣＢ［８］：１ａ＝１：２、１ａ中５００μＭ）。１５分間の光照射の後において、ＣＢ［８］キャビティ内のアントラセン反応物質に対応するプロトン信号の完全な消失が、図２０（ｂ）における^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルにおいて分かるように［４＋４］アントラセン環式二量体（２ａ）に割り当てることができる新しいピークの出現と共に観察された。しかしながら、ＣＢ［８］ホストの不存在下においては、３時間のＵＶ光曝露の後においても、５０％の反応物質転化率にしか達しなかった。ＣＢ［８］ホストの不存在下で１ａを光照射した場合には、より多い数の種が形成されたことを注目することも重要である。非錯化光化学反応生成物のその後のＮＭＲ分析によって、この知見が更に立証された。生成物の^{1}Ｈ及び^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルから、アントラセン基の［４＋４］タイプの光化学反応が起こったことは明らかである。例えば、９－及び１０－アントリルプロトン並びにカーボンは光照射によって脂肪族ピーク領域に高磁場へシフトした。原理上は、１ａの二量体化によって４つの異なる位置異性体がラセミ混合物として生成する可能性がある。^{1}Ｈ及び^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルの分析によって、ＣＢ［８］の存在下においては２つの位置異性体のほぼ等モル量の混合物が形成されたのに対して、ホストの不存在下においては４つ全ての位置異性体が観察されたことが明らかになった。かかる生成物のＮＯＥＳＹ及びＣＯＳＹ－ＮＭＲによる構造帰属の試みは結論に達しなかったが、Ｎ（ＣＨ$_3$）$_3$基のＮＭＲピークは、分子の１つの面の上の電荷蓄積のために、頭－尾二量体に関するものよりも頭－頭に関してより低磁場にシフトすると想到することは妥当である。この前提の下において、全てのＮＭＲスペクトルの比較から判断すると、ＣＢ［８］介在光二量体化に関しては頭－尾二量体しか生成しなかったということになる。

【０５９０】
ＣＢ［８］のキャビティ内における２つの１ａ分子の頭－尾配置はまた、両方のＣＢ［８］入口上での第４級アンモニウム基のカルボニルとの最小化された電荷反発及び最大化されたカチオン－π相互作用のためにエネルギー的に非常に好ましく、したがって、２つのアントラセンモノマーの頭－尾テンプレートによって頭－尾光二量体の優先的形成がもたらされるというのが最も妥当と思われる。而して、全ての実験的観察を組み合わせると、ＣＢ［８］によって陽電荷を有する２つの小分子アントラセン基を非共有的に繋ぎ止めることによって、アントラセン光二量体化反応が促進され、位置異性体及び副生成物の数が減少すると結論づけることができる。

【０５９１】
アントラセン標識ＰＥＧポリマーのホスト－ゲスト錯化及び光二量体化：
ポリマー構成要素の連結反応のためにアントラセン［４＋４］光二量体化を利用する試みにおいて、２．４ｋＤａの分子量を有するアントラセン末端基標識ＰＥＧ（１ｂ）を合成した。ポリマー１ｂの水溶液中へのＣＢ［８］滴定に関して観察された分光学的特徴は、その小分子類縁体の１ａに非常に類似していた。例えば、発光におけるエキシマーバンドは約５００ｎｍであり、ＵＶ／可視における等吸収点は２５９ｎｍであり、^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルにおける芳香族プロトンの特徴的な高磁場へのシフトが存在した。これはＣＢ［８］が非常に低い濃度（１ｂ中１０μＭ）においても２つのポリマー構成要素を一緒に繋ぎ止めることができることを示唆していた。ＩＴＣ測定によって、ポリマー１ｂに関する三元結合定数：K_a（三元）＝（２．２±１．０）×$10^{10}M^{-2}$が、小分子１ａに関するものよりも１０の２乗低いが、それでもなおμＭ濃度状況においてほぼ定量的な三元錯体形成を可能にするのに十分に大きいことがわかった。

【０５９２】
３５０ｎｍの光源を用いてＣＢ［８］・$1b_2$錯体を光照射すると、ここでも蛍光強度の減少、２５４ｎｍ及び３６６ｎｍにおける吸光度の減少、並びに２２６ｎｍにおける等吸収点の出現が付随して起こった。これは、三元錯体のＣＢ［８］・$1a_2$及びＣＢ［８］・$1b_2$の光化学反応によって構造的に類似している生成物が得られたことを示唆している。１ｂのＣＢ［８］介在光二量体の速度は9×10^{-3}秒$^{-1}$であり、これは同じ濃度の小分子１ａに関するものよりも約２倍遅い（表１参照）。

【０５９３】
ＥＳＩ－ＭＳ実験によって更なる構造確認が得られた。残念なことに、ニートの水溶液中の１ｂ（及びそのＣＢ［８］錯体）に関してはＥＳＩ－ＭＳ信号は観察することができなかったので、注入の前に大過剰のアセトニトリルを加えなければならなかった（１：１０）。上述したように、ＣＢ［８］集合体の脱錯化は、H_2O：アセトニトリル混合物中において容易に起こる。したがって、光照射前に、モノマー１ｂのポリマー鎖に対応するピークが観察された（結果は示していない）。ＣＢ［８］の存在下において３５０ｎｍの光処理を１５分間行った後、同じｍ／ｚ値における種の電荷（同位体スペーシングによって割り当てた）は二倍になっており、これにより光二量体２ｂが実際に存在したことが確認された（結果は示していない）。同位体割当電荷は、Ｎ及び（Ｎ＋１）モノマー単位から構成されるポリマー鎖の間のピーク間距離から得られたものと合致していた。例えば、エチレンオキシドはモノマー質量：Ｍ（エチレンオキシド）＝４４Ｄａを有し、したがってＣＢ［８］の存在下における光照射の前後の４４Ｄａ及び２２Ｄａのｍ／ｚの差によって、それぞれｚ＝１及びｚ＝２の電荷が与えられる。信号強度はイオン化効率、したがってポリマー鎖の電荷及び長さに大きく依存し、これらは両方とも光二量体化によって二倍になったので、ＥＳＩ－ＭＳを用いて光二量体化ポリマー２ｂへの１ｂの転化を定量分析することはできない。而して、光二量体化転化を^{1}Ｈ－ＮＭＲ実験によって監視し、０．５当量のホストのＣＢ［８］が存在していた（１ｂ中５００μＭ）場合には、光照射１５分間以内は定量的であることが分かった。

【０５９４】
更に、１ｂ及びＣＢ［８］混合物の光照射後に、ゲル透過クロマトグラフィー（ＧＰＣ

）実験で保持時間のシフトが観察された。これは、２つのポリマー鎖のアントラセン末端基の間に共有結合が形成されたことを示唆している。光照射前においては、非共有ＣＢ［８］介在三元錯体は、ＧＰＣカラム上（０．６ｍＬ／分の流速）での分離力に耐えるほどには強固でなく、個々の成分への脱錯化が起こった。即ち、１ｂ単独及びＣＢ［８］・１ｂ$_2$錯体のＧＰＣクロマトグラムはほぼ同一であった。

【０５９５】

ＣＢ［８］ホストの不存在下における光化学副反応：

二分子付加環化は反応物質の拡散速度に対して感受性であるので、ＣＢ［８］ホストの不存在下における反応物質の消費速度が、小分子１ａ及びポリマー１ｂに関して同等であったことは驚くべきことである（表１を参照）。しかしながら、ＣＢ［８］の不存在下における１ｂの比較的速い反応物質消費は、アントラセン二量体化以外の競合副反応の結果である。例えば、２５４ｎｍにおける吸光度が光照射によって減少したが、試料をＣＢ［８］の不存在下で照射した場合には２６５～４００ｎｍの領域において吸光度の増加があった。これは１ａ、ＣＢ［８］・１ａ$_2$、及びＣＢ［８］・１ｂ$_2$に関する上述の知見とは対照的である。更に、光照射及びＣＢ［８］の添加の順番を逆転させると著しく異なる吸収スペクトルが得られた。これは、ＣＢ［８］の不存在下及び存在下における照射によって異なる発色団の種が形成されることを示唆している。

【０５９６】

１ｂの水溶液をＵＶ光に曝露すると約５２５ｎｍの発光バンドの出現がもたらされ、一方、１ａ、ＣＢ［８］・１ａ$_2$、及びＣＢ［８］・１ｂ$_2$溶液を照射すると、発光強度の減少が付随して起こった。更に、ＵＶ光曝露の後にＣＢ［８］を加えた場合には、この赤方偏移した発光バンドは消失しなかった。ＥＳＩ－ＭＳ実験からの構造情報によって、ＣＢ［８］の不存在下及び存在下における１ｂの光照射によって完全に異なる光化学反応生成物がもたらされたことの更なる証拠が与えられた。実際、光照射した１ｂ溶液のＥＳＩ－ＭＳスペクトルにおいては１ｂの二量体に関する証拠は見られなかったが、分解したヒドロキシル末端ポリ（エチレングリコール）モノメチルエーテル：［ＨＯ－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ）$_n$ＣＨ$_3$＋Ｎａ］＋種に起因する可能性がある強い信号が見出された。更に、分解したＰＥＧは大きな多分散度を示し、一方、１ｂ出発材料は遙かにより狭い分子量分布を有していた。したがって、ホストの不存在下での１ｂの光照射によって、ランダムな位置におけるＰＥＧ鎖の加水分解開裂が付随して起こると結論づけなければならない。アントラセンポリマー結合の開裂はまた、ＵＶ光曝露後にはポリマー鎖の小さいフラクションしか芳香族末端基を有していなかったことが明らかになった^{1}Ｈ－ＮＭＲ実験においても証明された。更なる証拠として、ＣＢ［８］ホストの不存在下における１ｂの光照射の後において、アントラセン副生成物が水溶液から赤色の固体として沈殿した。更に、その後にＣＢ［８］を加えた後においても残留芳香族ピーク
が低磁場（７．０～９．０ｐｐｍ）に留まっており、したがってＣＢ［８］の存在下において形成された共有アントラセン二量体のものとは特徴的に異なっていた。

【０５９７】

非官能化ＰＥＧは３５０ｎｍにおける光を吸収せず、対照実験において光照射下で安定であることが分かった。したがって、１ｂの分解プロセスはアントリル末端基によって開始されると考えられる。１ｂのトリアゾール単位からカチオン性アントラセン基へ光電子が移動し（ＰＥＴ）、次に熱酸化還元又はラジカル反応するということが、光照射によるアントラセン基の開裂及びポリマー骨格の分解に関する妥当と思われるメカニズムである。脱気した１ｂの水溶液をＵＶ光曝露すると同様のスペクトル変化が同程度にもたらされたので、これらの副反応は二酸素（Ｏ$_2$）による光酸化の結果とは思われなかったことは言及する価値がある。合成の観点からは、カチオン性アントラセン基のＣＢ［８］錯化によって、光化学的反応経路が、ＣＢ［８］ホストの不存在下における分解反応から、ＣＢ［８］ホストの存在下における所望のアントラセン二量体化へ完全に変化したことは最も重要なことである。

【０５９８】

ゲル形成及び光化学的架橋：

材料特性を変化させ、本発明者らのアントラセン二量体化の知見を利用するために、アントラセン基によるヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ）の側鎖官能化を行い、ＣＢ［８］を加え、次に光架橋を行うことによってホモ三元錯化による超分子ゲル化を誘発させた。ＣＢ［８］と非共有１：１：１三元錯体を形成することによって超分子ゲルが形成されることが示されている（Appelら，J．Am．Chem．Soc．，2010，132，14251；Appelら，J．Am．Chem．Soc．，2012，134，11767）。幾つかの用途のためには、ポリマーの機械的安定性を増加させ、ゲルのエロージョンを遅延させるために、ポリマーをネットワークに自己組織化させた後に共有架橋を導入すると有利であろう。ここでは、ゲル化を誘発するのに３つではなく２つの成分（アントラセン標識ＨＥＣ及びＣＢ［８］）しか必要でない。概略図に関しては図２１（ｂ）を参照。図２１（ａ）は、光照射の前後におけるゲルの透視図を与える。水中の１ｃの１．０重量％溶液は少し粘稠質であり、ＵＶ光下において「青色」の蛍光（これは単一のアントラセン単位を示す）を発する。

【０５９９】

しかしながら、ＣＢ［８］を加えた（アントラセン基あたり０．５当量）場合には、蛍光の色は青色から緑色（ＣＢ［８］との２：１錯体からのアントラセンエキシマー発光を示す）へ変化した（右から二番目のバイアル）。この溶液はまた非常によりジェリー状になったが、自立ゲルは形成しなかった。しかしながら、３５０ｎｍの光源を用いて１５分間光照射すると、自立固体状態が維持された程度まで架橋ポリマーが形成された。これは、共有架橋ポリマーネットワークが形成されたことを示唆している（図２１（ａ）における右側のバイアル）。ＣＢ［８］ホストの不存在下においては、試料を１時間光照射する場合であっても、光架橋は認められる程度には起こらず、変性ＨＥＣポリマーの１．０重量％の溶液の粘度は未変化のままであった（左から二番目のバイアル）。材料の機械的強度を定量するために、流動実験を行った。

【０６００】

ヒドロゲルの機械的試験によって、ＣＢ［８］を加え、次にＵＶ光処理を行ったことによる材料特性の大きな改良が示され、これはホストの不存在下におけるものよりも遙かに優れていた。

【０６０１】

更に、ＣＢ［８］錯化によって、ＣＢ［８］ホストの不存在下においては照射によって直ちに観察されたポリマー骨格の分解などの光化学的副反応が抑止された。

カプセル形成及び光化学的架橋：

上記の方法を、超分子ネットワークの共有架橋から得ることができるネットワークを含むシェルを有するカプセルを与えるように構成した。カプセルは、微小液滴からカプセルを形成するためのZhangら，Science 2012，335，690によって確立された方法論を用いて製造した。この例においては、アントラセン標識ヒドロキシエチルセルロースを唯一のビルディングブロックとして用い、このポリマーを、オイル連続相中の水性液滴界面においてＣＢ［８］と非共有的に連結及び架橋させた。カプセルの形成後、シェルを照射し、それによってアントラセンゲスト分子の間に共有結合を生成させた。

【０６０２】

油中水微小液滴を生成させるために、３つの異なる流体を３つのシリンジポンプ（PHD，Harvard Apparatus）によって制御された流速で微小流体装置中に注入した。連続相として、３重量％のXL-171非イオン界面活性剤及び２重量％のKrytox（登録商標）157FS（DuPont）を含むFlourinert FC-40（3M）を用いた。キューカービット［８］ウリル（ＣＢ［８］）を水中に溶解することによって１つの不連続水相を形成し、アントラセン標識ヒドロキシエチルセルロース（ＨＥＣ、Ｍｗ＝７２０ｋＤａ）を水中に溶解することによって他の不連続相を形成した。

【０６０３】

連続相及び不連続相のそれぞれの溶液を、それぞれ３つの１ｍＬシリンジ中に装填した後、微小流体チップに接続した。針を有するシリンジをシリンジポンプ上に載置し、ポリ

エチレン管を取り付け、一方、管の他の端は微小流体チップの適当な入口の中に挿入した。最初にFlourinert FC-40を６０μＬ／時の速度で装置中にポンプで送り込んで適当なチャンネルに充填した時点で、微小液滴の形成が開始された。次に、水性分散相を、個々の装置によって１０～４０μＬ／時で装置中にポンプで送り込んだ。通常の実験においては、アントラセン標識ＨＥＣ及びＣＢ［８］の濃度は、それぞれ６０μＭ及び３０μＭであった。全ての水溶液は、Milli-QTM試薬系で処理した脱イオン水中で形成して、＞１５ＭΩｃｍ$^{-1}$の抵抗を確保した。形成の後、微小液滴は、下流のＰＤＭＳ貯留容器内に回収したか、又は顕微鏡スライド上に移した。

【０６０４】

回収したら、単離したマイクロカプセルを完全に形成するために、液滴を５時間脱水させた。製造されたマイクロカプセルに３６５ｎｍのＵＶ光を６０秒間照射して、それによってアントラセン分子による共有結合によってマイクロカプセルを架橋した。

【０６０５】

而して、ホストによって促進される光二量体化を、好適に末端基官能化されたポリ（エチレングリコール）及び側鎖官能化されたヒドロキシエチルセルロースに上首尾に適用して、ポリマー二量体化、並びにゲルネットワークの形成及びカプセルの形成をもたらした。

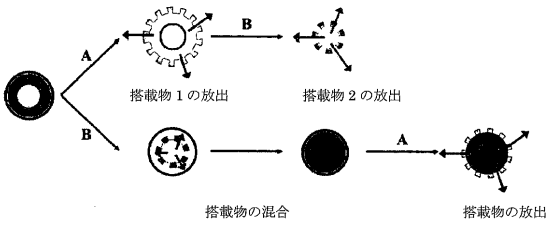
【０６０６】

参照文献：

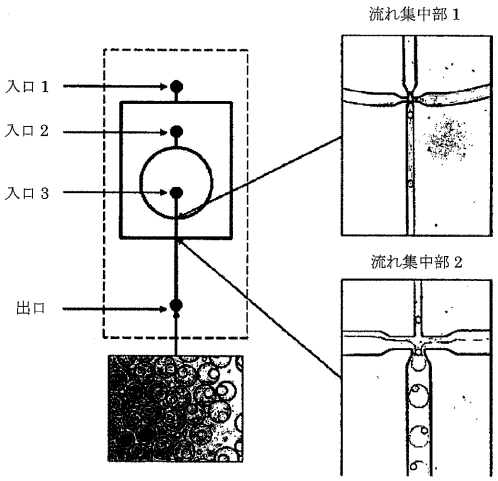
Abrahamら, Advanced Materials 2008, 20, 2177；
Amelootら, Nat. Chem. 2011, 3, 382；
Appelら, J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14251；
Appelら, J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 11767；
Biedermannら, Chem. Eur. J. 2010, 16, 13716；
Bush, M.E.ら, J. Am. Chem. Soc. 2005, 727, 14511；
Carusoら, Science 1998, 282, 1111；
Chenら, Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 2254；
Chuら, Langmuir 2002, 18, 1856；
Comiskeyら, Nature 1998, 394, 253；
Cuiら, Adv. Funct. Mater. 2010, 20, 1625；
De Cockら, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 6954；
Donathら, Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 2201；
Guntherら, Lab Chip 2006, 6, 1487；
Heitmannら, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 12574；
Huebnerら, Lab Chip 2008, 8, 1244；
Jeonら, Chem. Commun. 2002, 38, 1828；
Jiaoら, Org. Lett. 2011, 13, 3044；
Jiaoら, J. Am. Chem. Soc, 2010, 132, 15734；
Jonら, Chemical Communications 2001；
Keら, Angew. Chem. 2011, 123, 3073；
Kimら, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 540；
Lagonaら, Angew. Chem. Int. Ed., 2005, 44, 4844；
Lanら, Chem. Comm. 2012, 48, 8757；
Liuら, Chem. Eur. J., 2011, 17, 9930；
Moghaddamら, J. Am. Chem. Soc. 2011, 133, 3570；
Nakamuraら, J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 966；
Patraら, Langmuir 2009, 25, 13852；
ＰＣＴ／ＧＢ２０１２／０５１７８７；
Peyratoutら, Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 3762；
Priestら, Lab Chip 2008, 8, 2182；

Rauwaldら, J. Phys. Chem. 2010, 114, 8606；
Rauwaldら, Chem. Comm. 2011, 47, 6000；
Tamaki Chem. Lett., 1984, 53；
Thebergeら, Angew. Chem. Int. Ed. 2010, 49, 5846；
ＵＳ－２００８／０１９９５１９；
Utadaら, Science 2005, 308, 537；
Waldeck Chem. Rev. 1991, 91, 415；
Wangら, Chemistry of Materials 2008, 20, 4194；
Wuら, Phys. Rev. Lett. 1998, 80, 4092；
Wu Chem. Eur. J. 2009, 15, 11675；
ＷＯ－２００９／０７１８９９；
ＷＯ－２０１３／０１４４５２；
Xiaoら, J. Phys. Chem B2011, 115, 13796；
Xuら, AIChE Journal 2006, 52, 3005；
Yangら, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 8574；
Yangら, Lab Chip 2009, 9, 961；
Yangら, Angew. Chem. 2011, 123, 497；
Zhaら, Adv. Mater. 2002, 14, 1090；
Zhangら, Science 2012, 335, 690；
Zhouら, Electrophoresis 2009, 31, 2。

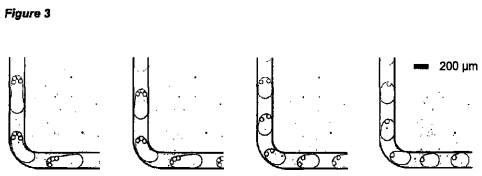
【図１】



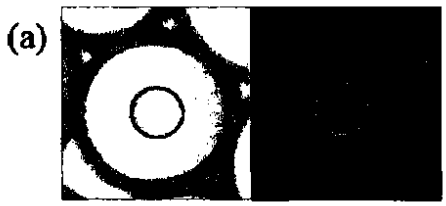
【図２】



【図３】



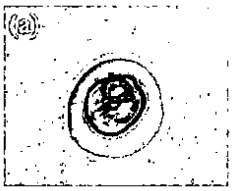
【図４（ａ）】



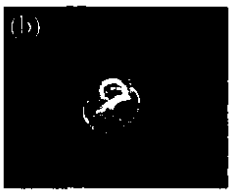
【図４（ｂ）】



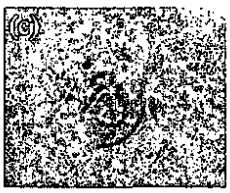
【図５（ａ）】



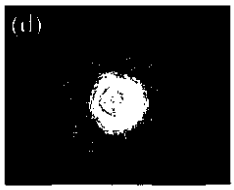
【図５（ｂ）】



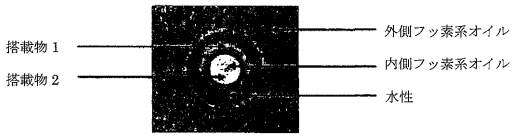
【図５（ｃ）】



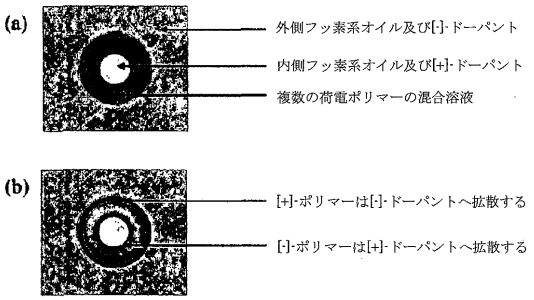
【図５（ｄ）】



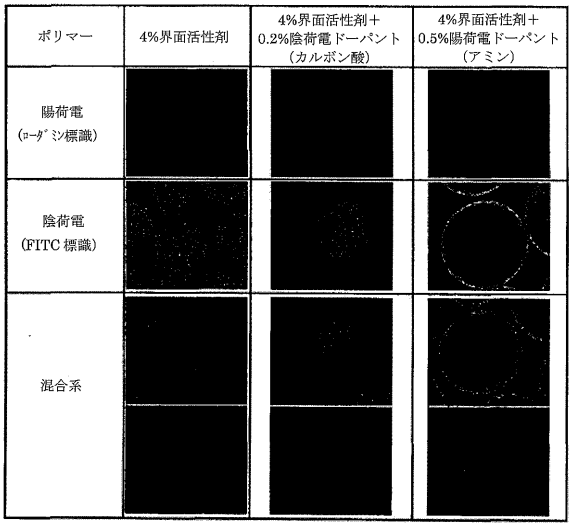
【図６】



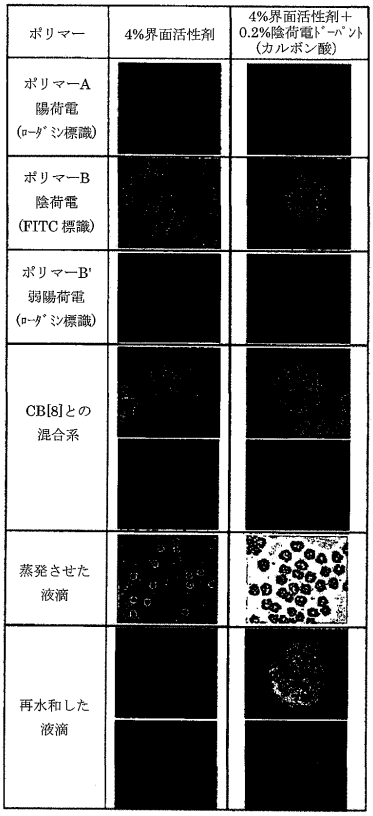
【図７】



【図８】

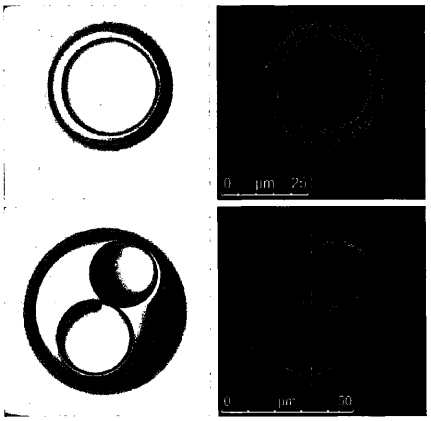


【図９】

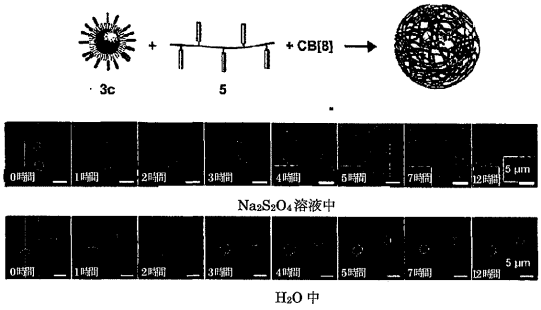


【図１０】

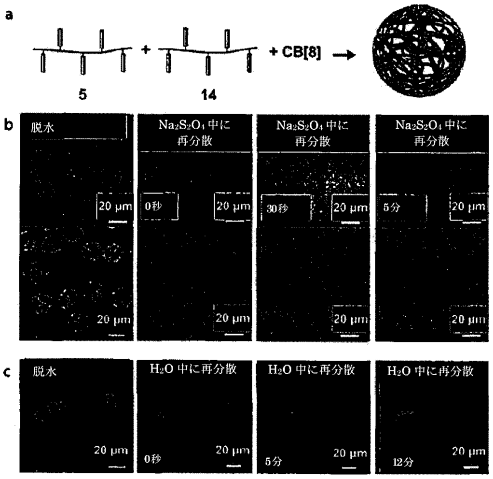
Figure 10



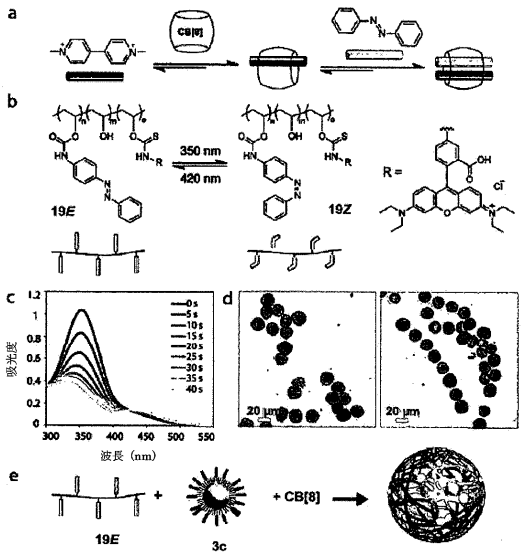
【図１１】



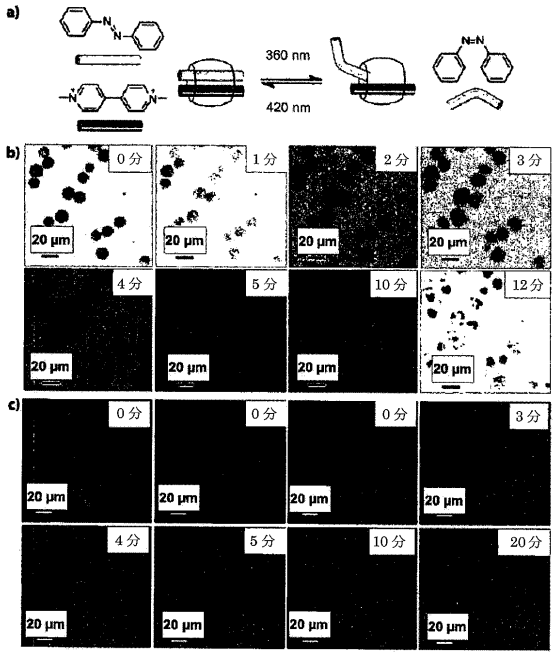
【図１２】



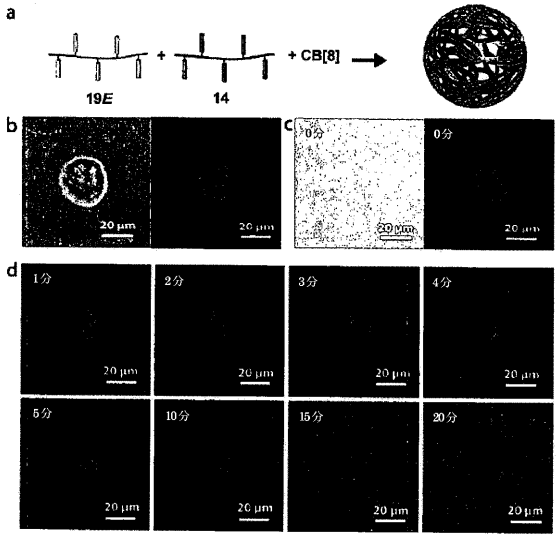
【図１３】



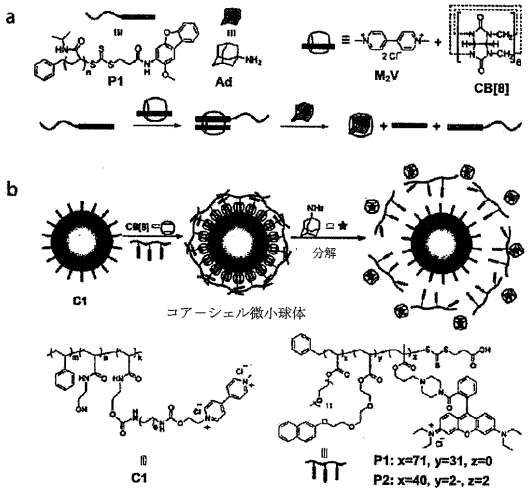
【図１４】



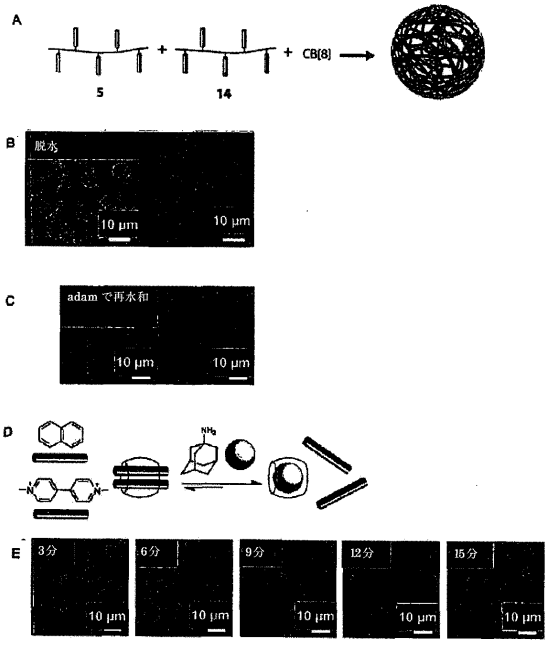
【図１５】



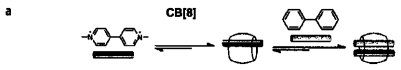
【図１６】



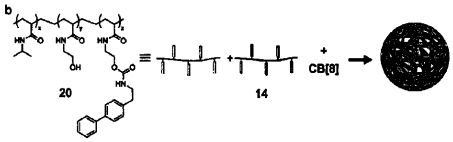
【図１７】



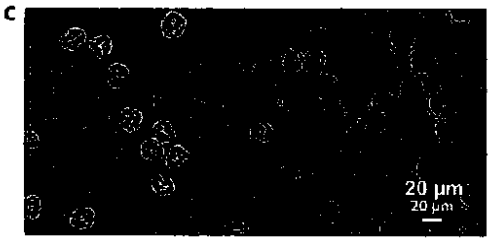
【図１８ａ】



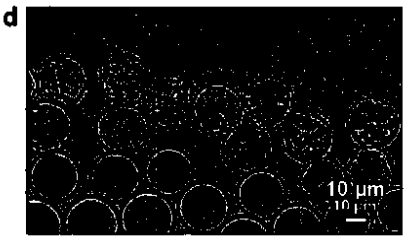
【図１８ｂ】



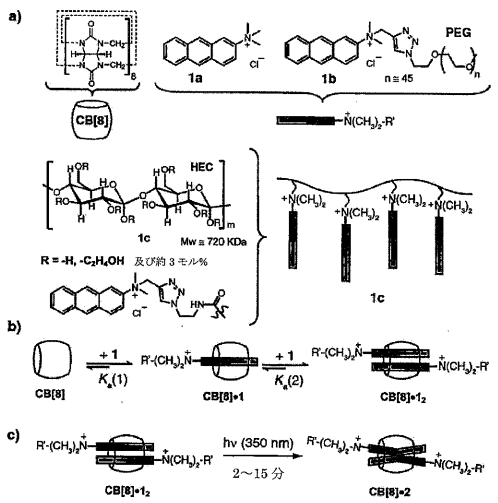
【図１８ｃ】



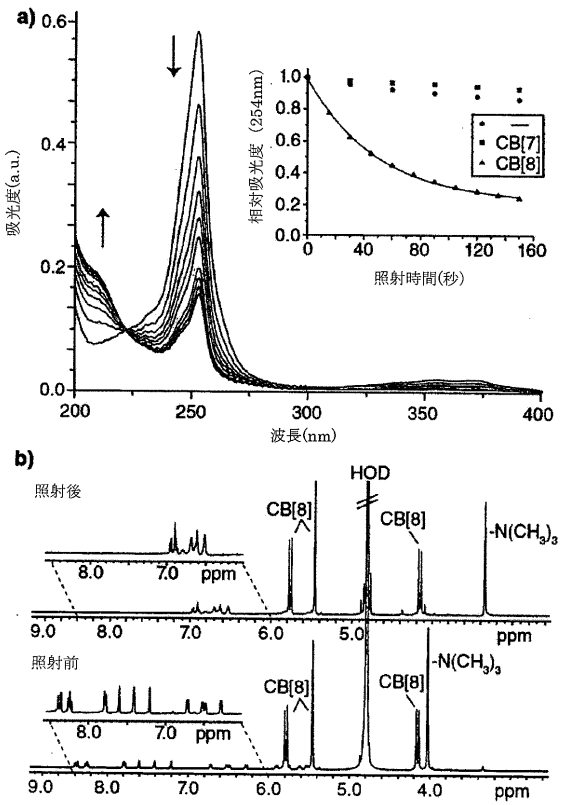
【図１８ｄ】



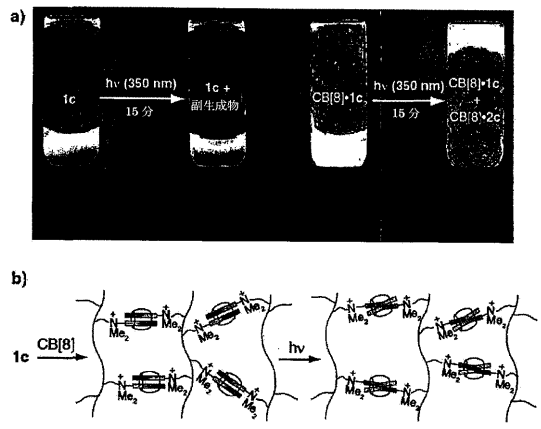
【図１９】



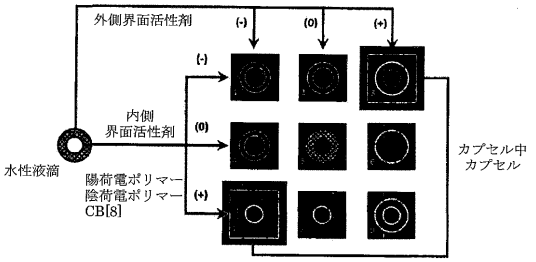
【図２０】



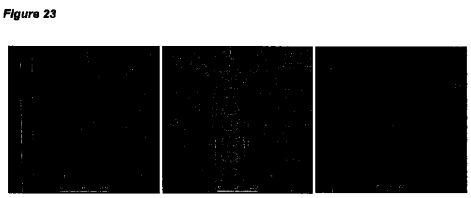
【図２１】



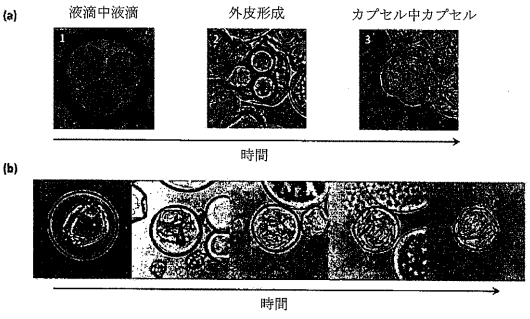
【図２２】



【図２３】



【図２４】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/050259

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C08J3/075 A61K47/48 C08G83/00 B01J13/14
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C08J A61K C08G B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ERIC A APPEL ET AL: "Supramolecular Cross-Linked Networks via Host-Guest Complexation with Cucurbit[8]uril", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, ACS PUBLICATIONS, US, vol. 132, no. 40, 13 October 2010 (2010-10-13), pages 14251-14260, XP009164810, ISSN: 0002-7863 [retrieved on 2010-09-16] the whole document ----- -/--	1-29

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 March 2014	04/04/2014

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Puttins, Udo

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2014/050259

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	OLIVER KRETSCHMANN ET AL: "Switchable Hydrogels Obtained by Supramolecular Cross-Linking of Adamantyl-Containing LCST Copolymers with Cyclodextrin Dimers", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 45, no. 26, 26 June 2006 (2006-06-26) , pages 4361-4365, XP055066091, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.200504539 the whole document	1-29
A	WO 99/64485 A1 (STOCKHAUSEN CHEM FAB GMBH [DE]; BRUHN CHRISTOPH [DE]; HERRMANN EDGAR [] 16 December 1999 (1999-12-16) the whole document	1-29
X,P	WO 2013/014452 A1 (CAMBRIDGE ENTPR LTD [GB]; SCHERMAN OREN ALEXANDER [GB]; COULSTON ROGER) 31 January 2013 (2013-01-31) cited in the application	26-28
A,P	the whole document	1-25,29
A	WO 2011/047870 A1 (PLASTICELL LTD [GB]; CHOO YEN [GB]; JOHNSON CHRISTOPHER JAMES [GB]; OD) 28 April 2011 (2011-04-28) the whole document	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2014/050259

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9964485 A1	16-12-1999	AR 019608 A1	27-02-2002
		AT 251646 T	15-10-2003
		AT 465185 T	15-05-2010
		AU 4370899 A	30-12-1999
		BR 9911077 A	20-02-2001
		CA 2333131 A1	16-12-1999
		DE 19825486 A1	03-02-2000
		DE 59907307 D1	13-11-2003
		DK 1091983 T3	16-02-2004
		EP 1091983 A1	18-04-2001
		EP 1375537 A2	02-01-2004
		ES 2209447 T3	16-06-2004
		NO 20006184 A	05-12-2000
		US 6911572 B1	28-06-2005
		US 2004157989 A1	12-08-2004
		WO 9964485 A1	16-12-1999
WO 2013014452 A1	31-01-2013	NONE	
WO 2011047870 A1	28-04-2011	AU 2010310110 A1	03-05-2012
		CA 2777794 A1	28-04-2011
		CN 102713613 A	03-10-2012
		EP 2491386 A1	29-08-2012
		JP 2013512660 A	18-04-2013
		US 2012270295 A1	25-10-2012
		WO 2011047870 A1	28-04-2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100129311
弁理士 新井 規之
(72)発明者 ジャーン, ジーン
イギリス国ケンブリッジシャー シービー４ ０ディーエス, ケンブリッジ, カウリー・ロード, セント・ジョンズ・イノヴェーション・パーク, ザ・プラチナ・ビルディング, セカンド・フロア, アクドット・リミテッド
(72)発明者 コールストン, ロジャー
イギリス国ケンブリッジシャー シービー４ ０ディーエス, ケンブリッジ, カウリー・ロード, セント・ジョンズ・イノヴェーション・パーク, ザ・プラチナ・ビルディング, セカンド・フロア, アクドット・リミテッド
(72)発明者 パーカー, リチャード
イギリス国ケンブリッジシャー シービー２ １イーダブリュー, ケンブリッジ, レンズフィールド・ロード, ユニバーシティ・オブ・ケンブリッジ, デパートメント・オブ・ケミストリー
(72)発明者 アベル, クリストファー
イギリス国ケンブリッジシャー シービー２ １イーダブリュー, ケンブリッジ, レンズフィールド・ロード, ユニバーシティ・オブ・ケンブリッジ, デパートメント・オブ・ケミストリー
(72)発明者 シャーマン, オレン
イギリス国ケンブリッジシャー シービー２ １イーダブリュー, ケンブリッジ, レンズフィールド・ロード, ユニバーシティ・オブ・ケンブリッジ, デパートメント・オブ・ケミストリー
(72)発明者 ユ, ジイ
イギリス国ケンブリッジシャー シービー２ １イーダブリュー, ケンブリッジ, レンズフィールド・ロード, ユニバーシティ・オブ・ケンブリッジ, デパートメント・オブ・ケミストリー

Ｆターム(参考) 4C076 AA65 EE06 EE26 FF66
4G005 AA01 AB01 AB21 BA01 BB06 BB08 BB09 DA01X DA02X DB05X DB21X DB22X DB24X DB25X DC09Y DC09Z DC11Y DC11Z DC16Y DC16Z DC26Y DC26Z DC41Y DC41Z DC42Y DC42Z DC51Y DC51Z DC62Y DC62Z DD04Y DD04Z DD07Y DD07Z DD12Y DD12Z DD57Y DD57Z DD65Y DD65Z EA01 EA02 EA03 EA04 EA05 EA06 EA08